

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

---

**CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA**



**PREVALENCIA DE CALCIFICACIONES VASCULARES Y  
ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO-MINERAL EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD RENAL  
CRÓNICA TERMINAL EN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO.**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUB ESPECIALIDAD EN:**

**NEFROLOGIA PEDIATRICA**

**Dra. Elia Cibrián Valle**

**TUTOR DE TESIS**

**Dra. Santa Ramírez Godínez**

**GUADALAJARA, JALISCO, FEBRERO DEL 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**INTRODUCCION.** Las calcificaciones vasculares se asocian con una significativa morbimortalidad cardiovascular. Los pacientes con ERC suelen experimentar trastornos del metabolismo de calcio, fósforo y PTH, principales factores de riesgo.

**OBJETIVOS.** Determinar la prevalencia de calcificaciones vasculares y alteraciones del metabolismo óseo-mineral en pacientes pediátricos con ERC terminal en tratamiento sustitutivo. Establecer asociación entre trastornos de talla con alteraciones del metabolismo óseo mineral y entre el tipo de manejo sustitutivo con alteraciones del metabolismo óseo mineral.

**MATERIAL Y METODO.** Pacientes pediátricos con ERC Terminal en manejo sustitutivo atendidos en el servicio de Nefrología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría CMNO. Tamaño de muestra probabilístico con un nivel de confianza del 99.99 de 134 pacientes.

**DESCRIPCION DE PROCEDIMIENTOS.** Se realizó una base de datos de la población. Se explicó y pidió al padre o tutor la firma de consentimiento informado. Se determinó promedio de un año de resultados de determinaciones bioquímicas. Se tomaron radiografías AP de pelvis y comparativa de ambas manos, y, utilizando el método de la Dra. Adragao, se valoraron por un solo médico radiólogo, el cual no conoció los valores de laboratorio ni las características clínicas. Las radiografías se dividieron en 4 cuadrantes, a la presencia de calcificación en cada cuadrante, se le dio un valor de 1; a su ausencia un valor de 0. La calificación final, por lo tanto consistió en un valor que osciló de 0 a 8.

**RESULTADOS.** En el periodo de mayo a diciembre de 2013, se estudiaron un total de 135 pacientes, de los cuales 55% fueron del género masculino, media de edad de 12 años y talla promedio de 138.9 cm. Tiempo promedio en tratamiento sustitutivo de 22 meses. Prevalencia de calcificaciones vasculares de 3%, 100% en región de pelvis, con calificación de 1 punto. Las alteraciones bioquímicas más prevalentes fueron: anemia (87%), FA aumentada (61%), hipoalbuminemia (55%) e hiperfosfatemia (53%). Ningún paciente con calcificaciones vasculares tuvo PTH alta, dato que no obtuvo significancia estadística. Encontramos mayor prevalencia de anemia y PTH alta en pacientes en hemodiálisis, así como de hipoalbuminemia en los de diálisis peritoneal, y de FA elevada en pacientes con talla normal. Un 56% de la población presentaba talla normal (75/135), mientras que un 44% contaba con talla baja (60/135).

**CONCLUSIONES.** La prevalencia de calcificaciones vasculares fue de 3%. Las alteraciones bioquímicas más prevalentes fueron anemia, FA aumentada, hipoalbuminemia e hiperfosfatemia. De los pacientes con calcificaciones vasculares, ninguno presentó PTH elevada. Los pacientes con ERC asociados a talla normal, tuvieron significativamente mayores niveles de FA que los pacientes con talla baja. Los pacientes en hemodiálisis presentaron mayor anemia e hiperparatiroidismo secundario, que los tratados con diálisis peritoneal, y estos últimos presentaron mayor prevalencia de hipoalbuminemia.

**INDICE**

1. Título	1
2. Investigadores	1
3. Sede	1
4. Antecedentes	2
5. Marco de referencia	24
6. Planteamiento del problema	35
• Pregunta de investigación	35
7. Justificación	36
8. Objetivos	37
9. Hipótesis	37
10. Diseño	37
11. Material y Métodos	37
• Universo de estudio	37
• Muestra	37
• Tamaño de la muestra	38
• Criterios de selección	38
• Definición de las variables	38
• Operacionalización de las variables	41
• Descripción de procedimientos	42
• Calendario	43
• Recursos	43
12. Validación de datos	44
13. Consideraciones éticas	45
14. Resultados	45
15. Discusión	50
16. Conclusiones	52
17. Referencias bibliográficas	53
15. Anexos	55
• Hoja de captura de datos	55
• Carta de consentimiento informado	56

**ABREVIATURAS.**

<b>BUN:</b>	Nitrógeno ureico (Por sus siglas en ingles)
<b>Ca:</b>	Calcio
<b>DP:</b>	Diálisis peritoneal
<b>EPO:</b>	Eritropoyetina humana
<b>ERC:</b>	Enfermedad renal Crónica
<b>FA:</b>	Fosfatasa alcalina
<b>FG:</b>	Filtración glomerular
<b>FGF-23:</b>	Factor de crecimiento de fibroblastos
<b>FSH:</b>	Hormona folículo-estimulante (Por sus siglas en ingles)
<b>Hb:</b>	Hemoglobina
<b>HC:</b>	Hormona de crecimiento
<b>HD:</b>	Hemodiálisis
<b>HPT:</b>	Hiperparatiroidismo
<b>IGF-1:</b>	Factor de crecimiento insulina like
<b>KDIGO:</b>	Kidney Disease Improving Global Outcomes, Guías de práctica clínica en nefrología
<b>LH:</b>	Hormona luteinizante (Por sus siglas en ingles)
<b>LTBD:</b>	Enfermedad de bajo recambio óseo. (Por sus siglas en ingles)
<b>NAPRTCS:</b>	North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies
<b>P:</b>	Fósforo
<b>PCR:</b>	Proteína C reactiva
<b>PTH:</b>	Hormona Paratiroidea (Por sus siglas en ingles)
<b>TFG:</b>	Tasa de filtración glomerular
<b>VFG:</b>	Velocidad de filtración glomerular

**1. TITULO.**

Prevalencia de calcificaciones vasculares y alteraciones del metabolismo óseo-mineral en pacientes pediátricos con Enfermedad Renal Crónica Terminal en tratamiento sustitutivo.

**2. INVESTIGADORES****INVESTIGADOR RESPONSABLE.****DIRECTOR.**

Dra. Santa Ramírez Godínez.

Nefrólogo Pediatra adscrito a la Unidad de Nefrología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

**INVESTIGADORES ASOCIADOS.**

Dr. Gustavo Pérez Cortés.

Nefrólogo Pediatra adscrito a la Unidad de Nefrología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

Dr. Eloy López Marure.

Radiólogo pediatra adscrito a la Unidad de Radiología del Hospital Civil "Juan I. Menchaca".

**ASESOR METODOLOGICO.**

Dr. José Alberto Tlacuilo Parra.

Director de Educación e Investigación de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL****ALUMNO.**

Elia Cibrián Valle.

Médico Residente de la subespecialidad médica en Nefrología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

**3. SEDE.**

Servicio de Nefrología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

#### 4. ANTECEDENTES

Los criterios para la definición de enfermedad renal crónica en pediatría son cualquiera de los dos siguientes:

- Daño renal >3 meses de duración definido por alteraciones estructurales o funcionales determinadas por biopsia renal, técnicas de imagen o alteraciones en analítica de sangre u orina, con o sin disminución del filtrado glomerular.
- Filtrado glomerular  $<60 \text{ ml/m}/1.73 \text{ m}^2 >3$  meses con o sin los signos de daño renal comentados previamente. (1)

Es por tanto, la pérdida irreversible de la función renal y que produce disminución progresiva del filtrado glomerular. Los riñones tienen una gran reserva funcional, por lo que el daño debe exceder al 50% de la pérdida de población nefronal para que se observe descenso del filtrado.

La pérdida de nefronas induce hipertrofia compensadora del resto. Estos cambios, en principio beneficiosos, pueden llevar por sí mismos a daño glomerular, contribuyendo al deterioro progresivo del filtrado glomerular a través de la hiperfiltración.

Actualmente, el término insuficiencia renal crónica ha sido sustituido por el de enfermedad renal crónica (ERC) que define una entidad clínica con una duración igual o superior a 3 meses y caracterizada, ya sea por un daño renal (estructural o funcional) sin (estadio 1) o con (estadios 2 a 5) disminución del filtrado glomerular. Cursa con un cuadro clínico heterogéneo, que va desde un estado totalmente asintomático a una situación que requiere diálisis y/o trasplante para hacerla compatible con la vida. (1,2)

En la mayoría de los casos de ERC, la reducción de la velocidad de filtración glomerular (VFG) a lo largo del tiempo es independiente de la enfermedad original y puede ser predecible. El grado de deterioro funcional renal, expresado como la recíproca concentración sérica de creatinina en función del tiempo, es de progresión lineal, lo que sugiere un grado constante de pérdida de la función, la progresión depende de factores propios del paciente, con independencia de la naturaleza de la enfermedad original. Una vez alcanzado cierto grado de lesión renal con la consiguiente pérdida de nefronas, la enfermedad renal progresa de manera inexorable aunque el mecanismo que la inició haya dejado de actuar. (3)

##### **Epidemiología:**

La ERC se refiere a una condición relacionada con daño renal irreversible que puede progresar a enfermedad renal terminal. La enfermedad renal crónica es un

problema importante de salud pública en todo el mundo. Existe una investigación epidemiológica extensa en la población adulta, en cambio, poco se sabe sobre la epidemiología de la ERC en la población pediátrica.

La ERC es un trastorno devastador asociado con alta mortalidad y morbilidad cardiovascular, así como el desarrollo de otros problemas específicos tales como alteraciones en el crecimiento y el ajuste psicosocial los cuales afectan gravemente la calidad de vida. Una mejor comprensión de la epidemiología de la enfermedad renal crónica en los niños es esencial para hacer un diagnóstico preciso y temprano, identificar las causas prevenibles o reversibles de la progresión, predecir el pronóstico, y ayudar a la orientación de los niños y sus familias. (4)

La prevalencia de la ERC en la población de EE.UU. es la siguiente: 1,8% para el estadio 1, 3,2% para la etapa 2, 7,7% para el estadio 3 y 0,35% para las etapas 4 y 5. Los pacientes en estadio 3 ó 4 progresan para acabar con la enfermedad renal en etapa terminal o de la fase 5 a un ritmo del 1,5% al año. (5)

Las causas y prevalencia de las nefropatías progresivas en Latinoamérica tienen una gran variabilidad en cuanto a la distribución geográfica y a las condiciones económicas de los distintos países. En estas diferencias intervienen, además, factores epidémicos en el caso de trastornos que tienen origen infeccioso, como la glomerulonefritis difusa aguda postestreptocócica o el síndrome hemolítico urémico asociado a toxina tipo Shiga. Además estos índices son poco fiables porque se obtienen de certificados de defunción o de los registros de centros de diálisis y trasplante. Los primeros tienden a sobreestimar la frecuencia por incluir casos potencialmente reversibles que fallecen por patologías extra renales sobreañadidas, y los segundos probablemente la subestiman, pues en nuestros países hay pacientes que no pueden acceder a esos tratamientos. Una encuesta realizada en cinco centros en Venezuela muestra una tasa de 11.5 niños nuevos con VFG menor de 50/ml/m<sup>2</sup> por año y por millón de habitantes. (3)

### **Etiología:**

La causa de ERC en niños, en todas las series es distinta a la de los adultos. Las causas más frecuentes, son las malformaciones urológicas (30-33%) y glomerulopatías (25-27%), seguida por nefropatías hereditarias (16%) e hipoplasia y displasia renal (11%). (1)

En los Estados Unidos, el registro NAPRTCS ha recopilado datos sobre las primeras etapas de la enfermedad renal crónica en los niños desde el año 1994. El Registro NAPRTCS recibe datos de centros de Nefrología Pediátrica e incluye más de 7.000 niños menores de 21 años, proporcionando una gran fuente de información



sobre la etiología de la enfermedad renal crónica en la infancia. En un reciente informe las causas congénitas, que incluyen malformaciones congénitas del riñón y del tracto urinario ocuparon el 48% de los casos seguida de las glomerulonefritis con 14% y otras nefropatías hereditarias el 10%. (4)

En Chile, una encuesta nacional de nefrólogos pediatras estima una incidencia de la ERC con tasa de filtración glomerular (TFG)  $<30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  en niños menores de 18 años de 5,7 y prevalencia de 42,5 en 1996. Entre estos pacientes, la mitad estaban en tratamiento conservador y los otros en terapia de reemplazo renal.

Un estudio sobre la epidemiología de la ERC llevado a cabo en varios países latinoamericanos (Argentina, Brasil, Chile, Colombia, México, Uruguay y Venezuela), mostró una amplia variación en la incidencia de 2,8 a 15,8 casos nuevos. (4)

La edad de diagnóstico de ERC más frecuente es entre 6 a 12 años y mayor incidencia en el género masculino, debido a la mayor frecuencia de anomalías urológicas en los varones. Las glomerulopatías, especialmente el síndrome nefrótico corticorresistente, con/sin base genética son más frecuentes cuanto mayor sea la edad de inicio de ERC. (2)

### **Fisiopatología:**

La ERC y el estado urémico se caracterizan por la acumulación de sustancias que normalmente se excretan o metabolizan en el riñón y la carencia de las que se sintetizan como la eritropoyetina o el calcitriol. (2)

El deterioro progresivo del parénquima renal comienza por una reducción importante de la masa renal, o bien por la persistencia de los mecanismos patógenos en enfermedades persistentes o recurrentes.

La progresión de la ERC es variable y depende de la enfermedad subyacente, la gravedad de la lesión inicial, y la presencia de factores de riesgo adicionales. La progresión de daño renal puede depender de dos tipos de factores: factores de progresión no modificables y factores de progresión modificables. (4)

Factores de progresión no modificables.

Los niños con trastornos congénitos experimentan una progresión más lenta de la enfermedad renal crónica que aquellos con glomerulonefritis. Además, la tasa de progresión de la ERC es generalmente mayor durante la pubertad. Los mecanismos potenciales incluyen una mayor presión arterial, el desequilibrio entre las demandas de masas residuales de la nefrona y la filtración durante este período de rápidos cambios en el tamaño corporal, así como la fisiología endocrina alterada. Un bajo peso al nacer

se asocia con un menor número de nefronas, que podría predisponer a la hipertensión y la insuficiencia renal crónica en la edad adulta.

Factores de progresión modificables.

La hipertensión arterial y la proteinuria son los factores de riesgo independientes más importantes para la progresión de la enfermedad renal, tanto en adultos como en niños. La hipertensión está presente en aproximadamente el 50% de los niños con enfermedad renal crónica. (4)

Existe evidencia de que la proteinuria no es sólo un marcador de enfermedad renal, sino también un factor de progresión. Se ha demostrado que el ritmo de descenso del filtrado glomerular se correlaciona positivamente con el grado de proteinuria y negativamente con la reducción de la misma en respuesta a tratamientos antiproteinúricos. (3)

Hay pruebas claras de que la obesidad en adultos se asocia con un aumento de riesgo para el desarrollo y progresión de la enfermedad renal. Una asociación similar se ha documentado también en niños obesos, a pesar de que hay una falta de estudios de seguimiento a largo plazo.

En la población pediátrica factores tales como anemia, hipoalbuminemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia pueden estar asociadas con incremento en la progresión de enfermedad renal. (4)

Dentro de las sustancias que se excretan, la creatinina, nitrógeno ureico en sangre (BUN), ácido úrico y fosfato se determinan de forma sistemática en el laboratorio, pero existen otros productos metabólicos (B-2 macroglobulina y aminoácidos, entre otros) que se acumulan, son tóxicos y responsables, en parte, de la disfunción multiorgánica de esta patología. (2)

La ERC cursa con un cuadro clínico heterogéneo, que va desde un estado totalmente asintomático a una situación que requiere diálisis y/o trasplante para hacerla compatible con la vida. (2) La presentación de las manifestaciones clínicas y bioquímicas de la enfermedad renal ocurren después de la destrucción de más del 50% de la masa renal, lo que parece indicar la existencia de una reserva funcional de nefronas que se pone en actividad ante ciertos estímulos. (3)

Las manifestaciones clínicas de la ERC son el resultado de la combinación de:

- Fallo en el equilibrio de fluidos y electrolitos.
- Acumulación de metabolitos tóxicos.
- Pérdida de síntesis de hormonas: Eritropoyetina, 1,25-dihidroxitamina D.

- Alteración de la respuesta del órgano diana a hormonas endógenas: hormona del crecimiento.
- Alteraciones hidroelectrolíticas y equilibrio ácido base.

A medida que avanza la enfermedad ante la disminución grave del filtrado glomerular existe el riesgo de retención de fluidos por pérdida progresiva de diuresis. Esto es más frecuente y precoz cuando la etiología es de origen glomerular. A medida que se presenta un descenso del filtrado glomerular, existe expansión de volumen y activación del sistema renina angiotensina. La ERC se asocia con un aumento del gasto cardiaco e incremento de la resistencia periférica. (2)

La homeostasis del potasio está relativamente bien conservada hasta que la ERC se encuentra en fases avanzadas, pero la mayoría de pacientes son incapaces de responder a una carga excesiva de potasio (ingestión dietética es la mayor fuente de potasio), y pueden desarrollar hiperpotasemia grave ante sobrecarga aguda de potasio por transfusiones y movilización intracelular en estados catabólicos como sepsis con acidosis metabólica. (2,3)

La acidosis metabólica es común en la ERC y suele ser constante cuando el filtrado glomerular desciende por debajo de 25ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Se caracteriza por disminución del bicarbonato plasmático y aumento del desequilibrio aniónico, la cual es debida a la inhabilidad de excretar hidrogeniones, por aumento de la carga ácida endógena por disminución de síntesis de amonio en el segmento distal de la nefrona y, en ocasiones, por pérdida renal de bicarbonato. La acidemia es, en parte, responsable del retraso en el crecimiento de estos pacientes, puede agravar la hiperpotasemia e inducir estado catabólico. (2,3)

La anemia es una de las alteraciones más frecuentes en los pacientes con ERC siendo su etiología multifactorial. Si bien la anemia puede resultar de múltiples mecanismos (hierro, folato o deficiencia de vitamina B12, hemorragia gastrointestinal, hiperparatiroidismo severo que determina la aparición de mielofibrosis que puede obliterar la médula ósea, inflamación sistémica y acortamiento de la supervivencia de los glóbulos rojos), la disminución de la síntesis de eritropoyetina es la causa más importante y específica que causa anemia asociada a la ERC.

También contribuyen al desarrollo de la anemia una menor vida media de los glóbulos rojos, probablemente debido a las toxinas urémicas, el déficit de vitaminas hidrosolubles y la administración de medicamentos citotóxicos. La presencia de anemia y su gravedad se relacionan con el grado de daño renal y con la etiología de la

misma. Se inicia en fases tempranas, estadio 3 e incrementa su frecuencia y gravedad en estadios 4 y 5. En general, es una anemia de carácter hipoproliferativo, normocrómica y normocítica. (5,6)

La anemia responde de forma satisfactoria a la administración de eritropoyetina humana recombinada (EPO) que mejora la capacidad de ejercicio, disminuye las complicaciones cardiovasculares, mejora la calidad de vida, el apetito y la ganancia de peso y mejora la velocidad de crecimiento. (1,3)

Los individuos con ERC sufren una carga excepcionalmente alta de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La dislipidemia, un factor de riesgo conocido para la aterosclerosis, es frecuente entre los adultos y niños con enfermedad renal crónica. Además hay evidencia para sugerir que la dislipidemia contribuye a la iniciación y progresión de la ERC en sí. La aceleración de la aterosclerosis en niños con enfermedad renal crónica es probable. Dentro de la población en general, la aterosclerosis comienza en la infancia y la dislipidemia es un factor de riesgo para su desarrollo. Adultos jóvenes sobrevivientes de ERC en la infancia experimentan una tasa extremadamente alta de mortalidad prematura debida a complicaciones cardiovasculares. Sin embargo, en comparación con la población adulta, los datos sobre la dislipidemia en niños con ERC siguen siendo escasos. (7)

En cuanto al metabolismo del calcio (Ca) y fósforo (P), el riñón es el sitio principal para la excreción de fosfato y 1- $\alpha$ -hidroxilación de la vitamina D. Los pacientes con ERC desarrollan hiperfosfatemia como consecuencia de la insuficiencia de 1,25 dihidroxi vitamina D que refleja la disminución en la síntesis a partir del parénquima. Además, la excreción renal de fosfato se reduce. Ambos procesos generan la caída de Ca sérico resultando un incremento en la secreción de hormona paratiroidea (PTH). La PTH tiene un efecto fosfatúrico. También aumenta la concentración de Ca mediante el aumento de la resorción ósea y la promoción de 1- $\alpha$ -hidroxilación de 25-hidroxi vitamina D sintetizada por el hígado. El aumento del P sérico es observado desde el estadio 3 en pacientes con ERC. Sin embargo, el hiperparatiroidismo secundario (HPT) a menudo comienza a distorsionar la arquitectura ósea antes que el P sérico sea anormal, por lo que se debe indicar terapia quelante cuando la TFG se encuentra por debajo de 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. (5)

El metabolismo de la vitamina D está íntimamente ligado al riñón, la hidroxilación final a 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol), que es el metabolito activo de la vitamina D, se realiza en el túbulo proximal gracias a la enzima 1 hidroxilasa, disminuida en la ERC. Entre las funciones del calcitriol está aumentar la absorción de

Ca y P en el intestino delgado, ayudar a mantener la homeostasis del Ca y favorecer la mineralización ósea con la aposición ósea de Ca y P. En la población pediátrica, el equilibrio de Ca permanece marcadamente positivo para asegurar el crecimiento somático y mineralización ósea. La ERC supone un cambio en estos procesos, lo que genera osteodistrofia por alteración en la homeostasis mineral, HPT secundario e insuficiencia en la 1-25 hidroxí vitamina D.

### **Manifestaciones clínicas:**

La primera etapa de la ERC coincide con una filtración glomerular (FG) de 50-75% de la función normal para la edad. Esta es una etapa asintomática. Los aumentos en el BUN sérico, la creatinina y la PTH sobrevienen sólo después de que la TFG cae por debajo del 50% de la normalidad.

La segunda etapa, coincide con la TFG de 25-50% de lo normal para la edad. La proteinuria intensa de más de 1,000 mg por día está presente y es asintomática. La hipostenuria y la nicturia también son rasgos característicos.

La tercera etapa de la ERC es relacionada con una FG de 10-25% de la normalidad y se caracteriza por el cuadro clínico de anemia, acidosis metabólica, hiperfosfatemia e hipocalcemia, así como la osteodistrofia renal y raquitismo.

La cuarta y quinta etapa, conocida como enfermedad renal terminal, coincide con la FG menor de 10% de la normalidad, debido a la gravedad en las alteraciones neurológicas, cardiovasculares, intestinales, hematológicas y esqueléticas es necesario comenzar con la preparación para iniciar con diálisis y/o trasplante. (8)

Tabla 1. Estadios de la Enfermedad Renal Crónica

<b>ESTADIO</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR ML / MIN / 1.73 M2</b>
<b>1</b>	Daño renal con normal o incremento de TFG	>90
<b>2</b>	Mínima reducción de TFG	60 – 89
<b>3</b>	Moderada reducción de TFG	30- 59
<b>4</b>	Severa reducción de TFG	15-29
<b>5</b>	Falla renal	< 15

El examen físico proporciona datos bastante discretos, a pesar de ser una enfermedad renal avanzada. Puede encontrarse un examen somático normal. La palidez de la piel y mucosas revelan el grado de anemia; el color pajizo característico

de la uremia es debido al acumulo de urocromos; se pueden encontrar huellas de "rascado" como manifestación del prurito; presencia de "ojos rojos" o alteraciones en córnea, así como signos de hemorragias cutáneas y mucosas. El examen del aparato cardiovascular y pulmonar podrá poner de manifiesto hipertensión arterial, cuyo estudio deberá ser completado con radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma y examen de fondo de ojo para detectar los efectos vasculares secundarios y el tiempo de evolución. La presencia de taquicardia puede interpretarse como signo de anemia importante o de miocardiopatía, y la bradicardia se puede interpretar como signo de hipercalemia. La palpación y auscultación del abdomen permiten descubrir soplos abdominales, así como aumento en el tamaño de los riñones. Los trastornos hidroelectrolíticos deben descubrirse por sus manifestaciones sistémicas: detención de peso y talla, edema, signos de sobrehidratación o deshidratación. El estudio de los reflejos osteotendinosos y la investigación de la fuerza muscular pueden poner de manifiesto alteraciones del potasio. Deben buscarse los signos de acidosis (hiperpnea) y la tetania inaparente. La investigación de algunos signos neurológicos puede poner de manifiesto, en forma temprana, la intoxicación urémica: temblores en las manos, alteración de la escritura, temblor de la lengua y "calambres".

Desde el punto de vista psicológico es frecuente encontrar cambios de carácter, irritabilidad e indiferencia, pero siempre existe un estado de depresión importante. Es fundamental estudiar el patrón de crecimiento previo a la instalación de los síntomas renales y la observación continua del mismo a lo largo de la evolución del padecimiento; el estudio radiológico de los huesos largos para investigar osteodistrofia y de los núcleos de osificación para determinar edad ósea, constituyen índices de gran valor para establecer la cronicidad del padecimiento, así como posteriormente para la vigilancia del estado nutricional. (8)

#### Crecimiento:

El niño sano tiene un primer pico en su velocidad de crecimiento durante los primeros 2 años de vida, seguido de un período de velocidad de crecimiento constante hasta un segundo pico en la pubertad.

Las alteraciones en el remodelado óseo, en la remodelación de la biología vascular en la juventud tienen consecuencias que afectan gravemente la calidad de vida, así como duración de la vida. (9)

La edad de comienzo de la enfermedad es determinante y esencial en la pérdida relativa de talla durante el primer año de vida.

Durante la lactancia, el primer determinante del crecimiento es la nutrición, aporte calórico y proteico. Durante la niñez, período de crecimiento constante, las alteraciones del eje de la hormona de crecimiento (HC) y factor de crecimiento insulina-like (IGF-1) tienen un papel determinante.

En la ERC las concentraciones basales de HC son normales o altas pero con una desorganización del patrón pulsátil de secreción habitual y, además, está disminuida la concentración plasmática de su proteína transportadora. La concentración de IGF-1 total es normal o alta, pero disminuida su fracción libre y su biodisponibilidad por existir un aumento de inmunoglobulina de polisacáridos bacterianos que secuestra la IGF-1 e impide su unión a los condrocitos, en los cuales también se observa una resistencia intracelular a su acción.

Durante la pubertad en el enfermo renal crónico se produce un retraso en la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal, aunque la concentración plasmática de las hormonas foliculoestimulante (FSH), luteinizante (LH) y esteroides sexuales son normales. Estos esteroides sexuales estimulan el crecimiento al incrementar la secreción de HC y por acción directa sobre el cartílago de crecimiento. En la ERC existe una resistencia a su acción.

Así, la pubertad está habitualmente retrasada y la ganancia estatural reducida, a pesar de prolongarse en el tiempo respecto al niño sano.

Todas estas anomalías se inician en el estadio 3 y se incrementan cuanto más progresa la enfermedad, de tal manera que la función renal y la etiología, que condiciona la edad de inicio, son determinantes en el retraso estatural y la talla final.

#### Retraso de crecimiento:

El retraso del crecimiento es el sello distintivo de la ERC en los niños. La desnutrición proteica y calórica, acidosis metabólica, resistencia a la HC, y la enfermedad ósea renal son los factores más comúnmente implicados en la falta de crecimiento. (9)

La ERC tiene un efecto negativo sobre el crecimiento lineal, la estatura baja se produce en la mayoría de los adultos que desarrollan ERC durante la niñez. Es especialmente grave durante el primer año de vida, y por lo tanto la edad temprana de inicio de la ERC se asocia a un déficit de talla más severo. El retraso en el crecimiento tiende a ser proporcional a la disminución de la TFG, aunque los niños, incluso con ERC estadio 3 (30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) puede tener una altura por debajo del tercer percentil. El desarrollo en la pubertad se retrasa y se asocia con una reducción de la velocidad de crecimiento, lo que contribuye a la pérdida de talla en la edad adulta. (10)

En la infancia, la ERC causa trastornos en la regulación del metabolismo mineral, con alteraciones subsecuentes en la remodelación ósea y el crecimiento. Estas alteraciones ocurren de forma temprana en el curso de la enfermedad renal crónica y están acompañados por el desarrollo de calcificaciones cardiovasculares. Actualmente se ha prestado mayor atención al desarrollo de calcificaciones cardiovasculares en la ERC, dado que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en adultos y niños con enfermedad renal. (9)

El retraso del crecimiento es uno de los índices más sensibles de ERC, y en los países industrializados se presenta en más de la mitad de los niños con ERC. En la experiencia del Hospital Infantil de México, constituida por una población de pobre condición socioeconómica, se presenta en más del 75% pues la ERC viene precedida por una desnutrición calórica-proteica desde edades tempranas. El retraso del crecimiento es más marcado cuando la ERC aparece antes de los 2 años de edad o antes de la pubertad, períodos del desarrollo en que la velocidad de crecimiento es mayor. El retraso del crecimiento se observa generalmente en niños con VFG menor de 25 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y se relaciona con retraso en la maduración esquelética. Además existe una clara correlación entre la desnutrición calórico-proteica y el retraso del crecimiento. La acidosis metabólica interfiere con el crecimiento por diversos mecanismos: movilización del calcio óseo, ya que el hueso actúa como amortiguador del balance positivo de ácidos fijos, aumento de la actividad osteoclástica y disminución de la osteoblástica, disminución de la generación de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, aumento del catabolismo muscular, disminución de la generación de IGF-1, disminución del apetito y en consecuencia de la ingestión calórica proteica. (3)

Los niños que reciben diálisis tienen un retraso del crecimiento más profundo que los que reciben tratamiento conservador o son trasplantados. Aunque la velocidad de crecimiento mejora después de un trasplante, la mayoría de los niños no tienen la recuperación del crecimiento, por lo que su puntuación de la altura de la desviación estándar no mejora. Una disminución de la TFG y uso esteroides pueden afectar el crecimiento después del trasplante. (10)

## **METABOLISMO OSEO-MINERAL**

### **Enfermedad ósea:**

La niñez y la adolescencia son momentos cruciales para el desarrollo del sistema esquelético y cardiovascular. Los trastornos minerales y el metabolismo óseo acompañan a la ERC y presentan obstáculos significativos para el desarrollo óptimo de los huesos, la estatura adulta final, y la salud cardiovascular.(9) De origen complejo y multifactorial, los mecanismos patogénicos potencialmente implicados son el HPT



secundario por retención de P y disminución de producción de 1,25 dihidroxi vitamina D, excesiva supresión del metabolismo óseo y de la síntesis de PTH por administración de sales cálcicas y de elevadas dosis de derivados activos de la vitamina D. El dolor óseo, las deformidades y el retraso del crecimiento son complicaciones de la enfermedad ósea de larga evolución no tratada. (2)

### **OSTEODISTROFIA:**

Osteodistrofia renal ha sido un término empleado tradicionalmente para referirse a las alteraciones del metabolismo óseo-mineral de los pacientes con ERC. Recientemente, la Fundación KDIGO (Kidney Disease:Improving Global Outcomes) ha propuesto nuevas definiciones y un sistema de clasificación más integrado.

El término **osteodistrofia renal** queda restringido a las alteraciones de la morfología y arquitectura óseas propias de la ERC. El diagnóstico de confirmación es la biopsia ósea.

La expresión **alteración óseo-mineral asociada a la ERC**, integra todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extra esqueléticas que ocurren como consecuencia de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC. Se caracteriza por una o por la combinación de las siguientes manifestaciones:

1. Anormalidades en Ca, P, PTH y vitamina D.
2. Alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto.
3. Calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos. (2)

### **Anormalidades del Ca, P, PTH y vitamina D.**

#### Calcio y Fósforo.

Las concentraciones de Ca y P se mantienen estables en las etapas leves a moderadas de la ERC. A medida que avanza el daño renal, el Ca sérico se reduce en respuesta a la disminución de la absorción intestinal como resultado de bajos niveles circulantes de 1,25(OH)2D3. El tratamiento con análogos de vitamina D activa y quelantes de P corrige la hipocalcemia, y, en la etapa 5 de daño renal, la hipercalcemia puede desarrollarse en respuesta a un tratamiento intensivo con altas dosis de análogos de vitamina D y Ca a base de quelantes del P. El ajuste en la dosificación de vitamina D y el uso de quelantes de fosfato que no contengan Ca puede prevenir el desarrollo de esta complicación. Es importante evitar el incremento de Ca en suero así como la progresión de calcificaciones cardiovasculares, dado que esto se asocia con un mayor riesgo de mortalidad en grandes poblaciones de pacientes adultos en diálisis. (9)

Al igual que el Ca, el P sérico permanece dentro de rango normal hasta alcanzar los estadios 4 a 5 de la enfermedad, cuando disminuye la TFG lo que limita la excreción urinaria de fosfato. En el estadio 5, la hemodiálisis (HD) o la diálisis peritoneal (DP) suelen eliminar menos de la mitad del P ingerido, lo que exige el uso de quelantes para controlar el P sérico y la concentración de PTH. Dado que los valores elevados del producto sérico Ca x P se han asociado con calcificación vascular y aumento de las tasas de mortalidad, el mantenimiento de Ca y P en el rango normal es importante para optimizar la salud cardiovascular en todas las etapas de la ERC. (9)

### Calcitriol.

También de forma precoz se observa un descenso discreto pero significativo del calcitriol (1,25OH<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) en pacientes con ERC, esto secundario a:

1. Pérdida de masa renal, que ocasiona menor disponibilidad de 1-alfa-hidroxilasa.
2. Descenso del FG, que conlleva disminución de la 25(OH) D<sub>3</sub> tubular. Ésta debe ser filtrada por el glomérulo para alcanzar el túbulo contorneado proximal y allí penetrar por endocitosis dentro de la célula.
3. Retención de P, que disminuye la síntesis renal de calcitriol, directa o indirectamente a través del aumento del FGF-23.

El déficit de síntesis de calcitriol disminuye la absorción intestinal de Ca. Este fenómeno ocurre precozmente en estadios 2 y 3. El incremento de los valores séricos de P ocurre en estadios 4 y 5 de ERC.

La retención de P, junto con el déficit y la enfermedad renal per se, son también responsables de la resistencia esquelética a la acción de la PTH. El incremento de la concentración de PTH se observan especialmente con filtrados glomerulares inferiores a 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>. (2)

### Fosfatasa alcalina.

Los valores séricos de fosfatasa alcalina (FA) son marcadores razonables de la actividad osteoblástica en niños con ERC. Los osteoblastos normalmente expresan grandes cantidades de la isoenzima ósea de la FA, y altas concentraciones se correlacionan con la formación de hueso e incremento de PTH sérica. Dado que la FA está también presente en el hígado, niveles séricos elevados no siempre puede indicar recambio óseo acelerado.

La medición de FA es útil en el seguimiento de la respuesta del esqueleto al tratamiento con análogos de vitamina D en pacientes con osteítis fibrosa, si los valores disminuyen durante varios meses por lo general indican la mejoría histológica. Sin

embargo, niveles séricos siempre bajos de FA, especialmente en niños con ERC en estadio 5 que reciben grandes dosis de análogos de vitamina D y quelantes de P se relacionan con hueso adinámico. (9)

#### Hormona paratiroidea

La PTH es el regulador más importante del metabolismo del Ca. Es una hormona polipeptídica de 84 aminoácidos secretada por las células principales de las glándulas paratiroides en respuesta a la hipocalcemia o hiperfosfatemia. Tiene una vida media corta (2-4 minutos). Aún cuando la prueba de PTH intacta (PTHi) es ampliamente utilizada para estimar el nivel de PTH activa, se sabe que este ensayo también cuantifica algunos fragmentos.

La PTH actúa principalmente en dos órganos: el hueso y el riñón.

- Estimula los osteoclastos y causa resorción ósea, resultando en el incremento sérico de Ca y P.
- Favorece la actividad de la 1 alfa hidroxilasa a nivel renal, resultando en incremento de la 1,25OH D3. Incrementa la reabsorción de Ca en el túbulo distal disminuyendo su excreción renal. Lo opuesto pasa con el P. La PTH disminuye la reabsorción de P en el túbulo proximal, de una reabsorción de hasta un 85% en individuos sanos a menos del 15% en pacientes en diálisis.
- No actúa a nivel intestinal; sin embargo, indirectamente aumenta la absorción intestinal de Ca y P al incrementar la concentración de 1,25 OH D3. (2)

#### Factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF-23)

Estudios recientes han identificado al FGF-23 como una proteína con actividad fosfática. El principal estímulo para su secreción es la hiperfosfatemia. Es producida y secretada por los osteocitos y ahora es considerada como el factor más importante en la regulación de la homeostasis del P. A través del receptor Klotho localizado en las paratiroides, actúa principalmente a nivel renal incrementando la excreción de P a nivel urinario. Inhibe la actividad de la enzima 1-alfa hidroxilasa al disminuir la concentración de vitamina D3. Hasta el momento no se ha reportado si existe relación directa entre la PTH y el FGF-23. (2)

#### **Alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto.**

Las formas de **alto remodelado** tienen un perfil histológico definido como osteítis fibrosa. La única causa de alto remodelamiento es el HPT secundario.

Los pacientes en diálisis con PTH crónicamente elevada desarrollan osteítis fibrosa. Está caracterizada por la aceleración de la formación y reabsorción de hueso debida al incremento en el número y la actividad de los osteoblastos y osteoclastos y por un incremento en la fibrosis de la médula ósea. Concentraciones de PTHi >450-500pg/ml son indicativos de enfermedad ósea de alto remodelado (11)

Las formas de **bajo remodelado** en función de la tasa de mineralización se dividen en: osteomalacia (mineralización deficiente) y enfermedad ósea adinámica (mineralización normal). El hueso adinámico se caracteriza por la disminución del número de osteoclastos y osteoblastos y una baja o inexistente formación ósea. Lo que la distingue de la osteomalacia es que el grosor del osteoide es normal. Valores de PTHi <100-120pg/ml se asocian con enfermedad ósea de bajo remodelado (forma adinámica u osteomalacia), con un valor predictivo cercano al 90%. (11,2)

El alto y bajo remodelado pueden estar asociados a masa ósea normal, aumentada (osteosclerosis) o disminuida (osteopenia u osteoporosis en función de la magnitud de pérdida de masa ósea).

### **Calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos.**

Las calcificaciones extra esqueléticas, incluida la calcificación vascular, es frecuente en adultos tratados con diálisis, pero puede tener su origen en la infancia, y se asocia con una significativa morbilidad y mortalidad cardiovascular. A diferencia de las calcificaciones de las placas de ateroma en la íntima vascular que se desarrollan con la edad en individuos con la función normal del riñón, la calcificación vascular en el medio urémico se desarrolla principalmente en la media vascular.

Los pacientes con ERC suelen experimentar hiperfosfatemia, hipocalcemia, e HPT secundario. Trastornos del metabolismo de Ca y P y la elevación del producto Ca X P son los principales factores de riesgo. La formación de calcificaciones cardiovasculares en estos pacientes debe ser cuidadosamente monitoreada. Los eventos cardiovasculares son responsables de casi el 50% de mortalidad en pacientes con ERC en HD y la presencia y extensión de las calcificaciones vasculares son fuertes predictores de mortalidad cardiovascular.

La hipercalcemia, hiperfosfatemia, niveles elevados de producto Ca X P, y dosis altas de vitamina D han sido implicados en la progresión de calcificaciones. Sin embargo, 40% de los pacientes adultos con ERC estadio 3, sin estos factores de riesgo, muestran evidencias de calcificación, lo que sugiere que estos factores en el medio urémico en sí, contribuyen a la enfermedad cardiovascular. Además, el aumento del grosor de la íntima y media de la arteria carótida se presenta tanto en niños en diálisis como en pacientes en etapas tempranas de la ERC, lo que sugiere que las

anormalidades vasculares, son la principal causa de la muerte en esta población y tiene sus orígenes en la infancia.

Los mecanismos del desarrollo de calcificación vascular aún no se han aclarado completamente. Las calcificaciones vasculares, de tejidos blandos y la calcifilaxis son complicaciones de gran importancia, pues se asocian con un aumento importante de la morbimortalidad de los pacientes con ERC.

Las calcificaciones vasculares no se presentan como un proceso pasivo. Se ha observado que el incremento de P, Ca, los mediadores inflamatorios y la uremia per se favorecen la transformación de las células musculares lisas en células de estirpe osteogénica, que produce matriz colágena que posteriormente se mineraliza. La hiperfosfatemia se ha asociado con aumento del grosor íntima-media, rigidez y calcificación vascular, hipertrofia miocárdica y mortalidad además de la progresión de la ERC.

La PTH se ha considerado clásicamente como una toxina urémica y se ha asociado con distintos efectos sistémicos. Las alteraciones del metabolismo mineral han demostrado, en la población urémica, ser predictoras independientes de mortalidad, especialmente de causa cardiovascular.

Aunque con menos impacto sobre la supervivencia, las calcificaciones de otros tejidos blandos no son infrecuentes en la ERC. Estas calcificaciones anormales pueden ser metastásicas (en tejidos no dañados, frecuentemente asociadas a incremento fosfocálcico) o distróficas (en tejidos previamente dañados, sin necesidad de alteraciones fosfocálcicas). (3,12,13)

### **Diagnóstico laboratorial.**

#### Calcio.

El intervalo normal de Ca sérico está entre 8.4-10.2mg/dl (2.1-2.6 mmol/l) y las recomendaciones de la KDOQI para el manejo del metabolismo óseo recomiendan como objetivo para los pacientes en pre diálisis concentraciones de Ca dentro de estos límites, preferiblemente inferiores a 9.5mg/dl. (11)

El Ca circula como Ca libre (ionizado) o bien unido a proteínas. El Ca que se obtiene en los resultados de laboratorio estándar es el resultado de ambas formas. El Ca unido a proteínas es proporcional a la concentración de albumina, la cual es considerada la principal proteína fijadora. En promedio, el Ca total disminuye 0.8mg/dl por cada 1.0g/dl de descenso en la albumina. Consecuentemente, en caso de hipoalbuminemia, debe corregirse el Ca total de los datos de laboratorio según la siguiente fórmula:

Ca total corregido (mg/dl)=Ca total (mg/dl) + 0.8 [4 – albumina (g/dl)]. (11)

### Fósforo.

En los pacientes con función renal normal y en caso de ERC en estadios 3 y 4, los valores normales de P sérico son de 2.7-4.6 mg/dl (0.9-1.5mmol/l). En los pacientes en diálisis, las guías KDOQI para el metabolismo óseo recomiendan como objetivo concentraciones de P pre diálisis de 3.5-5.5mg/dl (1.1-1.8mmol/l) ligeramente superiores al rango normal. Las guías europeas (Europeas Best Practice Guidelines) en cambio, recomiendan niveles en el intervalo normal. (11)

### Hormona paratiroidea.

La concentración de PTH es considerada un buen marcador de la enfermedad ósea subyacente, evitándose así la necesidad de recurrir a la biopsia ósea diagnóstica en la mayoría de las situaciones.

PTHi >450-500pg/ml indica enfermedad ósea de alto remodelado, concretamente la osteítis fibrosa o forma mixta y excluye prácticamente la enfermedad de bajo remodelado con una elevada especificidad.

PTHi <100-120pg/ml se asocia con enfermedad ósea de bajo remodelado (forma adinámica u osteomalacia), con un valor predictivo cercano al 90%.

No se ha establecido una asociación entre niveles de PTH y lesiones cardiovasculares. Valores relativamente más elevados o más bajos de PTH se han correlacionado con mayor riesgo de mortalidad, especialmente cardiovascular, aunque no hay un rango definitivamente establecido. Sin embargo, el recambio óseo bajo parece asociarse con mayor grado de calcificaciones vasculares.

La concentración de PTH deben medirse, en estadios 3-5, cada 6-12 meses en función del valor basal y del grado de progresión de la ERC; aunque no se vaya a modificar el tratamiento es conveniente conocer la velocidad de incremento de la PTH para tomar medidas en casos extremos. En estadio 5 la medición debe ser cada 3-6 meses según las recomendaciones KDIGO.

### Vitamina D.

Es aconsejable la medición de vitamina D para prevenir y tratar la frecuente insuficiencia o deficiencia. Tradicionalmente se define como insuficiencia valores séricos de calcitriol <30ng/L y deficiencia <15ng/L. Los valores séricos bajos de vitamina D se han relacionado con una mayor mortalidad en pacientes incidentes en hemodiálisis y se ha descrito que el uso de derivados activos de la vitamina D parece hacer desaparecer dicha asociación.

### Fosfatasa alcalina.

La FA está frecuentemente elevada en los pacientes en diálisis, normalmente debido a la osteítis fibrosa por HPT. Sin embargo la FA puede proceder de otras fuentes, además del hueso, con mayor frecuencia la hepática, aunque también puede proceder del intestino o riñón. Tanto la FA total como la específica del hueso suelen estar elevadas en caso de HPT. (11)

La FA total, puede ser útil, junto con la PTH, como predictora del recambio óseo. Se considera como marcador de riesgo de mortalidad en pacientes en HD, así como se ha descrito la asociación independiente de concentraciones  $>120\text{U/l}$  con la calcificación coronaria.

### **Diagnóstico por imágenes.**

#### Radiografía simple.

El hallazgo radiológico más característico del HPT secundario es la presencia de erosiones subperiósticas. El grado de estas lesiones se puede correlacionar con las cifras de PTH y FA. (3)

En el estudio de Moldovan y cols. las erosiones óseas subperiósticas fueron el hallazgo radiográfico principal, situadas en el borde radial de las falanges medias de los dedos índice y medio en 22 pacientes. (14)

La radiografía simple es también una herramienta diagnóstica sencilla y económica para la detección de calcificaciones vasculares. Algunos estudios muestran que la radiografía de manos, pelvis y columna lumbar lateral pueden ser útiles para calcular la severidad de las calcificaciones vasculares y tiene importancia pronóstica. Por tanto, una radiografía simple basal debe practicarse a todos los pacientes con ERC para valorar calcificaciones vasculares.

#### Ecocardiograma.

Es útil para evaluar calcificaciones vasculares y también geometría y función cardíaca. Tiene un bajo poder predictivo negativo.

#### Ecografía carotídea.

Detecta calcificaciones en placas de ateroma y permite medir el grosor íntima-media en vasos carotídeos. Permite la localización de la calcificación en la placa de ateroma o incluso la presencia de calcificaciones que afectan solo la lámina elástica interna.

### **MANEJO MEDICO:**

Ante un niño urémico deben marcarse una serie de objetivos terapéuticos:

- Determinar si la enfermedad causal es o no reversible, es decir, si puede beneficiarse de un tratamiento específico.
- Aplicar las medidas terapéuticas conservadoras indicadas en cada estadio de la ERC.
- Investigar y tratar complicaciones que puedan surgir.
- Decidir cuándo el niño ha de entrar en un programa de diálisis-trasplante renal.

#### Régimen de vida:

Se procurará en lo posible mantener la normalidad, con asistencia a la escuela y práctica de ejercicios y deportes suaves, contando con el apoyo del maestro y psicólogo si es necesario. Se evitará la estancia prolongada del paciente urémico en el hospital para evitar la dependencia al mismo, y se reservará para aquellos casos en los que es necesario establecer el diagnóstico, así como en etapas de descompensación, tratamiento de las complicaciones, intervenciones quirúrgicas, DP o HD y preparación al trasplante renal.

#### Dieta:

El objetivo fundamental del manejo nutricional de un niño con ERC, no es solamente mejorar la sintomatología urémica, sino también conservar la función renal residual y promover un crecimiento y maduración sexual adecuados. El cumplimiento de las recomendaciones dietéticas está frecuentemente dificultado por la presencia de anorexia, náuseas, vómitos, problemas de vaciado gástrico, alteración del comportamiento, etc. La ingestión proteica no debe restringirse hasta que se alcanzan valores de filtración glomerular inferiores a  $20 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , aunque una restricción proteica moderada disminuye la poliuria y mejora el bienestar general incluso durante estadios menos avanzados de enfermedad renal.

El aporte energético inicial debe situarse cercana al 100% del consumo calórico recomendada para la edad cronológica, lo que representa consumos superiores a los recomendados si los referimos al peso.

La ingestión de proteínas debe asegurar el mínimo necesario para el crecimiento del niño. Esto se consigue, en general, administrando una dieta que aporte un máximo del 8% de la energía recomendada (en el lactante) y un mínimo del 5% de la energía recomendada (en el niño de edad escolar). Durante la HD crónica se requiere un incremento de  $0.4 \text{ g/kg/día}$  para conseguir un balance nitrogenado reiteradamente positivo. En niños sometidos a DP crónica los requerimientos proteicos son aún más elevados ya que debe compensarse la pérdida de proteínas y aminoácidos que tiene lugar a través de la membrana peritoneal. Al menos 50-70% de las proteínas ingeridas deben ser de alto valor biológico.



No existen recomendaciones específicas sobre la cantidad y calidad de la ingesta lipídica, en orden a limitar la elevación de la hipertrigliceridemia y alterar el perfil aterogénico de las lipoproteínas.

La mayoría de los enfermos pueden tomar agua, regulándose por el propio mecanismo de la sed. La cantidad de agua correcta debe considerar la diuresis y las pérdidas insensibles (15-20 ml/kg/24 horas o 500 ml/m<sup>2</sup>/24 hrs).

El aporte de sodio se adaptará a las situaciones clínica y bioquímica del paciente. En ausencia de situaciones como hipertensión arterial o edema, el sodio en la dieta será de 1 mEq/kg/24 horas. Es conveniente limitar el aporte de potasio e introducir resinas de intercambio iónico cuando la potasemia es > 5.5 mEq/L.

#### Factores etiopatogénicos:

Las consecuencias del estado acidótico mejoran notablemente con la administración de bicarbonato sódico, citrato sódico o carbonato cálcico. La dosis inicial de bicarbonato es de 1-2 mEq/kg/24 hrs, cifra que puede variarse hasta alcanzar una concentración plasmática de bicarbonato entre 18-20 mEq/L.

El tratamiento EPO es importante para el control de la anemia. La dosis en pacientes en pre-diálisis es de 25-50 U/kg/semana y 50-100 U/kg/semana en pacientes en diálisis. Se considera buena respuesta si la Hb aumenta 1 g/dl cada 2-4 semanas. Si no hay respuesta considerar ferropenia, déficit de folato o vitamina B12, infección, inflamación, malnutrición, hiperparatiroidismo grave, acidosis metabólica, hemólisis, hemoglobinopatías o desarrollo de anticuerpos anti eritropoyetina. Una Hb inferior al percentil 5 para edad y sexo se considera anemia. El objetivo es mantener Hb de 11 g/dL, ferritina sérica >100 ng/ml e índice de saturación de transferrina >20%. (2,6,15)

La hipertensión arterial está producida por una sobrecarga hidroelectrolítica o por una hiperreninemia. El objetivo es disminuir la presión por debajo del percentil 90 para edad y sexo, controlando el peso, ejercicio físico regular y restricción de sodio. Inicialmente puede ser tratada con diuréticos pero son ineficaces cuando el FG es <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. En estadios 4 y 5 es más útil utilizar diuréticos de asa. Por lo general, es necesario asociar o sustituir por otros fármacos (prazosín, atenolol, captopril, enalapril, renapril, losartán, nifedipino). El uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o de bloqueadores de los receptores tipo 1 de la angiotensina está especialmente indicado ya que no son únicamente antihipertensivos, sino también tienen efecto en reducir la proteinuria y protectores del deterioro de la función renal. (2,15)

## TRATAMIENTO PARA CONTROL DEL METABOLISMO CALCIO-FOSFORO

Los objetivos específicos del tratamiento de la osteodistrofia son:

1. Mantener las concentraciones sanguíneas de Ca y P cercano a límites normales.
2. Prevenir la hiperplasia de las paratiroides y mantener las concentraciones de PTH de acuerdo con los correspondientes índices de la remodelación ósea.
3. Evitar el desarrollo de calcificaciones extra óseas.
4. Prevenir o revertir la acumulación de sustancias tóxicas como el aluminio y tratar de optimizar la velocidad de crecimiento óseo. (3)

El control de la hiperfosfatemia es muy importante para prevenir las calcificaciones vasculares y de los tejidos blandos, HPT secundario e incluso la mortalidad. (3)

Los quelantes de P juegan un papel muy importante en el control del mismo, junto con la restricción dietética. Estos agentes se unen al P en el intestino para prevenir su absorción. Deben administrarse con las comidas de manera proporcional al contenido de P que contengan. (11)

El carbonato de Ca es uno de los productos más utilizados; debe administrarse con las comidas para maximizar el efecto quelante y minimizar la absorción de calcio. La hipercalcemia es el mayor efecto secundario debido al uso de calcio oral con o sin el aporte de vitamina D. El uso prolongado de agentes quelantes de P que contienen Ca se asocia al desarrollo de calcificaciones de las arterias coronarias así como al endurecimiento arterial. (3)

Un agente muy efectivo es el sevelamer, un quelante de fósforo sin aluminio ni calcio que quela el fósforo a nivel del intestino a través del intercambio iónico y la unión al hidrógeno. Estudios han demostrado una disminución en los episodios de hipercalcemia y en la progresión de calcificaciones vasculares y mortalidad de los pacientes en HD comparados con los quelantes a base de Ca. (15)

Debe también prescribirse vitamina D, preferentemente en forma de sus metabolitos activos:  $1(\text{OH})\text{D}_3$  (1-3 mg/24hrs) o  $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$  (10-50 ng/kg/24hrs). Debe vigilarse la calcemia con el fin de prevenir su acción tóxica. En casos de HPT secundario importante pueden administrarse estos fármacos en forma de pulsos intravenosos. Análogos de la vitamina D, tales como el 22-oxa-calcitriol, paricalcitol o doxercalcitriol, son especialmente efectivos en la supresión del HPT, por lo que su uso es cada vez mayor en la práctica clínica. Sólo en caso de HPT incontrolable se considerará la práctica de una paratiroidectomía. (15)

Otra medida es la reducción del aporte dietético de P; en el lactante, es importante utilizar leches de bajo contenido y después limitar la ingestión de productos lácteos y comidas ricas en proteína animal. El consumo de P debe ser equivalente al 100% de la recomendada si la PTH es alta y el P sérico normal y del 80% si éste también se sitúa por arriba de la normalidad. Administrar sales de Ca como quelantes de P con las comidas y tomar en cuenta que el aporte total de Ca no debe superar el 200% del aporte normal de referencia. Asegurar un sustrato suficiente para la producción de  $1,25$  (OH) $_2$  vitamina D, para mantener concentraciones de 25-OH vitamina D superiores a 30 ng/ml mediante la administración de vitamina D $_2$  o D $_3$ . Se recomienda tratar con 2,000UI diarias de vitamina D durante 3 meses si las concentraciones de 25-OH vitamina D están entre 16–30 ng/ml y con 4,000 y 8,000 UI/día por 3 meses para casos de leve 5 -15ng/ml y marcada <5 ng/ml deficiencia de vitamina D. En fases avanzadas de ERC puede ser precisa la administración de 1 alfa derivados de vitamina D para controlar la PTH. No debe administrarse vitamina D o sus derivados en caso de hipercalcemia o hiperfosforemia.

El manejo vía oral o enteral de la ingestión de Ca en niños con ERC es un reto para el médico y nutriólogo. Mientras que un aporte insuficiente de Ca puede causar mineralización esquelética deficiente, una sobrecarga puede asociarse con morbilidad vascular severa. La ingesta adecuada de Ca en la dieta durante la infancia es necesaria para el desarrollo del esqueleto, incluyendo la adquisición de una masa ósea adecuada durante la pubertad. Tanto el consumo insuficiente como excesivo de Ca puede ocurrir en niños con ERC. La absorción intestinal de Ca está cada vez más deteriorada en pacientes con ERC así como la producción endógena de calcitriol (1,25-dihidroxitamina D;  $1,25$  (OH) $_2$ D) pero es fácilmente estimulada por la terapia con vitamina D. El mecanismo homeostático para la regulación del balance de Ca está alterado en niños con ERC estadio 5 y en terapia dialítica.

Sin embargo la terapia con altas dosis de esteroles activos de vitamina D (calcitriol, alfacalcidol) puede aumentar la absorción intestinal. La evidencia sugiere que un balance extremadamente positivo de calcio es el mayor contribuyente a la calcificación de tejidos blandos. (16)

#### Manejos sustitutivos.

Las dos modalidades de tratamiento sustitutivo que pueden recibir los pacientes con ERC son DP y HD. No obstante, el trasplante renal anticipado es el tratamiento de elección en la ERC del niño y adolescente.

En la DP, el intercambio de solutos y fluidos se produce entre la sangre de los capilares peritoneales y la solución de DP introducida en la cavidad peritoneal. Los solutos de bajo peso molecular se transfieren por difusión, bajo un gradiente de concentración o por convección. La ultrafiltración o movimiento de fluidos ocurre a través de poros pequeños y de las acuaporinas 1 y está determinada por la presión osmótica y la presión hidráulica.

Existen varias modalidades de DP las cuales pueden utilizarse de acuerdo a las necesidades de cada paciente tales como Diálisis peritoneal continua ambulatoria, Diálisis peritoneal automática con máquina cicladora, Diálisis peritoneal nocturna intermitente, Diálisis peritoneal continua cíclica y Diálisis peritoneal optimizada.

La prescripción inicial de diálisis es con volúmenes de infusión de 10 a 15 ml/kg/recambio cuando el paciente se encuentra sin datos de descompensación secundarios a la uremia o cuando se inicia el tratamiento dialítico de forma electiva. En condiciones de urgencia y/o en etapas terminales de daño renal es recomendable incrementar el volumen de infusión hasta 40ml/kg/recambio. Se debe aumentar cada 2-3 días, lentamente, hasta alcanzar 50ml/kg/recambio. Lo más conveniente es usar soluciones de glucosa con la concentración más baja posible, tamponadas con bicarbonato, lactato o ambos, en doble cámara, con pH más fisiológico y más biocompatibles. Se deben considerar soluciones con aminoácidos para mejorar el estado nutricional en la proporción 3:1 (glucosa : aminoácido). Al mes de inicio de la diálisis, se realiza test de equilibrio peritoneal, aclaramiento de urea ( $Kt/V$ ) y creatinina y medida de la presión intraperitoneal. Es considerada una diálisis adecuada cuando se consiguen  $Kt/V$  de 2.2 y aclaramiento de creatinina de 60 L/semana/1.73m<sup>2</sup>, ultrafiltración suficiente para evitar sobrecarga cardiocirculatoria, y adecuada nutrición, crecimiento e integración escolar, familiar y social. (2)

La HD juega un rol indiscutible en el tratamiento de la ERC. La HD en niños es utilizada en el 25-50% de los pacientes.

Este intercambio entre la sangre y el líquido de diálisis logra la eliminación de toxinas urémicas y el exceso de líquido del organismo, produciéndose de forma simultánea un equilibrio positivo hacia el paciente de calcio y bicarbonato. Los principios biofísicos en los que se basa son la difusión y la convección, los cuales permiten el paso de solutos y agua a través de una membrana semipermeable.

Para realizar una HD óptima, será preciso corregir el conjunto de alteraciones producidas por la uremia, intentando conseguir la menor morbilidad y mortalidad con una adecuada calidad de vida. Se debe prescribir la dosis de diálisis de una forma individualizada, tomar en cuenta las peculiaridades fisiológicas de los niños como son

su mayor volumen de agua corporal, mayores requerimientos líquidos y de ingestión proteico-calórica para que sea lo más biocompatible posible. (2)

## 5. MARCO DE REFERENCIA

Se ha reportado que la tasa de mortalidad cardiovascular es alta en pacientes pediátricos con diálisis y adultos jóvenes con inicio de ERC en la infancia. Las calcificaciones en el lecho vascular, incluyendo arterias coronarias y válvulas cardíacas son factores de riesgo significativos para enfermedad cardiovascular. La prevalencia de calcificación de arteria coronaria fue reportada de 15 a 20% en niños y en adultos jóvenes con inicio de la ERC en la infancia se encontraron hasta en el 92%. (3)

La administración de altas dosis de vitamina D y quelantes de P que contienen Ca, hipercalcemia, hiperfosfatemia, producto Ca X P elevado, HPT y duración de la diálisis fueron asociados con calcificaciones extra óseas. (15)

La radiografía es un método diagnóstico simple de calcificación, las placas calcificadas y las válvulas cardíacas pueden detectarse por ultrasonograma y ecocardiograma o incluso tomografía.

Existen pocos estudios al respecto realizados en la población pediátrica por lo que la mayor parte de la información proviene de trabajos de investigación realizados en la población adulta.

Meisha Ekim y col. en el 2011 reportaron el caso de un paciente de 17 años de edad con ERC en tratamiento sustitutivo mediante DP ambulatoria de 87 meses de evolución con 4 recambios diarios. Admitido en el hospital por dolor óseo severo y fatiga. Su manejo médico consistía en EPO, hierro, antihipertensivos, calcitriol y calcio como quelante de fosfato con control irregular. Clínicamente pálido y con retraso en el crecimiento, la exploración reveló taquicardia, taquipnea, hipertensión y edema. Laboratorialmente Hb de 5.4 mg/dl, hematocrito 22%, urea 382 mg/dl, creatinina 9.8 mg/dl, albúmina 3.1 g/dl, Ca 10.6 mg/dL, P 8.6 mg/dl, producto Ca X P 91.1 mg/dL, PTH 589 pg/ml y PCR 5.6 mg/dL. Se realizó examen radiológico por el severo dolor en muñecas y tobillos. Se encontró además de la apariencia de osteopenia, calcificaciones en la pared vascular de arterias radial, cubital, tibial posterior y anterior e iliaca. La tomografía computarizada reveló calcificaciones en la válvula mitral, arterias coronarias, aorta, bazo y arterias ilíacas. El paciente se transfirió a HD por falla de ultrafiltración. El tratamiento médico se reorganizó de acuerdo a su clínica y

exámenes de laboratorio, cambiando a quelantes de fosfato libres de calcio, sus molestias disminuyeron y el fósforo disminuyó gradualmente. (17)

La Enfermedad de Bajo Recambio Óseo (LTBD) se asocia con dolor óseo, retraso en el crecimiento, y mayor riesgo de fracturas óseas y calcificaciones extra óseas. Sin embargo, los marcadores séricos tales como PTH y Ca ofrecen una alternativa no invasiva para el diagnóstico de estos pacientes. No se debe considerar un patrón histológico ya que tiene repercusiones relevantes clínicamente (dolor de hueso, calcificaciones extra óseas, pancreatitis, etc.).

En este sentido Ávila Díaz y col. realizaron un estudio en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas y en Hospitales del IMSS México D.F. cuyo objetivo fue utilizar el Ca sérico y PTHi como marcadores séricos en pacientes pediátricos con algún tipo de terapia de reemplazo renal y evaluar las medidas antropométricas.

Se incluyeron 41 niños entre 5-17 años con ERC en tratamiento de diálisis (31 en DP continua ambulatoria y 10 en HD) por al menos 3 meses y que hubieran estado libres de complicaciones con la diálisis durante al menos 30 días antes del estudio. Los pacientes con diabetes y aquellos con paratiroidectomía, trasplante renal, o tratamiento con corticoesteroides, así como pacientes con VIH o hepatitis B seropositividad, fueron excluidos.

Se clasificaron en dos grupos de acuerdo a sus valores de los marcadores séricos:

El grupo 1 incluyó 20 niños (48.8%) [LTBD (+)] con PTH <150 pg/ml, más Ca corregido total >10 mg/dl, y el grupo 2 incluyó 21 niños (51.2%) [LTBD (-)], con PTH  $\geq$ 150 pg/ml, más Ca total corregido  $\leq$ 10 mg/dL.

Los LTBD (+) fueron pacientes más jóvenes ( $11,2 \pm 2,7$  vs  $13,2 \pm 2,4$  años,  $p < 0,01$ ), pero no tuvieron diferencias en cuanto a las puntuaciones Z para la altura. El crecimiento lineal en 6 meses fue inferior al esperado en ambos grupos ( $-0,15 \pm 0,23$  cm/mes), pero la diferencia entre el crecimiento esperado y el observado fue mayor en el grupo LTBD (+) ( $-0,24 \pm 0,14$  vs  $-0,07 \pm 0,28$  cm/mes,  $p < 0,03$ ).

LTBD (+) pacientes también tuvieron una concentración menor de creatinina en suero ( $8,69 \pm 2,75$  vs  $11,19 \pm 3,17$  mg/dl,  $p < 0,01$ ), mayores niveles de aluminio sérico [mediana (rango) de 38,4 (9 -106) vs 28,1 (9-62) mmg L,  $p < 0,05$ ], y la presión arterial sistólica ( $112,0 \pm 10,3$  vs  $125,0 \pm 12,9$  mmHg,  $p < 0,015$ ) y la presión arterial diastólica ( $76,0 \pm 9,7$  vs  $84,5 \pm 8,2$  mmHg,  $p < 0,017$ ). Se observó una correlación significativa entre PTH y FA ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,001$ ), pero no entre PTH y aluminio.

Los resultados muestran que la frecuencia de LTBD estimado por los marcadores bioquímicos en suero es elevada en niños mexicanos sometidos a diálisis, el cual está asociado con algunos índices nutricios y de crecimiento lineal retardado.

La frecuencia de LTBD ha ido en aumento en los últimos años. Cuando los valores de PTH se toman junto con el Ca sérico, la sensibilidad y la especificidad aumentan.

La alta concentración de Ca en el dializado y la contaminación del aluminio pueden estar relacionadas con la alta frecuencia de LTBD. Se recomienda el uso de líquido de diálisis con una concentración baja de Ca en pacientes con LTBD, desafortunadamente no está disponible en México. Los niveles de concentración de aluminio debe mantenerse debajo de 20 mg/L, pero la mayoría de los niños estudiados tenían valores por encima de este límite, probablemente por la contaminación del agua utilizada en el tratamiento. (18)

Existen estudios en población adulta enfocados a establecer prevalencia de HPT, trastornos bioquímicos acompañantes, estudios de las complicaciones cardiovasculares y la morbimortalidad asociada.

Hernández-Díaz y col. en el año 2002 realizaron un estudio prospectivo en el Servicio de Diálisis Peritoneal del Hospital Central Militar de la Ciudad de México del 1 de diciembre de 1999 al 1 de marzo del 2000 cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de HPT secundario en pacientes con ERC terminal tratados con DP y establecer el trastorno electrolítico más frecuente.

Se incluyeron 20 pacientes, 13 del sexo femenino y 7 del sexo masculino. La edad promedio fue de 59 años y el tiempo promedio diálisis fue de 14 meses. En todos los pacientes se determinó PTHi por radioinmunoensayo, Ca, P, FA y producto Ca X P. Se corrigió el valor de Ca sérico de acuerdo con las cifras de albúmina. La prevalencia de HPT secundario fue de 30%, con PTHi promedio de 362.8pg/dl. El 70% tuvieron concentraciones de PTHi menores de tres veces el valor normal, siendo su valor promedio de 111.2pg/dl por lo que se consideró que este grupo no presentaba HPT con significado clínico.

Una vez establecido el diagnóstico de HPT secundario en base a niveles de PTHi, en estos pacientes los valores de Ca fueron 9.4mg/dl, P 6.3mg/dl y FA 308.3mg/dl. El producto Ca X P fue de 58. En los pacientes sin HPT secundario el valor promedio de Ca fue de 9.5mg/dl, P 5.8mg/dl y FA 120.24mg/dl. El producto Ca X P fue de 54.

En el HTP secundario de los pacientes con ERC los factores etiológicos que tienen mayor importancia son los trastornos del Ca y P. En el estudio la hipocalcemia fue poco frecuente pero la hiperfosfatemia fue común, las causas más frecuentes se

deben a una falta en el apego a una dieta con restricción de P, empleo inadecuado de agentes fijadores de P, uso de derivados de la vitamina D y diálisis insuficiente. En el estudio las medidas para el manejo de la hiperfosfatemia fue una dieta con 500 mg de P en 24 horas, carbonato de Ca 2g en 24 horas y DP. Los resultados sugieren que el HPT secundario es un trastorno frecuente en la población con ERC en fase sustitutiva tratados con DP. La hiperfosfatemia es el desequilibrio electrolítico más frecuente y el factor principal en la etiología del HPT secundario. (19)

La mortalidad cardiovascular es la principal causa de defunciones en los pacientes en HD la cual puede ser 20 veces mayor que en la población general. Hay dos tipos de calcificaciones, la aterosclerosis común con calcificaciones irregulares en la íntima y la esclerosis media con calcificaciones lineales en la capa media relacionadas con alteraciones en el metabolismo mineral que es un proceso celular activo similar a la formación de hueso. Las células de musculo liso vascular pueden diferenciarse a osteoblastos ante diferentes estímulos, uno de los cuáles puede ser la hiperfosfatemia. Las calcificaciones de la capa media han sido diferenciadas de las de la íntima por medio de radiografías simples en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 asociándose con las causas de mortalidad cardiovascular. Ya ha sido demostrado que el carbonato de Ca y el acetato de Ca se asocian con progresión de las calcificaciones vasculares, un fenómeno que puede ser atenuado por un ligador de P que no incremente las concentraciones de Ca.

Adragao y col. en Portugal, publicaron en el 2004 un artículo cuyo principal objetivo fue estudiar y evaluar la utilidad de una clasificación de calcificaciones vasculares basada en radiografías simples para la predicción de la mortalidad cardiovascular en pacientes en HD y correlacionar esta calificación con hospitalizaciones, mortalidad, presión arterial, Ca, P, producto Ca X P e HPT.

Fue un estudio observacional, prospectivo, de un solo centro de estudio de una cohorte de pacientes prevalentes tratados con HD.

La población de estudio estuvo constituida por 123 pacientes, 75 hombres y 48 mujeres sin paratiroidectomía previa, edad media de 62 +/-14 años y duración media en HD de 46.5 +/-52 meses. Durante un periodo de 37 meses, 36 pacientes murieron y uno recibió un trasplante renal, la media de seguimiento fue de 32 +/-9 meses.

El objetivo principal de valoración después de 37 meses fue la mortalidad cardiovascular y secundariamente hospitalizaciones cardiovasculares, eventos cardiovasculares fatales y no fatales, y el diagnóstico de enfermedad vascular (enfermedad de la arteria coronaria, cerebral y periférica).



Ca, P, Hb, albúmina y Kt/V fueron evaluados cada mes y la PTH y albúmina cada 3 meses, en los 6 meses que precedieron a la evaluación de la calificación de las calcificaciones.

La calificación de las calcificaciones se evaluó durante 4 meses y marcó el inicio del estudio para cada paciente, utilizando radiografías simples de pelvis y de manos. Las radiografías de pelvis y manos fueron divididas en 4 cuadrantes y la presencia de calcificaciones lineales en cada sección se contó como 1 y la ausencia como 0. La calificación final fue la suma de las secciones con valores de 0 a 8. Las calcificaciones vasculares fueron evaluadas sólo en arterias musculares: iliaca, femoral, radial y digital. El análisis de las radiografías fue hecho por un médico experimentado que desconocía el estado de los pacientes. Sólo calcificaciones lineales con o sin calcificaciones irregulares, fueron consideradas para la puntuación final. Calcificaciones en parche aisladas que pueden estar asociadas con calcificación de la íntima no fueron consideradas porque pueden ser confundidas con otros tipos de calcificaciones extravasculares.

Durante el periodo de observación se registraron 17 defunciones cardiovasculares, 28 pacientes requirieron de hospitalizaciones por causas cardiovasculares y 32 sufrieron eventos cardiovasculares fatales y no fatales. Al inicio del estudio, la enfermedad vascular clínica se diagnosticó en 36 pacientes (29%); enfermedad arterial coronaria en 32 (13%) y enfermedad vascular cerebral en 6 pacientes (5%). Al final del seguimiento, la enfermedad coronaria se diagnosticó en 43 pacientes (35%), la arterial periférica en 33 pacientes (27%) y la vascular cerebral en 16 (13%) y en general la enfermedad vascular en 61 pacientes (50%). La muerte asociada con enfermedad coronaria se registró en 12 pacientes, con enfermedad arterial periférica en 3 y cerebral en 2. Las hospitalizaciones por enfermedad vascular coronaria se presentaron en 14 pacientes, periférica en 12 y cerebral en 3 pacientes.

La distribución anatómica de las calcificaciones fue la siguiente: Iliacas 75 pacientes (61%), femoral 74 pacientes (60%) radiales 45 pacientes (37%) y digitales 6 (5%). Las puntuaciones fueron las siguientes: 0 en 31 pacientes (25.2%) 1 en 8 pacientes (6.5%) 2 en 19 (15.4%), 3 en 2 pacientes (1.6%), 4 en 25 (20.3%), 5 en ocho (6.5%), 6 en 26 (21.1%), 7 en ninguno y 8 en 4 pacientes (3.3%). Mediante el análisis de los resultados, las puntuaciones de las cuatro regiones anatómicas mostró una relación similar con la mortalidad cardiovascular, e identificó un punto de corte >3 asociado con mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares.

Las concentraciones de Ca fueron asociados de forma independiente con calcificaciones iliacas ( $p=0.03$ ) y con enfermedad arterial periférica ( $p=0.01$ ), los valores de P fueron asociados con enfermedad arterial coronaria ( $p=0.01$ ) y los de

PTH no se correlacionaron con calcificaciones cardiovasculares o enfermedad cardiovascular.

En resumen, esta calificación vascular se asoció independientemente con la enfermedad arterial coronaria, enfermedad arterial periférica y enfermedad vascular presente al final del seguimiento. Una puntuación de calcificación vascular  $>3$  fue un predictor independiente de mortalidad cardiovascular, hospitalización cardiovascular y eventos cardiovasculares mortales o no mortales

El uso de las radiografías de hueso para el diagnóstico ya ha sido sugerido en las guías de práctica clínica de KDOQI. En esta calificación, las calcificaciones vasculares fueron evaluadas sólo en arterias musculares: iliaca, femoral, radial y digital. El objetivo fue tener una herramienta simple para la evaluación de arterias periféricas musculares calcificadas. Este método para calificar las calcificaciones es una herramienta simple, fácil de usar por doctores sin asistencia de un radiólogo y puede ayudar a identificar pacientes con alto riesgo cardiovascular. (20)

Moldovan y cols. en el 2011 publicaron un estudio transversal en una cohorte de pacientes seleccionados al azar tratados con HD en el Centro de Diálisis Nefromed, Cluj-Napoca, Rumanía cuyo objetivo principal fue analizar la relación entre calcificaciones vasculares y osteodistrofia renal mediante radiografías para el diagnóstico. Los objetivos secundarios fueron evaluar la prevalencia de osteodistrofia renal y calcificaciones vasculares, así como la relación entre las calcificaciones vasculares y varias características clínicas y bioquímicas.

Los criterios de elección fueron tiempo en diálisis mayor a 6 meses, edad  $>18$  años y consentimiento para la toma de placas radiográficas. Los criterios de exclusión fueron paratiroidectomía previa, trasplante renal previo y antecedente en enfermedad ósea conocida. Se realizó una puntuación de 0 a 8 donde cero es sin calcificación y 8 es calcificación bilateral de todas las arterias. Todos los pacientes recibieron carbonato de Ca o acetato de Ca como ligadores de P y vitamina D (calcitriol). Las muestras sanguíneas para la evaluación bioquímica fueron tomadas antes de la sesión de HD. Las radiografías simples de manos y pelvis evaluaron todas las anomalías óseas así como las calcificaciones vasculares. La osteodistrofia renal se definió basados en los siguientes criterios diagnósticos: erosiones subperiósticas localizadas en el borde radial de la falange media de los dedos índice y largo y en el cuello del fémur; resorción de las falanges terminales (acroosteolisis); erosiones del hueso yuxta articular alrededor de las articulaciones metacarpo-falángicas como pequeños defectos lúcidos (quistes); resorción del hueso subcondral de las articulaciones sacro

iliacas y púbicas con un amplio e irregular espacio articular y a veces subluxación de articulaciones verticales; entesopatía erosiva y tumores pardos.

Se evaluaron las arterias digitales y radiales en manos y vasos iliacos y femorales en pelvis. La puntuación de Adragao se utilizó para las calcificaciones vasculares. Los hallazgos radiográficos fueron evaluados por 2 médicos, un radiólogo y un nefrólogo, ambos cegados a los datos clínicos y laboratoriales. Se determinó el Ca, P, FA, PTH, urea, albumina y PCR.

La cohorte consistió en 81 pacientes, 35 mujeres y 46 hombres. 72 pacientes fueron tratados con sales de calcio y 43 pacientes con compuestos de vitamina D. Las erosiones óseas subperiósticas fueron el principal hallazgo radiológico en 22 pacientes. La acroosteólisis fue encontrada en 10 pacientes. Otros cambios óseos fueron erosiones en huesos metacarpianos, quistes estiloides carpales, metacarpales, cubitales y radiales, fracturas recientes y antiguas, prótesis de cadera, quistes pélvicos subcondrales, esclerosis subcondral, osteoporosis crónica, erosiones y ampliación articular sacro ilíaca y púbica. Las calcificaciones vasculares fueron encontradas en arteria radial 42 pacientes (31 bilaterales), arterias digitales 19 pacientes (19 bilaterales), arteria iliaca 44 pacientes (38 bilateral) y arteria femoral 41 pacientes (38 bilateral). Los estadios fueron los siguientes: 0 en 24 pacientes, 1 en 6 pacientes, 2 en 12 pacientes, 3 en 3 pacientes, 4 en 7 pacientes, 5 en 3 pacientes 6 en 9 pacientes, 7 en un paciente y 8 en 16 pacientes.

Los pacientes se dividieron en 2 grupos con y sin calcificaciones vasculares. El grupo con calcificaciones incluyó 45 pacientes con osteodistrofia renal y 12 sin osteodistrofia. En el grupo sin calcificaciones, se incluyeron 12 pacientes con osteodistrofia renal y 12 sin osteodistrofia. Se encontró una relación significativa entre la presencia de signos radiológicos de osteodistrofia renal y calcificaciones vasculares. También se dividió a la población en grupos con y sin osteodistrofia renal, para comparar la media de estadio de las calcificaciones vasculares y los pacientes con osteodistrofia renal tuvieron una media más alta de calcificaciones vasculares. ( $p=0.02$ )

En el análisis univariado, la presencia de calcificaciones vasculares se asoció con niveles altos de Ca, P, FA y un producto Ca X P alto.

El estudio demostró que hay un vínculo entre la enfermedad ósea y vascular. La presencia y severidad de calcificaciones vasculares fueron significativamente relacionadas con la aparición de osteodistrofia renal. La mayoría de los cambios radiográficos consistieron en osteítis fibrosa quística, secundaria a HPT secundario. Se observó que niveles séricos altos de Ca, P, producto Ca X P y FA se asociaron con calcificaciones vasculares. El análisis multivariado reveló que la osteodistrofia renal

( $p=0.029$  OR=7.704) y el tratamiento oral con sales de Ca ( $p=0.04$  OR=1.006) son factores de riesgo para calcificaciones vasculares. (14)

En el mismo sentido, Rodríguez García y col. en 2009 publicaron los resultados de un estudio realizado en 193 pacientes en HD 121 hombres y 72 mujeres de un total de 258 pacientes de 7 unidades de hemodiálisis en Asturias España seguidos por 2 años. La edad media fue de 64 +/-14 para hombres y 68 +/-13 para mujeres, la media en HD fue de 3.1 +/- 3.6 años.

Las calcificaciones vasculares se diagnosticaron con estudios de rayos X en columna torácica, lumbar, pelvis y mano, el análisis fue hecho en grupos de arterias en tres tipos de acuerdo a su tamaño y constituyente predominante de túnica media: Arterias grandes o elásticas (aorta e iliacas), medias (femoral, uterina/espermática y radial) y pequeñas (arco palmar y digital).

Los pacientes fueron seguidos prospectivamente por 2 años, la prevalencia de calcificaciones aórticas y fracturas vertebrales fue comparada con la población general. Basados en el calibre de las arterias, la prevalencia de calcificaciones vasculares fue de 86.4% en las de grande calibre, 70.5% en las de mediano y 20.2% en las de pequeño. La prevalencia de calcificaciones aórticas fue mayor en pacientes en HD que en la población general (79% contra 37.5%) con un valor de  $p<0.001$ . Al igual que por género entre pacientes en HD y población general ( $p<0.001$ )

La media de Ca, P, producto Ca X P, PTH e ingestión de calcitriol, Ca o ligadores de P, corticoides y otras terapias no fueron significativamente asociadas con la prevalencia de ningún tipo de calcificaciones vasculares. Del resto de los factores analizados, sólo la edad, el tiempo en HD y el tiempo total de cualquier terapia sustitutiva y diabetes fueron positiva y significativamente asociados con una alta prevalencia de calcificaciones vasculares.

La prevalencia de calcificaciones vasculares severas fue de 63.6% y 70.7% en arterias de gran calibre, 55.6% en mediano calibre y 14.1% en pequeño calibre y no hubo asociación entre la severidad de las calcificaciones vasculares y los parámetros bioquímicos ni las dosis de medicamentos recibidos. En arterias de grande y mediano calibre, las concentraciones altas de Hb se asociaron con menor prevalencia de calcificaciones severas.

Las calcificaciones vasculares en arterias de mediano calibre fueron estadísticamente significativas y asociadas positivamente con una alta tasa de prevalencia de fracturas vertebrales, pero no hubo relación entre las calcificaciones y las fracturas osteoporóticas periféricas.

Después de 2 años de seguimiento, 25 mujeres (34.7%) y 39 hombres (32.2%) murieron. En hombres no hubo asociación significativa entre las calcificaciones vasculares y la mortalidad. En contraste, 93.3% de las mujeres que murieron tenían calcificaciones vasculares severas en al menos una de las áreas estudiadas. Cuando se midió la PTH, el Ca y la ingesta de calcitriol se observó un comportamiento similar pero sólo en calcificaciones vasculares severas que fueron asociadas independientemente con mortalidad. (13)

Por otra parte, los pacientes que requieren diálisis a menudo desarrollan anemia, estudios han mostrado que niveles de Hb <11g/dl se asocian con un aumento en la morbilidad y mortalidad. La anemia se produce por déficit de EPO, deficiencia de hierro, infección, desnutrición, inflamación e HPT secundario. Para evaluar la asociación entre hiperparatiroidismo y anemia en niños con HD se realizó un estudio transversal, cuya hipótesis fue que el grado de hiperparatiroidismo secundario se asocia con disminución en la concentración de Hb.

En este sentido Lorie B. Smith y col. en 2010 en Johns Hopkins University School of Medicine USA, estudiaron los parámetros clínicos y demográficos en pacientes menores de 18 años de edad que se mantuvieron con HD en el hospital durante el periodo de octubre, noviembre y diciembre del 2011, que contaban con medición de albúmina, Hb, P, Ca, peso, dosis de EPO y BUN ureico pre y post diálisis.

Entre los pacientes con los 3 niveles de PTH medidos, 18.2% tuvieron niveles que incrementaron con el tiempo, 21.6% disminuyeron con el tiempo y 60.2% incrementaron y después disminuyeron, disminuyeron y después incrementaron. Las metas de Hb se alcanzaron en 58%, 61% y 64% de los pacientes, en octubre, noviembre y diciembre. Cuando los valores de Hb se promediaron el 62% alcanzó la meta, la dosis media de EPO fue de 129 U/kg/ semana, menor que en pacientes que no cumplieron la meta.

No hubo asociación entre las concentraciones de PTH y la meta de Hb >11g/dL, sin embargo, albúmina sérica >3.5g se asoció fuertemente con el hecho de alcanzar la meta de la Hb.

Está bien establecido que la anemia no tratada disminuye la calidad de vida, altera la función cardíaca y la capacidad de ejercitarse, así como también incrementa la mortalidad en pacientes tratados con diálisis. Identificar los factores que contribuyen a la anemia en niños con diálisis podría impactar en la morbilidad y mortalidad asociada

en estos pacientes. Muchos estudios han identificado hiperparatiroidismo secundario como un factor en adultos tratados con diálisis. En el estudio se pensó que niveles altos de PTH se asociarían con fracaso para alcanzar la meta de Hb >11g/dL, sin embargo no se encontró una relación estadísticamente significativa entre la concentración de PTH y el hecho de alcanzar las metas de Hb.

La falta de una asociación estadísticamente significativa entre las cifras de PTH intacta y la anemia en este estudio no excluye la posibilidad de que el HPT secundario contribuye a anemia, y no disminuye la importancia de tratar el HPT secundario en estos pacientes. (21)

Civilibal y col. realizaron un estudio en Turkia, en el 2006, donde evaluaron la prevalencia de calcificaciones coronarias en pacientes con ERC. Utilizaron tomografía computarizada multidetector en espiral (MDCT), ecocardiografía y ultrasonido de alta resolución de carótida y braquial para detectar la presencia de calcificaciones coronarias y sus factores predisponentes, en 53 niños con ERC (15 en hemodiálisis, 24 en diálisis peritoneal y 14 en receptores de trasplante renal). Las calcificaciones coronarias estuvieron presentes en el 15% de los pacientes (3 en HD, 3 en DP y 2 receptores de TR). La edad media de los pacientes con calcificaciones coronarias fue de 16.4 años (rango 11 – 21 años). La media del score de calcificaciones coronarias fue de 101.3, de acuerdo al método de Agatston. Los pacientes con calcificaciones coronarias tuvieron mayor duración en diálisis, mayores niveles de fósforo, producto CaxP, PTH, vitamina B12, cantidad acumulativa de quelantes de fósforo a base de calcio e ingesta de calcitriol; además tuvieron menores niveles de hemoglobina.

El engrosamiento sistólico del septum intraventricular fue significativamente mayor, el engrosamiento relativo de la pared tendió a ser mayor, y las dilataciones tuvieron menor frecuencia en aquellos con calcificaciones coronarias, sin llegar a ser significativo. Un análisis de regresión logística reveló que el fósforo sérico y la exposición acumulativa de quelantes de fósforo a base de calcio, fueron los predictores independientes más significativos para el desarrollo de calcificaciones coronarias. Estos resultados indican que incluso los adolescentes y niños con ERC pueden tener calcificaciones coronarias. Concluyeron que el metabolismo alterado de los iones divalentes es el factor principal en la formación de calcificaciones coronarias en este grupo de edad. (23)

Schroff y col. realizaron un estudio en el hospital pediátrico en Birminham, Reino Unido, en donde estudiaron la asociación entre los niveles de PTH intacta y su manejo en la función y estructura vascular en 85 niños, de edades entre 5 a 18 años,

quienes recibieron diálisis por 6 meses. Se compararon con un grupo control, los pacientes en diálisis presentaron engrosamiento en íntima-media de carótida y aumento en la velocidad onda de pulso. Todas las medidas vasculares se correlacionaron positivamente con los niveles séricos de fósforo, mientras que el engrosamiento íntima-media de carótidas y el score de las calcificaciones cardiacas también se correlacionaron con los niveles de PTH intacta. Los pacientes con niveles promedio de PTH intacta menores a dos veces el límite superior normal, tuvieron mediciones vasculares comparables al grupo control, pero aquellos con niveles de PTH mayores tuvieron mayor engrosamiento de íntima-media de carótidas y mayor frecuencia de calcificaciones cardiacas que los controles. Hubo una fuerte correlación dosis dependiente entre niveles de vitamina D y mediciones vasculares; la ingesta de calcio derivado de quelantes de fósforo se correlacionó débilmente con el engrosamiento carotídeo. En conclusión, tanto los niveles de pTH intacta como la administración de vitamina D están asociados con daño vascular y calcificaciones en niños en diálisis (24)

## **6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La ERC y el estado urémico se caracterizan por la acumulación de sustancias que normalmente se excretan o metabolizan en el riñón y la carencia de los que se sintetizan como la eritropoyetina o el calcitriol.

En la ERC existe disminución de la excreción de P lo que conlleva su retención y aumento en plasma, esto provoca disminución de la calcemia, y aumento de la secreción de PTH para incrementar la excreción de P. Con la pérdida progresiva de función renal la retención de P continúa a pesar de la concentración elevada de PTH, provocando un estado de HPT persistente. Además el metabolismo de la vitamina D está íntimamente ligado al riñón, la hidroxilación final a 1,25 hidroxivitamina D (calcitriol) que es el metabolito activo de la vitamina D se realiza en el túbulo proximal gracias a la enzima 1-hidroxilasa, disminuida en la ERC.

En la población pediátrica el balance de Ca permanece marcadamente positivo para asegurar el crecimiento somático y la mineralización ósea. La ERC supone un cambio en estos dos procesos llevando a la situación de osteodistrofia que determina alteración en la homeostasis mineral e HPT secundario, insuficiencia en 1-25 vitamina D y fallo en el crecimiento en adición a enfermedad extra esquelética.

Existen pocos estudios que reporten prevalencia de calcificaciones vasculares en la población pediátrica. El diagnóstico temprano de calcificaciones y la identificación de la causa, puede reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con ERC. Por el alto riesgo de mortalidad, en pacientes con calcificaciones vasculares debemos realizar un seguimiento cuidadoso en busca de enfermedades cardiovasculares, mejores técnicas de diálisis, educación dietética y quelantes de P, evitar balance positivo de Ca y calibrar el uso de vitamina D.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la prevalencia de calcificaciones vasculares y alteraciones del metabolismo óseo-mineral en pacientes pediátricos con ERC terminal en tratamiento sustitutivo en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO?



## **7. JUSTIFICACION**

### **Magnitud del Problema**

La incidencia de enfermedad renal en etapa terminal es aproximadamente de 1-3 niños por millón en la población total. En el registro norteamericano, esa estimación en niños (0-19 años), ajustada para edad y raza, es en promedio de 11 por millón, con predominio en la raza negra. En América Latina, la incidencia de ERC tiene un amplio rango de 2,8 – 5,8 casos nuevos por millón de habitantes menores de 15 años.

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en los pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento dialítico. La mortalidad cardiovascular de los pacientes en diálisis, ajustada a la edad, es casi 30 veces mayor que la de la población general. En la edad pediátrica, en la que la mortalidad cardiovascular de la población general es baja, 25% de los niños y jóvenes con enfermedad renal terminal mueren por una enfermedad cardiovascular.

### **Trascendencia**

El estudio de las alteraciones bioquímicas y la presencia de calcificaciones vasculares en los pacientes con enfermedad renal crónica que se encuentran en tratamiento sustitutivo, sería el punto de partida para disminuir el alto riesgo de mortalidad cardiovascular en dichos pacientes, tanto a largo como a corto plazo, mejorando incluso su calidad de vida, logrando éste vital objetivo tan sólo con un adecuado control bioquímico.

### **Vulnerabilidad**

Actualmente existe desconocimiento acerca del estado cardiovascular, presencia de calcificaciones vasculares o alteraciones bioquímicas de los pacientes pediátricos con ERC terminal por lo que el estudio del estado óseo-mineral y la presencia de calcificaciones vasculares permitirá orientar las conductas para la prevención y tratamiento integral de la enfermedad así como para actuar sobre los factores de riesgo que influyen en la mortalidad de los pacientes.

### **Factibilidad.**

La UMAE Hospital de Pediatría CMNO es una unidad médica en la que se cuenta con el servicio de Nefrología pediátrica en donde se atienden pacientes con ERC en etapa terminal con tratamiento sustitutivo de la función renal en ambas

modalidades: diálisis peritoneal y hemodiálisis. Además se cuenta con el servicio de laboratorio y gabinete necesarios para la realización de la investigación.

## **8. OBJETIVOS**

### **8.1 OBJETIVO GENERAL.**

Determinar la prevalencia de calcificaciones vasculares y alteraciones del metabolismo óseo-mineral en pacientes pediátricos con ERC terminal en tratamiento sustitutivo en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

### **8.2 OBJETIVOS PARTICULARES.**

- Determinar la prevalencia de calcificaciones vasculares en manos y pelvis.
- Establecer la prevalencia de alteraciones bioquímicas séricas de Ca, P, Mg, producto Ca x P, PTH, CO2 total, albúmina y Hb.
- Evaluar la asociación entre trastornos de talla con alteraciones del metabolismo óseo mineral.
- Establecer la asociación entre el tipo de manejo sustitutivo con alteraciones del metabolismo óseo mineral.

## **9. HIPOTESIS**

Por ser un estudio transversal no requiere hipótesis.

## **10. DISEÑO**

Transversal analítico.

## **11. MATERIAL Y METODO**

### **11.1 UNIVERSO DE ESTUDIO**

Pacientes pediátricos atendidos en el servicio de Nefrología Pediátrica, con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica Terminal en manejo sustitutivo, en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

### **11.2 MUESTRA**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica Terminal de cualquier etiología con tratamiento sustitutivo de la función renal, siendo los pacientes divididos en dos grupos: Grupo A pacientes con tratamiento sustitutivo modalidad de hemodiálisis, Grupo B pacientes con tratamiento sustitutivo en modalidad de diálisis peritoneal.

### **11.2.1 CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Tamaño de muestra probabilístico.

Para el cálculo de muestra se empleó el paquete Epi - Info 6, empleando una fórmula para encuesta poblacional, con población finita de 140 pacientes, con una prevalencia del 20% en la población pediátrica de referencia, y un peor resultado del 10%, con un nivel de confianza del 99.99 de 134 pacientes.

## **11.3 CRITERIOS DE SELECCION**

### **11.3.1 CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes pediátricos de 1 mes a 17 años de edad con diagnóstico de ERC terminal.
- Pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis.
- Pacientes cuyo familiar o tutor quienes aceptaron mediante la firma de hoja de consentimiento informado la toma de exámenes de laboratorio y placas de rayos X de pelvis y manos.

### **11.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes con enfermedad ósea diagnosticada previamente.
- Pacientes con paratiroidectomía previa.
- Pacientes con trasplante renal previo.

### **11.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACION**

- Pacientes que decidieran abandonar el estudio.
- Pacientes que fueran trasladados a otra unidad hospitalaria.
- Pacientes que no contaran con expediente clínico completo.

## **11.4 DEFINICION DE VARIABLES.**

### **11.4.1 Variables dependientes**

**Calcificación vascular:** Proceso celular activo similar a la formación de hueso. Esclerosis de la media con calcificaciones lineares en la media relacionadas con alteraciones en el metabolismo mineral. Las células musculares vasculares pueden diferenciarse en osteoblastos ante diversos estímulos como la hiperfosfatemia. Se

consideró presente cuando existieran calcificaciones visibles en la Rx de mano y/o pelvis y ausente cuando no se apreciaran calcificaciones en la Rx de mano y/o pelvis.

**Calcificaciones vasculares en el área de mano:** La presencia de calcificaciones en mano se determinó mediante la radiografía anteroposterior de ambas manos las cuales se dividieron por una línea horizontal sobre el límite superior del hueso metacarpo. La presencia de calcificaciones en cada sección se contó como 1 punto y su ausencia como 0, pudiendo calificarse de 0 a 4. Las calcificaciones se evaluaron en arterias musculares radiales y digitales. Sólo calcificaciones lineales, con o sin calcificaciones irregulares, fueron consideradas para la puntuación final.

**Calcificaciones vasculares en el área de pelvis:** la presencia de calcificaciones en pelvis se determinó mediante la radiografía anteroposterior de pelvis, se dividió en 4 secciones por 2 líneas, una horizontal sobre el límite superior de ambas cabezas femorales y otra línea vertical a la mitad de la columna vertebral. La presencia de calcificaciones en cada sección se contó como 1 punto y su ausencia como 0, pudiendo calificarse de 0 a 4. Las calcificaciones se evaluaron en arterias musculares iliaca y femoral. Sólo calcificaciones lineales, con o sin calcificaciones irregulares, fueron consideradas para la puntuación final.

**Alteraciones del metabolismo óseo-mineral:** presencia de alteraciones en los resultados de laboratorio en las concentraciones séricas de Ca, P, producto Ca X P, FA, CO<sub>2</sub> total, PTH y Hb.

**Hipocalcemia, calcio corregido:** El Ca sérico total corregido debe mantenerse dentro del intervalo 8.8 a 9.7 mg/dl (2.20-2.37 mmol/L). Se consideró hipocalcemia cuando el Ca sérico estuvo por debajo de 8.8mg/dl (2.20mmol/L).

**Hiperfosfatemia:** El P sérico debe mantenerse dentro del intervalo 4 a 6 mg/dL en pacientes menores de 12 años, y entre 3.5-5.5 mg/dL en mayores de 12 años. Se consideró hiperfosfatemia cuando el P sérico estuvo por arriba de los niveles esperados para su edad.

**Producto calcio fósforo:** El producto Ca X P en sangre debe mantenerse  $\leq 55$  mg/dl. Se consideró alterado cuando se encontró por arriba de 55mg/dl.

**Fosfatasa alcalina:** Las concentraciones de FA normales para la edad son, de 1 a 5 años, 100-350 UI, de 6 a 12 años 60–450 UI y de 13 a 20 años 40-180 UI, cualquier cifra por arriba de las antes mencionadas con respecto a la edad se consideró un incremento en la FA.

**Anemia:** Las cifras para definir anemia fueron niveles de hemoglobina en pacientes de 0.5 a 5 años, menor de 11 g/dL, de 6 a 12 años, menor de 11.5 g/dL y en mayores de 13 años, menor de 12 g/dL.

**Albúmina:** La concentración normal en la sangre oscila entre 3.5 a 5.0 g/dl y supone un 54.31% de la proteína plasmática. Concentraciones por debajo de 3.5g/dl fueron considerados hipoalbuminemia.

**Hormona paratiroidea:** La PTH es el regulador más importante del metabolismo del Ca. Fueron considerados concentraciones normales de PTHi entre 160-715 pg/mL, realizando su estudio por método de radioinmunoensayo.

#### 11.4.2 Variable independiente

**Modalidad de tratamiento:** Las dos modalidades de tratamiento sustitutivo que pueden recibir los pacientes con ERC terminal son DP y HD.

#### 11.4.3 Variables Intervinientes

**Tiempo de diagnóstico:** Se midió como la cantidad de meses que han transcurrido desde que se realizó el diagnóstico de enfermedad renal hasta el momento del ingreso del paciente al estudio.

**Edad:** Tiempo transcurrido en años a partir del nacimiento de un individuo.

**Talla:** Medida en centímetros de la estatura de una persona.

**Talla puntuación Z:** (valor observado, valor de la mediana de referencia/desviación estándar de la población de referencia) muestra la cantidad de desviaciones estándar que se aleja un valor del promedio con respecto a la talla, tiene signo positivo por encima del mismo y negativo por debajo

**Género:** El sexo biológico con el que se nace, sea masculino o femenino en la especie humana.

**Tratamiento indicado con carbonato de calcio:** Carbonato de Ca es un quelante de P que puede ser utilizado en los pacientes con ERC para lograr una mejor reducción de los niveles de P. Se consideró como presente cuando le era administrado al paciente y ausente cuando el paciente no lo estuviera recibiendo al momento del ingreso del paciente al estudio.

**Tratamiento indicado con vitamina D:** La suplementación con vitamina D es necesaria en los pacientes con ERC de acuerdo a los niveles séricos de Ca, P, FA y PTH. Se consideró como presente cuando le era administrado al paciente o ausente si el paciente no lo tenía indicado al momento del ingreso al estudio.

#### 11.5 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION	METODO ESTADISTICO
Calcificación vascular	0. Ausente 1. Presente	Nominal	Frecuencia Porcentaje
Calcificaciones vasculares en mano	Intensidad en grados 0, 1, 2, 3, 4	Ordinal	Frecuencia Porcentaje
Calcificaciones vasculares en pelvis	Intensidad en grados 0, 1, 2, 3, 4	Ordinal	Frecuencia Porcentaje
Hipocalcemia Ca corregido	1. Presente 2. Ausente	Nominal	Frecuencia Porcentaje
Hiperfosfatemia	1. Presente 2. Ausente	Nominal	Frecuencia Porcentaje
Producto Ca X P > 55	1. Presente 2. Ausente	Nominal	Frecuencia Porcentaje
Incremento FA	1. Presente 2. Ausente	Nominal	Frecuencia Porcentaje
Anemia	1. Presente 2. Ausente	Nominal	Frecuencia Porcentaje
Hipoalbuminemia	1. Presente 2. Ausente	Nominal	Frecuencia Porcentaje
PTH	1. Normal 2. Alta 3. Baja	Nominal	Frecuencia Porcentaje
Tiempo en tratamiento sustitutivo	Meses	Intervalo	Media Desviación estándar
Tiempo de diagnóstico	Meses	Intervalo	Media Desviación estándar
Modalidad de tratamiento	1. Diálisis 2. Hemodiálisis	Nominal	Frecuencia Porcentaje
Edad	En años	Intervalos	Media

			Desviación estándar
Talla	En cm En puntuación Z	Intervalos	Media Desviación estándar
Género	1. Masculino 2. Femenino	Nominal	Frecuencia Porcentaje
Tratamiento indicado con carbonato de Ca	1. Presente 2. Ausente	Nominal	Frecuencia Porcentaje
Tratamiento indicado con vitamina D	1. Debajo de rango farmacológico 2. En rango farmacológico 3. Arriba de rango farmacológico 4. Ausente	Nominal	Frecuencia Porcentaje

### 11.6 DESCRIPCION DE PROCEDIMIENTOS

El estudio se realizó en el servicio de nefrología pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

Se realizó una base de datos con el registro de todos los pacientes con ERC en tratamiento sustitutivo en DP y HD.

Se le explicó al paciente y al padre o tutor en qué consistía el estudio y se le pidió la firma de la hoja de consentimiento informado.

Se pidieron los expedientes de cada uno de los pacientes en el archivo clínico en búsqueda de los resultados de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral de las variables de estudio reportados por el laboratorio y se realizó un promedio de sus concentraciones reportadas en el último año.

Los estudios radiográficos se realizaron en el Departamento de Imagenología de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO mediante un equipo de Rayos X digital Philips Optimus 50, a una distancia foco-placa de un metro.

La valoración fue realizada por un solo médico radiólogo para todos los pacientes, el cual no conoció los valores de laboratorio ni las características clínicas del paciente.

Su evaluación nos fue referida en un informe por escrito, respecto al hallazgo de calcificaciones vasculares en los tejidos blandos de pelvis y manos.

Las radiografías de pelvis y manos se dividieron en 4 cuadrantes y la presencia de calcificación lineal o irregular, en cada sección o cuadrante, se le dió un valor de 1; a su ausencia un valor de 0. La calificación final, por lo tanto consistió en un valor que osciló de 0 a 8.

Los estudios radiográficos incluyeron:

Radiografía comparativa anteroposterior de ambas manos: se trazó una línea horizontal que pasara transversal al eje de las manos, pasando por arriba del límite superior de los carpos y una línea vertical, entre éstas.

Radiografía anteroposterior de pelvis ósea: se dividió también en 4 cuadrantes. Se trazó una línea vertical en línea media vertebral y otra transversal que pasara por arriba de ambas cabezas femorales.

Los resultados fueron capturados en la hoja de recolección de datos de cada paciente por parte del investigador principal, para posteriormente ser vaciados a la base de datos de Excel y proceder al análisis estadístico.

## 11.8 CALENDARIO

2013	MZO	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB
Elaboración y autorización del proyecto.												
Realización del estudio												
Recolección de datos												
Procesamiento y análisis de resultados												
Elaboración de informe final.												
Presentación de resultados.												

## 11.9 RECURSOS

### 11.9.1 Recursos humanos

#### **Investigador Principal:**

Elia Cibrián Valle

Actividad Asignada: Revisión bibliográfica y elaboración de protocolo

Número de Horas: 5 horas

#### **Investigador Responsable:**

Dra. Santa Ramírez Godínez

Actividad Asignada: Dirección de tesis



Revisión bibliográfica y revisión de protocolo

Número de Horas: 5 horas

**Investigadores Asociados:**

M.E. Gustavo Pérez Cortés

Revisión bibliográfica y revisión de protocolo

Número de Horas: 5 horas

Dr. Jose Alberto Tlacuilo Parra

Actividad Asignada: Asesoría metodológica

Número de Horas: 3 horas

Dr. Eloy López Marure

Revisión de radiografías de manos y pelvis

Número de horas: 3 horas

### **11.9.2 Recursos materiales**

Para el desarrollo del presente trabajo de investigación se utilizaron los siguientes materiales en diferentes etapas del proceso de la investigación:

- Computadora Laptop Hp; sistema operativo Windows Vista.
- Internet Inalámbrico las 24 horas del día. Programa Excel 2007 para captura de la base de datos.
- Hojas de formato de recopilación de datos para registro de los pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica incluidos en el estudio.
- Utensilios de escritorio como: bolígrafos, portaminas, marcatextos y corrector.
- Calculadora.
- Libreta de apuntes.

### **11.9.3 Recursos financieros**

Los recursos financieros fueron cubiertos por el investigador principal con un costo aproximado de \$2,000.00 para los gastos de papelería.

## **12. VALIDACION DE DATOS**

Para análisis descriptivo:

- Para variables cualitativas se calcularon a través de frecuencias y porcentajes.
- Para variables cuantitativas se utilizaron medias, desviación estándar y rangos.

Para estadística inferencial:

- Se utilizó chi cuadrada para variables cualitativas.
- Para variables cuantitativas se usó t de Student.

Para medir la asociación de valores se calculó a través de razón de prevalencia.

Se desarrolló una hoja de recolección de datos, mismos que se vaciaron en una hoja de cálculo electrónica en Excel ®.

El análisis de los datos se llevó a cabo con Excel ®, los paquetes estadísticos SPSS ® versión 21.0, y Epi Info 6 ®.

Se consideró significancia estadística un valor de p menor a 0.05.

### 13. CONSIDERACIONES ETICAS

Se trató de una investigación de bajo riesgo, ya que se expuso a los pacientes a escasa radiación ionizante, por lo cual contamos con la firma de consentimiento informado por parte de padre o tutor.

En la Ley General de Salud, en su Título Quinto, Artículo 98 marca que en estudios realizados en seres humanos, en donde se exponga a radiación ionizante deberá regularse por la comisión de ética y bioseguridad, por lo cual se sometió a evaluación del comité local hospitalario, siendo aprobado.

### 14. RESULTADOS

En el periodo de mayo a diciembre de 2013, se estudiaron un total de 135 pacientes, de los cuales el 55% (74/135) fueron del género masculino, con una media de edad de 12 años y talla promedio de 138.9 cm (Tabla 1).

**Tabla 1. Datos demográficos y antropométricos de la población de estudio (n=135 ).**

Género	Masculino= 55%
	Femenino= 45%
Edad, $\bar{x} \pm DE$ (rango)	12 $\pm$ 3 (0.5 – 17) a
Talla, $\bar{x} \pm DE$ (rango)	138.9 $\pm$ 24.7 (57 – 176) cm
Talla Z, $\bar{x} \pm DE$ (rango)	-2.19 $\pm$ 1.7 (-10.92 – 0.87)

$\bar{x}$ = promedio; DE= desviación estándar; n= número de pacientes; a= años; cm= centímetros; % = porcentaje.

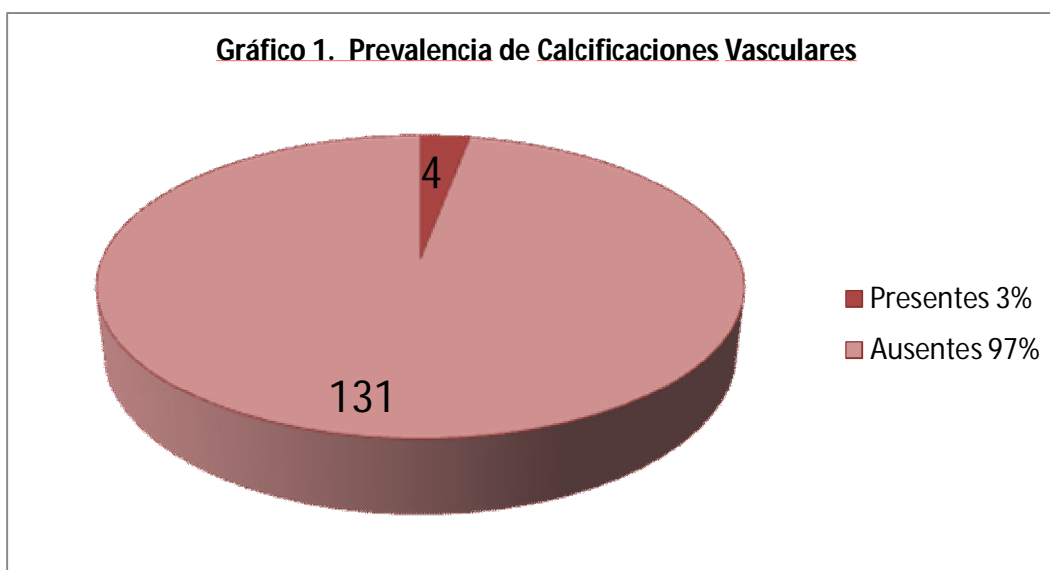
La población tenía un tiempo promedio en tratamiento sustitutivo de 22 meses, 52% en hemodiálisis. Un 95% de los pacientes tenía manejo con carbonato de calcio y un 81% con calcitriol (Tabla 2).

**Tabla 2. Tiempo y características del tratamiento en los pacientes en estudio (n= 135).**

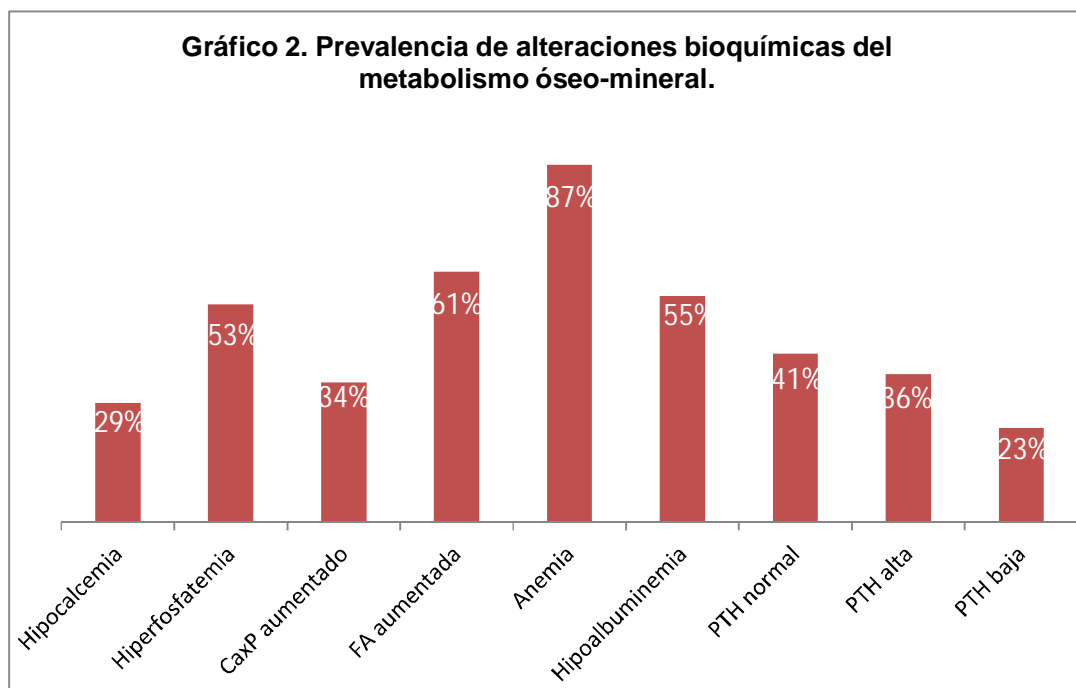
Tiempo de diagnóstico ERC, $\bar{x} \pm DE$ (rango)	39 $\pm$ 39 (1 – 179) m
Tiempo en tratamiento sustitutivo, $\bar{x} \pm DE$ (rango)	22 $\pm$ 22 (1 – 123) m
Modalidad de tratamiento	Diálisis Peritoneal= 48% Hemodiálisis= 52%
Tratamiento con carbonato de calcio	Presente= 95%
Tratamiento con vitamina D	Presente= 81%

$\bar{x}$ = promedio; DE= desviación estándar; n= número de pacientes; m= meses; % = porcentaje.

La prevalencia de calcificaciones vasculares que obtuvimos fue de 3%, con un total de 4 pacientes de los 135 en estudio. El totalidad de las calcificaciones fueron en la región de pelvis, obteniendo en todos los pacientes una calificación de 1 punto (Gráfico 1).



Las alteraciones bioquímicas más prevalentes en el total de la población fueron: anemia (87%), FA aumentada (61%), Hipoalbuminemia (55%) e hiperfosfatemia (53%) (Gráfico 2).



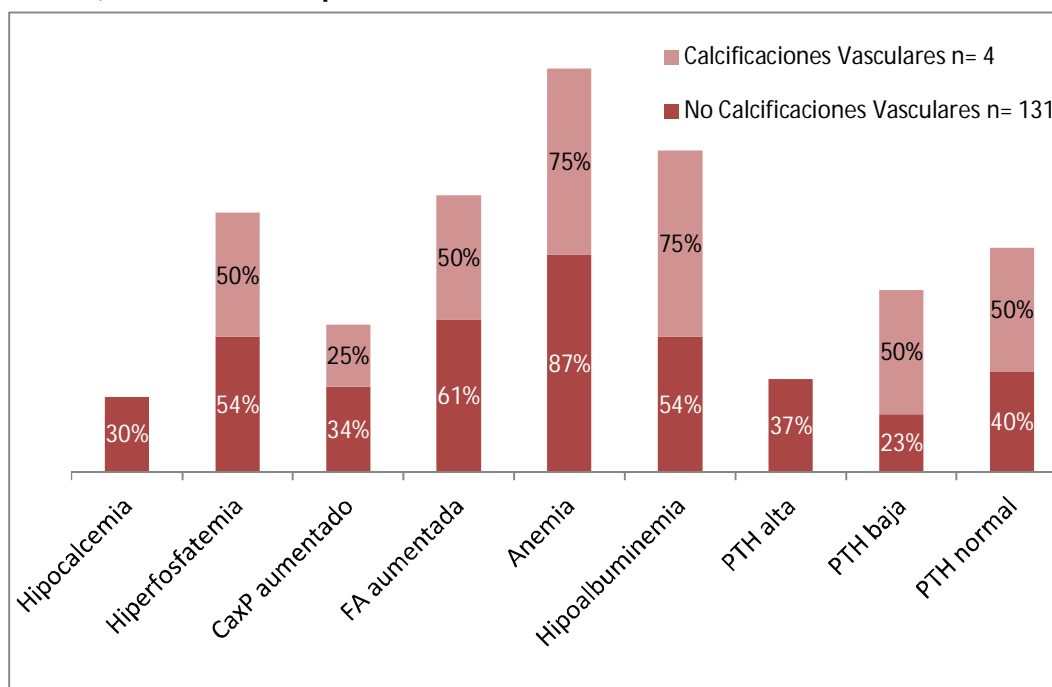
**Tabla 3. Tiempo y características del tratamiento de acuerdo a presencia o ausencia de calcificaciones vasculares.**

	Presencia de Calcificaciones n=4	Ausencia de Calcificaciones n= 131	Valor de p
Tiempo de diagnóstico de ERC	$\bar{x}$ = 26 ± 18 (11 – 53) m	$\bar{x}$ = 39 ± 39 (1 – 179) m	0.2477*
Tiempo en tratamiento sustitutivo	$\bar{x}$ = 25 ± 19 (11 – 53) m	$\bar{x}$ = 22 ± 22 (1 – 123) m	0.7902*
Modalidad de tratamiento sustitutivo	Diálisis Peritoneal= 2 (50%) Hemodiálisis= 2 (50%)	Diálisis Peritoneal= 48% Hemodiálisis= 52%	1**
Tratamiento con carbonato de calcio	Presente= 4 (100%)	Presente= 95%	1**
Tratamiento con vitamina D	Presente= 4 (100%)	Presente= 81%	1**

$\bar{x}$ = promedio; m= meses; % = porcentaje; \* T de student; \*\*Chi cuadrada.

Al comparar las variables bioquímicas del grupo con calcificaciones vasculares, con el que no las presentaba, no se obtuvieron resultados significativos, sin embargo es de llamar la atención que ningún paciente con calcificaciones vasculares tuvo PTH alta.

**Grafico 3. Prevalencia de alteraciones bioquímicas del metabolismo óseo-mineral, de acuerdo a la presencia de calcificaciones vasculares.**



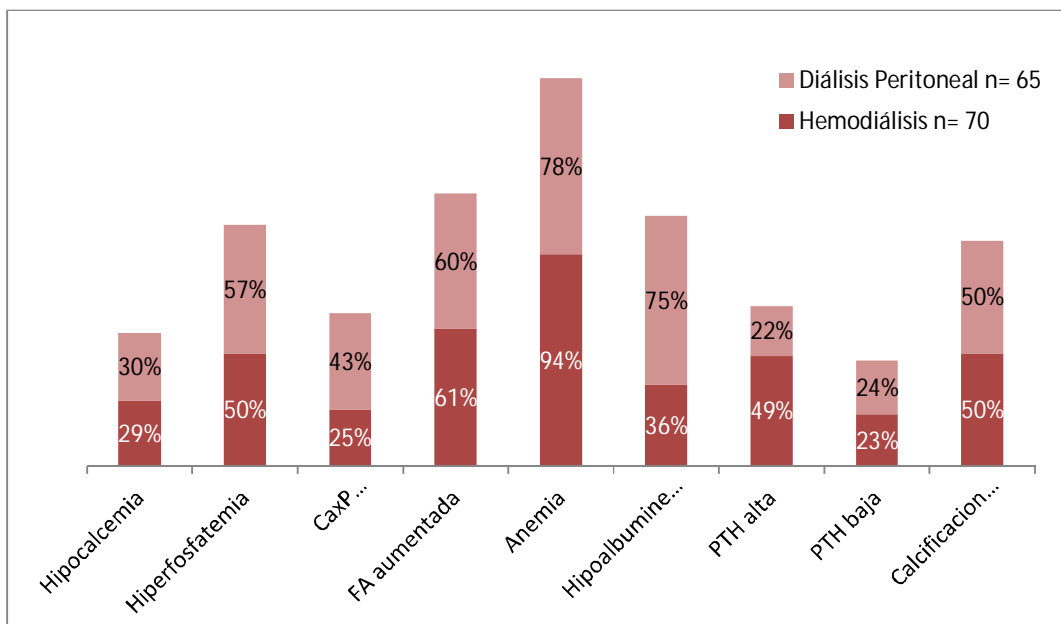
**Tabla 4. Tiempo y características del tratamiento de acuerdo al tipo de manejo sustitutivo.**

	<b>Diálisis Peritoneal n= 65</b>	<b>Hemodiálisis n= 70</b>	<b>Valor de p</b>
Tiempo de diagnóstico de ERC	$\bar{x}$ = 29 ± 37 (1 – 179) m	$\bar{x}$ = 48 ± 39 (3 – 146) m	0.00385
Tiempo en tratamiento sustitutivo	$\bar{x}$ = 14 ± 13 (1 – 63) m	$\bar{x}$ = 30 ± 25 (1 – 123) m	0.000001
Tratamiento con Carbonato de calcio	Presente= 63 (97%)	Presente= 65 (93%)	0.4429
Tratamiento con Vitamina D	Presente= 53 (82%)	Presente= 57 (82%)	0.9868

$\bar{x}$ = promedio; m= meses; % = porcentaje.

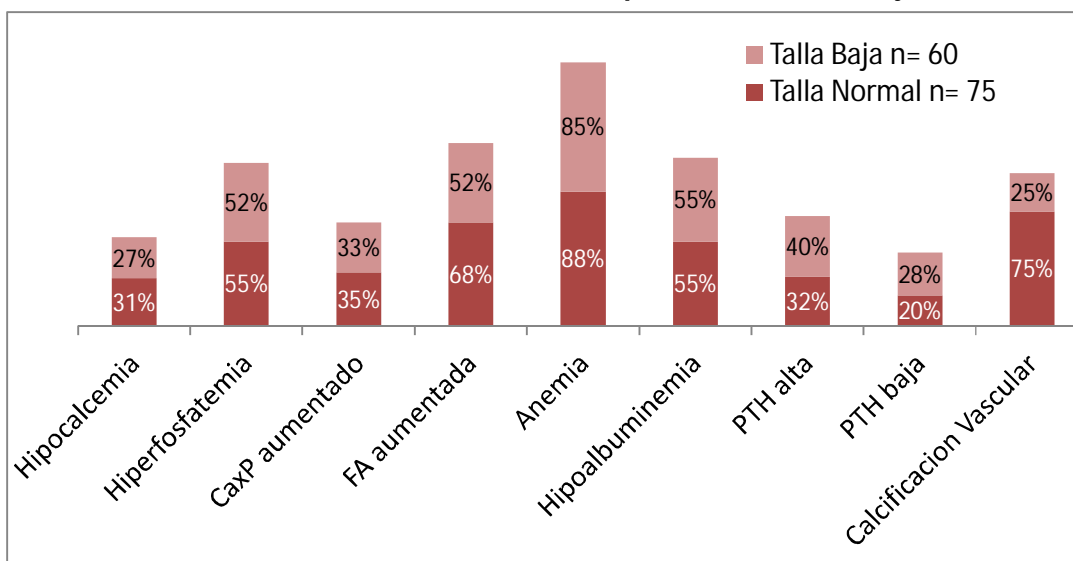
Encontramos de manera significativa, una mayor prevalencia de anemia y PTH alta en pacientes en hemodiálisis, así como de hipoalbuminemia en los de diálisis peritoneal (Gráfico 4).

**Gráfico 4. Prevalencia de calcificaciones vasculares y alteraciones bioquímicas del metabolismo óseo-mineral, de acuerdo al tipo de manejo sustitutivo.**



Se encontró de manera significativa una mayor prevalencia de FA elevada en pacientes con talla normal (Gráfico 5).

**Gráfico 5. Prevalencia de calcificaciones vasculares y alteraciones bioquímicas del metabolismo óseo mineral, de acuerdo a la presencia de talla baja.**



Un 56% de la población presentaba talla normal (75/135), mientras que un 44% contaba con talla baja (60/135). De los pacientes clasificados dentro de talla baja, 39/60 presentaron talla baja severa, es decir, más de -3 desviaciones estándar, contribuyendo a un 29% de la población total.

**Tabla 5. Talla Z en población estudiada (n=135).**

Talla Z (DE)	n	%
1 a 0	9	8
0 a -1	21	15
-1 a -2	45	33
-2 a -3	21	15
Más de-3	39	29

n= número de pacientes, %= porcentaje, DE= desviación estándar

## 15. DISCUSION

Encontramos una prevalencia de calcificaciones vasculares de 3%. El total de ellas en región de pelvis.

Adragao y cols. reportaron una prevalencia de calcificaciones vasculares de 50%, de las cuales las más prevalentes fueron: Ilíacas (61%), femoral (60%), radiales (37%) y digitales (5%).

Shroff y cols., reportaron en el 2007, una prevalencia del 10 al 20% de calcificaciones coronarias en población pediátrica de 5 a 18 años, determinación realizada mediante TC.

Rojas-Campos y cols. reportaron una prevalencia de 50% en población adulta, determinada mediante el método de Dra. Adragao, presentándose solo en su población mayor de 50 años, no así en menores de 30, concluyendo que la edad es el predictor más fuerte para la presencia de calcificaciones vasculares.

De los 4 pacientes que presentaron calcificaciones vasculares, la mitad contaba con PTH normal y la otra mitad con PTH baja. Lo anterior fue significativo, aunque no deja de llamar la atención.

Peñalba y cols. en el 2010 reportan que las calcificaciones vasculares están relacionadas con un recambio óseo anormal, tanto bajo como elevado. El remodelado bajo tiene una relación positiva con las calcificaciones vasculares, se han relacionado con hipercalcemia por la disminución de la capacidad tampón del hueso, y también con un aumento en la morbimortalidad.

En nuestro estudio encontramos una diferencia significativa en los tiempos de diagnóstico y de tratamiento sustitutivo entre los pacientes en diálisis peritoneal y hemodiálisis, siendo más prolongados en éstos últimos.

Lo anterior se justifica, ya que, como lo han mencionado Melgar y cols., la diálisis peritoneal es el primer tratamiento de sustitución renal ofrecido a pacientes pediátricos con ERC, previo al trasplante, con una buena relación riesgo-beneficio, gran simplicidad y baja mortalidad. Los pacientes que fallan en esta modalidad, son transferidos a hemodiálisis, por lo que es de esperarse que estos pacientes tengan mayor tiempo de diagnóstico.

En la comparación de los dos grupos: diálisis peritoneal vs hemodiálisis, encontramos 3 situaciones significativas:

1.- Mayor prevalencia de anemia en pacientes en hemodiálisis.

Similar a los reportado por Allegra y cols., en que los pacientes sometidos a hemodiálisis presentan dos patrones de deficiencia de hierro:

- Un “déficit absoluto” de hierro debido principalmente a pérdidas crónicas de sangre (restos hemáticos en el dializador, líneas, frecuencia de extracciones de sangre, sangrado GI oculto, etc.) y a reducción de la absorción intestinal de hierro.
- Un “déficit funcional” caracterizado por depósitos normales o aumentados, e inadecuada disponibilidad del mismo para satisfacer las demandas de eritropoyesis, asociado a proceso inflamatorio crónico.

2.- Mayor hipoalbuminemia en pacientes en diálisis peritoneal.

Como señala Blummenkrants y cols., existe una pérdida de proteínas a través del líquido peritoneal, con una variación interindividual entre 3 a 20 gr diarios, lo cual se incrementa durante y después de episodios de peritonitis, lo anterior coincidente con los resultados obtenidos en esta serie.



### 3.- Mayor hiperparatiroidismo secundario en pacientes en hemodiálisis.

Mendieta y cols. demuestran que no hay mayor riesgo de desarrollar HPT secundario en pacientes en hemodiálisis sobre aquellos en diálisis peritoneal, diferente a lo encontrado en nuestro estudio.

Al comparar los grupos con talla baja, con el grupo que no la presentó, encontramos diferencia significativa en los niveles de Fosfatasa Alcalina (FA), los cuales fueron mayores en el grupo con una talla normal.

Según se refiere por Wesseling y cols., los valores séricos de FA son marcadores razonables de la actividad osteoblástica en niños con ERC. Los osteoblastos normalmente expresan grandes cantidades de la isoenzima ósea de la FA, y altas concentraciones se correlacionan con la formación de hueso.

## 16. CONCLUSIONES

La prevalencia de calcificaciones vasculares fue de 3%, todas ellas encontradas en pelvis, con una puntuación de 1.

Las alteraciones del metabolismo óseo con mayor prevalencia fueron:

Anemia	87%
FA aumentada	61%
Hipoalbuminemia	55%
Hiperfosfatemia	53%

De los pacientes que presentaron calcificaciones vasculares, la mitad de ellos tuvieron PTH normal y la otra mitad PTH baja, esto llama la atención aunque no fue significativo.

Los pacientes con ERC asociados a talla normal, tuvieron significativamente mayores niveles de FA que los pacientes con talla baja.

Los pacientes en hemodiálisis presentaron mayor anemia e hiperparatiroidismo secundario, que los tratados con diálisis peritoneal.

Los pacientes en diálisis peritoneal presentaron mayor prevalencia de hipoalbuminemia.

## 17. BIBLIOGRAFIA

1. Whyte DA, Fine RN. Chronic kidney disease in children. *Pediatr Rev* 2008; 29: 331-41.
2. Anton M, Rodríguez L.M. Nefrología pediátrica. Manual práctico. España: Editorial Panamericana; 2001
3. Gordillo Paniagua G, Exeri R, De la Cruz J. Nefrología pediátrica. Tercera edición. México: Editorial Elsevier, 1995.
4. Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 363-73.
5. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care* 2008; 35 : 329 - vii.
6. Cuevas PM, Rosati MP, Cano SF. Erythropoietin and iron in anemia management in chronic renal failure. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79 : 131 - 145.
7. Saland JM, Pierce CB, Mitsnefes MM, Flynn JT, Goebel J, Kupferman JC, et al. Dyslipidemia in children with chronic kidney disease: a report of the chronic kidney disease in children study. *Kidney Int* 2010; 78 : 1154 – 1163.
8. Wong C, Warady B. Epidemiology, etiology, and course of chronic kidney disease in children, Up to date 2012
9. Wesseling K, Bakkaloglu S, Salusk I. Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 195-207.
10. Greenbaum LA, Warady BA, Furh SL. Current advances in chronic kidney disease in children: growth, cardiovascular and neurocognitive risk factors. *Semin Nephrol* 2009; 29 : 425 – 434.
11. John T. Daugirdas. Manual de diálisis. España; editorial Wolters Kluwer, 4ª edición, 2008.
12. Terai K, Nara H, Takakura K, Mizukami K, Sanagi M, Fukushima S, et al. Vascular calcification and secondary hyperparathyroidism of severe chronic kidney disease and its relation to serum phosphate and calcium levels. *Br J Pharmacol* 2009; 156: 1267-78.
13. Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C, Naves-Díaz M, Díaz-López JB, Díaz Corte C, Cannata-Andía JB, et al. Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 239-46.

14. Moldovan D, Moldovan I, Rusu C, Racasan S, Patiu IM, Brumboiu A, et al. Vascular calcifications and renal osteodystrophy in chronic hemodialysis patients: what is the relationship between them?. *Int Urol Nephrol* 2011; 43:1179-86.
15. Cruz Hernández M. *Tratado de pediatría*. España; editorial oceáno / ergon 2007.
16. American Journal of kidney diseases KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children with Chronic Kidney Disease. Vol 46, No 4 , Suppl 1, Octubre 2005.
17. American Journal of kidney diseases (editorial). *NKF* 2005; 46 suppl 1: 6-7.
18. Meisha E, Suat F, Birsin O, Yalcinkaya F. Vascular calcification in an adolescent treated with long-term peritoneal dialysis. *International Journal of Nephrology*, 2011, 1 -4.
19. Ávila M, Matos M, García E, Prado M, Castro F, Ventura M, col. Serum markers of low-turnover bone disease in Mexican children with chronic kidney disease undergoing dialysis. *Peritoneal dialysis international*, 2006;26: 78 – 84.
20. Hernández S, Martínez I, Martínez E, Sierra R. Insuficiencia renal crónica. Prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con diálisis peritoneal. *Rev Sanid Milit Mex*, 2002;56:64 – 67.
21. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M, Pita A. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2004;19:1480-1488.
22. Smith L, Fadrowsky J, Howe C, Fivush Neu A, Furth S. Secondary hyperparathyroidism and anemia in children treated by hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 2010;55:1-14.
23. Civilibal M, Caliskan S, Adaletli I, Oflaz H, Sever L, Candan C, et. al. Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*, 2006;21:1426–143312
24. Shroff R, Donald A, Hioms M, Watson A, Feather S, Milford D, et. al. Mineral Metabolism and Vascular Damage in Children on Dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2007;18:2996–3003.

## 18. ANEXOS

## HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Prevalencia de calcificaciones vasculares y alteraciones del metabolismo óseo-mineral en pacientes pediátricos con ERC terminal en tratamiento sustitutivo en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.					
Nombre:		Edad:		Registro:	Fecha:
Calcificación Vascular	0. Ausente	Aumento Fosfatasa Alcalina	1. Presente	Modalidad de Tratamiento	1. Diálisis
	1. Presente		2. Ausente		2. Hemodiálisis
Calcificaciones vasculares en área de mano	1	Anemia	1. Presente	Talla (cm)	
	2		2. Ausente		
	3				
	4				
Calcificaciones vasculares en área de Pelvis	1	Hipoalbuminemia	1. Presente	Talla (puntuación Z)	
	2		2. Ausente		
	3				
	4				
Alteraciones metabolismo óseo-mineral	1. Presente	Hormona Paratiroidea	1. Normal	Género	1. Masculino
	2. Ausente		2. Alta		2. Femenino
			3. Baja		
Hipocalcemia Ca Corregido	1. Presente	CO2 Total bajo	1. Presente	Tratamiento indicado con Carbonato de Calcio	1. Presente.
	2. Ausente		2. Ausente		2. Ausente
Hiperfosfatemia	1. Presente	Tiempo de Tratamiento Sustitutivo (Meses)		Tratamiento indicado con Vitamina D	1. Debajo de RF
	2. Ausente				2. Dentro de RF
3. Arriba de RF					
		4. Ausente			
Producto CaxP mayor de 55	1. Presente	Tiempo de Diagnóstico (Meses)			
	2. Ausente				

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
 UMAE Hospital de Pediatría CMNO  
 Servicio de Nefrología Pediátrica

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Le invitamos a participar en un estudio de Investigación Clínica, el cual se llevará a cabo en pacientes con diagnóstico de Enfermedad renal crónica, en manejo sustitutivo en este hospital el cual se titula:**

#### **PREVALENCIA DE CALCIFICACIONES VASCULARES Y ALTERACIONES DEL METABOLISMO OSEO-MINERAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL EN TRATAMIENTO SUSTITUTIVO.**

Fecha: a \_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2013

#### **Datos del paciente:**

**Nombre:** \_\_\_\_\_ **Edad** \_\_\_\_\_ **Afiliación:** \_\_\_\_\_

#### **Justificación**

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un padecimiento en donde se presentan alteraciones en el balance del fósforo y el calcio, lo cual lleva a formación de calcificaciones en vasos sanguíneos y en otros tejidos. El diagnóstico temprano de calcificaciones y la identificación de la causa, trae esperanza para una intervención terapéutica directa que pueda reducir el riesgo cardiovascular en pacientes con ERC.

#### **Objetivo**

El objetivo del presente estudio es evaluar la frecuencia de calcificaciones vasculares en pacientes con ERC terminal en manejo sustitutivo con diálisis peritoneal o hemodiálisis.

#### **Procedimientos a realizar**

Se tomarán radiografías anteroposteriores de pelvis y de manos, se evaluarán por médico radiólogo en búsqueda de calcificaciones vasculares. Así también se analizarán el promedio de los estudios de sangre del último año, para evaluar alteraciones minerales.

#### **Beneficios a la sociedad y al avance del conocimiento**

Es importante el realizar este estudio, ya que indicará la frecuencia de calcificaciones vasculares y alteraciones del metabolismo óseo-mineral, y así poder tomar medidas terapéuticas adecuadas para prevenir la morbimortalidad que estas calcificaciones conllevan.

#### **Libertad de participación**

Es decisión de los padres, el acceder a participar en el siguiente trabajo, y de retirarse del mismo en cualquier momento cuando así lo consideren sin que por ello se vea afectado el tratamiento del paciente.

#### **Garantías de respuestas a dudas**

Los investigadores se comprometen a evaluar dudas respecto a la enfermedad y la terapéutica que se emplee en este estudio. En todo momento se brindará información acerca del protocolo de investigación.

#### **Garantías de confidencialidad**

Los investigadores garantizan que la información será manejada en forma confidencial por el personal encargado de su realización, se manejará la información tomada de los expedientes clínicos y no se revelará la identidad de los pacientes.

#### **Lugar de realización**

Se realizara el presente estudio en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO, Departamento de Pediatría, área de Nefrología Pediátrica.

Yo: \_\_\_\_\_

Confirmando que se me ha explicado el objetivo del estudio y que en mi hijo es importante la toma de radiografías de pelvis y manos, para determinar la existencia de calcificaciones vasculares, así como la evaluación de sus estudios de sangre para detectar anomalías, y poder hacer ajustes oportunos en su tratamiento. Entiendo que la presencia de calcificaciones vasculares lleva a mayores complicaciones en los pacientes, por lo que acepto los estudios en mi hijo para determinar si se encuentran presentes.

Entiendo que el manejo de los resultados obtenidos en mi estudio y mi participación serán estrictamente confidenciales. Entiendo que me puedo retirar del estudio en cualquier momento y esto no perjudicará el tratamiento de mi hijo en ninguna forma.

He sido debidamente informado del objetivo del presente estudio, así como de los procedimientos a los cuales será sometido mi hijo, además de los posibles beneficios que esto pudiera traer por lo que doy mi consentimiento para participar en el mismo.

Padre, Madre o tutor:

Nombre: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Testigos:

Nombre: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

Testigos:

Nombre: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

En caso de alguna duda con respecto al estudio dirigirse con:

Dra. Elia Cibrián Valle. Teléfono: (33) 3668 3000 extensión 31732

O en caso de requerir atención médica acudir al servicio de Urgencias del Hospital de Pediatría UMAE CMNO.