



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN

SALVADOR ZUBIRÁN

**FACTORES ASOCIADOS A PROGRESIÓN DE CALCIFICACIÓN VASCULAR
EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
EN DIÁLISIS PERITONEAL**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN

NEFROLOGÍA

PRESENTA:

ALEJANDRO ROJAS MONTAÑO

TUTOR DE TESIS:

JOSÉ RICARDO CORREA ROTTER

COTUTOR DE TESIS:

JUAN CARLOS RAMÍREZ SANDOVAL

MÉXICO, D.F. AGOSTO DE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**FACTORES ASOCIADOS A PROGRESIÓN DE CALCIFICACIÓN VASCULAR
EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
EN DIÁLISIS PERITONEAL**

SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR
ZUBIRÁN”

JOSÉ RICARDO CORREA ROTTER

TUTOR DE TESIS

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR
ZUBIRÁN”

JUAN CARLOS RAMÍREZ SANDOVAL

COTUTOR DE TESIS

MÉDICO ADSCRITO DE NEFROLOGÍA Y METABOLISMO MINERAL
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR
ZUBIRÁN”

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, quienes me han dado el amor y apoyo para seguir siempre adelante.

A Dios, por darme todo lo que necesito.

ÍNDICE

| | PÁGINAS |
|-------------------------------------|---------|
| I. ANTECEDENTES..... | 6 |
| II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 14 |
| III. JUSTIFICACIÓN..... | 14 |
| IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN..... | 15 |
| V. OBJETIVOS..... | 15 |
| VI. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 16 |
| VII. RESULTADOS..... | 19 |
| VIII. DISCUSIÓN..... | 32 |
| IX. CONCLUSIONES..... | 39 |
| X. REFERENCIAS..... | 40 |

I. ANTECEDENTES

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte de los pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento con alguna terapia dialítica, incluyendo en pacientes con diálisis peritoneal (DP)(1). Los eventos cardiovasculares son causa de aproximadamente el 50 % de las muertes de pacientes en DP, según varias cohortes observacionales de cientos de pacientes (2).

De acuerdo con la información del Sistema de Datos Renales de Estados Unidos (USRDS, por sus siglas en inglés), esta tendencia se ha mantenido en los últimos años (3). El elevado número de eventos cardiovasculares en esta población tiene diversas causas; una de las más importantes es el desarrollo de calcificaciones vasculares y valvulares las cuales tienen mayor prevalencia en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que en la población general(4). El proceso de calcificación vascular en DP es un fenómeno complejo y el conocimiento acerca de su fisiopatogenia y manejo es limitado.

Calcificación vascular como factor de riesgo cardiovascular en pacientes con diálisis peritoneal

Existe un alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en los pacientes en DP comparados con la población general, estos incluyen factores de riesgo tradicionalmente asociados con muerte cardiovascular, tales como la diabetes mellitus, la hipertensión y otros factores no tradicionales como la inflamación crónica y la sobrecarga de volumen (5). Un factor propio del tratamiento con diálisis peritoneal es la sobrecarga de glucosa presente en las soluciones dialíticas; ésta exposición a grandes cantidades de glucosa puede conducir a resistencia a la insulina y al desarrollo de un perfil lipídico aterogénico

(6).La calcificación vascular es otro factor de riesgo cardiovascular de gran importancia tanto en pacientes en hemodiálisis (HD) como en aquellos con DP (5). Su importancia radica su consistente asociación con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares. En relación a lo anterior, un estudio prospectivo llevado a cabo por Wang y colaboradores, demostró que la presencia de calcificación vascular es predictor de mortalidad cardiovascular y de mortalidad por cualquier causa en pacientes en DP (6). Un estudio realizado por Ammirati y colaboradores demostró que la presencia da calcificación vascular coronaria basal se asoció a un periodo libre de eventos cardiovasculares más corto y a una menor sobrevida en pacientes después de 1 año de seguimiento comparado con aquellos sujetos sin calcificación basal (7).

La prevalencia de CV es elevada, en sujetos tratados con HD está reportada entre un 40 a 90% y en aquellos con DP se encuentra entre un 32 a 60 % según la serie consultada (4)(6)(8). En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, la prevalencia de CV en pacientes en DP es de 42% (7). La variabilidad en las prevalencias es debida a las diferencias en las características de las poblaciones estudiadas y al criterio usado para definir calcificación.

Métodos de evaluación de calcificación vascular

Para evaluar el estado de calcificación vascular tanto coronario como periférico existen varios métodos. La herramienta que por costo y disponibilidad resulta más práctica es el uso la radiología convencional para caracterizar los sitios arteriales con calcificación como la arteria carótida, la aorta abdominal y el eje iliofemoral (24). Este método no solo tiene la ventaja de ser accesible sino que posee valor pronóstico. En relación a lo anterior, Adragao y colaboradores

demonstraron que una escala radiológica simple (SVCS) obtenida mediante la evaluación de la presencia de calcificaciones en pequeñas arterias radiografías de manos y pelvis se asoció significativamente a enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica, riesgo de hospitalización, muerte de origen cardiovascular y muerte por todas las causas. El punto de cohorte para estos resultados fue una puntuación mayor o igual a 3 en dicho índice(25).

La calcificación de la aorta abdominal evaluada por radiografía simple también ha demostrado ser un predictor independiente de mortalidad en pacientes en HD y DP. En un estudio retrospectivo de 2095 pacientes con seguimiento a 22 años, realizado por Kaupilla y colaboradores, un índice radiológico con una escala del 0-24 puntos, obtenidos mediante la evaluación de la aorta abdominal y la calcificación de su pared a nivel de la primera a la cuarta vértebras lumbares, se asoció significativamente a un aumento de la calcificación arterial coronaria, mortalidad cardiovascular y mortalidad por todas las causas cuando alcanzaba una puntuación mayor o igual a 7(26). Por su parte la Tomografía Axial Computarizada (TAC) es el método más sensible para la detección no invasiva de la calcificación coronaria y además permite una evaluación cuantitativa (8). Block demostró que existe una correlación significativa entre la gravedad de la calcificación coronaria evaluada por escala tomográfica de calcio en coronarias y la mortalidad cardiovascular en pacientes en HD (4).

Calcificación vascular en pacientes en diálisis peritoneal: ¿un proceso distinto?

El establecimiento y la progresión de la CV en diálisis se asocia a diversos factores. La mayor parte de estudios para determinar los factores de riesgo

asociados a aparición y progresión de CV se han realizado en HD y en menor medida en enfermedad renal crónica prediálisis (8). La CV tiene particularidades en pacientes en DP pues presentan alteraciones del metabolismo mineral distintas a los sujetos en HD. Por ejemplo, la prevalencia de enfermedad adinámica ósea es mayor en DP, alcanzando una frecuencias del 60 %, comparado con 30 % en HD (9,10). Sánchez y colaboradores, en un análisis histomorfométrico de biopsias óseas de una cohorte de 44 pacientes en DP demostró una prevalencia de enfermedad adinámica ósea del 79%, seguida por enfermedad ósea de alto recambio en 19% (10).

Otra diferencia reportada en los patrones de calcificación de los pacientes en DP es el sitio de ocurrencia de calcificación extra esquelética, pues el proceso mismo pudiera ser diferente en arterias de gran, mediano y pequeño calibre, así como en tejido valvular. Rroji y colaboradores informaron que la frecuencia de calcificación valvular es más baja en sujetos en DP comparada con HD (70.6 vs 29.4 %, $p=0.007$)y esto correlaciona con una mayor función renal residual en pacientes en DP (11).

Desarrollo y progresión de calcificación vascular en DP

Algunos estudios transversales de sujetos en DP han consistentemente identificado correlaciones simples entre CV y: edad, pérdida de función renal residual y diabetes (5,11). Otros factores como las concentraciones séricas de calcio, fósforo y hormona paratiroidea molécula intacta (PTH) así como el uso de quelantes de fósforo y análogos de vitamina D han mostrado asociaciones inconsistentes con la aparición de CV en DP (12).

La presencia de inflamación crónica es otro posible factor implicado en el desarrollo de CV. Ducloux reportó en 240 sujetos en DP, niveles elevados de

proteína C reactiva (PCR) en 58 % (13). Wang y colaboradores informaron en una cohorte de 137 pacientes en DP una asociación entre niveles elevados de PCR y CV. (14)

Si bien contamos con poca información sobre los factores que se asocian a CV en sujetos en DP, la evidencia que existe sobre los determinantes de su progresión es aun más escasa. En sujetos con HD, Goodman demostró un curso progresivo y rápido de la calcificación de arterias coronarias, evaluado por tomografía y escala de Agatston, en 10 sujetos que duplicaron su grado de calcificación en 20 ± 3 meses (15). Block y colaboradores, observaron que los sujetos con calcificación coronaria al momento del diagnóstico mostraron progresión significativa de la misma y aquellos sin calcificación al momento del diagnóstico se mantuvieron libres de ella durante un seguimiento de 18 meses (16). Estos hallazgos sugieren que la CV al diagnóstico o basal podría predecir la progresión del fenómeno.

A la fecha solo 2 estudios en pacientes en DP han analizado los factores relacionados con la progresión de la CV. Ammirati y colaboradores buscaron identificar los factores determinantes de la progresión de CV en una cohorte de 49 pacientes. Su objetivo específico fue evaluar las variables relacionadas con la tasa de progresión de calcificación coronaria en un periodo de 12 meses. Durante el estudio se llevó a cabo una determinación tomográfica de calcificación coronaria, basal y a los 12 meses. Al inicio 29 sujetos (49%) presentaron calcificación coronaria, de éste grupo 13 sujetos (43%) presentaron algún grado de progresión al final del seguimiento. Los resultados del estudio mostraron que el grado de CV basal, la edad al diagnóstico, las concentraciones medias de glucosa sérica y el uso prolongado de solución dializante con bajas

concentraciones de calcio tuvieron relación significativa con la progresión de calcificación coronaria medida por tomografía (7). En dicho estudio no se evaluó la relación entre la depuración peritoneal de fósforo y la progresión de la calcificación vascular. Da Shang y colaboradores diseñaron un estudio para identificar factores de riesgo de progresión de calcificación coronaria en una cohorte de 207 pacientes en DP. Durante el estudio se determinó mediante estudios tomográficos (escala de Agatston), calcificación coronaria basal y cada 6 meses. El tiempo de seguimiento fue de 33 ± 18.8 meses. La cohorte se dividió en 2 grupos: con rápida o lenta progresión, de acuerdo a un índice que relacionó el cambio en las puntuaciones con el intervalo de tiempo de ocurrencia. Los resultados del estudio mostraron que la edad y la hiperfosfatemia fueron factores de riesgo independientes para progresión de calcificación coronaria y no se encontró asociación con otras variables tales como consumo de quelantes de fósforo cálcicos, concentraciones de calcio sérico o PTH, aclaramiento peritoneal semanal de fósforo o tipo de transporte peritoneal de fósforo (17).

Recientemente se han investigado otros factores no tradicionales de CV, incluyendo la identificación de marcadores osteogénicos que juegan un rol en la mineralización de sitios ectópicos (18). Estos incluyen: osteoprotegerina (OPG), osteopontina (OPN), osteocalcina (OCN) y el factor de crecimiento derivado de fibroblastos (FGF-23). Uno de los biomarcadores que se ha asociado a CV es OPG, receptor señuelo para el receptor activador del factor nuclear RANKL. Se le ha identificado como un inhibidor de la calcificación y un mediador de inflamación relacionado con desnutrición, eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes con ERC (19)(20). Algunos estudios epidemiológicos han mostrado asociación positiva entre OPG sérica y CV en ERC (20), sin embargo pocos han

incluido a pacientes en DP. En el Instituto, Ramírez y colaboradores exploraron en un estudio transversal de 76 pacientes en DP la posible asociación de OPG, OP, OCN, FGF-23, magnesio y aclaramiento de fosfato con CV (21). El grado de calcificación fue estimado por radiografías simples usando la "Escala Simple de Calcificación Vascular" (SVCS) que utiliza radiografías de manos y pelvis y el índice de Kauppila (KI) el cual utiliza radiografías laterales de abdomen para medir CV en aorta. Los resultados del estudio mostraron que los niveles séricos de OPG se asociaron consistentemente con CV. Los niveles de OPG fueron significativamente más altos en los sujetos con CV que en aquellos sin calcificación ($p < 0.001$), se encontró correlación entre niveles de OPG y calcificación vascular determinada por ambos métodos, con valores de $r = 0.49$ y $r = 0.51$ para SVCS y KI respectivamente, ambos con $p < 0.001$. A la fecha no existen estudios que hayan evaluado la relación de los mencionados biomarcadores en la progresión de la calcificación vascular.

Un último factor a mencionar es la importancia del aclaramiento peritoneal y su relación con CV. Como ya se mencionó, la hiperfosfatemia probablemente está asociada a un mayor riesgo de aparición y progresión de la CV de tal manera que el control de sus concentraciones pudiera modificar la historia natural de la calcificación, sin embargo la relación entre la prescripción de DP y la remoción de fósforo ha sido poco explorada (22). Wang y colaboradores informaron que un aclaramiento semanal total de creatinina de $60 \text{ L/sem}/1.73 \text{ m}^2$ se asoció a concentraciones más bajas de fósforo comparado con el grupo que alcanzó un aclaramiento menor (23) en un estudio de 52 sujetos en DP; en este estudio no se evaluó la presencia de CV. Poco se sabe sobre la relación del aclaramiento peritoneal de fósforo y la CV. En el mencionado estudio de

Ramírez y colaboradores, los sujetos con CV tuvieron un aclaramiento de fósforo significativamente menor comparado con aquellos sin calcificación y en el estudio de Da Shang (17), ni el aclaramiento peritoneal de fósforo ni el tipo de transporte peritoneal del mismo mostraron relación con la progresión de la calcificación. No existe otro estudio que evalúen la importancia del aclaramiento peritoneal de fósforo y la progresión de CV.

El conocimiento del proceso de progresión de la fósforo en pacientes tratados con DP y la efectividad de las intervenciones para modificar su progresión son limitados. Resulta imperativo conocer sus determinantes y la forma de influir en ellas. Por tal razón, se diseñó este estudio, constituido por una cohorte de sujetos en tratamiento con DP con un seguimiento mayor de 2 años, con el fin de describir los factores asociados a la progresión de la CV.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El desarrollo de CV en DP es un fenómeno complejo, multifactorial y las maniobras terapéuticas actuales para reducir su generación y progresión tienen eficacia limitada.

Algunos estudios observacionales en cohortes de sujetos tratados con HD han mostrado que los cambios en las concentraciones séricas de fósforo y en menor medida de calcio, se asocian con mayor mortalidad, lo cual pudiera explicarse por los cambios en el proceso de CV.

Existe poca evidencia sobre la historia natural de la CV en pacientes en terapia sustitutiva de la función renal así como los factores que determinan su progresión. En sujetos tratados con DP, se desconoce si factores tales como la CV basal, los cambios en las concentraciones séricas de calcio, fósforo, PTH o

en el tipo de transporte y depuración peritoneal de fósforo pudieran asociarse a la progresión la CV.

III. JUSTIFICACIÓN

En México, aproximadamente 65 % de los pacientes en tratamiento con diálisis se encuentra en DP (29). Esta población tiene un riesgo muy alto de mortalidad por eventos cardiovasculares cuyos factores causales o precipitantes pudieran estar en estrecha asociación con la prevalencia de CV. Esta varía del 30 al 70% según la población estudiada. Existe poca información sobre los factores asociados con la progresión de CV en esta población. Identificar dichos factores permitirá: seleccionar a la población con mayor riesgo de progresión en CV, fundamentar intervenciones que modifiquen la historia natural de la misma y mejorar la supervivencia de los pacientes en DP.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores asociados a progresión de la CV en pacientes adultos tratados con DP?

V. OBJETIVOS

Objetivo General

- Identificar los factores asociados con progresión de CV en una cohorte de sujetos adultos tratados con DP.

Objetivo específico.

- Identificar los factores asociados con la progresión de CV, incluyendo CV basal, cambios en concentraciones séricas de calcio, fósforo, PTH o en el tipo de transporte y depuración peritoneal de fósforo, en una cohorte de adultos tratados con DP, con un seguimiento promedio de 2.3 años.

Objetivos secundarios.

- Identificar la relación entre la CV basal y mortalidad en la cohorte.
- Identificar otros factores de riesgo de CV tales como el consumo de quelantes de fósforo cálcicos y la dosis dialítica recibida, entre otros.
- Identificar variables clínicas que correlacionen con la progresión de la CV.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS.

1. Diseño del Estudio

Estudio de cohorte, observacional, longitudinal, prolectivo, comparativo y de un solo centro.

2. Lugar de realización

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral.

3. Población del estudio

Pacientes en DP de junio del 2012 a octubre del 2013 y que cumplieron criterios de inclusión.

4. Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Edad mayor a 18 años
- Tratamiento con DP por más de 6 meses
- Estabilidad clínica en los últimos 3 meses definida como ausencia de infecciones o necesidad de hospitalización

Criterios de exclusión

- Incumplimiento de los criterios de inclusión
- Antecedente de trasplante renal
- Antecedente de HD

- Embarazo

5. Descripción de la maniobra

Fueron invitados a participar los sujetos con enfermedad renal crónica en tratamiento con DP, atendidos en la consulta externa del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral durante el periodo comprendido entre junio de 2012 y octubre de 2013.

Aquellos que cumplieron los criterios de inclusión tuvieron una valoración clínica inicial y se les realizaron pruebas sanguíneas de laboratorio, puntajes de calcificación vascular medidos en radiografías simples, prueba de equilibrio peritoneal, depuración peritoneal de fósforo y, en caso de tener volumen urinario residual, se determinó la depuración renal de fósforo. Entre noviembre de 2014 y julio de 2015, se realizaron las mismas pruebas por segunda vez. Aquellos casos que no asistieron a su consulta por ausencia o defunción fueron analizados según las variables registradas en el laboratorio y los datos aportados en entrevista telefónica con los familiares.

Exámenes sanguíneos de laboratorio

Se recogieron los datos de las pruebas sanguíneas de laboratorio realizadas de rutina, utilizando los valores medios de los 3 meses previos a las dos evaluaciones radiológicas, incluyendo niveles séricos de calcio, fósforo, PTHi, fosfatasa alcalina y 25 (OH) vitamina D.

Evaluación radiológica

La calcificación vascular se evaluó con la escala SVCS también conocida como escala de Adragao, obtenida a partir de radiografías simples de la pelvis y manos, y con el índice de puntuación semicuantitativa de Kauppila (KI), obtenido a partir de las calcificaciones aórticas abdominales observadas en radiografías

lumbares laterales. La puntuación total de la SVCS varía de 0 a 8, puntuaciones > 3 se han asociado con un aumento en la tasa de riesgo cardiovascular. La puntuación del KI varía entre 0 a 24; KI > 7 se han asociado con una mayor calcificación coronaria evaluada por tomografía computarizada. Un radiólogo experto evaluó todas las imágenes de rayos X y estuvo cegado a los datos clínicos y de laboratorio de los pacientes. El coeficiente de variación intra-observador fue inferior al 2%. El coeficiente kappa para diferenciar entre KI ≤ 7 y SVCS ≤ 3 fue de 0,92 y 0.98 respectivamente. Se definió progresión de la calcificación como un aumento en los puntajes de ≥ 1 para SVCS y ≥ 2 para IK, tomando en cuenta el coeficiente de variación reportado.

Pruebas peritoneales

Los parámetros de adecuación de diálisis peritoneal se determinaron con mediciones totales (renal y peritoneal), el aclaramiento semanal de urea (Kt/V urea) y el aclaramiento de creatinina usando métodos estándar.

El aclaramiento de fosfato se calculó de acuerdo con las fórmulas de Twardowski (27):

- Aclaramiento peritoneal de fosfato (L/sem /1,73 m²) = (fosfato dializado, en mmol /L ÷ fosfato en plasma en mmol /L) x volumen de efluente de 24 hrs (L) x 7 (corregido por 1,73 m²SC).
- Aclaramiento renal de fosfato (L/sem /1,73 m²) = (fosfato en orina, en mmol/día + fosfato en plasma en mmol /L) x 7 (corregido para 1,73 m²SC).

Análisis estadístico

Las variables numéricas continuas fueron analizadas mediante la prueba de Z de Kolmogorov–Smirnov para conocer su distribución. Las variables con distribución normal se reportaron como media y desviación estándar, mientras que aquellas con distribución no normal se mostraron en medianas y percentil 25 y 75. La comparación de variables continuas entre grupos se realizó mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann - Whitney; variables categóricas se compararon mediante análisis de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. El coeficiente de Spearman se utilizó para evaluar las correlaciones entre las variables continuas. La comparación entre las variables basales y las variables al final del seguimiento se analizaron con prueba de t de Student para muestras dependientes, dada la distribución paramétrica de los parámetros evaluados.

Los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa SPSS 20.0 (SPSS Systat In, Chicago, IL, E.E.U.U.) y los gráficos con el programa graphpad 5. (San Diego, CL, E.E.U.U.). Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$ a dos colas.

VII. RESULTADOS

Fueron invitados a participar 104 sujetos en tratamiento con DP, atendidos en la consulta externa del Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral durante el periodo comprendido entre septiembre de 2012 y octubre de 2013. Fueron excluidos 13 sujetos que habían recibido DP por menos de 6 meses, 5 por historia previa de HD y 4 por enfermedades que requirieron hospitalización.

A la cohorte de 76 sujetos se les realizó una primera valoración clínica y se registraron las variables mencionadas en los métodos.

Características basales de la cohorte.

Las características basales se muestran en la tabla 1. La mediana de edad fue de 39 años, 43 (57%) pacientes del sexo femenino, 50 (66%) casos tenían función renal residual y la media de tiempo en diálisis fue de 1.4 años. En 32 sujetos (42%) se encontró calcificación basal en arterias de mediano calibre (SVCS ≥ 3) y en 31 (40%), calcificación en aorta lumbar (KI >7).

La causa de enfermedad renal más frecuente fue diabetes mellitus, presente en 19 sujetos (25%), seguida de nefropatía lúpica en 13 (17%). En 22 (29%) casos no pudo identificarse la etiología.

Tabla 1. Características basales de la población en general

| Característica, unidad + | Muestra global(n=76) |
|---|----------------------|
| Características clínicas | |
| Mujeres, n(%) | 43 (57%) |
| Edad, años (RIC) | 39 (30-59) |
| IMC, kg/m ² (RIC) | 23 (20-28) |
| Presión del pulso, mmHg (DE) | 47 \pm 15 |
| Tiempo en diálisis, años (RIC) | 1.4 (0.9-2.5) |
| Diálisis peritoneal automatizada, n (%) | 28 (37%) |
| Anúricos, n (%) | 26 (34%) |
| Etiología de la ERC, n (%) | |
| Desconocida | 22 (29%) |
| Diabetes | 19 (25%) |
| Lupus eritematoso generalizado | 13 (17%) |

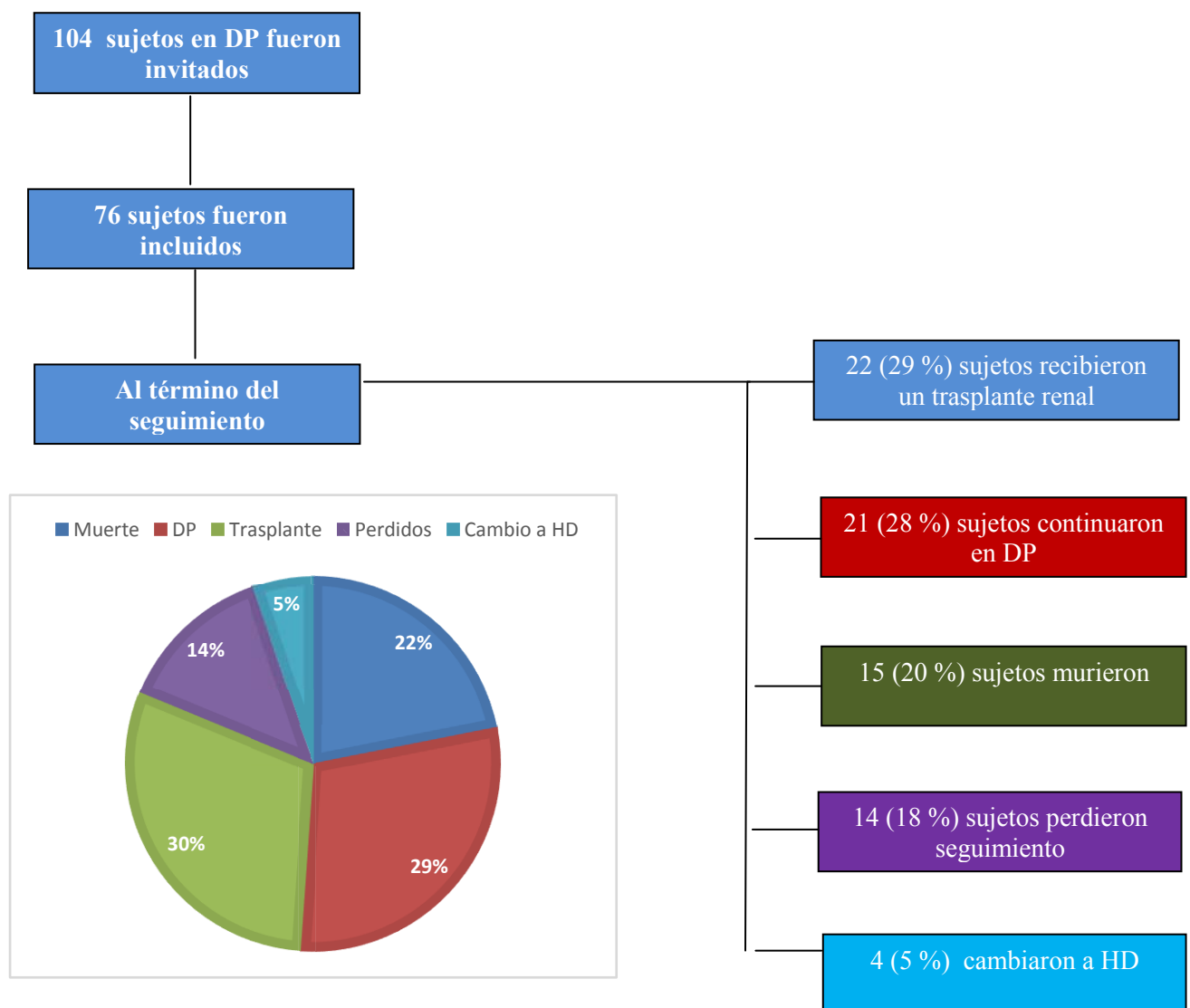
| Evaluación radiológica | |
|--------------------------------------|------------------|
| Rx manos-pelvis, puntajeSVCS (RIC) | 1 (0-4) |
| Con calcificación según SVCS, n (%) | 39(51%) |
| Rx lateral columna, puntaje KI (RIC) | 0 (0-4) |
| Con calcificación según K, n (%) | 31 (40%) |
| Pruebas peritoneales | |
| Dep. totalcreatinina, L/sem (RIC) | 55.1 (44.4-78.8) |
| Cr 4hrdializado/plasma (DE) | 0.6±0.1 |
| Kt/Vurea(DE) | 2±0.51 |
| nPNA, gr/kg/día(DE) | 1.1±0.3 |
| Exámenes sanguíneos | |
| Hemoglobina, g/L (DE) | 10.7±1.9 |
| Glucosa, mg/dL (RIC) | 89 (83-101) |
| Proteína C reactiva,mg/L(RIC) | 1.9 (0.02-4.6) |
| Albúmina, mg/dL (DE) | 3.6 ± 0.6 |
| Calcio, mg/dL (DE) | 9.2 ± 1.3 |
| Fósforo, mg/dL (RIC) | 5.1 (4.2-6.8) |
| 25 hidroxivitamina D, ng/mL (DE) | 15 ± 6.6 |
| PTHi, pg/mL (RIC) | 345 (146-638) |
| Consumo de fármacos | |
| Quelantes de P cálcicos, n (%) | 44 (58%) |
| Uso de calcitriol, n (%) | 25 (33%) |

nPNA: aparición de nitrógeno proteico normalizada, IMC: índice de masa corporal, Cr: creatinina, P: fosforo, Dep: depuración, L: litros, Sem: semana

* **RIC:** Rangointercuartilar, **DE:** Desviaciónestándar.

En la figura 1 se describe el desenlace al seguimiento. Poco menos de una tercera parte continuó su tratamiento con DP, otra tercera parte recibió un trasplante renal, una quinta parte falleció y 14 perdieron seguimiento sin poderse consignar el desenlace mediante la revisión de los expedientes correspondientes o por entrevista telefónica al número consignado.

Figura 1. Seguimiento y desenlaces de la cohorte.



Características basales de la población y desenlaces.

En la tabla 2, se resumen las características basales de desenlace dividiendo a los paciente en grupos según haya sido este..El tiempo mínimo de seguimiento fue 1.6 años y máximo 3.0 años. La mortalidad de la cohorte fue del 20% (15/76).Las causas de fallecimiento fueron: neumonía en 3 casos, infarto agudo al miocardio en 2, evento vascular cerebral en 2, pancreatitis aguda en 1, traumatismo craneoencefálico en 1 y en 6 casos la causa de muerte ocurrió en urgencias de otros hospitales, sin consignarse un diagnóstico específico de muerte. Al comparar a los sujetos que fallecieron versus el resto, se observó en ellos una mayor edad ($p:0.03$), una mayor proporción de diabetes mellitus ($p \leq 0.045$, prueba exacta de Fisher) y mayores puntajes de calcificación tanto en arterias de mediano calibre como en aorta lumbar ($p < 0.0001$ para ambos índices).

El grupo que recibió trasplante renal ($n=22$, 29%) tuvo una edad menor en comparación con el resto de la población ($p < 0.007$, por ajuste de Bonferroni $p:0.02$ para el grupo con trasplante renal). Así mismo, el grupo con trasplante renal tuvo menores puntajes de calcificación tanto en arterias de mediano calibre (radiales e iliacas) como de gran calibre (aorta) respecto al resto de la población (para índice de SVCS con $p < 0.002$ y para KI $p:0.098$).

Se analizaron los datos de los pacientes con pérdida del seguimiento ($n=14$, 18%). La mediana de edad fue de 51 años (RIC: 37-64), la proporción de diabetes mellitus del 36 %, y la mediana del puntaje de calcificación en arterias de gran calibre fue de 2.5 (RIC 0.-13) y en arterias de pequeño calibre de 4 (RIC 0.8-8). Esta características fueron similares a las del grupo de pacientes que

murieron, sin haber diferencias en la edad (p:0.105), índice SVCS (p:0.91) y KI (p:0.91). No fue posible consignar el desenlace de estos sujetos debido a que cambiaron su domicilio o número telefónico.

En el grupo de pacientes que permaneció en DP al final del seguimiento las causas de la enfermedad renal fueron: en 6 (28.6 %) casos lupus eritematoso generalizado, en 3 (14.3 %) hipertensión arterial sistémica primaria, en 2 (9.5 %) diabetes mellitus, 1 (4.5 %) caso por litiasis, 1 (4.5%) caso por preclampsia y en 8 (38.4%) sujetos la etiología no pudo ser determinada.

Tabla 2. Características basales según desenlaces.

| Característica basal | DP (n=21) | TR (n=22) | FINADOS (n=15) | P |
|---|------------------|------------------|-------------------|--------------|
| Características clínicas | | | | |
| Edad, años (RIC) | 36 (31-54) | 32 (24-39) | 48 (31-69) | 0.021 |
| Mujer, n (%) | 12 (57) | 11 (50) | 10 (67) | 0.32 |
| Tiempo en diálisis la inclusión, años(RIC) | 1.3 (0.6-2.4) | 1.6 (0.6-2.2) | 1.4 (0.6-5.0) | 0.86 |
| Tiempo de seguimiento, años (RIC) | 2.3 (1.8-2.7) | 2.9 (1.5-3.1) | 2.0 (0.6-2.1) | 0.42 |
| Diálisis peritoneal automatizada, n (%) | 5 (24) | 11 (50) | 6 (40) | 0.20 |
| Diabetes mellitus, n (%) | 2 (10) | 3 (14) | 7 (47) | 0.015 |
| Pruebas peritoneales | | | | |
| KTV, (DE) | 2.0±0.5 | 1.8±0.5 | 2.1±0.6 | 0.18 |
| nPNA, gr/kg/día (DE) | 1.1±0.2 | 1.0±0.2 | 1.1±0.2 | 0.16 |
| Depuración total de Cr, L/semana (RIC) | 60 (47-71) | 47 (36-77) | 52 (44-86) | 0.31 |

| | | | | |
|---|-------------------|------------------|------------------|--------------|
| Depuración total de P, L/semana (RIC) | 45 (33-51) | 46 (32-55) | 42 (36-56) | 0.95 |
| Transporte peritoneal de P, P 4hr Dializado/Plasma (DE) | 0.51±0.15 | 0.49±0.10 | 0.55 ±0.17 | 0.49 |
| Pruebas en sangre | | | | |
| Glucosa, mg/dl (RIC) | 84 (81-91) | 90 (81-119) | 88 (82-97) | 0.49 |
| Creatinina, mg/dl, (RIC) | 12 (8-15) | 11.2 (9-15) | 13 (8-16) | 0.97 |
| Dióxido de carbono, mg/dl, (RIC) | 24 (22-27) | 23 (22-25) | 24 (22-27) | 0.42 |
| Albúmina, g/dl, (RIC) | 3.6 (3.1-3.9) | 3.4 (3.0-4.1) | 3.8 (2.9-4.0) | 0.80 |
| Ca, mg/dL (RIC) | 9.0 (8-10) | 9.0 (8.-10) | 9.0 (8-10) | 0.60 |
| P, mg/dL (RIC) | 5 (4-6) | 6 (4-7) | 5 (4-6) | 0.85 |
| iPTH, pg/mL (RIC) | 323 (122-1257) | 364 (201-589) | 275 (210-598) | 0.21 |
| Valoración radiológica | | | | |
| Puntos Adragao, U (RIC) | 0 (0-0) | 0 (0-0) | 3 (0-8) | 0.014 |
| Puntos Kauppila, U (RIC) | 0 (0-10) | 0 (0-4) | 9 (0-14) | 0.010 |

*DP: Diálisis peritoneal, TR: Trasplante renal, HD: Hemodiálisis

nPNA: aparición de nitrógeno proteico normalizada.

IMC: índice de masa corporal, Dep: depuración, L: litros.

RIC=Rangos intercuartilares, DE: desviación estándar.

** P Prueba de Kruskal-Wallis en variables cuantitativas no paramétricas.

Progresión de la CV.

En los pacientes que sobrevivieron se realizaron radiografías para calcular los índices de calcificación. En los sujetos trasplantados, no se encontró en

ninguno de los índices (SVCS y KI) progresión de la CV, definido como SVCS \geq 1 y KI \geq 2.

De los 21 sujetos que continuaron en DP, en 6 de ellos (29%, 6/21) se demostró progresión de calcificación aórtica (progresión del KI \geq 2) y en 3 (14%, 3/21) progresión de calcificación en las arterias de mediano calibre (progresión del SVCS \geq 1). A continuación se resumen las características de los sujetos con DP que tuvieron progresión del KI en arteria aorta.

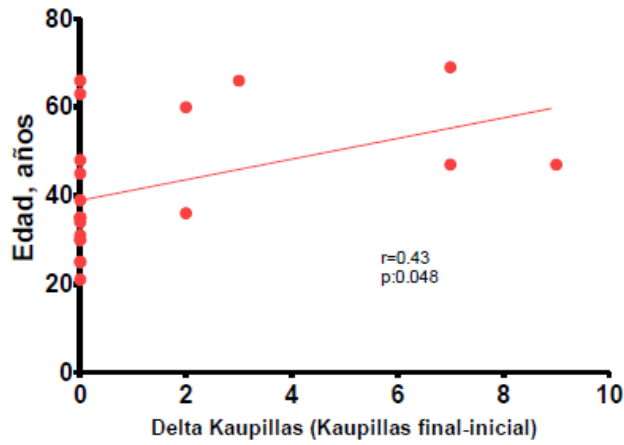
Comparaciones entre los sujetos que permanecieron en DP con progresión de la CV contra el grupo sin progresión.

En la Tabla 3, se resumen las características de los pacientes que continuaron en DP hasta el final del seguimiento, comparando aquellos con progresión en la calcificación aórtica y aquellos sin progresión (según KI). Los factores observados en los que tuvieron progresión en calcificación aórtica fueron: mayor edad (p:0.014), cifras de presión de pulso más altas al final del seguimiento (p: 0.03), puntaje de calcificación basal mayor (p:0.06), aumento gradual en las cifras de calcio respecto a las cifras totales de calcio corregido basales (aumento del calcio entre el basal y el final \sim 1 mg/dL durante el seguimiento) y niveles más bajos de vitamina 25-hidroxi D (p<0.001).

Se encontró una correlación entre la edad y el aumento de calcificación aórtica de r=0.43, (IC: 0.21-0.68, p \leq 0.048) la cual se representa en la siguiente figura.

Figura 1

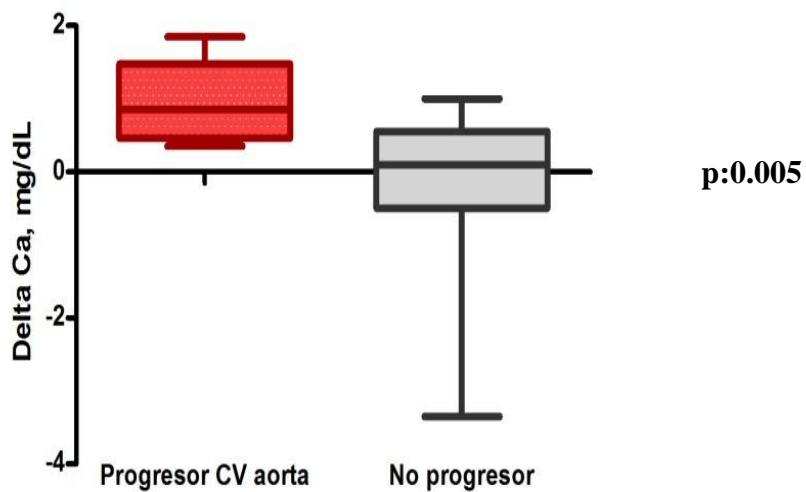
Correlación entre edad y
aumento de calcificación aórtica



Si bien no existió diferencia en los niveles séricos basales de calcio corregido o los analizados al final del estudio entre los 2 grupos, aquellos con progresión mostraron elevación en sus valores de calcio en el promedio (0.005). Lo anterior se muestra en la figura 2.

Figura2

Cambio en las concentraciones medias de Calcio durante el seguimiento.



El grupo con progresión mostró una elevación de los niveles de hormona paratiroidea con el paso del tiempo sin embargo dicho cambio no alcanzó significancia (p:0.07).

En cuanto al consumo de análogos de vitamina D, 6(28.5 %, 6/21) pacientes se encontraban consumiendo calcitriol en los últimos 6 meses antes de la fecha final al seguimiento. Al analizarlos de acuerdo a su desenlace, 1 (17%) sujeto del grupo con progresión consumía el fármaco versus 5 (33.3 %) sujetos del grupo que no progresaron. Esta diferencia no fue estadísticamente diferente.

No existieron diferencias entre los grupos (con o sin progresión) en variables como los niveles séricos de fósforo el cambio en las concentraciones de fósforo basal y final, el consumo de quelantes cálcicos de fósforo, los parámetros de adecuación de diálisis o el tipo de transporte y la depuración peritoneal de fósforo.

Tabla 3. Características del grupo en DP que progresó a mayor grado de calcificación y aquel que no progresó, según puntaje de Kauppila.

| Características | Con Progresión (n=6) | Sin Progresión (n=15) | P* |
|-------------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------|
| Evaluación clínica | | | |
| Edad, años (RIC) | 54 (44-67) | 35 (30-45) | 0.014 |
| Mujer, n (%) | 3 (50) | 9 (60) | 0.52 |
| Tiempo total en diálisis, años(RIC) | 3.3 (2.3-3.9) | 3.7 (3.2-5.2) | 0.19 |

| | | | |
|--|------------|------------|--------------|
| Diálisis peritoneal automatizada, n (%) | 5 (33) | 3 (50) | 0.41 |
| Diabetes mellitus, n (%) | 1 (7) | 1 (16) | 0.50 |
| Índice de masa corporal inicial, kg/m ² (RIC) | 23 (23-27) | 23 (19-29) | 0.39 |
| Presión del pulso inicial, mmHg (RIC) | 47 (39-75) | 46 (40-50) | 0.61 |
| Presión del pulso final, mmHg (RIC) | 76 (59-98) | 55 (47-64) | 0.032 |
| Pruebas peritoneales | | | |
| KTV, (DE) | 2.03±0.3 | 2.0±0.5 | 0.87 |
| nPNA, gr/kg/día (DE) | 1.05±0.2 | 1.15±0.3 | 0.33 |
| Depuración total de Cr inicial, L/semana (DE) | 65±27 | 59±22 | 0.65 |
| Transporte de P inicial, P 4h dializado/Plasma (DE) | 0.59±0.14 | 0.49±0.15 | 0.17 |
| Transporte de P final, P 4h dializado/Plasma (DE) | 0.49±0.06 | 0.50±0.17 | 0.78 |
| Depuración total de P inicial, L/semana | 40±17 | 46±14 | 0.47 |
| Depuración total de P final, L/semana | 41±15 | 39±16 | 0.69 |
| Delta de la depuración total de P, L/sem | -1.4±22 | -4±15 | 0.77 |
| Pruebas en sangre | | | |
| Calcio inicial, mg/dL (DE) | 8.0±1 | 9.0 ±0.83 | 0.26 |
| Calcio final, mg/dL (DE) | 9.4±1 | 8.8±1.2 | 0.026 |
| Delta Calcio, mg/dL (DE) | +0.95±0.6 | -0.17 ±1.0 | 0.005 |
| Fósforo inicial, mg/dL(DE) | 5.5±2.1 | 5.2±0.7 | 0.53 |
| Fósforo final, mg/dL (DE) | 5.9±2.2 | 6.2±1.3 | 0.64 |
| Delta fósforo, mg/dL (DE) | +1.1±1.5 | +0.3±1.9 | 0.35 |

| | | | |
|---------------------------------|-------------------|------------------|------------------|
| iPTH inicial, pg/mL (RIC) | 219 (219-508) | 252 (67-662) | 0.29 |
| iPTH final, pg/mL (RIC) | 427 (196-738) | 188 (97-402) | 0.26 |
| Delta iPTH, pg/mL (RIC) | +229 (-17 a +527) | 31 (-114 a +174) | 0.07 |
| Albúmina inicial, g/dL (DE) | 3.4±0.7 | 3.6±0.5 | 0.43 |
| Albúmina final, g/dL (DE) | 3.6±0.2 | 3.6±0.6 | 0.72 |
| Vit 25-OH D inicial, ng/mL (DE) | 7.6±9.7 | 9.7±9.8 | 0.66 |
| Vit 25-OH D final, ng/mL (DE) | 8.7±8.1 | 16±6.1 | 0.037 |
| Uso de quelante cálcico, n (%) | 2 (33) | 9 (60) | 0.26 |
| Uso de calcitriol, n (%) | 1 (17%) | 5 (33.3) | 0.09 |
| Evaluación radiológica | | | |
| Adragao inicial, U (RIC) | 0 (0-2) | 0 (0-3) | 0.33 |
| Adragao final, U (RIC) | 0 (0-5) | 0 (0-2) | 0.96 |
| Kauppila inicial, U (RIC) | 1 (0-14) | 0 (0-0) | 0.068 |
| Kauppila final, U (RIC) | 8 (4-20) | 0 (0-0) | >0.001 |

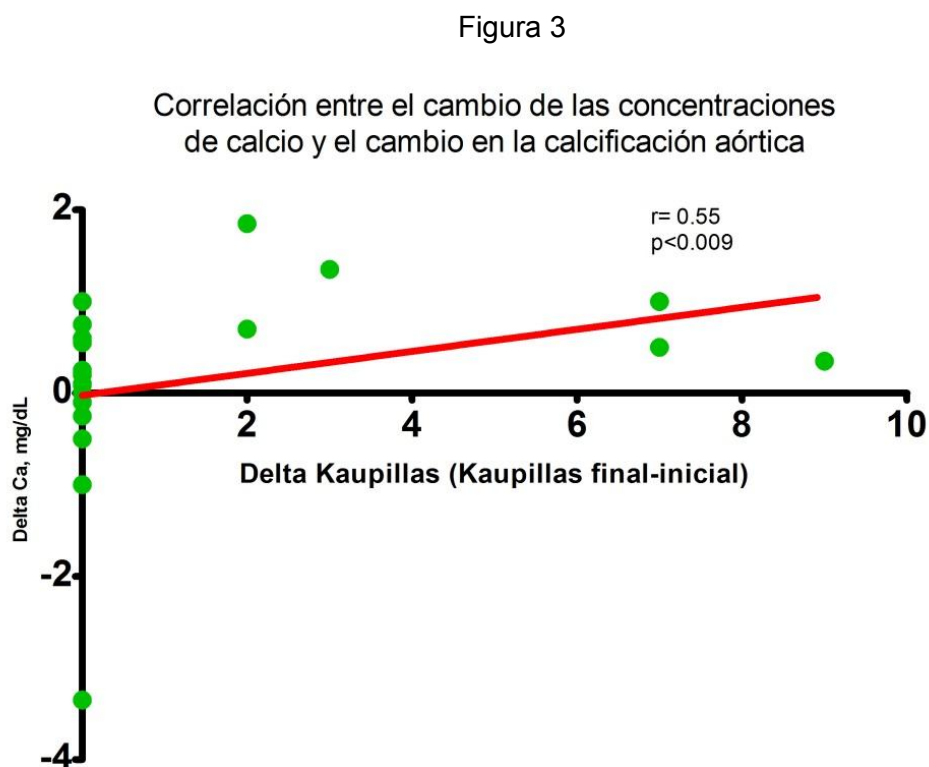
nPNA: aparición de nitrógeno proteico normalizada, Dep: depuración, L: litros

RIC= Rangos intercuartilares, DE: desviación estándar,

Se utilizó prueba de t, Kruskal Wallis, chi-cuadrado de Pearson o estadístico exacto de Fisher según el caso.

Características del grupo con progresión de CV

En la tabla 4, se comparan las características basales y finales de los 6 sujetos que presentaron progresión de calcificación aórtica. Como se puede observar en la figura 3, encontramos una correlación entre los niveles de calcio sérico y el cambio en la calcificación aórtica ($r=0.55$, $p<0.009$)



De la misma forma este grupo presentó una disminución en el tipo de transporte peritoneal de creatinina con respecto al inicial ($p: 0.02$). No hubieron diferencias entre las características iniciales y finales del resto de las variables.

Tabla 4. Características basales y finales en el grupo con progresión en CV según índice de Kauppila.

| Característica | Basal | Final | |
|--|------------|-----------|--------------|
| IMC, kg/m ² (DE) | 24.50±2.86 | 24.10±3.6 | 0.003 |
| Calcio sérico, mg/dL (DE) | 8.0±1 | 9.5±1 | 0.078 |
| Fósforo sérico, mg/dL (DE) | 5.2±0.7 | 6.2±1 | 0.81 |
| Albumina sérica, g/L (DE) | 3.4±0.68 | 3.6±0.15 | 0.26 |
| Dep. renal de P, L/sem (DE) | 11.6±18 | 4.0±9 | 0.76 |
| Dep. peritoneal de P, L/sem (DE) | 31.0±8.5 | 35.0±16.6 | 0.21 |
| Dep. total de P, L/sem (DE) | 40.2±17.4 | 38.8±15.6 | 0.77 |
| KtV, (DE) | 2.03±0.25 | 1.83±0.38 | 0.42 |
| Trasporte peritoneal de P P 4Hr dializado/plasma (DE) | 0.59±0.14 | 0.49±0.10 | 0.22 |
| Transporte peritoneal de Cr, Cr 4Hr dializado/plasma (DE) | 0.67±0.12 | 0.63±0.13 | 0.02 |

IMC: índice de masa corporal, Dep: depuración, Lit: litros,

RIC=Rangos intercuartiles, DE: desviación estándar,

VIII. DISCUSIÓN

Este estudio observacional de una cohorte de pacientes en DP, en la cual se realizaron dos mediciones de CV en arterias de gran y mediano calibre y con una mediana de seguimiento de más de dos años, demostró que: (1) la CV tuvo una alta prevalencia en los sujetos tratados con DP, con casi el 50% de la cohorte presentando calcificación importante al inicio del seguimiento; (2) la CV en conjunto con la edad y la diabetes mellitus, fueron las características asociadas a mortalidad a corto y mediano plazo; (3) la progresión de CV fue muy alta en aquellos pacientes sobrevivientes o que no se derivaron a HD o se trasplantaron pues aproximadamente una tercera parte de ellos (6/21) desarrollaron CV en arterias de gran calibre, en un tiempo muy corto de seguimiento y detectada con un método radiográfico el cual es muy específico pero con una sensibilidad moderada; y (4) la progresión de la CV estuvo asociada a la edad, al aumento sostenido en las concentraciones de calcio total corregido para albúmina sérica durante el seguimiento y a la persistencia de valores de vitamina 25-hidroxi D extremadamente bajos durante todo el seguimiento, diferencias observables a pesar de lo limitado del tamaño de muestra.

Así mismo, este estudio muestra las dificultades para estudiar el fenómeno de la CV en una cohorte proveniente de una solo centro; entre estas se encuentran:

1. el tiempo variable de progresión de la CV ya que su progresión en estudios radiográficos puede tomar años (26) a pesar que los pacientes en terapia sustitutiva pueden tener una tasa acelerada de calcificación (28)

2. Una alta mortalidad de los pacientes en DP. En el estudio ADEMEX, la mortalidad promedio a un año fue de alrededor del 85% y a dos años del 69% en toda la población, cifras no diferentes a lo informado en otras latitudes (29) Por otra parte, otro estudio en población mexicana en DP informó una mortalidad del 57% en DP continua ambulatoria y del 62% en diálisis peritoneal automatizada en un periodo de observación de 2 años (30). Este segundo estudio muestra a una población atendida en centros de segundo nivel. En nuestro estudio, aun cuando es probable la existencia de un sesgo de selección en los sujetos en DP atendidos en la consulta externa e incluidos en este estudio, la mortalidad reportada fue alta, del 20 % a un tiempo de seguimiento promedio de 2.3 años. En el peor de los escenarios, si asumimos que los sujetos perdidos al seguimiento fallecieron, se podría asumir una mortalidad hasta del 40% en un periodo de 2 años, la cual es similar a la informada en ADEMEX.

3. El cuidado nefrológico óptimo implica la realización de un trasplante renal en todo paciente en tratamiento con DP, siempre y cuando sus condiciones lo permitan. El porcentaje de pacientes que en esta cohorte lograron un trasplante es muy alto, de un 30%.

Así, un estudio con el suficiente poder para detectar cambios clínicamente relevantes en los índices de calcificación durante 2 años implicaría un tamaño de muestra de poco más de 500 pacientes en DP, esto considerando una mortalidad del 40-50%, una tasa de trasplante entre el 20-30% y un porcentaje de progresión de CV del 30%, lo cual constituiría un reto de investigación en el campo de la DP en México.

Indudablemente la edad es un factor de progresión consistentemente asociado a la presencia y progresión de la calcificación, tanto en sujetos con

enfermedad renal crónica, como en HD y DP (31). En estudios de corte transversal realizados en sujetos en HD y enfermedad renal crónica avanzada se ha encontrado una correlación entre la edad y la calcificación moderada, con valores de r entre 0.3 a 0.6 (9)(11). Ammirati (7) y Da Shang (17) han publicado los únicos dos estudios de cohorte de sujetos en DP con el objetivo de evaluar la progresión de la CV. Ambos concuerdan en que la edad es un factor de riesgo independiente para progresión de calcificación coronaria en pacientes con DP.

Uno de los hallazgos relevantes del nuestro estudio es la consistente asociación entre la progresión de la CV y el ascenso paulatino en los valores de calcio. Si bien entre los sujetos con progresión y sin progresión de CV no existieron diferencias en los niveles séricos totales de calcio al inicio y al final del estudio, aquellos con progresión mostraron mayor elevación de la calcemia a través del tiempo y encontramos una correlación entre los cambios del calcio sérico y el cambio en la calcificación aórtica con valores de $r=0.55$, $p<0.009$. Este hallazgo solo se ha reportado a la fecha por otro autor (32). La evidencia actual sobre la asociación de los niveles de calcio y fósforo séricos con la progresión de CV es controversial, sin embargo en el estudio COSMOS de pacientes en HD tratados en múltiples centros en Europa, Cannata y colaboradores demostraron que la mayoría de las asociaciones entre mortalidad y los valores de calcio y fósforo en HD dependen más del cambio a partir de los valores basales individuales y no tanto de los valores totales al inicio o al final del seguimiento (33). Por otro lado nuestros resultados podrían explicarse con los hallazgos de algunos estudios in vitro donde se observó que las concentraciones de calcio son más importantes que las de fósforo para inducir calcificación en cultivos celulares de arteria aorta (34). Consideramos que los niveles séricos elevados de calcio pudieran ser un

factor que sumado al ambiente urémico, es capaz de inducir la transformación de las células vasculares de un fenotipo muscular liso a un fenotipo osteoblástico.

A diferencia de nuestros resultados, algunos estudios han reportado a la hiperfosfatemia como un factor de riesgo independiente para la progresión de CV en sujetos tratados con DP (17), si bien en nuestro estudio este hallazgo no se encontró, consideramos que las concentraciones elevadas de fósforo sérico si pueden estar relacionadas con la aparición y progresión del proceso de CV, tal como lo sugieren algunos estudios en pacientes en HD (14). La diferencia entre nuestros resultados y los anteriores pudiera estar relacionada con el tamaño de nuestra muestra.

Por otro lado cabe resaltar que el grupo con progresión presentó un déficit significativamente mayor de vitamina 25-OH D comparado con los que no progresaron ($p < 0.001$). A su vez este hallazgo puede guardar relación con una tendencia en los que progresaron a mostrar un menor consumo de calcitriol comparado con el otro grupo (17 vs 33.3 %, $p = 0.09$).

Otro de los factores asociados a la progresión de la calcificación fue el grado de CV basal; este mostró una tendencia que concuerda con lo observado en otro estudio donde demostró ser un indicador de alto riesgo de progresión en CV (7).

En cuanto a los desenlaces de la cohorte fue relevante que los pacientes que fallecieron durante el seguimiento fueron más frecuentemente diabéticos ($p \leq 0.045$, prueba exacta de Fisher). Dicho hallazgo es similar a lo informado en otros estudios que comparan la supervivencia de la población con enfermedad renal crónica con y sin diabetes. Claramente la población diabética tiene un

menor supervivencia (6). Consideramos que lo anterior tiene relación con el elevado riesgo cardiovascular que presenta tanto la enfermedad renal como la diabetes.

Vale la pena comentar que en esta cohorte de pacientes se encontró progresión de la CV a nivel de arterias de gran calibre como lo es la aorta abdominal pero no a nivel de las de mediano calibre como son las radiales e ileofemorales. Dicho hallazgo puede deberse al método de detección de calcificación moderadamente sensible que utilizamos pero también puede tener una base fisiopatológica (25)(26). En algunos estudios experimentales se ha encontrado que el proceso de calcificación puede tener un fenotipo clínico distinto dependiendo de su etiología. De esta forma la CV asociada a dislipidemia, diabetes y tabaquismo parece afectar principalmente a la íntima de las arterias de pequeño y mediano calibre, y suele depender del depósito de moléculas lipídicas y células inflamatorias. Por otra parte se ha descrito que el proceso de CV ligado al envejecimiento y a la hipertensión ocurre por una mineralización de las fibras elásticas de la media también conocido como esclerosis de Mönckeberg (35). Según algunos estudios la CV asociada a la ERC podría compartir rasgos de ambas con predominio del daño a la media (36). Si lo anterior se cumpliera podría explicar la distribución de la CV de nuestra cohorte pues es probable que el determinante principal de proceso en estos paciente haya sido la uremia ya que solo 1(7%) sujetos padecía diabetes al momento de la evaluación radiológica y ninguno de ellos tenía antecedente de tabaquismo o HAS.

Otro de nuestros resultados mostró que los pacientes que presentaron progresión de la CV mostraron a su vez mayores cifras de presión de pulso (PP), dicho hallazgo resulta concordante con múltiples estudios que señalan a la PP como un marcador de la rigidez arterial por lo que procesos como calcificación o aterosclerosis vascular producirán su aumento (37). Este hallazgo nos resulta muy importante pues en la medida en la que una adecuada correlación de la PP con el grado de CV sea demostrada, esta puede convertirse en una herramienta práctica y ampliamente disponible que el clínico pueda implementar en la valoración no invasiva del riesgo cardiovascular o de la enfermedad mineral ósea, apoyándolo para la toma de decisiones.

La depuración total de fósforo no fue más baja en el grupo de aquellos que progresaron. No encontramos relación entre la depuración de fósforo ya sea analizada como total o separándola en su componente renal o peritoneal y la progresión de CV. En el caso del tipo de transporte peritoneal de fósforo, tampoco hubo diferencias entre los que progresaron y los que no lo hicieron. Es probable que el tamaño de la muestra no tenga el suficiente poder estadístico para encontrar esta diferencia. Sin embargo, cabe resaltar que encontramos una disminución significativa en el transporte peritoneal de creatinina al final del estudio con respecto al inicial y probablemente esta pudiera ser considerada como un surrogado del tipo de transporte de fósforo. En un estudio de pacientes en DPA se encontró que el transporte peritoneal de fósforo si bien correlaciona mejor con el aclaramiento peritoneal de fósforo, también lo hace aunque en menor grado con el aclaramiento de creatinina. Se requieren más estudios que evalúen las características del transporte y aclaramiento peritoneal y la progresión de calcificación.

Es importante mencionar que no encontramos relación significativa entre diabetes y progresión de CV, sin embargo esto pudiera deberse a que la mayor parte de pacientes diabéticos incluidos al inicio del estudio habían fallecido al final del seguimiento y no fue posible evaluar su estado de calcificación.

Nuestro estudio cuenta con limitaciones. Es un estudio observacional, de un solo centro y con un tamaño reducido de muestra. Al final del seguimiento menos del 30 % de la muestra inicial continuaba en DP. Sin embargo, en la literatura son pocas las series con una cifra importante de pacientes en DP. Por otro lado no contamos con información con respecto al estado de CV previo al inicio de DP, sin embargo todos los sujetos tenían más de 6 meses en tratamiento al ser incluidos al estudio, lo cual los habría expuesto a variables similares en menor o mayor grado. Otro factor a considerar es que el diagnóstico de CV fue realizado mediante índices de radiología simples y no mediante tomografía coronaria la cual tiene mayor sensibilidad. Sin embargo los métodos radiográficos que usamos han sido validados en este tipo de población, son más económicos y ampliamente disponibles y exponen al paciente a menor radiación.

IX. CONCLUSIONES

Nuestros resultados indican que la edad, la presión de pulso, el nivel de calcificación basal, las bajas concentraciones de vitamina 25-hidroxi D y los cambios en el calcio sérico con respecto al tiempo son factores relacionados con progresión de CV. El estado de calcificación basal parece relacionarse con la progresión de CV. Además, encontramos que la CV basal estuvo asociada con una alta mortalidad, sumados a la edad y a la presencia de la diabetes mellitus.

REFERENCIAS

1. Hutchison J a. Vascular calcification in dialysis patients. *Prilozi*. 2007;28(1):215–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez>
2. Churchill DN, Taylor DW, Keshaviah PR, Thorpe KE, Beecroft ML, Jindal KK, et al. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: Association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(2):198–207.
3. Disease K, Renal E, States U. States Renal Data System Annual Data Report volume I, Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States. 2007;
4. Block G a, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):2208–18
5. Wang AY-M. Vascular and valvular calcification in chronic peritoneal dialysis patients. *Int J Nephrol*. 2011;2011:198045.
6. Wang a. Y-M. Cardiac Valve Calcification as an Important Predictor for All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality in Long-Term Peritoneal Dialysis Patients: A Prospective Study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(1):159–68.
7. Ammirati AL, Dalboni MA, Cendoroglo M, Draibe SA, Santos RD, Miname M, et al. the Progression and Impact of Vascular Calcification. *Society*. 2007;27:340–6
8. Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, Bommer J, Holzer H, Burke SK. Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(6):1489–96.

9. Couttenye MM, D'Haese PC, Van Hoof VO, Lemoniatou E, Goodman W, Verpooten GA, et al. Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1065–72.
10. Sánchez C, López–Barea F, Sánchez–Cabezudo J, Bajo A, Mate A, Martínez E, et al. for the Multicentre Study Group Collaborators. Low vs standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: differences in treatment, biochemistry and bone histomorphometry. A randomized multicentre study *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1587–93.
11. 5. Rroji M, Seferi S, Cafka M, Petrela E, Likaj E, Barbullushi M, *et al.* Is residual renal function and better phosphate control in peritoneal dialysis an answer for the lower prevalence of valve calcification compared to hemodialysis patients? *Int Urol Nephrol* 2014;46:175–82.
12. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Boutouyrie P, Métivier F, de Vernejoul M-C. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(9):1827–35
13. Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Kribs M, Abdelfatah A, Chalopin JM. C Reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:1417–22.
14. Wang a Y, Woo J, Wang M, Sea MM, Ip R, Li PK, et al. Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(9):1927–36.

15. Goodman W, Goldin J, Kuizon B, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478-83.
16. Block G a, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):2208–18.
17. Da Shang¹, Hyperphosphatemia as an independent risk factor for coronary artery calcification progression in peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrology* (2015) 16:107. DOI 10.1186/s12882-015-0103-8
18. Ketteler M, Rothe H, Krüger T, Biggar PH, Schlieper G. Mechanisms and treatment of extraosseous calcification in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011;7(9):509–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2011.91>
19. Koo HM, Do HM, Kim EJ, Lee MJ, Shin DH, Kim SJ, et al. Elevated osteoprotegerin is associated with inflammation, malnutrition and new onset cardiovascular events in peritoneal dialysis patients. *Atherosclerosis* 2011; 219:925–30
20. Montagnana M, Lippi G, Danese E, Guidi GC. The role of osteoprotegerin in cardiovascular disease. *Ann Med* 2013; 45:254–64.
21. Ramirez SJ, Casanova I, Villar A, Cruz C, Correa-Rotter R. Biomarkers associated with vascular calcification in peritoneal dialysis.

22. B. McCormick. Peritoneal Phosphate Clearance is Influenced by Peritoneal Dialysis Modality, Independent of Peritoneal Transport Characteristics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1711-7.
23. Wang, J.Woo, M.M.M. Sea, M. C. Law, S. F. Lui, and P. K. T. Li, "Hyperphosphatemia in Chinese peritoneal dialysis patients with and without residual kidney function: what are the implications?" *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 43, no. 4, pp. 712–720, 2004.
24. Journal of the American Society of Nephrology. OFFICIAL JOURNAL OF THE INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012.
25. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(6):1480–8.
26. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis*. 1997;132(2):245-50
27. Twardowski ZJ, Popovich RP, Rubin J. Equilibration of peritoneal dialysis solutions during low-dwell exchanges. *J Lab Clin Med*. 1979;93:246–56.
28. Kauppila LI, O'Donnell CJ, Kiel DP, Hannan M, Polak JM, et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation*. 2001;103(11):1529–34.
29. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Joran J, Mujays S, Effects of Increased Peritoneal Clearances on Mortality Rates in

Peritoneal Dialysis: ADEMEX, a Prospective, Randomized, Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol* 13: 1307–1320, 2002

30. Sanchez AR, Madonia C, Rascon-Pacheco RA. Improved patient/technique survival and peritonitis rates in patients treated with automated peritoneal dialysis when compared to continuous ambulatory peritoneal dialysis in a Mexican PD center. *Kidney Int Suppl.* 2008 Apr;(108):S76-80).

31. Vo TM, Disthabanchong S. Are there ways to attenuate arterial calcification and improve cardiovascular outcomes in chronic kidney disease? *World J Cardiol.* 2014 May 26;6(5):216-26).

32. Noordzij M, Cranenburg EM, Engelsman LF, Hermans MM, Boeschoten EW, Brandenburg VM. Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2011;26(5):1662–9.

33. (Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G, Locatelli F, Gorriz JL, Rutkowski B, Ferreira A, Bos WJ, Covic A, Rodríguez-García M, Sánchez JE, Rodríguez-Puyol D, Cannata-Andia JB; COSMOS group. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015, en prensa).

34. Shroff, R. McNair, N. Figg et al., “Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis,” *Circulation*, vol. 118, no. 17, pp. 1748 – 1757, 2008.

35. Stómpor T. An overview of the pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease. *Perit Dial Int* 2007;27(Suppl 2):S215–22

36. K. Lomashvili, P. Garg, and W. C. O'Neill, "Chemical and hormonal determinants of vascular calcification in vitro," *Kidney International*, vol. 69, no. 8, pp. 1464–1470, 2006.
37. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1014–21.