

INCIDENCIA DE CARDIOPATIA ISQUÉMICA EN POBLACIÓN CON
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN DIALISIS EN RENAL THERAPY SERVICES
(RTS) COLOMBIA.

Autores:

Cesar Doria Murcia.

Wainer Cantillo Manotas.

Alejandra Molano Triviño.

Benjamín Wancjer Meid.

Roberto D'Achiardi Rey.

Jasmin Vesga Gualdrón.

Rafael Sanabria Arenas.

Fundación Cardioinfantil Instituto de Cardiología.

Universidad del Rosario.

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

Especializaciones Médico – Quirúrgicas.

Especialización en Nefrología.

Octubre 2017.

Universidad del Rosario.

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

Título de la investigación: Incidencia de la enfermedad cardiovascular isquémica en población con enfermedad renal crónica 5 en terapia dialítica en Renal Therapy Services (RTS) Colombia.

Instituciones participantes: Renal Therapy Services (RTS) Colombia.

Tipo de investigación: postgrado.

Investigador principal: Wainer Cantillo Manotas, Cesar Doria Murcia.

Investigadores asociados: Alejandra Molano Triviño, Benjamín Wancjer Meid,
Roberto D'Achiardi Rey.

Asesor metodológico: Jasmin Vesga Gualdrón. Rafael Sanabria Arenas.

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

Los autores agradecemos a nuestro docentes, asesores y a RTS Baxter Colombia por permitirnos la realización de este estudio, sin ellos no habría sido posible.

Guía de contenido.

1) Título	10
2) Resumen	11
3) Problema y pregunta de investigación	12
4) Justificación científica	13
5) Marco teórico	14
6) Objetivos	21
7) Metodología	22
a) Tipo y diseño general del estudio	
b) Variables	
c) Universo	
d) Población a estudio	
e) Tamaño de la muestra.	
f) Unidad de análisis y observación.	
g) Criterios de exclusión e inclusión.	
h) Planes de reclutamiento.	
i) Procedimiento para la recolección de la información	
j) Instrumentos a utilizar.	
k) Métodos para el control de calidad de datos.	
l) Métodos y asignación a los grupos de estudio.	
8) Aspectos éticos.	28
9) Plan de análisis	29
10) Cronograma	30
11) Presupuesto.	31
12) Resultados.	32
13) Discusión.	37
14) Conclusiones	40
15) Recomendaciones.	41
16) Referencias bibliográficas	42

17) Anexos

47

- a) Procedimiento según protocolo de manejo.
- b) Carta de aprobación del comité de ética.

Lista de graficas:

1. Definición de variables	22
2. Cronograma de actividades	30
3. Presupuesto	31
4. Características demográficas y clínicas de la población.	32
5. Hallazgos de laboratorio clínico	33
6. Tiempo libre hasta el evento cardiovascular	33
7. Análisis bivariado	35
8. Mejor modelo predictivo para evento cardiovascular isquémico	36
9. Analisis de supervivencia	46

Introducción: La enfermedad renal crónica es un factor independiente de riesgo cardiovascular y a su vez la enfermedad coronaria es un predictor de mortalidad en la población en diálisis.

Materiales y métodos: Cohorte histórica de pacientes mayores de 18 años, incidentes en diálisis entre el 1 de julio de 2013 y el 30 de Junio de 2015, con seguimiento hasta el 30 Junio de 2017; en 51 unidades renales de la red Renal Therapy Services (RTS) Colombia. Se calculó la tasa de densidad de incidencia, se estimó el tiempo hasta el evento cardiovascular isquémico y se compararon las curvas de supervivencia según subgrupos de pacientes.

Resultados: Se evaluaron 2476 pacientes, 1462 (59.01%) fueron hombres, la media de edad fue de 60.6 años (DE=15.5. Los 2476 pacientes aportaron 4466 años de seguimiento y 179 eventos cardiovasculares isquémicos, esto representa una tasa de 0.040 eventos por paciente-año (IC95%: 0.034-0.046) o lo que es igual a 4 eventos por cada 100 paciente-año. Encontramos diferencia significativa al comparar las funciones de supervivencia por condición de diabetes y edad mayor o igual a 65 años.

Discusión: Los resultados son comparables con la cuenta de alto costo de Colombia, se encontraron diferencias significativas en cuanto a factores de riesgo la diabetes, edad avanzada, hiperfosfatemia y un efecto protector de la albúmina.

Términos MeSH: enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica.

Introduction: Chronic kidney disease is an independent cardiovascular risk factor and coronary heart disease is a predictor of mortality in the dialysis population.

Materials and methods: Historical cohort of patients older than 18 years, incidents in dialysis between July 1, 2013 and June 30, 2015, with follow-up until June 30, 2017; in 51 renal units of the Renal Therapy Services (RTS) Colombia network. The incidence density rate was calculated, the time to the ischemic cardiovascular event was estimated and the survival curves were compared according to subgroups of patients.

Results: 2476 patients were evaluated, 1462 (59.01%) were men, the mean age was 60.6 years (SD = 15.5) The 2476 patients contributed 4466 years of follow-up and 179 ischemic cardiovascular events, this represents a rate of 0.040 events per patient-year (95% CI: 0.034-0.046) or what is equal to 4 events per 100 patient-years. We found a significant difference when comparing survival functions by diabetes condition and age greater than or equal to 65 years.

Discussion: The results are comparable with the high cost account of Colombia, significant differences were found regarding risk factors diabetes, advanced age, hyperphosphatemia and a protective effect of albumin.

MeSH terms: cardiovascular disease, chronic kidney disease.

1. Título.

Incidencia de cardiopatía isquémica en población con enfermedad renal crónica en diálisis en renal therapy services colombia.

2. Resumen.

La enfermedad cardiovascular es una de las primeras causas de muerte en el mundo y su presentación ha incrementado en los últimos años a nivel global, esta se ha relacionado con muchos factores de riesgo algunos de ellos mas conocidos que otros como la dislipidemia, la hipertensión, la obesidad y el tabaquismo; varios de estos también están presentes en la población con enfermedad renal crónica.

Se ha encontrado que cambios relacionados con la disminución de la tasa de filtración glomerular se han asociado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad coronaria lo cual le configura a la población en diálisis un mayor riesgo de eventos coronarios agudos.

Este trabajo se realizó con el fin de responder a la pregunta ¿Cuál es la incidencia de la enfermedad cardiovascular isquémica en la población con enfermedad renal crónica en terapia dialítica en Renal Therapy Services (RTS) Colombia en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 julio de 2013 y el 30 de junio de 2016?.

Para dar respuesta a esta se realizó un estudio observacional de cohorte retrospectivo, descriptivo analítico, con un periodo de captación de pacientes de 3 años cuya población blanco fueron los pacientes sometidos a terapia de reemplazo renal de manera ambulatoria independientemente del tipo de esta pertenecientes a la red de RTS Colombia y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, la información se recolectó a través de búsqueda en la base de información de la IPS y posteriormente se analizaron los datos obtenidos, compararon con la literatura actual y se determinó la asociación de las variables estudiadas con la presentación de los eventos cardiovasculares.

3. Problema de estudio y pregunta de investigación.

La enfermedad cardiovascular continúa siendo la primera causa de muerte en adultos a nivel mundial siendo culpable de más de un tercio de las muertes en mayores de 35 años en países en vía de desarrollo (1), y de más de 4 millones de muerte al año en Europa(2), destacándose el síndrome coronario agudo como la que representa la mayor carga tanto en morbimortalidad como en costos al sistema, en Colombia se ha visto un aumento progresivo de enfermedad cardiovascular al igual que de las complicaciones relacionadas con esta patología durante los últimos años (3, 4).

La enfermedad renal crónica es un factor independiente de riesgo cardiovascular elevado, a su vez la enfermedad coronaria es uno de los predictores de mortalidad en los pacientes que inician hemodiálisis(5), esto ha sido demostrado por varios autores, entre ellos por ejemplo, en un estudio realizado en Japón se observa un aumento progresivo de la presentación de eventos cardiovasculares a medida que disminuye la tasa de filtración glomerular (TFG) con un OR de 1,32 por cada 10/ml/min de descenso de la TFG por debajo de 45 ml/min/1,73 m² llegando a un OR de 3,2 cuando está por debajo de 15 ml/min/1,73 m²(6). Además la mortalidad por eventos coronarios es mayor en los paciente que se encuentran en diálisis que en los pacientes en los que no según reportes del registro del Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) 13% vs 4,2%(5), también es frecuente la asociación de ERC con otros factores de riesgo cardiovascular tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia, siendo la enfermedad cardiovascular la principal causa de muerte en este grupo de pacientes. En nuestro medio no contamos con datos relacionados con la carga de enfermedad cardiovascular asociada a esta población, lo cual nos permita plantear estrategias que permitan intervenir a este grupo de pacientes en fases tempranas de su enfermedad para disminuir las complicaciones derivadas de eventos cardiovasculares.

De allí el grupo de investigación se realiza la pregunta ¿Cuál es la incidencia de la enfermedad cardiovascular isquémica en la población con enfermedad renal crónica 5 en terapia dialítica en Renal Therapy Services (RTS) Colombia en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 julio de 2013 y el 30 de junio de 2016?.

4. Justificación o relevancia del proyecto

En Colombia, la población con ERC en diálisis se encuentra marginada con respecto a la población general sobre datos estadísticos que permitan generar un impacto temprano en el control de la enfermedad cardiovascular; consideramos que determinar la incidencia, al igual que buscar otros factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria propios de las complicaciones metabólicas asociadas a la ERC nos permitirá realizar una búsqueda activa en los momentos iniciales del desarrollo de la enfermedad y por ende realizar intervenciones que minimicen las secuelas derivadas de la no atención temprana de esta condición.

Planteamos por lo tanto obtener los resultados de una población de pacientes incidentes en terapia de remplazo renal en Colombia, con el fin de tener datos que sean extrapolables a toda la población con estas características, lo cual nos permita lograr un beneficio en el manejo temprano de la enfermedad cardiovascular, además de ser fuente para futuras investigaciones en pro de realizar intervenciones tempranas y disminuir la carga de enfermedad cardiovascular asociada a esta población.

5. Marco teórico.

Introducción.

La asociación entre enfermedad cardiovascular y renal es un problema conocido desde tiempos remotos, es sabido que la enfermedad cardiovascular es una de las primeras causas de muerte a nivel mundial (7), a su vez la enfermedad renal crónica cada día cobra más importancia de la mano al aumento en la expectativa de vida y envejecimiento de la población (8), es de esperarse que cuando ambas se combinan nos encontremos ante un verdadero reto para la salud global.

Adicionalmente, la ERC se asocia frecuentemente con HTA y DM que a su vez se relacionan directamente con la enfermedad cardiovascular (9).

La enfermedad cardiovascular en el mundo:

La enfermedad cardiovascular incluye a un grupo de patologías que se caracterizan por una alta mortalidad e impacto en la salud global, hacen parte de esta la enfermedad coronaria, la enfermedad arterial periférica y la enfermedad cerebrovascular, la organización mundial de la salud (OMS) estima que el 2012 murieron en el mundo 17,6 millones de personas equivalente al 31,4% de la mortalidad global siendo la enfermedad isquémica cardíaca la responsable de 7,4 millones de muertes para un 13,2% del total (10) y esto no es todo ya que la OMS también estima que la enfermedad cardiovascular es responsable del 50% de las muertes por enfermedades no comunicables (ENC); además los cambios en los hábitos de vida, dieta, actividad física han hecho que esta se incremente en los países en vías de desarrollo (11, 12) donde se estima que el costo de las ENC arroje pérdidas de 7,2 trillones de dólares del 2011 al 2025 (10) lo que lleva a que esta sea uno de los blancos más importantes a la hora de establecer directrices en salud pública.

Como se mencionó anteriormente la enfermedad isquémica cardíaca abarca un gran porcentaje de la enfermedad cardiovascular y de las muertes por enfermedades no comunicables, teniendo en cuenta que esta puede tener diversas formas de presentación tanto agudas como crónicas mencionaremos aspectos importantes a tener de ellas.

- La tercera definición de infarto publicada en el 2012 (13) indica que para el diagnóstico de ésta se necesita documentar un ascenso y/o disminución de un biomarcador cardíaco preferiblemente troponina de alta sensibilidad a un valor por encima del percentil 99 sumado a por lo menos uno de los siguientes ítems: síntomas de isquemia, nuevo o presumiblemente nuevos cambios en el segmento ST o bloqueo de rama izquierda en el electrocardiograma de 12 derivaciones, evidencia de aparición de ondas Q patológicas, aparición de nueva o presumiblemente nueva pérdida de miocardio viable por imagenología o alteraciones en la contractilidad miocárdica o por último la presencia de trombo intracoronario documentado por angiografía o autopsia.
- Las formas de presentación aguda de la cardiopatía isquémica incluyen: Infarto agudo al miocardio con elevación persistente del segmento ST (IAMCEST) (14), Infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) (15) y la angina inestable, aunque con el advenimiento de los biomarcadores de alta sensibilidad el diagnóstico de esta última ha disminuido a medida que aumenta la sensibilidad para el diagnóstico de infarto agudo al miocardio (16)

Actualidad de la enfermedad renal crónica:

La enfermedad renal crónica se diagnostica ante una disminución de la tasa de filtración glomerular por debajo de 60 ml/min/1,73 m² que persiste por más de 3 meses, aparición de proteinuria mayor a 30 mg en 24 horas o cambios estructurales documentados por imagen(17) según los resultados de la colaboración para la carga mundial de la enfermedad la cual se encarga del análisis de datos epidemiológicos de más de 300 enfermedades en más de 188 países la prevalencia de la ERC incrementó de 1990 a 2013 un 48% de 318.665.000 a 471.916.000 casos (aproximadamente 2,1% por año) esta a su vez es discriminada en 4 grupos teniendo en cuenta la relación con hipertensión, glomerulonefritis (decrecimiento de un 10%), diabetes (incremento del 12%) y en último grupo en el que se incluyen el resto de etiologías las cuales incrementaron en un 3%(18).

Cuando un paciente progresa a enfermedad renal crónica terminal considerada como estadio 5 por debajo de 15 ml/min/1,73 m² (17) y el paciente empieza a presentar problemas importantes relacionados con la pérdida de la función renal. Son varias las opciones de las que se dispone actualmente para poder brindar un apoyo a este grupo de pacientes, estas alternativas son básicamente la hemodiálisis (HD), diálisis peritoneal (DP) y el trasplante renal y se describirán brevemente a continuación.

Hemodiálisis:

Es una técnica de depuración extracorpórea (19), en la cual la sangre es retirada del paciente es pasada por un filtro el cual se encarga de eliminar una gran cantidad de solutos y toxinas que están siendo acumulados por la ausencia de eliminación renal a través de mecanismos físicos de difusión y ultrafiltración, es la modalidad mas utilizada en latinoamerica (20) y requiere que el paciente asista periódicamente a una unidad de hemodiálisis (3 veces por semana la mayoría de las veces) para la realización de la sesión que tarda usualmente 4 horas, se requiere de varios aspectos a tener en cuenta:

- Acceso vascular: es necesario un acceso venoso de gran tamaño, el ideal es la fístula arteriovenosa la cual se logra con la comunicación quirúrgica de una arteria con una vena buscando la arterialización de esta última (21), también se pueden utilizar catéteres vasculares centrales yugulares o femorales (22) y en última instancia transcatetos o subclavios el cual permita obtener flujos mayores a 250 cc/min.
- Equipo de Hemodiálisis: es un equipo dotado de un software que permite tener control sobre la temperatura, presiones, flujo y concentración de las diferentes sustancias que son importantes en este proceso.
- Planta de agua: es el sitio de donde proviene el agua la cual posterior a un proceso de tratamiento dará lugar al líquido del dializado.
- Dializador: este dispositivo consiste en un filtro que está formado por la membrana que separa la sangre del líquido del dializado, conformado por un conjunto de poros que varían en tamaño de acuerdo al tipo de filtro, a través de este se dará el proceso de difusión y ultrafiltración.

- Circuito sanguíneo: es el sistema tubular de conexión entre el acceso venoso y dializador, encontrándose en su camino con una serie de bombas, sensores, líneas accesorias que permiten un cumplimiento eficiente de la terapia.

Diálisis peritoneal:

En esta técnica se utiliza el peritoneo como membrana natural para el intercambio de solutos (19), su uso se ha venido incrementando en los últimos años dada la comodidad de poder realizar la terapia en casa e incluso en algunos países se ha convertido en la primera opción de terapia (23), evitando así los traslados a los centros de hemodiálisis, esta se realiza mediante la introducción de una cantidad previamente determinada de líquido con características especiales de concentración de solutos y mediante un tiempo dado a la cavidad peritoneal en la cual gracias a las propiedades físicas de difusión, ultrafiltración y absorción ocurrirá el intercambio de solutos necesarios para el paciente, estos intercambios se pueden realizar de manera manual por el mismo paciente o cuidador o realizados de manera automática por una máquina conocida como cicladora la cual se puede calibrar de acuerdo a las características del paciente individualizando así la terapia, para esta se necesitan varios elementos que se describen a continuación.

- Catéter peritoneal: está hecho a base de silicona y comunica a la cavidad peritoneal con el exterior, se conecta las líneas de conexión de las bolsas a través de la línea de transferencia (24).
- Línea de transferencia: está hecha del mismo material que el catéter peritoneal y es intercambiable, permite comunicar el catéter con el sistema de conexión de las bolsas de la solución dializante.
- Solución dializante: se presenta en bolsas de diferentes tamaños con concentraciones variables de electrolitos, una base que puede ser lactato o bicarbonato y una solución osmótica que suele ser a base de glucosa (25) o icodextrina (26).
- Cicladora: es un dispositivo portátil que se encarga de administrar un volumen de solución dializante en un tiempo previamente programado, los tipos de terapia que

utilizan esta se denominan automatizadas y las que no lo hacen manuales, cabe destacar que hay tipos de terapia que combinan ambas técnicas.

Trasplante renal:

Este es el método de elección para el tratamiento de los pacientes con enfermedad renal crónica ya que como es de esperarse es imposible suplir todas las funciones que realiza el riñón nativo por cualquier elemento artificial, gracias a la aparición de más potentes inmunosupresores se ha logrado prolongar la vida de los injertos renales (27) sin embargo no todos los pacientes son candidatos a esta terapia y tampoco se dispone de una gran cantidad de órganos para la misma así que la mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal viven gracias a algún tipo de las terapias de reemplazo renal antes mencionadas.

¿Que sucede cuando se combina la enfermedad cardiovascular y la enfermedad renal crónica?

Como se menciono anteriormente la presencia de enfermedad renal crónica es un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, estudios han mostrado un odds ratio (OR) de 1,32 por cada 10/ml/min de descenso de la TFG por debajo de 45 ml/min/1,73 m² llegando a un OR de 3,2 cuando esta por debajo de 15 ml/min/1,73 m²(6), este potencial se mantiene presente inclusive a mayor edad, en una cohorte de Alemania presentada por la iniciativa para el estudio de Berlín (BIS por sus siglas en inglés *The Berlin Initiative Study*) en pacientes mayores de 70 años se encontró un OR 5.55 (95% CI 4.50–6.84) para infarto al miocardio y OR de 1.62 (95% CI 1.19–2.23), para evento cerebrovascular cuando se comparo individuos con TFG menor vs mayor de 60 cc/min/1,73 m² (28)

Cabe preguntarse porque la enfermedad renal y cardiovascular tiene esta estrecha relación, son numerosas las posibilidades que se han planteado a lo largo del tiempo y tal vez no sea una sino un conjunto de ellas la que explique el mayor compromiso cardiovascular en los pacientes renales, a continuación se describirán algunas de ellas:

Dislipidemia:

La dislipidemia muchas veces esta presente en plan población general y es un importante conocido factor de riesgo cardiovascular, los pacientes con ERC no dependientes de diálisis se caracterizan por tener niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), colesterol total normal o bajo e incremento de triglicéridos, apolipoproteína B (apoB), lipoproteínas intermedias y de muy baja (VLDL) y baja densidad (LDL), en el síndrome nefrítico el incremento incluye el colesterol total mientras que en los pacientes en hemodiálisis el perfil suele ser similar a los pacientes no dependientes de diálisis y en individuos en diálisis peritoneo es sabido que presentan un perfil mas aterogénico (29).

Calcificacion coronaria:

La calcificación coronaria es un factor de riesgo independiente para infarto agudo al miocardio, en la serie del grupo CRIC de Chen y colaboradores que incluyo a 1541 pacientes con TFG entre 20 y 70 ml/min/1,73 m² con seguimiento a 5,9 años se encontró un OR a 1 desviación estándar (DE) del log de calcificación arterial coronaria (CAC por sus siglas en ingles Coronary Artery Calcifications) de 1.40 (95% CI, 1.16-1.69; P < .001) para enfermedad cardiovascular, de 1.44 (95% CI, 1.02-2.02; P 0.04) para IAM, 1.39 (95% CI, 1.10-1.76; P 0.006) para falla cardiaca, and 1.19 (95% CI, 0.94-1.51; P 0.15) para mortalidad por todas las causas (30).

Factores inflamatorios:

Durante la sesión de hemodiálisis la sangre es expuesta al circuito extracorpóreo generando una respuesta de cascada inflamatoria de leucocitos y plaquetas la cual se evidencia indirectamente con elevación en la proteína C reactiva (CRP de C-reactive Protein), interleuquina 6 (IL6) y factor de necrosis tumoral (TNF de tumoral Nuclear factor), se conoce que el estado inflamatorio crónico se asocia con desnutrición, disminución de la respuesta a estimulantes de la eritropoyesis y calcificación vascular (31) se ha mencionado en la población general la asociación de elevación de reactantes de fase aguda como la CRP con eventos cardiovasculares sin embargo los resultados en enfermedad renal han sido diversos; en un estudio que analizo niveles de IL6 y CRP

en 80 pacientes con ERC en hemodiálisis con o sin enfermedad cardiovascular documentada no se encontró asociación con esta y los niveles de CRP e IL6 permanecían elevados en ambos grupos (32)

También se ha estudiado el proliferador de peroxisomas activado por el receptor- γ (PPAR γ) - coactivador del gen 1 α (PGC-1 α) el cual codifica para un grupo de proteínas nucleares en cargadas de regular la energía producto del metabolismo por lo que se encuentra mayoritariamente en tejidos ricos en mitocondrias, regula la fosforilación oxidativa, metabolismo de la glucosa y ácidos grasos, aplicado en la eliminación de especies reactivas de oxígeno de los tejidos (ROS), en un estudio realizado con 47 pacientes con ERC en HD con seguimiento a 2 años, se encontró relación entre la regulación a la baja de este gen con desenlaces cardiovasculares con un OR de 0.014 y una p de P : 0.022 (33)

Es tal el valor que se le ha dado a la inflamación que se desarrollo la relación de neutrófilos a linfocitos (NLR) la cual se obtiene dividiendo el conteo de neutrófilos absolutos con el recuento absoluto de linfocitos, se ha mencionado a este como marcador pronostico en enfermedades neoplásicas, cardiovasculares y de mortalidad en pacientes hospitalizados, en un estudio realizado en 268 pacientes con ERC en HD con seguimiento a 3 años se encontró que 32,8% pacientes murieron por causas generales y de estos el 70,5% lo hicieron por causas cardiovasculares. se encontró que los pacientes en HD con muerte cardiovascular tenían un mayor nivel de NLR $4,67 \pm 1,66$ frente a $2,96 \pm 1,43$; $\leq <0,01$) Y los pacientes con HD que murieron por causas generales también tenían un NLR más alto $4,06 \pm 1,69$ frente a $3,02 \pm 1,53$; $P <0,01$ (34), en este se documentó que un valor mayor a 3,5 era un predictor para mortalidad por todas la causas y cardiovascular en los pacientes en HD.

6. Objetivos

- *General:*

Determinar en una cohorte de adultos con enfermedad renal crónica 5 en diálisis el tiempo al evento cardiovascular isquémico.

- *Específicos:*

Describir las características clínico demográficas de los pacientes que desarrollan evento cardiovascular isquémico en la población a estudio.

Determinar y comparar la incidencia de enfermedad cardiovascular isquémica por modalidad de diálisis, grupos etáreos, género, y algunas comorbilidades.

Discriminar la forma de presentación de cardiopatía isquémica en la población a estudio con síndrome coronario agudo.

Explorar los factores independientes asociados con el desarrollo de evento cardiovascular isquémico en la población a estudio.

7. Metodología

1) Tipo y diseño general del estudio:

Estudio de tipo cohorte retrospectiva.

2) Definiciones operacionales: Variables.

Tabla 1 Definición de variables.

<i>Nombre</i>	<i>Definición</i>	<i>Naturaleza</i>	<i>Escala</i>	<i>Categorización</i>
Código ID	Es un número asignado a cada paciente para proteger su identidad y garantizar la confidencialidad de la información	Cuantitativa Discreta	Razón	Ninguna
Edad	Tiempo de vida de cada sujeto al momento de ingreso a la cohorte	Cuantitativa continua	Razón	Número de años
Género	Género al cual pertenece cada sujeto	Cualitativa nominal	Dicotómica	1=Masculino 2=Femenino
Fecha de ingreso a Terapia Dialítica	Fecha en que se realizó la primera sesión de diálisis en su vida.DD/MM/YY YY	Cuantitativa continua	Razón	Ninguna

Causa etiológica de la ERC	Etiología de la ERC	Cualitativa	Nominal	1=Hipertensión 2=Diabetes 3=Glomerulonefritis/Autoinmune 4=Obstructiva 5=Riñón Poliquístico 6= Otra 7=Desconocida
Modalidad de diálisis	Terapia dialítica	Cualitativa	Nominal	1= Hemodiálisis 2=diálisis peritoneal
Hipertensión	Tener diagnóstico de HTA al inicio del estudio	Cualitativa	Dicotómica	1= Si 0= No
Diabetes	Tener diagnóstico de diabetes al inicio del estudio	Cualitativa	Dicotómica	1= Si 0= No
Índice de masa corporal	Resultado de la división del peso en Kg en la talla en metros al cuadrado(Kg/m ²)	Cuantitativa continua	Razón	Ninguna
Hemoglobina	Valor de hemoglobina al inicio del estudio	Cuantitativa continua	Razón	g/dl

Colesterol total	Valor de colesterol total al inicio del estudio	Cuantitativa continua	Razón	mg/dl
Colesterol HDL	Valor de colesterol HDL al inicio del estudio	Cuantitativa continua	Razón	mg/dl
Colesterol LDL	Valor de colesterol HDL al inicio del estudio	Cuantitativa continua	Razón	mg/dl
Albúmina	Valor de albúmina al ingreso	Cuantitativa continua	Razón	g/dl
Calcio	Valor de calcio al ingreso	Cuantitativa continua	Razón	mg/dl
Fósforo	Valor de fosforo al ingreso	Cuantitativa continua	Razón	mg/dl
PTHi	Valor de PTHi al ingreso	Cuantitativa continua	Razón	pg/dl
Presión arterial sistólica	Presión arterial sistólica al inicio del estudio	Cuantitativa continua	Razón	mmHg
Presión arterial diastólica	Presión arterial diastólica al inicio del estudio	Cuantitativa continua	Razón	mmHg
Evento enfermedad cardiovascular isquémica	Tener evento cardiovascular isquémico durante el periodo en observación	Cualitativa	Dicotómica	1= Si 0= No

Causas de Egreso de la cohorte	Fin del seguimiento de los pacientes en la cohorte	Cualitativa	Nominal	1= Evento 2=Muerte 3=perdida de seguimiento 4= Otras
Fecha fin de seguimiento	Fecha fin de seguimiento en el estudio .DD/MM/YYYY	Cuantitativa continua	Razón	Ninguna
Forma de presentación	Síndrome coronario agudo definido como infarto agudo al miocardio o angina inestable.	Cualitativa	Dicotómica	1= Si 0= No

3) *Universo:*

Pacientes sometidos a terapia de reemplazo renal de manera ambulatoria ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal.

4) *Sujetos de estudio:*

Pacientes sometidos a terapia de reemplazo renal de manera ambulatoria ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal pertenecientes a la red de RTS Colombia.

5) *Selección y tamaño de muestra:*

Este cálculo asume un RR 1.5 IC 95% 1.39 a 1.67 para IAM basados en el estudio de Vashistha y colaboradores en el 2016 (8), con un poder del 80% , una confianza del 95% y un nivel de significancia alfa de 0.05 el número de eventos es 191 adicionando un 10% por probables pérdidas N = 210 eventos (falta de registro de datos que permita confirmar o descartar en diagnóstico); el cálculo fue el siguiente:

```
. stpower cox, hratio (1.6) power (.8 .9) hr
```

```
Estimated sample size for Cox PH regression
```

```
Wald test, hazard metric
```

```
Ho: [b1, b2, ..., bp] = [0, b2, ..., bp]
```

Power	N	E	HR	SD	Alpha*
.8	143	143	1.6	.5	.05
.9	191	191	1.6	.5	.05

* two sided

El cálculo se realizó mediante la fórmula de Schoenfeld, la cual permite calcular el número de eventos que se requiere .

6) *Unidad de análisis y observación:*

Pacientes sometidos a terapia de reemplazo renal crónica ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal pertenecientes a red de clínicas renales de RTS Colombia y cumplieran con los criterios de elección propuestos en los que se pudiera acceder a la información necesaria.

7) *Criterio de inclusión y exclusión:*

○ Inclusión:

- (a) Pacientes incidentes en terapia de diálisis, inscrito en una unidad de RTS Colombia.
- (b) Adultos (mayores de 18 años)

○ Exclusión:

- (a) Pacientes con antecedente de evento cardiovascular isquémico previo al inicio de terapia dialítica.
- (b)

8) *Reclutamiento:*

El periodo de reclutamiento definido para la cohorte fue 1 julio de 2013, ingresaron todos los pacientes que cumplieron los criterios de elegibilidad y la información se obtuvo de lectura de la historia clínica electrónica Renir® y Versia® para cada sujeto de investigación. El último paciente ingresó a la cohorte hasta el 30 junio del 2015 con el fin de garantizar un potencial de seguimiento de 2 años. El seguimiento de la cohorte finaliza el 30 junio de 2017. En el anexo 1 se detallan los diagnósticos CIE 10 que definieron la presencia o ausencia de evento cardiovascular isquémico.

9) *Procedimiento para la recolección de información:*

Después de que el paciente se inscribe en el estudio , es decir cumple con los criterios de elegibilidad se ha asignado su número de identificación en el estudio y se capturarán los datos del estudio del registro médico electrónico del paciente los cuales se exportaron directamente de Renir® y Versia®.

10) *Instrumentos utilizados:*

Base de datos de la historia clínica electrónica de RTS Colombia Renir® y Versia® para cada sujeto de investigación.

11) *Métodos para el control de calidad de datos.*

Se realizó validación consultando la historia clínica electrónica Renir y Versia en el 10% de la muestra con el fin de revisar la calidad y consistencia de la información. Igualmente, se revisaron uno a uno todos los valores extremos definidos para cada variable continua. La validación de datos faltantes fue realizada frente a lectura de historia clínica. No se realizó imputación de datos.

12) *Métodos y asignación a los grupos de estudio.*

Se tomaron todos los pacientes elegibles.

8. Procedimiento para garantizar aspectos éticos.

Al ser un estudio observacional analítico de revisión de historias clínicas, de acuerdo con lo establecido en la resolución 008430 de 1993 (“Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”) del Ministerio de Salud, este estudio podría ser clasificado como una “Investigación sin riesgo”. Todos los investigadores conducirán la investigación acorde con los principios de la declaración de Helsinki, normatividad CIOMS y buenas prácticas clínicas en investigación. El estudio fue aprobado y monitorizado por el comité de ética en investigación de RTS.

Los investigadores garantizaron la confidencialidad de los pacientes, para lo cual se generó un código de identificación para el estudio con el fin de proteger su identidad en la tabla de recolección de los datos. Así mismo, la base de datos que se utilizó en este proyecto no será utilizada ni distribuida por entidades o sujetos diferentes a los investigadores.

Los objetivos, alcances y resultados del estudio serán conocidos por los participantes y por la comunidad académica mediante publicaciones científicas o presentaciones en eventos de la misma índole.

9. Plan de análisis.

- *Métodos y modelos de análisis de datos según el tipo de variables.*

Para el análisis descriptivo se utilizó medias y desviaciones estándar, o medianas y rangos intercuartílico para variables continuas, y frecuencias y proporciones para variables categóricas.

Se estimarán tasas de densidad de incidencia de evento cardiovascular isquémico, en las cuales el numerador se construyó por el número de eventos y el denominador por el tiempo aportado por cada paciente dentro del estudio. Estas tasas se presentan con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %.

Gráficamente se evaluó el tiempo libre de evento cardiovascular isquémico con las curvas de Kaplan Meier y se realizó comparación por grupos utilizando el estadístico log rank test.

Para evaluar los factores asociados a evento cardiovascular isquémico en esta población se realizó un análisis de riesgo proporcionales de cox dado que se cumplen los supuestos para su aplicación.

Todas las variables fueron incorporadas inicialmente en un análisis bivariado: aquellas que mostraron valores de significación menores de 0.15 fueron incorporadas en el análisis multivariable. Las variables que se incorporarán en el modelo final se establecieron mediante una estrategia “stepwise”, manteniendo valores de probabilidad de entrada de 0.05 y de salida de 0.1.

- *Programa de análisis de datos.*

Fue realizado con el software Stata 14 (Stata Corp LP, College Station, TX USA/ Todos los derechos reservados)

10. Cronograma.

Tabla 2 Cronograma de actividades.

	Septiembre – Octubre /2016.	Noviembre– Diciembre/2016	Enero – Febrero 2017	Marzo – Abril/2017	Mayo - Junio/2017	Julio– Agosto/2017	Septiembre – Octubre/2017
Diseño	XXXX						
Entrega de protocolo		XXXX	XXXX				
Correcciones		XXXX	XXXX				
Recolección de información				XXXX	XXXX	XXXX	
Análisis de datos							XXXX
Resultados e informe final							XXXX
Evaluación de procesos	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX

11. Presupuesto.

Tabla 3 presupuesto.

Aspecto	Valor
Recursos humanos	\$ 2.000.000
Equipo	\$ 2.700.000
Materiales	\$ 1.000.000
Servicios Técnicos	\$ 3.000.000
Otros	\$ 500.000
TOTAL:	\$9.200.000

Recursos Humanos: Honorarios de asesores.

Equipo: Portátil MacBook Pro, Disco Duro: 500 GB, RAM: 4 GB2. Valor: \$2'700.000.

Materiales: Impresiones, fotocopias, anillado, bolígrafos, lápices, resaltadores.

Servicios Técnicos: Análisis estadísticos de datos incluyendo software estadístico.

Otros: Transporte y adicionales.

12. Resultados.

Se evaluaron 2476 pacientes, 1462 (59.01%) fueron hombres, la media de edad fue de 60.6 años (DE=15.5), correspondiente al 57.88% (n=1433). Las características generales de línea de base se detallan en la tabla (1).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población.

Características	Con Evento Cardiovascular isquémico n= 179	Sin Evento Cardiovascular isquémico n= 2297	Total n= 2476
Edad [media; DE] años	66.42 (10.91)	60.19 (15.79)	60.64 (15.57)
Hombres [n;%]	116 (64.80)	1346 (64.80)	1462 (59.05)
Diagnóstico HTA [n;%]	158 (88.27)	2001 (87.11)	2159 (87.20)
Diagnóstico DM [n;%]	115 (64.25)	1093 (47.58)	1208 (48.79)
Causa de la ERC [n;%]			
<i>Hipertensión</i>	45 (25.14)	514 (22.38)	559 (22.58)
<i>Diabetes Mellitus</i>	107 (59.78)	982 (42.75)	1089 (43.98)
<i>Enfermedad Glomerular</i>	4 (2.23)	181 (7.88)	185 (7.47)
<i>Enfermedad Obstructiva</i>	2 (1.12)	43 (1.87)	45 (1.82)
<i>Enfermedad Poliquística</i>	12 (6.70)	401 (17.46)	413 (16.68)
<i>Otros</i>	9 (5.03)	176 (7.66)	185 (7.47)
Modalidad de diálisis [n;%]			
<i>Hemodiálisis</i>	101 (56.42)	1332 (57.99)	1433 (57.88)
<i>Diálisis Peritoneal</i>	78 (43.58)	965 (42.01)	1043 (42.12)
IMC [media; DE]	24.98 (4.35)	24.59 (4.32)	24.62 (4.33)
PAS [media; DE] mmHg	139.02 (25.46)	137.48 (21.50)	137.6 (21.81)
PAD [mediana; RIC] mmHg	62 (11)	65 (11)	65 (11)

DE: Desviación estándar; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes mellitus; ERC: Enfermedad renal crónica;

IMC: Índice de masa corporal; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; RIC: Rango intercuartílico.

En la tabla 2 se presentan los resúmenes de las variables de laboratorios al inicio del seguimiento los cuales fueron similares en ambos grupos.

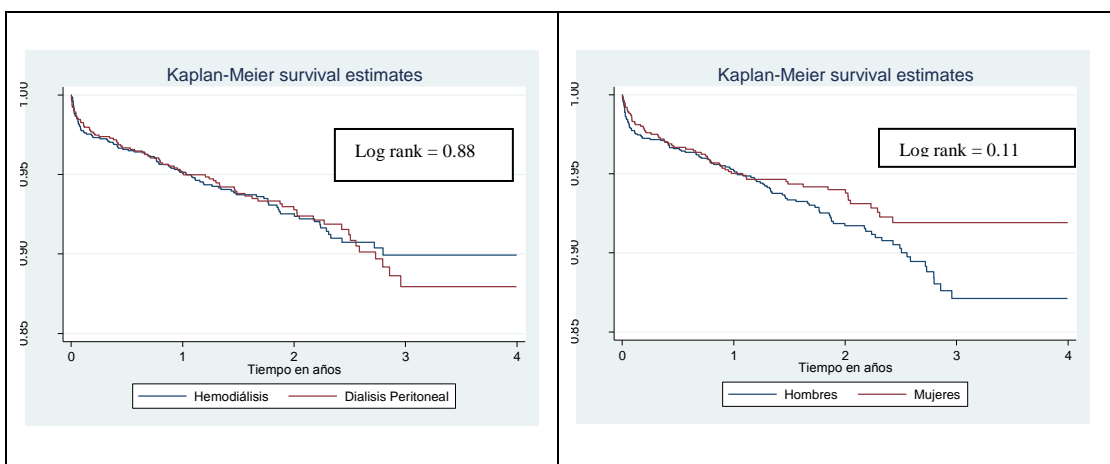
Tabla 2. Hallazgos de laboratorios clínicos.

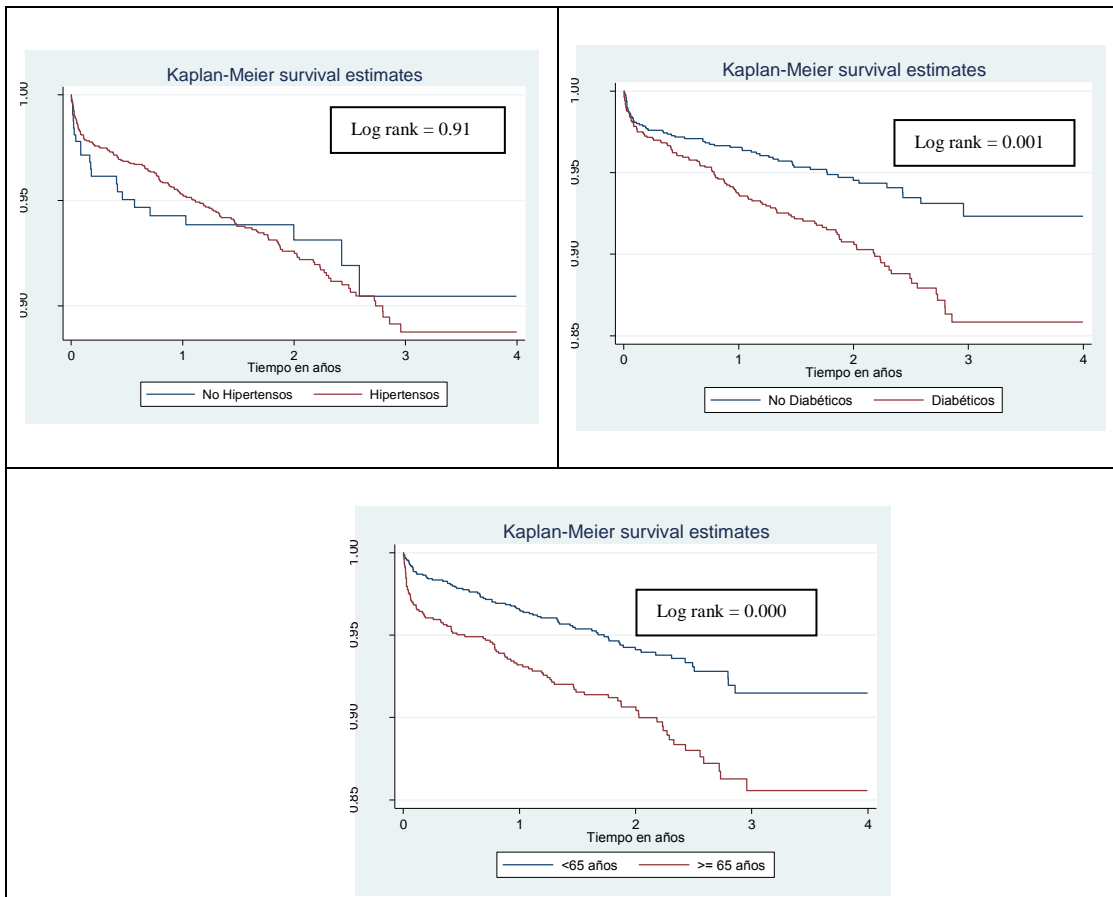
Características	Con Evento Cardiovascular n= 179	Sin Evento Cardiovascular n= 2297	Total n= 2473
Hemoglobina [media;DE] gr/dl	9.96 (1.68)	9.93 (1.86)	9.93 (1.85)
Albúmina [media;DE] gr/dl	3.52 (0.51)	3.62 (0.59)	3.61 (0.58)
Calcio [media;DE] mg/dl	8.48 (0.87)	8.44 (0.93)	8.44 (0.93)
Fósforo [media;DE] mg/dl	5,35 (1,88)	4.66 (1.46)	4.71 (1.50)
Colesterol total [mediana;RIC] mg/dl	165 (63)	164 (63)	164 (63)
Colesterol HDL [mediana;RIC] mg/dl	38.9 (14.1)	40 (17.1)	40 (17)
Colesterol LDL [mediana;RIC] mg/dl	87.5 (59.86)	89.6 (53.44)	89.4 (54.2)
PTHi [mediana;RIC] pg/L	812 (863)	926 (1019)	916 (1008,5)

DE: Desviación estándar; RIC: Rango intercuartílico; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: Lipoproteína de baja densidad; PTHi: Hormona paratiroidea intacta.

Los 2476 pacientes aportaron 4466 años de seguimiento y 179 eventos cardiovasculares isquémicos, esto representa una tasa de 0.040 eventos por paciente-año (IC 95%: 0.034-0.046) o lo que es igual a 4 eventos por cada 100 paciente-año. Encontramos diferencia significativa al comparar las funciones de supervivencia por condición de diabetes y edad mayor o igual a 65 años. Ver Figura 1.

Figura1. Tiempo libre hasta el evento cardiovascular isquémico por subgrupos.





Se estimó la tasa de densidad de incidencia para infarto agudo de miocardio encontrándose que los 2476 pacientes aportaron 4466 años de seguimiento y 64 eventos, esto representa una tasa de 0.014 eventos por paciente-año (IC 95%: 0.011-0.018) o lo que es igual a 14 eventos por cada 1000 paciente-año; al discriminar los síndromes coronarios agudos, se encontró que el 35.75% correspondían a infartos agudos de miocardio y 64.25% restante correspondieron a episodios de angina.

En el análisis bivariado se exploró el efecto de algunas variables demográficas, clínicas y de laboratorio sobre el riesgo de evento cardiovascular isquémico en el tiempo. Se observó una reducción del riesgo para las variables de: causa de la ERC poliquística y glomerular e incremento de riesgo de evento cardiovascular para la variable de edad. Detalles son presentados en la tabla 3.

Tabla 3. Análisis bivariado

Variable	Hazard Ratio	IC 95%		P
Hemodiálisis	1,022	0,761	1,374	0,884
Hombres	1,282	0,943	1,742	0,112
Mayores 65 años edad	1,829	1,361	2,457	0,000
Causa ERC HTA	1,195	0,852	1,674	0,302
Causa ERC DM	1,792	1,329	2,416	0,000
Causa ERC Glomerular	0,282	0,105	0,759	0,012
Causa ERC Obstructiva	0,554	0,138	2,234	0,407
Causa ERC poliquística	0,365	0,203	0,655	0,001
Causa ERC Otras	0,733	0,375	1,433	0,364
IMC mayor 25	1,075	0,800	1,444	0,632
Hemoglobina menor 10 gr/dl	0,964	0,719	1,292	0,806
HDL menor 40 mg/dl	1,172	0,296	0,870	1,579
Calcio mg/dl	1,024	0,875	1,200	0,765
Fósforo mg/dl	1,266	0,000	1,172	1,368
Albúmina gr/dl	0,718	0,007	0,564	0,914
PTHi pg/L	1,000	0,999	1,000	0,051
TA Sistólico mmHg	1,002	0,995	1,009	0,525
TA Diastólico mmHg	1,000	0,962	0,992	1,009

Se realizó un análisis multivariado para evaluar el efecto de las variables demográficas, clínicas y de laboratorio sobre el riesgo de evento cardiovascular isquémico; los resultados indican que las variables que logran una mejor capacidad predictiva son los niveles de fósforo (por cada gramo que aumenta los niveles de esta variable, mayor es la velocidad de llegada a un evento cardiovascular isquémico), edad (por cada año es mayor la velocidad de llegada a un evento cardiovascular isquémico).

La causa de ERC Poliquística y glomerular retardan la velocidad de llegada a evento cardiovascular isquémico, en el caso de la albúmina por cada gramo que aumenta los niveles de esta variable, es menor la velocidad de llegada a un evento cardiovascular isquémico. Ver detalles en la tabla 4.

Tabla 4. Mejor modelo predictivo de evento cardiovascular isquémico

Variable	Hazard Ratio	IC 95%		P
Fósforo mg/dl	1.278	1.178	1.386	0.000
Causa ERC poliquística	0.372	0.206	0.670	0.001
Edad > 65 años	1.630	1.196	2.221	0.002
Causa ERC Glomerular	0.339	0.124	0.927	0.035
Albúmina gr/dl	0.762	0.588	0.989	0.041

Por último se realizó el análisis de supervivencia encontrando una mayor cantidad de eventos cardiovasculares en los primeros 6 meses del inicio de la terapia, los resultados de este se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Análisis de supervivencia.

Tiempo (meses)	Supervivientes	# Eventos	Función de supervivencia	IC 95 %	
0	0	0	1,000	–	–
6	2213	82	0,966	0,9582	0,9727
12	2002	32	0,952	0,9422	0,9597
18	1512	24	0,939	0,928	0,9481
24	1122	16	0,927	0,9151	0,9378
30	619	15	0,911	0,8959	0,9239
36	275	10	0,890	0,8691	0,9074
42	119	0	0,890	0,8691	0,9074
48	16	0	0,890	0,8691	0,9074

13. Discusión.

La enfermedad cardiovascular cobra un número alto de vidas al año, los pacientes con ERC representan una población con un riesgo cardiovascular mayor, incrementándose el riesgo de forma inversamente proporcional al deterioro de la función renal, siendo la principal causa de muerte en los pacientes en diálisis. En nuestro estudio evaluamos las características de la población en diálisis, al igual que los factores de riesgo que se asocian con un incremento del riesgo cardiovascular.

Nuestra incidencia en eventos cardiovasculares fue mayor al encontrado en un estudio japonés con 2296 pacientes que mostraba 2,28 por 100 pacientes – año (6), cabe destacar que la incidencia de nuestra población general del estudio fue similar a la encontrada en la población diabética de esta referencia.

Al evaluar las variables demográficas y clínicas encontramos una población altamente comorbida, con una proporción mayor de pacientes de género masculino, de edad avanzada y peso adecuado.

Acorde a los registros nacionales publicados en 2017 (35), observamos que en Colombia existen 25.599 personas requirientes de terapias de diálisis crónica, es importante resaltar que nuestra muestra de 2476 pacientes en diálisis, es representativa esta población.

En nuestro estudio encontramos un grupo de edad avanzada con una media cercana a los 61 años. Estos datos son similares al referente nacional en el cual la mayor proporción de pacientes en diálisis se encuentra entre los 60 y 64 años de edad (35).

Al explorar el tipo de modalidad dialítica observamos que el 58% de los pacientes se encontraba en HD como terapia de reemplazo renal acorde con los registros nacionales, en el cual se documenta un 57,5% de pacientes en hemodiálisis (35).

Respecto a la presencia de comorbilidades asociadas a ERC, el 87% eran hipertensos y cerca del 50% diabéticos. Hallazgos que son mayores a datos internacionales, como el USRDS del 2016 que reporta que el 40% cursan con diabetes y 32% hipertensión

arterial (9). Reportes de latinoamerica muestran incluso una prevalencia menor, con presencia de hipertensión arterial entre 15,6 a 34,1% y de 6,9% a 9,8% respecto a la presencia de diabetes en los pacientes con ERC en TRR (36).

Asi tambien describimos una incidencia de eventos coronarios similar para el grupo de HD y DP durante los primeros tres años de seguimiento con una tendencia a una menor velocidad de llegada al evento coronario para los pacientes en hemodialisis, lo cual es contrario a los datos publicados en otras series (9). Igualmente, Jhonson y cols en 2009 encontraron un patron similar a nuestros hallazgos (37).

Los factores de riesgo tradicionales tambien se destacaron en esta poblacion, así observamos una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos, hombres y mayores de 65 años lo que es concordante con los referentes internacionales disponibles (9).

Al evaluar variables de laboratorio clínico, la mayoría de pacientes con niveles de hemoglobina se encontraban cerca del límite inferior de las metas de los estándares de calidad para diálisis, no encontramos significancia estadística en la presentacion de eventos cardiovasculares, respecto a la presencia o no de anemia.

En la poblacion evaluada los valores de calcio y fósforo se encontraron en metas para la poblacion en dialisis, sin embargo, los niveles de fósforo sérico se encontraban mas elevados en el grupo de pacientes que presentaron eventos cardiovasculares de forma significativa. Sumado a esto una alta prevalencia de hiperparatiroidismo en nuestra poblacion definido como PTHi mayor o igual a 300 pg/L; lo que es mayor en otros grupos de poblacion latinoamericana (38).

Se encontraron algunas variables asociadas a un aumento en el riesgo de presentacion de evento cardiovascular como la edad y diabetes; hazard ratio de 1,82 y 1,79 respectivamente.

Las variables que se asociaron con disminucion del riesgo de evento cardiovascular fueron la presencia de enfermedad poliquística y enfermedad glomerular como

etiología de la enfermedad renal crónica con un HR de 0,36 y 0,28 para cada caso. Posiblemente esta relación protectora no sea causal, sino que se relacione con menor comorbilidad y edad en dichos pacientes.

En el análisis multivariado encontramos algunos factores de riesgo asociados a la presencia de evento cardiovascular isquémico como son los niveles de fósforo sérico (HR 1,27) y edad mayor a 65 años (HR 1,63). Así también encontramos como factores protectores la albúmina (HR 0,76), tener causa de la ERC poliquística (HR 0,37) o glomerular (0,33). Es importante resaltar que la albumina baja se ha identificado como factor riesgo por otros autores en pacientes con o sin enfermedad renal (39, 40)

En nuestra serie no encontramos diferencias significativas en algunos factores clásicos de riesgo como IMC o dislipidemia, lo que está de acuerdo con trabajos realizados previamente como el estudio AURORA en el cual no se logró disminuir los eventos cardiovasculares a pesar de una reducción del 43% en el colesterol LDL con rosuvastatina (41), lo que sugiere que la hipercolesterolemia pierde efecto nocivo en las poblaciones en diálisis.

14. Conclusiones.

Cuando se exponen nuestros resultados a la luz de los criterios de riesgo para enfermedad cardiovascular clásicos, encontramos coherencia en nuestros datos con la literatura mundial en relación a la asociación con factores como diabetes y edad avanzada mostrando una tendencia a un menor tiempo de llegada al evento en este grupo de pacientes.

A pesar de que nuestro estudio no se realizó con miras a la detección de la enfermedad mineral ósea y específicamente de las calcificaciones vasculares, llama la atención que encontramos un riesgo elevado de evento cardiovascular en los pacientes con hiperfosfatemia. Parece que niveles mas altos de fosforo aun encontrandose estos dentro de la meta para pacientes en diálisis pueden configurar un mayor factor de riesgo para la presentación de eventos isquémicos en esta población.

Teniendo en cuenta que la población de nuestro estudio en su mayoría tenía un peso óptimo por índice de masa corporal. Los datos sugieren que mantener niveles adecuados de albumina podrían disminuir el riesgo de la presentación de eventos isquémicos en los pacientes en diálisis.

15. Recomendaciones.

Dada la mayor frecuencia de los eventos isquémicos en pacientes con hiperfosfatemia consideramos necesario mantener el esfuerzo en la detección y manejo del hiperparatiroidismo como causa principal de hiperfosfatemia en las poblaciones en diálisis para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares, como lo recomiendan las guías de 2017 de KDIGO (42) de enfermedad mineral ósea que sugieren la realización de estudios imagenológicos para detección de calcificaciones vasculares, no podemos recomendar con nuestros resultados una meta de nivel de fósforo pero podrían ser menores a los aceptables actualmente así que surge la necesidad de estudios posteriores que investiguen este aspecto.

Dada la tendencia en pacientes con diabetes y de mayor edad a menor tiempo de llegada al evento cardiovascular, consideramos pertinente que la comunidad médica de nuestro país incremente las estrategias de detección y tratamiento de la enfermedad cardiovascular en esta población que corresponde a una alta proporción de pacientes en diálisis a nivel nacional.

Aunque la albumina y el IMC fueron los únicos parámetros nutricionales tenidos en cuenta en nuestro estudio, se recomienda mantener un perfil nutricional óptimo en pacientes en diálisis para disminuir el riesgo cardiovascular.

16. Referencias bibliográficas.

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2010 Update. *Circulation*. 2010;121(7):e46.
2. Nichols M TN, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M. *European Cardiovascular Disease Statistics 2012*, European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis.
3. Observatorio nacional de salud, Enfermedad cardiovascular:principal causa de muerte en Colombia. Boletín No. 1, Diciembre 9 de 2013.
4. Rodríguez T, Malvezzi M, Chatenoud L, Bosetti C, Levi F, Negri E. Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970–2000. *Heart*. 2006;92(4):453-60.
5. Gurm HS, Gore JM, Anderson FA, Wyman A, Fox KAA, Steg PG, et al. Comparison of Acute Coronary Syndrome in Patients Receiving Versus Not Receiving Chronic Dialysis (from the Global Registry of Acute Coronary Events [GRACE] Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2012;109(1):19-25.
6. Tanaka K, Watanabe T, Takeuchi A, Ohashi Y, Nitta K, Akizawa T, et al. Cardiovascular events and death in Japanese patients with chronic kidney disease. *Kidney International*. 2017;91(1):227-34.
7. Mendoza W, Miranda JJ. Global Shifts in Cardiovascular Disease, the Epidemiologic Transition, and Other Contributing Factors: Toward a New Practice of Global Health Cardiology. *Cardiology Clinics*. 2017;35(1):1-12.
8. Eckardt K-U, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *The Lancet*. 2013;382(9887):158-69.
9. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Albertus P, Ayanian J, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *American Journal of Kidney Diseases*.69(3):A7-A8.
10. Laslett LJ, Alagona P, Clark BA, Drozda JP, Saldivar F, Wilson SR, et al. The Worldwide Environment of Cardiovascular Disease: Prevalence, Diagnosis, Therapy, and Policy Issues. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(25):S1-S49.

11. McAloon CJ, Boylan LM, Hamborg T, Stallard N, Osman F, Lim PB, et al. The changing face of cardiovascular disease 2000–2012: An analysis of the world health organisation global health estimates data. *International Journal of Cardiology*. 2016;224:256-64.
12. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
13. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(16):1581.
14. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2017:ehx393-ehx.
15. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevationTask Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267-315.
16. Braunwald E, Morrow DA. Unstable Angina. *Circulation*. 2013;127(24):2452.
17. Group KDIGOKCW. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.
18. Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(2):104-14.
19. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Handbook of dialysis*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.

20. Rosa-Diez G, Gonzalez-Bedat M, Pecoits-Filho R, Marinovich S, Fernandez S, Lugon J, et al. Renal replacement therapy in Latin American end-stage renal disease. *Clinical Kidney Journal*. 2014;7(4):431-6.
21. Sgroi MD, Patel MS, Wilson SE, Jennings WC, Blebea J, Huber TS. The optimal initial choice for permanent arteriovenous hemodialysis access. *Journal of Vascular Surgery*. 58(2):539-48.
22. Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. *American Journal of Kidney Diseases*. 48:S176-S247.
23. Chuengsamarn P, Kasemsup V. PD First Policy: Thailand's Response to the Challenge of Meeting the Needs of Patients With End-Stage Renal Disease. *Seminars in Nephrology*. 37(3):287-95.
24. Figueiredo A, Goh B-L, Jenkins S, Johnson DW, Mactier R, Ramalakshmi S, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR PERITONEAL ACCESS. *Peritoneal Dialysis International*. 2010;30(4):424-9.
25. Cho Y, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GFM, Badve SV, Wiggins KJ. Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(3).
26. Dousdampanis P, Musso CG, Trigka K. Icodextrin and peritoneal dialysis: advantages and new applications. *International Urology and Nephrology*. 2017.
27. Kasiske BL, Gaston RS, Gourishankar S, Halloran PF, Matas AJ, Jeffery J, et al. Long-Term Deterioration of Kidney Allograft Function. *American Journal of Transplantation*. 2005;5(6):1405-14.
28. Ebert N, Jakob O, Gaedeke J, van der Giet M, Kuhlmann MK, Martus P, et al. Prevalence of reduced kidney function and albuminuria in older adults: the Berlin Initiative Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017;32(6):997-1005.
29. Mikolasevic I, Žutelija M, Mavrinac V, Orlic L. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*. 2017;10:35-45.
30. Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, et al. Coronary artery calcification and risk of cardiovascular disease and death among patients with chronic kidney disease. *JAMA Cardiology*. 2017.

31. Ekdahl KN, Soveri I, Hilborn J, Fellstrom B, Nilsson B. Cardiovascular disease in haemodialysis: role of the intravascular innate immune system. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(5):285-96.
32. Taheri S, Baradaran A, Aliakbarian M, Mortazavi M. Level of inflammatory factors in chronic hemodialysis patients with and without cardiovascular disease. *Journal of Research in Medical Sciences : The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences.* 2017;22:47.
33. Elsayed ET, Nassra RA, Naga YS. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ -coactivator 1 α (PGC-1 α) gene expression in chronic kidney disease patients on hemodialysis: relation to hemodialysis-related cardiovascular morbidity and mortality. *International Urology and Nephrology.* 2017:1-10.
34. Li H, Lu X, Xiong R, Wang S. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Cardiovascular Mortality in Chronic Hemodialysis Patients. *Mediators of Inflammation.* 2017;2017:9327136.
35. Fondo colombiano de enfermedades de alto costo, Situación actual de la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus en Colombia 2016. Bogota DC.26 de septiembre de 2017.
36. Cusumano AM, Rosa-Diez GJ, Gonzalez-Bedat MC. Latin American Dialysis and Transplant Registry: Experience and contributions to end-stage renal disease epidemiology. *World Journal of Nephrology.* 2016;5(5):389-97.
37. Johnson DW, Dent H, Hawley CM, McDonald SP, Rosman JB, Brown FG, et al. Association of Dialysis Modality and Cardiovascular Mortality in Incident Dialysis Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2009;4(10):1620-8.
38. Alarcón JC, Lopera JM, Montejo JD, Henao CM, Rendón G. Perfil epidemiológico de pacientes en diálisis, ctrb y rts sucursal Medellín 2000-2004. *Acta Medica Colombiana.* 2006;31:4-12.
39. Shah NR, Dumler F. Hypoalbuminaemia – A Marker of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease Stages II - IV. *International Journal of Medical Sciences.* 2008;5(6):366-70.

40. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, et al. Serum Albumin, C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Fetuin A as Predictors of Malnutrition, Cardiovascular Disease, and Mortality in Patients With ESRD. *American Journal of Kidney Diseases*.47(1):139-48.
41. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(14):1395-407.
42. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements*. 2017;7(1):1-59.

17. Anexos

- *Aplicación de métodos y procedimiento utilizados.*

En la siguiente tabla se relacionan los códigos de los diagnósticos CIE 10 que se utilizaron para la búsqueda en la base de datos.

Tabla 10. Códigos CIE 10 Utilizados.

CIE 10	Descripción del Diagnostico
I20X	ANGINA DE PECHO
I201	ANGINA DE PECHO CON ESPASMO DOCUMENTADO
I209	ANGINA DE PECHO, NO ESPECIFICADA
I200	ANGINA INESTABLE
I255	CARDIOMIOPATIA ISQUÉMICA
I256	ISQUEMIA SILENTE DEL MIOCARDIO
I259	ENFERMEDAD ISQUEMIA CRÓNICA DEL CORAZON, NO ESPECIFICADA
I240	TROMBOSIS CORONARIA QUE NO RESULTA EN INFARTO DEL MIOCARDIO
I249	ENFERMEDAD ISQUÉMICA AGUDA DEL CORAZON, NO ESPECIFICADA
I25X	ENFERMEDAD ISQUÉMICA CRÓNICA DEL CORAZON
I251	ENFERMEDAD ATEROSCLEROTICA DEL CORAZON
I21X	INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO
I219	INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO, SIN OTRA ESPECIFICACION
I212	INFARTO AGUDO TRANSMURAL DEL MIOCARDIO DE OTROS SITIOS
I252	INFARTO ANTIGUO DEL MIOCARDIO
I214	INFARTO SUBENDOCARDICO AGUDO DEL MIOCARDIO
I22X	INFARTO SUBSECUENTE DEL MIOCARDIO
I220	INFARTO SUBSECUENTE DEL MIOCARDIO DE LA PARED ANTERIOR
I221	INFARTO SUBSECUENTE DEL MIOCARDIO DE LA PARED INFERIOR
I228	INFARTO SUBSECUENTE DEL MIOCARDIO DE OTROS SITIOS

I229	INFARTO SUBSECUENTE DEL MIOCARDIO DE PARTE NO ESPECIFICADA
I210	INFARTO TRANSMURAL AGUDO DEL MIOCARDIO DE LA PARED ANTERIOR
I211	INFARTO TRANSMURAL AGUDO DEL MIOCARDIO DE LA PARED INFERIOR
I213	INFARTO TRANSMURAL AGUDO DEL MIOCARDIO, DE SITIO NO ESPECIFICADO

Carta de aprobación comité de ética.



RTS
Filial de Baxter International Inc.
Trans. 23 No. 97 – 73 piso 6
Edificio City Business
Bogotá D.C - Colombia

PBX 5893000
Línea 018000939595

Bogotá, 16 de Febrero de 2017

**COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACION CON SERES
HUMANOS RTS**

Acta comité 002

Título del protocolo: "Incidencia de la enfermedad cardiovascular isquémica en población con enfermedad renal crónica 5 en terapia dialítica en Renal Therapy Services (RTS) Colombia".

Investigador Principal: Dr Cesar Mauricio Doria Murcia

Fecha de revisión: 14 de Febrero de 2017

Miembros que deliberaron en la sesión: Andres Mantilla, Ricardo Sánchez, Claudia Victoria Villanueva, Paula Prieto y Leyder Corzo. Declaran su conflicto de interés: Jasmin I. Vesga Gualdrón y Roberto D'Achiardi

Generalidades del protocolo:

- **Tipo de estudio:** Cohorte histórica

- **Objetivos Principal:**

Determinar en una cohorte de adultos con enfermedad renal crónica 5 en diálisis el tiempo al evento cardiovascular isquémico y su frecuencia

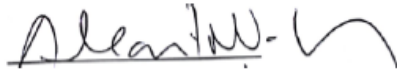
- Según Resolución Colombiana 8430 de 1993 se clasifica como una **investigación sin riesgo**, por tal razón no requiere firma de consentimiento informado.

_ En conclusión el protocolo cumple metodológicamente y no tiene objeciones Éticas.

Decisión del comité:

La decisión del comité es: **Aprobado sin anotaciones**

En constancia firma,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Andres Mantilla', with a stylized flourish at the end.

Dr. ANDRES MANTILLA

Presidente Comité Ética de Investigación RTS