



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

CORRELACIÓN DE GRADO DE LA CALCIFICACIÓN CORNEAL Y CONJUNTIVAL Y ESCALAS DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA EN HEMODIÁLISIS.

**GRADUACIÓN POR TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.**

**PRESENTA:
DR. BENJAMÍN ORTEGA FLORES.**

**TUTOR:

DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN ESPECIALIZACIÓN DE MEDICINA INTERNA.**

**DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS.
PROFESOR DEL CURSO EN ESPECIALIZACIÓN DE MEDICINA INTERNA.**

MEXICO, D.F. A 28 DE JULIO DE 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.

1. DATOS GENERALES DE LOS INVESTIGADORES

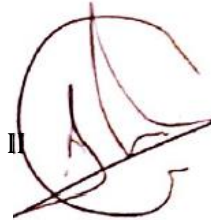
Investigador principal:

Nombre: Zapata Arenas Rogelio
Alumno de maestría.
Nombramiento universitario: Ninguno
R.F.C.: ZAAR810828 DY8
Teléfono: 04455 2911 98 49
Correo electrónico : el_zarmx@hotmail.com



Investigador asociado:

Nombre: Esteban Josué Rivera Casado
Nombramiento/reconocimiento como investigador y categoría: SIN II
Teléfono: 04455 6695 3703
RFC:
Correo electrónico : dr.estebanjosueriveracasado@gmail.com



Investigador asociado:

Nombre: Mario Eduardo Sierra Garduño
Nombramiento/reconocimiento como investigador y categoría: SIN II
Teléfono: 04455 3016 7501
RFC:
Correo electrónico : sierra_marioeduardo@yahoo.com.mx



Investigador coordinador:

Nombre: Benjamín Ortega Flores
Nombramiento universitario: Ninguno
R.F.C.: OEFB870607LP3
Teléfono: 04455 8534 5320
Correo electrónico: dr.benjaminortega@gmail.com



Dr. Antonio Cruz Estrada



Nombre y firma de autorización del Jefe de Servicio.

Fechas de presentación del protocolo, de probable inicio y de terminación:

Mayo de 2015 a Julio 2015

2. RESUMEN ESTRUCTURADO.

Planteamiento del problema:

Las personas con Insuficiencia Renal Crónica (IRC) tienen un riesgo de mortalidad incrementado comparado con la población general, a pesar de contar con terapia sustitutiva de la función renal moderna e intervenciones farmacológicas. En términos absolutos, tienen un riesgo incrementado de mortalidad 10-20 veces mayor que la población general ajustado a misma edad y género. Entre las causas de muerte en estos pacientes, la enfermedad cardiovascular constituye el factor de riesgo más importante.

Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales no explican por completo esta asociación, por lo que se han identificado factores de riesgo no tradicionales, entre los cuales, la calcificación vascular secundaria a enfermedad ósea metabólica por IRC, es el marcador más importante para riesgo de eventos cardíacos y se ha relacionado directamente con incremento de mortalidad.

Se ha estudiado la presencia de calcificación vascular, en particular la calcificación aórtica utilizando radiografías de tórax en pacientes con hemodiálisis y diálisis peritoneal, y se encontró que aquellos con calcificaciones severas, tenían mayor mortalidad a 1 año por causas cardiovasculares.

Otras calcificaciones como la de córnea y conjuntiva comparten la misma fisiopatología que la calcificación vascular, pero actualmente se desconoce su relación con la mortalidad en este tipo de pacientes.

Tratándose de una prueba sencilla, económica, repetible, no invasiva, de bajo riesgo para el paciente, el determinar su relación con los scores de mortalidad permitiría su uso como una prueba predictora de mortalidad en los pacientes con IRC en terapia sustitutiva.

Objetivo:

Determinar la correlación entre el grado de calcificación corneal y conjuntival evaluado por el Score de Porter y Crombie, con las escalas de mortalidad aceptadas para Insuficiencia Renal Crónica.

Hipótesis:

Si el nivel de severidad en el score de predicción de Porter y Crombie para calcificación corneal y conjuntival predice mortalidad cardiovascular en pacientes con Insuficiencia Renal crónica en terapia sustitutiva de la función renal con Hemodiálisis, entonces el grado de severidad de calcificación se correlacionará positivamente con el puntaje de los scores de Wright-Khan, Davies y Charlson para riesgo cardiovascular y predicción de mortalidad de forma positiva.

Justificación:

Actualmente se desconoce la relación entre las Calcificaciones corneales y el riesgo de mortalidad. Determinar esta correlación nos permitirá emplear la calcificación corneal como una medida de predicción de mortalidad de manera sencilla, económica, no invasiva.

Metodología:

Estudio analítico, transversal, prolectivo

Análisis estadístico:

Para determinar la correlación (R) entre el grado de severidad en el score de Porter y Crombie con los factores de riesgo cardiovascular: a) Calcificación aórtica, b) Producto Calcio-Fósforo, c) Scores de Mortalidad d) Antecedente de IAM, se realizará Correlación de Pearson.

3. DESARROLLO DEL PROYECTO

Tabla de contenido

1. Antecedentes	5
Enfermedad Renal Crónica. Epidemiología en México	5
Factores de riesgo cardiovascular tradicionales y no tradicionales.	5
Instrumentos de medición de comorbilidades para predicción de mortalidad en pacientes en hemodiálisis	7
Calcificación vascular y rigidez arterial	7
Mecanismos moleculares de Calcificación vascular	7
Depósitos de Calcio en Conjuntiva y Cornea	11
Clasificación de Porter y Crombie para Calcificación de conjuntiva y córnea.	11
Asociación de calcificaciones corneales con mortalidad.	12
2. Planteamiento del problema	13
3. Justificación	14
4. Objetivo:	15
5. Hipótesis	16
6. Metodología y plan del estudio	17
7. Cronograma.	25
8. Análisis estadístico	26
9. Aspectos éticos y de bioseguridad	27
10. Recursos disponibles	29
11. Análisis estadístico	29
12. Resultados	30
13. Discusión	33
14. Conclusión	34
15. Anexos	35
13. Bibliografía	48

1. Antecedentes

La enfermedad renal crónica (ERC) es la resultante de diversas enfermedades crónico-degenerativas, entre las que destacan la Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial sistémica, y conduce hacia un desenlace fatal si no es tratada.

Las cifras de morbilidad y mortalidad son alarmantes; en México, esta es una de las principales causas de atención en hospitalización y en los servicios de urgencias. Está considerada una enfermedad catastrófica debido al número creciente de casos, por los altos costos de inversión, recursos de infraestructura y humanos limitados, la detección tardía y altas tasas de morbilidad y mortalidad en programas de sustitución.

Hasta el momento, carece de un registro de pacientes con ERC por lo que se desconoce el número preciso de pacientes en cualquiera de sus estadios, los grupos de edad y sexo más afectados, así como el comportamiento propio de los programas.

Se estimaba para el año 2009 una incidencia de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) de 377 casos por millón de habitantes y la prevalencia de 1,142; con alrededor de 52.000 pacientes en terapias sustitutivas.¹

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR TRADICIONALES Y NO TRADICIONALES.

Los factores de riesgo “Tradicionales” para formación de placa de ateroma son Hipertensión, dislipidemia, Diabetes Mellitus, obesidad y tabaquismo. Son reconocidos, pero no explican el incremento desproporcionado en la mortalidad cardiovascular por Enfermedad renal crónica.² Por lo anterior, se han encontrado otros factores de riesgo ahora llamados “no tradicionales”, los cuales incluyen disfunción endotelial, homocisteína sérica incrementada, factores inflamatorios, estrés oxidativo, niveles de apolipoproteínas anormales, incremento de coagulabilidad, albuminuria, anemia, hipertrofia ventricular izquierda, e incremento de calcificaciones arteriales y rigidez arterial.³

Por mucho tiempo, se consideró que la calcificación vascular era un proceso pasivo, resultado de la elevación del fosfato sérico, y el incremento del producto calcio-fósforo, sobresaturando el plasma.⁴ En estudios recientes se ha descubierto un puente entre la calcificación vascular y la osteogénesis. Reguladores de la formación ósea y de las proteínas estructurales del hueso son expresados tanto en calcificación de la capa media arterial, así como en las placas ateroscleróticas, sugiriendo que la calcificación vascular es un proceso activo.⁵

La disminución de la tasa de filtrado glomerular se acompaña de alteraciones en el metabolismo del calcio y fósforo, resultando en enfermedad mineral ósea (osteodistrofia renal) caracterizado por tejido blando y calcificación vascular.⁶ La respuesta fisiológica a la hiperfosfatemia es el hiperparatiroidismo secundario promoviendo fosfaturia. La situación empeora con el descubrimiento de FGF-23 el cual es secretado por osteocitos, se incrementa con la disminución de la función renal, y actúa como hormona fosfática, inhibe producción y secreción de hormona paratiroides, y disminuye la síntesis de vitamina D interfiriendo su metabolismo.

La calcificación vascular ocurre en todas las edades y estadios en la Enfermedad Renal crónica. Se ha encontrado una alta prevalencia de calcificaciones vasculares mediante estudios por Tomografía Computarizada, con una asociación significativa con la disminución de la tasa de filtrado glomerular, incluso en los pacientes en pre-díalisis.⁷ La calcificación de arterias coronarias es un factor importante en la formación de la placa aterosclerótica.⁸ Puede ocurrir en la túnica íntima y en la túnica media.

La osteogénesis ectópica es uno de los mecanismos moleculares involucrados en el proceso de calcificación vascular. Muchas de las proteínas asociadas a hueso, incluyendo osteocalcina, osteopontina y osteoprotegerina se expresan en placas ateroscleróticas y se asocian con calcificación.⁴

El otro mecanismo molecular es la degradación de elastina, la cual es la proteína más abundante de la pared de las arterias. La elastina constituye el 90% de las fibras elásticas y 10% de las glicoproteínas microfibrilares. Su degradación por medio de metaloproteinasas de matriz induce sobre-expresión de TGF- β , importante en la diferenciación de osteoblastos y acelera la calcificación vascular.⁴

La calcificación de la túnica íntima se desarrolla en más de 80% de la placa aterosclerótica que ocluye el lumen vascular ocasionando isquemia y necrosis miocárdica. La calcificación de la media involucra las células de músculo liso y de la lámina elástica, y su prevalencia se calcula en más del 40% de los pacientes con ERC estadio 3B. Los pacientes con Diabetes son más propensos a desarrollar calcificación de ateroma.⁹ La teoría actual sugiere que la calcificación de la única media es un proceso inflamatorio que transforma las células de músculo liso en células similares a osteoblastos, los cuales expresan el transportador de fósforo Pit-1 los cuales concentran calcio y fósforo que mineralizan la matriz extracelular.⁴

La calcificación vascular depende de un complejo balance entre factores promotores e inhibidores.

INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN DE COMORBILIDADES PARA PREDICCIÓN DE MORTALIDAD EN PACIENTES EN HEMODIALISIS.

Las enfermedades coexistentes con la enfermedad renal son ahora reconocidas como determinantes importantes en el resultado clínico en términos de supervivencia y mortalidad. De manera frecuente, los pacientes tienen más de una comorbilidad. La mortalidad aumenta con cada incremento en el puntaje de los instrumentos predictivos. Identificar estos factores de riesgo y adquirir estrategias para intervenir y prevenir es el paso inicial para el manejo de pacientes con IRC.¹⁰ Pero no existe un consenso para la medición y estatificación de las comorbilidades en pacientes en diálisis.

El contar con herramientas para identificar aquellos pacientes que tienen un riesgo incrementado de muerte es deseable por múltiples razones. Primero, puede ayudar a enfocar esfuerzos en estrategias de mitigación de riesgos. También pueden servir como herramientas para investigación de estudios clínicos. Y finalmente, es necesario permitir a los pacientes y sus familias a ser informados acerca del pronóstico, y proveer la oportunidad de discutir en conjunto con el médico, el mejor plan de cuidados. Identificar un pobre pronóstico puede encaminar a una consulta de cuidados paliativos y referencia hospitalaria.¹¹

Entre los predictores de mortalidad, se ha encontrado que el incremento en la edad, un índice de masa corporal bajo, y enfermedad cardiovascular o cáncer se asociaron de manera independiente con mortalidad a 1 año y 2. El tabaquismo se asoció con mortalidad a 2 años, pero no a 1 año.¹²

A la fecha, se han desarrollado diversos sistemas de puntaje, los cuales van desde cuestionarios complejos, hasta un simple conteo de las comorbilidades. Estos métodos son fácilmente replicables y una simple calculadora de riesgo se puede implementar de manera rápida.

Índices genéricos como el Índice de comorbilidades de Charlson, el score de Whright-Khan y el Índice de Davies se han adaptado para que se puedan utilizar al lado de la cama del paciente.¹⁰

El score de Charlson se ha asociado como un predictor fuerte e independiente de mortalidad. Después de dividir a los pacientes, aquellos con el más alto riesgo

(Puntaje mayor de 4) tuvieron un riesgo de morir de 133% mayor que los de el cuartil más bajo (Puntaje de 0).¹³

El rendimiento discriminatorio para el índice de comorbilidades de Charlson es de 0.75; Wright-Khan 0.75.

Para su validación en la población de enfermos con Insuficiencia Renal Crónica en hemodiálisis, se ha utilizado una versión modificada **del Índice de comorbilidades de Charlson** que excluye la edad, por lo que se compone de:

- a) 1 punto por antecedente de Infarto Agudo al Miocardio.
- b) 1 punto en caso de insuficiencia cardiaca congestiva.
- c) 1 punto por enfermedad vascular periférica.
- d) 1 punto por enfermedad cerebro-vascular (Isquémico transitorio o EVC sin secuelas)
- e) 1 punto por demencia
- f) 1 punto por enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- g) 1 punto por enfermedad de tejido conectivo.
- h) 1 punto por enfermedad ulcerosa péptica.
- i) 1 Punto por enfermedad hepática leve.
- j) 1 punto por Diabetes mellitus tipo 2 sin daño en órgano blanco.
- k) 2 puntos por hemiplejia, 2 puntos en caso de Diabetes Mellitus tipo 2 con daño en órgano blanco, 2 puntos en caso de tumor sin metástasis, 2 puntos en caso de leucemia, linfoma y mieloma.
- l) 3 puntos en caso de enfermedad hepática moderada o severa.
- m) 6 puntos por tumor sólido metástasico o SIDA.

El Índice de comorbilidades de Charlson fue originalmente descrito en Estados Unidos de América para evaluación de supervivencia en distintas enfermedades, pero también se ha utilizado para medición de comorbilidades en pacientes con IRC. Tiene un alto valor predictivo. La probabilidad de supervivencia con respecto al puntaje se describe en la siguiente tabla¹⁴:

Puntaje CCI	Probabilidad de supervivencia a 1 año	95% Intervalo de confianza	Probabilidad de supervivencia a 2 años	95% Intervalo de confianza
2-3	0.91	(0.81-1.00)	0.87	(0.77-0.99)
4-5	0.73	(0.64-0.82)	0.61	(0.49-0.73)
6-7	0.69	(0.62-0.77)	0.49	(0.41-0.59)
>8	0.52	(0.43-0.61)	0.30	(0.20-0.40)

El **score de Wright-Khan** consta de 7 enfermedades dominio, los cuales reflejan la morbilidad cardiovascular en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica, asociadas a la edad:

- a) Malignidad. Enfermedad activa, no cutánea.
- b) Cardiopatía isquémica: Infarto agudo al miocardio previo, angina pectoris, angiografía coronaria positiva, o presencia de cambios isquémicos en el ECG.
- c) Enfermedad periférica vascular: Enfermedad renovascular, enfermedad cerebrovascular. Enfermedad sintomática en territorios vasculares (claudicación, amputación o estenosis > 50% en imagen vascular o USG Doppler).
- d) Disfunción ventricular izquierda: Evidencia clínica de edema pulmonar, no atribuible a errores en el balance hídrico, y/o disfunción ventricular izquierda moderada o severa en ecocardiografía.
- e) Diabetes Mellitus: Tipo 1 o tipo 2 con presencia de manifestaciones tardías de la enfermedad.
- f) Enfermedades sistémicas colágeno-vasculares: Vasculitis sistémica, artritis reumatoide y esclerosis sistémica, activa o que requiere tratamiento.
- g) Otra patología significativa: Una condición significativamente severa para causar un impacto en la supervivencia de la población general. Dichos ejemplos incluyen: EPOC, cirrosis, enfermedad psicótica.

Los grados se dividen en

Grado 0 (Leve): < 70 años, sin comorbilidades.

Grado 1 (Moderado): 70-80 años, con 1 comorbilidad. 0 < 70 años con Diabetes Mellitus.

Grado 2 (Alto): > 80 años, o cualquier edad con 2 comorbilidades, o cualquier enfermedad cardiopulmonar, o cualquier edad con cáncer visceral.

La supervivencia media de acuerdo al grado de severidad fue 105, 42 y 29 meses respectivamente ($P < 0.0001$).¹⁵

El **Score de Davies** es otro instrumento utilizado para predicción de mortalidad a 2 años en los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en hemodiálisis.

- a) Asigna 1 punto por cada una de las siguientes condiciones: Infarto Agudo al miocardio previo, angina o cambios isquémicos en ECG, disfunción ventricular izquierda (Definida como evidencia clínica de edema pulmonar, o historia de falla cardiaca congestiva), enfermedad vascular periférica (EVC, enfermedad aórtica o de miembros pélvicos), malignidad, Diabetes Mellitus, enfermedades de la colágena, y otras patologías significativas (EPOC).
- b) El puntaje va de 0-7.

La correlación del score de Davies con el score de Charlson es 0.80 $p < 0.0001$ ¹⁶. El score de Davies se correlacionó con la edad e inversamente correlacionado con albúmina.

Estos instrumentos no son lo suficientemente certeros para ser utilizados de manera aislada en la toma de decisiones.

DEPOSITOS DE CALCIO EN CONJUNTIVA Y CORNEA SECUNDARIO A INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

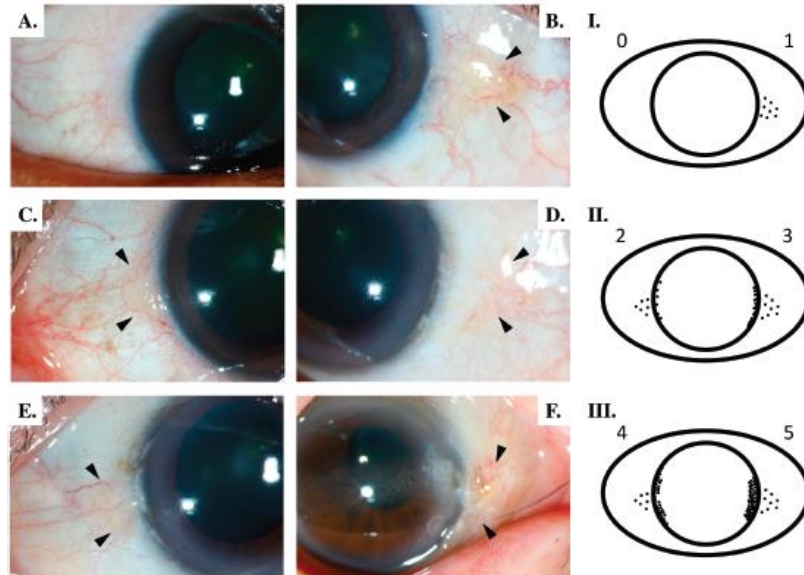
El cambio ocular más frecuente en la enfermedad mineral ósea es la calcificación corneal y conjuntival. La precipitación de las sales de calcio ocurre cuando las concentraciones séricas de calcio y fosfato exceden la solubilidad.¹⁷

Histopatológicamente, los depósitos de calcio se localizan en el epitelio corneal, queratocitos y endotelio. El examen bio-microscópico revela depósito de sales de calcio subepiteliales.¹⁸

Estas inclusiones se encuentran principalmente localizadas en la capa de Bowman y la región subepitelial.

Clínicamente se pueden encontrar como áreas de hiperemia sobre las calcificaciones corneales.

Desde 1973, los investigadores Porter y Crombie encontraron calcificaciones corneales y conjuntivales en relación con la Enfermedad Renal crónica⁶, e idearon una escala de clasificación la cual se gradúa en 5 grupos ¹⁹ :



Grado 0: Sin depósitos.

Grado 1: Depósitos conjuntivales solamente.

Grado 2: Depósitos conjuntivales y corneales irregulares.

Grado 3: Conjuntival y depósitos corneales en una sola línea.

Grado 4: Conjuntivales y depósitos corneales incrementados a 2 líneas.

Grado 5: Conjuntival y corneal extenso, a menudo 3 líneas.

En algunos estudios, se ha encontrado que variables como la duración de Hemodiálisis, hipertensión arterial, calcio corregido, fosfato, producto calcio-fósforo correlacionan de manera significativa con la aparición y el grado de calcificación corneal y conjuntival.⁶

FISIOPATOLOGIA

Es la forma más común de calcificación metastásica en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica²⁰. Se da por un entorno alcalino secundario a la pérdida de dióxido de carbono por la fisura interpalpebral y altas concentraciones séricas de calcio y fósforo que exceden la solubilidad.²¹

ASOCIACIÓN DE CALCIFICACIONES CORNEALES CON MORTALIDAD.

La información hasta el momento con respecto a la correlación entre calcificaciones corneales y mortalidad es controversial. Algunos estudios han encontrado significancia estadística para aumento de eventos cardiovasculares a mayor grado de calcificación en el score de Porter y Crombie.

Sólo en un estudio, se encontró que posterior al ajuste de las variables relacionadas, el puntaje de calcificación corneal y conjuntival es un factor de riesgo significativo para todas las causas de muerte cardiovascular a 1 año en pacientes con terapia sustitutiva de la función renal. Cada incremento en el puntaje de calcificación corneal y conjuntival se asocia a incremento en 26.4% de riesgo para todas las causas de muerte.⁷

2. Planteamiento del problema

En México, la insuficiencia renal crónica (IRC) es una enfermedad catastrófica y no tiene una base electrónica que permita conocer con precisión las características de los pacientes en programas de diálisis ni hemodiálisis.

Se conoce la alta incidencia en mortalidad en este tipo de pacientes dada las comorbilidades que presentan. Se ha diseñado múltiples escalas que predicen su mortalidad con el fin de identificar a los sujetos con mayor riesgo. Muchas escalas para este fin se encuentran en desuso dada la complejidad de su aplicación en la práctica clínica, sin embargo han mostrado alta correlación ($R=0.7$) con los eventos de mortalidad.

Actualmente se requieren de marcadores que nos ayuden a identificar a la población de mayor riesgo de mortalidad, por lo que este estudio pretende evaluar la correlación de calcificaciones en conjuntiva y córnea con las escalas de mortalidad aceptadas, que permita proponer a estas lesiones como un marcador de mortalidad. De comprobarse dicha correlación, se tendrá una prueba sencilla, económica, repetible, no invasiva, de bajo riesgo para el paciente, que se pueda emplear para detección temprana de riesgo de muerte.

3. Justificación:

Como se ha comentado anteriormente, la alta mortalidad de los pacientes con IRC en hemodiálisis está estrechamente relacionada con eventos cardiovasculares, a pesar de contar con terapia sustitutiva de la función renal moderna e intervenciones farmacológicas.²²

Se han empleado marcadores de calcificación vascular como es la calcificación aórtica (Radiografía de tórax, Tomografía computarizada de tórax, Ecocardiograma), y escalas de mortalidad como la Escala de comorbilidades de Charlson, escala de Wright y Khan, y la escala de Davies, para evaluar la mortalidad en este tipo de pacientes, siendo poco empleadas en la práctica clínica

Conocemos que la calcificación vascular, principalmente la aórtica, guarda una buena correlación con las escalas de mortalidad. De acuerdo a la investigación de Porter y Crombie, la calcificación de córnea y conjuntiva ocurre al mismo momento que está sucediendo la calcificación vascular, sin embargo, se desconoce la relación entre los grados de calcificación y las escalas de mortalidad aceptadas para este grupo de pacientes.

Dado lo anterior, este estudio pretende determinar la correlación entre el grado de calcificación corneal y conjuntival con las escalas de mortalidad aceptadas actualmente. De encontrarse dicha correlación, las calcificaciones corneales se podrán considerar un marcador clínico para evaluar la mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal crónica.

4. Objetivo:

4.1 General:

- Determinar la utilidad predictora de calcificaciones corneales y conjuntivales para mortalidad, mediante su correlación con las escalas de mortalidad.

4.2 Específicos:

- Correlación del grado de calcificación corneal con los grados de mortalidad de la escala de Charlson.
- Correlación del grado de calcificación corneal con los grados de mortalidad de la escala de Davies.
- Correlación del grado de calcificación corneal con los grados de mortalidad de la escala de Wright- Khan.

5. Hipótesis

5.1

Si el nivel de severidad en el score de predicción de Porter y Crombie para calcificación corneal y conjuntival correlaciona con la mortalidad cardiovascular en pacientes con Insuficiencia Renal crónica en terapia sustitutiva de la función renal con Hemodiálisis, entonces, observaremos que a mayor grado de calcificación corneal (Medido mediante escala de Porter y Crombie), encontraremos un puntaje más alto en los scores de Wright-Khan, Davies y Charlson para mortalidad.

6. Metodología y plan del estudio

6.1 Descripción y tipo del diseño

El presente estudio es de tipo analítico, transversal, prolectivo.

Los pacientes serán reclutados de la consulta externa y hospitalización de Medicina Interna.

6.2 Duración total del estudio

La duración total del estudio será de aproximadamente 6 meses.

Incluye la Etapa Clínica (elaboración y aprobación de protocolos por parte de los Comités de Ética e Investigación del Hospital General de México), la Etapa de Reclutamiento de Pacientes (reclutamiento) y la redacción de Informes finales.

6.3 Población y tamaño de la muestra

6.3.1. Se estudiará a los pacientes que acudan a la consulta externa de los servicio de medicina Interna que cumplan con los criterios especificados:

6.3.2 El tamaño de la muestra se calculó mediante Software G Power 3.1 para prueba estadística de una regresión lineal con un valor alfa de 0.05 con un poder de 90% calculándose tamaño de muestra de 73 pacientes.

6.4 Criterios de selección

La población será seleccionada conforme al cumplimiento de los siguientes criterios:

6.4.1 Criterios de inclusión

- 1) Firmar libremente el consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del HGM, que está acorde a las buenas prácticas clínicas.
- 2) Edad entre 18 y 75 años.
- 3) Sexo indistinto
- 4) Pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica Terminal secundaria a cualquier etiología, ya sea nefropatía diabética, hipertensiva, glomerulopatías, u otras, los cuales se encuentren en terapia sustitutiva de la función renal con Hemodiálisis.

6.4.2 Criterios de exclusión

- 1) Mujeres en edad fértil embarazadas
- 2) Enfermedades infecciosas granulomatosas activas
- 3) Pacientes con malignidad
- 4) Trasplante renal en los 3 meses previos
- 5) Enfermedades que causan inflamación ocular crónica como uveítis, queratitis.
- 6) Traumatismo ocular previo.
- 7) Participación en cualquier tratamiento en investigación dentro del último mes de firmar el consentimiento informado.
- 8) Cualquier condición clínica que, en opinión del investigador, podría interferir con el cumplimiento del protocolo.

6.4.3 Criterios de eliminación

- 1) Pacientes que durante el estudio se realice el diagnóstico de enfermedades granulomatosas activas o malignidad.
- 2) Pacientes que expresen su deseo de salir del protocolo de investigación.
- 3) Juicio del investigador.

6.4.4 Criterios de rescate

- 1) No es necesario.

6.5 Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

Variable	Tipo	Unidad	Definición operacional
Insuficiencia Renal Crónica	Cualitativa continua	Meses	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la tasa de filtrado glomerular < 15 mL/min/1.73 m ²
Hemodiálisis	Cualitativa continua	Meses	Tiempo transcurrido desde el inicio de la terapia sustitutiva de la función renal.
Diabetes Mellitus	Cuantitativa continua	mg/L	Cifra de glucosa sérica de muestra central > de 126 mg/dL
Hipertensión Arterial sistémica	Cuantitativa continua	mmHg	Cifra de Tensión Arterial > 140/90 mmHg
Tabaquismo	Cuantitativa continua	Cigarrillo/año	Representando con el índice tabáquico: número de cigarrillo por años
Alcoholismo	Cuantitativa continua	Grado x ml/100	Consumo de gramos de alcohol por día, Gramos de etanol = (G ^o x ml x 0,80) / 100
IMC	Cuantitativa continua	Kg/m ²	Índice de masa corporal: kg m ²
Peso	Cuantitativa continua	Kg	Fuerza de gravedad que actúa sobre el cuerpo del sujeto sobre un punto de apoyo.
Talla	Cuantitativa continua	Cm	Longitud del Cuerpo del sujeto.
Urea	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica urea

Creatinina	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica creatinina
IFG por recolección de orina en 24 hrs	Cuantitativa continua	ml/min/1.73	Intensidad de filtrado glomerular registrado en 24 horas.
HDL	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica colesterol de alta densidad
LDL	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica colesterol de baja densidad
VLDL	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica colesterol de muy baja densidad
Colesterol	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica colesterol
Triglicéridos	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica triglicéridos
Calcio	Cuantitativa continua	Mg/dL	Concentración sérica de calcio
Fósforo	Cuantitativa continua	Mg/dL	Concentración sérica de fósforo
Producto Calcio-Fósforo	Cuantitativa continua	Mg/dL	Resultado de multiplicar cifra de calcio en mg/dL X cifra de fósforo en mg/dL.
Anemia	Cuantitativa continua	g/dL	Cifra de Hemoglobina sérica < 12 g/dL.
Eritrocitos	Cuantitativa continua	10 ³ /mcl	Número de eritrocitos totales en unidad de volumen
Calcificación aórtica	Cuantitativa continua		-Grado 0: Sin calcificación en arco aórtico. -Grado 1: Calcificación lineal o curvilínea < 1cm y el grosor < 1 mm. -Grado 2: Calcificación de ≥ 1cm con grosor < 1mm, o calcificación < 1cm pero grosor ≥ 1 mm.

			-Grado 3: Longitud de calcificación \geq 1cm con grosor > 1 mm.
PCR	Cuantitativa continua	mg/L	Concentración de proteína C reactiva en unidad de volumen.
Na	Cuantitativa continua	mmol/L	Concentración del ion Na en unidad de volumen de suero.
K	Cuantitativa continua	mmol/L	Concentración del ion potasio en unidad de volumen de suero.
Cl	Cuantitativa continua	mmol/L	Concentración del ion Cloro en unidad de volumen de suero.
Mg	Cuantitativa continua	mg/dL	Concentración del ion Magnesio en unidad de volumen de suero.
Ca	Cuantitativa continua	mg/dL	Concentración del ion calcio en unidad de volumen de suero.

Diabetes mellitus	cualitativa	Si/No	Metabolopatía caracterizada por aumento en los niveles de glucemia. Cumple con criterios diagnóstico de ADA 2012.
Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa	Si/No	Tensión arterial sistólica mayor de 139 y diastólica mayor de 89

6.6 Descripción detallada del procedimiento del estudio.

6.6.1 Procedimiento de reclutamiento y descripción de técnicas

Se les invitará a participar mediante entrevista y consentimiento informado.

Si el candidato es apto, se le otorga una cita en la cual se realizará:

- Evaluación de los criterios de selección, de lo contrario se le explicará la razón de su exclusión.
- Lectura, explicación y firma de la carta de consentimiento informado por parte de los voluntarios, previa explicación de los objetivos, procedimientos, riesgos y beneficios del estudio, así como de las aclaraciones de las dudas.
- Firma de dos testigos ajenos al personal del estudio.
- Se explicará procedimientos de los distintos estudios a realizar. Se resolverán dudas.
- A los aceptantes se le realizará historia clínica y examen físico para determinar posibles alteraciones preexistentes y verificar concordancias con la lista de criterios de elegibilidad para el estudio. Dentro del examen físico se registrará: peso, estatura, presión arterial y cálculos de demás variables anotadas en tabla de variables.
- Se llevará al paciente al servicio de Microcirculación en pacientes diabéticos de la Unidad de Medicina Experimental para realizar fotografía de conjuntiva y córnea.
- Toma de paraclínicos:
 - Exámenes sanguíneos séricos y celulares:
 - Marcadores de inflamación celulares y químicos (citometría hemática con diferencial; hemoglobina glucosilada, perfil lipídico,)
 - Química sanguínea y electrolitos séricos
 - Electrocardiograma de 12 derivaciones.

6.6.2 Estudios de laboratorio

La química sanguínea (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, proteínas totales, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, LDL, VLDL, bilirrubina total, bilirrubina directa e indirecta, AST/TGO, ALT/TGP, GGT) se realizarán en un auto analizador Synchron LX20 plus Beckman Coulter.

La biometría hemática completa se hará en un analizador de hematología LH750 de Beckman Coulter.

6.6.3 Realización de escalas de mortalidad.

Con base en los datos obtenidos en la historia clínica de cada paciente, se procederá a vaciar los datos por medio de paloteo en las hojas correspondientes a las escalas de Índice de comorbilidades de Charlson, Índice de Weight-Khan, y Score de Davies, contenidas en el anexo. Una vez llenas, se interpretará el resultado estratificado como bajo, moderado y alto riesgo de acuerdo a cada encuesta especificado también en el anexo (Ver anexo 12.2.2).

7. Cronograma.

CALENDARIO ESCOLAR 2014-2015

Agosto							Septiembre							Octubre							Noviembre						
D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S
				1	2		1	2	3	4	5	6				1	2	3	4								1
3	4	5	6	7	8	9	7	8	9	10	11	12	13	5	6	7	8	9	10	11	2	3	4	5	6	7	8
10	11	12	13	14	15	16	14	15	16	17	18	19	20	12	13	14	15	16	17	18	9	10	11	12	13	14	15
17	18	19	20	21	22	23	21	22	23	24	25	26	27	19	20	21	22	23	24	25	16	17	18	19	20	21	22
24	25	26	27	28	29	30	28	29	30					26	27	28	29	30	31	23	24	25	26	27	28	29	
31																					30						

Diciembre							Enero							Febrero							Marzo						
D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S
				1	2	3					1	2	3	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
7	8	9	10	11	12	13	4	5	6	7	8	9	10	8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14
14	15	16	17	18	19	20	11	12	13	14	15	16	17	15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21
21	22	23	24	25	26	27	18	19	20	21	22	23	24	22	23	24	25	26	27	28	22	23	24	25	26	27	28
28	29	30	31				25	26	27	28	29	30	31								29	30	31				

Abril							Mayo							Junio							Julio						
D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S	D	L	M	M	J	V	S
				1	2	3					1	2	1	2	3	4	5	6					1	2	3		
5	6	7	8	9	10	11	3	4	5	6	7	8	9	7	8	9	10	11	12	13	5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18	10	11	12	13	14	15	16	14	15	16	17	18	19	20	12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25	17	18	19	20	21	22	23	21	22	23	24	25	26	27	19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30			24	25	26	27	28	29	30	28	29	30				26	27	28	29	30	31		

- Elaboración y documentación del protocolo
- Evaluación del protocolo por comité de Investigación y Comité de Ética en investigación
- Reclutamiento y toma de muestras
- Análisis de Resultados
- Redacción del trabajo final

8. Análisis estadístico

8.1 Análisis

- Correlación del grado de calcificación corneal con los grados de mortalidad de la escala de Charlson.
- Correlación del grado de calcificación corneal con los grados de mortalidad de la escala de Davies.
- Correlación del grado de calcificación corneal con los grados de mortalidad de la escala de Wright- Khan.

9. Aspectos éticos y de bioseguridad

9.1 Participación del paciente en el estudio

La participación del sujeto de estudio será voluntaria y previa aceptación y firma de consentimiento informado. Se realizará el reclutamiento de sujetos en los servicios de Hospitalización de Medicina Interna siendo su participación libre.

9.2 Necesidad de participación en éste estudio

Dada la relevancia del diagnóstico precoz de calcificación vascular, se requiere de la participación de sujetos con los factores de riesgo detallados que manifiesten el fenómeno inflamatorio crónico y de disfunción endotelial necesario para ocasionar calcificación a nivel vascular así como en conjuntiva y córnea, y así poder correlacionar este hallazgo con mortalidad. Es necesaria la participación de la población de riesgo para observar el fenómeno en sus diferentes manifestaciones.

9.3 Riesgos

Muestras sanguíneas

La muestra sanguínea es un procedimiento de diagnóstico comúnmente utilizado una cantidad de sangre extraída mediante una punción con ahuja especializada a un vaso venoso en cara anterior, lateral del brazo o localizada en cara externa de la muñeca. La práctica correcta de esta técnica no tiene ningún riesgo importante para su salud aunque existe la posibilidad de lesionar el vaso en forma local y producir un hematoma.

Medición calcificación de conjuntiva y cornea.

Se determina de forma no invasiva utilizando una cámara fotográfica de alta resolución para obtener imágenes de la conjuntiva córnea y así poder identificar si existen calcificaciones a este nivel. No existe riesgo para la salud.

9.4 Beneficios

Se le realiza al sujeto una evaluación clínica, física y paraclínica de su estado de salud actual, así como la determinación completa de la bioquímica sanguínea y radiología de tórax, sin costo alguno beneficiándose en su caso con la detección oportuna mediante de patologías metabólicas, vasculares y pulmonares.

Con su participación contribuirá a la generación de información científica útil para determinar la efectividad de esta técnica y su utilidad diagnóstica.

9.5 Relevancia y expectativas

De encontrarse significativa la correlación entre calcificación corneal y conjuntival con el grado de severidad de comorbilidades, se tendrá una medición simple, económica, segura, que no pone en riesgo la salud o integridad del paciente, y que logre correlacionar las alteraciones metabólicas, óseas y vasculares con la mortalidad en los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica. El score de Porter y Crombie podría aplicarse como cribado en pacientes de riesgo cardiovascular en los servicios de consulta externa de Medicina Familiar, Medicina interna, y Nefrología.

10. Recursos disponibles

10.1 Recursos humanos:

Alumno de posgrado.

Función: redactar protocolo de investigación; reclutamiento de sujetos y su evaluación.

Tutor metodológico

Función: Asesoría metodológica y estadística. Análisis de datos.

10.2 Recursos materiales:

Se solicitar recursos materiales a la institución.

11. Recursos a solicitar

CONCEPTO	PIEZAS
Jeringas estéril 3 ml con aguja	600
Algodón torundas 500mg	1 bolsa
Aguja Vacutainer 21 6x38 mm Verde	600
Tubo para suero sin aditivos (tapón rojo)	600
Tubo para sangre completa con EDTA	150
Caja guantes estériles, 200 unidades	1

11. Análisis estadístico:

Se evaluaron 30 sujetos de los cuales se obtuvo sus características clínicas y se obtuvieron puntaje de las escalas Índice de Charlson, Índice de Wright-Khan, Índice de Davies, para evaluar riesgo de mortalidad en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en Hemodiálisis.

Se calculó riesgo cardiovascular mediante Score de Framingham, empleando valores cuantitativos y cualitativos mediante su categorización (Bajo=0-10%; Moderado=11-20%; Alto= mayor a 21%); se obtuvo puntaje de SOFA para riesgo de mortalidad por falla orgánica y se evaluó la presencia o no de síndrome metabólico mediante 2 escalas.

Para el análisis de las categorías del Score de Porter y Crombie se empleó estadístico de Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher para las categorías de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico; para su análisis respecto a los puntajes del Score de SOFA y escalas de mortalidad se empleó análisis de varianzas (ANOVA) y estadístico de Levene para homogeneidad de varianzas. Para la caracterización de la población se empleó estadística descriptiva.

12. Resultados:

Se estudió 30 sujetos (16 mujeres, 14 hombres) con una edad promedio para el grupo de mujeres de 51,2 años, y 40 años en el grupo de hombres. Todos los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, y se encontraban en terapia de sustitución de función renal con Hemodiálisis.

El tiempo de diagnóstico de diabetes en caso de mujeres es de 8,9 con una desviación estándar de 7,9; en el caso de hombres de 5,2 con desviación estándar de 9,1. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos excepto en la talla. Ver tabla 1.

La media del tiempo de hemodiálisis fue de 7,1 meses y 8,6 meses para el grupo de mujeres y hombres respectivamente.

Tabla 1. Características de los grupos.

Característica	Género	Media,(SD)
Edad	Femenino	16.44,(10.41)
	Masculino	14.43,(6.75)
Tiempo de diagnóstico de Diabetes Mellitus (Años)	Femenino	8.94,(7.94)
	Masculino	5.21,(9.19)
Peso (Kilogramos)	Femenino	63.14,(8.66)
	Masculino	65.7,(8.82)
Talla (Metros)	Femenino	1.52,(0.16)
	Masculino	1.65,(0.12)
Hemoglobina (gr/dL)	Femenino	8.63,(2.03)
	Masculino	7.90,(2.39)
Hematocrito (%)	Femenino	26.69,(6.57)
	Masculino	23.89,(6.99)
Plaquetas	Femenino	228.91,(91.05)
	Masculino	223.80,(135.81)
Sodio (mg/dL)	Femenino	137.60,(3.58)
	Masculino	196.89,(271.62)
Potasio (mg/dL)	Femenino	5.92,(1.16)
	Masculino	5.26,(1.00)
Cloro (mg/dL)	Femenino	102.56,(5.05)
	Masculino	101.07,(5.66)
Calcio (mg/dL)	Femenino	8.30,(0.64)
	Masculino	7.90,(1.24)
Albúmina (gr/dL)	Femenino	2.80,(0.70)
	Masculino	2.76,(0.58)
Calcio corregido (mg/dL)	Femenino	9.10,(0.63)
	Masculino	8.70,(1.05)
Fósforo (mg/dL)	Femenino	6.46,(2.57)
	Masculino	5.91,(2.91)
Magnesio (mg/dL)	Femenino	2.85,(0.80)
	Masculino	2.70,(0.56)
Producto Calcio/Fósforo	Femenino	58.58,(23.50)
	Masculino	50.60,(19.83)
Glucosa (mg/dL)	Femenino	101.50,(20.12)
	Masculino	105.36,(31.69)
Urea (mg/dL)	Femenino	245.58,(89.75)
	Masculino	257,29,(102.65)
Creatinina (mg/dL)	Femenino	12.76,(4.05)
	Masculino	15.74,(6.61)

Todos los pacientes se clasificaron de acuerdo a tres escalas de mortalidad en el paciente con insuficiencia renal crónica. Todos los sujetos fueron examinados mediante inspección directa de la córnea para evaluar el número y localización de calcificaciones empleando la escala de Porter y Crombie. Ver Tabla 2.

Tabla 2. Grado de severidad de la escala de Porter y Crombie

Grado	Total
0	12
1	12
2	5
3	1
4	0
5	0

En todos los pacientes se evaluó riesgo cardiovascular mediante criterios de Framingham y mortalidad por falla orgánica mediante score de SOFA.

Se estudió la correlación entre los puntajes de las escalas de mortalidad en el paciente con IRC en hemodiálisis (Davies, Charlson y Wright Khan) y los grados de la escala de Porter y Crombie. Encontrándose una correlación de $r= 0.21$, 0.27 y 0.21 respectivamente. Así mismo se encontró independencia entre las categorías de la escala de Porter y Crombie con los diferentes grados de las escalas de mortalidad ($p=0.19$).

Se buscó la correlación entre el coeficiente calcio/fósforo y la escala de Charlson, encontrándose una correlación de $0,48$ ($p= 0.007$), siendo el factor de riesgo de mortalidad que mejor correlacionó con esta escala. No hubo asociación entre el coeficiente calcio / fósforo y las diferentes categorías de la escala de Porter y Crombie ($p= 0.399$).

De la misma manera, el riesgo de mortalidad por falla orgánica medido como el Score SOFA y la edad vascular calculada no se asoció con el grado de severidad de la escala de Porter y Crombie, ni con el porcentaje de riesgo de mortalidad cardiovascular por Framingham.

Tampoco se encontró relación entre los grados de la escala de calcificación corneal y conjuntival con la presencia o no del síndrome metabólico evaluado por criterios de la International Diabetes Federation y por criterios ATP III.

No hubo correlación entre el Score de SOFA y el Score de Framingham con los índices de Comorbilidades de Charlson, Wright-Khan y Davies.

13. Discusión:

La calcificación corneal y conjuntival es la calcificación metástasica más común en pacientes con Insuficiencia Renal crónica y comparte factores de riesgo y sucede al mismo tiempo que la calcificación vascular.

El grado de calcificación vascular está descrito como factor predictor de mortalidad en pacientes en hemodiálisis, y en el estudio de Hsiao y colaboradores, se propuso asociación con éste y el grado de severidad de la calcificación corneal y conjuntival medido como el score de Porter y Crombie, donde a un mayor puntaje le correspondía un incremento en la mortalidad a 1 año (HR 10.526; 95% IC 1.580-71.492; P= 0.005).

Para medir la mortalidad en la población de pacientes con insuficiencia renal en diálisis, se han descrito en la literatura varios índices que utilizan las comorbilidades de cada paciente, con el objetivo de estimar la supervivencia a 1 año.

En este estudio se trató de determinar la correlación entre el grado de severidad del score de Porter y Crombie con 3 de las escalas de mortalidad validadas para pacientes con IRC en hemodiálisis, encontrándose una correlación de $r= 0.21$ para el Score de Davies, 0.27 para el Score de Charlson, y 0.21 para el Score de Wright -Khan, lo cual indica que existe correlación débil entre ellas.

Al comparar el grado de calcificación corneal y conjuntival con escalas de riesgo de mortalidad cardiovascular de población general como el Score de evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA) y el Score de Framingham, tampoco se encontró correlación, lo que sugiere que existen factores de riesgo cardiovascular no tradicionales que pueden explicar el riesgo de muerte incrementado en este tipo de pacientes.

Dentro de los sub-análisis, el factor de riesgo que tiene mayor asociación con mortalidad, fue el coeficiente del producto calcio/fósforo, con una correlación $r=0,48$ ($p= 0.007$). A pesar de que diversos artículos, entre ellos el trabajo de Caravaca, han encontrado que el calcio corregido y el producto calcio/fósforo se correlacionan de manera significativa con la calcificación corneal y conjuntival, en nuestro estudio no se encontró correlación.

Existen varias limitaciones de este trabajo. En los estudios que sugieren asociación entre la calcificación corneal y conjuntival, se propone que el tiempo y cantidad de las sesiones de hemodiálisis son un factor predisponente. En nuestro estudio, los pacientes tenían relativamente poco tiempo de inicio de terapia con Hemodiálisis, siendo la media del tiempo tratamiento sustitutivo de 7,1 meses y 8,6 meses para el grupo de mujeres y hombres respectivamente, pero la mayoría con una sola sesión por semana.

14. Conclusión:

La severidad de la calcificación corneal y conjuntival medida como el Score de Porter y Crombie se correlacionó débil con el puntaje de las escalas de Charlson, Wright-Khan y Davies, por lo que a pesar de encontrarse de manera frecuente en los pacientes con Insuficiencia Renal, no puede ser utilizado como predictor de mortalidad.

No se encontró asociación significativa entre las escalas que miden factores de riesgo cardiovascular tradicionales como SOFA y el score de Framingham, con las escalas de mortalidad validadas para los pacientes en IRC en Hemodiálisis.

La variable con mayor asociación con la mortalidad es el producto calcio/fósforo.

Al no encontrarse asociación entre los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y las escalas predictoras de mortalidad, se debe continuar la búsqueda de factores de riesgo cardiovascular no tradicionales como la calcificación vascular, y así tratar de identificar variables clínicas o bioquímicas que ayuden al pronóstico de este tipo de pacientes. Se requieren estudios con un mayor número de individuos, que cuenten con más sesiones de hemodiálisis, con seguimiento prospectivo a fin de observar la mortalidad en estos pacientes a largo plazo y no solo estimarla por escalas.

Correlación de grado de la calcificación corneal y conjuntival y escalas de mortalidad en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en Hemodiálisis.

15. Anexos

15.1 Carta de consentimiento informado

TITULO DE LA INVESTIGACIÓN:

Correlación de grado de la calcificación corneal y conjuntival y escalas de mortalidad en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en Hemodiálisis.

INVESTIGADOR:

Dr. Rogelio Zapata Arenas

**DIRECCIÓN DEL CENTRO DE ESTUDIO: HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.DR.
BALMIS 148, DOCTORES CP 06726
27892000 EXT. 1050**

Participación:

Leer atentamente antes de firmar.

Usted ha sido invitado a participar en el estudio “**Correlación de grado de la calcificación corneal y conjuntival y escalas de mortalidad en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en Hemodiálisis.**” Esta carta de **consentimiento informado** puede contener palabras o términos que usted no comprenda. Por favor pida al investigador encargado del estudio y de esta entrevista que le explique cualquier palabra, término o situación que no comprenda o le cause duda. No firme esta carta de consentimiento informado hasta que todas sus dudas le sean aclaradas de manera satisfactoria y se encuentre convencido de querer participar en el estudio. El Comité de Ética y de Investigación ha revisado los objetivos y la conducción de este estudio y lo han aprobado.

1. El proyecto de investigación corresponde a: Investigación con riesgo mínimo.

2. Formato de consentimiento informado

I. Justificación y objetivos de la investigación

Las personas con Insuficiencia Renal Crónica, pueden acompañarse de mayor riesgo para presentar otras enfermedades que pueden afectar su salud e incluso aumentar el riesgo de muerte si los comparamos con personas sanas, a pesar de un adecuado tratamiento sustitutivo de la función renal como la hemodiálisis. Esto es debido a complicaciones propias de la falla renal como la calcificación de varias partes de cuerpo.

Actualmente se desconoce si las calcificaciones del ojo (córnea) pueden ser útiles para identificar a los pacientes que tiene más riesgos de sufrir complicaciones y mayor riesgo de morir.

Por lo tanto este estudio pretende estudiar las calcificaciones en los ojos de personas con falla renal para averiguar si dichas calcificaciones son útiles para identificar a las personas con este tipo de riesgo.

II. Procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la justificación de los procedimientos que son experimentales.

A los pacientes que se encuentren hospitalizados en el servicio de Medicina Interna que cuenten con el diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica en terapia con Hemodialisis, se les invitará a participar de manera libre y voluntaria en este estudio. De manera inicial

Se realizarán los siguientes estudios:

Toma de muestra sanguínea:

La toma de muestra sanguínea se obtiene mediante la punción con una aguja y jeringa en su brazo o en la muñeca. Se tomara aproximadamente 10 ml en una sola ocasión. Este estudio sirve para conocer los niveles en sangre de calcio, azúcar, y toxinas, lo cual es útil para conocer su estado de salud.

Fotografía de ojo

A los pacientes que autoricen entrar al estudio, se le realizará una fotografía con cámara digital de alta resolución instalada en una diadema de la córnea de ojo derecho mediante la apertura de ambos párpados de forma digital, no invasiva. Este procedimiento es no invasivo e indoloro. Esto permite fotografiar de forma directa la acumulación de calcio en el ojo.

III. Molestias y riesgos esperados.

Toma de muestra de sangre. El piquete para la toma de muestra puede resultar doloroso y puede aparecer un moretón (equimosis). En caso de que el paciente se encuentre con las defensas bajas (Inmunocomprometido) se podría presentar infección en el sitio donde fue el piquete.

IV. Beneficios que puedan obtenerse.

Aunque no existen beneficios en la evolución de su enfermedad, ni hay remuneración económica por participar, los estudios obtenidos permitirán saber su estado de salud y las imágenes del ojo permitirán conocer el estado de salud de la parte externa de su ojo.

V. Procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.

Ninguno

VI. Garantía de recibir respuesta a cada pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios, y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto.

En todo momento puede aclarar dudas y preguntas tanto del proyecto de investigación como de su estado de salud. Para esto puede contactar a los investigadores del estudio:

Dr. Rogelio Zapata Arenas, Unidad de Medicina Interna 108 (Teléfono 2789-2000 Ext. 1050 o al Dr. Benjamín Ortega Flores (Teléfono 5585345320)

VII. Libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen perjuicios para continuar con su cuidado y tratamiento.

Su participación en este estudio es **completamente voluntaria**. Si usted decide participar, puede retirarse del estudio en cualquier momento sin sufrir penalidad alguna.

Correlación de grado de la calcificación corneal y conjuntival y escalas de mortalidad en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en Hemodiálisis.

VIII. Seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

Al ingresar al estudio se le generará un código personal de identificación. La información recolectada será integrada sin su nombre con un formato de reporte, en todos los formatos de reporte el código personal reemplazará su nombre. Los datos recolectados serán utilizados para la evaluación del estudio y pueden ser utilizados en el futuro en estudios relacionados o en otros estudios. Los miembros de las autoridades de salud y el Comité de Ética en Investigación u otras personas requeridas por la ley podrán revisar los datos proporcionados.

Todos los datos recolectados serán manejados en forma confidencial. En ningún momento su identidad, incluyendo su nombre o identidad serán revelados en ninguna compilación, reporte del estudio o publicación. Su médico del estudio mantendrá una lista confidencial relacionando su nombre con el código y únicamente personas autorizadas tendrán acceso a la lista.

IX. Compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando.

Usted tiene derecho a obtener cualquier información inicial y actualizada acerca de los datos registrados, así como el derecho de requerir correcciones de los errores de acuerdo con las leyes y procedimientos locales.

Si durante el tiempo en que participe en el estudio surgen nuevos hallazgos que pudieran afectar su decisión de continuar en él o si se hace cualquier modificación en los procedimientos del estudio, se le informará de manera oportuna y se le pedirá que confirme su consentimiento a seguir participando en el estudio de ser necesario.

X. Disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a la que legalmente tendrá derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causadas por la investigación.

En caso de presentar o sufrir algún daño derivado del presente estudio y/o los procedimientos afines (toma de muestras sanguíneas, radiografía de tórax, fotografía del ojo), el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" cubrirá sin costo alguno la atención médica de las complicaciones derivadas del estudio.

XI. Si existen, gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

En caso de presentar alguna complicación relacionada a la toma de muestras sanguíneas, radiografía o fotografía del ojo, los gastos implicados en estas complicaciones serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

5. Resumen de la experiencia del investigador principal y co-investigadores en este tipo de investigación.

Tanto el investigador principal como los co-investigadores tienen amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la Insuficiencia Renal Crónica, así como en los procedimientos afines, tales como la toma de muestras sanguíneas y las complicaciones relacionadas a estos. Usted en todo momento será tratado por personal capacitado de la institución.

6. Descripción de las posibles contribuciones y beneficios de este estudio para los participantes y la sociedad.

La calcificación corneal y conjuntival es un marcador de enfermedad renal poco conocido, y no existen estudios en pacientes mexicanos que la correlacionen con mortalidad cardiovascular. Este estudio pretende estudiar la utilidad de la calcificación ocular (Conjuntiva y córnea) para identificar personas con riesgo alto de complicaciones y fallecer.

7. Descripción del proceso por el cual se va obtener el consentimiento de participación en el estudio.

Todo paciente que ingrese al hospital con diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica y se encuentre en tratamiento sustitutivo de la función Renal con Hemodiálisis, se le invitará a participar otorgándosele información completa y clara acerca de los objetivos, metodología y toma de estudios de este protocolo. Una vez aclaradas todas las dudas se les otorgará consentimiento informado por escrito y en caso de aceptación deberá registrarse firma y nombre completo del involucrado y de dos testigos. Se realizará historia clínica completa, se medirá talla, peso, se realizará exploración física y se tomarán exámenes sanguíneos.

8. Medidas a seguir para mantener la confidencialidad de la información.

Para mantener la confidencialidad de la información únicamente el investigador principal y los co-investigadores tendrán acceso a los datos personales de los pacientes participantes en el estudio.

Correlación del grado de la calcificación corneal y conjuntival medido como el Score de Porter y Crombie, y escalas de mortalidad en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en terapia de Hemodiálisis.

9. Firma

ACEPTO LIBREMENTE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO

Debe firmarse simultáneamente, (esto es la misma fecha), por todas las partes:

_____ Firma _____ Fecha
Nombre del sujeto

Si aplica

_____ FECHA
NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL

_____ FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL

INVESTIGADOR

_____ Firma _____ Fecha
Nombre del investigador

TESTIGO 1

_____ Firma _____ Fecha
Nombre del testigo 1

Relación con el participante _____
Dirección: _____

TESTIGO 2

_____ Firma _____ Fecha
Nombre del testigo 1

Relación con el participante _____

Dirección: _____

Distribución: Original para el médico, copia para el Paciente
Consentimiento Informado del Protocolo Iniciales del Paciente _____

15.3 CARTA DE PRESENTACIÓN DEL PROYECTO

Mayo de 2015

Dr. Juan Carlos López Alvarenga

Director de investigación

Presente

A través de este conducto estoy presentando a Ud. el protocolo titulado “Correlación del grado de la calcificación corneal y conjuntival medido como el Score de Porter y Crombie, y escalas de mortalidad en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en terapia de Hemodiálisis.” y la relación de documentos respectivos (carta de información y consentimiento, enmiendas, eventos adversos, etc.) para ser sometidos a evaluación por las Comisiones de Investigación, Ética y en caso necesario Bioseguridad. Tanto el protocolo y la carta de consentimiento se encuentran apegados a la Ley General de Salud y su Reglamento en Materia de Investigación, y a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) sobre las Buenas Prácticas Clínicas (GCP).

El protocolo ahora presentado resulta de la iniciativa de: un servidor y su grupo de colaboradores, y será llevado al cabo en este centro hospitalario.

Además de su servidor, Dr. Rogelio Zapata Arenas, el equipo de trabajo en esta institución estará integrado por: Dr. Esteban Josué Rivera Casado, residente de Medicina Interna, HGM; Mario Sierra Garduño, residente de Medicina Interna, HGM; residente de Medicina Interna, HGM; Benjamín Ortega Flores, residente de Medicina Interna, HGM.

Finalmente, ratifico a Ud. mi conocimiento e intención de apegarme a los reglamentos y normas científicas, éticas y administrativas vigentes en nuestra institución.

Atentamente



Dr. Rogelio Zapata Arenas

Servicio de Medicina Interna.

Carta de autorización por el Jefe de Servicio cuando el protocolo se lleve a cabo en dos Servicios o más.

Mayo de 2015

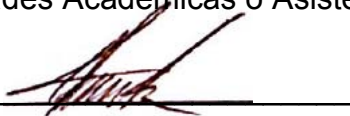
Dr. Juan Carlos López Alvarenga

Director de investigación

Presente

A través de este conducto hago de su conocimiento que estoy de acuerdo en que el Dr. Benjamín Ortega Flores, colabore en el protocolo titulado “Correlación del grado de la calcificación corneal y conjuntival medido como el Score de Porter y Crombie, y escalas de mortalidad en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en terapia de Hemodiálisis.” cuyo investigador principal es el Dr. Rogelio Zapata Arenas, en el servicio de Medicina Interna en el entendimiento de que no interferirá con las actividades habituales de la misma y periódicamente recibiré información por parte del investigador.

Como jefe de esta unidad/este servicio, me comprometo a otorgar las facilidades necesarias para el desarrollo del proyecto y a vigilar que éste se lleve conforme a la Ley General de Salud y su Reglamento en Materia de Investigación, a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) sobre las Buenas Prácticas Clínicas (GCP) y los Criterios para el Manejo de Recursos Externos destinados al Financiamiento de Proyectos Específicos de Investigación, Docencia y otras Actividades Académicas o Asistenciales.



Atentamente

Dr. Antonio Cruz Estrada

Jefe del servicio de Medicina Interna

Carta Compromiso del investigador principal del Hospital General de México.

México, D. F. Mayo de 2015

TITULO DEL PROYECTO

Correlación del grado de la calcificación corneal y conjuntival medido como el Score de Porter y Crombie, y escalas de mortalidad en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en terapia de Hemodiálisis.

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dr. Rogelio Zapata Arenas

Como investigador principal del proyecto me comprometo a cumplir con los siguientes lineamientos que establece la Dirección de Investigación:

- . Entregar por escrito la fecha de inicio real del proyecto de investigación.
- . Entregar por escrito cada 3 meses a partir de la fecha en que se aprobó el proyecto, el avance del mismo según lo dicta la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que para tal efecto establece la Secretaría de Salud. De no presentar los avances del proyecto en dos periodos consecutivos, el mismo será cancelado automáticamente por la Dirección de Investigación.
- . Informar por escrito el reporte de término o de cancelación del proyecto.
- . Si el proyecto genera algún artículo científico, capítulo de libro, libro o presentación en congreso deberé informarlo por escrito haciendo la citación en formato Vancouver.
- . En caso de que origine una Tesis indicar grado, título, autor y tutores, universidad, fecha de presentación y fecha de obtención del grado.
- . Supervisar que el proyecto se lleve a cabo en estricto apego al protocolo autorizado por las Comisiones de Ética e Investigación.
- . Permitir y responder adecuadamente en tiempo y forma a las auditorias que se realicen por parte de la Dirección de Investigación.

NOMBRE Y FIRMA INVESTIGADOR PRINCIPAL


Dr. Rogelio Zapata Arenas

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Correlación del grado de la calcificación corneal y conjuntival medido como el Score de Porter y Crombie, y escalas de mortalidad en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en terapia de Hemodiálisis.

15.2.1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Ficha de identificación:

NOMBRE: _____ EDAD:

FECHA DE NACIMIENTO: ____ / ____ / ____ OCUPACION:

FOLIO:

GENERO:

CONSENTIMIENTO

- El paciente firmó el Consentimiento Informado:
 - A)SI Fecha de firma del Consentimiento Informado: _____
 - B)NO Termina su participación en el estudio.
- ¿Usted participa actualmente en otro proyecto de investigación o lo ha hecho en los últimos 6 meses?
 - A)SI Termina su participación en el estudio.
 - B)NO Continúa

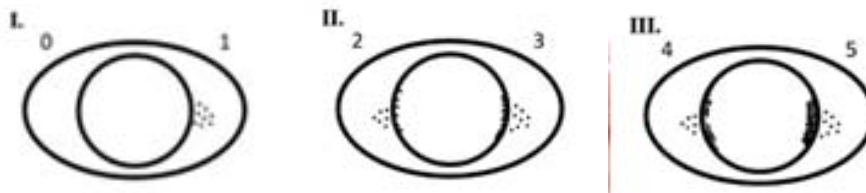
Columna	Edad	Vivo	DM2	IAS	Infarto cerebral	IAM	Asma/EPOC	Hipercolestero	Hipertigliceris	Epilepsia	Depresión	Tuberculosis	Artritis Reuma	Lupas Eritema	Gota	Alergias	Nefropat
Abuelo paterno																	
Abuelo materno																	
Abuelo paterno																	
Abuelo materno																	
Padre																	
Madre																	
Hijo 1																	
Hijo 2																	
Hijo 3																	
Otro																	

Columna	SI / NO	FECHA	ESPECIFICAR
Diabetes Mellitus			
Daño órgano blanco (DM2)			
Hipertensión Arterial			
Insuficiencia Renal Crónica			
Terapia Sustitutiva Renal			
Insuficiencia Cardíaca Congestiva			
Cardiopatía isquémica			
Enfermedad vascular cerebral			
Neoplasias			
Insuficiencia Hepática			
Enfermedades neurológicas (Demencia)			
Enfermedades Reumatológicas (Tejido conectivo)			
Infecciones Activas (Tuberculosis, VIH, otras)			
Neumopatías (EPOC)			
Cirugías			
Traumatismos			
Alérgicos			
Traumáticos			
Transfusionales			
Tabaquismo			
Etilismo			
Toxicomanías			
Enfermedad ulcerosa péptica			

SIGNOS VITALES	Columna1	VALOR
Frecuencia cardiaca		lpm
Frecuencia respiratoria		rpm
Temperatura		°C
Peso		kg
Talla		cm
Cintura		cm
Cadera		cm
Tensión Arterial		mmHg.

ORGANO O SISTEMA	NORMAL	ANORMAL	ESPECIFICAR
Cabeza			
Ojos			
Nariz			
Boca			
Cuello			
Tórax			
Cardiovascular			
Abdomen			
Sistema nervioso			
Extremidades superiores			
Extremidades inferiores			
Otros hallazgos			

Marque la disposición de los depósitos de calcio en conjuntiva y córnea



Leucocitos	Sodio	Glucosa	Colesterol
Neutrófilos	Potasio	Urea	Triglicéridos
Linfocitos	Cloro	Creatinina	LDL
Hb	Calcio	ALT	HDL
Hto	Fósforo	AST	
Plaquetas	Magnesio	GGT	
HCM	Producto Ca/P	Proteínas tot	
VCM	Ca++ corregido	Albúmina	

GASOMETRIA	
pH	
pO2	
pCO2	
SatO2	
HCO3	
Lactato	
GAP	
FiO2	
Beb	
Beecf	
Ca++	

Calcificación aórtica	
Grado 0	Sin calcificación en arco aórtico.
Grado 1	Calcificación lineal o curvilínea < 1cm y el grosor < 1 mm.
Grado 2	Calcificación de ≥ 1cm con grosor < 1mm, o calcificación < 1cm pero grosor ≥ 1 mm.
Grado 3	Longitud de calcificación ≥ 1cm con grosor > 1 mm.

15.2.2

INDICE DE COMORBILIDADES DE CHARLSON

COMORBILIDAD	VALOR	PUNTOS
Infarto Agudo al Miocardio	1	
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	1	
Enfermedad Vascular Periférica	1	
Enfermedad Vascular Cerebral o ataque Isquémico transitorio	1	
Demencia	1	
EPOC	1	
Enfermedad de Tejido conectivo	1	
Enfermedad Ulcerosa péptica	1	
Enfermedad hepática leve	1	
DM" sin daño en órgano blanco	1	
Hemiplejia	2	
DM2 con daño en órgano blanco	2	
Tumor sin metástasis	2	
Leucemia, Linfoma, mieloma	2	
Enfermedad hepática moderada o severa	3	
Tumor sólido metastásico	6	
SIDA	6	

INTERPRETACIÓN

PUNTOS	RIESGO
1-3	BAJO
4-7	MODERADO
8	ALTO

SCORE DE WRIGHT-KHAN

COMORBILIDAD	VALOR	PUNTAJE
Malignidad. Enfermedad activa no cutánea	1	
Cardiopatía isquémica (Infarto agudo al miocardio, angina, angiografía coronaria positiva, presencia de cambios isquémicos en electrocardiograma)	1	
Enfermedad periférica vascular (Reno vascular, cerebro vascular, enfermedad sintomática en territorios vasculares)	1	
Disfunción ventricular izquierda (Edema agudo pulmonar)	1	
DM 1 o 2 con presencia de manifestaciones tardías de la enfermedad	1	
Enfermedades sistémicas colágeno-vasculares (Vasculitis sistémica, artritis reumatoide, esclerosis sistémica)	1	
Otra patología significativa (EPOC, cirrosis, enfermedad psicótica)	1	

INTERPRETACIÓN

GRADO	RIESGO
GRADO 0	(Leve): < 70 años, sin comorbilidades.
GRADO 1	(Moderado): 70-80 años, con 1 comorbilidad. O < 70 años con Diabetes Mellitus.
GRADO 2	(Alto): > 80 años, o cualquier edad con 2 comorbilidades, o cualquier enfermedad cardiopulmonar, o cualquier edad con cáncer visceral.

SCORE DE DAVIES

COMORBILIDAD	VALOR	PUNTAJE
Infarto agudo al miocardio, angina, cambios isquémicos en electrocardiograma		
Disfunción ventricular izquierda (Falla cardiaca congestiva, edema agudo pulmonar)		
Enfermedad vascular periférica (cerebral, enfermedad aórtica, o en miembros pélvicos)		
Malignidad		
Diabetes Mellitus		
Enfermedades de la colágena		
Otras patologías significativas (EPOC)		

INTERPRETACIÓN

GRADO	RIESGO
0 Comorbilidades	Bajo
1-2 comorbilidades	Moderado
3 o más comorbilidades	Alto

16. Bibliografía:

- ¹ Mendez A, Mendez F, et al. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dial Traspl.* 2010; 31(1):7-11.
- ² Baigent C, Burbury K. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356: 147-152
- ³ Fort J. Chronic renal failure: a cardiovascular risk factor. *Kidney Int Suppl* 2005;(99):25-29
- ⁴ Block G, Klassen P. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208-2218
- ⁵ Mizobuchi M, Towler D. Vascular calcification: The killer of patients with chronic kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 1453-1464.
- ⁶ Caravaca F, Alvarado R, Garcia-Pino G, Martinez-Gallardo R, Luna E. During the pre-dialysis stage of chronic kidney disease , which treatment is associated with better survival in dialysis?. *Spanish Nephrology society.* 2014; 34(4)469-476.
- ⁷ Hanada S, Ando R, Naito S, et al. Assesment and significance of abdominal aortic calcification in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 1888-1895.
- ⁸ Quinbi W. Reducing the burden of cardiovascular calcification in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11):95-102.
- ⁹ Russo D, Palmeiro Et al. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 1024-1030
- ¹⁰ Chen S-C, Su H-M. Framingham Risk Score with Cardiovascular Events in Chronic Kidney Disease. *PLoS One.* 2013;8(3)1-6.
- ¹¹ Cohen L, Ruthazer R, Moss A, Germain M. Predicting six-month mortality for patients who are on manteinance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;(5):72-79
- ¹² Floege J, Gillespie IA, Kronenberg F, et al. Development and validation of a predictive mortality risk score from a European hemodialysis cohort. *Kidney International.* 2015;87(5):996-1008.
- ¹³ Rattanasompattikul M, Feroze U, Molnar M, Dukkipati R, Kovesdy C, Nissenson A. Charlson comorbidity score is a strong predictor of mortality in hemodyalisis patients. *Int Urol Nephrol.* 2012; 44(6): 1813-1823.
- ¹⁴ Miskulin D, Martin A, et al. Predicting One-Year Mortality in an Outpatient Hemodialysis Population: A Comparison of Comorbidity Instruments. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19(2):413-420.
- ¹⁵ Davies, S. Phillips L, et al. Quantifying comorbidity in peritoneal dialysis patients and its relationship to other predictors of survival. *Nephrol Dial transplant* (2002) 17: 1085-1092

¹⁶ Fried L, Bernardi J, Piraino B. Comparison of the Charlson comorbidity index and the Davies score as a predictor of outcomes in PD patients. *Peritoneal dialysis International*. 2003; 33: 568-573

¹⁷ Hsiao C, Chao A, Et al. Association of severity of conjunctival and corneal calcification with all-cause 1 year mortality in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26(3):1016-1023.

¹⁸ Moutopoulos H, Cooper J. Multiple calcified deposits among the eyelid margins secondary to chronic renal failure and hyperparathyroidism. *Optometry* 2005;76:181-184

¹⁹ Tokuyama T, Ikeda T, et al. Conjunctival and corneal calcification and bone metabolism in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:291–296.

²⁰ Chestler R, De Venecia G. Calcific eyelid margin lesions in chronic renal failure. *Am J Ophthalmol* 1989; 107(5): 556–557.

²¹ Valkovsky I, Olsanska R, Et al. Evaluation of biochemical markers and bone mineral density in patients with chronic kidney disease stage 5D at the start of the hemodialysis treatment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomuc Czech repub*. 2013;(157) 1-7.

²² Go A, Chertow G, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-1305.