

Asociación entre hiperfosfatemia y mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en terapia de reemplazo de la función renal con diálisis peritoneal o hemodiálisis

Un estudio de la Unidad Renal de Villavicencio 1999 –2003.

Association between hyperphosphatemia and mortality in patients with terminal chronic renal insufficiency in renal function replacement therapy with peritoneal dialysis or hemodialysis.
A study of the Renal Unit in Villavicencio, 1999-2003.

IVÁN NIETO, PATRICIA MAHECHA • VILLAVICENCIO

Resumen

Objetivo: evaluar el riesgo de mortalidad de la hiperfosfatemia ($P > 6.5$ mg%) en la población de pacientes urémicos que se encuentran en terapia de reemplazo de la función renal.

Diseño: estudio de cohorte retrospectivo en 273 pacientes en diálisis, 70% en diálisis peritoneal y 30% en hemodiálisis entre 1999-2003 en un centro de diálisis de Villavicencio (Colombia).

Métodos: fue calculado el riesgo relativo de mortalidad para los pacientes con fósforo sérico promedio mayor de 6.5 mg% y fue realizado el análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meier.

Resultados: el promedio de edad al inicio de la diálisis es de 52.7 años; 30.1% son diabéticos, 46.2% hipertensos, el fósforo promedio de 4.73 mg%, calcio sérico promedio de 9.05 mg% y paratohormona intacta 174.73 mUI/ml. Fueron registradas 98 muertes. La curva de supervivencia para los pacientes con el promedio de fósforo sérico mayor de 6.5 mg% ($n=11$) mostró un Log Rank de 3.9 ($p=0.048$) y un RR de mortalidad de 1.32 (IC 95% 1.08-1.63). Para los sujetos con fósforo mayor de 5.5 mg% no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Log Rank 3.1 $p=0.0785$) con un RR de mortalidad de 1.12 (IC 95% 0.93-1.35). 4.3% de los sujetos estudiados tienen el fósforo sérico superior a 6.5 mg%.

Conclusiones: la hiperfosfatemia (>6.5 mg%) es un factor de riesgo de mortalidad en la población con insuficiencia renal terminal (estado V) en terapia de reemplazo de la función renal. Se confirma la recomendación de mantener niveles de fósforo por debajo de 5.5 mg% para disminuir este riesgo aumentado de muerte. (*Acta Med Colomb 2005; 30: 14-18*).

Palabras clave: *hiperfosfatemia, insuficiencia renal crónica, diálisis peritoneal, hemodiálisis.*

Abstract

Objective: to evaluate the risk of mortality in patients with renal chronic disease stage V with increased serum phosphorus levels to more than 6.5 mg%.

Design: retrospective cohort with 273 patients in dialysis, 70% in peritoneal dialysis and 30% in hemodialysis between 1999-2003 in a single dialysis center in Villavicencio (Colombia).

Methods: the mortality rate for the patients with increased phosphorus levels to more than 6.5 mg% was calculated and the survival analysis was made with the Kaplan-Meier method.

Results: the mean of age at the beginning of dialysis was 52.7 years, 30.1% diabetics, 46.2% high blood pressure; the mean phosphorus level was 4.73 mg%, mean serum calcium 9.05 mg% and PTHi 173, 7 UI/ml. 98 death cases were recorded. The survival curves for the patients with mean phosphorus

Dr. Iván Rodrigo Nieto González: Director Médico Clínica Renal RTS Villavicencio, Médico Universidad Nacional de Colombia, Internista-Nefrólogo Universidad Militar Nueva Granada-Hospital Militar Central, Especialista en Epidemiología Universidad de los Llanos, Especialista en Administración en Salud Universidad Javeriana; Dra. Patricia Mahecha Gutiérrez: Coordinadora Banco de Sangre Hospital Regional de Villavicencio, Médica Universidad Nacional de Colombia, Especialista en Gerencia Hospitalaria Escuela Superior de Administración Pública, Bogotá, Especialista en Epidemiología Universidad de los Llanos. Villavicencio. Correspondencia a Dr. Iván Rodrigo Nieto González, Cra. 40 No 26-38, Tel (098) 6701506 e-mail: inieto@hotmail.com Recibido: 14/01/05. Aceptado: 22/03/05

> 6.5 mg% showed a Log Rank 3.9 ($p=0.048$) and a mortality rate in 1.32 (IC 95% 1.08-1.63). For the subjects with increased phosphorus levels to more than 5.5 mg% there were no statistically significant differences ($p=0.0785$), with a mortality rate 1.12 (IC 95% 0.93-1.35). The 4.3% of the subjects showed phosphorus increase of more than 6.5 mg%.

Conclusions: hyperphosphatemia (>6.5 mg%) is a risk factor for mortality in end stage renal disease (stage V) as well as in renal replacement therapy. It is recommended to maintain the level of phosphorus below 5.5 mg% to reduce the increased risk of death. (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 14-18).

Key words: hyperphosphatemia, renal chronic disease, peritoneal dialysis, hemodialysis.

Introducción

El riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) es 10-20 veces mayor que en la población general (1-3). La prevalencia de enfermedad coronaria se incrementa de una manera importante en la población de pacientes sometidos a terapia de reemplazo de la función renal (TRFR) (4); además el miocardio de los pacientes urémicos ha sido sometido a diversos grados de sobrecarga de presión y de volumen antes del inicio de la diálisis (5). La mortalidad cardiovascular es responsable hasta de 50% de las muertes de los pacientes urémicos (1, 6). La mortalidad global no ajustada al año es variable dependiendo de la población, 21.7% en los Estados Unidos, 6.6% en Japón, 15.6% en Europa (7).

Se ha asociado la ERC con un estado aterogénico (4,8) con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular asociados a los ya conocidos de hipercolesterolemia, tabaquismo, sedentarismo, obesidad, hiperinsulinemia, hipercoagulabilidad e hipertensión arterial (5).

En el paciente con ERC se han asociado a las anteriores causas, el hiperparatiroidismo, sobrecarga de hierro, hiperhomocisteinemia, hiperoxalemia, disfunción endotelial, hipalbuminemia, anemia, hiperfosfatemia, desnutrición, inflamación crónica y diálisis inadecuada, entre otras (4, 9).

Los factores de riesgo en la ERC son de especial interés en la comunidad nefrológica y específicamente en Colombia en donde hemos visto un aumento progresivo de la ERC en los últimos años; todos los factores se deben tener en cuenta para definir las causas que aceleran o retardan el proceso de muerte en los pacientes renales. Considerando que el fósforo es uno de los indicadores predictores de complicaciones cardiovasculares, dadas las alteraciones en el metabolismo que sufren los pacientes con ERC, es de especial interés el enfoque de riesgos entre los cuales la hiperfosfatemia es un tema que no ha sido evaluado en Colombia.

La hiperfosfatemia es una consecuencia de la insuficiencia renal crónica ya que la eliminación del fósforo se hace fundamentalmente por los riñones (9, 10) y se encuentra acompañando a muchos de los pacientes que están en TRFR (11). La causa de la mortalidad relacionada con la hiperfosfatemia corresponde en su gran mayoría a enfermedad cardiovascular (1, 4, 6).

Los pacientes con ERC desarrollan hiperparatiroidismo como consecuencia de la hiperfosfatemia, hipocalcemia o

del déficit de 1,25-dihidroxicolecalciferol que puede afectar la función de las glándulas paratiroides (9). La pérdida progresiva de la función renal se acompaña de una pérdida de los receptores para la vitamina D (RVD) y de los receptores de calcio (CaR) a nivel de las glándulas paratiroides volviéndose resistentes a la acción de la vitamina D y del calcio. El desarrollo de la hiperfosfatemia afecta directamente la función y el crecimiento de las glándulas paratiroides, ya que la retención del fósforo puede provocar hiperparatiroidismo secundario (9).

Los niveles de fósforo sérico mayores de 6,5 mg/dL están asociados con un incremento en el riesgo relativo de mortalidad de 27 y 41% comparado con pacientes que presentan niveles que se encuentran en el rango de 4,6 mg/dL a 5,5 mg/dL (10, 11).

El aumento del fósforo sérico tiene como consecuencia el crecimiento de los niveles de calcio resultando un aumento del producto calcio-fósforo (Ca X P), el cual está asociado con un aumento en la mortalidad; como también hay crecimiento de la parathormona los resultados se traducen en calcificaciones, particularmente a nivel visceral y vascular asociadas a incremento de la morbilidad y la mortalidad (10, 11, 14). El proceso de calcificación arterial y de los diferentes órganos es el mecanismo de la arteriosclerosis de los lechos vasculares asociados con la hiperfosfatemia y aumento del producto calcio-fósforo (13-15).

Las recomendaciones nutricionales para el manejo de los pacientes sometidos a TRFR incluyen el aumento de la ingesta proteica a 1.2 gramos de proteína por kilo por día (14) y este aporte nutricional puede incrementar los niveles de fósforo, que en otras poblaciones llega a tener una prevalencia de 60% (10, 15).

En el presente trabajo realizamos una asociación entre el fósforo y la mortalidad como evento final en pacientes con ERT. Esta asociación ya ha sido descrita en varios estudios grandes (10, 11) en otras poblaciones. Evaluamos el riesgo de mortalidad relacionado con la hiperfosfatemia ($P > 6.5$ mg%) en la población de pacientes con ERC estado V (9) que se encuentran en TRFR, entre 1999 y 2003 en la Unidad Renal de Villavicencio (Meta), Colombia.

Material y métodos

Estudio de cohorte retrospectivo realizado en la población de pacientes con ERC estado V atendida en la Unidad Renal de Villavicencio, sometida a procedimientos de TRFR

en hemodiálisis (HD) y diálisis peritoneal (DP) entre mayo de 1999 y noviembre de 2003.

Los criterios de inclusión en el estudio son el padecer de insuficiencia renal crónica estado V y llevar más de un mes en la terapia de reemplazo de la función renal ya sea con HD o DP. El número de pacientes del estudio corresponde a todos los pacientes con ERC terminal estado V atendidos en la Unidad Renal durante este periodo.

Se realizó una revisión sistemática de los registros de las historias clínicas de los 273 pacientes con ERC estado V, que es el censo de los pacientes atendidos en este periodo de tiempo. Para cada paciente se estableció etiología, edad al inicio de la terapia, promedio de fósforo, calcio y paratohormona de todas las mediciones realizadas periódicamente (para el calcio y el fósforo mensual, y para la PTH semestral) a lo largo del tiempo que llevaban en la terapia de diálisis durante el período analizado y el evento final de estudio (mortalidad) de los pacientes con ERC estado V en TRFR con DP o HD atendidas en Villavicencio entre 1999 y 2003 a quienes mensualmente se les realizan mediciones de calcio y fósforo para monitorizar el manejo nefrológico.

En el programa de SPSS 12.5 se hicieron los análisis de riesgo relativo de dos grupos, uno de ellos con resultado de mortalidad y el otro de sobrevivientes con dos grupos de hiperfosfatemia como factor de exposición para establecer qué tanto puede contribuir al resultado final de la muerte.

Posteriormente se efectuó el análisis de supervivencia realizando las curvas de Kaplan-Meier, para analizar la asociación de mortalidad con el promedio de fósforo sérico mayor 5.5 mg% y de 6.5 mg%.

Resultados

La mortalidad observada en los últimos cinco años en la Unidad Renal RTS Villavicencio (Tabla 1) desde el año 1999 hasta el 2003 osciló entre 18 y 36% (12/66 en 1999 a 56/176 en 2003). Para el año 2002 la mortalidad cardiovascular representó en nuestra población el 55% del total de las muertes.

De los 273 casos registrados 175 (64.1%) se encontraban vivos en el momento del análisis y 98 (35.9%) muertos.

La Tabla 2 muestra los datos demográficos. El promedio de edad al ingreso a la terapia es de 52.78 años, correspondiendo el 61% a hombres. La causa más frecuente de insuficiencia renal es HTA con un 44.96% y DM con un 31%.

Tabla 1. Mortalidad bruta de los pacientes atendidos en la Unidad Renal de Villavicencio, por año durante el periodo 1999-2003.

Año	Mortalidad bruta (%)	n	N
1999	18.38	12	66
2000	36.79	38	103
2001	33.38	47	142
2002	28.61	45	156
2003	31.9	56	176

El promedio de fósforo de los 273 casos fue de 4,73 mgr%, el promedio de calcio de 9.05 mg% y de la PTH i de 173.74 mUI/ml.

La función de supervivencia global para toda la población que se encuentra en diálisis se muestra en la curva de Kaplan-Meier de la Figura 1.

Cuando se realiza el análisis de mortalidad a través del tiempo utilizando una gráfica de Kaplan-Meier con dos grupos de pacientes, unos con nivel promedio de fósforo

Tabla 2. Características demográficas y antecedentes patológicos de 273 pacientes atendidos en la Unidad Renal de Villavicencio desde mayo de 1999 hasta noviembre de 2003.

Características	Valor	Desviación estándar
Edad promedio de inicio de diálisis:	52.78 años	13,93
Género	hombres n=166 (60.8%) mujeres n= 107 (39.2%)	
Causa de IRCT:		
Diabetes Mellitus	n= 81 (31.4%)	
Hipertensión Arterial Urológica	n=116 (44.96%)	
Enferm Glom Primaria	n=9 (3.48%)	
HIV	n= 6 (2.32%) n=1 (0.38%)	
Duración de la diálisis	30.97 meses (2.58 años)	28.67 meses
Fósforo sérico	4.73 mg%	1.12
Calcio sérico	9.05 mg%	0.9224
Hormona paratiroidea	173.74 mUI/ ml	176.59
Mortalidad global	98/273 (35.9%)	

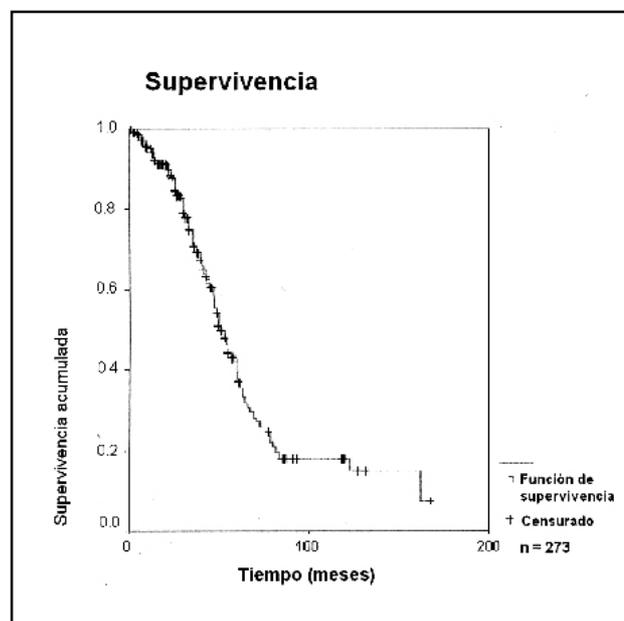


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia a través del tiempo en meses para los pacientes sometidos a terapia de reemplazo de la función renal en la Unidad Renal de Villavicencio entre mayo de 1999 y noviembre de 2003.

< de 5.5 mg% (n= 221) y el otro con un nivel de fósforo sérico > o a 5.5 mg (n=52) se observa en la gráfica de Kaplan-Meier de la Figura 2 que el cálculo del estadístico Log Rank para estos dos grupos es de 3.1 con un riesgo relativo de mortalidad RR de 1.12 (IC 95% 0.93-1.35) con una p= 0.0785, concluyendo que no hay diferencias entre los dos grupos.

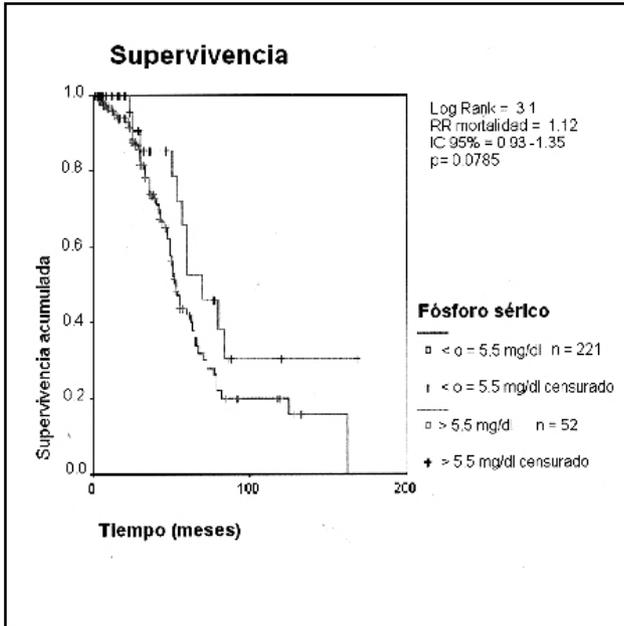


Figura 2. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier que compara la mortalidad de dos grupos de pacientes con IRCT con fósforo sérico mayor (n=52) y menor de 5.5 mg/dL (n= 221) atendidos en la Unidad Renal de Villavicencio entre 1999 y 2003.

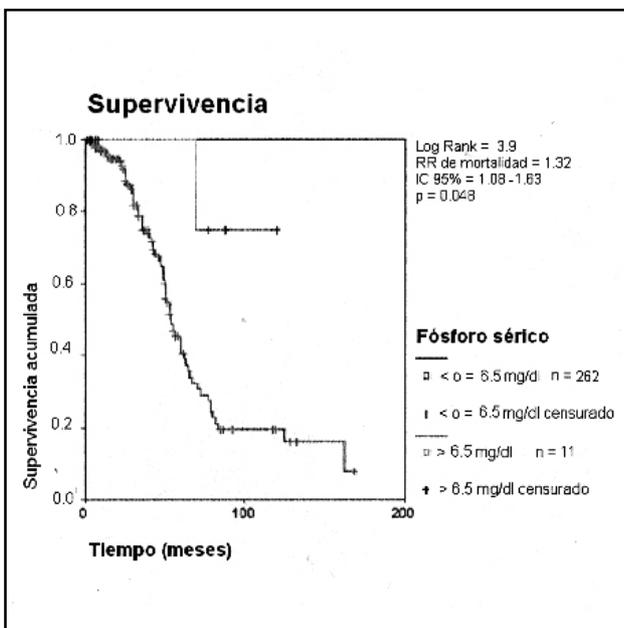


Figura 3. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes con insuficiencia renal crónica atendidos en la Unidad Renal de Villavicencio entre 1999 y 2003, de acuerdo con el nivel de fósforo > 6.5 mg% y < 6.5 mg%.

Cuando se utiliza el punto de corte de 6.5 mg% para el promedio de fósforo, la población se reduce a 11 casos y 239 casos menor de 6.5 mg%. El valor del estadístico Log Rank es de 3.9 con una p de 0.048, RR 1.32 (IC 95% 1.08-1.63) siendo estadísticamente significativa para este punto de corte. De estos 11 casos dos eran diabéticos, seis hipertensos y tres otras causas.

El valor encontrado en estas curvas muestra que hay una diferencia significativa (p < de 0.05) (Figura 3).

Discusión

La mortalidad cardiovascular en los pacientes con IRCT en diálisis es la principal causa de muerte, (4-6) siendo responsable de 50% de las muertes. La mortalidad es un evento que en la enfermedad renal terminal se puede presentar con múltiples factores de confusión, como la edad, la etiología de la falla renal, dosis de diálisis, entre otros.

Esta situación es similar a la observada en la Unidad Renal de Villavicencio, llegando a ser de 55% en los últimos cuatro años. Aunque no tenemos un método completamente satisfactorio para documentar la causa de muerte de estos pacientes, hay varios elementos de la historia clínica que sugieren que el evento final antes de la muerte probablemente sea de origen cardiovascular como es la presencia de dolor torácico, muerte súbita o infarto agudo de miocardio documentado.

Los factores de riesgo relacionados con la enfermedad cardiovascular en los pacientes tienen diferencias con la población general. El nivel de fósforo sérico no es considerado problema cuando la función renal es normal, ya que el riñón tiene mecanismos muy eficientes para la excreción del fósforo.

Las recomendaciones hechas por las guías desarrolladas por la National Kidney Fundación (NKF) (Guías K/ Doqi) (9) recomienda el fósforo sérico menor de 5.5 mg%, con el argumento de disminuir el riesgo de mortalidad cardiovascular de la población que se encuentra en diálisis. Esta recomendación se sustenta en el hecho de que en varios estudios han logrado documentar el aumento de mortalidad con la hiperfosfatemia en la población de pacientes en terapia de reemplazo de la función renal, como en el estudio de Block con 7.096 pacientes de hemodiálisis (10) y en la publicación de Ganesh (11) con 12.833 pacientes se documenta el aumento de riesgo en la mortalidad con hiperfosfatemia > 6.5 mg% siendo este riesgo aumentado de 27% para el estudio de Block (RR 1.27) y el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria de 41% en el estudio de Ganesh RR de 1.41 (11). En nuestra serie de 273 casos de un solo servicio también se logra documentar el aumento del riesgo relativo de mortalidad del 32% (RR de 1.32) con valores de la asociación entre hiperfosfatemia y mortalidad cuando se considera el valor de P>6.5 mg%. Cuando realizamos este mismo análisis con el punto de corte sugerido en las guías kDoqi (9) con P< 5.5 mg% no se encuentra diferencia en la mortalidad de los dos grupos. Riesgo au-

mentado de mortalidad de 12% RR1.12 (IC 95% 0.93-1.35) $p > 0.05$)

En el estudio de Block (9, 15) realizado con una población en diálisis de Estados Unidos, se encuentra una hiperfosfatemia de 60% que es muy alta cuando la comparamos con la serie nuestra de 4,73%; es posible que la causa de estas diferencias estén relacionadas con los hábitos alimentarios, posiblemente la ingesta protéica de nuestros pacientes de la Orinoquia colombiana sea mucho menor que la de los pacientes descritos por Block en donde hemos observado desnutrición en la población en diálisis.

La manera como en los pacientes se midió el fósforo en nuestro estudio se realizó un promedio matemático de los valores de fósforo desde el ingreso a la terapia hasta el momento en que se hace el estudio, a diferencia del estudio con el cual comparamos en donde se hace una medición del quintil superior midiendo básicamente la mediana, esto hace que los valores del promedio se atenúen y nos den un resultado más bajo, amortiguado por el gran número de valores.

La causa de la enfermedad renal de por sí es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de enfermedad coronaria, tal como lo es la diabetes, la hipertensión arterial, las alteraciones de los lípidos; adicionalmente muchos pacientes cuando empiezan la terapia de diálisis ya tienen compromiso de sus arterias coronarias.

La desnutrición es una causa de enfermedad cardiovascular (16), aunque no es el objetivo del presente trabajo nuestra población expuesta a diálisis es evidentemente una población con un riesgo muy alto de presentar un déficit calórico o protéico. En teoría la asociación está relacionada con la disminución de la capacidad de síntesis de óxido nítrico (17, 18). Adicionalmente la hipoalbuminemia como marcador de desnutrición se ha asociado con un aumento del riesgo de muerte cardiovascular, aunque no hay una explicación satisfactoria de esta asociación.

El producto calcio X fósforo es otro factor de riesgo conocido que podría afectar la aparición de calcificaciones vasculares, se ha sugerido disminuir el nivel sérico de calcio a menos de 10.2 mg% y el valor del producto calcio por fósforo recomendado es menor de 55. En nuestro estudio no buscamos esta asociación; sin embargo, encontramos que el valor de calcio por encima de 10,2 mg% no se asocia con un aumento de la mortalidad.

La posibilidad de intervenciones cardiovasculares invasivas a los pacientes con insuficiencia renal están restringidas por la disponibilidad de intervencionismo cardiológico y esto favorece el aumento de la mortalidad cardiovascular junto con el hecho de que la atención nefrológica es tardía.

En conclusión, encontramos una asociación entre hiperfosfatemia y mortalidad. La hiperfosfatemia > 6.5 mg% es factor de riesgo de mortalidad en la población de pacientes con ERC atendidos en Villavicencio entre 1999 y 2003. RR mortalidad de 1.32 (IC 95% 1.08-1.63). Este riesgo se disminuye a 1.12 (IC 95% 0.93-1.35) cuando los valores de P son < 5.5 mg%.

La prevalencia de hiperfosfatemia en la población de pacientes en diálisis no es tan alta como la descrita en otras poblaciones.

Mantener el P < 5.5 mg% disminuye el riesgo de mortalidad, confirmando las recomendaciones de la NKF en las guías k/doi en una población de Colombia.

El análisis de supervivencia es una herramienta útil para realizar análisis con enfoque de riesgo en una población determinada.

Referencias

1. **Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ.** Cardiovascular disease in chronic renal disease. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; **32** (5) Suppl 3: S112-S119.
2. The USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study Wave 2. United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1997; Suppl 12: S67-S85.
3. **Raine AEG, Margreiter R, Brunner FP, Ehrlich JH, Geelings W, Landais P, et al.** Report on management on renal failure in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 1992; **7** Suppl 2: 7-35.
4. **Henrich W.** Principles and practice of dialysis Third Edition Philadelphia PA. Lippincott Williams and Wilkins 2004 : 227-281.
5. **Valdés F, Morales JM.** Factores de riesgo y enfermedad cardiovascular en el paciente urémico. *Nefrología* 2002; **32** Suppl 4: 1-6.
6. **Stenvinkel P, Pecoits-Filho R, Lindholm B.** Coronary artery diseases in end stage renal disease: No longer simple plumbing problem. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 1927-39.
7. **Goodkin DA, Bragg-Gresham J, Koenig K, Wolfe R, Akiba T, Andreucci V, et al.** Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: The Dialysis Outcomes and practice patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 3270-73.
8. **Lindner A.** Accelerated arteriosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; **290**: 697-701.
9. **Eknovian G, Levin A, Levin N.** Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; **42**: S1-S103.
10. **Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al.** Association of serum phosphorus and calcium X phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; **31**:607-617.
11. **Ganesh SK, Stack A, Levin N, Hulbert-Shearon T, Port F.** Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; **12**:2131-8.
12. **Lowrie EG, Lew NL.** Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; **15**: 458-482.
13. **Goodman W, Gerard D.** Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; **43**: 1-12.
14. **Klahr S, Mitch W.** Handbook of Nutrition and the Kidney. Third Edition, Ede Lipitcop Philadelphia 1998, Chapter 12.
15. **Qunibi WY.** Consequences of hyperphosphatemia in patients with end stage renal disease. *Kidney Int* 2004; **66** Suppl 90: 8.