



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA

Prevalencia y factores asociados a calcificaciones vasculares en niños con  
insuficiencia renal crónica terminal sometidos a diálisis peritoneal o  
hemodiálisis

Tesis para obtener el diploma en  
Nefrología Pediátrica

Tesista  
DR LUIS ANTONIO CHAVARRIA BAUTISTA  
Pediatra

Tutor  
DRA ALEJANDRA AGUILAR KITSU  
Nefrólogo Pediatra

Co-autores  
DRA PATRICIA ROSAS FERNANDEZ  
Imagenología

DR. JUAN CARLOS ROJAS BAUTISTA  
Medicina Nuclear

DR. ARTURO FAJARDO GUTIERREZ  
Asesor Metodológico

México Distrito Federal, 21 de Octubre de 2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

SINODALES

Dra. Ma. Alejandra Aguilar Kitsu  
Presidente

Dr. Juan Manuel Mejía Aranguré  
Secretario

Dra. Luisa Gracia Beirana Palencia  
Vocal

Dra. Leticia Mendoza Guevara  
Vocal

Dr. Miguel Angel Villasis Kever  
Vocal

## AGRADECIMIENTOS

Alejandra gracias por ser mi esposa y seguir apoyándome en uno de los proyectos más importantes de mi vida.

Luis Ángel sigues creciendo como mi amor hacia ti.

A mis padres, gracias por su incondicional apoyo.

Dra Mendoza mil gracias por permitir ser parte de este gran equipo. Dra Aguilar mil gracias ser la guía que todos requerimos en nuestra formación.

Compañeros y amigos del servicio de Nefrología gracias por enseñarme mucho más que nefrología.

Gracias a todos las niñas y niños del Hospital de Pediatría que sin desear estar enfermo han permitido mi formación.

Compañeros residentes nuestras experiencias vividas serán inolvidables, gracias por su amistad.

## ÍNDICE GENERAL

	Página
AGRADECIMIENTOS - - - - -	- iii
ÍNDICE GENERAL- - - - -	- iv
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS - - - - -	- v
ABREVIATURAS- - - - -	- vi
RESUMEN - - - - -	- vii
1. ANTECEDENTES - - - - -	- 1
2. JUSTIFICACIÓN - - - - -	- 5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN - - - - -	- 6
4. HIPÓTESIS - - - - -	- 7
5. OBJETIVOS - - - - -	- 8
6. MATERIAL Y MÉTODOS - - - - -	- 9
7. RESULTADOS - - - - -	- 13
8. DISCUSIÓN - - - - -	- 25
9. CONCLUSIONES- - - - -	- 30
9. BIBLIOGRAFÍA - - - - -	- 31
10. APÉNDICE - - - - -	- 33

## ÍNDICE DE TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

	Página
Tabla 1. Características demográficas - - - -	- 12
Tabla 2. Parámetros bioquímicos - - - -	- 13
Tabla 3. Comportamiento en los últimos 12 meses de los parámetros bioquímicos de acuerdo a edad y/o sexo - - - -	- 13
Tabla 4. Metabolismo calcio-fósforo por tipo de terapia- - - -	- 14
Tabla 5. Estado de la glándula paratiroides- - - -	- 15
Tabla 6. Gamagrama paratiroideo con MIBI y metabolismo calcio-fósforo - - - - - - - - - -	- 16
Tabla 7. Ultrasonido modo M de vasos - - - -	- 16
Tabla 8. Población con y sin calcificaciones - - - -	- 17
Tabla 9. CV y variables bioquímicas de acuerdo a edad y sexo - - - -	- 18
Tabla 10. Factores asociados a calcificaciones vasculares - - - -	- 19
Tabla 11. Riesgo de CV a través del tiempo - - - -	- 20
Tabla 12. Pacientes sin terapia previa con calcificaciones vasculares - - - -	- 22
Gráfica 1. Prevalencia de CV a través del tiempo de terapia sustitutiva en niños con HD y/o DP	
Figura 1. Riesgo de calcificaciones vasculares a través del tiempo	

## ABREVIATURAS

Ca	Calcio
CAC	Calcificaciones Arteriales Coronarias
CaXP	Calcio por Fósforo
CV	Calcificaciones Vasculares
DP	Diálisis Peritoneal
EBCT	Tomografía Computarizada por Haz de Electrones
ECV	Enfermedad Cardiovascular
FA	Fosfatasa Alcalina
Hb	Hemoglobina
HD	Hemodiálisis
HPTS	Hiperparatiroidismo Secundario
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
IRCT	Insuficiencia Renal Crónica Terminal
OR	Razón de momios (Odds ratio)
ODR	Osteodistrofia Renal
P	Fósforo
PTH	Hormona Paratiroidea
PTHi	Hormona Paratiroidea intacta
TxR	Trasplante renal
USG	Ultrasonido
TTSR	Tiempo de terapia sustitutiva renal

## RESUMEN

**Introducción:** Las calcificaciones vasculares (CV) en adultos con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) incrementan 2.8 veces la hospitalización y 1.4 a 3.9 veces su mortalidad por enfermedad cardíaca. En 1990 Milliner describe por primera vez calcificaciones en tejidos blandos en niños. Las CV se han relacionado con alteraciones y tratamiento del metabolismo calcio-fósforo y el tiempo de terapia sustitutiva renal.

**Objetivos:** Medir la frecuencia y los factores asociados a calcificaciones vasculares en niños sometidos a diálisis peritoneal (DP) o hemodiálisis (HD).

**Material y métodos:** De Febrero a Octubre de 2008 se realizó un estudio transversal analítico en menores de 17 años con IRCT sometidos a DP o HD durante por lo menos 6 meses. Mediante ultrasonido modo M de carótidas, aorta e iliacas se buscaron calcificaciones vasculares. Valoramos el hiperparatiroidismo a través de hormona paratiroidea intacta, ultrasonido y gammagrama paratiroideo. Obtuvimos del expediente clínico las variables demográficas, los promedios de calcio, fósforo, dosis de carbonato de calcio y calcitriol en los últimos 6 o 12 meses. Realizamos 2 grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de calcificaciones vasculares. Para determinar las diferencias entre ambos grupos se aplicó t de Student a las variables cuantitativas, para las variables cualitativas se aplicó chi cuadrada. Se determinó el OR de los factores asociados a calcificaciones vasculares y se realizó análisis multivariado de los mismos, estratificamos el riesgo para calcificaciones vasculares con base al TTSR.

**Resultados:** 77 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, excluyéndose 6 que no acudieron a ningún estudio y 3 con expediente incompleto. Estudiamos 68 niños, 30 (44%) fueron mujeres, la mayoría de ellos (87%) entre 10 y 16 años, con un promedio de  $13.06 \pm 3.33$  años. La etiología de la IRCT fue 53% glomerulonefritis crónica, 23% uropatía obstructiva, 9% hipoplasia/displasia renal. 37 se encontraban en DP y 31 en HD, con un promedio de tiempo de terapia sustitutiva de  $32.29 \pm 33.12$  meses. Tuvieron hipocalcemia 41%, hipercalcemia 6%, hiperfosfatemia 75%, producto CaXP alto 70% e hiperparatiroidismo en el 70%. Encontramos en 29 de 60 pacientes calcificaciones a nivel carotideo, 2 de ellos con calcificaciones a nivel aórtico; no se detectaron a nivel iliaco. La prevalencia de calcificaciones vasculares fue del 48%, e incrementa con el tiempo de terapia sustitutiva hasta 66% después de los 4 años. Los factores asociados a CV fueron la hemodiálisis OR 15.97 (IC 95% 4.5-56.6), el tiempo de terapia sustitutiva mayor a 2 años OR 3.0 (IC 95% 1.03 -8.73), dosis diaria de calcitriol mayor a 0.96 ug/día OR 2.19 (IC 95% 1.65-2.91), hipercalcemia para la edad OR 20.6 (método de Haldane) y hemoglobina menor de 9.2 g/dL OR 4.7 (IC95% 1.56-14.13). En el análisis multivariado la hemodiálisis persiste como riesgo de calcificaciones vasculares OR 14.9 (IC 95% 1.3-164.1).

**Conclusiones:** La prevalencia de calcificaciones vasculares es similar a la reportada en otras series, e incrementa con el tiempo de terapia sustitutiva. La hemodiálisis independientemente de la duración de la terapia sustitutiva renal fue uno de los principales factores asociados a CV, lo cual no se había descrito. Sugerimos investigar la presencia de CV a nivel carotideo en niños con IRCT al inicio y después del segundo año de terapia sustitutiva con ultrasonido modo M, método sencillo y accesible.



## ANTECEDENTES

### **a) Introducción**

La insuficiencia renal crónica (IRC) cursa con diferentes complicaciones, entre ellas están las calcificaciones vasculares (CV) que se han asociado a trastornos del metabolismo calcio-fósforo <sup>[1]</sup> como el hiperparatiroidismo secundario a uremia (HPTS) <sup>[2,3,4]</sup> y el uso de quelantes del fósforo a base de calcio (Ca) y metabolitos de la vitamina D <sup>[3,5]</sup>. Posterior al trasplante renal el HPTS puede persistir cuando la función del injerto no es óptima. <sup>[6]</sup>.

### **b) Epidemiología**

Anteriormente se pensaba que las calcificaciones extraesqueléticas sólo ocurrían en adultos con IRC, sin embargo en 1990 Milliner describe por primera vez calcificaciones en tejidos blandos en el 60% de niños con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) <sup>[7,8]</sup>.

Los reportes de prevalencia de calcificaciones en tejidos blandos varía del 15 al 87% <sup>[9,10,11,12,13,14]</sup>. Se han descrito calcificaciones en carótidas y arterias femorales hasta en un 11% en adultos sanos <sup>[14]</sup>. En adultos con IRCT no diabéticos se han descrito en el 25% a nivel carotideo y en iliacas en el 20% <sup>[12]</sup>; y como placas calcificadas en carótidas en el 66 a 71% <sup>[13,14]</sup>. Las calcificaciones en arterias coronarias (CAC) se han reportado del 15% al 64% en niños con IRC <sup>[9,10,11]</sup>, incrementando con la edad en menores de 25 años en un 39% <sup>[9]</sup> y en mayores a esta edad hasta en el 87% <sup>[11]</sup>.

### **c) Calcificaciones y enfermedad cardiovascular**

La enfermedad cardiovascular (ECV) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con IRC ya que además de los factores de riesgo tradicionales que pueden tener como hipertensión, hiperlipidemia, obesidad, historia familiar de ECV, diabetes mellitus tipo 2 y tabaquismo tienen factores de riesgo no tradicionales como inflamación e hiperhomocistinemia que pueden funcionar como disparadores de aterosclerosis <sup>[15]</sup>, además de osteodistrofia renal y su terapia, alteración en la regulación de IGF-I <sup>[7,16]</sup> y deficiencia de vitamina D, esta última modula la actividad de renina, controla la inflamación e inhibe la proliferación de células endoteliales vasculares <sup>[7]</sup>.

Los pacientes con insuficiencia renal con calcificaciones vasculares a nivel pélvico tienen 2.8 veces más riesgo de hospitalizarse por enfermedad cardiovascular y 3.9 veces más riesgo de fallecer por causa cardiovascular que aquellos que no presentan calcificaciones vasculares <sup>[17]</sup>. La mortalidad en pacientes adultos trasplantados por ECV es del 23%, mientras que en pacientes con diálisis peritoneal es del 40-50% <sup>[18,19]</sup>. En los niños con insuficiencia renal estadio 5 la mortalidad por esta causa varía del 27 al 45% <sup>[16,20]</sup> y es hasta 21 veces más elevada que la población general <sup>[16]</sup>, siendo la arritmia la causa más común hasta en el 20% de los casos <sup>[18,20]</sup>.

#### **d) Fisiopatología de las calcificaciones vasculares**

Se ha observado que las calcificaciones vasculares aparecen cuando las células del músculo liso que se encuentran en la capa media de los vasos se diferencian a células parecidas a los osteoblastos y producen una matriz proteica que forma nidos de mineralización que se van extendiendo debido a un exceso en los niveles de fósforo, sobre todo cuando se asocia a hipercalcemia, es decir con un producto calcio fósforo (Ca x P) elevado <sup>[21,22]</sup>. Esto se ve favorecido cuando se usan quelantes de fósforo a base de calcio y dosis altas de Vitamina D<sub>3</sub> <sup>[16,22,23]</sup>. La diferenciación de células musculares también está influenciada por la remodelación arterial secundaria a la sobrecarga crónica de flujo que ocurre por la hipervolemia y al aumento de fuerza tensil por el endurecimiento de las arterias <sup>[24,25]</sup>.

#### **e) Factores relacionados con calcificaciones vasculares**

Milliner relacionó la presencia de calcificaciones en tejidos blandos en niños con IRC con Ca sérico mayor de 9.1 mg/dL, hiperfosfatemia mayor de 8.5 mg/dL, PCaXP mayor de 74.7 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> y con más de 1.6 años en falla renal, teniendo mayor porcentaje los pacientes en diálisis que los trasplantados (55% vs 27%) <sup>[8]</sup>. A partir de entonces se han descrito otros factores relacionados a la aparición de calcificaciones vasculares en niños, como tiempo de diálisis mayor de 14 meses <sup>[23]</sup>, dosis de carbonato de calcio mayor de 4.2 gr/día <sup>[11,14]</sup>, dosis de calcitriol mayor de 0.93 ug/día <sup>[9,10,23]</sup> y niveles séricos de Hb menor a 9.2 g/dL <sup>[9]</sup>. En adultos los factores que se han asociado a presencia de placas calcificadas en carótidas, coronarias e iliacas son dosis de carbonato de calcio mayor a 1.3 gr/día, albumina sérica menor de 4.1 g/L <sup>[13]</sup>, fósforo sérico mayor de 5.5 mg/dL y PCaXP mayor de 57.4 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> <sup>[14]</sup>. Los niveles séricos de

albumina menor a 4.0 g/L se han relacionado con incremento en la rigidez y mayor número de placas calcificadas <sup>[13,26]</sup>.

#### **f) Cuadro clínico**

La sintomatología asociada a las calcificaciones vasculares va en relación a la isquemia de tejidos hipoperfundidos por las arterias calcificadas. En adultos se ha descrito hemorragia intestinal, gangrena del pene, calcifilaxia, arritmia cardíaca, y disfunción valvular entre otros. <sup>[1,22,27]</sup>. En niños no se ha descrito sintomatología <sup>[7,18]</sup>.

#### **g) Diagnóstico**

Se desconoce en que momento de la IRC aparecen las CV, pero se sabe que las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo se pueden observar cuando el filtrado glomerular cae por debajo de 40 ml/min/1.73m<sup>2</sup> de superficie corporal <sup>[3]</sup>.

El estándar de oro para la detección de CV es la demostración de depósitos de calcio en la capa media de las arterias como se ha descrito en reportes de estudios en autopsias <sup>[8]</sup>. Por otro lado se cuenta con técnicas de imagen que detectan calcificaciones a nivel central (arterias coronarias) y a nivel periférico (carótidas, aorta, iliacas).

Hasta el momento el método de imagen considerado como estándar de oro para la detección de calcificaciones coronarias (CAC) es la tomografía computarizada por haz de electrones (EBCT) que tiene una sensibilidad del 87.5% para calcificaciones valvulares y coronarias <sup>[11]</sup>. Con esta técnica se ha reportado una prevalencia del 64% por Lumpaopong <sup>[10]</sup> y del 39 al 87% por Goodman <sup>[11]</sup>.

La TAC helicoidal de nueva generación con multidetector con puerta electrocardiográfica tiene mayor resolución y menor interferencia que el EBCT pero precisa de mayor dosis de radiación y aún se encuentran validándose los scores de referencia <sup>[27]</sup>. Con este método Civilibal reporta una prevalencia de CAC mediante tomografía computada con multidetector espiral del 15% <sup>[11]</sup>.

La ecocardiografía parece ser menos sensible para detectar calcificaciones coronarias. Sheth no puede encontrar calcificaciones con el ultrasonido en 2 pacientes aunque son detectables por otros métodos <sup>[23]</sup>.

Con la radiografía simple de iliacas y femorales se reporta una prevalencia de CV en adultos no diabéticos con IRCT de 20% para sitios proximales y de 25% para sitios distales <sup>[12]</sup>.

El método más accesible en la mayoría de los centros hospitalarios es el ultrasonido de vasos. A través de éste se encuentra incremento en el grosor de capa intima arterial a nivel carotideo en pacientes con IRC estadio 2 a 4 <sup>[28]</sup>, y endurecimiento arterial y aórtico influenciado por la presencia de placas calcificadas en estadio 5 <sup>[13]</sup>, y puede detectarse hasta en un 71% placas ateromatosas calcificadas y estenosis arterial en IRC estadio 5 <sup>[14]</sup>.

#### **h) Tratamiento**

El control adecuado de las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo presumiblemente previene la formación de CV <sup>[2,29]</sup>.

Dentro de las medidas recomendadas para el control de estas alteraciones se encuentra el uso de quelantes de fósforo y análogos de la vitamina D. Uno de los quelantes más utilizados es el carbonato de calcio <sup>[3,16]</sup>, actualmente recomendándose una dosis máxima de 2.5 gramos al día <sup>[29]</sup>. Dentro de los metabolitos activos de la vitamina D se utiliza el calcitriol a una dosis inicial de 0.02 a 0.04 ug/kg/día, y de mantenimiento de 0.1-0.72 ug/día <sup>[16]</sup>. El principal riesgo de esta doble terapia es la aparición de calcificaciones de tejidos blandos y alteraciones de la vasculatura arterial <sup>[8,10,12,14,15,16,22,27,30]</sup>. Existen nuevos quelantes del fósforo libres de calcio, así como otros metabolitos de la vitamina D, los cuales no parecen relacionarse con las complicaciones ya descritas <sup>[2,16]</sup>, sin embargo no se encuentran dentro del arsenal terapéutico de nuestra unidad. En casos refractarios puede estar indicada la paratiroidectomía <sup>[16]</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

Las calcificaciones vasculares que se presentan en adultos con insuficiencia renal crónica forman parte de la enfermedad cardiovascular, la cual continúa siendo la principal causa de morbimortalidad.

La frecuencia de calcificaciones vasculares a nivel central y periférico en adultos con IRC es bien conocida. En niños solo se conoce su frecuencia a nivel central, desconociéndose a nivel periférico.

Entre los factores asociados a calcificaciones vasculares se encuentran el tiempo en terapia sustitutiva, las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo y su tratamiento. Los niños de nuestra unidad tienen un tiempo de espera para el trasplante renal mayor que otros centros e incluso países, debido a la baja frecuencia de donación cadavérica y niños con malformaciones urinarias que precisan corrección quirúrgica previa. Esto condiciona mayor exposición a las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo y las consecuencias de su tratamiento, el cual es limitado en nuestra unidad.

Conocer la frecuencia de calcificaciones vasculares periféricas mediante ultrasonido de vasos y los factores asociados a las mismas nos permitirá identificar a los pacientes con mayor riesgo cardiovascular, modificar las terapias utilizadas en los niños con insuficiencia renal crónica en terapia sustitutiva y con ello presumiblemente disminuir la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia y los factores asociados con la presencia de calcificaciones vasculares en los niños con IRCT en diálisis peritoneal o hemodiálisis en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI?

## HIPÓTESIS

### HIPÓTESIS GENERAL:

La prevalencia de calcificaciones vasculares en nuestra unidad, en niños con IRCT en diálisis o hemodiálisis es del 40%.

Los factores asociados a la presencia de calcificaciones vasculares son los mismos que los reportados en la literatura.

### HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

Niveles séricos de fósforo mayor de 6.0 mg/dL en los últimos 6 o 12 meses se asocia con la presencia de calcificaciones vasculares.

Producto calcio fósforo mayor de 57.4 en los últimos 6 o 12 meses se asocia con la presencia de calcificaciones vasculares.

Dosis de carbonato de calcio mayor de 4.2 gr/día en los últimos 6 o 12 meses se asocia con la presencia de calcificaciones vasculares.

Dosis de calcitriol mayor de 0.93 ug/día en los últimos 6 o 12 meses se asocia con la presencia de calcificaciones vasculares.

Albumina sérica menor de 4 g/dL en los últimos 6 o 12 meses se asocia con la presencia de calcificaciones vasculares.

Hemoglobina sérica menor de 9.2 g/dL en los últimos 6 o 12 meses se asocia con la presencia de calcificaciones vasculares.

La duración total de terapia sustitutiva por más de 14 meses se asocia con la presencia de calcificaciones vasculares.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Estimar la prevalencia y describir los factores asociados con la presencia de calcificaciones vasculares en niños con IRCT en diálisis peritoneal o hemodiálisis en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Estimar la prevalencia de calcificaciones vasculares en niños con IRCT que reciben diálisis o hemodiálisis.

Determinar la asociación entre los valores séricos de fósforo y la presencia de calcificaciones vasculares.

Determinar la asociación entre el producto calcio-fósforo y la presencia de calcificaciones vasculares.

Determinar la asociación entre la dosis diaria de carbonato de calcio y la presencia de calcificaciones vasculares.

Determinar la asociación entre la dosis diaria calcitriol y la presencia de calcificaciones vasculares.

Determinar la asociación entre los valores séricos de albúmina sérica y la presencia de calcificaciones vasculares.

Determinar la asociación entre los valores séricos de hemoglobina y la presencia de calcificaciones vasculares.

Determinar la asociación entre la duración de total de diálisis y la presencia de calcificaciones vasculares.



## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal analítico, en el periodo de Febrero a Octubre de 2008, en menores de 17 años que hubiesen estado en el programa de diálisis peritoneal y hemodiálisis del hospital de pediatría por un tiempo mínimo de 6 meses.

Se extrajeron de la carpeta de protocolos de trasplante renal los nombres y números de afiliación de todos los niños activos en programa de diálisis peritoneal y hemodiálisis. Recabamos de los expedientes clínicos y electrónicos (VISTA, SIEH, eLAB) la edad, el sexo, terapia sustitutiva actual y los cambios en la misma, tiempo de diálisis peritoneal, los niveles séricos de albumina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, hemoglobina, la dosis diaria de carbonato de calcio y calcitriol de los últimos 6 a 12 meses. Calculamos el calcio corregido con la formula  $[4 - \text{albumina}] [0.8] + \text{Ca sérico}$  y posteriormente el producto calcio fósforo  $[\text{Ca} \times \text{P}]$ . Tomamos en cuenta los promedios de los últimos 6 meses para los pacientes recién ingresados a terapia sustitutiva y de los últimos 12 meses para los que tenían más de un año con la misma.

Se programaron en todos los pacientes una medición de PTHi por radioinmunoanálisis, ultrasonido paratiroideo, gamagrama paratiroideo y ultrasonido de vasos de cuello de tal manera que los estudios se realizaran en un periodo máximo de  $\pm 34$  días de diferencia en los estudios de imagen en cada paciente. Ambos ultrasonidos fueron realizados por una sola persona así como el gamagrama paratiroideo fue interpretado por una sola persona para evitar la variabilidad interobservador.

El USG de paratiroides se realizó con equipo ALOKA SSD 1700 DYNAVUEW, transductor lineal de 7.5 MHz con el paciente en decúbito supino y el cuello ligeramente hiperextendido, iniciando el rastreo en el plano transversal desde el ángulo de la mandíbula hacia abajo a la clavícula y a través de la tiroides. Se consideró adenoma cuando existía un nódulo redondeado u ovalado hipoecoico localizado en extrema relación con la cara posterior de la tiroides.

Para el gammagrama paratiroideo se utilizó gamacámara Elscint Modelo HR6, equipada con colimador de alta resolución de campo amplio, con el que se obtuvieron un millón de cuentas en cada proyección. Se aplicaron 740 MBq de Metoxi-Isobutil-Isonitrilo por vía intravenosa, obteniéndose imágenes de cuello, mediastino y tórax en proyección anterior a los 20 y 120 minutos posinyección. Se consideró como lectura normal la ausencia de concentración del radiotrazador sobre el sitio de proyección anatómica de glándulas paratiroides, como hiperplasia la presencia de zonas difusas de concentración de material bilaterales y como adenoma la presencia de una o más zonas focalizadas de aumento de concentración del radiofármaco.

Para la búsqueda de calcificaciones vasculares se realizó USG de carótidas, aorta abdominal e iliacas en modo M, con transductor lineal 7.5 MHz con el paciente en posición supina, previo ayuno de 6 a 8 hrs. Con el cuello en hiperextensión y rotación se exploraron las carótidas desde 1 cm previo a su bifurcación. En el abdomen sobre la línea media se exploró un segmento de 10 cm de la aorta abdominal por arriba de su bifurcación. Las iliacas se exploraron en la región inguinal desde su bifurcación hasta el ligamento inguinal (Ilustración 1) Las arterias se revisaron longitudinal y transversalmente para determinar la presencia de placas. Se consideró “placa” cuando la pared arterial era 50% más gruesa que el resto de la pared del vaso, y “placa calcificada” si dentro de la placa se encontraban ecos blancos intensos de gran densidad. Todos los estudios fueron realizados por un solo observador quien previamente había realizado un estudio en donde se evaluó la presencia de placas a nivel carotideo y en donde se detectaron placas calcificadas; con lo anterior se disminuye el sesgo en la detección de calcificaciones vasculares.

#### ILUSTRACIÓN 1



## VARIABLES

*Variable dependiente:* Calcificaciones vasculares arteriales a nivel carotideo, aorta abdominal y/o femorales detectadas por ultrasonografía.

*Variables independientes:* Promedio de fósforo, producto calcio fósforo, fosfatasa alcalina, albumina, hemoglobina, dosis diaria de carbonato de calcio y de calcitriol y estado de la glándula paratiroides.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo según medición	Unidad de medición
Calcificación vascular	Presencia de una placa que denota ecos blancos intensos de gran densidad que representan mineralización y calcificación en un vaso.	Presencia de placa calcificada de alguna de las arterias (aorta, carótidas e ilíacas derecha e izquierda) en estudio mediante USG.	Cualitativa nominal dicotómica	Ausente Presente
Fósforo sérico	Niveles séricos de fósforo reportados en mg/dL	Promedio de P de los últimos 6 o 12 meses previos a la realización de USG de vasos.	Cuantitativa continua	mg/dL
Calcio corregido	Resultado de la corrección de los niveles séricos de calcio reportados en mg/dL considerando la albumina	Promedio de Ca de los últimos 6 o 12 meses previos a la realización de USG de vasos.	Cuantitativa continua	mg/dL
Producto calcio fósforo (PCaXP)	Resultado de multiplicar el calcio corregido por el fósforo sérico	Promedio del PCaXP de los últimos 6 o 12 meses previos a la realización de USG de vasos.	Cuantitativa continua	mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup>
Hb	Niveles séricos de hemoglobina reportados en g/dL	Promedio de Hb de los últimos 6 o 12 meses previos a la realización de USG de vasos	Cuantitativa continua	g/dL
Albumina	Niveles séricos de albumina reportados en g/dL	Promedio de albúmina de los últimos 6 o 12 meses previos a la realización de USG de vasos	Cuantitativa continua	g/dL
Colesterol	Niveles séricos de colesterol reportados en mg/dL	Promedio de colesterol de los últimos 6 o 12 meses previos a la realización de USG de vasos	Cuantitativa continua	mg/dL
Triglicéridos	Niveles séricos de triglicéridos reportados en mg/dL	Promedio de triglicéridos de los últimos 6 o 12 meses previos a la realización de USG de vasos	Cuantitativa continua	mg/dL
Fosfatasa alcalina	Niveles séricos de fosfatasa alcalina reportados en mg/dL	Promedio de FA de los últimos 6 o 12 meses previos a la realización de USG de vasos.	Cuantitativa continua	mg/dL
Dosis diaria de carbonato de calcio	Gramos de carbonato de calcio prescritos al día	Promedio de carbonato de calcio ingerido en los últimos 6 o 12 meses previos a la realización de USG de vasos	Cuantitativa continua	g/día
Dosis diaria de calcitriol	Microgramos de calcitriol prescritos al día	Promedio de calcitriol ingerido en los últimos 6 o 12 meses previos a la realización de USG de vasos	Cuantitativa continua	µg/día
Tipo de terapia sustitutiva	Modalidad mediante la cual se reemplaza la función renal	Terapia de reemplazo que mayor tiempo haya recibido en los últimos 6 o 12 meses previos a la realización de USG de vasos	Cualitativa nominal	Diálisis Hemodiálisis TxR renal
Tiempo total de terapia sustitutiva	Periodo comprendido entre el inicio de la terapia sustitutiva y la realización del USG medido en meses	Tiempo en meses desde el inicio de la terapia sustitutiva hasta la toma de USG de vasos.	Cuantitativa continua	Meses
Estado de la glándula paratiroides	Situación anatómico-funcional que guarda la glándula paratiroides mediante estudio de imagen	Reporte del ultrasonido y gammagrama de la glándula paratiroides	Cualitativa ordinal politómica	Normal, hiperplasia Adenoma

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon las frecuencias y porcentajes de las variables para la estadística descriptiva. Posteriormente se dividieron en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de calcificaciones vasculares y se compararon los porcentajes y las medias con chi cuadrada y T de Student respectivamente. Después se calcularon los OR de los factores conocidos asociados a calcificaciones vasculares. Se estratificó por tiempo de estancia en terapia sustitutiva y la terapia actual: diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Se realizó un análisis posthoc multivariado para identificar si la hemodiálisis era un factor independiente del tiempo en terapia sustitutiva.

## RESULTADOS

### Características demográficas

En el periodo comprendido de febrero a marzo del 2008 hubo 88 pacientes en diálisis peritoneal (DP) y hemodiálisis (HD), de los cuales 77 cumplieron con los criterios de inclusión, se excluyeron un total de 9 pacientes, 6 que no acudieron a sus estudios y 3 con expediente incompleto. Estudiamos un total de 68 niños, de los cuales 30 (44%) fueron mujeres, con edad comprendida entre 2 a 16 años; 10 (15%) tenían entre 10 y 12 años, y 49 (72%) entre 13 y 16 años, con un promedio de  $13.0 \pm 3.3$  años. Las causas principales de IRCT fueron 53% glomerulonefritis crónica, 23% uropatía obstructiva y 9% hipoplasia/displasia renal. En cuanto a la modalidad de terapia sustitutiva 37 estaban en DP y 31 en HD, con un tiempo promedio de terapia sustitutiva renal de  $32.2 \pm 33.1$  meses, un mínimo de 6 meses y un máximo de 156 meses; 52 pacientes habían estado por lo menos un año en este tratamiento. 38 (56%) pacientes no habían tenido tratamiento previo, de los cuales 32 se encontraban en DP y 6 en HD, con un promedio de terapia sustitutiva de  $20.3 \pm 14.0$  meses. De los 30 (44%) pacientes que habían tenido tratamiento sustitutivo previo 14 tuvieron DP, 1 trasplante renal (TxR), 10 DP y TxR, 4 HD y TxR y 1 DP, HD y TxR.

**Tabla 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS n=68**

Parámetro	n (%)
<b>Sexo Femenino/Masculino</b>	30 (44%)/38 (56%)
<b>Edad (años)</b>	13.0 $\pm$ 3.3
< 6	3 (4%)
6-9	6 (9%)
10-12	10 (15%)
13-16	49 (72%)
<b>Etiología</b>	
GMN** crónica	36 (53%)
Uropatía obstructiva	16 (23%)
Hipoplasia/displasia	6 (9%)
Nefritis familiar	5 (7.5%)
Cistinosis	1 (1.5%)
Oxalosis	1 (1.5%)
Toxicidad por QMT***	1 (1.5%)
Indeterminado	2 (3%)
<b>Tiempo total de terapia sustitutiva (meses)</b>	32.2 $\pm$ 33.1
<b>Terapia actual</b>	
Diálisis peritoneal	37 (54.5 %)
Hemodiálisis	31 (45.5%)
<b>Terapia previa</b>	
Ninguna	38 (56%)
DP, HD y/o TxR****	30 (44%)

\*Media  $\pm$ DS, \*\*Glomerulonefritis \*\*\*Quimioterapia, \*\*\*\*Diálisis peritoneal, hemodiálisis y/o trasplante renal

## Resultados de laboratorio

Se recabaron los promedios de albúmina, hemoglobina, colesterol y triglicéridos ya que se han descrito como factores asociados a calcificaciones vasculares en el caso de los dos primeros y como factores de confusión los dos últimos. Encontramos que el promedio de la concentración de albúmina fue  $3.5 \pm 0.4$  g/dL, hemoglobina  $9.5 \pm 1.2$  g/dL, triglicéridos  $204.4 \pm 83.1$  mg/dL y colesterol  $181.7 \pm 41$  mg/dL. Tomando como referencia los valores normales para la edad, sexo y las guías K/DOQI, encontramos hipoalbuminemia en el 20%, hemoglobina menor a la recomendada en el 87%, hipertrigliceridemia en el 84% e hipercolesterolemia en el 26% (Tabla 2 y 3).

Parámetro	Promedio $\pm$ DE	Mínimo	Máximo
Albumina g/DI	3.54 $\pm$ 0.40	2.66	4.41
Colesterol mg/ dL	181.7 $\pm$ 41	108.6	224.16
Triglicéridos mg/dL	202.4 $\pm$ 83.1	86.0	453.30
Hemoglobina g/ dL	9.55 $\pm$ 1.2	6.89	12.77
Calcio corregido mg/dL	9.07 $\pm$ .70	6.58	10.46
Fósforo mg/dL	5.58 $\pm$ 1.03	3.09	8.01
Producto CaXP mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup>	49.7 $\pm$ 10.1	27.83	72.48
Fosfatasa alcalina U/L	437.7 $\pm$ 303.7	84	1965
Dosis carbonato calcio g/día	5.23 $\pm$ 3.02	0	17.3
Dosis calcitriol $\mu$ g/día	0.36 $\pm$ 0.22	0.00	1.72
Hormona paratiroidea intacta pg/mL*	729.2 $\pm$ 669.8	2.5	3703.5

\*Solo se realizó en 61 pacientes.

<b>Albumina</b>	
Normal/Bajo	54 (80%)/14 (20%)
<b>Colesterol</b>	
Normal/Alto	50 (74%)/18 (26%)
<b>Triglicéridos</b>	
Normal/Alto	11 (16%)/57 (84%)
<b>Hemoglobina</b>	
Normal/Bajo	5 (7.5%)/63 (92.5%)
<b>Calcio corregido</b>	
Normal	31 (46%)
Alto	4 (6%)
Bajo	28 (41%)
Alto y bajo	5 (7%)
<b>Fósforo</b>	
Normal/Alto	17 (25%)/51 (75%)
<b>Fosforo recomendado para edad*</b>	
Normal/Alto	26 (38%)/42 (62%)
<b>Fosfatasa alcalina</b>	
Normal/Alto	19 (28%)/49 (72%)
<b>Producto CaXP</b>	
Normal/Alto	48 (70%)/20 (30%)
<b>Dosis CaC g/día &gt; al recomendado **</b>	44 (65%)
<b>Dosis calcitriol <math>\mu</math>g/día &gt; al recomendado***</b>	7 (10%)

\* $\leq$  12 años 4.0-6.0 mg/dL, > 12 años 3.5-5.5 mg/dL; \*\*CaC= Carbonato de calcio, >2.5 g/día; \*\*\*>0.72  $\mu$ g/día.

El metabolismo calcio-fósforo lo evaluamos obteniendo los promedios de calcio, fósforo y calculando el producto CaXP en los últimos 6 a 12 meses. Para el calcio corregido el promedio fue  $9.0 \pm 0.7$  mg/dL el cual se encuentra dentro de límites normales, sin embargo considerando los valores normales para la edad fue normal durante los 12 meses solo en el 46%, bajo en el 41%, alto en el 6% y con variaciones (alto, normal y bajo) en el 7% (Tabla 3). La concentración sérica de fósforo y el producto CaXP no mostraron este tipo de variaciones. El promedio de fósforo fue  $5.5 \pm 1.0$  mg/dL y del producto CaXP de  $49.7 \pm 10.1$  mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> (Tabla 2). De acuerdo a la guía K/DOQI [29] encontramos hiperfosfatemia en el 75% de los pacientes, fósforo y producto CaXP mayor al recomendado para la edad en el 68% y 70% respectivamente (Anexo 1 Tabla 4). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el metabolismo calcio-fósforo entre pacientes con diálisis peritoneal y hemodiálisis, aunque el Ca corregido fue menor en el primer grupo, Tabla 4.

**TABLA 4. METABOLISMO CALCIO-FÓSFORO POR TIPO DE TERAPIA n=68**

Parámetro	Diálisis peritoneal n=37	Hemodiálisis n=31	valor p
Calcio corregido mg/dL	8.9 ±0.6	9.1 ±0.7	0.40
Fósforo mg/dL	5.7 ±0.9	5.3 ±1.1	0.28
Producto CaXP mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup>	50.3 ±9.0	49.2 ±11.4	0.12
Hormona paratiroidea intacta pg/mL*	735.7 ± 492.5	720.9 ± 852.8	0.24
<b>Calcio corregido</b>			
Normal	20 (54%)	11 (35.5%)	0.12
Alto	0 (0%)	4 (13%)	0.014*
Bajo	16 (43%)	12 (38.5%)	0.56
Alto y bajo	1 (3%)	4 (13%)	0.06
<b>Fósforo para la edad</b>			
Normal	10 (27%)	7 (23%)	0.67
Alto	27 (73%)	24 (77%)	
<b>Fosforo recomendado para edad**</b>			
Normal	15 (41%)	11 (36%)	0.66
Alto	22 (59%)	20 (64%)	
<b>Producto CaXP para la edad***</b>			
Normal	27 (73%)	21 (68%)	0.63
Alto	10 (27%)	10 (32%)	
<b>Dosis CaC g/día &gt; al recomendado ****</b>	27 (73%)	17 (55%)	0.11
<b>Dosis calcitriol µg/día &gt; al recomendado*****</b>	3 (8%)	2 (6%)	0.79

\*p<0.05, \*\*<12 años 4.0-6.0 mg/dL, > 12 años 3.5-5.5 mg/dL; \*\*\*<12 años <65 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>, > 12 años <55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> \*\*\*\* CaC= Carbonato de calcio >2.5 g/día; \*\*\*\*\* >0.72 µg/día

La dosis diaria de carbonato de calcio y calcitriol son factores de riesgo para calcificaciones vasculares relacionados con el tratamiento de las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo. La dosis por paciente de carbonato de calcio fue de  $5.2 \pm 3.0$  g/día y de calcitriol  $0.36 \pm 0.22$  µg/día, siendo mayor a la ingesta máxima recomendada en 65% en el primer caso (2.5 g/día) y del 10% en el segundo (0.72 µg/día), Tabla 2 y 3.

## Estado de la glándula paratiroides

Valoramos el estado de la glándula paratiroides mediante USG, gamagrama paratiroideo y PTHi, detectando con el primer método 13 pacientes con adenoma en 60 estudios realizados, y con el segundo método 6 pacientes con hiperplasia y 3 adenomas en 56 estudios (Tabla 5). Solo 4 adenomas detectados por USG se correlacionaron con gamagrama (3 con hiperplasias y 1 con adenoma). La sensibilidad y especificidad del USG paratiroideo fue de 50% y 77% respectivamente considerando como estándar de referencia al MIBI paratiroideo.

Estudio	n (%)
<b>USG paratiroideo*</b>	
Normal	47 (78%)
Adenoma	13 (22%)
<b>Tc<sup>99</sup> MIBI paratiroideo**</b>	
Normal	47 (84%)
Hiperplasia	6 (10.5%)
Adenoma	3 (5.5%)
<b>PTHi pg/mL</b>	729.2 ± 669.8
<b>PTHi pg/mL***</b>	
Normal	3 (5%)
Alto	43 (70%)
Bajo	15 (25%)

\*Realizado a 60 pacientes; \*\*Realizado a 56 pacientes;  
\*\*\*Realizado en 61 pacientes

Se hizo una medición de PTHi al momento de realizar el gamagrama paratiroideo en 52 pacientes y se recabaron 9 resultados más en pacientes con fecha cercana a la toma de USG de vasos ( $\pm 34$  días), teniendo un promedio de  $729.2 \pm 669.8$  pg/mL y encontramos que el 70% cursó con hiperparatiroidismo secundario (tabla 2 y 3) considerando niveles de PTHi iguales o mayores a 300 pg/mL [29] y el 54% cursó con hiperparatiroidismo severo con PTHi mayor a 500 pg/mL.

Comparando pacientes con hiperplasia y adenoma paratiroideo por MIBI contra pacientes con MIBI normal encontramos diferencia estadísticamente significativa en los promedios de fósforo sérico (6.0 mg/dL vs 5.4 mg/dL)  $p=0.015$ , producto CaXP ( $51.6 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$  vs  $48.7 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ )  $p=0.012$ , y niveles séricos de PTHi (978.4 pg/mL vs 710.1 pg/mL)  $p=0.004$ . Solo el producto CaXP mayor a  $57.4 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$  se asocio con hiperplasia o adenoma paratiroideo, OR 5.4 (IC 95% 1.1-26.2). Los niveles de fósforo sérico mayor a 6 mg/dL y niveles de PTHi mayores de 1000 pg/mL no se asociaron con alteraciones de



paratiroides. Cuando valoramos el metabolismo calcio-fósforo entre los pacientes con MIBI positivo a hiperplasia contra los que lo tuvieron normal no hayamos diferencia estadísticamente significativa. Comparando pacientes MIBI positivo a adenoma vs MIBI normal encontramos diferencia estadísticamente significativa en la edad de los pacientes (16 vs 13 años)  $p= 0.033$  y niveles séricos de PTHi (1412 vs 710 pg/mL)  $p<0.000$ , siendo el tiempo de terapia sustitutiva menor en los pacientes con adenoma (26.6 vs 34.0)  $p=0.44$ ; los niveles de fósforo fueron mayor en el grupo con adenoma (6.3 vs 5.4 mg/dl) aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa,  $p= 0.07$ , y como único riesgo encontramos un producto CaXP mayor de  $57.4 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ , OR 13.6 (IC 95% 1.0-174.8), Tabla 6.

**Tabla 6. Gamagrama paratiroideo con MIBI y metabolismo calcio-fósforo.**

	MIBI Paratiroideo			MIBI Paratiroideo		
	Hiperplasia	Normal	valor p	Adenoma	Normal	valor p
<b>Edad (años)</b>	12.6 ±2.3	13.0 ±3.3	0.32	16 ±0.0	13.0 ±3.3	0.03*
<b>TTSR (meses)</b>	30.8 ±9.5	34.0 ±37.0	0.91	26.6 ±21.1	34.9 ±37.0	0.44
<b>Calcio mg/dL</b>	9.48 ±0.67	9.01±0.64	0.97	8.98 ±0.83	9.01±0.64	0.71
<b>Fósforo mg/dL</b>	5.8 ±1.3	5.4 ±0.9	0.92	6.3 ±1.8	5.4 ±0.9	0.07*
<b>Producto CaXP <math>\text{mg}^2/\text{dL}^2</math></b>	49.9 ±15.9	48.7 ±8.3	0.75	54.9 ±11.6	48.7 ±8.3	0.22
<b>PTHi pg/mL</b>	717.9 ±786.5	710.1 ±569.3	0.24	1412 ±1147	710.1 ±569.3	<0.000*

\* $p<0.05$

### Detección de calcificaciones vasculares

Mediante USG modo M de arterias carótidas, aorta abdominal e iliacas se investigó la presencia de calcificaciones vasculares. Realizamos 60 USG de los cuales 25 (42%) fueron normales, 6 (10%) tuvieron arterias tortuosas no calcificadas, 22 (36.5%) tuvieron placas lisas calcificadas y 7 (11.5%) placas lisas calcificadas en vasos tortuosos. A nivel aórtico se encontraron 2 placas lisas calcificadas en pacientes con calcificaciones carotideas. Las arterias iliacas fueron normales en todos los pacientes. 29 pacientes tuvieron calcificaciones vasculares representando el 48 % de la población estudiada.

**Tabla 7. USG modo M de vasos n=60**

Estudio	n (%)
Normal	25 (42%)
Arterias tortuosas no calcificadas	6 (10%)
Arterias con placas lisas calcificadas*	22 (36.5%)
Arterias tortuosas con placas lisas calcificadas*	7 (11.5%)

\*1 paciente con placa calcificada lisa en aorta. No se detectaron en iliacas

### Población con y sin calcificaciones vasculares

La población estudiada se dividió en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de calcificaciones vasculares. Hubo 29 pacientes en el grupo con calcificaciones y 31 en el segundo grupo, Tabla 8.

<b>Tabla 8. POBLACIÓN CON Y SIN CALCIFICACIONES VASCULARES</b>			
<b>Parámetro</b>	<b>CV presentes (n=29)</b>	<b>CV ausentes (n=31)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Edad (años)</b>	13.0 ±2.8*	12.7 ±3.9*	0.17
<b>Sexo</b>			
Femenino/Masculino	13 (45%)/16 (55%)	14 (45%)/17 (55%)	0.97
<b>Etiología</b>			
GMN crónica	13 (45%)	18 (58%)	0.38
Uropatía obstructiva	10 (34%)	5 (16%)	
Hipoplasia/displasia	2 (7%)	4 (13%)	
Otros	4 (14%)	4 (13%)	
<b>Terapia sustitutiva previa</b>			0.53
Ninguna	10	24	
DP, HD y/o TxR	7	10	
<b>Tiempo terapia actual (meses)</b>	15.8 ±15.3*	15.3 ±10.8*	0.28
<b>Terapia actual</b>			
Diálisis peritoneal	6 (20%)/	25 (80%)	<0.001**
Hemodiálisis	23 (80%)	6 (20%)	
<b>Tiempo total de terapia sustitutiva (meses)</b>	42.5 ±38.5*	25.8 ±29.3*	0.027**
<b>Albumina g/dL</b>	3.6 ±0.3*	3.4 ±0.4*	0.36
<b>Colesterol mg/dL</b>	171.5 ±44.2*	181.0 ±36.1*	0.98
<b>Triglicéridos mg/dL</b>	187.2 ±75.3*	202.4 ±76.9*	0.43
<b>Hemoglobina g/dL</b>	9.1 ±1.0*	9.8 ±1.0*	0.94
<b>USG paratiroides</b>			
Normal	23 (79%)	24 (77%)	0.85
Adenoma	6 (21%)	7 (23%)	
<b>Gamagrama paratiroides</b>			
Normal	18 (78%)	22 (88%)	0.36
Hiperplasia	4 (17%)	1 (4%)	
Adenoma	1 (5%)	2 (8%)	
<b>PTHi pg/mL</b>	644.9 ± 634.9*	789.6 ± 713.4*	0.98
<b>Fósforo mg/dL</b>	5.48 ± 1.18*	5.80 ± 0.86*	0.14
<b>Ca corregido mg/dL</b>	9.1 ±0.8*	9.0 ±0.6*	0.23
<b>Producto CaXP</b>	49.6 ±11.6*	51.0 ±9.0*	0.15
<b>Dosis de carbonato de calcio g/día</b>	5.1 ±2.8*	5.7 ±3.2*	0.84
<b>Dosis de calcitriol ug/día</b>	0.39 ±0.39*	0.28 ±0.20*	0.028**

\*Media ±DS \*\*p<0.05. DP= diálisis peritoneal, HD= hemodiálisis, TxR= trasplante renal, USG= ultrasonido.

Comparando las variables no hubo diferencia significativa con respecto a la edad, sexo, etiología, si estuvieron con terapia sustitutiva diferente a la actual, ni el tiempo en la terapia actual. En el grupo que tuvo calcificaciones vasculares el 80% estaban en hemodiálisis comparado con solo el 20% del grupo que no tuvieron calcificaciones (p < 0.001). El tiempo total en terapia sustitutiva fue significativamente mayor en el grupo que tuvo calcificaciones vasculares: 42 vs 26 meses (p=0.027).

En los exámenes de laboratorio no hubo diferencia en los promedios de albúmina, colesterol, triglicéridos, o hemoglobina, ni en el porcentaje de

pacientes con concentraciones anormales de albúmina, colesterol, triglicéridos o hemoglobina, Tabla 8 y 9.

La presencia de adenoma por ultrasonido o gamagrama no fue diferente entre los pacientes con y sin calcificaciones vasculares, Tabla 8.

<b>Tabla 9. CV Y VARIABLES BIOQUÍMICAS DE ACUERDO A EDAD Y SEXO</b>			
	<b>CV presentes (n=29)</b>	<b>CV ausentes (n=31)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Albumina</b>			
Normal	26 (90%)	23 (74%)	0.11
Bajo	3 (10%)	8 (26%)	
<b>Colesterol</b>			
Normal	23 (79%)	23 (74%)	0.63
Alto	6 (21%)	8 (26%)	
<b>Triglicéridos</b>			
Normal	5 (17%)	6 (20%)	0.83
Alto	24 (83%)	25 (80%)	
<b>Hemoglobina</b>			
Normal	1 (3.5%)	3 (9.7%)	0.32
Bajo	28 (96.5%)	28 (90.3%)	
<b>Fósforo</b>			
Normal	7 (24%)	5 (16%)	0.44
Alto	22 (76%)	26 (84%)	
<b>Fósforo recomendado</b>			
Normal	11 (38%)	9 (29%)	0.46
Bajo	18 (62%)	22 (71%)	
<b>Producto CaXP</b>			
Normal	18 (62%)	23 (74%)	0.31
Alto	11 (38%)	8 (36%)	
<b>Ca corregido**</b>			
Anormal	21 (72%)	12 (39%)	0.009*
Normal	8 (28%)	19 (61%)	
<b>Ca corregido ***</b>			
Alto	4 (33%)	0 (0%)	0.007*
Normal	8 (77%)	19 (100%)	
<b>Ca corregido****</b>			
Bajo	14 (63%)	10 (35%)	0.039*
Normal	8 (37%)	19 (65%)	

\* $p < 0.05$ , \*\*OR 4.15 (IC95% 1.39-12.34) incluye calcio corregido alto, bajo y/o alto y bajo para la edad \*\*\*OR 3.37 (IC95% 1.88-6.03), \*\*\*\*OR 3.37 (IC95% 1.04-10.5)

En cuanto al metabolismo calcio-fósforo no hubo diferencia significativa en los niveles séricos de PTHi, fósforo, calcio corregido, producto Ca x P y en las dosis de carbonato de calcio, ni en el porcentaje de pacientes con niveles anormales de fósforo, o con niveles por arriba de lo recomendado de fósforo, o con producto Ca X P por arriba de lo recomendado. El grupo de pacientes con calcificaciones vasculares recibió en promedio una dosis mayor de calcitriol que aquellos que no tenían calcificaciones: 0.39 vs 0.28  $\mu\text{g}/\text{día}$ . También en el grupo con calcificaciones vasculares el 72% tuvo niveles anormales de calcio corregido en comparación con el 39% en el grupo sin calcificaciones ( $p=0.009$ ). Entre estos grupos hubo diferencia significativa tanto con calcio corregido anormalmente alto siendo mayor en el grupo con calcificaciones (33% vs 0%

p= 0.007) como en el porcentaje de pacientes con calcio anormalmente bajo que fue más frecuente en el grupo con calcificaciones vasculares (63%) comparado con el que no tuvo calcificaciones (35%) p=0.039 (Tabla 8 y 9).

### Factores asociados a calcificaciones vasculares

Se calculó el OR de los factores que se describen en la literatura como asociados a la presencia de calcificaciones vasculares y en los que se encontró una diferencia significativa al comparar a los pacientes con calcificaciones y sin ellas.

**Tabla 10. FACTORES ASOCIADOS A CALCIFICACIONES VASCULARES**

Parámetro	CV presentes (n=29)	CV ausentes (n=31)	OR (IC 95%)
Albumina <4 g/dL	25	29	0.43 (0.07-2.55)
Fósforo >6 mg/dL	9	14	0.54 (0.19-1.57)
Producto CaXP >57.4 mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup>	7	8	0.91 (0.28-2.95)
PTHi > 500 pg/mL	16	21	0.58 (0.20-1.67)
Dosis de carbonato de Ca > 2.5 g/día	18	22	0.66 (0.22-1.96)
Tiempo total de terapia > 14 meses	20	20	1.22 (0.41-3.58)
Tiempo terapia total > 2 años	16	9	3.0 (1.03 -8.73)
Dosis de calcitriol ≥0.93 μg/día	3	0	2.19 (1.65-2.91)
Hemoglobina <9.2 g/dL	18	8	4.7 (1.56-14.13)
Hipercalemia para la edad	4	0	20.6*
Terapia actual			
Hemodiálisis	23	6	15.97 (4.5-56.6)**
Diálisis peritoneal	6	25	

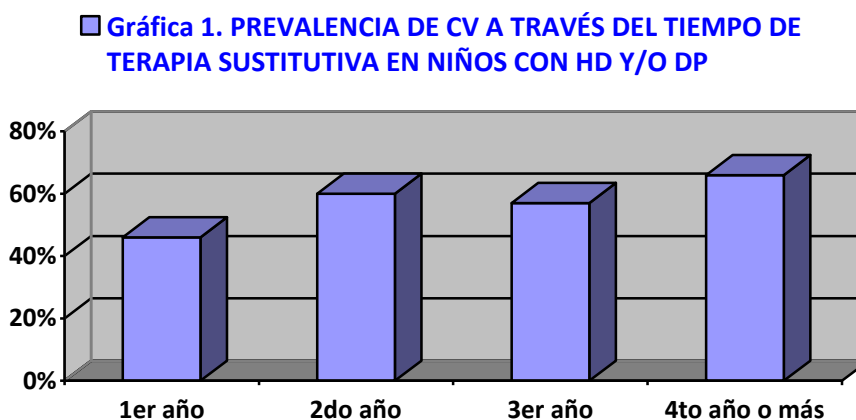
\* Método de Haldane, P=0.016 (prueba exacta de Fisher); \*\* OR ajustado por hipercalemia y tiempo de terapia sustitutiva = 14.9 (1.3-164.1).

No se encontró un riesgo significativo en los niveles de albúmina menor a 4 g/dL, fósforo mayor a 6.0 mg/dL, producto calcio-fósforo mayor a 57.4 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>, niveles de PTHi mayores a 500 pg/mL y dosis diaria de carbonato de calcio mayor a 4.2 g/día. De los factores en los que se encontró una diferencia estadísticamente significativa fueron tiempo de terapia sustitutiva mayor a 2 años, dosis diaria de calcitriol mayor de 0.93 μg/día, hemoglobina menor a 9.2 g/dL, hipercalemia para la edad y terapia sustitutiva a base de hemodiálisis. Tabla 10.

#### a) Tiempo total de terapia sustitutiva

El promedio de tiempo total de terapia sustitutiva renal fue significativamente mayor en el grupo con calcificaciones vasculares (42 vs 26 meses, tabla 8). También se encontró que la prevalencia fue mayor conforme tenían más tiempo total en terapia sustitutiva, así en el primer año fue del 46%, en el segundo de 60%, en el tercero de 57%, y del cuarto en adelante de 66%

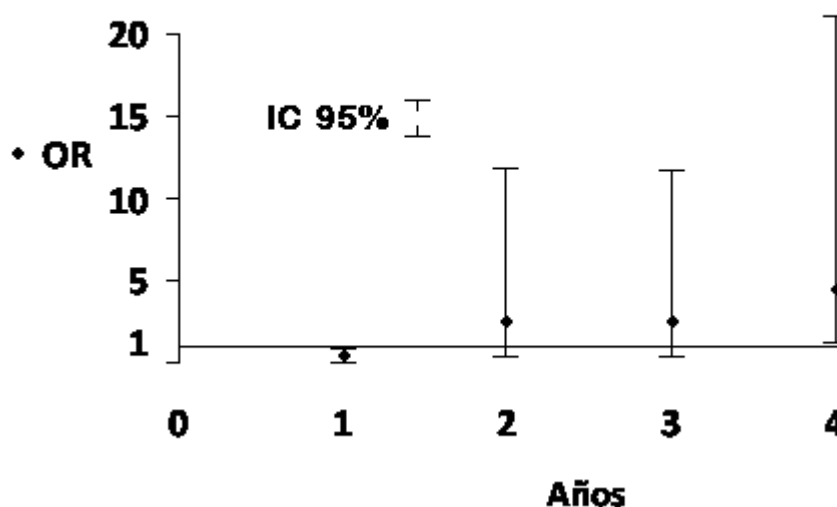
(gráfica 1). Aplicando  $\chi^2$  de tendencia observamos que a través del tiempo se incrementa riesgo de calcificaciones vasculares OR 4.47  $p=0.03$ .



Al calcular el riesgo de calcificaciones vasculares se encontró que el OR incrementaba entre el primero y segundo año y entre el segundo y cuarto año, siendo de 1.7 (IC 95% 0.5-5.3) en el primer año, 3.0 (IC 95% 1.0-8.7) en el segundo, 2.9 (IC 95% 0.9-9.3) en el tercer año y 3.5 (IC 95% 0.9-15) en el cuarto año o más. No encontramos riesgo para calcificaciones vasculares tras 14 meses de terapia sustitutiva, sino que a partir de los 24 meses de terapia encontramos mayor riesgo para CV OR 3.0 (IC 95% 1.0-8.7) (Tabla 11), por lo que comparamos a los pacientes con 25 a 36 meses, 37 a 48 meses y más de 48 meses contra los de menos de 24 meses, encontrando un incremento progresivo en el riesgo para calcificaciones vasculares, siendo significativo a partir de los 4 años OR 4.5 (IC 95% 1.0-20.1)  $p=0.039$  (Tabla 11 y figura 1).

<b>Tabla 11. RIESGO DE CV A TRAVÉS DEL TIEMPO</b>			
<b>Tiempo total de terapia</b>	<b>Valor <math>p</math></b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>
<b>&gt;24 meses Vs <math>\leq</math> 24 meses</b>	<b>0.04</b>	<b>3.00</b>	<b>1.03-8.73</b>
<b>25-36 meses Vs <math>\leq</math> 24 meses</b>	<b>0.325</b>	<b>2.25</b>	<b>0.34-11.70</b>
<b>37-48 meses Vs <math>\leq</math> 24 meses</b>	<b>0.325</b>	<b>2.25</b>	<b>0.34-11.70</b>
<b><math>\geq</math> 49 meses Vs <math>\leq</math> 24 meses</b>	<b>0.039*</b>	<b>4.51</b>	<b>1.01-20.09</b>
<b>*<math>p &lt; 0.05</math> estadísticamente significativa</b>			

**Figura 1. RIESGO DE CALCIFICACIONES VASCULARES A TRAVÉS DEL TIEMPO**



**b) Dosis diaria de calcitriol**

Los pacientes con dosis diaria de calcitriol mayor a 0.93  $\mu\text{g}/\text{día}$  tuvieron mayor riesgo para CV que aquellos que recibieron dosis menores OR 2.1 (IC95% 1.6-2.9)  $p=0.06$ .

**c) Hipercalcemia**

El promedio de calcio corregido no fue estadísticamente significativo entre los pacientes con y sin calcificaciones vasculares (Tabla 8). Sin embargo cuando lo dicotomizamos en anormal y normal de acuerdo a los valores normales para la edad (Tabla 9), encontramos que los primeros tienen mayor riesgo de presentar calcificaciones vasculares OR 4.1 (IC95% 1.3-12.3)  $p=0.009$ .

**d) Hemoglobina**

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con y sin calcificaciones vasculares considerando el promedio y los niveles séricos para la edad, sin embargo encontramos que los pacientes con hemoglobina menor de 9.2 g/dL tuvieron mayor riesgo para calcificaciones vasculares que los que tuvieron mayor hemoglobina, OR 4.7 (IC95% 1.56-14.13)  $p=0.009$  (Tabla 10).

**e) Hemodiálisis**

Comparando a los pacientes con y sin calcificaciones se encontró que el 80% se encontraban en hemodiálisis. Al calcular el OR los pacientes en

hemodiálisis tuvieron mayor riesgo de CV que los pacientes en diálisis peritoneal OR 15.9 (IC 95% 4.5-56.6)  $p < .0001$  (Tabla 10).

Tomando en cuenta que en la unidad el tratamiento sustitutivo inicial de elección es la diálisis peritoneal generalmente los pacientes en hemodiálisis tienen más tiempo en tratamiento ya que entran a esta modalidad cuando se pierde la cavidad peritoneal. Por ello se podría pensar que esta diferencia estuviera dado por un mayor tiempo en terapia, por lo que se hicieron tres subanálisis para descartar esta posibilidad.

Primero tomamos a los pacientes con CV que tenían menos de 2 años de terapia sustitutiva total, habiendo 10 pacientes en HD y 3 en DP, encontrándose un OR de 15.0 (IC 95% 2.7-80.6) para CV. Posteriormente comparamos a los pacientes con más de 2 años en terapia sustitutiva total, habiendo 13 pacientes en HD contra 3 en DP persistiendo un riesgo similar, OR de 15.1 (IC 95% 2.0-113.3). Con esto observamos que los pacientes que presentaron CV tenían como riesgo a la hemodiálisis respecto a los que se encontraban en diálisis tanto en pacientes con menos de 2 años y con más de 2 años en terapia sustitutiva total.

Dado que en este primer análisis no se podía discernir cuanto tiempo había pasado en las diferentes terapias sustitutivas se hizo un segundo subanálisis tomando en cuenta solo aquellos pacientes en que la terapia actual hubiese sido la única y que contaban con USG de vasos. Encontramos 32 pacientes, 26 estaban en diálisis peritoneal y 6 en hemodiálisis. En el primer grupo hubo 15% de pacientes con calcificaciones vasculares comparado con el 83% del grupo de hemodiálisis ( $p=0.001$ ). Al calcular el riesgo se encontró que el grupo en hemodiálisis tenía un OR de 27.5 (IC 95% 2.5-302.1). Tabla 12.

Tabla 12. PACIENTES SIN TERAPIA PREVIA CON CALCIFICACIONES VASCULARES

Parámetro	CV presentes (n=9)	CV ausentes (n=23)	valor de p*	OR (IC 95%)
Terapia actual				
Hemodiálisis	5 (83%)	1 (17%)	0.001	27.5 (2.5-302.1)
Diálisis peritoneal	4 (15%)	22(85%)	0.001	0.036 (0.03-0.40)
Hipercalcemia para la edad *	1 (100%)	0 (0%)	0.105	4.0 (1.8-8.5)

Finalmente se hizo un estudio multivariado considerando la hipercalcemia y el tiempo total en terapia sustitutiva y se calculó la asociación de presentar calcificaciones vasculares. Se encontró que el OR para

hemodiálisis no varió de manera importante, siendo de 14.9 (IC 95% 1.3-164.1) (Tabla 10). Para la hipercalcemia se utilizó el método de Haldane dado que en el grupo de diálisis no había pacientes, los 4 pacientes que tuvieron hipercalcemia se encontraban en hemodiálisis, y tuvieron riesgo mayor para calcificaciones vasculares que los que tenían calcio normal para la edad, OR 20.6 (método de Haldane,  $p=0.016$  prueba exacta de Fisher).



## 1. DISCUSIÓN

La prevalencia de CV varía según la edad, el método diagnóstico utilizado y sitio explorado. En sujetos sanos menores de 20 años no se han descrito CV, el 5% de adultos de la tercera década presentan CV <sup>[11]</sup>, y hasta 11% en la cuarta década <sup>[14]</sup>. La prevalencia de CV en pacientes con IRCT incrementa con la edad, así se han descrito del 15 al 64% en adolescentes <sup>[9,10,11]</sup>, en 87% en adultos jóvenes <sup>[11]</sup>, y del 50% al 66% a partir de la cuarta década de la vida <sup>[13,14,26]</sup>. Nosotros encontramos una prevalencia en niños con IRC estadio 5 de 48% principalmente en adolescentes lo que coincide con lo descrito en la literatura.

### CALCIFICACIONES PERIFÉRICAS

En este estudio buscamos calcificaciones periféricas con ultrasonido por ser de bajo costo, no precisar de aplicación de medio de contraste, radiación ó sedación en niños y estar disponible en este centro hospitalario. Mediante el USG de carótidas, aorta e iliacas la prevalencia de CV oscila entre 50 a 66% en adultos <sup>[13,14,26]</sup>, desconociéndose este dato en niños. Nosotros encontramos una prevalencia del 48% en niños en los mismos sitios explorados.

La fisiopatología de la formación de calcificaciones vasculares en pacientes con insuficiencia renal involucra alteraciones en el metabolismo del calcio-fósforo y por ello todos los estudios sobre calcificaciones vasculares han investigado la presencia de HPT secundario. La prevalencia del mismo encontrada en este estudio fue del 70%, similar a lo reportado por Evenepoel que fue del 66.6% <sup>[6]</sup>, pero tuvimos casos más severos, es decir PTHi igual o mayor a 500 pg/mL (54% vs 4.2%). Tal diferencia pudo estar en relación a que los pacientes estudiados por Evenepoel habían tenido un trasplante renal previo. Civilibal <sup>[9]</sup> es el único que reporta HPT severo asociado a CV, mientras que Lumpaopong <sup>[10]</sup> y nosotros no asociamos tal situación con CV. Otros autores <sup>[11,12,13]</sup> tampoco encuentran relación alguna entre HPT no severo y CV.

En el HPT severo es frecuente que se altere la anatomía de la glándula paratiroides, la cual puede ser valorada mediante estudios de imagen. Con el gamagrama paratiroideo con Tc<sup>99</sup> MIBI se tiene una sensibilidad y especificidad del 72-83% y 89-95% respectivamente <sup>[31]</sup>. El USG tiene una sensibilidad y especificidad del 55 y 67% respectivamente <sup>[32]</sup>. En nuestro estudio la sensibilidad y especificidad del USG paratiroideo fue de 50% y 77%

respectivamente considerando como estándar de referencia al MIBI paratiroideo, lo cual es similar a lo reportado. Las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo relacionadas con MIBI paratiroideo positivo fueron similar a las reportadas por Olaizola, PTHi >790 pg/mL, fósforo >6.5 mg/dL y calcio >9.3 mg/dL <sup>[33]</sup>, aunque nosotros encontramos como riesgo para la presencia de adenoma paratiroideo un producto CaXP mayor a 57.4 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>.

Los estudios que tienen un promedio de terapia sustitutiva mayor 160 meses (60-312 meses) reportaron prevalencias de 15% a 87% <sup>[9,10,11,13,14,26]</sup>. Se infiere que hay una relación entre el tiempo de terapia sustitutiva y la prevalencia. Nosotros encontramos una prevalencia de 46% tras el primer año de terapia y hasta de 66% después de cuatro años de terapia sustitutiva, sin embargo es un estudio transversal por lo que se requiere un estudio longitudinal considerando los mismos problemas y ver si incrementa la prevalencia con el tiempo.

Las series que han estudiado a menores de 30 años de edad han encontrado como factor de riesgo para CV un tiempo de terapia dialítica desde 28 hasta 310 meses <sup>[9,10,11,23]</sup>, lo cual se ve disminuido por un trasplante renal previo. Así Sheth <sup>[23]</sup> describe CV en dos niños tras 30 y 38 meses de terapia sustitutiva sin trasplante renal previo, lo que contrasta a lo encontrado por Lumpaopong <sup>[10]</sup> y Civilibal <sup>[9]</sup> quienes las reportan tras 28 y 80 meses respectivamente de terapia sustitutiva renal incluyendo un trasplante renal. Si bien Goodman <sup>[11]</sup> refiere que tras 13 años de terapia sustitutiva es factor de riesgo para CV, en este estudio no se comenta si hubo antecedente de trasplante renal lo cual consideramos que así haya sido. Nosotros encontramos diferencia estadísticamente significativa a partir de los 24 meses de terapia sustitutiva renal entre los pacientes con y sin CV, con un OR de 3.0 (IC 95% 1.03-8.73), y que este se incrementa cuando estratificamos a través del tiempo, siendo mayor cuando se encuentran por más de 48 meses en terapia de reemplazo, OR 4.51 (IC 95% 1.01-20.1).

Dentro de la terapéutica empleada para el control del HPT secundario y que se ha asociado a CV se encuentran los análogos de la vitamina D y el uso de quelantes a base de calcio <sup>[9,10,11,23]</sup>. El calcitriol si bien frena la producción de PTHi por la glándula paratiroides también favorece la absorción de calcio y fósforo a nivel intestinal. Civilibal <sup>[9]</sup>, Lumpaopong <sup>[10]</sup> y Sheth <sup>[23]</sup> encontraron

que una dosis diaria de calcitriol igual o mayor de 0.93  $\mu\text{g}/\text{día}$  es un factor asociado a CV en niños. Nosotros también encontramos CV en aquellos pacientes que recibieron más de 0.93  $\mu\text{g}/\text{día}$  de calcitriol en relación a los que no las tuvieron, OR 2.19 (IC95% 1.65-2.91). Cabe mencionar que en ambos estudios la dosis de calcitriol fue superior a la dosis diaria recomendada (0.72  $\mu\text{g}/\text{día}$ )<sup>[16]</sup>. En adultos no fue evaluada la dosis diaria de calcitriol con factor para CV en la mayoría de los estudios<sup>[14,15]</sup>; Peñalba<sup>[12]</sup> no lo encontró asociado a CV y no rebaso la dosis recomendada. En este estudio si bien la dosis diaria de carbonato de calcio se encontraba dentro los valores de riesgo para CV (>4.2 g/día)<sup>[9,11,12,13]</sup> éstas no se asociaron a la aparición de CV.

Una de las complicaciones por el uso de análogos de la vitamina D y quelantes del fósforo con base cálcica es la hipercalcemia<sup>[2,29,30]</sup>. Los pacientes con IRCT en terapia sustitutiva tienen balances positivos de calcio debido al paso de calcio a la sangre a través de la solución dializante, por la ingesta de calcio en la dieta y el uso de quelantes con base cálcica y de suplementos de calcio<sup>[16]</sup>. A pesar de que todos los estudios en adultos evalúan la hipercalcemia como factor de riesgo para calcificaciones ésta no se ha documentado como tal. No hay ningún estudio en menores de 12 años que evalúen la hipercalcemia para la edad como riesgo para CV. En este estudio al considerar niveles de calcio mayores para la edad (Anexo, Tabla 3)<sup>[29]</sup> es cuando encontramos que la hipercalcemia asociaba a CV. Cabe mencionar que la mayoría de estos pacientes estaban recibiendo dosis altas de calcitriol y que la mayoría de los pacientes se encontraban en hemodiálisis. Si bien se pudiera pensar que la hipercalcemia estaría en relación a diferente concentración de calcio en la solución dializante en las diferentes terapias, ésta era la misma. Este hallazgo esta en relación a lo reportado por Sheth<sup>[23]</sup>, en donde 2 pacientes con CV tenían hipercalcemia para su edad; por otro lado Guérin<sup>[13]</sup> describe un mayor porcentaje de pacientes con hipercalcemia a mayor número de sitios calcificados.

La hiperfosfatemia encontrada en nuestros pacientes no fue factor de riesgo para CV a pesar de haberse encontrada en tres cuartas partes de nuestra población. Más aún considerando los valores de fósforo recomendados para la edad (4.0-6.0 mg/dL de 1 a 12 años, 3.5-5.5 mg/dL en mayores de 12

años) tampoco se encontró asociación con calcificaciones. Esto pudiese estar en relación a que el promedio de fósforo sérico no fue mayor al que han descrito otros estudios <sup>[9,14, 23,30]</sup>. Por último si bien la dosis de carbonato de calcio fue mayor a la recomendada en pacientes con IRCT <sup>[29]</sup>, no fue factor de riesgo para CV.

No se ha descrito algún tipo de terapia sustitutiva, es decir diálisis peritoneal o hemodiálisis, como factor de riesgo asociado a CV. Esta situación ha sido difícil de evaluar ya que los pacientes pueden cambiar de una modalidad de tratamiento a otro en cualquier momento, además de ser diferente la terapia sustitutiva de elección en cada país. Nosotros encontramos que los pacientes en hemodiálisis tienen más riesgo de desarrollar CV que los pacientes en diálisis peritoneal, OR 15.97 (IC95% 4.5-56.6). En México la diálisis peritoneal es el tratamiento de elección, generalmente las indicaciones de hemodiálisis es la cirugía abdominal múltiple y la cavidad congelada, por lo que los pacientes ya tienen un tiempo prolongado en diálisis peritoneal. En nuestro estudio se confirma lo anterior ya que 32 de 38 pacientes que no habían recibido ninguna terapia sustitutiva se encontraban en diálisis, contra 6 que se encontraban en hemodiálisis. Por tanto se hizo un análisis por separado de éstos pacientes. En este análisis persiste hipercalcemia para la edad como la única diferencia estadísticamente significativa, y se encontró que el riesgo para CV incrementa en los pacientes que se encuentran en hemodiálisis respecto a los de diálisis peritoneal, OR 27.5 (IC95% 2.5-302.1). Ajustando por la hipercalcemia y el tiempo de terapia sustitutiva se determinó que el riesgo de hemodiálisis era independiente al del tiempo en diálisis, OR 14.9 (IC 95% 1.3-164.1). No existen estudios que compararen la frecuencia de calcificaciones vasculares entre pacientes que reciben hemodiálisis y diálisis peritoneal. En las series más grandes de pacientes que reciben solo hemodiálisis se ha encontrado que la frecuencia de calcificaciones vasculares varía del 45 a 66.3% <sup>[12,13,26]</sup>, en contraste con estudios donde se han evaluado pacientes con hemodiálisis y diálisis peritoneal en donde se reporta una frecuencia de 20 a 50% <sup>[11,14]</sup>, e incluso Civilibal <sup>[9]</sup> refiere una frecuencia del 15% en donde además se estudiaron pacientes trasplantados, siendo los pacientes más afectados los que se encontraban en hemodiálisis, seguidos de los que se encontraban en diálisis peritoneal. De aquí se observa que las calcificaciones

vasculares parecieran ser más frecuentes en pacientes en hemodiálisis como se vio en este estudio (80 % vs 20 %).

Las situaciones que probablemente condicionen a la hemodiálisis como factor asociado a CV pudiesen ser una mayor exposición de sustancias inflamatorias, cambios hemodinámicos de los vasos secundario a traumatismo vascular y una menor función renal residual en los pacientes bajo hemodiálisis. Niveles séricos de PCR y homocisteína se han encontrado en mayor cantidad en pacientes con IRCT que en sujetos sanos <sup>[9]</sup>, y solo en algunos estudios la PCR <sup>[13,16,26]</sup> y la homocisteína <sup>[16]</sup> elevadas se han asociado con CV en donde los pacientes estudiados se encontraban en hemodiálisis. Dichas sustancias probablemente favorezcan la diferenciación de células musculo liso en células parecidas a osteoblastos <sup>[21,22]</sup>. Por otro lado la IRCT per se condiciona cambios hemodinámicos que modifican la elasticidad arterial <sup>[30]</sup>. Si bien se desconoce qué repercusiones pudiera tener el tipo de terapia en esta situación en estudios de pacientes bajo hemodiálisis <sup>[13,19,26]</sup> se observó un incremento del grosor de la capa intima (IMT) y de la modulación de elasticidad (Einc) en carótidas de pacientes con diálisis y hemodiálisis comparados con sujetos sanos <sup>[14,30]</sup>. Finalmente se podría pensar que la mayor función renal residual que presentan los pacientes en diálisis peritoneal favorece la eliminación sustancias como  $\beta$ 2 microglobulina, homocisteína entre otras, sin embargo éstas no se midieron en nuestros pacientes y no fue objetivo del estudio.

No encontramos factores de riesgo asociados al metabolismo calcio-fósforo, sin embargo desconocemos el estado del metabolismo calcio-fósforo en el momento que se forman las calcificaciones vasculares. Por lo tanto se requiere un estudio longitudinal que evalué esta relación.

Como limitaciones del estudio sabemos que se desconoce el momento en que aparecieron las calcificaciones vasculares en los pacientes estudiados, sin embargo consideramos que el estudio dará pauta para valorar esa situación en estudios longitudinales. Por otro lado hay una subestimación de calcificaciones vasculares dado que el USG de vasos realizado a nuestros pacientes no es el estándar de oro, por lo que al estimar la prevalencia podríamos señalar que es mayor a la encontrada.

## CONCLUSIONES

La prevalencia de CV es similar a la reportada en otras series, e incrementa con el tiempo de terapia sustitutiva renal. Se requiere del seguimiento cardiológico de los pacientes con CV.

Los factores asociados a calcificaciones vasculares fueron tiempo de terapia sustitutiva mayor a dos años, dosis diaria de calcitriol mayor a 0.93  $\mu\text{g}$ , hipercalcemia para la edad, hemoglobina menor a 9.2 g/dL y la hemodiálisis, ésta última no se había descrito.

Se requiere de un estudio longitudinal en niños con IRC para conocer en qué momento aparecen las calcificaciones vasculares en donde se valore el metabolismo calcio-fósforo, donde el ultrasonido podría ser gran utilidad en el diagnóstico y sobre todo en el seguimiento de estos pacientes.

Sería de utilidad el uso de soluciones dializantes bajas en calcio, así como nuevos quelantes del fósforo de base no cálcica para disminuir la hipercalcemia y de calciomiméticos en el control del hiperparatiroidismo.

Valorar la presencia de adenoma paratiroideo con MIBI cuando el producto CaXP permanece  $>57.4 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$  durante los últimos 6 meses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wesseling K, Backkaloglu S. Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children. *Pediatr Nephrol* 2008;23:195–207.
2. Cunningham J. Achieving therapeutic targets in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 (S5):v9-v14.
3. Klaus G, Watson A, Edefonti A, Fischbach M, Rönnholm K, Schaefer F, Simkova E, Stefanidis C, Strazdins V, Vande Walle J, Schröder C, Zurowska A, Ekim M. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol* 2006;21:151–159.
4. Salusky I, Kuizon B, Jüppner H. Special Aspects of Renal Osteodystrophy in Children *Seminars in Nephrology* 2004;24(1):69-77.
5. Hörl W. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(S5): v2-v8.
6. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1281–1287.
7. Langman C, Brooks E. Renal osteodystrophy in children: A systemic disease associated with cardiovascular manifestations *Growth Hormone & IGF Research* 2006;16:S79–S83.
8. Milliner D. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1990;38(5):931-936.
9. Civilibal M, Caliskan S, Adaletli I, Oflaz h, Sever L, Candan C, Canpolat N, Kasapcopur O, Kuruoglu S, Arisoy N. Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1426–1433.
10. Lumpaopong A, Mathew A, John E, Jelnin V, Benedetti E, Testa G, Oberholzer J, Sankary H, Ruiz C. Early Coronary Calcification in Children and Young Adults With End-Stage Renal Disease *Transplantation Proceeding* 2007; 39:37–39.
11. Goodman W, Goldin J, Kuizon B, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff R, Salusky I. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478–1483.
12. Peñalba A, Neme G, Tirado S. Calcificaciones vasculares y de tejidos de pacientes en hemodiálisis. *Nefrología* 2003;XXIII(2):112-115.
13. Guérin A, London G, Marchais S, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1014–1021.
14. Savage T, Clarke A, Giles M, Tomson C, Raine A. Calcified plaque is common in the carotid an femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2004–2012.
15. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel Cardiovascular Risk Factors in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;5:S77–S80.
16. Querfeld U. The clinical significance of vascular calcification in young patients with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2004;19:478–484.
17. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Goncalvez M, Pita A. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004 19:1480–1488.

18. Chavers B, Li S, Collings A, Herzog C, Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Intl* 2002;62:649-653.
19. Blacher J, Pannier B, Guerin A, Marchais S, Safar M, London G. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998;32(3):570-574.
20. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients.
21. Davies R, Hruska K. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60:472-479.
22. Moe S, Chen N. Calciphylaxis and vascular calcification: a continuum of extra-skeletal osteogenesis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:969-975.
23. Sheth R, Perez M, Goldstein S. Cardiovascular calcifications in pediatric patients receiving maintenance dialysis. *Pediatr Nephrol* 2003;18:810-813.
24. London G, Marchais S, Guerin A, Metivier F, Pannier B. Vascular and cardiac remodeling in end-stage renal disease. *Nefrología* 1997;XVII (1): 17-22.
25. Meeus F, Kourilsky O, Guerin A, Gaudry C, Marchais S, London G. Pathophysiology of cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney International* 2000;58, S140-S147.
26. Blacher J, Guerin A, Pannier B, Marchais S, London G. Arterial Calcifications, Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk in End-Stage Renal Disease. *Hypertension* 2001;38:938-942.
27. Salgueira M, Palma A. Diagnóstico y seguimiento de calcificaciones vasculares en la insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 2004;XXIV(3):215-221.
28. Blacher J, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Safar M, London G. Impact of Aortic Stiffness on Survival in End-Stage Renal Disease. *Circulation* 1999;(18):2434-2439.
29. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease 2005.
30. Mitsnefes M, Kimball T, Kartal T, Witt S, Glascock B, Khoury P, Daniels S. Cardiac and Vascular Adaptation in Pediatric Patients with Chronic Kidney Disease: Role of Calcium-Phosphorus Metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2796-2803.
31. Takebayashi S, Hidai H, Chiba T, Takagi Y, Nagatani Y, Matsubara S. Hyperfunctional Parathyroid Glands with <sup>99m</sup>Tc-MIBIScan: Semiquantitative Analysis Correlated with Histologic Findings. *J Nucl Med* 1999;40(11).
32. Fuster D, Ybarra J, Ortin J, Torregrosa J, Gilabert R, Setoain X, Paredes P, Duch J, Pons F. Role of pre-operative imaging using <sup>99m</sup>Tc-MIBI and neck ultrasound in patients with secondary hyperparathyroidism who are candidates for subtotal parathyroidectomy. *Eur J Nucl Med* 2006;33(4).
33. Olaizola I, Zingraff J, Heuguerot C, Fajardo L, Léger A, López J, Acuña G, Petraglia A, Alvarez A, Caorsi H, Drüeke T, Ambrosoni P. [<sup>99m</sup>Tc]-Sestamibi parathyroid scintigraphy in chronic haemodialysis patients: static and dynamic explorations. *Nephrol Dial Transplant* 2000 15:1201-1206.



## APÉNDICE

<b>Tabla 1. Niveles de Hb (g/dL) en niños entre 1 y 19 años para la Initiation of Anemia Workup.<sup>a</sup></b>				
Todas las razas/ etnias/grupos	Número de sujetos	Media	Desviación estándar	Se define anemia si el valor es <p5
<b>NIÑOS</b>				
1-2 años	931	12.0	0.8	10.7
3-5 años	1,281	12.4	0.8	11.2
6-8 años	709	12.9	0.8	11.5
9-11 años	773	13.3	0.8	12.0
12-14 años	540	14.1	1.1	12.4
15-19 años	836	15.1	1.0	13.5
<b>NIÑAS</b>				
1-2 años	858	12.0	0.8	10.8
3-5 años	1,337	12.4	0.8	11.1
6-8 años	675	12.8	0.8	11.5
9-11 años	734	13.1	0.8	11.9
12-14 años <sup>b</sup>	621	13.3	1.0	11.7
15-19 años <sup>b</sup>	950	13.2	1.0	11.5

<sup>a</sup> Basado en los datos de NAHES III, Estados Unidos, 1988-94; datos resumidos de los cuadros 2 y 3.  
<sup>b</sup> La pérdida menstrual contribuye a reducir la media y percentil 5° de los valores de Hb del grupo.  
 Tomado de K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease S88, 2006.

<b>Tabla 2. Rango de PTH sérica meta por estadio de IRC</b>		
Estadio IRC	Rango de TFG (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	PTH sérica meta
2	60-89	35-70 pg/mL (opinion)
3	30-59	35-70 pg/mL (opinion)
4	15-29	70-110 pg/mL (opinion)
5	<15 o diálisis/hemodiálisis	20-300 pg/mL (evidencia)

Tomado de KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease S12, 2005

<b>Tabla 3. Valores normales representativos para Fósforo sérico, Calcio total, Calcio ionizado en sangre y concentraciones de fosfatasa alcalina</b>				
Edad (años)	Fósforo sérico (mg/dL)	Calcio sérico total (mg/dL)	Calcio ionizado en sangre (mM)	Fosfatasa alcalina (UI/L)
0-0.25	4.8-7.4	8.8-11.3	1.22-1.40	
1-5	4.5-6.5	9.4-10.8	1.22-1.32	100-350
6-12	3.6-5.8	9.4-10.3	1.15-1.32	60-450
13-20	2.3-4.5	8.8-10.2	1.12-1.30	40-180

Tomado de KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease S26, 2005

<b>Tabla 4. Niveles séricos de fósforo, PCaXP recomendados para la edad</b>		
	1-12 años	> 12 años
Fósforo mg/dL*	4.0-6.0	3.5-5.5
Producto CaXP mg <sup>2</sup> /dL <sup>2**</sup>	<65	< 55

Tomado de KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease S26\* y S39\*\*, 2005

Edad	Proteínas totales	Albumina
Cordón	4.8–8.0	2.2–4.0
Recién nacido	4.4–7.6	3.2–4.8
1 día–1 mes	4.4–7.6	2.5–5.5
1–3 meses	3.6–7.4	2.1–4.8
4–6 meses	4.2–7.4	2.8–5.0
7–12 meses	5.1–7.5	3.2–5.7
13–24 meses	3.7–7.5	1.9–5.0
25–36 meses	5.3–8.1	3.3–5.8
3–5 años	4.9–8.1	2.9–5.8
6–8 años	6.0–7.9	3.3–5.0
9–11 años	6.0–7.9	3.2–5.0
12–16 años	6.0–7.9	3.2–5.1
Adultos	6.0–8.0	3.1–5.4

Tomado de The Harriet Lane Handbook. Química sanguínea y líquidos corporales, 669.

	Colesterol (mg/dL)			LDL (mg/dL)			HDL (mg/dL)
	Deseable	Limite	Alto	Deseable	Limite	Alto	Deseable
Niños/adolescentes	<170	170–199	>200	<110	110–129	>130	45
Adultos	<200	200–239	>240	<100	100–159	>160	45

Tomado de The Harriet Lane Handbook. Química sanguínea y líquidos corporales, 669.

	p5	Media	p75	p90	p95
Cordón	14	34	—	—	84
1–4 años					
Masculino	29	56	68	85	99
Femenino	34	64	74	95	112
5–9 años					
Masculino	28	52	58	70	85
Femenino	32	64	74	103	126
10–14 años					
Masculino	33	63	74	94	111
Femenino	39	72	85	104	120
15–19 años					
Masculino	38	78	88	125	143
Femenino	36	73	85	112	126

Tomado de The Harriet Lane Handbook. Química sanguínea y líquidos corporales, 669.