



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA

“ASOCIACIÓN ENTRE PRODUCTO CALCIO-FÓSFORO Y CALCIFICACIÓN DEL ANILLO AÓRTICO EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA 5.”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

P R E S E N T A :

DRA. GUISELA XIOMARA GONZÁLEZ CHONG

DIRECTOR DE TESIS: DR. ARTURO REYES MARÍN



MÉXICO, D.F. FEBRERO 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

“ASOCIACIÓN ENTRE PRODUCTO CALCIO-FÓSFORO Y CALCIFICACIÓN DEL ANILLO AÓRTICO EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA 5.”

AUTOR: DRA. GUISELA XIOMARA GONZÁLEZ CHONG

Vo Bo.

DRA. SOCORRO VITAL FLORES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA

Vo Bo.

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS

JEFE DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA

**“ASOCIACIÓN ENTRE PRODUCTO CALCIO-FÓSFORO Y CALCIFICACIÓN DEL
ANILLO AÓRTICO EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA 5.”**

AUTOR: DRA. GUISELA XIOMARA GONZÁLEZ CHONG

Vo Bo.

DR. ARTURO REYES MARIN

**DIRECTOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGIA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres, a quienes debo mi vida, les agradezco el cariño, la paciencia y su comprensión. A ustedes quienes han sabido formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores, lo cual me ha ayudado a salir adelante buscando siempre el mejor camino.

A mi esposo y mi hijo, mis Ricardos, los cuales son mi motor para seguir día con día en este largo camino por recorrer, me han dado fortaleza para continuar en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

A mis maestros, gracias por su tiempo, por su apoyo así como por la sabiduría que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional, en especial al Doctor Arturo Reyes Marín, por haber guiado el desarrollo de este trabajo y llegar a la culminación del mismo.

Xiomara.

CONTENIDO

RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
MARCO TEORICO.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	20
JUSTIFICACIÓN.....	21
OBJETIVOS Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	23
MATERIAL Y MÉTODOS.....	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	29
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	30
RESULTADOS.....	31
DISCUSIÓN.....	39
CONCLUSIONES.....	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
ANEXOS.....	49

RESUMEN:

Introducción: La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Calcio elevado, fosfato y niveles de PTH se asocian con progresión de calcificación vascular en arterias coronarias y en la aorta, las cuales se describen como predictor de riesgo cardiovascular en pacientes en hemodiálisis. La radiografía de tórax es una prueba de escrutinio rutinaria en la evaluación de pacientes en hemodiálisis, se ha descrito una asociación entre calcificación del anillo aórtico visto en la radiografía de tórax y la presencia de enfermedad arterial coronaria, así como su asociación con niveles elevados de fósforo y correlación de producto calcio-fósforo en pacientes con enfermedad renal crónica.

Metodología: Se realizó un estudio ambispectivo, observacional y transversal en el Hospital Juárez de México. Incluyo 95 pacientes incidentes y prevalentes con diagnóstico de enfermedad renal crónica estadio 5 de acuerdo a la clasificación de las guías K/DOQI de la National Kidney Foundation (ERC 5 NKF), en terapia sustitutiva renal con hemodiálisis. Se evaluó la asociación entre la calcificación de arco aórtico por rayos X utilizando dos escalas radiológicas y medición de parámetros bioquímicos como calcio, fósforo, producto calcio fósforo y niveles de PTHi.

Resultados: Participaron 95 pacientes incidentes y prevalentes con ERC 5 NKF, seleccionados del 1 de junio de 2013 al 28 de febrero de 2014, con una media de edad 40.72 años, de los cuales 51.6% fueron hombres. Se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre calcio y fósforo ($r = -0.28$, $p < 0.05$); calcio corregido y PTH ($r = -0.28$, $p < 0.05$). Una correlación positiva entre fósforo y PTH ($r = 0.30$, $p < 0.05$). Entre las escalas evaluadas de calcificación vascular, la escala 2 obtuvo puntajes más elevados, sin embargo, el coeficiente de correlación intraclase entre ambos métodos de evaluación no demostró significancia estadística. No se demostró asociación estadísticamente significativa entre calcificación de anillo aórtico con niveles elevados de calcio, fósforo, PTH o producto calcio fósforo.

Conclusiones: Aunque la extensión del anillo aórtico fue significativa en algunos pacientes jóvenes sin factores cardiovasculares predisponentes, en este estudio no se demostró correlación entre calcificación de anillo aórtico y parámetros bioquímicos de Ca, P, PTH, producto Ca x P. A pesar de ser un método de evaluación reproducible en la práctica clínica, por su fácil disponibilidad a bajo costo, se requieren estudios prospectivos con una población más homogénea que evalúen pronóstico cardiovascular para poder recomendar su uso rutinario como método diagnóstico de escrutinio en el manejo de enfermedades ateroscleróticas y desenlace cardiovascular en pacientes en hemodiálisis

INTRODUCCIÒN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Calcio elevado, fosfato y niveles de PTH se asocian con elevada mortalidad. La hiperfosfatemia es considerada uno de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. La calcificación vascular en las arterias coronarias y en la aorta se describe como predictor de riesgo cardiovascular en pacientes en hemodiálisis. Existen múltiples técnicas para evaluar la extensión de la calcificación vascular, las cuales incluyen entre otros estudios de imagen ultrasonográficos, tomografía computada y resonancia magnética, sin embargo estas pruebas no siempre se encuentran accesibles en todo medio hospitalario.

La radiografía de tórax es una prueba de escrutinio que suele realizarse de forma rutinaria en la evaluación de riesgo de salud. Se ha descrito una asociación entre calcificación del anillo aórtico visto en la radiografía de tórax y la presencia de enfermedad arterial coronaria, así como su asociación con niveles elevados de fósforo y correlación de producto calcio-fósforo en pacientes con enfermedad renal crónica, principalmente en hemodiálisis.

En el Hospital Juárez de México se cuenta con las herramientas tecnológicas necesarias para llevar a cabo la medición sérica de calcio y fósforo, así como la realización de estudios de imagen por radiología convencional. El presente estudio tiene como objetivo principal realizar pruebas de escrutinio en una cohorte de pacientes para evaluar y detectar calcificación vascular por radiografía de tórax, su correlación con elevación de producto calcio-fósforo y el valor pronóstico de estos hallazgos en pacientes en hemodiálisis.

MARCO TEÓRICO:

Enfermedad renal crónica (ERC) por definición es el daño renal por 3 o más meses, con anomalías estructurales o funcionales del riñón, con o sin disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) manifestado por: anomalías patológicas o marcadores de daño renal incluido anomalías en la composición sérica o de la orina o bien anomalías en estudios de imagen. O bien, de acuerdo a TFG, ERC se define por un filtrado menor a 60 ml/min/1.73 m² por más de 3 meses con o sin daño renal.

La ERC se clasifica en 5 estadios de acuerdo a la TFG, la cual puede ser estimada por diversos métodos de medición o de forma indirecta mediante fórmulas establecidas principalmente MDRD o CKD-EPI.⁽¹⁾ En la tabla 1, se describe la clasificación de la National Kidney Foundation K/DOQI para ERC.

Tabla 1. ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA		
Estadio	Descripción	TFG (mL/min/1.73 m²)
1	Daño renal con TFG normal o aumentada	≥90
2	Daño renal con leve disminución TFG	60-89
3	Moderada disminución TFG	30-59
4	Severa disminución TFG	15-29
5	Falla renal	<15 o en diálisis

ERC es definida como daño renal o TFG <60 mL/min/1.73 m² por ≥ 3 meses. Daño renal es definido por anomalías patológicas o marcadores de daño incluido anomalía en sangre o pruebas de orina o estudios de imagen. TFG: tasa de filtrado glomerular.⁽¹⁾

La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública que afecta el 5 al 10% de la población mundial. Con el decline de la función renal existe un deterioro progresivo de la homeostasis mineral, con disrupción de concentraciones séricas y tisulares normales de calcio y fósforo, y cambios en los niveles de hormonas circulantes. Estos cambios incluyen hormona paratiroidea (PTH), 25-hidroxitamina D (25(OH)D), 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)₂D), y otros metabolitos de la vitamina D, factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) y hormona de crecimiento.

Las alteraciones en la función mineral y endocrina en ERC son críticamente importantes en la formación ósea durante el crecimiento y en la estructura y función ósea en la edad adulta

(remodelación). Existe un incremento en la calcificación extraesquelética como resultado del desarreglo mineral y del metabolismo óseo en la ERC, así como consecuencia de las terapias utilizadas para corregir estas anomalías. Numerosos estudios han mostrado la asociación entre desórdenes del metabolismo mineral y fracturas, enfermedad cardiovascular y mortalidad. ⁽²⁾

El riesgo de enfermedad cardiovascular es 20 a 30 veces mayor en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) que en individuos de la misma edad con función renal normal. La enfermedad cardiovascular produce 50% de las muertes y una tercera parte de las hospitalizaciones entre pacientes con ERC. La mayoría de los pacientes con ERC, especialmente aquellos en diálisis, desarrollan enfermedad ósea secundaria a alteraciones en el metabolismo de calcio y fósforo, con un incremento consecuente en niveles de PTH, llevando al desarrollo de hiperparatiroidismo secundario, desmineralización del esqueleto y pérdida de estabilidad estructural, así como la ocurrencia de fracturas. ⁽³⁾

La calcificación vascular y valvular que se desarrolla en el contexto de la enfermedad renal crónica, se han atribuido, al menos en parte, al hiperparatiroidismo secundario. Estas alteraciones se conocen como alteraciones del metabolismo óseo y mineral en el contexto de la enfermedad renal crónica (AMOM-ERC), el cual describe un síndrome clínico que se manifiesta como una combinación de:

- Anomalías de laboratorio de calcio, fósforo, hormona paratiroidea y calcitriol.
- Anomalías en el remodelado óseo, en su volumen y crecimiento
- Calcificaciones vasculares, valvulares y de otros tejidos blandos, considerados como calcificaciones ectópicas. ⁽⁴⁾

La predisposición de pacientes con ERC a calcificación vascular fue mencionada por primera vez en el siglo XIX, desde entonces ha sido sujeto de muchos estudios. Una revisión de las publicaciones las últimas 3 décadas, revelo que el 40 a 92% de los pacientes sometidos a tratamiento de diálisis, incluidos pacientes jóvenes, tienen calcificación vascular. En un reciente estudio en población no seleccionada sin falla renal, 48.7% de calcificación vascular fue observada en gente mayor de 65 años de edad: 54.2% en hombres y 43.1% en mujeres. Estos porcentajes son solo levemente más bajos que aquellos observados en personas sometidas a diálisis. Sin embargo, la gran diferencia es que en pacientes con ERC, el proceso de calcificación vascular ocurre 10 a 20 años más temprano que en la población general y tiene mayores repercusiones en términos de mortalidad.

Datos epidemiológicos han demostrado que calcio elevado, fosfato y niveles de PTH se asocian con elevada mortalidad en pacientes con ERC. En particular, hiperfosfatemia ha sido considerada uno de los factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular. ⁽³⁾

Los pacientes con ERC tienen múltiples factores de riesgo para el desarrollo de todos los tipos de calcificación. Algunos son modificables, con la posibilidad de prevenir calcificación.

Concentraciones séricas elevadas de fosfato han sido relacionadas con eventos cardiovasculares y mortalidad en estudios prospectivos de individuos con ERC y en aquellos con función renal normal. La hiperfosfatemia es un factor de riesgo modificable importante para calcificación vascular. Recientes estudios han mostrado que, siguiendo ciertos estímulos incluyendo fosfato, las células vasculares endoteliales pueden diferenciarse en tipos celulares similares a osteoblastos, que activan la señalización final de mineralización vascular. El mecanismo por el que esto ocurre es más complejo de lo que se piensa. No es una simple precipitación de calcio y fosfato. Es un proceso activo y modificable en el que el producto final es tejido calcificado que tiene características similares a tejido óseo y ocurre en muchas condiciones, como son aterosclerosis, enfermedad valvular cardíaca y arteriopatía urémica. ⁽⁵⁾

FISIOPATOLOGÍA

Al inicio del estadio 3 de la ERC, la capacidad de los riñones para excretar apropiadamente la carga de fósforo es disminuida, llevando a hiperfosfatemia, elevación de PTH y disminución de 1,25(OH)₂D asociada a elevación de niveles de FGF-23. La conversión de 25(OH)D a 1,25(OH)₂D es alterada, reduciendo la absorción intestinal de calcio e incrementando la PTH.

FACTORES IMPLICADOS.

Calcio. Obtenido a partir de los alimentos y se absorbe gracias a la acción de la vitamina D activa (1-25 (OH)₂D₃), llamado también calcitriol. Normalmente se ingieren entre 800-1000 mg de calcio/día, de lo cual se absorbe un 20%, tras el intercambio óseo, se elimina por orina de manera que el balance diario de calcio es 0.

El factor regulador más importante de la absorción intestinal de calcio es el calcitriol. La unión del calcitriol a su receptor propicia la síntesis de calbindina-D9K y otras proteínas

transportadoras de calcio y, probablemente, también la síntesis o activación de la calcio-ATPasa. Todo ello favorece el paso de calcio a través de las células de la mucosa intestinal.

Fósforo. Se absorbe en intestino delgado favorecido por acción de calcitriol, mediante una ruta transepitelial. Sin embargo, tiene una absorción paracelular que escapa a la acción de calcitriol y que es directamente proporcional a su ingesta. Los cotransportadores Na/fosfato tipo IIa (Npt2a), favorecen la absorción activa con requerimiento de energía y estimulado por calcitriol. La ingesta de fósforo varía con la cantidad de proteínas de la dieta y habitualmente oscila entre 1 y 1.4 g/día; un tercio es eliminado por las heces y dos tercios por la orina, tras haber sido intercambiados en el hueso. Mientras que de calcio sólo se absorbe el 20% de lo ingerido, en caso del fósforo se absorben dos terceras partes, lo que explica la hiperfosfatemia dependiente de la ingesta. Elevadas concentraciones intestinales de calcio pueden disminuir la absorción. ⁽⁴⁾

In vitro, fosfato interactúa con células de músculo liso cultivadas para iniciar transformación fenotípica, caracterizada por expresión de marcadores de linaje óseo, pérdida de contractilidad, expresión de marcadores óseos específicos y calcificación de proteínas de matriz. y mineralización de proteínas de matriz extracelular. El transportador de sodio dependiente de fosfato PIT-1 resulta ser necesario y suficiente para inducir estos cambios y para activar el factor de transcripción de linaje de osteoblastos CBFA1.

Concentración de fosfato > 6 mg/dl se han usado para promover calcificación tisular en modelos de células cultivadas, sin embargo, bajas concentraciones de fosfatos pueden ser capaces de iniciar la calcificación in vivo en la presencia de otros factores sinérgicos. Elevadas concentraciones séricas de fosfato también estimulan la liberación de PTH y suprimen la activación de vitamina D. Estas alteraciones hormonales han sido asociadas con factores de riesgo cardiovascular, como son hipertensión, inflamación e intolerancia a la glucosa, sugiriendo mecanismos alternos para explicar las asociaciones observadas entre niveles de fosfato y eventos cardiovasculares ⁽⁶⁾

Hormona paratiroidea (PTH). Existen diversos péptidos paratiroideos circulantes con diferente función e incluso que actúan a través de diferentes receptores:

- PTH intacta (PTH 1-84). Está constituida por un péptido de 84 aminoácidos, que se obtiene por proteólisis consecutiva de 2 péptidos más largos de 115 aminoácidos y 90 aminoácidos respectivamente. Consta de una zona N-terminal compuesta de 34 aminoácidos, imprescindible para

interaccionar con el receptor PTH1R y ejercer las funciones clásicas hipercalcemiantes, y un extremo opuesto es el denominado C-terminal.

Los fragmentos carboxiterminales son todos aquellos que conservan la porción C-terminal y les falta una serie de aminoácidos en la porción N-terminal. Se diferencian dos grupos: 1) los más largos, N-truncados, han perdido una serie de aminoácidos en cualquier lugar del segmento comprendido entre los aminoácidos 1 a 34, se han denominado PTH no 1-84 y, de ellos, el más abundante y estudiado es el fragmento 7-84; en pacientes con ERC podría suponer del 35% al 55% de la PTH intacta inmunorreactiva; 2) existe otro grupo de fragmentos, aquellos a los que les falta un segmento que va más allá del aminoácido 34 y empiezan su N estructura en la posición 34, 37, 41 y 43. Estos fragmentos son los denominados clásicamente C-terminales. Los fragmentos C-terminales, principalmente el fragmento 7-84, tiene efectos biológicos antagónicos al de la molécula intacta; es decir, tiene acción hipocalcemiante. Disminuyen el calcio y fosfato sérico y la fosfatúria inducida por la PTH 1-84, sugiriendo que favorece la entrada de calcio y fosfato dentro del hueso. También la administración de 7-84 inhibe la respuesta calcémica inducida por la administración PTH 1-84. Además, la administración de PTH 7-84 se acompaña de disminución del número de osteoclastos y osteoblastos, y la formación ósea inducida por PTH 1-84 es anulada cuando se administra simultáneamente PTH 7-84.

Los fragmentos aminoterminales tienen una secuencia de aminoácidos similar a la molécula intacta (1-84) pero presentan una fosforilización en el aminoácido 17. La hormona paratiroidea activa el receptor de tipo 1 (PTH-R1) y se fija a él, este es el principal receptor que utiliza la PTH para ejercer sus acciones biológicas clásicas; es decir, la estimulación de la resorción y del remodelado óseo, la reabsorción tubular de calcio, la eliminación renal de fósforo y la síntesis de calcitriol.

PTH-R1 es una molécula de la familia de los receptores ligados a las proteínas G, los cuales tienen como características estructurales principales siete regiones en forma de hélice, las cuales atraviesan la membrana celular, una región extracelular donde vienen a fijarse los agonistas y una región intracelular que sirve para transmitir el mensaje por medio de las proteínas G. Las dos moléculas, PTH y PTHrP, se ligan con afinidad al PTH-R1 y estimulan un sistema de transducción que implica la activación. La PTH actúa sobre los osteoblastos y sobre las células de túbulo renal, uniéndose a sus receptores. Estos, a su vez, se unen a proteínas G, que estimulan la síntesis de AMP cíclico a través de adenilciclase. De esta forma, se desencadena el proceso de señalización celular en

respuesta a la PTH que produce acciones en los distintos órganos diana. En el hueso, la PTH estimula el proceso de osteólisis en 1-2 horas, extrayendo calcio de los canalículos y lagunas óseas y transfiriéndolo al líquido extracelular. Unas horas después estimula la reabsorción del hueso mineralizado, haciendo que el calcio y el fósforo pasen al líquido extracelular. El fósforo es rápidamente enviado al torrente circulatorio y se filtra en el riñón, donde la PTH, a su vez, inhibe su reabsorción en el túbulo proximal aumentando drásticamente su excreción. A la vez, la PTH aumenta la reabsorción de calcio en la rama ascendente del asa de Henle y en el túbulo contorneado distal mediante la bomba Ca-ATPasa y el cotransportador de sodio y calcio, promoviendo una disminución de la pérdida de calcio. Sobre las células del túbulo contorneado proximal, la PTH actúa estimulando la 1-alfa-hidroxilasa que convertirá la 25(OH)D3 en 1-25(OH)2D3. Por último, al actuar sobre sus receptores en los osteoblastos y osteocitos, la PTH promueve la maduración de nuevos osteoclastos.

La secreción de PTH se regula por las concentraciones de calcio, fosfato y vitamina D. Una elevada concentración de calcio iónico frena la secreción de PTH, que se estimula por la hipocalcemia. El 1-25(OH)2D3 (calcitriol) inhibe la secreción de la hormona y la hiperfosfatemia la estimula.

Otros factores fuertemente implicados también descritos son: mantenimiento de los iones, vitamina D o calcitriol y Fosfatonas/KLOTHO.

MECANISMOS CALCIFICACIÓN EXTRAÓSEA EN ERC

La calcificación de tejidos extraoséos es un complejo y estrecho proceso regulado que es altamente prevalente en pacientes con ERC avanzada. La localización clínicamente más relevante de la calcificación es el sitio cardiovascular donde puede manifestarse como calcificaciones medial, íntima o valvular que usualmente sigue un curso progresivo. Edad, duración de diálisis, inflamación, diabetes mellitus, hiperfosfatemia y una inapropiada carga de calcio son los principales factores de riesgo para calcificación progresiva en ERC.

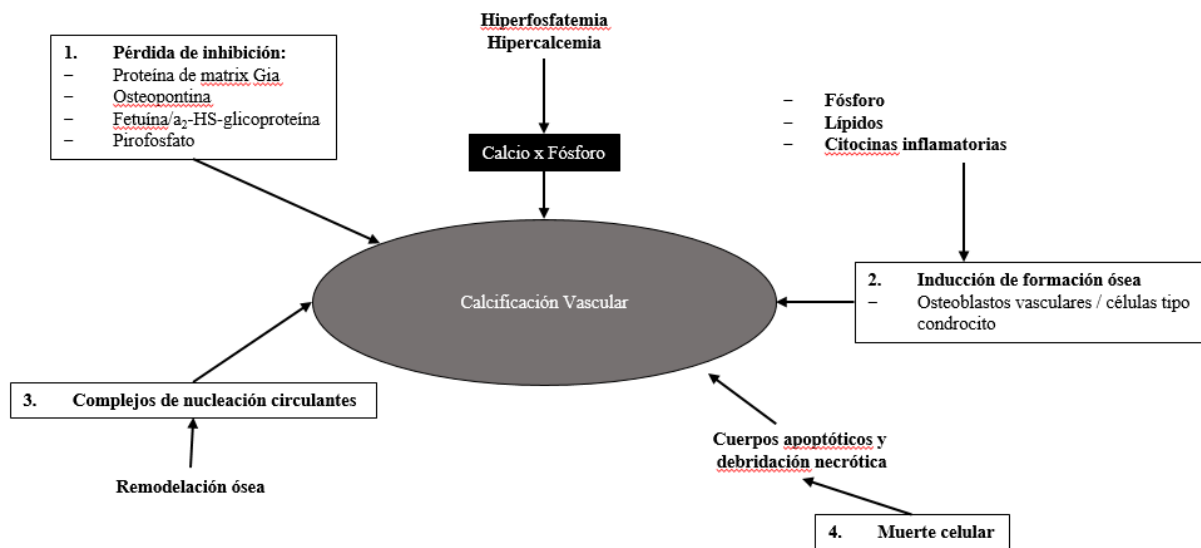


Figura 1. Mecanismo de calcificación vascular asociado con el metabolismo de calcio y fósforo. 1. Pérdida de inhibición como resultado de deficiencias de inhibidores, 2. inducción de formación ósea resultado de diferenciación alterada de células de músculo liso vascular, 3. complejos de nucleación circulantes liberados de remodelación ósea, y 4. muerte celular lleva a liberación de cuerpos apoptóticos y debridación necrótica que puede servir de apatito nuclear. ⁽¹¹⁾

IMPLICACIONES CLINICAS.

Todos estos factores involucrados en la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) y la fibrosis en la ERC pueden dividirse en 3 categorías:

1.- relacionados con la poscarga, implican una resistencia arterial sistémica, elevada presión arterial sistólica (y diastólica) y alteración de la compliance de los grandes vasos. Este último, podría estar relacionado al fenómeno de la calcificación aórtica.

2.- relacionados con la precarga, se involucran la expansión de volumen intravascular, anemia, y en ciertas circunstancias el gran flujo de las fístulas arteriovenosas de los accesos vasculares. Lo cual desencadena estiramiento y remodelación excéntrica o asimétrica del VI.

3.- no relacionados con la poscarga o la precarga; recientemente se ha enfocado en los mediadores sistémicos celulares que traducen las alteraciones hemodinámicas y circulatorias en un incremento de la masa ventricular. La activación del blanco de la rapamicina en los mamíferos (mTOR) y la regulación corriente abajo del ERK 1/2 y la fosforilación de la S-6 cinasa y 4E-Bp1 parecen estar involucrados en la hipertrofia miocárdica, en ausencia de la poscarga o la precarga. Un

hiperparatiroidismo secundario severo y la hiperfosfatemia están asociados también con una alta prevalencia de HVI en ERC. La elaboración de citocinas (tales como FNT-alfa, IL-1 e IL-6) de la “microinflamación” activa el sistema nervioso simpático, produciendo catecolaminas, y endotelina-1 en exceso.

El endurecimiento de los principales vasos causado por el entrecruzamiento de colágeno y la calcificación pueden aumentar la HVI, y un incremento en la resistencia periférica causado por la vasoconstricción puede incrementar la presión arterial sistémica.

La calcificación vascular ha surgido como un proceso con consecuencias clínicas importantes en cerca del 50%, y la presencia de calcificación coronaria ha sido claramente definida como un factor de riesgo para morbilidad y mortalidad cardiovascular.

La calcificación difusa de la media de las arterias no se relaciona con la ateromatosis y es muy prevalente en la ERC, incluso en pacientes jóvenes. Recientes estudios apoyan la asociación entre la calcificación vascular y los cambios cardiacos en estos pacientes. Las alteraciones en el metabolismo del calcio-fósforo y el tratamiento de estas alteraciones contribuyen con el desarrollo de calcificación vascular en pacientes con ERC. La calcificación vascular puede ser uno de los mecanismos por los que la hiperfosfatemia y el producto calcio-fósforo influyen en la mortalidad cardíaca.

La calcificación vascular induce endurecimiento de la pared de los vasos y reduce la compliance, lo cual tiene un valor predictivo de mortalidad cardiovascular. La calcificación vascular de la media en los vasos de pequeño y mediano tamaño en pacientes con ERC es muy marcada y puede desplazar a la íntima, causando estrechamiento luminal. Esto puede ser aplicable a las arterias coronarias contribuyendo a complicaciones cardiovasculares.

La calcificación de los tejidos blandos puede incluir la calcificación del miocardio y de las válvulas cardíacas, con consecuencias importantes en la función cardíaca. ⁽⁸⁾

La calcificación de las válvulas mitral y aórtica es un hallazgo frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis (ERC-5D) con una prevalencia de 4 a 5 veces más elevada que en la población general. A pesar del hecho que la calcificación vascular se cree que tiene una contribución como factor de riesgo, tiene un pobre pronóstico en la población general y en pacientes

con ERC-5D. Proporciona información pronóstico útil para la mortalidad por cualquier causa a 5 años, independientemente de otros factores de riesgo. A pesar de que en la válvula aórtica se han descrito un infiltrado de células inflamatorias y de lípidos en la población en general con enfermedad aterosclerótica, las alteraciones en el metabolismo mineral han sido involucradas en el desarrollo de la calcificación valvular en la ERC. Las células responsables de la calcificación de las válvulas cardiacas pueden ser los miofibroblastos, mientras una célula del músculo liso o pericito puede ser la célula que inicia y mantiene la calcificación vascular. La progresión en la calcificación valvular fue detenida al tratar las alteraciones en el metabolismo del calcio, fósforo y la hormona paratiroidea en pacientes en hemodiálisis.

Wang et al mostraron una interacción entre los niveles de la fetuin-A, desnutrición, inflamación, aterosclerosis, engrosamiento de la íntima-media y la calcificación valvular; por lo cual se corrobora la noción que la calcificación valvular es un marcador de enfermedad cardiovascular sistémica y un marcador de riesgo aumentado de mortalidad en pacientes con ERC-5D. Por lo que al reducir la progresión de la calcificación se reduce el riesgo global en estos pacientes. ⁽⁷⁾

Pacientes con ERC tienen daño en las grandes arterias y son un factor principal contribuidor para morbilidad y mortalidad en la ERC. La enfermedad macrovascular se desarrolla rápidamente en pacientes urémicos y es responsable de la alta incidencia de enfermedad isquémica del corazón, HVI, ICC, muerte súbita. Muchas complicaciones aumentan en pacientes con ERC en ausencia de enfermedad aterosclerótica clínicamente significativa. La principal alteración arterial en esta situación tardía consiste en una rigidez arterial asociada con agrandamiento e hipertrofia arterial. La rigidez arterial ocurre normalmente con la edad y está relacionada con la aterosclerosis. ⁽¹⁰⁾

Depósito de calcio ectópico en aorta y arterias contribuye a inapropiadas condiciones de presión sanguíneo como presión arterial variable, hipertensión sistólica aislada e hipotensión ortostática, e incremento de la postcarga, llevando a HVI. En adición, la pérdida de elasticidad debido a calcificación arterial resulta en consecuencias de inestabilidad hemodinámica, finalmente llevando a declinación de perfusión en órganos y eventos cardiovasculares subsecuentes. A largo plazo, eventualmente, el daño orgánico lleva a declinación de la calidad de vida. ⁽¹¹⁾

EVALUACIÓN DE CALCIFICACIÓN VASCULAR

Estudios previos han destacado la fuerte asociación de calcificación vascular, morbilidad y

mortalidad vascular con niveles elevados de fosfato. La calcificación arterial es separada anatómicamente en 2 tipos, calcificación de la media y calcificación de la íntima. Calcificación de la media, es frecuentemente vista en el anciano, diabetes y ERC, es observada como depósito lineal continuo a lo largo de la lámina elástica interna. De otra manera, la calcificación de la íntima, es vista como depósitos irregulares dispersos que ocurren dentro de placas ateroscleróticas y es asociada con vulnerabilidad de la placa.⁽¹¹⁾

En una población basada en una cohorte de individuos con ERC y sin enfermedad clínica cardiovascular aparente, concentraciones elevadas de fosfato sérico se asociaron con una mayor prevalencia estadística de calcificación de arteria coronaria, aorta torácica descendente y calcificación de válvula mitral. Asociaciones fueron independientes de factores de riesgo ateroscleróticos tradicionales, función renal estimada y medición de variables dietéticas. Ajustes para niveles de PTH y 1,25-(OH)₂D que podrían ser influenciados por metabolismo anormal del fosfato, no alteraron la asociación de concentraciones de fosfato con calcificación. Estos datos sugieren que leves alteraciones en la homeostasis del fosfato pueden involucrarse en calcificación distrofica entre individuos con ERC moderada.

En un estudio de 3490 veteranos, predominantemente varones con ERC estadio 3 a 4, cada 1 mg/dl de elevación de concentración de fosforo sérico se asoció con incremento de riesgo ajustado para toda causa de mortalidad estadísticamente significativo de 23%. En el estudio de modificación de la dieta en enfermedad renal (MDRD) de 839 individuos jóvenes sin diabetes con ERC avanzada, cada 1 mg/dl de elevación de la concentración sérica de fosfato se asoció con 10 a 27% de riesgo mayor de muerte y muerte cardiovascular respectivamente, sin embargo, ningún resultado fue estadísticamente significativo. En un estudio de disminución de colesterol que incluyo 4127 participantes sin enfermedad renal conocida, cada 1 mg/dl de elevación de concentración de fosfato sérico se asoció con 22% mayor riesgo ajustado para cualquier causa de mortalidad y 20% mayor riesgo de infarto de miocardio recurrente. Finalmente, entre 3368 participantes de edad media en el estudio Framingham Offspring con función renal estimada normal y sin enfermedad cardiovascular clínica, cada 1 mg/dl de elevación de concentración de fosfato sérico se asoció con 31% mayor riesgo ajustado para infarto de miocardio fatal o no fatal, angina, falla cardiaca, EVC, ataque isquémico transitorio o enfermedad vascular periférica.⁽⁶⁾

Muchos estudios de imagen se han empleado para detectar y cuantificar calcificación arterial en el trabajo clínico. Recientemente, exámenes técnicos no invasivos, tales como tomografía computarizada con haz de electrones (EB-CT) y multi-detector linear (MD-CT), han mostrado ser el estándar de oro para la evaluación de calcificación, con potencia de cuantificar su severidad y la

progresión. Algunos reportes han demostrado una correlación positiva entre el grado de calcificación arterial coronaria y eventos cardiovasculares. Un metanálisis también mostro que la calcificación de la arterial coronaria es asociada con un riesgo 8 veces mayor de eventos cardiovasculares, por tal motivo la identificación temprana de calcificación vascular es una herramienta indispensable en el seguimiento del paciente con ERC. Sin embargo, estas técnicas de examen son caras y no son evaluaciones repetibles en la práctica clínica.

La calcificación aortica contribuye al deterioro de la función de Windkessel y auto regulación hemodinámica. Recientemente, calcificaciones visibles radiográficamente han sido sugeridas como factor de riesgo independiente para morbilidad cardiovascular en estudios epidemiológicos. Muchos reportes han mostrado una correlación entre calcificación abdominal aortica y eventos cardiovasculares.

Se ha reportado la validación y utilidad de evaluar el grado de calcificación del arco aórtico por una radiografía simple de tórax. El grado de calcificación del arco aórtico fue asociado significativamente con un grupo de factores de riesgo tradicionales, y pudiera ser un predictor sensible de eventos cardiovasculares más allá de factores de riesgo tradicionales. ⁽¹¹⁾

Estudios de Lijima et al mostraron la validez y utilidad de una estimación semicuantitativa de grado de calcificación del anillo aórtico (CAA) mediante el análisis de radiografía. Entre los factores de riesgo tradicionales, el grado de CAA fue correlacionado significativamente con la prevalencia de diabetes y disfunción renal (ERC). En adición, el grado de CAA fue asociado con infarto al miocardio y factores de riesgo. Este estudio mostro la utilidad del grado de CAA como un fuerte predictor independiente de nuevos eventos cardiovasculares.

En el estudio de Framingham con una radiografía abdominal demostró una fuerte correlación de calcificación de aorta abdominal con predicción de eventos cardiovasculares durante un periodo de 22 años. En una Cohorte del estudio Rotterdam también se mostró correlación con eventos vasculares cerebrales (EVC). Estos hallazgos sugieren evaluación validable de calcificación de aorta utilizando estudios radiológicos simples.

En pacientes con ERC severa, especialmente aquellos en hemodiálisis mostraron una fuerte implicación pronóstico de calcificación arterial. El grado de CAA es asociado significativamente con una declinación en la TFG y un incremento en la proteinuria. En el estudio de Lijima et al., la CAA observado por radiografía resultó un fuerte predictor de eventos cardiovasculares. ⁽¹¹⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en pacientes con ERC y se estima cerca de 40% de muertes entre los pacientes con ERC durante los primeros 3 años de diálisis.

En los últimos 10 años entre los factores de riesgo cardiovascular se encuentran la presencia de calcificación vascular, que ha sido reportado como un predictor consistente de eventos cardiovasculares entre pacientes en diálisis. La calcificación vascular en las arterias coronarias y la aorta han sido reconocidos especialmente en pacientes en hemodiálisis (Raggi et al. 2002), los mecanismos de calcificación vascular parecen estar asociados con hiperfosfatemia e hipercalcemia. La calcificación vascular induce endurecimiento de las paredes vasculares y reduce la complianza vascular, que se ha encontrada predictor de mortalidad cardiovascular.

La extensión de la calcificación vascular puede ser cuantificada con estudios de imagen, la radiografía de tórax es una técnica no invasiva, común y relativamente barata. En pacientes en hemodiálisis, por ser un método fácilmente disponible puede ser usado en el escrutinio de calcificación vascular debido a que los pacientes en diálisis usualmente tienen radiografías de tórax para evaluar la posición del catéter. Por lo tanto, en pacientes en hemodiálisis el análisis semicuantitativo de calcificación de aorta podría ser una herramienta utilizada para identificar pacientes en alto riesgo y dar seguimiento a la progresión de calcificación vascular sin costos extras.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Existe asociación entre la evaluación por estudios de radiología convencional con niveles de calcio, fósforo, producto calcio x fósforo y PTH? ¿Es útil el estudio de la calcificación del anillo aórtico por radiología convencional como método diagnóstico de escrutinio en pacientes con ERC 5?

JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

El depósito de calcio ectópico en aorta y arterias contribuye a inapropiadas condiciones de presión sanguínea como TA variable, hipertensión sistólica aislada e hipotensión ortostática, e incremento de la postcarga, llevando a HVI. En adición, la pérdida de elasticidad debido a calcificación arterial resulta en consecuencias de inestabilidad hemodinámica, finalmente llevando a declinación de perfusión en órganos y eventos cardiovasculares subsecuentes. A largo plazo, eventualmente, el daño orgánico lleva a declinación de la calidad de vida.

Las lesiones calcificadas pueden detectarse y cuantificarse por diversos estudios de imagen. Exámenes técnicos no invasivos, tales como tomografía computarizada con haz de electrones (EB-CT) y multi-detector CT linear (MD-CT), han mostrado ser el estándar de oro para la evaluación de calcificación, con potencia para cuantificar su severidad y la progresión de la calcificación. Algunos reportes han demostrado una correlación positiva entre calcificación arterial coronaria y eventos cardiovasculares. Un metanálisis también mostro que la calcificación de la arterial coronaria fue asociada con un riesgo 8 veces mayor de eventos CV. Sin embargo, estas técnicas de examen son caras y no son evaluaciones repetibles en la práctica clínica.

Recientemente, calcificaciones visibles radiográficamente han sido sugeridas como factor de riesgo independiente para morbilidad cardiovascular en estudios epidemiológicos. Sin embargo, la mayoría de los estudios solo evalúa si la calcificación aortica es presente o ausente sin considerar su severidad. Aunque muchos reportes muestran una correlación entre calcificación abdominal aortica y eventos cardiovasculares, son relativamente pocos aquellos dirigidos a calcificación del arco aórtico.

Se ha reportado la validación y utilidad de evaluar el grado de calcificación del arco aórtico por una radiografía simple de tórax. El grado de calcificación del arco aórtico fue asociado significativamente con un grupo de factores de riesgo tradicionales, entre ellos el incremento de los niveles de calcio y fósforo. Sin embargo, es aún desconocido si el grado de calcificación del arco aórtico es un predictor sensible de eventos cardiovasculares más allá de factores de riesgo tradicionales.

La gran mayoría de los estudios que evalúan el uso de estudios de radiología simple como una herramienta diagnóstica y de seguimiento en pacientes con ERC han sido publicados en población asiática y sudamericana. No se ha descrito estudios de correlación de producto calcio-fósforo y estudios de imagen en pacientes mexicanos, lo cual despierta el interés del investigador en emplear herramientas diagnósticas alternativas, de menor costo, accesibles y fácilmente realizables; permitiendo establecer un precedente de la frecuencia de asociación de la calcificación del anillo aórtico con parámetros bioquímicos de metabolismo mineral óseo.

El objetivo del estudio es determinar la validez del grado de calcificación de arco aórtico mediante estudios de radiología simple, de bajo costo como un predictor independiente de incremento en número de hospitalizaciones y mortalidad; y su asociación con producto calcio-fósforo en pacientes con ERC en hemodiálisis.

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo general

Establecer si hay una asociación entre calcificación del anillo aórtico y producto calcio-fósforo, calcio, fósforo y PTH en pacientes con enfermedad renal crónica 5 con terapia sustitutiva renal con hemodiálisis en el Hospital Juárez de México

Objetivos específicos

1. Evaluar la concordancia entre dos índices radiológicos de calcificación del anillo aórtico
2. Determinar si mayores niveles de calcio se asocian a un incremento del fósforo sérico.
3. Determinar si existe correlación con niveles de fósforo y valores séricos de PTHi.

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Por ser un trabajo descriptivo no requiere hipótesis.

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO:

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y ambispectivo

MATERIAL Y MÉTODOS:

a) TAMAÑO DE MUESTRA

Muestreo probabilístico. Cálculo de tamaño de muestra se hizo asumiendo una asociación entre la calcificación de arco aórtico por rayos X y producto calcio fósforo del 50% con un valor de alfa del 5% una potencia del 80% y utilizando la fórmula de coeficiente de correlación tuvimos una “n” de 90 pacientes como total.

Para el cálculo de tamaño de muestra se usó la fórmula de una proporción asumiendo una prevalencia de calcificación en los pacientes con ERC del 40%.

Se incluyó pacientes con enfermedad renal crónica 5 que acudieron al Hospital Juárez de México durante el periodo del “01 de Junio de 2013” al “28 de Febrero de 2014” y que cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio.

b) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 18 años, hombres y mujeres incidentes y prevalentes con diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica 5 que acuden al Hospital Juárez de México en terapia sustitutiva de la función renal temporal o crónica con hemodiálisis, quienes cuenten con estudios serológicos y de radiología necesarios para la elaboración del estudio.

c) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes en modalidad de terapia de sustitución renal diferente a hemodiálisis

Mujeres embarazadas.

Menores de 18 años

d) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Pacientes que no contaron con expediente clínico completo, estudios de laboratorio y estudios de imagen requeridos, por lo tanto no fue posible el análisis completo de las variables y por ende fueron eliminados.

e) EVALUACIÓN DEL PACIENTE

Se incluyó en el estudio pacientes incidentes y prevalentes con diagnóstico de ERC 5 NKF que acudieron por atención médica en áreas de Hospitalización y hemodiálisis en Hospital Juárez de México del 1º de Junio de 2013 al 28 de Febrero de 2014, todos ellos en terapia con hemodiálisis con 2 a 3 sesiones por semana de duración de 4 horas.

Se realizó revisión exhaustiva de expediente clínico de cada uno de los pacientes y se obtuvo datos clínicos, antecedentes y parámetros de laboratorio. Se obtuvo de la base de datos Web Servex imágenes radiológicas de cada uno de los pacientes, tomando como base radiografía de control post-catéter.

f) PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.

Se obtuvieron los resultados de laboratorio del expediente clínico que contenían albúmina sérica, calcio, fósforo, parathormona intacta, urea, nitrógeno ureico, creatinina sérica, biometría hemática completa.

g) EVALUACIÓN DE LA CALCIFICACIÓN DEL ANILLO AORTICO

Para evaluar la calcificación cardiovascular en relación a calcificación valvular se utilizaron 2 escalas de medición basadas en estudios de radiología convencional. Se revisaron de manera ambispectiva radiografías de tórax posteroanterior y se evaluó la extensión de la calcificación del anillo aórtico (CAO) dividiendo en 4 grados de acuerdo a la siguiente categorización (fig. 2): grado 0, calcificación no visible; grado 1, área pequeña o un área delgada y solitaria de calcificación; grado 2, una o más áreas de calcificación gruesa; grado 3, calcificación circunferencial.

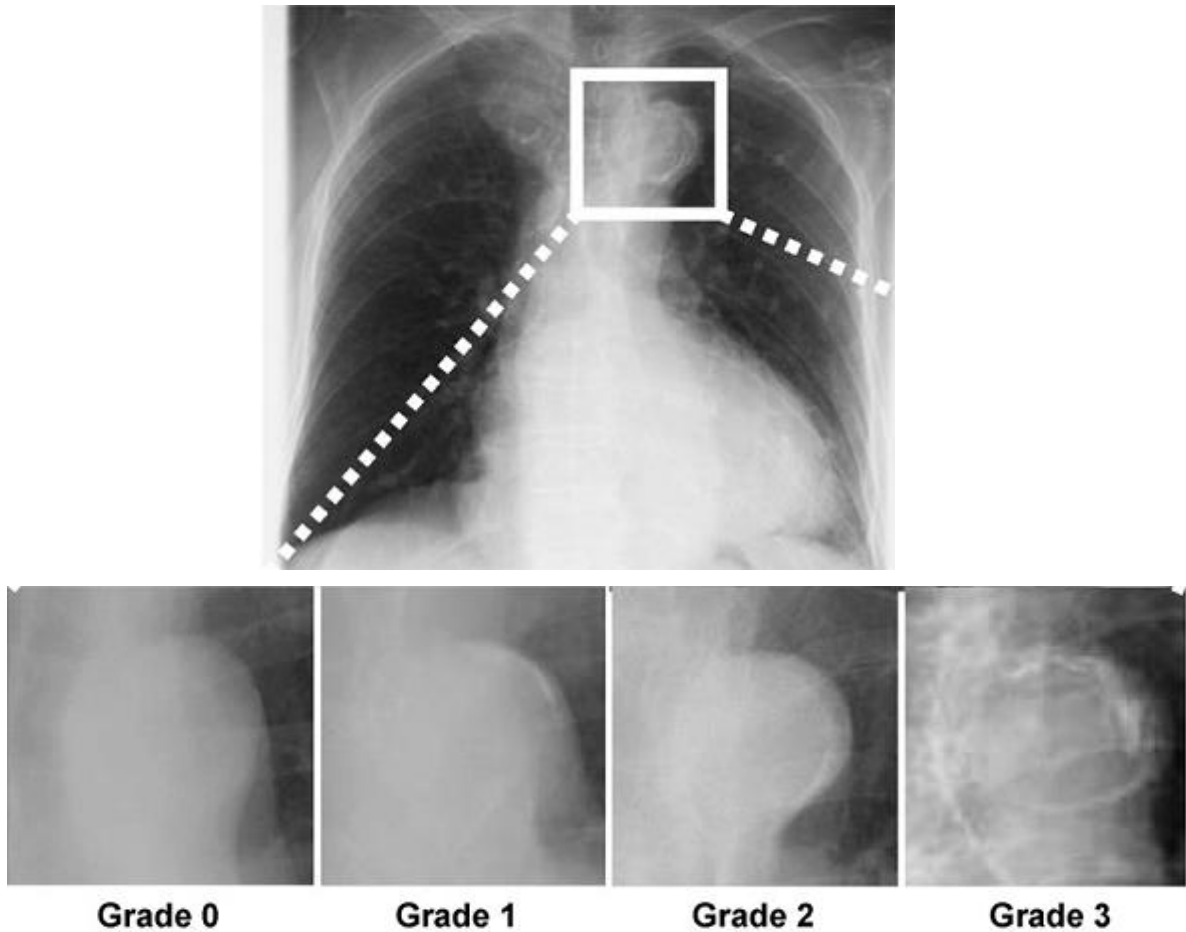


Figura 2. Escala 1 de evaluación de calcificación del anillo aórtico. ⁽¹⁰⁾

La segunda escala empleada evaluó la presencia de calcificación del anillo aórtico utilizando la escala descrita por Ogawa et al. 2009, esta escala divide en 16 partes la circunferencia del anillo aórtico en la radiografía de tórax, y se contabiliza el número de sectores con calcificación, el total es dividido entre 16. La puntuación de calcificación aórtica se calcula tras multiplicarse por 100 para expresar los resultados en porcentaje (Fig. 3).

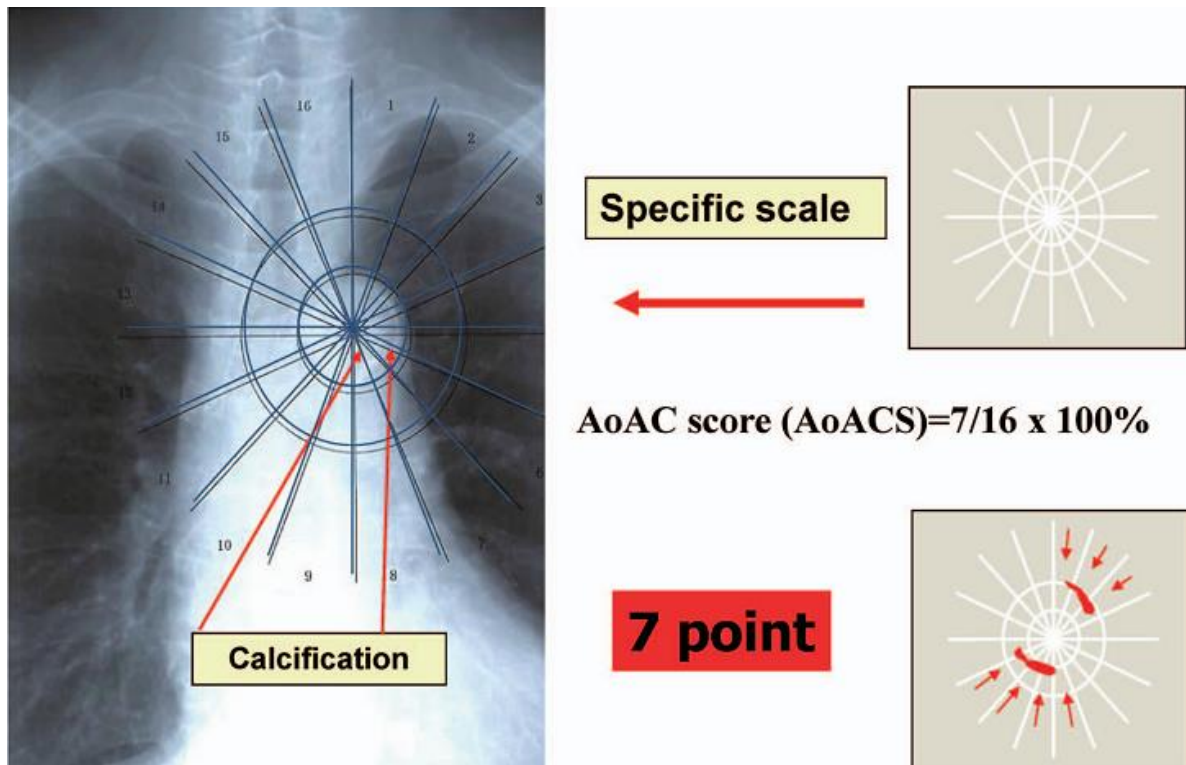


Figura 3. Escala 2 de medición de calcificación del anillo aórtico. ⁽¹¹⁾

h) **VARIABLE INDEPENDIENTE:** Enfermedad renal crónica 5

i) **VARIABLE DEPENDIENTE:** Calcificación vascular

j) **DEFINICIÓN DE VARIABLES**

- **Edad:** tiempo que una persona o ser ha vivido desde su nacimiento. El indicador son los años cumplidos. Tipo de variable cuantitativa, nivel de medición de razón (años) de forma continua.

- **Sexo:** condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los organismos de acuerdo a sus características fenotípicas y genotípicas de los individuos. El indicador es masculino y femenino. Tipo de variable: cualitativa; unidad de medición: masculino o femenino, de tipo nominal.

- **Diabetes Mellitus:** Enfermedad crónica que se presenta cuando hay una deficiente producción de insulina o una mala utilización de la misma por el organismo. El diagnóstico se efectúa con una hemoglobina glicosilada (HbA1c) >6.5% o glucemia en ayuno \geq 126 mg/dl o glucemia 2

hrs postprandial ≥ 200 mg/dl durante la curva de tolerancia a la glucosa oral con carga de 75 gr de glucosa o glucosa al azar ≥ 200 mg/dl.

- **Medición de calcio sérico ([Ca]; mg/dL):** Estimado del calcio corporal total, únicamente 1% del calcio corporal total es medible en el compartimento extracelular, el resto es almacenado en el hueso. El calcio sérico ionizado, generalmente 40-50% del calcio total se une a albúmina o aniones como citrato, bicarbonato o fosfato y es fisiológicamente no activo. Medido en mg/dL, valores normales de acuerdo a laboratorio de referencia son 8.4 a 10.4.

- **Medición de fósforo sérico, ([P]; mg/dL):** Cantidad de fósforo inorgánico medido en suero en mg/dl, cuyos valores normales de acuerdo al laboratorio de referencia son 2.4 a 5.10.

- **Producto calcio - fósforo:** Ecuación aritmética derivada de multiplicar el resultado de calcio sérico medido por fósforo sérico medido cuyos valores son reportados en mg/dl. El resultado se expresa en mg^2/dl^2 . Valores inferiores a 55 en mg^2/dl^2 es la meta deseada en el paciente con ERC.

- **Calcificación del anillo aórtico:** Depósito ectópico de calcio evaluable por estudios de imagen.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables numéricas se expresan como promedio y desviación estándar, las variables cualitativas se expresan como porcentajes, se utilizó T de student para una muestra relacionada, se comparó los promedios y χ^2 para analizar las proporciones en las muestra, se realizó coeficiente de correlación de Pearson para asociación entre Ca y P, entre P y PTH, entre PTH y producto Ca y P, así como análisis de concordancia y gráficas de Blant y Altman para concordancia entre dos métodos diagnósticos, valores de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

En el desarrollo de este trabajo se privilegió el principio de beneficencia y no maleficencia en cada uno de los pacientes que participaran en este proyecto.

La investigación se apegó a las disposiciones establecidas en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, Título Segundo (De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos), Capítulo I, Artículo 13, 14 Fracción I, III, V, VI, VII y VIII, Artículo 16, 17 Fracción II, III, Artículo 18, Artículo 19, Artículo 20 y Artículo 21, Fracción VI, VII y VIII. (Secretaría de Salud, 1987)⁴³.

Por tratarse de un estudio observacional y descriptivo, en el cual la obtención de datos se llevó a cabo del expediente clínico y se obtuvieron imágenes de radiología del sistema general de resguardo, no ameritó consentimiento informado explícito por el paciente como sujeto de estudio, ya que durante el mismo no se realizaron directamente estudios de laboratorio o radiología riesgosos para el paciente. Se contó con el dictamen favorable y autorización de las comisiones de investigación y ética del Hospital Juárez de México.

RESULTADOS

Se identificaron 136 participantes incidentes y prevalentes con diagnóstico de enfermedad renal crónica 5, todos ellos en terapia sustitutiva de la función renal con hemodiálisis, de los cuales fueron eliminados 41 pacientes por no contar con expediente clínico completo con estudios de laboratorio y gabinete necesarios para la realización del estudio. Un total de 95 pacientes fueron incluidos, todos ellos contaban con historia clínica completa en su expediente clínico y ninguno de ellos tenía historia de eventos cardiovasculares o enfermedad aterosclerótica. El 100% de los pacientes estudiados se encontraban en terapia con hemodiálisis al momento del estudio con sesiones con duración de 4 horas en número de 2 a 3 por semana. Los rangos de edades de los participantes fue de 18 a 78 años de edad, con una media de edad 40.72 ± 18.29 (SD) años, de los cuales 49 (51.6%) fueron hombres y 46 (48.4%) mujeres. (Tabla 2)

Pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad renal crónica 5 se consideraron incidentes y aquellos con diagnóstico mayor a 1 año, prevalentes; participaron en total 66 pacientes incidentes (69.5%) y 29 prevalentes (30.5%).

Dentro de las principales co-morbilidades que presentaron se encontraban diabetes mellitus en 36 (37.9%), hipotiroidismo en 9 (9.5%), lupus eritematoso generalizado 4 (4.2%), uropatía obstructiva en 3 (3.2%) y vasculitis en 3 (3.2%) de los participantes.

Durante el período de recolección de datos 9 de 95 (9.5%) de los pacientes fallecieron, las principales causas de mortalidad fue procesos infecciosos a nivel pulmonar (neumonía) en el 77.8% y enfermedad cardiovascular en 22.2%.

Para la evaluación complementaria del metabolismo mineral óseo se efectuó medición de calcio, fósforo, albúmina y PTH; y corrección de los niveles de calcio sérico de acuerdo a cifras de albúmina y posterior a ello se calculó producto calcio fósforo en cada uno de los participantes.

Los niveles de calcio fueron variables con un valor mínimo de 3.96 mg/dl y máximo de 10.76 mg/dl, 2 pacientes (2.1%) con cifras de calcio corregido por arriba de 10.2 mg/dl. Un total de 42 (44.2%) pacientes presentaron niveles de calcio por debajo de 8.4 mg/dL.

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Características	Total
Número (hombre/mujer)	95 (49/46)
Edad	40.72 ± 18.29
Incidentes (%)	66 (69.5)
Prevalentes (%)	29 (30.5)
Factores de Riesgo Aterosclerótico	
Diabetes Mellitus (%)	36 (37.9)
Hipertensión (%)	44 (46.3)
Edad > 70 años (%)	8 (8.4%)
Medición de laboratorio	
Calcio (mg/dl)	8.41 ± 1.26
Fósforo (mg/dl)	6.02 ± 2.26
Producto calcio x fósforo	101.38 ± 333.306
Parathormona (pg/ml)	481.23 ± 459.43
Albúmina (g/L)	3.15 ± 0.83
Ácido úrico (mg/dl)	7.16 ± 2.58
Hemoglobina (g/dl)	8.11 ± 2.38
Escala Radiológicas	
Escala 1	
Grado 0 (%)	36 (37.9)
Grado 1 (%)	41 (43.2)
Grado 2 (%)	13 (13.7)
Grado 3 (%)	5 (5.3)
Escala 2	
0-4 puntos (%)	82 (86.3)
5-8 puntos (%)	12 (12.6)
9-12 puntos (%)	1 (1.1)
13-16 puntos (%)	0 (0)

Datos son presentados como media ± SD, n (%)

Los niveles de fósforo oscilaron en valores mínimos de 1.1 y máximos de 13.1 mg/dl. Mientras que niveles de PTH correspondían a valores entre 10.3 hasta 2378 pg/mL.

Los niveles de ácido úrico fueron variables, oscilando con un mínimo de 1.6 mg/dl y valor máximo de 15.6 mg/dl, con una media de 7.16 mg/dl. Con una correlación positiva para diabetes mellitus.

En la figura 4 se observa gráfica de asociación entre calcio y fósforo en la cual se muestra que a menores niveles de calcio se aprecian mayores niveles de fósforo, con un coeficiente de correlación de - 0.28.

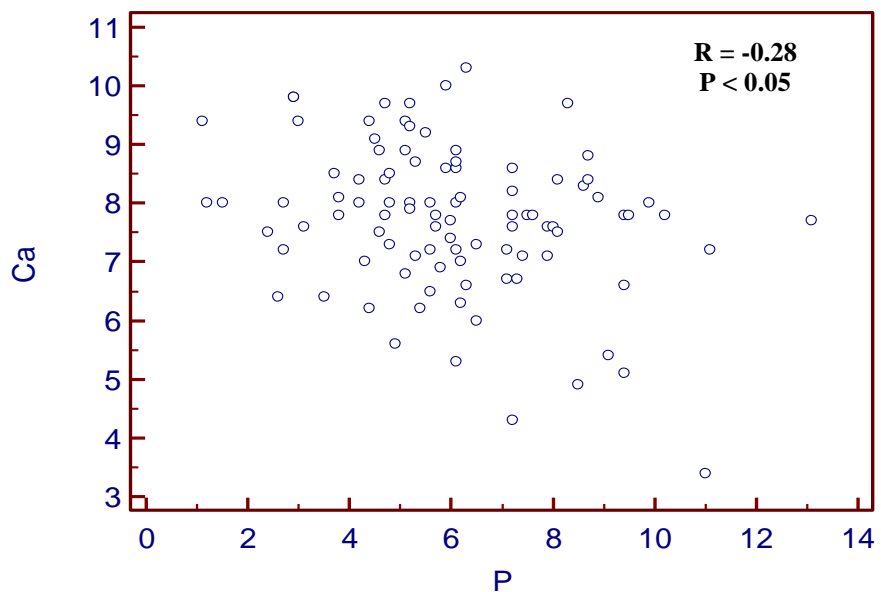
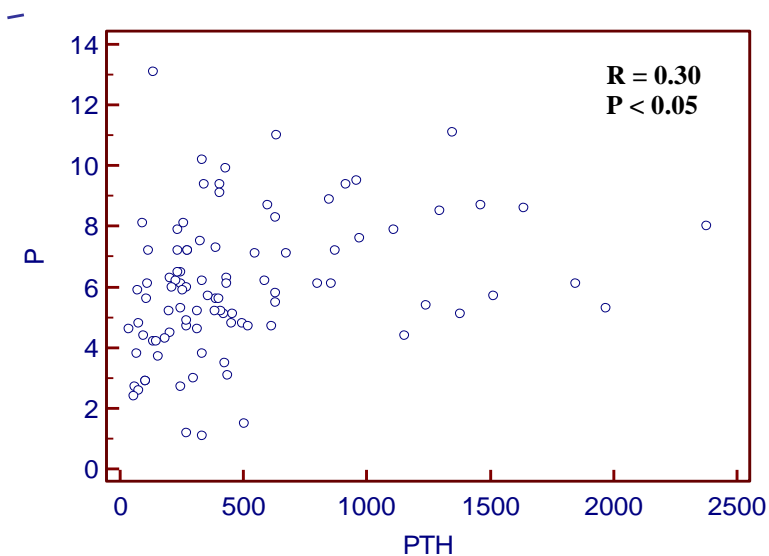


Figura 4. Diagrama de dispersión en la que se observa correlación entre Calcio y Fósforo.

La asociación fósforo con PTH, mostró un incremento en niveles de fósforo directamente proporcional a incremento de PTH, tal como se muestra en la figura 5, se obtuvo un coeficiente de correlación de 0.30.

Figura 5. Gráfica de dispersión en la que se observa correlación entre Fósforo (P) con niveles de hormona paratiroidea (PTH)



Se encontró en el análisis una correlación negativa entre los niveles de calcio corregido y PTH con un valor de p -0.28, estadísticamente significativo, que correlaciona con disminución de los niveles séricos de calcio a mayor PTH. (Fig. 6)

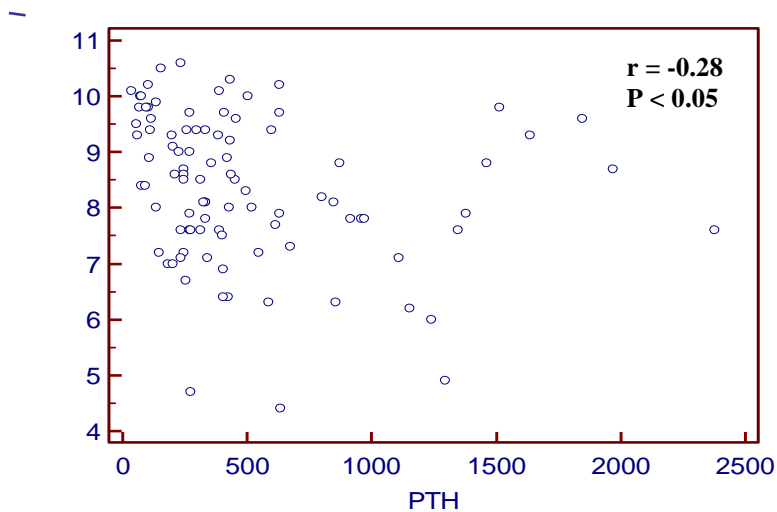


Figura 6. Correlación Calcio corregido con niveles de hormona paratiroidea (PTH)

La asociación de producto Calcio x fósforo (Ca x P) con niveles de PTH, demostró una asociación débil con una $r=0.36$ y una $p < 0.05$ (Fig. 7).

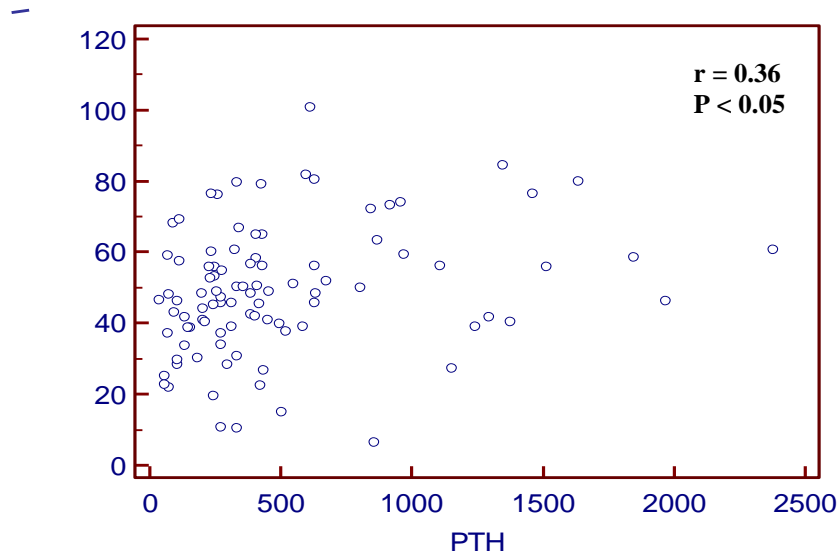


Figura 7. Correlación de producto calcio x fósforo (Ca x P) con niveles de hormona paratiroidea (PTH)

Para evaluar la calcificación cardiovascular en relación a calcificación vascular se utilizaron 2 escalas de medición basado en estudios de radiología convencional (radiología posteroanterior de tórax).

En la tabla 3 se muestra la frecuencia de calcificación y puntaje de acuerdo a la escala 1 de evaluación de calcificación del anillo aórtico, donde se observa que 36 (37.9%) de los pacientes cumplieron criterios de puntaje 0, 41 (43.2%) con puntaje 1, 13 (13.7%) con puntaje 2 y finalmente 5 (5.3%) de los pacientes pertenecían a puntaje 4.

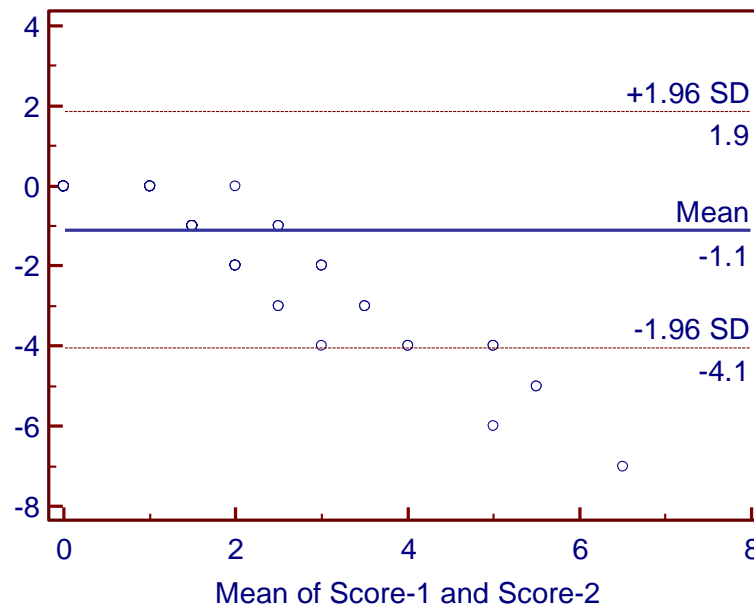
Tabla 3. Evaluación y frecuencia de escala de puntaje 1.			
Puntaje	Frecuencia	%	% Acumulado
0	36	37.9	37.9
1	41	43.2	81.1
2	13	13.7	94.7
3	5	5.3	100.0
Total	95	100.0	100.0

En la tabla 4 se muestran los resultados de evaluación de calcificación del anillo aórtico de acuerdo a la escala de puntuación 2, de acuerdo a ello se obtuvieron los siguientes resultados: puntaje 0, 34 (35.8%); puntaje 1, 10 (10.5%); puntaje 2, 22 (23.2%); puntaje 3, 10 (10.5%), puntaje 4, 6 (6.3%); puntaje 5, 5 (5.3%), los 8 participantes restantes obtuvieron puntajes en rangos de 6 a 10 (8.5%). Ninguno de los participantes obtuvo puntajes elevados rangos entre 11 y 16 puntos.

Tabla 4. Evaluación y frecuencia de escala de puntaje 2.			
Puntaje	Frecuencia	%	% Acumulado
0	34	35.8	35.8
1	10	10.5	46.3
2	22	23.2	69.5
3	10	10.5	80.0
4	6	6.3	86.3
5	5	5.3	91.6
6	2	2.1	93.7
7	2	2.1	95.8
8	3	3.2	98.9
10	1	1.1	100.0
Total	95	100.0	100.0

En la gráfica de Bland y Altman de la figura 8, se observó un coeficiente de correlación intraclase de -0.6051, 0.4612 a 0.7180, no se demostró asociación estadísticamente significativa entre ambas escalas de medición.

Figura 8. Gráfica de Bland – Altman. CCI.- 0.6051, 0.4612 to 0.7180



De las 2 escalas evaluadoras de calcificación valvular (anillo aórtico), en la escala 2 se obtuvo puntajes más elevados, por lo que se realizó correlación de variables producto Ca x P con escala de validación 2, aportando un valor de $p > 0.05$.

Se evaluó la correlación de fósforo con escala 1 y 2 para calcificación del anillo aórtico, el coeficiente de correlación con puntaje 1 obtuvo una r 0.01 y un valor de p 0.86, mientras que el coeficiente de correlación con el puntaje 2 obtuvo una r 0.04 y un valor de p 0.67.

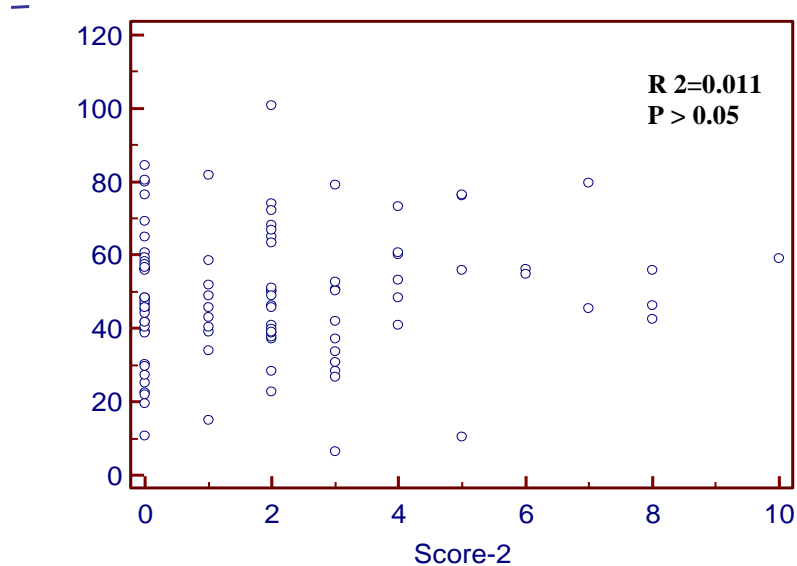


Figura 9. Correlación de producto calcio x fósforo (Ca x P) con escala de validación 2

Al evaluar la correlación de la edad con cada uno de las escalas de calcificación del anillo aórtico 1 y 2, se obtuvo un coeficiente de correlación de edad con escala 1 de 0.11y con escala 2 de 0.16. (Fig. 10)

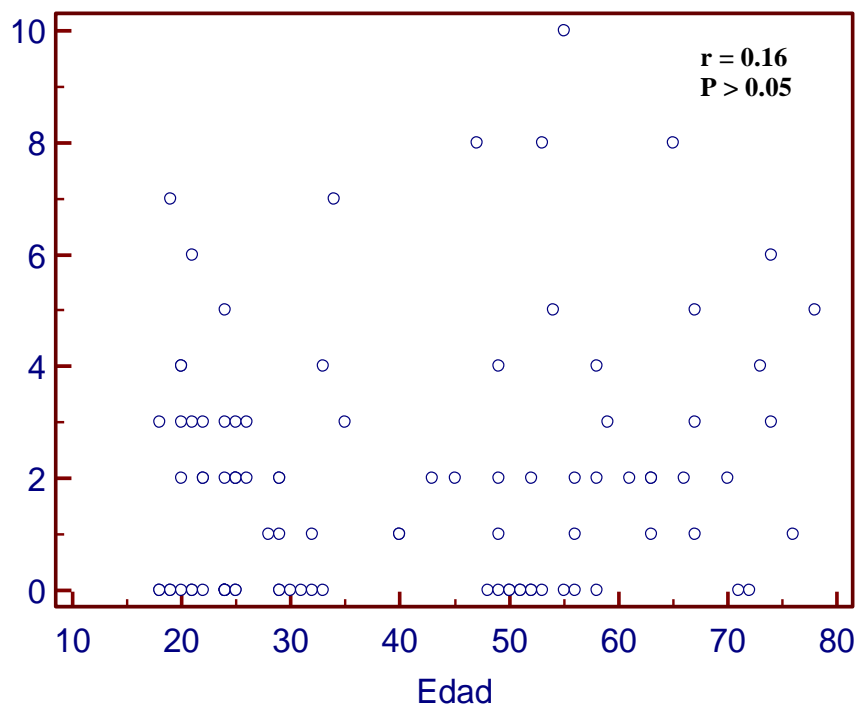


Figura 10. Correlación de edad con escala de validación 2

DISCUSION

El diagnóstico de la enfermedad mineral ósea en enfermedad renal crónica incluye la detección de calcificación extraósea, incluyendo calcificaciones arterial, valvular y miocárdica. Tal como se ha observado en estudios preliminares ^(3, 5, 8-9) la prevalencia de calcificación incrementa con la progresión del deterioro de la función renal y es mayor que en la población en general. La calcificación cardiovascular se asocia con y predice desenlaces clínicos adversos como eventos cardiovasculares y muerte. Hasta ahora existe incertidumbre acerca de la sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos de imagen disponibles para detectar calcificación vascular y en qué forma su progresión impacta en el pronóstico del paciente en los diferentes estadios de la enfermedad.

Los factores de riesgo tradicionales para enfermedad cardiovascular, como son edad avanzada, hipertensión y tabaquismo no explican por completo la elevada prevalencia de eventos cardiovasculares en pacientes con ERC. Además a estos factores de riesgo tradicionales, desordenes del metabolismo mineral, como concentraciones elevadas de calcio y fósforo, son asociadas con incremento en la morbilidad y mortalidad cardiovascular. ^(3, 5-8, 33)

Existen 3 formas patológicas de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica; la primera es una alteración en la geometría cardíaca que incluye hipertrofia y remodelación de ventrículo izquierdo. La segunda es la aterosclerosis que se ha mostrado en más del 50% de los pacientes no diabéticos en diálisis con sintomatología isquémica. Finalmente, el tercer tipo de enfermedad vascular es más prevalente en pacientes con ERC, la arteriosclerosis, proceso que involucra remodelamiento vascular y pérdida de elasticidad vascular, reconocido como factor pronóstico en pacientes en diálisis. ⁽³³⁾

Mucho se ha descrito ^(3, 5-8) sobre eventos cardiovasculares como principal causa de mortalidad en pacientes en hemodiálisis, Salgueira et al evaluó los efectos de calcificaciones vasculares sobre morbimortalidad cardíaca en pacientes en hemodiálisis, observando calcificaciones vasculares 55.7% y se asociaron con hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica, calcificación de válvulas cardíacas, enfermedad cardíaca isquémica y episodios de falla cardíaca. ⁽²⁸⁾. A diferencia de todos ellos, en este estudio predominaron las causas infecciosas sobre los eventos cardiovasculares durante el período de recolección de datos como causa de mortalidad, lo cual puede explicarse por el relativo corto tiempo de inclusión de datos y por el tipo de población analizada en la que los pacientes

incidentes y en edades jóvenes superaron a aquellos en hemodiálisis crónica o con edades mayores a 65 años.

La calcificación valvular y de arterias coronarias ha sido descrita tanto en pacientes con terapia dialítica crónica como en aquellos que inician tratamiento sustitutivo, tal como se ha documentado en pacientes en estadio 4 de enfermedad renal. La calcificación del anillo aórtico (CaAo) se asocia con edades avanzadas y elevación de PTH intacta, así como con un incremento de 6 veces el riesgo de muerte cardiovascular en hombres mayores de 45 años. Estudios previos ⁽¹⁰⁻¹³⁾ han reportado la efectividad y ventajas de evaluar el grado de CaAo detectado a través de una placa simple de tórax como predictor independiente de nuevos eventos cardiovasculares.

La búsqueda de un método fácilmente reproducible y de bajo costo motivó la realización del presente estudio unicéntrico que se llevó a cabo en el departamento de Nefrología, en el Hospital Juárez de México en un periodo de 8 meses, durante el cual se incluyó en el estudio pacientes incidentes y prevalentes con ERC 5 en terapia sustitutiva de la función renal con hemodiálisis. Se evaluó de manera ambispectiva la correlación de 2 métodos de detección de calcificación del anillo aórtico por estudios de radiología simple y su asociación con parámetros bioquímicos que evalúan metabolismo mineral óseo.

En el estudio se evidencian niveles variables de calcificación del anillo aórtico en pacientes jóvenes no atribuibles a factores de riesgo cardiovascular sin embargo, no se evidenció una asociación entre CaAo con los diversos parámetros bioquímicos evaluados (Ca, P, Ca xP, PTHi).

Se ha descrito que adultos jóvenes con ERC 5 pueden tener evidencia radiográfica de calcificación vascular sin repercusión clínica, sin anomalías electrocardiográficas. ⁽³¹⁾ Por tanto, la evaluación cualitativa o semicuantitativa de calcificación arterial en un sitio del arco aórtico de pacientes en hemodiálisis puede predecir mortalidad cardiovascular, sin embargo existen pocos reportes con respecto al valor predictivo de CaAo, aunque, si múltiples descripciones de una asociación positiva con eventos cardiovasculares.

Coincidiendo con Bellasi y cols ⁽⁸⁾ quienes evaluaron a bajos costos las calcificaciones vasculares en pacientes en hemodiálisis, este estudio permitió la evaluación de calcificación extra ósea a menores costos con el empleo de métodos de fácil disponibilidad, lo cual puede ser usado en el escrutinio de pacientes con ERC 5.

En el estudio de Russo y cols., se describe que pacientes asintomáticos con enfermedad renal crónica aún sin terapia sustitutiva renal presentan una baja prevalencia de calcificación coronaria, y la calcificación puede estar manifiesto en ausencia de variables consideradas responsables de calcificación vascular. ⁽³¹⁾

Hallazgos similares a los reportados en nuestro estudio, en el cual, el análisis de los resultados excluyó que la CaAo fuera dependiente de la duración de enfermedad renal crónica, ya que se documentó una baja prevalencia de CaAo aun en pacientes de recién diagnóstico de ERC con edades jóvenes y sin factores de riesgo cardiovascular aparente.

Los resultados de Braun et al, mostraron que la calcificación vascular tiene un puntaje 2.5 a 5 veces mayor en los pacientes en terapia sustitutiva ⁽³⁴⁾, lo cual concuerda con los hallazgos del presente estudio en el que se observó mayores grados de CaAo de acuerdo a las escalas aplicadas en aquellos pacientes prevalentes.

Los resultados sugieren que la CaAo pudiera estar en relación a los efectos de la diálisis sobre el proceso de calcificación vascular, probablemente en relación a las siguientes variables: mayor trastorno del metabolismo mineral, mayor producción de PTHi, solución dializante con alto contenido de calcio, intoxicación por vitamina D y potencializar la cascada de inflamación.

La alteración del metabolismo calcio/fósforo es directamente relacionado a la declinación de la función renal, a niveles más bajos de tasa de filtrado glomerular se incrementan los niveles de fósforo, los valores de calcio declinan y la hormona paratiroidea incrementa. ⁽³³⁾ En el estudio se observó una asociación positiva débil entre niveles séricos de calcio y fósforo.

Sin embargo, a diferencia de los estudios de Block et al que mostraron que un balance positivo de calcio incrementa el riesgo de calcificación coronaria y es un factor de riesgo independiente para mortalidad de cualquier causa, no se corroboró asociación entre niveles de calcio con puntajes mayores en las escalas radiológicas aplicadas.

Goodman et al, observaron que cuando existe calcificación presente, el grado de la misma incrementa durante el seguimiento y puede duplicarse en menos de 2 años, por tanto, la tasa de

progresión de calcificación en adultos jóvenes tratados con diálisis excede a la tasa de progresión de los pacientes con edades avanzadas con función renal normal. ⁽¹⁹⁾

En nuestra evaluación del grado de CaAo el grado 1 no tuvo significancia estadística, lo cual sugiere que el depósito de calcio trivial en anillo aórtico puede no ser notable riesgo cardiovascular y, discordando con reportes previos, el grado de CaAo no se asoció con edades avanzadas, y no se demostró ningún efecto de hiperfosfatemia o elevado producto calcio - fósforo con la presencia de CaAo. Comparado con los resultados obtenidos por Salgueira y Raggi, no demostramos asociación entre un mayor puntaje en las escalas radiológicas evaluadas para CaAo con parámetros bioquímicos de calcio y fósforo, sin embargo, deben tomarse con reserva estos resultados ya que el presente estudio utilizó técnicas de imagen convencionales en pacientes incidentes y prevalentes en hemodiálisis, teniendo una mayor sensibilidad y especificidad en el análisis de calcificación estudios por tomografía.

Por tanto, los datos sobre el uso clínico derivado del análisis de la radiografía de tórax en pacientes en hemodiálisis pudieran ser escasos, a diferencia de lo reportado por otros autores. Previo a este estudio no se ha descrito su aplicación en población mexicana, lo cual debe tomarse en cuenta ya que los resultados pudieran estar en relación a la población analizada. Dar continuidad a la evaluación y seguimiento de escalas de radiología simple de CaAo es necesaria con la finalidad de identificar la progresión del grado de calcificación, su aplicabilidad y asociación con morbimortalidad.

Este estudio es novedoso, ya que no existen reportes previamente descritos en la población mexicana de evaluación calcificación del anillo aórtico por estudios de radiología simple y su correlación con parámetros bioquímicos asociados al metabolismo mineral óseo.

Otra de las fortalezas del estudio es el tamaño de muestra analizado, y participantes jóvenes sin factores de riesgo cardiovascular aparentes en los que se demostró calcificación del anillo aórtico a través del análisis de estudios de radiografía convencional, lo cual implica la participación de enfermedad renal crónica en este fenómeno observado y que puede ser evaluada mediante estudios rutinarios de bajo costo.

Sin embargo, a pesar de ello, nuestros resultados deben interpretarse con cautela debido a las limitaciones del presente estudio: primero, la evaluación de la CaAo se realizó con un método

cuantitativo que puede ser subjetivo, y por tanto, el verdadero grado de depósito de calcio puede ser infraestimado. Segundo, el diseño observacional del estudio reduce la calidad del mismo. Por tanto, se requiere un estudio prospectivo que evalúe factores pronósticos y desenlace cardiovascular en pacientes incidentes vs prevalentes con ERC5, así como la comparativa de este método diagnóstico con otros métodos de evaluación como ecocardiografía o escala de medición de calcio evaluada por tomografía para evaluar la verdadera progresión de la calcificación del anillo aórtico.

Por tratarse de un estudio transversal de diseño observacional con un relativamente corto tiempo de análisis de datos, no es fácil evaluar de forma semi-cuantitativa los depósitos de calcio aunado a que la evaluación de pacientes incidentes y prevalentes no permite establecer con certeza la progresión de la calcificación aórtica. Este estudio no provee pronóstico cardiovascular específico y no evalúa la asociación entre progresión de CaAo con mortalidad, esto debido al escaso número de eventos cardiovasculares presentados lo cual invalida su análisis. Deja un precedente para futuras investigaciones, en las cuales los investigadores incentivados en la evaluación de metabolismo mineral óseo pudieran continuar el estudio de manera prospectiva y determinar el desenlace de los pacientes aquí analizados.

CONCLUSIONES

La búsqueda de métodos de detección de calcificación cardiovascular de bajo coste y con elevada sensibilidad y especificidad es sugerido por las propias guías de manejo de pacientes con ERC estadios 3-5, en las que utilizar radiografía de abdomen lateral para evaluar la presencia y ausencia de calcificación vascular y ecocardiograma para detectar la presencia o ausencia de calcificación valvular, así como métodos de tomografía han sido recomendados. Sin embargo, estos estudios no suelen ser factibles de realización por su alto costo y poco accesibles para la población. Incentivado por ello el presente estudio evaluó la presencia o ausencia de calcificación valvular (anillo aórtico) por técnicas de radiología simple en pacientes incidentes y prevalentes con ERC5 y su correlación con diferentes parámetros bioquímicos empleados de manera rutinaria en el seguimiento del paciente con ERC. ⁽²⁾

El análisis de parámetros bioquímicos en la evaluación y manejo de pacientes con ERC5 es indispensable, existe una asociación positiva entre niveles séricos de calcio y fósforo, así como una relación inversa entre fósforo y PTHi, que reflejan el curso del metabolismo mineral óseo.

La concordancia entre los índices radiológicos de CaAo no fue significativa por tanto no se puede recomendar de manera indistinta la aplicación de alguno de los métodos evaluados.

Aunque la extensión del anillo aórtico fue significativa en algunos pacientes y generalmente este método de evaluación es reproducible en la práctica clínica, en este estudio la aplicación de las escalas de evaluación propuestas no encontraron asociación entre puntajes de mayor estratificación de CaAo con niveles elevados de calcio, fósforo y PTH, por tanto no podemos recomendar su uso rutinario en el manejo preventivo de enfermedades ateroscleróticas en pacientes en hemodiálisis

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1) National Kidney Foundation Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease. Evaluation, Classification and Stratification. *Ann Internal Medicine*, 2003:139; 137-147.
- 2) KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD). *Kidney International* (2009) 76 (Suppl 113), S1–S11
- 3) Gracioli, F. Neves; K. Dos Reis; L. Gracioli. Phosphorus overload and PTH induce aortic expression of Runx2 in experimental uraemia. *Nephrol Dial Transplant*, 2009 24: 1416–1421
- 4) Montenegro J; Correa-Rotter R; Riella M. Tratado de Diálisis Peritoneal. Capítulo 22. Alteraciones del metabolismo óseo y mineral. 1ª Edición, 2009: 397-436.
- 5) Cannata-Andia; J. Rodríguez-García M. Hyperphosphataemia as a cardiovascular risk factor – how to manage the problema. *Nephrol Dial Transplan*, 2002, 17 [Suppl 11]: 16–19
- 6) Adeney, K.; Siscovick, D.; Ix, J. Seliger. Association of Serum Phosphate with Vascular and Valvular Calcification in Moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009, 20: 381–387.
- 7) Salgueira, M. Del Toro; N. Moreno-Alba R; Jiménez, E. Vascular Calcification in the uremic patient: a cardiovascular risk?, *Kidney International*, Vol. 63, Supplement 85, 2003, pp. s119-s121.
- 8) Raggi, P.; Bellasi, A.; Muntner, P. All-cause Mortality in Hemodialysis patients with Heart Valve Calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011, 6: 1990-1995.
- 9) Guerin, A.; Blacher, J.; Pannier, B. Impact of Aortic Stiffness on survival in End-Stage Renal Disease, *Circulation*. 2001, 103: 987-992.
- 10) Lijima, K.; Hashimoto, H.; Hashimoto, M. Aortic arch calcification detectable on chest X-ray is a strong independent predictor of cardiovascular events beyond traditional risk factors. *Atherosclerosis* 2010, 210: 137–144

- 11) Nitta, K., Ogawa, T. Aortic arch calcification and clinical outcome in patients with end-stage renal disease. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2011, 223: 79-84.
- 12) Nitta, K.; Ogawa, T. Aortic arch calcification and mortality in chronic hemodialysis patients. *Reviews on Recent Clinical Trials* 2013, 5: 133-136
- 13) Ogawa, T.; Ishida, H.; Matsuda, N. Simple evaluation of aortic arch calcification by chest radiography in hemodialysis patients. *Hemodialysis International* 2009, 13: 301-306
- 14) Martino, F.; Di Loreto, P. Giacomini, D. Abdominal Aortic Calcification is an Independent Predictor of Cardiovascular Events in Peritoneal Dialysis Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 2013, 17: 448-453.
- 15) Schroilen M; Dekkers O; Grootendorst D. Survival in dialysis patients is not different between patients with diabetes as primary renal disease and patients with diabetes as a comorbid condition. *Nephrology* 2011, 12: 69-75.
- 16) Chertow G; Raggi P; Chasan-Taber S. Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19: 1489–1496
- 17) Noordzij M; Cranenburg E; Engelsman L. Progression of aortic calcification is associated with disorders of mineral metabolism and mortality in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26: 1662–1669
- 18) Nakamura S; Ishibashi-Ueda H; Niizuma S. Coronary Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, 4: 1892–1900.
- 19) Goodman WG; Goldin J; et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000, 342: 1478–1483
- 20) Raggi P; Boulay A; Chasan-Taber S. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002, 39: 695–701

- 21) Witteman JC; Kannel WB; Wolf PA. Aortic calcified plaques and cardiovascular disease (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1990, 66: 1060–1064
- 22) Hujairi NM; Afzali B; Goldsmith DJ. Cardiac calcification in renal patients: what we do and don't know. *Am J Kidney Dis* 2004, 43: 234–243
- 23) Bellasi A; Ferramosca E; Muntner P. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006, 70: 1623–1628
- 24) Stompopor TP; Pasowicz M; Sulowicz W. Trends and dynamics of changes in calcification score over the 1-year observation period in patients on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004, 44: 517–528
- 25) Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis* 1997, 132: 245–250
- 26) Sigrist MK; Taal MW; Bungay P. Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007, 2: 1241–1248
- 27) Li J, Galvin HK, Johnson SC, Langston CS, et al. Aortic calcification on plain chest radiography increases risk for coronary artery disease. *Chest* 2002, 121:1468–1471.
- 28) Salgueira M, del Toro N, Moreno-Alba R, et al. Vascular calcification in the uremic patient: cardiovascular risk? *Kidney Int* 2003, 63 (Suppl 85):S119–S121
- 29) Ogawa T, Ishida H, et al. Progression of aortic arch calcification and all cause and cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2010, 42: 187-194
- 30) Jeremy Levy. *Oxford Handbook of Dialysis*, 3^a Edición, EUA, 2010.

- 31) Block, GA. Spiegel, DM. Ehrlich, J et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005, 68: 1815–1824
- 32) Russo, DJ. Palmiero, G. De Blasio, P. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004, 44: 1024-1030.
- 33) Sarnack, M. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003, 41, Suppl 5: S11-S17
- 34) Braun, J. Oldendorf, M. Moshage, W et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996, 27: 394-401.
- 35) Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al: Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002, 39: 695-701.
- 36) Jung, HH. Kim, SW. Han, H. Inflammation, mineral metabolism and progressive coronary artery calcification in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006, 21: 1915–1920

ANEXO 1.



HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA



SECRETARÍA
DE SALUD

COMPROBANTE DE RECEPCIÓN DE PROTOCOLO/TESIS DE INVESTIGACIÓN

Fecha: 20/12/13

Protocolo/Tesis de Investigación:

ASOCIACION ENTRE PRODUCTO CALCIO-FOSFORO Y CALCIFICACION DEL ANILLO AORTICO EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA.

Medico Investigador/Investigador Responsable/Tutor: DR. FERNANDO ARTURO REYES MARIN

		Adecuado	Inadecuado	No Aplica
1	Solicitud de Evaluación de Protocolo/Tesis de investigación (HJM-DIE-FOR-001-AP).	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Formato Único de Registro de Protocolo/Tesis (HJM-DIE-FOR-002-AP).	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Resumen.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Firmas: medico investigador, investigador principal responsable, tutor, co-investigadores, servicios participantes.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Duración de Protocolo/Tesis máximo de 3 años.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Carta de Consentimiento Informado (HJM-DIE-FOR-011-AP).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
7	Colaboración con otras instituciones (formato libre).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
8	Financiamiento (gasto corriente).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
9	Riesgo de investigación.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Contribución.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Cronograma de actividades.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Observaciones:
SE ENVIA A EVALUACION