

## ¿El factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) puede predecir la mortalidad en la hemodiálisis crónica?

Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359(6):584-92.

Análisis crítico: **Vicente Barrio Lucía**

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio prospectivo de cohortes y estudio anidado de casos y controles en una muestra de 200 pacientes. Seguimiento durante un año, excepto de aquellos pacientes que fallecieron (15%), recibieron un trasplante renal (3%), recuperaron función renal (4%) o fueron transferidos a Unidades de diálisis no controladas por *Fresenius Medical Care* en Estados Unidos y Canadá antes de completar un año de seguimiento (12%), en cuyo caso los datos se censuraron en la fecha del cambio.

### ■ Ámbito



Pacientes incidentes del programa de Tratamiento Renal Sustitutivo (TRS) con Hemodiálisis (HD) en los años 2004 y 2005 en cualquiera de los 1.056 centros de diálisis de la compañía *Fresenius Medical Care North America*.

### ■ Pacientes



Se incluyeron 10.044 pacientes que iniciaron TRS con HD. Se recogieron de forma prospectiva los datos clínicos que incluyeron datos demográficos, comorbilidades, resultados de analítica de un laboratorio central y variables de desenlace. En el estudio anidado de casos y controles, se eligieron de forma aleatoria 50 controles emparejados con 50 casos en cada cuartil de niveles séricos basales de fósforo, para minimizar el potencial factor de confusión derivado del peso conocido de la fosforemia en la mortalidad y de la relación entre niveles de fósforo y de FGF-23. Se excluyeron aquellos pacientes con tratamiento previo con metabolitos de vitamina D3 por su efecto sobre los niveles de FGF-23 y su papel protector de mortalidad en HD. También se midieron los niveles de FGF-23 en una muestra adicional aleatoria de 50 pacientes entre los excluidos de seguimiento para asegurar que la selección de los controles era representativa y no sesgada.

### ■ Evaluaciones

La variable principal de exposición fue el nivel basal plasmático de FGF-23 medido al inicio del TRS con HD y la variable principal de resultado fue la mortalidad por cualquier causa.

Los niveles plasmáticos de FGF-23 se midieron por duplicado por un investigador enmascarado para el desenlace. Se midió el péptido intacto (iFGF-23) y los fragmentos C-terminales (cFGF-23) que se acumulan en insuficiencia renal, con coeficientes de variación intra e interensayo <5%. El fósforo sérico se de-

terminó de forma estándar, y la PTH intacta (1-84) por el ensayo de Nichols Bio-Intact.

### ■ Tamaño muestral



El estudio de casos y controles con 200 sujetos en cada categoría proporciona un poder del 90% para detectar una *odds ratio* de mortalidad de 1,8 entre el cuartil más alto para niveles de FGF-23 en comparación con el menor, con un error bilateral de tipo 1 del 0,05%.

### ■ Variables de resultado

Principal: mortalidad ajustada por niveles séricos basales de fósforo en la cohorte completa y mortalidad ajustada por niveles basales de FGF-23 en una muestra de casos y controles, definiendo los casos como aquellos pacientes fallecidos en el primer año de TRS con HD y los controles como aquellos que sobreviven.

### ■ Estadística

Se utilizó el análisis de riesgos proporcionales de Cox para examinar el riesgo de mortalidad asociado con los niveles basales de fósforo sérico en la cohorte completa, censurando los datos de los pacientes que no completaron un año de seguimiento por diferentes motivos. Se utilizó un análisis de regresión logística para evaluar la asociación entre los niveles de FGF-23 y mortalidad en el estudio de casos y controles. Se realizaron análisis multivariantes complementarios para ajustar por factores potenciales de confusión con las variables edad, sexo, raza, grupo étnico, causa de insuficiencia renal, presión arterial, índice de masa corporal, comorbilidades, acceso vascular al inicio de diálisis (fistula, prótesis o catéter), razón de reducción de urea, tasas de mortalidad estandarizadas específicas para cada centro, tratamiento con quelantes de fósforo antes de la determinación de FGF-23 y tratamiento con metabolitos activos de vitamina D3. Los resultados de las variables de laboratorio se analizaron en escala continua y se realizó una transformación logarítmica en caso de que la distribución no fuera normal.

### ■ Promoción y conflictos de interés

Financiado por becas de la *American Kidney Foundation*, *American Society of Nephrology*, del Centro de Investigación del Hospital General de Massachusetts y por cuatro becas del *National Institute of Health*. Dos autores declaran tener patentes de los ensayos para la determinación de FGF-23, y otros dos haber recibido becas u honorarios como consultores de varios laboratorios farmacéuticos.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### EVALUACIÓN BASAL

Se incluyeron 10.044 pacientes, con una edad media de  $63 \pm 16$  años, 55% varones, 32% de raza negra y 13% hispanos, con diabetes mellitus (43%) e hipertensión arterial (35%) como principales causas de insuficiencia renal crónica; un 63% fue portador de catéter como acceso vascular.

En un análisis multivariable, los niveles de fósforo sérico superiores a 5,5 mg/dl (cuartil superior) se asociaron a un aumento del riesgo de mortalidad (*hazard ratio* 1,2; IC 95% 1,1 a 1,4) comparado con los niveles de 3,5 a 4,5 mg/dl.

Hubo una fuerte correlación lineal ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ) entre los niveles de cFGF-23 (mediana, 1.752 RU/ml, rango intercuartílico, 1.089 a 4.019) y los de iFGF-23 (mediana, 713 pg/ml, rango intercuartílico, 579 a 951), por lo que sólo se comunican los resultados de cFGF-23.

	cFGF-23 Cuartil 1 (<1.090 RU/ml)	cFGF-23 Cuartil 2 (1.090-1.750 RU/ml)	cFGF-23 Cuartil 3 (1.751-4.010 RU/ml)	cFGF-23 Cuartil 4 (>4.010 RU/ml)	p
Albúmina (g/dl)	3,4 ± 0,5	3,3 ± 0,5	3,3 ± 0,6	3,3 ± 0,5	0,13
Creatinina (mg/dl)	5,3 ± 2,2	5,4 ± 2,2	6,3 ± 2,2	6,6 ± 2,9	<0,001
Fósforo (mg/dl)	3,9 ± 1,2	4,1 ± 1,3	4,5 ± 1,6	5,2 ± 2,1	<0,001
Calcio (mg/dl)	8,8 ± 0,8	8,9 ± 0,7	8,8 ± 0,8	9,0 ± 0,8	0,15
PTHi (pg/ml)	180 (99-313)	137 (95-273)	253 (119-377)	234 (145-435)	0,22
Fosfatasa alcalina (U/l)	82 (64-103)	89 (67-114)	91 (69-114)	100 (77-131)	<0,001
1,25 OH <sub>2</sub> vit. D <sub>3</sub> (pg/ml)	9,1 ± 5,2	6,9 ± 6,0	8,4 ± 5,0	7,5 ± 5,8	0,45
Quelantes de fósforo (%)	12	8	9	6	0,18

Media ± desviación estándar o medianas (rango intercuartílico), valores de p para tendencia lineal.

### Mortalidad en estudio de casos y controles según cuartiles de fósforo

Fósforo (mg/dl)	cFGF-23 (RU/ml) Casos (n = 200)	cFGF-23 (RU/ml) Controles (n = 200)	p	Odds ratios para mortalidad (IC 95%)
Cualquier	2.260 (1.196-5.296)	1.406 (989-2.741)	<0,001	1,5 (1,2-1,8)
<3,5	1.790 (1.175-3.941)	1.148 (927-2.169)	0,008	1,8 (1,2-2,8)
3,5-4,4	2.049 (1.109-4.865)	1.131 (893-1.629)	0,003	1,8 (1,2-2,7)
4,5-5,5	2.207 (1.186-5.238)	1.499 (1.044-2.262)	0,02	1,8 (1,1-3,0)
>5,5	3.541 (1.871-1.0.491)	2.686 (1.527-6.210)	0,29	1,1 (0,7-1,6)

Mediana (rango intercuartil), las *odds ratios* son para el aumento en una unidad de los niveles de cFGF-23 con la transformación en logaritmo natural de los 400 pacientes y en cada cuartil de 100 pacientes.

### Odds ratios (IC 95%) para mortalidad según los cuartiles de cFGF-23

cFGF-23 (RU/ml)	No ajustado	Ajustado por <i>case-mix</i>	Ajuste multivariable
Cuartil 1 (<1.090)	Referencia	Referencia	Referencia
Cuartil 2 (1.091-1.750)	1,5 (0,9-2,7)	1,7 (0,8-3,2)	1,6 (0,8-3,3)
Cuartil 3 (1.751-4.010)	2,5 (1,4-4,4)	3,0 (1,6-5,8)	4,5 (2,2-9,4)
Cuartil 4 (>4.010)	3,4 (1,9-5,9)	3,6 (1,9-6,9)	5,7 (2,6-12,6)

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los niveles de FGF-23 se asocian de forma independiente con la mortalidad en los pacientes que inician TRS con HD y podría ser un biomarcador muy sensible y útil para diseñar estrategias para el manejo del balance de fósforo en los pacientes con enfermedad renal crónica.

## ■ COMENTARIOS

Estudio prospectivo de cohortes que confirma la asociación independiente y conocida de los niveles séricos de fósforo con la mortalidad en HD. Sin embargo, el resultado más importante del estudio deriva de un eficiente estudio de casos y controles anidado en el estudio prospectivo que demuestra una potente asociación de los niveles basales de FGF-23 con la mortalidad en esta población.

Estos resultados no sólo se mantienen, sino que se magnifican tras el ajuste por las diferentes variables conocidas que se asocian con la mortalidad en HD y muestran una marcada relación dosis-dependiente. Además, la magnitud del riesgo asociado con los cuartiles crecientes de FGF-23 es sustancialmente mayor que los asociados con los cuartiles de fósforo en la cohorte completa.

Estos hallazgos deben situarse en el contexto del extraordinariamente alto riesgo vascular de los pacientes con enfermedad renal crónica, de su asociación con la hiperfosforemia y el déficit de 1,25 dihidroxi-vitamina D3, así como con la descripción reciente en estudios observacionales<sup>1,2</sup> del beneficio en términos de supervivencia otorgado por el tratamiento con metabolitos activos de la vitamina D3, independientemente de los niveles de fósforo.

Sin embargo, el estudio no profundiza en los posibles mecanismos patogénicos, por lo que no aclara si el FGF-23 no es más que un biomarcador subrogado de otros factores tóxicos. Tampoco se puede afirmar, ya que este punto no se aborda en el presente estudio, aunque sí sugerir, que la determinación de los niveles de FGF-23 podría constituir un marcador muy sensible de riesgo, sobre todo en pacientes con niveles de fosforemia en rango normal, lo que podría ayudar a diseñar estrategias para un correcto manejo del balance de fósforo en esta población, ya que, por ejemplo, la restricción de fósforo en la dieta o el tratamiento con quelantes intestinales de fósforo reducen los niveles de FGF-23.<sup>3,4</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115-25.
2. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int* 2006;70:351-7.
3. Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3144-9.
4. Nagano N, Miyata S, Abe M, et al. Effect of manipulating serum phosphorus with phosphate binder on circulating PTH and FGF23 in renal failure rats. *Kidney Int* 2006;69:531-7.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los niveles de FGF-23 se asocian de forma independiente con la mortalidad en los pacientes que inician TRS con hemodiálisis, aunque su papel patogénico y como marcador para manejo del balance de fósforo en los pacientes con enfermedad renal crónica está por definir.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Hemodiálisis.

**Tema:** Mortalidad.

**Palabras clave:** Fósforo. FGF23. Hemodiálisis. Mortalidad. Estudio prospectivo de cohortes. Estudio anidado de casos y controles.

**NIVEL DE EVIDENCIA:** 2a.

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** B.

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))