



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

POSGRADO EN CIENCIAS MÉDICAS

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "EDUARDO LICEAGA"

ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE FGF-23 CON EL PROCESO DE MADURACIÓN DE UNA FÍSTULA ARTERIOVENOSA NATIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL

TESIS

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA

DR. JUAN REYNA BLANCO

TUTOR DE TESIS

Dr. Rafael Valdez Ortiz. Hospital General de México

MIEMBROS DEL COMITÉ:

Dra. Monserrat Pérez Navarro. Hospital General de México

Dr. Carlos Hinojosa. Instituto Nacional de Nutrición

Dra. Silvia Palomo. Centro Médico Nacional siglo XXI

Dr. Héctor Alejandro Pérez Grovas. Instituto Nacional de Cardiología

Ciudad Universitaria, CDMX marzo de 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

Resumen	4
Abstract	5
1. Marco teórico	6
1.1. La enfermedad renal crónica terminal en México	6
1.2. Acceso vascular	7
1.3. Evaluación clínica y mapeo vascular prequirúrgico	10
1.3.1. Examen físico	10
1.3.2. El uso de ultrasonido para mapeo vascular	11
1.3.3. Evaluación arterial	11
1.3.4. Evaluación venosa	12
1.4. Mecanismos de maduración de una FAV	13
1.4.1. Remodelado excéntrico y engrosamiento de la pared	13
1.4.2. Señalización endotelial	14
1.4.3. Remodelado de la MEC	15
1.5. Mecanismos de disfunción de una FAV	16
1.5.1. Efectos hemodinámicos	16
1.5.2. Inflamación	16
1.5.3. Estrés oxidativo	17
1.5.4. Factores de crecimiento	17
1.5.5. Disfunción tardía de una FAV	18
1.5.6. Anormalidades sistémicas	18
1.6. FGF-23 y su relación con la maduración de FAV	18
1.6.1. Características de FGF-23	18
1.6.2. Efectos clásicos de FGF-23	20
1.6.3. FGF-23 en la ERC	21
1.6.4. Evidencia que relaciona FGF-23 con eventos cardiovasculares en la ERCT	23
1.6.5. Evidencia que relaciona FGF-23 con disfunción endotelial en la ERCT	24
2. Planteamiento del problema	26
3. Justificación	27
4. Pregunta de investigación	28
5. Hipótesis	28

6. Objetivos	29
6.1. Objetivo principal	29
6.2. Objetivos específicos	29
6.3. Objetivos secundarios	29
7. Área de estudio	30
7.1. Instituciones participantes	30
8. Implicaciones éticas, legales y económicas	31
9. Pacientes y métodos	32
9.1. Diseño del estudio	32
9.2. Población de estudio	32
9.3. Período de estudio	32
9.4. Criterios de inclusión	32
9.5. Criterios de exclusión	32
9.6. Criterios de eliminación	32
9.7. Procedimientos	33
9.8. Tamaño de la muestra	36
9.9. Análisis estadístico	38
9.10. Definición de las variables	39
10. Resultados	43
10.1 Características basales de la población de estudio	43
10.2 Comparación entre FAV maduras y no maduras	45
10.3 Niveles séricos de cFGF-23 y maduración de FAV	49
11. Discusión	50
12. Conclusiones	56
13. Abreviaturas	57
14. Bibliografía	58

RESUMEN

Introducción: El proceso de maduración de una fístula arteriovenosa (FAV) es complejo y difícil de predecir. Se conoce que los niveles elevados del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) podrían estar relacionados con la disfuncionalidad del endotelio, que a la vez podría influir en la maduración de una FAV. Nuestro objetivo es conocer la asociación entre los niveles séricos de FGF-23 y la maduración de una FAV.

Metodología: Se trata de un estudio de cohorte prospectivo con pacientes a quienes se les realizó una FAV. Las variables analizadas fueron datos demográficos, comorbilidades, medicamentos, causa de la ERC, tiempo en hemodiálisis y niveles de FGF-23 sérico. El desenlace primario fue la maduración ultrasonográfica a las 6 semanas definida por los criterios de Birmingham, que deben comprender todos los siguientes: diámetro >0.4cm y flujo máximo >500mL/min.

Resultados: Se incluyeron 49 pacientes con una media de edad de 48 ± 14 años, el 24% mujeres. La causa más común de ERC fue nefropatía diabética (55%). El 49%, 25%, 10% y 16% fueron FAV braquicefálicas, braquimedianas, braquibasílicas y otras respectivamente. El 39% de las FAV no llegaron a madurar a las 6 semanas. No se identificaron diferencias significativas al comparar de acuerdo con la maduración o no de la FAV en edad, comorbilidades, IMC, número previo de catéteres para hemodiálisis, antecedente de catéter trombosado o infección del catéter, tiempo en hemodiálisis, número de sesiones de hemodiálisis a la semana, diuresis residual, tiempo quirúrgico, hemoglobina, creatinina y concentraciones séricas de calcio o fósforo. Sin embargo, la longitud de la arteriotomía fue mayor en aquellas fístulas que no maduraron con respecto a las que maduraron (7mm vs. 6mm $p= 0.03$). Asimismo, el uso de diurético de asa fue más prevalente en FAV que no maduraron (sin maduración: 73.7% vs. maduración: 43%, $p= 0.03$). Ninguna FAV radio cefálica distal alcanzó la maduración. No se encontró asociación entre los niveles séricos de cFGF-23 y la maduración de las FAVs. Tampoco se identificó correlación entre los niveles séricos de cFGF-23 y el diámetro o flujo de las fístulas a las seis semanas.

Conclusiones: La prevalencia de fracaso en la maduración de las FAV en esta cohorte fue de 39%. El uso de diurético de asa, la mayor longitud de la arteriotomía y las FAV radio-cefálicas distales se asociaron con la no maduración de las FAVs. Los niveles séricos de cFGF-23 no mostraron diferencias entre ambos grupos de estudio, aunque se evidenció un incremento progresivo de los niveles séricos de cFGF-23 en cada grupo hasta las seis semanas. No existe correlación entre los niveles séricos de cFGF-23 y el flujo o diámetro de la FAV a las seis semanas. Se requiere de una población más grande para corroborar estos resultados

ABSTRACT

Introduction: The process of maturation of an arteriovenous fistula (AVF) is complex and difficult to predict. It is known that high levels of fibroblast growth factor 23 (FGF-23) could be related to endothelial dysfunction, which could also influence the maturation of an AVF. Our goal is to know the association between serum levels of FGF-23 and the maturation of an AVF.

Methodology: This is a prospective cohort study with patients who underwent an AVF. The variables analyzed were demographic data, comorbidities, medications, cause of CKD, hemodialysis vintage and serum FGF-23 levels. The primary outcome was ultrasonic maturation at 6 weeks defined by the Birmingham criteria, which most include: diameter more than 0.4 cm and blood flow more than 500 ml / min.

Results: 49 patients with a mean age of 48 ± 14 years were included and 24% were women. The most common cause of CKD was diabetic nephropathy (55%). 49%, 25%, 10% and 16% were brachycephalic, brachymedian, brachybasylic and other AVF respectively. 39% of AVFs did not mature at 6 weeks. No significant differences were identified when comparing the agreement with maturation or not of the AVF in age, comorbidities, BMI, previous number of hemodialysis catheters, history of thrombosed catheter or catheter infection, hemodialysis vintage, number of hemodialysis sessions a the week, residual diuresis, surgical time, hemoglobin, creatinine and serum calcium or phosphorus. However, the length of the arteriotomy was greater in the fistulas that do not mature with respect to the mature fistulas (7 mm vs. 6 mm $p = 0.03$). Likewise, the use of loop diuretics was more prevalent in AVF that did not mature (without maturation: 73.7% vs. maturation: 43%, $p = 0.03$). None of the distal radiocephalic AVF reached maturity. No association was found between serum levels of cFGF-23 and maturation of AVF, nor was the correlation between serum levels of cFGF-23 and the diameter or flow of the fistulas at six weeks.

Conclusions: The prevalence of maturation failure in AVFs in this cohort was 39%. The use of loop diuretics, longer arteriotomy and distal radio-cephalic AVF were associated with non-maturation of AVF. Serum levels of cFGF-23 were not different between the two study groups, although they do show a progressive increase in serum levels of cFGF-23 in each group until six weeks. There is no correlation between serum levels of cFGF-23 and the flow or diameter of the AVF at six weeks. A larger population is required to corroborate these results.

1. MARCO TEÓRICO

1.1. La enfermedad renal crónica terminal en México

La enfermedad renal crónica terminal (ERCT) es un problema de salud pública a nivel mundial. En México contamos con los datos obtenidos del Registro de Diálisis y Trasplante del Estado de Jalisco (REDTJAL) y los reportes del Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal (RLDTR) (1,2) que en 2018 ubicaron a México (representado por el estado de Jalisco) como el tercer país de Latinoamérica con mayor prevalencia de ERCT con una tasa de 1405 personas por millón de habitantes (pmh), por debajo de Puerto Rico y Chile; considerando que en el año 2008, México se encontraba en el quinto lugar de Latinoamérica (con una prevalencia de 700 pmh), este incremento representa prácticamente un 100% a 10 años. En tanto la incidencia de ERCT en los últimos 10 años en México, se ha mantenido relativamente estable con variaciones entre 340 a 430 pmh por año, cifras consideradas entre las más altas del mundo.(3) De acuerdo con el registro de Datos Renales de los Estados Unidos (USRDS, por sus siglas en inglés) en 2008, el estado de Jalisco ocupaba el primer lugar en incidencia de ERCT -por arriba de los Estados Unidos- de un total de 40 países alrededor del mundo.(4)

En México la causa más común de ERCT es la presencia de diabetes mellitus (DM); se estima que aproximadamente el 54-60% de los casos incidentes de ERCT por año se deben a la DM(5,6). De acuerdo con ENSANUT 2016, el 9.4% de la población por arriba de 20 años padece DM, es decir, al menos existen 7,296,000 millones de personas con este padecimiento (7). Sin embargo, analistas sugieren que esta cifra probablemente infraestima la verdadera prevalencia de la DM. Se estima que por cada persona con diagnóstico de DM, existe al menos otra persona que no lo sabe, por lo tanto, se calcula entonces que existen alrededor de 15 millones de personas con DM en México.

De acuerdo con un estudio realizado en Jalisco con 7,689 personas diabéticas en el año 2011, se encontró que el 44% de éstos, tenían algún grado de enfermedad renal crónica

(ERC). Si estos datos los extrapolamos a la población general con DM, se obtendría que al menos 6 millones de personas con DM padecen algún grado de ERC y si de éstos solamente el 2% se encuentran en etapas 4-5 de la clasificación KDIGO, entonces, existen 120 mil personas que pudiesen requerir de tratamiento de reemplazo renal (TRR), únicamente por diabetes, sin tomar en cuenta, las otras causas de ERCT (8). Es decir, si hasta el 60% de los casos incidentes de ERCT se deben a la DM, entonces, existen teóricamente 200 mil personas con ERC en etapas avanzadas (8). En 2015, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) atendió alrededor de 60,000 pacientes en diálisis y se realizaron a nivel nacional 2,859 trasplantes renales lo que alcanzaría una cifra de más de 66,000 pacientes atendidos con ERCT (9). A pesar de que el IMSS provee el 80% de todas las diálisis, aun así, esta cifra está muy por debajo de lo que se espera si consideramos que teóricamente existen 200 mil pacientes que requieren de algún TRR. Asimismo, en el IMSS el 42% de los pacientes bajo tratamiento dialítico se encuentran en la modalidad de hemodiálisis (HD), cifra que se encuentra por debajo de los estándares internacionales donde la HD representa hasta el 80% en países desarrollados.(8)

Por otro lado, con relación a los accesos vasculares, en nuestro país se desconoce la prevalencia del acceso vascular en los programas de hemodiálisis, desde la fístula arteriovenosa nativa (FAV), el injerto arteriovenoso (IAV), hasta los catéteres intravasculares. Con lo anterior, se demuestra que es imprescindible contar con un sistema de registro nacional de enfermedades renales para llevar a cabo acciones y programas que ayuden a contener este problema de salud pública.

1.2. Acceso vascular

Actualmente existen tres modalidades de TRR que comprenden el trasplante renal, diálisis peritoneal y HD. Aquellos que se encuentran en HD se considera obligatorio contar con un adecuado acceso vascular, el cual, puede ser a través de la colocación de un catéter venoso central (CVC), IAV o la realización de una FAV (10). Se considera que el

mejor acceso vascular debe ser duradero, proporcionar flujos sanguíneos adecuados y tener menores tasas de complicaciones (11). Existen muchos estudios que respaldan la realización de una FAV al tener menores tasas de complicaciones, requerir menores intervenciones, menor costo y permeabilidad prolongada. Además, los estudios epidemiológicos han demostrado menores índices de mortalidad con el uso de FAV en comparación con el uso de IAV o CVC (12,13). Por esto en 2006, la National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI por sus siglas en inglés) lanzó el programa "Fistula First Initiative" que establecía un objetivo de 66% de FAV prevalentes en los Estados Unidos (EEUU)(14).

Las tres anastomosis más comúnmente utilizadas son: latero-lateral (más frecuente), término-lateral y término-terminal (menos frecuentes). Las guías recomiendan realizar como primer acceso vascular la fístula radiocefálica, seguida por la braquicefálica y posteriormente la braquibasílica esta última debido a que requiere una transposición quirúrgica (15). En tanto que, en caso de no contar con adecuados vasos, se recomienda un injerto protésico (15). Mientras que los catéteres de preferencia no se recomiendan sino como la última opción (16). Sin embargo, el uso de una FAV conlleva su tiempo ya que debe madurar a una estructura vascular accesible con suficiente flujo y que pueda ser canulada repetidamente para una adecuada diálisis (11). Esta maduración no se logra en un rango que va del 20% al 60% de las veces sin requerir algún procedimiento de salvamento, lo que se conoce como permeabilidad primaria no asistida. (17,18). Para lograr una adecuada maduración K/DIHO propone que la vena tiene que dilatarse y tener un flujo mayor de 600 ml/min, diámetro mayor de 0.6cm, mayor de 6 cm de longitud y no más de 6 mm de profundidad. En tanto que la Universidad de Birmingham realizó un estudio de validación en la que se propusieron criterios ultrasonográficos de maduración. Con un flujo sanguíneo mayor 500 ml/min y un diámetro mayor de 0.4 cm como parámetros a considerar por US para definir maduración; sin embargo, una definición

clínica más precisa es que se pueda utilizar la FAV con dos agujas en más del 75% de las sesiones de hemodiálisis, durante un período al menos de cuatro semanas, con alguna de las siguientes características: cuatro sesiones continuas de HD con flujos medios mayores de 300 ml/min; una medición de Kt/V mayor de 1.4 por sesión; ó un índice de reducción de urea mayor de 70 (16,19). En ocasiones esta maduración puede tardar hasta 12 meses con un promedio de uno hasta cuatro meses. (18)

Actualmente no se sabe con exactitud cuáles son los factores que promueven esta maduración ni los factores que potencialmente intervienen en el fracaso de ésta. Sin embargo se reconoce que se trata de un proceso multifactorial en donde intervienen estresores hemodinámicos, predisposición genética a la vasoconstricción, hiperplasia neointimal, y probablemente moléculas que promueven el estrés oxidativo con la consecuente disfunción endotelial.(20) En el Estudio de Maduración de Fístulas en Hemodiálisis(21) se reportó que las mujeres tuvieron más riesgo de trombosis temprana (OR=2.75, CI95%:1.19–6.38, $p=0.018$); asimismo, aquellas fístulas creadas en el antebrazo tuvieron más probabilidades de trombosis temprana en comparación con las creadas en el brazo (OR 2.8, CI95%:1.05–7.2, $p=0.039$); y también el diámetro arterial (OR=1.52, CI95%:1.02-2.26. $p=0.039$, por cada milímetro más angosta). Es posible que las personas mayores tengan un mayor riesgo de afección vascular periférica. Un metaanálisis de 13 estudios (de cuáles 11 fueron retrospectivos) proporciona la mejor evidencia disponible y muestra que las personas de edad avanzada con FAV radiocefálicas tuvieron una mayor tasa de fracaso primario y una disminución de la permeabilidad (22). Sin embargo, las definiciones de "ancianos" en los estudios incluidos osciló entre 50 y 70 años y la revisión fue específica para las FAV de muñeca. Otros estudios muestran que no existe relación entre las tasas de permeabilidad primaria de las FAVs y la edad. Por lo tanto, el vínculo entre el grado de éxito de maduración de una FAV y la edad es incierto y hasta ahora no es posible obtener conclusiones definitivas (23,24).

Otros estudios mencionan que la presencia de diabetes mellitus, la obesidad, y el menor diámetro venoso son factores de riesgo para no maduración de las FAVs (25,26). Por consiguiente, es de vital importancia una adecuada evaluación preoperatoria y postoperatoria para aumentar las probabilidades de éxito al planear una FAV.

1.3. Evaluación clínica y mapeo vascular prequirúrgico

La evaluación de la arteria y la vena se puede realizar a través del examen físico, ultrasonido Doppler (US Doppler) y angiografía. La planificación y maduración de una FAV depende de múltiples factores, incluyendo la derivación temprana a un nefrólogo por un médico de atención primaria, educación oportuna y aceptación de la enfermedad por parte del paciente, así como la referencia oportuna a un cirujano experto, selección de un sitio ideal para la FAV, evaluación adecuada de las comorbilidades, y seguimiento oportuno en caso de requerirse una intervención endovascular y / o quirúrgica (27).

1.3.1. Examen físico

Durante la evaluación preoperatoria de una FAV no existe un sustituto para una buena historia clínica y un examen físico. La presencia de enfermedad arterial periférica, diabetes mellitus o insuficiencia cardíaca pueden incrementar el riesgo de complicaciones asociadas al acceso (25). Así mismo, se debe indagar sobre la presencia de marcapasos o dispositivos intracardiacos, antecedente de accesos centrales periféricos, intervenciones endovasculares con acceso radial o femoral y número de catéteres intravenosos previos que puedan impactar sobre el sitio de selección. La evaluación arterial consiste en la palpación de los pulsos de las cuatro extremidades, la medición de la presión arterial en ambos brazos, la cual idealmente no debe existir una diferencia mayor de 10mmHg en la presión sistólica y finalmente la prueba de Allen para dilucidar la permeabilidad del arco palmar (27). La evaluación venosa se realiza mejor al colocar un torniquete en el brazo para examinar la vena basílica y cefálica en el antebrazo y el brazo. La presencia de edema unilateral en alguna extremidad y la formación de una red venosa superficial en el

tórax o sobre los hombros pueden indicar estenosis u oclusión venosa central, la cual de confirmarse ameritaría de una evaluación más extensa con angiografía debido a la limitación del US para explorar la circulación venosa central. A pesar de que el examen físico tiene sus limitaciones, debe ser una parte integral durante la planeación de una FAV o IAV. (11,27).

1.3.2. El uso del ultrasonido para mapeo vascular

1.3.2.1. Evaluación arterial

Con la creación de una FAV, la arteria aferente tiende a dilatarse para incrementar el flujo. Sin embargo, el flujo sanguíneo en arterias con paredes calcificadas (común en pacientes con ERCT) que no son capaces de tener una adecuada dilatación y depende principalmente del diámetro de su lumen. Por esta razón, la evaluación arterial debe tener en cuenta tanto el diámetro y la calidad de la pared del vaso. El US en modo B (escala de grises) puede medir con precisión el diámetro arterial y la calidad de la pared del vaso. Un diámetro mayor de 2 mm, con una pared de buena calidad, se considera adecuada para la maduración exitosa de una FAV. Mientras que el uso del US Doppler es útil para medir la permeabilidad y el flujo de la arteria (28).

En la extremidad superior se debe examinar desde la arteria axilar pasando por la arteria braquial, la bifurcación en arteria ulnar y radial hasta lo más distal posible que se pueda crear una FAV que es la arteria radial en la tabaquera anatómica. (29) Aunque aún no están validadas existen otras técnicas que pueden valorar la funcionalidad de la arteria y pueden ser útiles al momento de planificar una FAV. Una de éstas es la hiperemia reactiva que consiste en obtener primero una onda del flujo sanguíneo arterial por US Doppler espectral para luego compararla con una onda obtenida después de que el paciente haya cerrado el puño con una fuerza al menos durante dos minutos. Normalmente, la forma de la onda Doppler debería cambiar de flujo trifásico de alta resistencia a uno bifásico, lo que indica un flujo de baja resistencia. (30) Este efecto está

mediado por el óxido nítrico liberado del endotelio(31). Se sugiere que la falta de una reacción apropiada después de abrir el puño se asocia con mayores tasas de falla primaria de la FAV(32). Así mismo, se sugiere comparar el índice de resistencia (IR) antes y después de la prueba (como una relación del IR con hiperemia reactiva entre el IR en reposo), en donde IR es igual a la diferencia entre la velocidad sistólica máxima con la velocidad diastólica más baja entre la velocidad sistólica máxima. En un grupo de 116 pacientes, la tasa de creación exitosa de FAVs fue mayor para una relación IR que fue menor de 0.70 en comparación con el grupo de pacientes con IR mayor de 0,70 (33).

Otras valoraciones funcionales son la dilatación mediada por flujo (DMF) de la arteria braquial la cual es dependiente del endotelio y la dilatación mediada por nitroglicerina (DMN), la cual es independiente del endotelio. La DMF se realiza midiendo el diámetro de la arteria braquial en reposo, posteriormente se coloca el brazalete del esfigmomanómetro por arriba de la fosa cubital y se infla a una presión suprasistólica (generalmente 50 mmHg por arriba de la presión sistólica) y se mantiene durante 5 minutos, repitiéndose la medición del diámetro braquial al cabo de 55 a 65 segundos luego de desinflar el brazalete (34). La DMN se realiza midiendo el diámetro de la arteria braquial en reposo y nuevamente tres minutos después de la administración de 0.4 mg de nitroglicerina sublingual (34). La DMF y la DMN se calculan como el cambio porcentual en el diámetro arterial desde el estado basal (34). En el HMF Study se observó que tanto la DMF y la DMN en el preoperatorio se asocian positivamente con cambios en el flujo sanguíneo y diámetro de las FAVs a las seis semanas de su creación, sugiriendo que las propiedades funcionales arteriales afectan el desarrollo de una FAV (35).

1.3.2.2. Evaluación venosa

El objetivo es evaluar la anatomía y la permeabilidad del sistema venoso profundo y superficial de las extremidades. Se considera que un diámetro venoso mayor de 2.5 mm es ideal para la planificación de una FAV (29). Es importante prestar especial atención a

la evaluación de la continuidad y el patrón de drenaje de cualquier vena que pueda usarse como el flujo de salida para una FAV, en especial de la vena cefálica y basílica en toda su extensión. La veracidad de los resultados dependerá del estado de distensibilidad de las venas, por lo que se recomienda el uso de torniquete aplicado en la extremidad a examinar. Aunque el US puede proveer información acerca de la permeabilidad del sistema venoso central, la técnica recae en establecer evidencia indirecta a través del patrón de flujo. Si existe una alta sospecha de estenosis o trombosis del sistema venoso central se debe optar por una venografía, angiogramografía y/o angioresonancia (36).

1.4. Mecanismos de maduración de una FAV

1.4.1. La maduración de una FAV depende del remodelado excéntrico y engrosamiento de la pared

Después de la creación de una FAV, la vena es expuesta a un alto flujo y fuerza de cizallamiento, así como a una alta presión y un ambiente con alta concentración de oxígeno lo que conduce a la maduración tanto de la vena eferente como de la arteria aferente. La adaptación de la vena al flujo y la fuerza de cizallamiento requieren de una dilatación por remodelación excéntrica de la pared venosa (Ley de Poiseuille), mientras que el aumento de la presión y la tensión resulta en engrosamiento de la pared (Ley de Laplace). Durante este remodelado adaptativo, los cambios hemodinámicos inducen una señalización endotelial provocando cambios estructurales en las células y en la matriz extracelular (MEC); la presencia de inflamación, factores de crecimiento, y las moléculas de adhesión celular de las 3 capas de la pared venosa (íntima, media y adventicia) intervienen en este proceso que provoca el remodelado (37).

La remodelación excéntrica se piensa que es mediada por el endotelio venoso y la adventicia las cuales censan las fuerzas hemodinámicas e integran estas fuerzas de presión para permitir la adaptación exitosa sin pérdida del área luminal y de la permeabilidad del vaso (37). La expansión del diámetro venoso es un elemento crítico en

el remodelado excéntrico y predice el éxito clínico tanto para IAVs como de FAVs. Estudios han evaluado la dilatación venosa en FAVs reportando un incremento del diámetro promedio que va desde 2.3 - 3.2 mm hasta 5.8 - 6.6 mm a partir del tercer mes después de la creación de la fístula. Estos valores reflejan un aumento del 45% al 86% dentro del primer mes y un aumento de hasta el 179% después de 3 meses, correspondiente a un área transversal promedio de 10-12 mm² para contener la fuerza de cizallamiento ejercida en el vaso(38) .

El engrosamiento de la pared es una adaptación del vaso al incremento de la presión. Este proceso involucra la expansión de todas las capas del vaso a través del depósito de MEC, proliferación celular y migración. Distintos tipos de células están involucradas en el engrosamiento de la pared, incluyendo células de músculo liso, fibroblastos y células madre provenientes de la médula ósea. Los miofibroblastos de la adventicia son críticos para la adaptación venosa al flujo arterial ayudando a mantener la integridad de la pared venosa y en la hemostasia posterior a la creación de la FAV. Los miofibroblastos precursores que residen en la adventicia censan las fuerzas mecánicas abruptas producidas por el flujo arterial para rápidamente ajustar su programa de expresión genómica para ayudar a incrementar la resistencia vascular. Esta respuesta adaptativa incluye la formación de una matriz de microfilamentos contráctiles y sitios de unión extensos de célula-matriz, así como la secreción de metaloproteinasas de matriz (MMP), colágeno, y proteínas de MEC que refuerzan la pared de la FAV(39).

1.4.2. Señalización endotelial

La señalización molecular durante la maduración de una FAV es de vital importancia para entender y controlar la respuesta adaptativa normal de la fístula y la respuesta maladaptativa anormal del fracaso de esta. Inmediatamente después de la creación de una FAV, el flujo arterial elevado resulta en la distensión vascular pasiva y síntesis de óxido nítrico (NO) por las células endoteliales con la subsecuente relajación de las células

del músculo liso vascular, resultando en una vasodilatación aguda. El NO es producido por la enzima sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) y es un potente vasodilatador y molécula de señalización con propiedades antiinflamatorias y antiplaquetario. La eNOS puede contribuir a la respuesta adaptativa de la pared venosa a través de las propiedades ya mencionadas. Tanto la eNOS como la sintasa de óxido nítrico inducible están sobreexpresadas en la FAV y pueden mediar la adaptación; la inhibición de la eNOS resulta en el incremento de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) e IL8, conduciendo a hiperplasia neointimal(37,40). La endotelina-1 (ET-1) es un mediador inflamatorio de vasoconstricción y proliferación endotelial. La expresión de ET-1 está incrementada en la pared venosa y dentro de áreas de hiperplasia neointimal en FAVs así como en el plasma de pacientes con ERCT; ET1 puede mediar el engrosamiento de la pared en respuesta a fuerzas hemodinámicas focales. (37,40)

1.4.3. Remodelado de la MEC

La adaptación venosa de la FAV también depende de la síntesis coordinada, secreción y degradación de la MEC. La familia de las MMP regula el remodelado de la MEC y permite la migración celular a través de la degradación de colágeno y elastina. La actividad de las MMP es estimulada por una gran variedad de factores como el flujo sanguíneo, lesión mecánica, inflamación, y estrés oxidativo. Se ha demostrado que en las FAVs, la MMP-2 y la MMP-9 están sobreexpresadas sugiriendo una participación clave en el proceso de maduración de la fistula (41).

La degradación de la matriz está regulada por las MMP, mientras que el depósito de matriz está regulado por el factor de crecimiento transformante β (TGF- β); el TGF- β es producido por una gran variedad de tipos celulares presentes en la pared venosa, incluyendo células del endotelio, células del músculo liso vascular, y células inflamatorias, las cuales contribuyen significativamente al engrosamiento intimal y medio. TGF- β está

sobreexpresado tanto tempranamente como tardíamente después de la creación de una FAV, y esta expresión correlaciona con la acumulación de MEC (42).

1.5. Mecanismos de disfunción de una FAV

1.5.1. Efectos hemodinámicos

En respuesta a los cambios hemodinámicos generados por la creación de una FAV, ésta debe tener una respuesta adaptativa con remodelado excéntrico e incremento del grosor de la pared. Sin embargo, en el contexto de una vasculopatía preexistente o enfermedad sistémica, una FAV no madurará debido a la presencia de hiperplasia neointimal agresiva o alteraciones en el remodelado excéntrico o ambas (37). Se ha estudiado el efecto hemodinámico del flujo sanguíneo sobre la pared del vaso. Un flujo turbulento puede inducir la expresión selectiva de genes aterogénicos y trombogénicos (pro-oxidantes, proinflamatorios, procoagulantes, y proapoptóticos) en las células endoteliales (43).

1.5.2. Inflamación

En un estado inflamatorio de un ambiente urémico, la lesión generada por la creación de una FAV y la hipoxia local es caracterizada por la presencia de macrófagos CD68+ y linfocitos CD3+. Este infiltrado es más significativo en pacientes con ERCT. Algunas citocinas inflamatorias están sobreexpresadas, tales como la IL6, IL8, TNF- α , MCP-1, y el inhibidor del activador de plasminógeno-1, los cuales se han asociado con disfunción de la FAV (44).

La MCP-1 es una potente quimiocina que juega un papel importante en la aterosclerosis y en otras enfermedades vasculares, a través de la promoción de quimiotaxis de monocitos y macrófagos, además de la activación y migración de células endoteliales con proliferación y migración de células de músculo liso vasculares, e inducción de mediadores procoagulantes. En estudios animales, MCP-1 se incrementa una semana posterior a la creación de una FAV. Aquellos animales knockout para MCP-1 muestran una disminución en la hiperplasia neointimal(45).

1.5.3. Estrés oxidativo

Aquellos pacientes con ERCT presentan inflamación sistémica y estrés oxidativo, a su vez, los cambios hemodinámicos y el daño local al crear una FAV puede incrementar aún más el daño por estrés oxidativo en la pared de la FAV. El estrés oxidativo y el daño generado estimulan la síntesis y secreción de especies reactivas de oxígeno, que en consecuencia, activan varias vías de señalización mismas que regulan distintos procesos, tales como, la migración y proliferación de las células de músculo liso vascular así como la activación latente de MMP que potencialmente modula aspectos del remodelado venoso.

1.5.4. Factores de crecimiento

Numerosos factores de crecimiento y citocinas juegan un papel importante durante el proceso de maduración de una FAV, particularmente al regular las vías que controlan la síntesis, secreción, y degradación de la MEC y a través del control de la proliferación y migración celular (46).

La inflamación local con infiltrado monocítico en la FAV incrementa la expresión de TGF- β 1 e IGF-1. El TGF- β 1, a pesar de sus propiedades antiinflamatorias, conduce al depósito de MEC, y potencialmente puede contribuir a la trombosis de la FAV. El TGF- β se expresa dentro de FAV estenóticas y correlaciona con áreas de depósito de MEC; así mismo se ha demostrado que también activa la transición de fibroblastos al fenotipo de miofibroblastos. Los miofibroblastos a su vez son el mayor componente celular encontrado en fístulas estenosadas al producir proteínas de la MEC y MMP. La expresión sostenida de TGF- β evita la desaparición de los miofibroblastos y conduce al desarrollo de hiperplasia neointimal (46,47). Otros factores de crecimiento que participan en la maduración de la FAV son IGF-1, VEGF, PDGF y FGF, de este último hablaremos a detalle más adelante.

1.5.5. Disfunción tardía de una FAV

Aunque una FAV madura tolera adecuadamente los flujos establecidos en las sesiones de HD, en el contexto de uremia, otras anormalidades sistémicas, el daño local debido a la configuración de la anastomosis y las punciones repetidas, podrían predisponer la disfunción eventual de una FAV madura. El desarrollo de una hiperplasia neointimal empeora con el tiempo, típicamente conduciendo a estenosis de la FAV. Esta disfunción usualmente requiere de tratamiento intervencionista o revisión quirúrgica para mantener el acceso funcional (37).

1.5.6. Anormalidades sistémicas

La presencia de ERCT con uremia, inflamación sistémica, disfunción endotelial, alteraciones lipídicas, hiperparatiroidismo e hiperfosfatemia pueden predisponer a estenosis y a un remodelado concéntrico de la pared venosa después de la creación de una FAV.

La uremia incrementa la inflamación y el estrés oxidativo. Este estrés oxidativo está incrementado aún más con la HD, lo que condiciona la activación de los fagocitos, liberación de radicales libres de oxígeno, lipoperoxidación, y por último, depleción de los antioxidantes protectores del paciente. Asimismo, la uremia afecta la función endotelial, resultando en un estado protrombótico e incrementando la tendencia para la arteriopatía urémica calcificante(48).

1.6. FGF-23 y su relación con la maduración de las FAV

1.6.1. Características de FGF-23

Recientemente se han asociado los niveles séricos de FGF-23 con la mortalidad cardiovascular, la inflamación sistémica y la disfunción endotelial por lo que convierte a FGF-23 en un blanco interesante para la maduración de las FAVs (49). Los factores de crecimiento fibroblástico (FGFs) comprenden una familia de polipéptidos que comparten una región central que contienen aproximadamente 120 residuos de aminoácidos

altamente conservados, con regiones variables en los residuos N- y C-terminales. La región central contiene una estructura en β -trébol compuesta de hebras- β y bucles plegados. En base al análisis filogenético, se conocen 7 subfamilias de FGFs humanos que han sido identificados. La familia de FGF-19 se compone de tres proteínas (FGF-19, FGF-21, FGF-23) las cuales ejercen diversas funciones fisiológicas. Esta subfamilia contiene en su estructura un puente disulfuro que está ausente en las otras subfamilias. Este puente disulfuro tienen la capacidad de estabilizar la estructura atípica de β -trébol, la cual difiere de otras estructuras β -trébol fundamentales de las regiones homólogas centrales de otras subfamilias de FGF. Este cambio conformacional puede explicar por qué FGF-19 y FGF-23 tienen una baja afinidad por la heparina y por consiguiente ser distribuidos en el torrente sanguíneo para mediar sus funciones sistémicas (función endócrina). En contraste con otras subfamilias de FGF que se unen a sulfato de heparina presentes en la superficie celular de algunas células secretoras, resultando en su captura y explicando su función parácrina (50).

El FGF-23 es una proteína de 251 aminoácidos (PM 26kDa) sintetizado y secretado por células del hueso, principalmente osteoblastos. Se compone de un péptido señal amino terminal, seguido de una región central homóloga a toda la familia de FGFs y una secuencia extendida carboxi terminal la cual es única comparada con otros miembros de la familia de FGF. Actualmente existen dos tipos de ensayos para medir FGF-23 y ambos son de tipo ELISA. Uno detecta el péptido completo intacto (forma activa) al unirse a la región N y C-terminal y se reporta en pg/mL; mientras que el otro, detecta únicamente la porción C-terminal, es decir, detecta simultáneamente el péptido completo y el péptido aislado o procesado (forma inactiva) y usualmente se reporta en RU/mL. Hasta el presente no está clara la relación que existe entre ambas mediciones y cuáles son los rangos normales en diferentes poblaciones (51).

1.6.2. Efectos clásicos de FGF-23

Los efectos clásicos de FGF-23 están mediados por su unión a los receptores de FGF (FGFR). Esta unión es específica debido a la presencia del correceptor klotho que aumenta la afinidad entre FGF-23 y su receptor. La expresión de klotho se limita a ciertos tejidos, sobre todo al túbulo contorneado distal, y en menor medida a las glándulas paratiroides y pituitaria, las células sinoauriculares del corazón, la placenta, el músculo esquelético, la vejiga, la aorta, el páncreas, el testículo, el ovario y el colon. La distribución limitada de klotho transmembranal explica las acciones fisiológicas restringidas de FGF-23 a estos tejidos de forma clásica. Existen 4 tipos de FGFR; sin embargo, FGF-23 es el que presenta una mayor afinidad en presencia de klotho a los receptores FGFR 1c, FGFR 3c y FGFR 4 (50).

La función primaria de FGF-23 es endócrina participando en la homeostasis de fósforo y calcio, junto con la hormona paratiroidea (PTH) y la 1,25-dihidroxitamina D. En el riñón, la unión de FGF-23 a receptores heterodiméricos, comprendidos por FGFR y Klotho, incrementan la excreción urinaria de fósforo al disminuir la expresión de los cotransportadores de fósforo en el túbulo contorneado proximal (NaPi2a y NaPi2c). El FGF-23 también inhibe la 1α hidroxilasa (codificada por la CYP27B1), que convierte 25-hidroxitamina D a su forma biológica activa 1,25-dihidroxitamina D y estimula la 24-hidroxilasa (codificada por CYP24A1), misma que acelera la inactivación de 1,25-dihidroxitamina D y la degradación de 25-hidroxitamina D. Ambos efectos disminuyen las concentraciones circulantes de 1,25-dihidroxitamina D y como consecuencia disminuye la absorción intestinal de calcio y en menor grado la absorción intestinal de fósforo. El FGF-23 también inhibe directamente la secreción de PTH, la cual indirectamente contribuye a la supresión de 1,25-dihidroxitamina D, debido a que PTH constituye el estímulo primario para la 1α -hidroxilasa. Sin embargo, es probable que este

efecto sea superado por la supresión del calcio sérico impulsado por FGF-23, lo que potencialmente estimulará la producción de PTH (49).

Por otra parte, los niveles de calcio, PTH y 1,25 dihidroxivitamina D incrementan los niveles circulantes de FGF-23. Aunque los niveles elevados de fósforo son generalmente citados como un estímulo adicional de la producción de FGF-23, la evidencia directa en la literatura es limitada (51). Los estudios in vitro de cultivos de osteocitos y osteoblastos, no han demostrado efectos directos del fósforo extracelular en la expresión ó secreción de FGF-23, excepto ante la presencia de 1,25-dihidroxivitamina D en el sistema (51).

1.6.3. FGF-23 en la ERC

Muchos estudios han demostrado que los niveles de FGF-23 están elevados en la ERC en contraste con individuos sanos (52). Resultados similares han sido observados en estudios de población pediátrica con ERC (53). Aunque el estadio de ERC en la que los niveles de FGF-23 se elevan significativamente difieren entre varios estudios. Se sabe que los niveles de FGF-23 se correlacionan estrechamente con los niveles elevados de fósforo sérico y aumento de la fracción excreción de fósforo, así como disminución de la eTFG y de los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D, de forma independiente a la eTFG. Esto último sugiere que es la inhibición de FGF-23, más que la pérdida de masa renal, el principal mecanismo de la reducción de los niveles de 1,25-dihidroxivitamina D en enfermedad renal crónica (50).

En el estudio prospectivo “Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC)” se estudiaron a 3,879 participantes con ERC entre estadios 2-4 (54). Los niveles de cFGF-23 estuvieron elevados en la mayoría de los pacientes, incremento que fue más prevalente que la elevación de PTH ó del fósforo sérico en todos los estadios de ERC.

En pacientes con ERCT en diálisis, los niveles de FGF-23 se elevan a través del tiempo y generalmente alcanzan niveles hasta por más de 1000 veces sobre los valores normales (55). Aunque algunos estudios sugieren que los fragmentos C-terminal de FGF-23 se

acumulan en la ERCT, otros reportan que prácticamente todos los niveles circulantes de FGF-23 son biológicamente intactos (56). Análisis que usan kits de ELISA para FGF-23 intacto confirman niveles elevados de FGF-23 intacto en pacientes con ERCT. Esto es probable que se deba a una combinación de un incremento en la producción ósea de FGF-23 y disminución en la degradación, pero el aclaramiento por el riñón o la diálisis no parecen contribuir significativamente a los niveles circulantes. De hecho, se desconocen los mecanismos de como FGF-23 es removido de la circulación, así como en donde y mecanismos de degradación (56,57).

Los niveles de FGF-23 se reducen rápidamente en aquellos pacientes con trasplante renal con función integra del injerto renal; sin embargo, los niveles elevados de FGF-23 en el período temprano del postrasplante contribuyen a la hipofosfatemia en este periodo(58).

Entre los aspectos que menos se comprenden, pero quizás críticamente importantes de la biología de FGF-23 son aquellos factores que propician que los niveles de FGF-23 se eleven a principios de la ERC (50). Se ha propuesto que FGF23 aumenta como una respuesta compensatoria apropiada a la retención de fósforo debido a la excreción renal alterada o debido a la expresión renal reducida de klotho lo que favorece una resistencia a FGF-23. Sin embargo, los niveles de FGF-23 se elevan con frecuencia en la ERC temprana, aunque, los estudios de equilibrio clásicos no han encontrado evidencia alguna de un balance positivo de fósforo. Se sugiere que la ERC es un estado primario de exceso de FGF-23 que reduce los niveles séricos de fósforo y la expresión de klotho. Esto último puede ocurrir a través del efecto de FGF-23 en la disminución de 1,25-dihidroxitamina D, el cual a su vez se conoce como un estimulante para la expresión de klotho (59). Se han propuesto hipótesis del exceso temprano de FGF-23 en la ERC, incluso antes que la elevación de PTH o de fósforo, en donde existe un defecto en el hueso que de alguna forma estimula la producción de FGF-23 directamente. Aunque la producción de FGF-23

en el hueso no se encuentra elevada tal y como se ha demostrado en modelos animales de ERC con niveles séricos elevados de FGF-23 (60). En contraste biopsias de hueso humano han demostrado un incremento en la producción de FGF-23 en estadios tempranos de ERC. De confirmarse, se debería poner especial atención en los osteocitos como un sitio probable de detección de niveles de fósforo en el organismo (61). Es importante enfatizar que aunque los niveles reducidos de klotho no contribuyen al incremento inicial de FGF-23 en ERC, la reducción progresiva de la expresión de klotho claramente juega un papel crítico en la ERC. En las glándulas paratiroideas, la reducción de la expresión de klotho junto con la disminución de la expresión de FGFR induce resistencia a la inhibición de FGF-23 que contribuye a la coexistencia de elevación secundaria de FGF-23 y PTH en la ERC. Además, la deficiencia de klotho ha sido implicada en la patogénesis de calcificación vascular, que es un factor de riesgo importante para mortalidad en la ERC (49).

1.6.4. Evidencia que relaciona FGF-23 con eventos cardiovasculares en ERCT

Diversos estudios han relacionado los niveles elevados de FGF-23 con eventos cardiovasculares. En 149 pacientes con una eTFG media de 36 ml/min /1.73 m², el cFGF23 elevado se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización coronaria, carotídea o de extremidades inferiores, amputación de extremidades inferiores o muerte (62). En el estudio HOST, los niveles de cFGF23 elevados se asociaron fuertemente con un mayor riesgo de infarto de miocardio, amputación o accidente cerebrovascular (63).

En un análisis de 833 participantes del estudio "Heart and Soul" que reclutaron predominantemente pacientes sin ERC (22% tenían eTFG <60 ml/min/1.73m²) con antecedentes de enfermedad coronaria, la mediana de cFGF23 fue relativamente normal (43 RU /mL), pero aquellos con niveles más altos se asocian de forma independiente con

más riesgo de muerte y desarrollo de infarto de miocardio, evento cerebrovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva (64).

Los niveles elevados de FGF-23 también se asocian de manera constante con hipertrofia ventricular izquierda (HVI), que es un mecanismo importante de insuficiencia cardíaca congestiva y arritmia y un conocido factor de riesgo de mortalidad en ERC. Por lo tanto, la HVI es un mecanismo biológico plausible para explicar el vínculo entre el FGF-23 y el mayor riesgo de mortalidad. Varios estudios transversales en poblaciones con ERCT y sin ERCT han demostrado que los niveles elevados de FGF-23 se asocian independientemente con un mayor índice de masa ventricular izquierda y una mayor prevalencia de HVI (65)

1.6.5. Evidencia que relaciona FGF-23 con la disfunción endotelial en ERCT

Como ya se mencionó, los niveles elevados de FGF-23 han sido asociados con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares especialmente en la ERC, observándose que los niveles séricos de FGF23 se incrementan substancialmente de 10 a 1000 veces. Además, existe evidencia clínica que sugiere que los niveles séricos de FGF23 se correlacionan con el deterioro de la función vascular (66). *Mi Yilmaz et al.*, encontraron que los niveles séricos de FGF-23 se asocian con disfunción vascular en pacientes con ERC estadio 3-4; aquellos pacientes que presentaron niveles de FGF-23 superiores a la mediana tuvieron una TFG más baja, así como una disminución en la vasodilatación mediada por flujo de forma significativa (67).

Debido a su rol en la mineralización, FGF-23 está clínicamente asociado a la calcificación vascular, aterosclerosis, alteraciones en la vasorreactividad, y rigidez arterial. Además, recientemente se ha descrito la existencia del sistema FGF-23/Klotho en el tejido vascular de pacientes con enfermedad coronaria (previamente solo se había descrito la presencia de este sistema en riñón, paratiroides, plexo coroideo, intestino, ovario, testículo, próstata

y nodo sinoatrial) por lo que se enfatiza la importancia de FGF-23 a nivel del endotelio vascular (44).

En cuanto a la relación entre los niveles séricos de FGF-23 y la maduración de las FAV solamente existen dos estudios en la literatura con resultados contradictorios. Zonhy *et al.*, encontraron mediante un estudio transversal que aquellos pacientes con historia de trombosis de FAV presentaban niveles más elevados de FGF-23, comparados con aquellos pacientes que nunca habían presentado alguna trombosis de la misma (68). Por otro lado, en el estudio del grupo de HFM (69) se midieron las concentraciones séricas de FGF-23, PTH, calcio, fósforo y metabolitos de la vitamina D durante el preoperatorio en 562 pacientes sometidos a la creación quirúrgica de una FAV en las extremidades superiores. También se obtuvieron segmentos venosos adyacentes a la porción de la vena utilizada para la anastomosis, las cuales fueron procesadas para medición de HNI, calcificación y deposición de colágeno en la pared medial. Los resultados obtenidos en este estudio sugirieron que las concentraciones séricas de los metabolitos minerales medidos (incluido FGF-23) no se asociaron significativamente con las principales características histológicas de las venas en pacientes sometidos a la creación de una FAV, o con la falla en la maduración de una FAV. Una limitación del estudio previo fue que solamente hicieron una medición en el tiempo. Se requieren de más estudios para conocer si existe una relación entre los niveles de FGF-23 y la disfunción de una FAV.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se considera que la fistula arteriovenosa nativa es el acceso vascular de elección en paciente con ERC. Es importante que la FAV tenga un proceso de maduración vascular, con el cual técnicamente, el acceso alcanzaría una adecuada funcionalidad clínica. Se han identificado factores que intervienen en el proceso de maduración vascular, sin embargo, en todos ellos destaca la importancia de tener un adecuado endotelio vascular. Por otro lado, se reconoce el efecto negativo que el FGF-23 tiene con la función endotelial y calcificación vascular. Recientemente se identificó que niveles elevados de FGF-23 se asocian con del desarrollo de trombosis de la FAV. Sin embargo, a pesar del efecto que el FGF-23 sugiere tener con el endotelio vascular, se desconoce hasta ahora, cual podría ser la asociación entre el FGF-23 y el proceso de maduración de una FAV.

3. JUSTIFICACIÓN

La ERCT es un problema de salud pública en México cuyo tratamiento es la TRR. Para el caso de la hemodiálisis se necesita de un acceso vascular adecuado que tenga las mínimas complicaciones asociadas, permita un adecuado flujo y tolere una canulación repetida. Esto se logra a través de la creación y maduración de una FAV. Actualmente las guías y consensos recomiendan como acceso vascular de elección para hemodiálisis a la FAV en un proyecto denominado "Fistula First". Actualmente en el Hospital General de México se realizan más de ochenta fistulas al año en pacientes con ERCT. Conocer los niveles séricos de FGF-23 potencialmente asociados con el proceso de maduración de las FAVs, permitiría en un futuro, desarrollar líneas de investigación que involucre el estudio de FGF-23, Klotho y receptores de FGF-23 en los procesos de daño endotelial y maduración de fistulas arteriovenosas.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación que existe entre los niveles séricos de cFGF-23 y el fracaso en la maduración de fístulas arteriovenosas nativas en pacientes con enfermedad renal crónica terminal?

5. HIPÓTESIS

Si concentraciones séricas elevadas de FGF-23 se asocian con una disfunción del endotelio vascular, *entonces*, cifras séricas altas de FGF-23 se asociarían con un incremento de hasta 10%, en el riesgo de fracaso en el proceso de maduración de las fístulas arteriovenosas evaluadas por ultrasonido a las seis semanas de seguimiento.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo principal

- Conocer la asociación entre los niveles séricos de FGF-23 con el fracaso en la maduración de una fistula arteriovenosa nativa.

6.2 Objetivos específicos

- Determinar el porcentaje de fracaso en el proceso de maduración de una FAV
- Determinar los valores séricos de FGF-23 de forma basal, a las dos y seis semanas de seguimiento.
- Definir por curvas ROC un punto de corte asociado de los niveles de FGF-23 con el fracaso en la maduración de las fistulas.
- Conocer la asociación de FGF-23 con los parámetros ultrasonográficos en la evaluación de las fistulas.

6.3. Objetivos secundarios

- Conocer variables demográficas, bioquímicas, quirúrgicas y clínicas asociadas con el fracaso o el éxito en la maduración de las fistulas.

7. ÁREA DE ESTUDIO

Clínico – Epidemiológico

7.1. Instituciones participantes

- Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
 - Departamento de Nefrología
 - Departamento de Cirugía Vascular
 - Departamento de Genética

8. IMPLICACIONES ÉTICAS, LEGALES Y ECONÓMICAS

Este protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General de México con número de registro **DI/18/105-B/03/066**.

La participación del paciente inició desde el momento de la recolección de datos, la realización de una cirugía (la cual estuvo programada por su servicio tratante) y posteriormente la revisión del acceso vascular por medio de ultrasonido y la toma de muestras sanguíneas a las 2 y 6 semanas posteriores.

Es importante enfatizar que los riesgos a los que el paciente se encontró expuesto estuvieron relacionados al proceso de toma de muestras sanguíneas, como lo es el sangrado y dolor después de la punción de las venas; las complicaciones de la cirugía fueron independientes a la realización del estudio, ya que los investigadores de este protocolo no tuvieron alguna toma de decisiones para la indicación de la cirugía.

Antes de incluir a cualquier paciente a este protocolo se le explicó con detalle el fin de éste y se les otorgó consentimiento informado el cual fue avalado por el Comité de Ética.

El protocolo contó con recursos federales del Hospital General de México.

No existen conflictos de interés que declarar en el presente estudio.

9. PACIENTES Y MÉTODOS

9.1. Diseño del estudio

Estudio de cohorte (observacional, prospectivo, analítico y longitudinal)

9.2. Población de estudio

Se identificarán e invitarán a participar a aquellos pacientes con diagnóstico de ERC en tratamiento de sustitución renal o en pre-diálisis candidatos a la realización de una FAV como acceso vascular en el Hospital General de México.

9.3. Período de estudio

Del 16 de septiembre de 2018 al 15 de noviembre de 2019

9.4. Criterios de inclusión

- Pacientes con ERC en prediálisis o en hemodiálisis y quienes tengan programada la realización de una FAV
- Edad \geq 18 años de edad y $<$ de 75 años de edad
- Aquellos pacientes que acepten la realización del estudio y firmen el consentimiento informado

9.5. Criterios de exclusión

- Pacientes programados para IAV
- Pacientes que requieran \geq 2 tiempos quirúrgicos para la realización de una FAV
- Pacientes que hayan tenido una FAV previa
- Pacientes con alguna trombofilia o lupus eritematoso generalizado

9.6. Criterios de eliminación

- Pacientes que no completen las fases del estudio.
- Trasplante renal antes completar las 6 semanas de seguimiento

9.7. Procedimientos

- Identificación y reclutamiento de los participantes
- Valoración de elegibilidad y firma de consentimiento informado
 - Se registraron datos clínicos, demográficos y de laboratorio: edad, género, escolaridad, estado civil, ocupación, tabaquismo, enfermedades crónicas degenerativas (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica, neumopatías crónicas, enfermedad arterial periférica, evento cerebral vascular, cáncer, enfermedad reumatológica), uso de medicamentos (iECAs, ARA, calcio antagonistas, alfa bloqueadores, beta bloqueadores, diuréticos, EPO, aspirina, hipolipemiantes), causa de la ERC, peso, talla, IMC, tiempo en HD, número de CVC, tiempo en DP, número de catéteres peritoneales, diuresis residual, infecciones asociadas al uso de CVC, antecedente de trombosis y laboratoriales prequirúrgicos (hemoglobina, leucocitos, plaquetas, creatinina sérica, urea, glucosa sérica)
- Toma de muestras prequirúrgicas y registro de variables transquirúrgicas
 - Previo al procedimiento quirúrgico se tomó una muestra sanguínea de 5mL en tubo morado que contiene EDTA para la determinación de cFGF-23 y 5mL más en tubo amarillo para la determinación de 25-hidroxivitamina D y hormona paratiroidea (PTH). Las muestras sanguíneas se centrifugaron inmediatamente a 3000 rpm durante 5 minutos, se extrajo el plasma y se almacenaron a -80°C hasta su estudio
 - Anestesia: volumen de lidocaína
 - Tiempo quirúrgico: tipo de FAV, anatomía de la anastomosis, longitud de la aterotomía, duración de la cirugía, sangrado, volumen de heparina administrada, presión arterial al inicio y al final de la cirugía, presencia de

thrill postoperatorio y valoración subjetiva de la calidad de la cirugía por parte del cirujano

- Seguimiento
 - Posterior a la creación de la FAV se realizó un estudio ultrasonográfico a las seis semanas donde se midieron flujos, diámetro y profundidad
 - Se determinaron niveles séricos de cFGF-23 a las 2 y 6 semanas posteriores al procedimiento quirúrgico mediante ELISA
 - El desenlace primario fue el fracaso en la maduración valorada por ultrasonido a las seis semanas de acuerdo con los criterios de la Universidad de Alabama Birmingham (diámetro de la vena ≥ 0.4 cm y flujo ≥ 500 mL/min)
- Kit para la determinación de cFGF-23
 - Se utilizó el siguiente kit: Human FGF-23 (C-Term) ELISA de Quidel.
 - Se trata de un kit de ELISA de segunda generación para la medición de FGF-23 en medios de cultivo celulares o en plasma. Contiene 2 tipos de anticuerpos policlonales de cabra para la detección de epítomos dentro de la porción carboxilo terminal (C-Term) de FGF-23. Un anticuerpo se biotinila para la captura y el otro anticuerpo se conjuga con la enzima HRP “horseradish peroxidase” para la detección. Estos anticuerpos se unen tanto a la molécula intacta como a los fragmentos carboxilo terminales de FGF-23 humano.
 - Se procesaron las muestras de acuerdo con las especificaciones del fabricante

- Determinación de cFGF-23
 - Preparación de los reactivos: 6 para la curva estándar (0 RU/mL, 17 RU/mL, 45 RU/mL, 147 RU/mL, 445 RU/mL, 1400 RU/mL), 2 controles, anticuerpo de trabajo (1:1 Biotina/HRP) y muestras de plasma sanguíneo.
 - Placa de ELISA sensibilizada con estreptavidina.
 - Dilución de los reactivos estándar con 1 mL de agua desionizada excepto el reactivo blanco (0 RU/mL) que se diluyó en 2 mL.
 - Los controles se diluyeron en 1 mL de agua desionizada.
 - Las muestras de plasma sanguíneo se diluyeron inicialmente a 1:4 con agua desionizada; sin embargo, de acuerdo con la absorbancia inicial se realizaron diluciones hasta 1:20.
 - Anticuerpo de trabajo: Ac de captura (biotinilado) + Ac de detección (HRP) se preparó a una concentración 1:1.
 - En cada pozo se colocaron 100mcL de reactivo estándar, control o muestra sanguínea (según correspondiera) + 50mcL de anticuerpo de trabajo.
 - Se cubrió la placa con Parafilm y Aluminio.
 - Incubación en reposo durante 12 horas.
 - En el día 2 se removió el contenido de la placa y se realizaron 5 lavados consecutivos con solución preparada del buffer de washing.
 - Con la placa vacía, se adicionaron 150mcL del sustrato (TMB/H₂O₂) en cada pozo y se dejó en incubación por 10 minutos.
 - Se realizó una lectura inicial con el espectrofotómetro para ELISA a 620nm.
 - Se adicionó la solución de “Stop” (H₂SO₄ 1M) en cada pozo y se dejó en incubación por 1 minuto antes de realizar una segunda lectura a 450nm.

9.8. Tamaño de la muestra

De acuerdo con Zonhy et al. (68), en su estudio transversal:

TABLE 2. FGF-23 level and PON1 lactonase activity in serum of healthy subjects and chronic HD patients with thrombosed and non-thrombosed native AV fistulas using non-parametric Kruskal–Wallis test

Groups	Normal (n= 38)	All HD Patients (n= 83)	HD patients with thrombosed AV fistulas (n= 48)	HD patients with non-thrombosed AV fistulas (n= 35)
<i>FGF-23 level (RU/mL)</i>				
Mean rank	19.5	121.48	139.72	96.57
Range	31.6–84.3	791.4–7693.6	927.5–7693.6	791.4–2623.1
Median	53.1	1903.2	2300.8	1397.5
chi-square = 103.151, <i>P</i> < 0.001*				

Comparison by Mann–Whitney *U* test.

FGF-23 was significantly increased, while PON1 lactonase was significantly decreased in HD patients compared with controls (*Z* = -8.807, and -8.559, respectively; *P* < 0.001* for the two parameters).

FGF-23 was significantly increased, while PON1 lactonase was significantly decreased in HD patients with thrombosed AV fistulas compared with patients with non-thrombosed AV fistulas (*Z* = -3.463, *P* = 0.001 for FGF-23; *Z* = -3.095, *P* = 0.002 for PON1 lactonase).

**P* value is significant.

Donde: *Z* = -3.463, *N* = 83 pacientes

$$r = \frac{|z|}{\sqrt{n}} \quad r = \frac{|3.463|}{\sqrt{83}} \quad r = 0.38$$

El coeficiente de correlación *r* = 0.38 equivale a una *d* de Cohen de 0.82 y *f* de 0.41

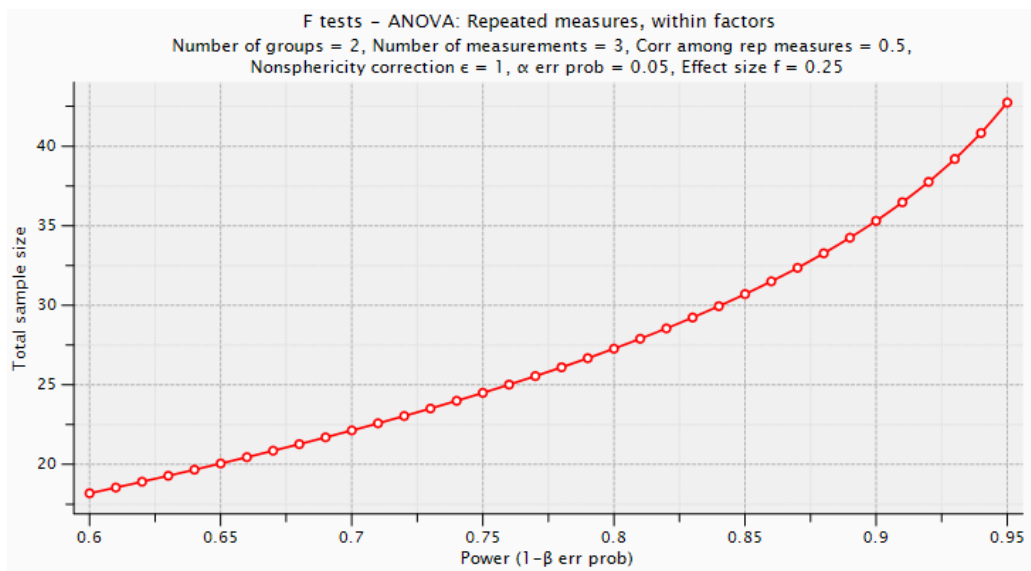
Effect Size	<i>r</i>	0.38
<i>d</i>	0.8216	
<i>r</i>	0.38	
η^2	0.1444	
<i>f</i>	0.4108	
Odds Ratio	4.4383	
Number Needed to Treat (NNT)	2.2792	

Usando el programa GPower 3.1 para el cálculo de muestra para medidas repetidas y tomando en cuenta los siguientes parámetros: tamaño del efecto *f* de 0.41, poder de 0.95, error α de 0.05, 2 grupos y 3 mediciones por paciente se obtiene una muestra total de 18 pacientes.

Input Parameters		Output Parameters	
Determine =>	Effect size f	0.41	Noncentrality parameter λ
	α err prob	0.05	Critical F
	Power (1- β err prob)	0.95	Numerator df
	Number of groups	2	Denominator df
	Number of measurements	3	Total sample size
	Corr among rep measures	0.5	Actual power
	Nonsphericity correction ϵ	1	

Sin embargo, decidimos tomar un valor más bajo de f (0.25) que equivale a una d de Cohen de 0.5 (tamaño del efecto moderado) y con los mismos parámetros previos quedando nuestro cálculo de muestra final de la siguiente manera:

Input Parameters		Output Parameters	
Determine =>	Effect size f	0.25	Noncentrality parameter λ
	α err prob	0.05	Critical F
	Power (1- β err prob)	0.95	Numerator df
	Number of groups	2	Denominator df
	Number of measurements	3	Total sample size
	Corr among rep measures	0.5	Actual power
	Nonsphericity correction ϵ	1	



Se obtuvo un tamaño de muestra total de 44 pacientes tomando en cuenta un tamaño del efecto f de 0.25, un poder estadístico de 0.95 y error α de 0.05.

9.9. Análisis estadístico

Se describió la distribución de las variables. Para las variables no paramétricas, se reportaron como medianas y rangos intercuartiles y se compararon con la prueba de U de Mann Whitney (maduración vs no maduración). Las variables cualitativas se reportaron como valor absoluto y porcentaje y se compararon mediante prueba chi-cuadrada o prueba exacta de Fisher según sea el caso. Se realizó prueba de Friedman para comparar los niveles de FGF23 en cada grupo.

De acuerdo con la literatura se determinó que las concentraciones séricas de PTH y 25-OH vitamina D previos al procedimiento quirúrgico son variables que pueden influir en las concentraciones séricas de cFGF-23 por lo que es importante ajustar los valores obtenidos de cFGF-23 con los valores iniciales de PTH y vitamina D. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS 23.

9.10. Definición de las variables

Variables	Definición operacional	Tipo de variable, escala y unidad de medida
Edad	Intervalo transcurrido entre la fecha de nacimiento y la realización del estudio.	Cuantitativa discreta. Unidad de medida: años
Sexo	Características biológicas que definen a un ser humano como mujer u hombre.	Cualitativa nominal dicotómica Unidad de medida: hombre/mujer
Escolaridad	Nivel máximo de estudios	Cualitativa ordinal Unidad de medida: analfabeta, primaria, secundaria, carrera técnica, preparatoria, licenciatura y posgrado
Estado civil	Condición de una persona en el orden social	Cualitativa nominal Unidad de medida: soltero, casado, unión libre, divorciado, viudo
Ocupación	Se refiere a su estado laboral al momento del estudio	Cualitativa nominal Unidad de medida: empleado, jubilado, hogar, desempleado, otro
Tabaquismo	Fumar cigarro de nicotina. Índice tabáquico: Se define como el cociente del número de cigarros al día por el número de años de fumador entre 20.	Cualitativa nominal dicotómica. Presente o ausente. En caso de fumar se medirá el índice tabáquico que es una variable continua medida en paquetes/año
Diabetes Mellitus	Enfermedad que se caracteriza por resistencia a la insulina. Se revisará expediente y se realizará exploración e interrogatorio	Cualitativa nominal dicotómica. Presente o ausente
Hipertensión arterial.	Enfermedad caracterizada por aumento de la fuerza o presión que lleva la sangre y que ejerce contra las paredes de las arterias. Se revisará el expediente, electrocardiograma, ecocardiograma (en caso de tenerlo), exploración e interrogatorio	Cualitativa nominal dicotómica. Presente o ausente
Cardiopatía isquémica	Enfermedad cardíaca caracterizada por una alteración entre la demanda de oxígeno y flujo sanguíneo	Cualitativa nominal dicotómica. Presente o ausente

	coronario generalmente ocasionado por una placa de ateroma. Se revisará electrocardiograma de base, ecocardiograma (en caso de tenerlo), expediente clínico e interrogatorio	
Enfermedad vascular periférica	Se refiere a la presencia o historia de enfermedad de los vasos arteriales en las extremidades inferiores secundario a una alteración entre la demanda de oxígeno y flujo sanguíneo, generalmente ocasionado por placas de ateroma o tromboembolia. Se revisará expediente y se realizará exploración e interrogatorio.	Cualitativa nominal dicotómica. Presente o ausente
Medicamentos	Se interrogará acerca del uso actual de los siguientes medicamentos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA), antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA2), β 2 antagonistas, calcioantagonistas, aspirina, diuréticos de asa, tiazidas, insulina y eritropoyetina (EPO)	Cualitativa nominal dicotómica. Presente o ausente
Etiología de la ERC	Se refiere a la condición primordial que originó la ERC. Se indagará acerca de nefropatía diabética, nefropatía infiltrativa, hipoplasia renal, enfermedad hipertensiva asociada al embarazo, infecciones de vías urinarias recurrentes, poliquistosis renal, urolitiasis, obstructiva, nefritis lúpica, glomerulonefritis primaria o idiopática	Cualitativa nominal Presente o ausente
Índice de masa corporal (IMC)	Se define como el cociente de dividir el peso del paciente en kilogramos sobre el cuadrado de la estatura en metros. Clasifica al paciente en bajo peso (<18.5), peso normal (18.5-24.9), sobrepeso (25-29.9) y obesidad (>30)	Cuantitativa continua Unidad de medida: kg/m ² o Cualitativa ordinal si se usa la clasificación del peso (bajo, normal, sobrepeso u obesidad)
Diuresis residual	Se refiere a la diuresis que presenta el paciente a lo largo de 24 horas en	Cuantitativa continua Unidad de medida: mL

	el momento del estudio	
Número de accesos vasculares previos	Se refiere a la cantidad de accesos vasculares mediante los cuales recibió el paciente sesiones de HD previos a la creación de la FAV	Cuantitativa discreta Unidad de medida: número de accesos
Tiempo en HD	Se refiere al tiempo medido en meses desde que el paciente inició con HD hasta la creación de la FAV	Cuantitativa continua Unidad de medida: meses
Infecciones asociadas al catéter venoso	Se refiere al número de infecciones del catéter a través del cual se hemodializa el paciente	Cuantitativa discreta Unidad de medida: número de eventos
Trombosis del catéter venoso	Se refiere al número de eventos en los cuales disfuncionó el catéter de HD secundario a trombosis	Cuantitativa discreta Unidad de medida: número de eventos
Estudios de laboratorio	Se registrarán los siguientes estudios: hemoglobina, creatinina sérica, urea, leucocitos, plaquetas, sodio, cloro, potasio, fósforo, calcio, glucemia, hormona paratiroidea y 25-hidroxi vitamina D. Todos tomados antes de la creación de la FAV	Cuantitativas continuas Unidad de medida: se especificará en cada análisis de acuerdo con las unidades utilizadas por el laboratorio central del Hospital General de México
Tipo de fístula	Se registrará el tipo de FAV realizada durante la cirugía: fístula radio cefálica en tabaquera anatómica, fístula radiocefálica distal, fístula braquicefálica, fístula braqui-mediana, fístula braquibasílica y fístula braqui-comunicante posterior	Cualitativa nominal
Anastomosis	Se refiere a la localización de la anastomosis: termino-terminal, termino-lateral, latero-lateral	Cualitativa nominal
Uso de heparina y lidocaína	Se registrará el volumen de lidocaína utilizada como anestesia local y el volumen de heparina administrada durante la manipulación de la vena	Cuantitativas continuas Unidad de medida: mL
Longitud de la aterotomía	Se refiere a la longitud de la incisión en la arteria para realizar la anastomosis con la vena	Cuantitativa discreta Unidad de medida: mm

Tiempo quirúrgico	Se refiere al lapso del tiempo desde la incisión en la piel hasta el cierre primario	Cuantitativa continua Unidad de medida: minutos
Presión arterial en el transoperatorio	Se registró la presión arterial al inicio y al final del tiempo quirúrgico	Cuantitativa discreta Unidad de medida: mmHg
Presencia de thrill post-operatorio inmediato	Se palpará la presencia de thrill en el sitio de la FAV inmediatamente al término de la cirugía	Cualitativa dicotómica Presente o ausente
Sangrado transquirúrgico	Se registró el volumen de sangrado durante la cirugía	Cuantitativa discreta Unidad de medida: mL
cFGF-23 sérico	Se trata de un factor de crecimiento fibroblástico. Es sintetizada por los osteocitos y osteoblastos ejerciendo sus funciones al unirse a los receptores de FGF (FGFR1, 2, 3 o 4), siendo la proteína Klotho quien establece la especificidad a los receptores al funcionar como correceptor. Se encuentra asociado de forma proporcional al grado de nefropatía crónica. (Ver introducción)	Cuantitativa continua Unidad de medida: RU/mL Principal variable independiente
Maduración ultrasonográfica	De acuerdo con los criterios de Birmingham una FAV está madura cuando cumple con todos los siguientes criterios medidos por USG Doppler: <ol style="list-style-type: none"> 1. Flujo de al menos 500mL/min 2. Diámetro venoso de la FAV de al menos 0.4cm 	Cualitativa nominal dicotómica Éxito o fracaso Variable dependiente

10. RESULTADOS

10.1. Características basales de la población de estudio

Durante el periodo de estudio (Del 16 de septiembre de 2018 al 15 de noviembre de 2019) se evaluaron 55 pacientes. Seis pacientes fueron eliminados y al final cuarenta y nueve pacientes completaron las seis semanas de seguimiento (**Figura 1**).

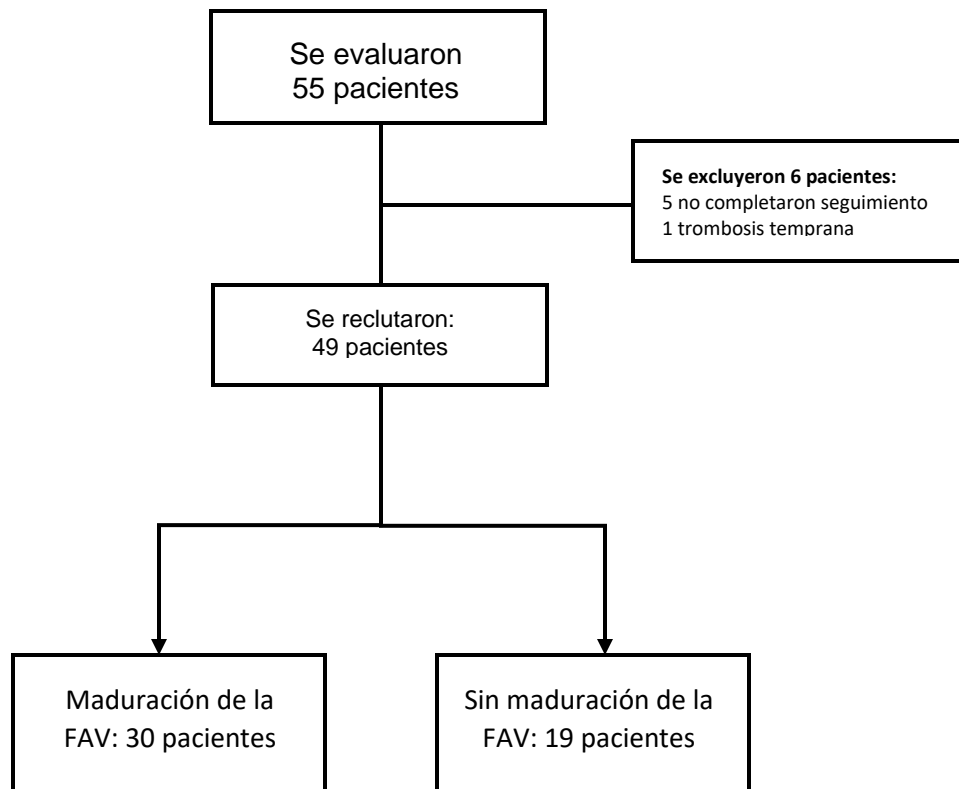


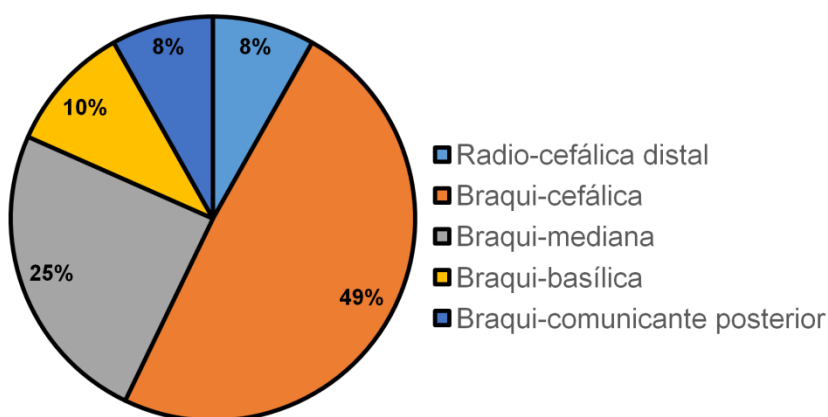
Figura 1. Flujograma de pacientes reclutados para el estudio. Se evaluaron 59 pacientes, de los cuales 55 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Se eliminaron cinco pacientes por no completar las semanas de seguimiento y un paciente por trombosis asociada al procedimiento quirúrgico. Cuarenta y nueve pacientes completaron el seguimiento de los cuales 30 cumplieron criterios ultrasonográficos de maduración vascular.

La edad promedio del total de la población fue de 48.2 ± 14.2 años y el 75.5% fueron hombres. El 61% tuvo historia de tabaquismo y 59% y 92% presentaban diabetes mellitus e hipertensión respectivamente (**Tabla 1**). Las causas más frecuentes de ERCT fueron la

nefropatía diabética en 55% y en un 41% de la población no se identificó una etiología específica.

El tiempo de espera antes de la creación quirúrgica de una primera FAV fue de una mediana de 10 meses (ICT 7-18 meses). Durante este lapso, 48 pacientes se encontraban en HD a través de un CVC y 1 paciente en prediálisis. El 30% de los pacientes en HD ya había presentado al menos una infección asociada a catéter y 22% una trombosis del acceso vascular. El 85% de los pacientes en HD recibían al menos de 1 a 2 sesiones por semana.

La FAV más frecuentemente realizada fueron la braqui-cefálica en el 49%, seguida de la braqui-mediana, la braqui-basílica, la braqui-comunicante posterior y la radio-cefálica distal en el 25%, 10%, 8% y 8% respectivamente (**Figura 2**).



Tipo de FAV	Total (49)	Maduración (n=30)	No Maduración (n=19)	Valor P
FAV radio-cefálica distal (%)	4 (8.2)	0 (0)	4 (100)	0.01
FAV braqui-cefálica (%)	24 (49)	15 (62.5)	9 (37.4)	0.85
FAV braqui-mediana (%)	12 (24.5)	10 (83.3)	2 (16.7)	0.07
FAV braqui-basílica (%)	5 (10.2)	2 (40)	3 (60)	0.30
FAV braqui-comunicante posterior (%)	4 (8.2)	3 (75)	1 (25)	0.55

Figura 2: En la parte superior se muestra una imagen en pastel de las frecuencias de fistulas realizadas en los pacientes reclutados. Con predominio de la fistula braquicefálica en 49%, seguida de la fistula braquimediana en el 25% de los casos. En la parte inferior se muestra una tabla de la comparación entre las diferentes FAV de acuerdo con la maduración.

10.2. Comparación entre FAV maduras y no maduras

La maduración ultrasonográfica de las FAVs se alcanzó en el 61.3% de los pacientes. Aquellas fístulas que maduraron presentaron una mediana de flujo de 772 mL/min y un diámetro de 7mm; en tanto que las fístulas que no maduraron presentaron una mediana de flujo de 249 mL/min y un diámetro de 6mm a las 6 semanas. La tabla 1 presenta una comparación de los parámetros ultrasonográficos entre los pacientes con y sin maduración de la fistula. No se observaron diferencias estadísticas significativas entre el género, la edad, el IMC, el antecedente de tabaquismo, la presencia de diabetes o hipertensión arterial sistémica, tiempo en HD previo a la cirugía, sesiones de HD a la semana, número de accesos vasculares, eventos previos de trombosis o infecciones asociadas a catéter.

En cuanto al uso de fármacos, solamente se identificó que el consumo de diurético de asa fue más frecuente en el grupo que no presentó una maduración ultrasonográfica respecto a los que maduraron (sin maduración: 73.7% vs. maduración: 43%, $p= 0.03$), el análisis univariado mostró una OR de 3.66 (95% IC de 1.02-1278 $p= 0.04$). Con respecto a las variables transoperatorias, la longitud de la arteriotomía fue mayor en aquellas fístulas que no maduraron con respecto a las que maduraron (7mm vs. 6mm $p= 0.03$), el análisis univariado mostró una OR de 1.74 por cada mm (95% IC de 1.07-2.84 $p=0.02$). La presencia del thrill dentro de los primeros 30 minutos de finalizar la cirugía no fue distinto entre ambos grupos; sin embargo, de las tres fístulas que no presentaron thrill posterior a las tres horas de su construcción, no maduraron. Asimismo, de las cuatro fístulas radio-cefálicas distales que se realizaron ninguna presentó maduración ultrasonográfica. El tiempo quirúrgico, el tipo de anastomosis, el volumen de sangrado y la presión arterial perioperatoria tampoco mostraron diferencia entre grupos.

Tabla 1. Comparación entre FAV con maduración y sin maduración

	Total N= 49	Maduración N= 30	Sin maduración N= 19	Valor P
Demografía y comorbilidades				
Edad (años; media [DE])	48.2 (14.2)	46.7 (15)	50.6 (13)	0.36
Mujeres (%)	12 (24.5)	5 (16.7)	7 (36.8)	0.11
Hombres (%)	37 (75.5)	25 (83.3)	12 (63.1)	0.11
IMC (kg/m ² ; mediana [ICT])	22.9 (20.5-25.7)	22.9 (20.8-26.0)	22.9 (20.9-25.9)	0.63
Peso seco (kg, mediana [ICT])	58 (51-71.7)	60 (53.5-72.7)	53 (48.5-66)	0.14
Historia de tabaquismo (%)	30 (61.2)	20 (66.7)	10 (52.6)	0.32
Diabetes mellitus (%)	29 (59.2)	19 (63.3)	10 (52.6)	0.45
HAS (%)	45 (91.8)	28 (93.3)	17 (89.4)	0.63
Medicamentos				
iECA (%)	1 (2)	1	-	-
ARA2 (%)	17 (34.7)	12 (40)	5 (26.3)	0.32
β-bloqueador (%)	3 (6.1)	2	1	-
Calcio antagonista (%)	41 (83.7)	25 (83.3)	16 (84.2)	0.63
α-bloqueador (%)	7 (14.3)	3 (10)	4 (21.1)	0.40
Diurético de asa (%)	27 (55.1)	13 (43.3)	14 (73.7)	0.037
Insulina (%)	12 (24.5)	6 (20)	6 (31.6)	0.35
Estatina (%)	3 (6.1)	2	1	-
Diuresis residual (mL; mediana [ICT])	250 (10-1000)	350 (10-1000)	225 (40-525)	0.87
Acceso vascular				
Tiempo en HD (meses; mediana [ICT])	10 (7-18)	10 (7-17)	10 (7-23)	1.00
HD/semana (sesiones; mediana [ICT])	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	0.55
Total de CVC para HD (#; mediana [ICT])	2 (1-2)	2 (1-2.5)	2 (1-2)	0.36
Infecciones asociadas a CVC (%)	15 (30.6)	11 (36.7)	4 (21.1)	0.24
Trombosis de CVC (%)	11 (22.4)	7 (23.3)	4 (21.1)	0.85
Laboratorios				
Hemoglobina (g/L, mediana [ICT])	9.4 (8.3-10.3)	9.2 (8.1-10.3)	9.5 (8.9-10.8)	0.48
Creatinina (mg/dL, mediana [ICT])	9.9 (6.5-11.3)	10.1 (7.7-11)	7.3 (6.1-13.2)	0.46
Urea (mg/dL, media [ICT])	123.5 (90-165)	128.4 (90.7-162)	117.6 (87-170.9)	0.96
Glucosa (mg/dL, media [ICT])	89.5 (82-111)	89 (81.5-105)	90 (86-119)	0.47
Calcio (mg/dL, media [DE])	8.8 (0.83)	8.7 (0.95)	9 (0.60)	0.26
Fósforo (mg/dL, media [DE])	5.14 (1.43)	5.12 (0.90)	5.19 (2.04)	0.88
Variables quirúrgicas				
TAS inicial (mmHg; media [DE])	156.6 (24.9)	158.2 (28.2)	154.1 (19.2)	0.55
TAD inicial (mmHg; media [DE])	85 (13.3)	84.4 (13)	85.7 (13.9)	0.74
TAS final (mmHg; media [DE])	149.2 (23.2)	146.3 (23.9)	153.7 (22)	0.28
TAD final (mmHg; media [DE])	82 (13.8)	80.5 (13.9)	84.2 (13.7)	0.36
Tiempo quirúrgico (minutos; media [DE])	87.1 (23.1)	88.9 (24.5)	84.3 (21.2)	0.51
Arteriotomía (mm; mediana [ICT])	6 (5-7)	6 (5-7)	7 (6-8)	0.031
Volumen de heparina (mL; media [DE])	49 (27.8)	46.9 (26.1)	52.1 (30.7)	0.53
Sangrado (mL; mediana [ICT])	10 (8-17.2)	10 (8-20)	10 (6-10)	0.074
Thrill a los 30 minutos (%)	39 (81.3)	24 (82.8)	15 (78.9)	0.74
Thrill a las 3 horas (%)	46 (93.9)	30 (100)	16 (84.2)	0.053
Evaluación ultrasonográfica				
Flujo (mediana; mL/min [ICT])	611.5 (300-804)	772.5 (633.5-1184)	249 (146-321.7)	<0.0001
Diámetro (mediana; mm [ICT])	6.7 (6-7.2)	7 (6.2-7.2)	6 (4.5-7.3)	0.03

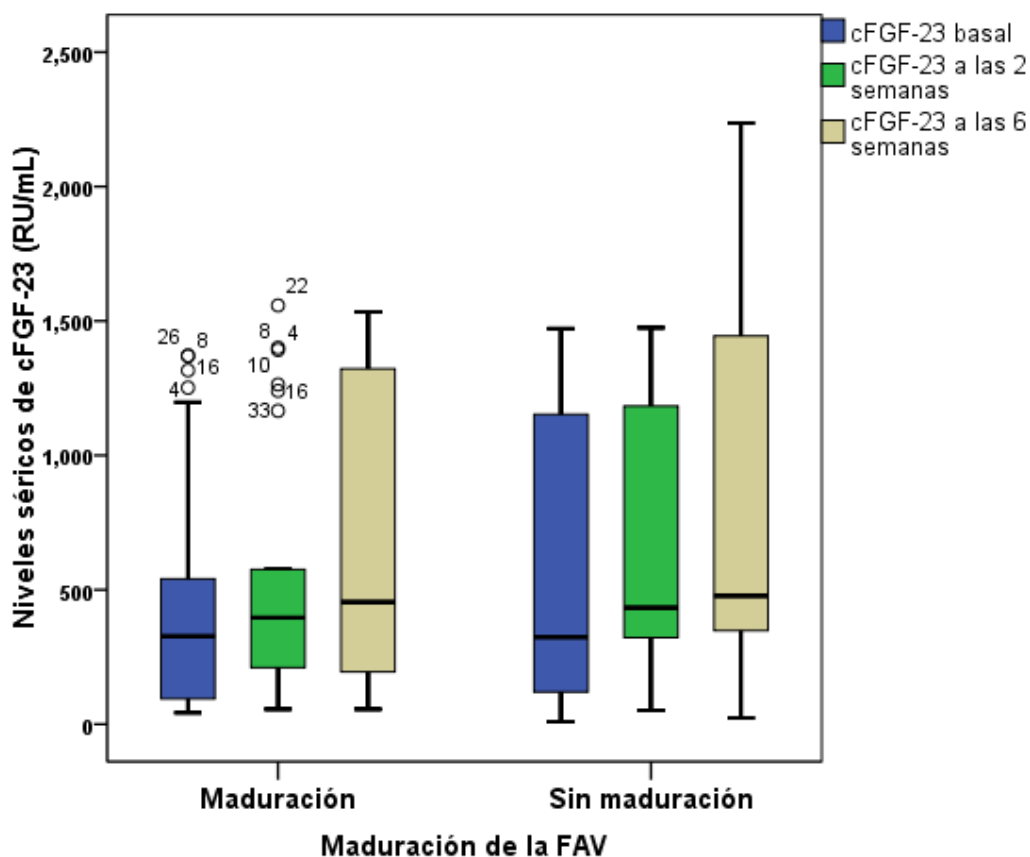
Los datos son presentados como medianas y rangos intercuartiles (ICT) o como medias y desviaciones estándares (DE). Se realizó comparación de medias con T de Student y comparación de medianas con U de Mann Whitney. Las variables cualitativas se compararon con la prueba de Chi cuadrado; IMC índice de masa corporal, HAS hipertensión arterial sistémica, iECA inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARA2 antagonistas de los receptores de angiotensina tipo 2, HD hemodiálisis, CVC catéter venoso central, FAV fístula arteriovenosa nativa, PAS presión arterial sistólica, PAD presión arterial diastólica.

10.3. Niveles séricos de cFGF-23 y maduración de FAV

La mediana de los niveles séricos basales de cFGF-23 en el grupo que maduró fueron de 327 RU/mL (rango: 100.8-686.8 RU/mL), mientras que en el grupo que no maduró fueron de 327.4 RU/mL (rango: 120-1212.2 RU/mL), sin diferencia estadística significativa. A las dos semanas, la mediana en el grupo que maduró fue de 407.5 RU/mL (rango: 240.4-870.7 RU/mL) y de 464.6 RU/mL (rango: 321.7-1224.1 RU/mL) en el grupo que no maduró de igual forma sin diferencia estadística significativa. Mientras que al final del seguimiento la mediana de cFGF-23 fue de 451.4 RU/mL (rango: 155.3-1322.2 RU/mL) en tanto, en el grupo que maduró fue de 477.1 RU/mL (rango: 310.2-1458.4 RU/mL) en el grupo que no maduró sin diferencia estadística significativa entre grupos. Un análisis de los valores séricos de cFGF-23 intragrupal reveló una elevación estadísticamente significativa de los niveles de cFGF-23, en ambos grupos de forma (**Figura 3**).

El análisis de correlación entre los niveles séricos de cFGF-23 y el diámetro de la FAV (cFGF-23 basal – diámetro, $r = -0.15$ $p = 0.30$; cFGF-23 a las seis semanas – diámetro, $r = -0.15$ $p = 0.33$) y entre los niveles séricos de cFGF-23 y el flujo sanguíneo de la FAV (cFGF-23 basal – flujo, $r = -0.16$ $p = 0.28$; cFGF-23 a las seis semanas – flujo, $r = -0.02$ $p = 0.88$) no mostró correlación positiva o negativa de forma significativa (**Figura 4**). Por otro lado, la correlación entre porcentaje de dilatación de la arteria braquial (DMF) con los niveles séricos de cFGF-23 tampoco significancia estadística.

El análisis mediante curva ROC no logró establecer un punto de corte de niveles séricos de cFGF-23 con adecuada sensibilidad y/o especificidad para discriminar aquellas FAV que logaran una maduración ultrasonográfica.



Niveles séricos de cFGF-23	Maduración N=30	Sin maduración N=19	Valor P
Basal (mediana; RU/mL [ICT])	327 (100.8-686.8)	327.4 (120-1212.2)	0.44
2 semanas (mediana; RU/mL [ICT])	407.5 (240.4-870.7)	464.6 (321.7-1224.1)	0.44
6 semanas (mediana; RU/mL [ICT])	451.4 (155.3-1322.2)	477.1 (310.2-1458.4)	0.54
Valor de P	<0.0001	0.024	

Figura 3: En la parte superior se muestra una gráfica entre la maduración de las fístulas y los niveles séricos de cFGF2-23 en los diferentes tiempos (basal, 2 semanas y 6 semanas posteriores a la construcción de la FAV). En la parte inferior se muestra una tabla comparativa donde se observa que no hubo diferencias estadísticamente significativas intergrupales (maduración vs sin maduración) con respecto a los niveles séricos de cFGF-23. Sin embargo, sí hubo diferencias intragrupalas en ambos grupos (maduración y sin maduración).

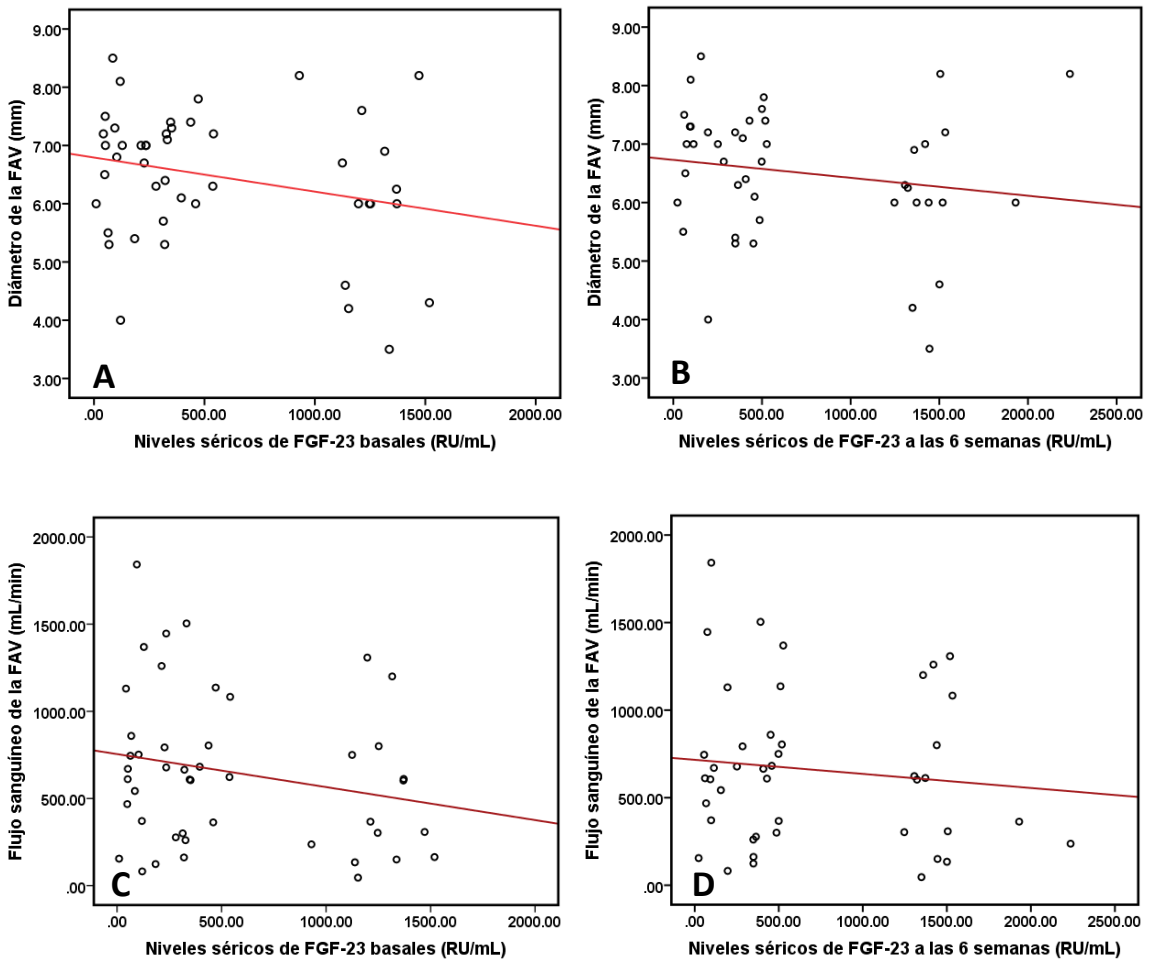


Figura 4. Correlación entre los niveles séricos de cFGF-23 y el diámetro o flujo de la FAV. A. Correlación de Spearman entre los niveles séricos de c-FGF-23 basales y el diámetro de la FAV ($r = -0.15$ $p = 0.30$); B. Correlación de Spearman entre los niveles séricos de cFGF-23 a las 6 semanas y el diámetro de la FAV ($r = -0.15$ $p = 0.33$); C. Correlación de Spearman entre los niveles séricos de cFGF-23 basales y el flujo de la FAV ($r = -0.16$ $p = 0.28$); D. Correlación de Spearman entre los niveles séricos de cFGF-23 (6 semanas) y el flujo de la FAV ($r = -0.02$ $p = 0.88$).

11. DISCUSIÓN

En el presente estudio evaluamos prospectivamente los desenlaces de cuarenta y nueve fistulas arteriovenosas con un seguimiento de hasta las seis semanas. Se documentó una prevalencia de maduración no asistida mayor del sesenta por ciento y un fracaso en el proceso de maduración de 38.7%. Estos resultados son similares a lo reportado en la literatura médica los que se muestran variaciones entre 20% a 60% de fracaso en la maduración (70). *Bashar et al*, reportaron de forma retrospectiva una prevalencia de fracaso en la maduración de 46.3%(17); mientras que en el estudio prospectivo del grupo de la HFM donde se estudiaron a 602 pacientes (180 mujeres y 422 hombres, 459 FAV en brazo y 143 FAV en antebrazo) se encontró que el 24% de las FAVs en brazo y 47% de las FAVs en antebrazo (29.8% del total de FAVs) no maduraron de acuerdo con los criterios de la UAB a las 6 semanas (71). *Wang et al*, reportó un fracaso en la maduración no asistida (sin intervención) de 54%, y un fracaso en la maduración total (con intervención y sin intervención) de 30.1% (72). Es importante mencionar que el estudio del grupo de la HFM utilizó los mismos criterios de maduración que el nuestro, es de reconocer que actualmente no existe un consenso internacional acerca de los criterios para definir maduración.

Nuestro estudio predominaron pacientes del sexo masculino. En la literatura se reconoce al género femenino como la población con un mayor riesgo de fracaso a la maduración de una FAV (17,21). En nuestra cohorte no se evidenció una diferencia estadísticamente significativa, aunque si se observó una frecuencia mayor de mujeres que no alcanzaron el proceso de maduración.

Una característica de nuestra población fue la presencia de un IMC menor con respecto a estudios de cohortes de EEUU (22.9 kg/m² vs 28 kg/m²) (73) o inclusive con cohortes europeas de Países Bajos (22.9 kg/m² vs 27 kg/m²) (74). Se sabe que el IMC en pacientes nefrópatas suele no ser confiable por la posible sobrecarga de volumen que los

pacientes suelen tener, además que muchas veces nuestros pacientes, no alcanzan el peso seco esperado al recibir sesiones de hemodiálisis subóptimas además de la alta prevalencia de desgaste energético-proteica que suelen tener. Respecto a los pacientes con DM que se sometieron a la creación de una FAV el porcentaje de pacientes es similar a lo reportado en Norte América, pero superior respecto a países de Europa ó Japón con porcentajes más bajos de pacientes diabéticos sometidos a FAV (73). A pesar de esto la presencia de DM en nuestro estudio no fue un factor asociado con el fracaso en la maduración a diferencia de lo reportado por otros autores (75,76). Existe evidencia que los pacientes con DM no tienen mayor riesgo de fracaso en la maduración, tal como lo reportó *Sedlacek et al* quienes demostraron una prevalencia similar de maduración de FAV entre pacientes con y sin DM (77), incluso, el estudio prospectivo de la HFM el riesgo de trombosis temprana de la FAV fue mucho casi 80% menor en pacientes con DM (21). La presencia de HAS en nuestra cohorte fue de 92%, similar a lo reportado internacionalmente (73), mientras que el uso de medicamentos antihipertensivos no parece tener una relación con la maduración de las FAVs en esta cohorte, a excepción del uso de diuréticos de asa los cuales se asociaron de forma significativa con el fracaso en el proceso de maduración. Hasta el momento no existe estudio publicado que asocie el uso de diuréticos de asa con el fracaso en la maduración de las FAVs. *Wang Ke et al* (72), reportaron que el uso de calcioantagonistas se asoció con una disminución del 25% en el riesgo de fracaso en la maduración total pero con un 10% menos de riesgo de fracaso en la maduración no asistida sin encontrar asociación con el uso de iECAs, ARA2, β -bloqueadores ni los diuréticos de asa contrario a nuestros hallazgos. Asimismo, *Chen Fu-An et al*, en un estudio retrospectivo reportaron que el uso de calcioantagonistas, iECAs y ARA2 se asociaron fuertemente con una permeabilidad primaria prolongada de las FAVs (78). Es importante mencionar que en nuestra cohorte no fue posible realizar un análisis

comparativo entre el uso de iECAs, tiazidas y β -bloqueadores, debido al bajo número de casos, por lo que no se puede llegar a una conclusión en este sentido.

Con respecto al número de accesos vasculares previos a la creación de una FAV, se observó que el 40% y 36% de los pacientes ya había tenido entre 1 y 2 CVC para HD respectivamente antes de la creación de una primera FAV. Mientras que el 24% ha tenido tres o más CVC para HD. Si lo comparamos con la literatura internacional, al menos en EEUU (73), países de Europa y Japón de una cohorte total de 2,132 pacientes, un 73% no ha tenido un CVC, mientras que el 21%, 4%, 1% y 1% ha tenido 1, 2, 3 o ≥ 4 CVC respectivamente. En EEUU se sabe que hasta el 50% de los casos incidentes de HD dentro de los primeros 4 meses ya presentan una FAV (79). En México no contamos con cifras exactas; sin embargo, es posible afirmar de acuerdo con este estudio, que nuestros pacientes tardan una mediana de 10 meses en tener una FAV tomando cómo tiempo inicial el ingreso a HD; y en donde solamente se registró un paciente quien se había realizado una FAV antes de haber iniciado HD. Se desconoce si este tiempo de espera se debe a que el paciente no es referido a tiempo con el nefrólogo y el cirujano vascular o a la sobresaturación de los servicios e incluso a la desinformación del paciente. En contraste con lo propuesto por el proyecto "Fistula First" aún estamos por debajo de los estándares establecidos por esta recomendación (14).

Es bien sabido que las FAV en el antebrazo (radio-cefálicas distales) tienen un mayor riesgo de fracaso en la maduración (21,74) tal y como fue observado en nuestro estudio, en el que las cuatro FAV radio-cefálicas distales, ninguna alcanzó la maduración a las seis semanas. Por otra parte, el análisis del tiempo quirúrgico, tipo de anastomosis, volumen de sangrado ó presión arterial antes o al final de la cirugía no fueron estadísticamente diferentes en ambos grupos. Es de llamar la atención que la longitud de la arteriotomía fue estadísticamente diferente en ambos grupos [maduración: mediana de 6 mm (rango: 5-7 mm) versus sin maduración: mediana de 7 mm (rango: 6-8 mm), a favor

de una arteriotomía menor. Previamente se ha estudiado que existen fenómenos hemodinámicos relacionados con el ángulo de la anastomosis o incluso el flujo turbulento que puedan influir en la maduración de las FAVs (37), es por ello que probablemente la longitud de la arteriotomía juegue un papel importante en este sentido, aunque se requieren de nuevos estudios que exploren esta hipótesis. Por otro lado, la presencia de thrill inmediato (30 minutos) no fue estadísticamente diferente, aunque de los tres pacientes que no presentaron thrill a las tres horas no alcanzaron a madurar por lo menos hasta las seis semanas de seguimiento.

Con respecto a los niveles séricos de FGF-23 nuestros resultados no mostraron una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que maduró y no maduró. De acuerdo con *Kubiak et al*, quienes realizaron determinaciones de iFGF-23 y metabolitos de la vitamina D en una sola medición antes de la creación de la fístula, tampoco encontraron alguna asociación con respecto al fracaso de la maduración de las FAVs (69). Estos hallazgos sugerirían que probablemente FGF-23 no juegue un papel directamente relacionado con el proceso de maduración de las FAVs, sin embargo, desconocemos si pudiera haber una asociación con receptores de vitamina D o la expresión de Klotho. Incluso pudiera ser posible que la participación de FGF-23 sea en un estadio tardío y se relacione directamente con el proceso de hiperplasia neointimal, de tal manera que sus efectos negativos en la FAV sean por disfunción de esta (más que de maduración) y sea un factor asociado con la necesidad de intervenir quirúrgicamente o endovascularmente las FAV. Recientemente, *Gardezi et al* evaluaron un total de 219 pacientes con FAV (103 pacientes) o IAV (116 pacientes) que formaron parte del estudio CHOICE (Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD), en donde se tomó una muestra sanguínea dentro de los primeros seis meses de la inclusión al estudio para la determinación de cFGF-23, vitamina D y PTH. Se observó que los bajos niveles de 25-OH vitamina D, y los niveles elevados de PTH y cFGF23 se asociaron con la disfunción de la

FAV y la necesidad de intervenir la FAV (trombólisis, angioplastia y/o exploración quirúrgica). En este estudio se excluyeron pacientes con disfunción primaria de la FAV (es decir, las FAV que no maduraron y no habían sido canuladas) (80). Lo anterior apoya el hecho de que los niveles séricos de FGF-23 y vitamina D pueden ser factores clave en etapas tardías del buen funcionamiento de la FAVs.

Por otro lado nuestros resultados difieren de los obtenidos por *Zohny et al*, quienes encontraron que aquellos pacientes en HD con antecedente de trombosis de alguna FAV tuvieron niveles más elevados de cFGF-23 con respecto a aquellos pacientes en HD que nunca habían tenido una trombosis de la misma (68). Esta discordancia podría estar relacionada a que en el estudio de Zohny se excluyeron a pacientes con DM y la causa más común de ERCT fue glomerulonefritis y glomeruloesclerosis en más del 50% de su población, además que incluyeron solamente pacientes con historia de trombosis de alguna fístula (definida por ausencia de flujo). Es bien sabido que la trombosis de las FAVs no es la única causa de fracaso en la maduración, sino también las alteraciones en el remodelado excéntrico y en etapas tardías la hiperplasia neointimal (37). En nuestra cohorte solamente se identificaron dos pacientes con trombosis de la FAV, los demás se clasificaron como fracaso en la maduración ya que no cumplían con los criterios de la UAB para maduración.

A pesar de que FGF-23 se le ha asociado con disfunción en la vasorreactividad y rigidez arterial (67,81), no fue posible establecer una correlación entre los niveles séricos de cFGF-23 y el diámetro o flujo de las FAVs a las seis semanas, lo que seguramente indica que debe existir algún otro factor más importante que este influyendo en la adecuada maduración de las FAVs al menos durante las primeras seis semanas. Por lo anterior no fue posible establecer un valor de corte de FGF-23 que tuviera una adecuada sensibilidad y/o especificidad para la discriminación de FAV con o sin maduración por ultrasonido.

Nuestro estudio es el primero que se tenga conocimiento en realizar mediciones seriadas de FGF-23 para dilucidar alguna asociación con el proceso de maduración de las FAVs; sin embargo, también existen limitaciones como lo fueron el tamaño de la muestra, es pequeño, para dar afirmaciones concretas con respecto a la demografía, el uso de medicamentos antihipertensivos, las variables transquirúrgicas y los niveles de cFGF-23. Así mismo no fue posible realizar un modelo de regresión logística múltiple debido a esta debilidad del estudio. Por otro lado, los niveles de cFGF-23 reflejan la suma de los niveles del péptido C-terminal más los niveles de la molécula intacta, por lo que desconocemos cómo se comporta la proporción de los niveles de hormona intacta (iFGF-23) con respecto a los niveles totales de cFGF-23. Es decir, se requeriría cuantificar por separado los niveles séricos de iFGF-23. Además, la definición de maduración de acuerdo con los criterios de la UAB no necesariamente implica que la FAV se use favorablemente en el contexto clínico. De hecho, se ha observado que algunos pacientes que no presentaron maduración ultrasonográfica de la FAV pudieron madurar clínicamente. Finalmente hay que considerar que los pacientes de nuestra cohorte se dializan en promedio 2 veces por semana lo que podría estar influyendo en el desenlace de nuestro estudio.

12. CONCLUSIONES

La prevalencia de fracaso en la maduración de las FAV en esta cohorte fue de 38.7%. El uso de diurético de asa, la longitud de la arteriotomía y las FAV radio-cefálicas distales se asociaron con la maduración de las FAVs. Los niveles séricos de cFGF-23 no mostraron diferencias entre ambos grupos de estudio, aunque se evidenció un incremento progresivo de los niveles séricos de cFGF-23 en cada grupo hasta las 6 semanas. No existe correlación entre los niveles séricos de cFGF-23 y el flujo o diámetro de la FAV a las 6 semanas. Se requiere de una población más grande para corroborar estos resultados.

12. ABREVIATURAS

ARA2: Antagonistas de los receptores de angiotensina
cFGF-23: Factor de crecimiento fibroblástico 23 porción carboxilo terminal
CVC: Catéter venoso central
DM: Diabetes mellitus
DMF: Dilatación mediada por flujo
DMN: Dilatación mediada por nitroglicerina
DP: Diálisis peritoneal
eNOS: Óxido nítrico sintasa endotelial
ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
ERC: Enfermedad renal crónica
ERCT: Enfermedad renal crónica terminal
ET-1: Endotelina 1
FAV: Fístula arteriovenosa nativa
FGF: Factores de crecimiento fibroblástico
FGF-23: Factor de crecimiento fibroblástico 23
FGFR: Receptor de FGF
HAS: Hipertensión arterial sistémica
HD: Hemodiálisis
HMF: “Hemodialysis Maturation Fistula” group
HVI: Hipertrofia ventricular izquierda
IAV: Injerto arteriovenoso
iECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
iFGF-23: Factor de crecimiento fibroblástico 23 porción intacta
IGF-1: Factor de crecimiento insulínico tipo 1
IMC: Índice de masa corporal
IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social
IR: Índice de resistencia
KDOQI: National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos 1
MEC: Matriz extracelular
MMP: Metaloproteinasas de matriz
NO: Óxido nítrico
PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PTH: Hormona paratiroidea
REDTJAL: Registro de Diálisis y Trasplante del Estado de Jalisco
RLDTR: Reportes del Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal
TFG: Tasa de filtrado glomerular
TGF-β1: Factor de crecimiento transformante β1
TNFα: Factor de necrosis tumoral α
TRR: Terapia de reemplazo renal
UAB: Universidad de Alabama Birmingham
US: Ultrasonido
VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

13. BIBLIOGRAFÍA

1. SLAHN. Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal [Internet]. 2018. Available from: <https://slanh.net/el-registro-latinoamericano-de-dialisis-y-trasplante-renal/>
2. Gonzalez-Bedat MC, Rosa-Diez G, Ferreiro A. El Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante Renal: la importancia del desarrollo de los registros nacionales en Latinoamérica. *Nefrol Latinoam*. 2017 Jan;14(1):12–21.
3. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. Vol. 382, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2013. p. 260–72.
4. The United States Renal Data System (USRDS). International comparisons (Chapter 12) [Internet]. 2010. Available from: <https://www.usrds.org/atlas10.aspx>
5. Tamayo JA, Santiago OH, Quirós L. La enfermedad renal crónica en México. Hacia una política nacional para enfrentarla. *Anmm*. 2016. 1–82 p.
6. Torres-Toledano M, Granados-García V, Rafael López-Ocaña L, Torres Toledano M. Aportaciones originales Carga de la enfermedad renal crónica en México.
7. Informes de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición MC - 2016 [Internet]. 2016. Available from: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2016/informes.php>
8. Cortés-Sanabria L, Álvarez-Santana G, Orozco-González CN, Soto-Molina H, Ramón Martínez-Ramírez H, Martín Cueto-Manzano A. Aportaciones originales Impacto económico de la enfermedad renal crónica: Perspectiva del Instituto Mexicano del Seguro Social.
9. Centro Nacional de Trasplantes. Estadísticas sobre donación y trasplante. Informe anual 2015 [Internet]. 2015. Available from: <https://www.gob.mx/cenatra/documentos/estadisticas-50060>
10. Brahmhatt A, Misra S. The Biology of Hemodialysis Vascular Access Failure. *Semin Intervent Radiol*. 2016 Mar 1;33(1):15–20.

11. Rose DA, Sonaike E, Hughes K. Hemodialysis Access. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2013 Aug;93(4):997–1012. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039610913000686>
12. Murad MH, Elamin MB, Sidawy AN, Malaga G, Rizvi AZ, Flynn DN, et al. Autogenous versus prosthetic vascular access for hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2008 Nov;48(5 SUPPL.).
13. Arhuidese IJ, Orandi BJ, Nejm B MM. Utilization, patency, and complications associated with vascular access for hemodialysis in the United States. *J Vasc Surg*. 2018;68(4):1166–74.
14. Lee T. Fistula First Initiative: Historical Impact on Vascular Access Practice Patterns and Influence on Future Vascular Access Care. *Cardiovasc Eng Technol*. 2017 Sep 1;8(3):244–54.
15. Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Melhem M, Zhang J, Li J, Desai P, et al. Vascular access in hemodialysis: Issues, management, and emerging concepts. Vol. 23, *Cardiology Clinics*. 2005. p. 249–73.
16. Vascular Access 2006 Work Group. Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2006 Jul [cited 2018 Jun 21];48:S176–247. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16813989>
17. Bashar K, Zafar A, Elsheikh S, Healy DA, Clarke-Moloney M, Casserly L, et al. Predictive parameters of arteriovenous fistula functional maturation in a population of patients with end-stage renal disease. *PLoS One*. 2015 Mar 13;10(3).
18. Bylsma LC, Gage SM, Reichert H, Dahl SLM, Lawson JH. Arteriovenous Fistulae for Haemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis of Efficacy and Safety Outcomes. Vol. 54, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. W.B. Saunders Ltd; 2017. p. 513–22.
19. Robbin ML, Chamberlain NE, Lockhart ME, Gallichio MH, Young CJ, Deierhoi MH, et al.

- Hemodialysis arteriovenous fistula maturity: US evaluation. *Radiology* [Internet]. 2002 Oct [cited 2018 Jun 21];225(1):59–64. Available from:
<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2251011367>
20. Brahmbhatt A, Remuzzi A, Franzoni M, Misra S. The molecular mechanisms of hemodialysis vascular access failure. Vol. 89, *Kidney International*. Elsevier B.V.; 2016. p. 303–16.
 21. Farber A, Imrey PB, Huber TS, Kaufman JM, Kraiss LW, Larive B, et al. Multiple preoperative and intraoperative factors predict early fistula thrombosis in the Hemodialysis Fistula Maturation Study. In: *Journal of Vascular Surgery*. Mosby Inc.; 2016. p. 163-170.e6.
 22. Lazarides MK, Georgiadis GS, Antoniou GA, Stamos DN. A meta-analysis of dialysis access outcome in elderly patients. Vol. 45, *Journal of Vascular Surgery*. Mosby Inc.; 2007.
 23. Swindlehurst N, Swindlehurst A, Lumbair H, Rebollo Mesa I, Mamode N, Cacciola R, et al. Vascular access for hemodialysis in the elderly. *J Vasc Surg* [Internet]. 2011 Apr;53(4):1039–43. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0741521410023980>
 24. Weale AR, Bevis P, Neary WD, Boyes S, Morgan JD, Lear PA, et al. Radiocephalic and brachiocephalic arteriovenous fistula outcomes in the elderly. *J Vasc Surg*. 2008 Jan;47(1):144–50.
 25. Siddiqui MA, Ashraff S, Carline T. Maturation of arteriovenous fistula: Analysis of key factors. Vol. 36, *Kidney Research and Clinical Practice*. The Korean Society of Nephrology; 2017. p. 318–28.
 26. Gameiro J, Ibeas J. Factors affecting arteriovenous fistula dysfunction: A narrative review. *J Vasc Access*. 2019 May 22;112972981984556.
 27. Vachharajani TJ. Pre-Access Creation Evaluation-Is Vein Mapping Enough? Vol. 22, *Advances in Chronic Kidney Disease*. W.B. Saunders; 2015. p. 420–4.
 28. Malovrh M. Patients with chronic kidney disease: Safety aspects in the preoperative

- management. *Contrib Nephrol.* 2015;
29. Umphrey HR, Lockhart ME, Abts CA, Robbin ML. Dialysis grafts and fistulae: Planning and assessment. Vol. 6, *Ultrasound Clinics.* W.B. Saunders; 2011. p. 477–89.
 30. Ibeas-López J, Vallespín-Aguado J. Ecografía del acceso vascular para hemodiálisis: conceptos teóricos y prácticos. *Criterios. Nefrol Sup Ext.* 2012;3(6):21–35.
 31. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C LT. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation.* 1995;91(5):1314–9.
 32. Malovrh M. Non-invasive evaluation of vessels by duplex sonography prior to construction of arteriovenous fistulas for haemodialysis. *Nephrol Dial Transpl.* 1998;13(1):125–9.
 33. Malovrh M. Native arteriovenous fistula: preoperative evaluation. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(6):1218–25.
 34. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2002;39(2):257–65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01746-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01746-6)
 35. Allon M, Greene T, Dember LM, Vita JA, Cheung AK, Hamburg NM, et al. Association between preoperative vascular function and postoperative arteriovenous fistula development. *J Am Soc Nephrol.* 2016 Dec 1;27(12):3788–95.
 36. Shenoy S, Darcy M. Ultrasound as a tool for preoperative planning, monitoring, and interventions in dialysis arteriovenous access. *Am J Roentgenol.* 2013 Oct;201(4).
 37. Hu H, Patel S, Hanisch JJ, Santana JM, Hashimoto T, Bai H, et al. Future research directions to improve fistula maturation and reduce access failure. Vol. 29, *Seminars in Vascular Surgery.* W.B. Saunders; 2016. p. 153–71.

38. Lin S-L, Huang C-H, Chen H-S, Hsu W-A, Yen C-J, Yen T-S. Effects of Age and Diabetes on Blood Flow Rate and Primary Outcome of Newly Created Hemodialysis Arteriovenous Fistulas [Internet]. Vol. 18, Clinical Study Am J Nephrol. 1998. Available from: <http://biomednet.com/karger>
39. Coen M, Gabbiani G, Bochaton-Piallat ML. Myofibroblast-mediated adventitial remodeling: An underestimated player in arterial pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 Nov;31(11):2391–6.
40. Croatt AJ, Grande JP, Hernandez MC, Ackerman AW, Katusic ZS, Nath KA. Characterization of a model of an arteriovenous fistula in the rat: The effect of L-NAME. *Am J Pathol.* 2010;176(5):2530–41.
41. Lee ES, Shen Q, Pitts RL, Guo M, Wu MH, Sun SC, et al. Serum metalloproteinases MMP-2, MMP-9, and metalloproteinase tissue inhibitors in patients are associated with arteriovenous fistula maturation. *J Vasc Surg.* 2011 Aug;54(2):454–60.
42. Ikegaya N, Yamamoto T, Takeshita A, Watanabe T, Yonemura K, Miyaji T, et al. Elevated Erythropoietin Receptor and Transforming Growth Factor-1 Expression in Stenotic Arteriovenous Fistulae Used for Hemodialysis. 2000.
43. Rothuizen TC, Wong C, Quax PHA, Van Zonneveld AJ, Rabelink TJ, Rotmans JI. Arteriovenous access failure: More than just intimal hyperplasia? *Nephrol Dial Transplant.* 2013 May;28(5):1085–92.
44. Wasse H, Huang R, Naqvi N, Smith E, Wang D, Husain A. Inflammation, oxidation and venous neointimal hyperplasia precede vascular injury from AVF creation in CKD patients. *J Vasc Access* [Internet]. 2012 Apr 17 [cited 2018 Jun 21];13(2):168–74. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.5301/jva.5000024>
45. Juncos JP, Grande JP, Kang L, Ackerman AW, Croatt AJ, Katusic ZS, et al. MCP-1 contributes to arteriovenous fistula failure. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Jan;22(1):43–8.
46. Lu DY, Chen EY, Wong DJ, Yamamoto K, Protack CD, Williams WT, et al. Vein graft

- adaptation and fistula maturation in the arterial environment. Vol. 188, *Journal of Surgical Research*. Academic Press Inc.; 2014. p. 162–73.
47. Stracke S, Konner K, Köstlin I, Friedl R, Jehle PM, Hombach V, et al. Increased expression of TGF- β 1 and IGF-I in inflammatory stenotic lesions of hemodialysis fistulas. *Kidney Int*. 2002;61(3):1011–9.
 48. Tucker PS, Dalbo VJ, Han T, Kingsley MI. Clinical and research markers of oxidative stress in chronic kidney disease. Vol. 18, *Biomarkers*. 2013. p. 103–15.
 49. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. Vol. 82, *Kidney International*. Nature Publishing Group; 2012. p. 737–47.
 50. Kovesdy CP, Quarles LD. Fibroblast growth factor-23: What we know, what we don't know, and what we need to know. Vol. 28, *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013. p. 2228–36.
 51. Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol*. 2019;
 52. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren Ö, Jüppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int*. 2003;64(6):2272–9.
 53. Van Husen M, Fischer AK, Lehnhardt A, Klaassen I, Möller K, Müller-Wiefel DE, et al. Fibroblast growth factor 23 and bone metabolism in children with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010 Jul;78(2):200–6.
 54. Feldman HI, Appel LJ, Chertow GM, Cifelli D, Cizman B, Daugirdas J, et al. The chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study: Design and methods. In: *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003.
 55. Viaene L, Bammens B, Meijers BKI, Vanrenterghem Y, Vanderschueren D, Evenepoel P. Residual renal function is an independent determinant of serum FGF-23 levels in dialysis

- patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):2017–22.
56. Weber TJ, Liu S, Indridason OS, Quarles LD. Serum FGF23 Levels in Normal and Disordered Phosphorus Homeostasis. Vol. 18, *J Bone Miner Res*. 2003.
 57. Shimada T, Urakawa I, Isakova T, Yamazaki Y, Epstein M, Wesseling-Perry K, et al. Circulating fibroblast growth factor 23 in patients with end-stage renal disease treated by peritoneal dialysis is intact and biologically active. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):578–85.
 58. Pande S, Ritter CS, Rothstein M, Wiesen K, Vassiliadis J, Kumar R, et al. FGF-23 and sFRP-4 in chronic kidney disease and post-renal transplantation. *Nephron - Physiol*. 2006 Aug;104(1).
 59. Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, Fukuda K, Nabeshima YI. Klotho, a Gene Related to a Syndrome Resembling Human Premature Aging, Functions in a Negative Regulatory Circuit of Vitamin D Endocrine System. *Mol Endocrinol*. 2003 Dec;17(12):2393–403.
 60. Stubbs JR, He N, Idiculla A, Gillihan R, Liu S, David V, et al. Longitudinal evaluation of FGF23 changes and mineral metabolism abnormalities in a mouse model of chronic kidney disease. *J Bone Miner Res*. 2012 Jan;27(1):38–46.
 61. Pereira RC, Juppner H, Azucena-Serrano CE, Yadin O, Salusky IB, Wesseling-Perry K. Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone*. 2009;45(6):1161–8.
 62. Seiler S, Reichart B, Roth D, Seibert E, Fliser D, Heine GH. FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Dec;25(12):3983–9.
 63. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct;22(10):1913–22.

64. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M, et al. The Associations of Fibroblast Growth Factor 23 and Uncarboxylated Matrix Gla Protein With Mortality in Coronary Artery Disease: The Heart and Soul Study. Available from: <http://dgitm.ucsf.edu/heartandsoulstudy/index.html>.
65. Seiler S, Cremers B, Rebling NM, Hornof F, Jeken J, Kersting S, et al. The phosphatonin fibroblast growth factor 23 links calciumphosphate metabolism with left-ventricular dysfunction and atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2011 Nov;32(21):2688–96.
66. Donate-Correa J, Mora-Fernández C, Martínez-Sanz R, Muros-de-Fuentes M, Pérez H, Meneses-Pérez B, et al. Expression of FGF23/KLOTHO system in human vascular tissue. *Int J Cardiol [Internet]*. 2013 Apr 30 [cited 2018 Jun 21];165(1):179–83. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527311017062>
67. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Kilic S, Demirkaya E, et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int [Internet]*. 2010 Oct [cited 2018 Jun 21];78(7):679–85. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815546048>
68. Zohny SF, Abd El-Fattah M, Khan JA. Circulating Fibroblast Growth Factor-23 Level and Paraoxonase-1 Lactonase Activity in Chronic Hemodialysis Patients: Their Impact on the Incidence of Native AV Fistula Thrombosis. Vol. 39, *Clin Invest Med* •. 2016.
69. Kubiak RW, Zelnick LR, Hoofnagle AN, Alpers CE, Terry CM, Shiu YT, et al. Mineral Metabolism Disturbances and Arteriovenous Fistula Maturation. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019 May 1;57(5):719–28.
70. Voormolen EHJ, Jahrome AK, Bartels LW, Moll FL, Mali WP, Blankestijn PJ. Nonmaturation of arm arteriovenous fistulas for hemodialysis access: A systematic review of risk factors and results of early treatment. Vol. 49, *Journal of Vascular Surgery*. 2009. p. 1325–36.
71. Robbin ML, Chamberlain NE, Lockhart ME, Gallichio MH, Young CJ, Deierhoi MH, et al. Hemodialysis arteriovenous fistula maturity: US evaluation. *Radiology*. 2002 Oct

1;225(1):59–64.

72. Wang K, Zelnick LR, Imrey PB, Deboer IH, Himmelfarb J, Allon MD, et al. Effect of Anti-Hypertensive Medication History on Arteriovenous Fistula Maturation Outcomes. *Am J Nephrol.* 2018 Aug 1;48(1):56–64.
73. Asano M, Thumma J, Oguchi K, Pisoni RL, Akizawa T, Akiba T, et al. Vascular access care and treatment practices associated with outcomes of arteriovenous fistula: International comparisons from the dialysis outcomes and practice patterns study vitamin D. *Nephron - Clin Pract.* 2013 Dec;124(1–2):23–30.
74. Voorzaat BM, van der Bogt KEA, Janmaat CJ, van Schaik J, Dekker FW, Rotmans JI, et al. Arteriovenous Fistula Maturation Failure in a Large Cohort of Hemodialysis Patients in the Netherlands. *World J Surg.* 2018 Jun 1;42(6):1895–903.
75. Woodside KJ, Bell S, Mukhopadhyay P, Repeck KJ, Robinson IT, Eckard AR, et al. Arteriovenous Fistula Maturation in Prevalent Hemodialysis Patients in the United States: A National Study. *Am J Kidney Dis.* 2018 Jun 1;71(6):793–801.
76. Conte MS, Nugent HM, Gaccione P, Roy-Chaudhury P, Lawson JH. Influence of diabetes and perivascular allogeneic endothelial cell implants on arteriovenous fistula remodeling. *J Vasc Surg.* 2011 Nov;54(5):1383–9.
77. Sedlacek M, Teodorescu V, Falk A, Vassalotti JA, Uribarri J. Hemodialysis access placement with preoperative noninvasive vascular mapping: Comparison between patients with and without diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(3):560–4.
78. Chen FA, Chien CC, Chen YW, Wu Y Te, Lin CC. Angiotensin converting-enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, and calcium channel blockers are associated with prolonged vascular access patency in uremic patients undergoing hemodialysis. *PLoS One.* 2016 Nov 1;11(11).
79. Lok CE, Foley R. Vascular access morbidity and mortality: Trends of the last decade. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Jul;8(7):1213–9.

80. Gardezi AI, Karim MS, Rosenberg JE, Scialla JJ, Banerjee T, Powe NR, et al. Markers of mineral metabolism and vascular access complications: The Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD (CHOICE) study. *Hemodial Int.* 2019;
81. Mirza MAI, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis.* 2009 Aug;205(2):385–90.