



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE



Tesis que se presenta para obtener el grado de especialista en:
Nefrología Pediátrica:

**“Perfil clínico, bioquímico y radiológico de la Enfermedad Ósea Mineral en
pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal, del Hospital de Pediatría
CMNO”**

Tesista:

Dra. Jasmín Guadalupe Limón Armenta
Médico Residente de Nefrología Pediátrica
Matrícula 98023195
Correo: Jasy_limon@hotmail.com. Teléfono: 3322575430

Investigador Responsable:

Dra. Elvira Torres Infante
Médico adscrito al departamento de Nefrología Pediátrica
Maestra en Ciencias Médicas
Matrícula 9823239
Correo electrónico: torinel68@hotmail.com. Teléfono: 3339683370

Asesor metodológico:

Dra. Elvira Torres Infante
Médico adscrito al departamento de Nefrología Pediátrica
Maestra en Ciencias Médicas
Matrícula 9823239
Correo electrónico: torinel68@hotmail.com. Teléfono 3339683370

Guadalajara, Jalisco a 6 de Marzo del 2019



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.



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
U.M.A.E. PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
GUADALAJARA JALISCO

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACION EN SALUD

2019 – 1302 - 005

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el
aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO

JASMIN GUADALUPE LIMÓN ARMENTA

**“PERFIL CLÍNICO, BIOQUÍMICO Y RADIOLOGÍCO DE LA ENFERMEDAD ÓSEA
MINERAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
TEMINNAL, DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMNO”**

DIRECTOR DE TESIS

DRA. ELVIRA TORRES INFANTE

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEÓN

Guadalajara, Jalisco, México a 01 de marzo de 2019

IDENTIFICACION DE AUTORES

Tesista

Dra. Jasmín Guadalupe Limón Armenta. Médico Residente de segundo año de la especialidad de Nefrología Pediátrica UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Correo: Jasy_limon@hotmail.com. Teléfono: 3322575430. Matrícula: 98023195.

Director de Tesis y Asesor Metodológico

Dra. Elvira Torres Infante. Médico Nefrólogo Pediatra, adscrito al servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría (HP) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social, que cuenta con Maestría en Ciencias Médicas. Matrícula:9823239 Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco; México. CP 44340. Teléfono: 3668 – 3000 extensiones 31720 y 31732. Correo electrónico: torinel68@hotmail.com

ÍNDICE

Abreviaturas	1
Resumen de protocolo de tesis	2
Marco teórico y Antecedentes	7
Planteamiento del problema	22
– Pregunta de investigación.....	23
Justificación	24
– Magnitud.....	24
– Trascendencia	24
– Factibilidad	24
– Vulnerabilidad	24
Objetivos	26
– Objetivo general	26
– Objetivos específicos	26
Material y métodos	27
– Diseño de estudio	27
– Universo de estudio	27
– Tamaño de la muestra	27
– Criterios de inclusión	27
– Variables de estudio	28
– Tabla de variables	29
– Descripción del estudio	32
Análisis estadístico	34
Aspectos éticos	35
Recursos y financiamiento	38
Resultados	39
Discusión.....	51
Conclusión.....	56
Recomendaciones.....	58
Bibliografía	59
Anexos	63

ABREVIATURAS

BMP- Proteína Morfogénica Ósea

Ca- Calcio

CMNO - Centro Médico Nacional de Occidente

DMO- Densitometría ósea

ECA- Enzima Convertidora de Angiotensina.

ECV- Enfermedad Cardiovascular

EOM – Enfermedad Ósea Mineral

ERC - Enfermedad Renal Crónica

ERCT- Enfermedad renal crónica terminal

FA – Fosfatasa alcalina

FGF23- Factor de Crecimiento Fibroblástico 23

HIV- Hipertrofia del Ventrículo Izquierdo

HPTHP- Hipoparatiroidismo Primario

IMSS - Instituto Mexicano del Seguro Social

KDIGO– KidneyDisease Improving Global Outcomes

MAPK- MitogenActivatedProteinKinasas

ODR- Osteodistrofia renal

OPG-Osteoprotegerina

P- Fósforo

PTH- Parathormona

PTHi – Parathormona intacta

SHPT- Hiperparatiroidismo secundario

SOST- Osclerostine

TFG - Tasa de Filtrado Glomerular

VD- Vitamina D

VDR- Receptor de vitamina D

RESUMEN

Título: Perfil clínico, bioquímico y radiológico de la Enfermedad Ósea Mineral en pacientes pediátricos con Enfermedad Renal Crónica Terminal, del Hospital de Pediatría CMNO

Antecedentes: La Enfermedad Renal Crónica (ERC), se define como la evidencia de anomalías en la estructura o función renal con implicaciones para la salud, presentes durante al menos 3 meses. Durante la evolución de la enfermedad, se presentan diferentes alteraciones, siendo una de las más frecuentes las alteraciones en el metabolismo óseo mineral. El grupo de trabajo KidneyDiseaseImproving Global Outcomes (KDIGO), define la Enfermedad Ósea Mineral (EOM) relacionada a la Enfermedad Renal Crónica (EOM-ERC), como todas aquellas anomalías bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones vasculares o de tejidos blandos, que se producen por la pérdida progresiva de la función renal y que finalmente influyen en la morbi-mortalidad cardiovascular de los pacientes. Pueden manifestarse en forma conjunta o aislada: Anomalías en el calcio (Ca), fósforo (P), Hormona Paratiroidea (PTH) y vitamina D, así como niveles séricos de Klotho y Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (FGF-23), alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad ósea, calcificaciones cardiovasculares o de tejidos blandos.

El término OsteodistrofiaRenal (ODR) se refiere específicamente a las alteraciones de la morfología y arquitectura ósea demostradas mediante biopsia y que son propias de la ERC.

El cuadro clínico de la EOM-ERC se caracteriza por dolor óseo, debilidad muscular, alteraciones en el crecimiento, fracturas, calcificaciones vasculares y en tejidos blandos, así como la presencia de deformidades óseas. Existen marcadores bioquímicos que nos ayudan a determinar el estado de remodelamiento óseo; como la Hormona Paratiroidea intacta (PTHi) y la Fosfatasa Alcalina (FA); que son marcadores de formación y resorción ósea respectivamente y cuyos valores elevados sugieren remodelamiento óseo acelerado. Asimismo, mediante técnicas de imagen, es posible identificar lesiones características de la EOM-ERC. En etapas tempranas se observa resorción subperióstica de falanges

en una radiografía de mano, así como acro-osteolisis, resorción condral, subcondral, intracondral, de hueso trabecular y, en algunos casos, se advierten calcificaciones vasculares. La DMO es actualmente un método utilizado para proporcionar información acerca de la cantidad total de mineral en la zona de hueso escaneada.

El FGF23, es una proteína de 251 aminoácidos, de 32 kD, sintetizada y excretada principalmente en el osteoblasto, su principal función es la eliminación de P por la orina motivo por el cual muestra una estrecha relación con los marcadores de enfermedad ósea mineral en el paciente con ERC. El descenso de la síntesis renal de klotho disminuye la afinidad de FGF23 por su receptor (especialmente FGFR1 a nivel renal). Al agregar klotho, la afinidad del receptor aumenta significativamente y permite la activación de FGFR. El descenso de klotho causa resistencia a la acción de FGF23; produciendo reducción de la fracción de excreción de fosfato, y un aumento del P plasmático y, por tanto, secreción de FGF23. En los defectos de la mineralización ósea existe un exceso de producción o actividad biológica de FGF23. Determinadas alteraciones de estas proteínas producen un incremento de la actividad biológica por aumento de la expresión de FGF23, potenciando la fosfaturia y la hipofosfatemia, e inhibiendo la formación ósea. Otras veces se puede producir el efecto contrario: un descenso de la actividad de FGF23 con incremento de los niveles de P sérico y calcificación anómala (calcinosis tumoral). Por lo anterior, es importante realizar un adecuado análisis de las condiciones de nuestros pacientes, normar conductas estrictas sobre la monitorización para un tratamiento adecuado, ya que las alteraciones de la enfermedad ósea mineral relacionada a la enfermedad renal crónica condicionan aumento del riesgo cardiovascular, la morbimortalidad y funcionalidad dadas las deformidades esqueléticas. **Objetivo:** Determinar el perfil clínico, bioquímico y radiológico de la Enfermedad Ósea Mineral en pacientes pediátricos con Enfermedad Renal Crónica Terminal, del Hospital de Pediatría CMNO. **Material y métodos:** Estudio transversal, analítico realizado en pacientes pediátricos adscritos al Servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría CMNO, portadores de ERCT, en programa de diálisis peritoneal o hemodiálisis. **Tamaño de muestra:** No probabilístico, por conveniencia. No requirió cálculo de tamaño de muestra, ya que se estudió a todos los pacientes pediátricos adscritos al Servicio de Nefrología del

Hospital de Pediatría CMNO, portadores de ERCT, en programa de diálisis peritoneal o hemodiálisis, que cumplieron los criterios de inclusión.

1. Se realizó medición sérica de los niveles de sKlotho y FGF-23. 2. Se tomó registro del control metabólico que se realiza de rutina en el seguimiento del paciente con EOM, registrado en el expediente clínico del paciente (Controles de Hemoglobina, Hematocrito, Hormona paratiroidea, calcio, Fósforo, Calcio, Fosfatasa alcalina, Tratamiento previo, actual y respuesta a tratamiento) .3. Se registraron los datos sociodemográficos, clínicos y radiológicos (radiografía de huesos largos, controles ecocardiográficos previos) de cada paciente en la hoja de recolección de datos. 4. Se realizó evaluación nutricional. 5. Evaluación de calcificación vascular mediante la puntuación de Adragao. 6. Todos los datos y resultados fueron captados en una base de datos realizada en el Programa de Excel, Microsoft Office 2016, posteriormente realizó un análisis estadístico en el programa SPSS 24. **Análisis estadístico:** Descriptiva de las variables cualitativas: frecuencias y proporciones; para las variables cuantitativas, medias y desviaciones estándar en caso de las paramétricas y medianas y rangos para las no paramétricas. Para la estadística inferencial, se realizó chi cuadrada para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas, t de Student en caso de distribución normal o U Mann Whitney y correlación bivariada. Se consideró una p estadísticamente significativa ≤ 0.05 , con un IC 95%. Todos estos cálculos se realizaron con el programa IBM SPSS versión 22 para Windows. **Resultados:** se incluyeron 33 pacientes, el 42% (14/33) correspondieron al género femenino y el 57% (19/33) al género masculino. La media de edad fue de 149 meses ± 39 meses. La media para el fósforo 6.05 mg/dL ± 1.9 DE. El 70% (23/33) presentó hiperfosfatemia, el 9% (3/33) hipofosfatemia; el 21% (7/33) niveles de P normal para su edad. Calcio sérico: media fue de 7.83 ± 2 DE. Fosfatasa alcalina media de 444.5 ± 449.5 DE. La media para la hormona paratiroidea fue de 1076.6 pg/mL ± 1009.9 DE. El 66.7% (22/33) tenían niveles por arriba del rango recomendado (>300 pg/mL) según las Guías internacionales KDIGO. El 21.2% (7/33) obtuvo niveles por debajo a lo recomendado (<200 pg/mL), el 9.1% (3/33) presentó niveles en el rango recomendado (200-300 pg/mL). Hemoglobina media 9.8 g/dL ± 3.4 g/dL. El 45.5% (15) presentó algún tipo de patología cardiovascular en valoración ecocardiográfica. No se reportaron hallazgos sugestivos de calcificación valvular u aórtica. Se realizó evaluación clínica de los pacientes, encontrándose

deformidades óseas 21 pacientes. Se determinó el riesgo cardiovascular mediante el índice de Adragao (valora calcificaciones arteriales en radiografía de manos y pelvis); no predijo el riesgo cardiovascular. Se realizaron correlaciones múltiples de las cuales las siguientes resultaron negativas: nivel sérico de calcio y fósforo $P= 0.048$, correlación inversa muy alta. Hormona paratiroidea y fósforo $p=0.330$. Fosfatasa alcalina y fósforo $p= 0.580$. Entre calcio y fosfatasa alcalina $p=0.168$. Hormona paratiroidea y la Fracción de eyección del VI $P= 0.831$. Fracción de eyección y niveles de fósforo, $P=0.30$. Niveles de P y la asociación con el tipo de terapia sustitutiva renal $p= 0.86$. PTH con deformidades óseas $p=0.923$, con síntomas óseos $p=7.68$, con manifestaciones radiológicas $p=0.556$.

La mediana de niveles séricos de sKlotho, fue de 31.7pg/ml. La media para FGF23 fue de 4125 pg/ml. Se realizó correlación entre P y Klotho, $p=0.121$, en relación a calcio sérico valor de $p=0.37$. Correlación entre Klotho y valores séricos de PTH, $p=0.154$. Fa y Klotho $p=149$. Sin embargo, la correlación entre FGF23 y klotho resultó con una moderada correlación positiva, valor de $P 0.001$. De acuerdo a las características bioquímicas, fue posible realizar una aproximación diagnóstica sobre el tipo de EOM, encontrando en 20 pacientes datos bioquímicos sugestivos de enfermedad ósea de alto recambio (PTH elevada, calcio normal o bajo, fósforo normal o alto). Tres pacientes tenían datos bioquímicos sugerentes de enfermedad ósea de bajo recambio (PTH normal, calcio normal o bajo, fósforo normal o bajo), un paciente con datos de enfermedad mixta (PTH baja, calcio normal o alto, fósforo normal o bajo). En nueve pacientes no fue posible clasificar el tipo de EOM. **Conclusiones:** Existió una correlación positiva entre los niveles de PTH y el tipo de terapia sustitutiva renal siendo para los pacientes con alteraciones bioquímicas sugerentes de enfermedad ósea de alto recambio la modalidad de hemodiálisis y para los de bajo recambio la modalidad de diálisis peritoneal.

La correlación entre Klotho y PTH, Ca, P, Fa resultó no significativa.

La correlación entre FGF23 y Fosfatasa alcalina resultó positiva $P=0.001$, sin embargo la correlación entre FGF23 Y fósforo no fue significativa $P =0.113$.

La Correlación entre FGF23-Klotho resultó positiva $P=0.001$, coincide con el único estudio en mexicanos, probablemente se trate de una tenencia genética, sin embargo hacen falta más estudios para determinar esta hipótesis.

La evaluación integral del paciente debe incluir tantos parámetros clínicos, bioquímicos y métodos diagnósticos de imagenología para establecer el tipo de enfermedad ósea y con base en lo encontrado normar el tratamiento de manera individual.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes:

La Enfermedad Renal Crónica (ERC), se define como la evidencia de anomalías en la estructura o función renal con implicaciones para la salud, presentes durante al menos 3 meses. Dentro de estas anomalías, se incluyen la albuminuria elevada (>300 mg/dL), alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones electrolíticas, estructurales, histológicas o en pruebas de imagen, así como la evidencia del filtrado glomerular menor a 60 ml/min/ 1.73 m²SC.¹

La incidencia mundial va de 5-11 por millón de habitantes pediátricos. La principal etiología en niños son malformaciones renales y de las vías urinarias en un 40-45%. Se clasifica en 5 estadios de acuerdo a la TFG estimada o calculada por diferentes fórmulas. (Cuadro 1)

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
Filtrado glomerular			< 30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	> 300 mg/g ^a
Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)					
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

En nuestro país no contamos con un registro único de enfermedades renales, por lo que se desconoce la verdadera prevalencia de la enfermedad renal crónica, aunque se estima que uno de cada 9 adultos padece enfermedad renal (existen aproximadamente 60 000 pacientes en diálisis).^{2,3} Tomando en consideración que la proporción de niños con enfermedad renal crónica en países desarrollados es de aproximadamente 20 a 25% se puede deducir que existen en nuestro país es de 3 000 a 6 000 niños con este problema.

De acuerdo al protocolo de la NationalKidneyFoundation, para detectar enfermedad renal en individuos de alto riesgo (con diabetes, hipertensión arterial o historia familiar de diabetes, hipertensión o enfermedad renal crónica) y la prevalencia de enfermedad renal crónica resultó de 22% en adultos del Distrito Federal y de 33% en adultos de Jalisco.³

Existe poca información acerca de la prevalencia de las primeras etapas de la ERC durante la niñez, ya que los pacientes suelen ser asintomáticos. La mayoría de la información epidemiológica sobre la ERC se origina a partir de los datos disponibles sobre pacientes en estadio terminal (ERCT), cuando la terapia de reemplazo renal (diálisis o trasplante) es necesaria para mantener la vida. Se cree que los pacientes en etapas tempranas de la enfermedad exceden por 50 veces a los ERCT⁴.

Durante la evolución de la enfermedad, se presentan diferentes alteraciones, que se convierten en el objetivo diagnóstico y terapéutico del padecimiento. Entre los cambios reportados se encuentran cambios electrolíticos (hiperkalemia, hiponatremia, hiperfosfatemia), trastorno en el equilibrio ácido-base (acidosis metabólica), disminución del crecimiento, anemia, otras alteraciones nutricionales y modificaciones en el metabolismo óseo mineral⁵.

Enfermedad Ósea Mineral Relacionada a la Enfermedad Renal Crónica (EOM-ERC)

El grupo de trabajo KidneyDiseaseImproving Global Outcomes (KDIGO) hace referencia a la enfermedad ósea mineral (EOM) relacionada a la Enfermedad Renal Crónica (EOM-ERC) a todas las anomalías bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones esqueléticas que se producen por las alteraciones en el metabolismo mineral por pérdida progresiva de la función renal e influye en el riesgo cardiovascular de los pacientes. Pueden manifestarse en forma conjunta o aislada: Anormalidades en el calcio (Ca), fósforo (P), Hormona Paratiroidea (PTH) y vitamina D, Klotho y factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23); Alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad ósea; Calcificaciones cardiovasculares o de tejidos blandos. El término osteodistrofia renal (ODR) queda restringido a las alteraciones de la morfología y arquitectura ósea evidenciadas a través de la biopsia, que son propias de la ERC. Dando un enfoque integral del metabolismo óseo y mineral en el paciente con ERC, que incluye los métodos diagnósticos en forma conjunta, es decir los resultados de laboratorio, anormalidades óseas, calcificaciones vasculares y no cada una de ellas de manera aislada⁶.

El hueso es considerado un órgano metabólicamente activo, con función endocrina, hematopoyética y mecánica. Experimenta una remodelación continua a través de la vida, necesaria para mantener su integridad estructural y para cumplir sus funciones metabólicas como lugar de almacenamiento de calcio y fosforo⁷. Anatómicamente la parte cortical tiene función mecánica, de soporte y protección constituyendo el 80% de la masa esquelética. El hueso trabecular funciona como depósito de células hematopoyéticas, tiene una estructura en forma de panal de abeja que corresponde al 20% restante de la masa esquelética y es donde se da el intercambio mineral⁸.

Contiene tres tipos de células, osteoblasto, osteocito y osteoclasto. Los osteoblastos provienen de las células madre mesenquimales y pueden diferenciarse en osteocitos, que permanecen en la matriz ósea. Los osteoblastos son responsables de la formación del hueso, y su actividad puede ser regulada por varias vías como la vía de señalización WNT. Los osteoclastos son un tipo de células óseas que reabsorben el hueso y provienen de células mononucleares pertenecientes al linaje de los monocitos/macrófagos. Los osteocitos y los osteoblastos pueden secretar algunos factores de señalización, como WNT, osteoprotegerina (OPG), esclerostina⁹ (SOST) y Dickkopf (DKK), con el fin de regular la función de acoplamiento de los osteoblastos y los osteoclastos. De esta manera, el hueso tiene la capacidad para remodelarse a sí mismo.

Artículos recientes indican que SOST⁹, un antagonista WNT, regula la actividad de señalización WNT mediante la interferencia con la hormona paratiroidea (PTH) y la proteína morfogenética ósea (BMP), con el fin de regular la diferenciación de las células óseas y las actividades de proliferación celular y de formación y resorción óseas. Aunque existe mucha información que señala que el hueso puede secretar factores proteicos en la circulación y regularse a sí mismo, todos estos factores secretados no pueden llamarse hormonas *sensu stricto*.

En las últimas décadas con el desarrollo de la tecnología se ha observado que el esqueleto también es un órgano endocrino, que se regula no solo a sí mismo sino, también a otros órganos. Las dos hormonas secretadas por el esqueleto más conocidas y estudiadas son el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) y la osteocalcina.

Las concentraciones plasmáticas de calcio, fósforo y magnesio dependen del balance entre la formación y la resorción mineral ósea, la absorción intestinal y la excreción renal. Las principales hormonas que regulan este proceso son la Hormona Paratiroidea (PTH), la calcitonina y la 1,25-dihidroxi vitamina D, las cuales pueden ser estimuladas e inhibidas bajo ciertas condiciones⁷.

Tabla 1. Fisiología y regulación de los principales minerales y hormonas que regulan el metabolismo óseo y fosfo-cálcico.

Regulador	Estímulo	Inhibición	Efecto óseo	Efecto renal	Efecto tracto gastrointestinal
Paratohormona	↓ Ca ⁺⁺ libre ↑ Fósforo sérico	↑ Ca ⁺⁺ ↑ Vitamina D ↓ Magnesio sérico	↑ Resorción ósea	↑ Reabsorción de Ca ⁺⁺ en túbulo contorneado distal ↑ Síntesis de vitamina D	↑ Absorción gastrointestinal
Vitamina D	↑ Paratohormona (estimula la síntesis renal)		↑ Resorción ósea		↑ Absorción gastrointestinal
Calcitonina (débil)			↓ Resorción ósea	↑ Excreción renal de Ca ⁺⁺	

RestrepoGiraldo LM, ArévaloNovoa J, Toro Ramos M. Bone and mineral metabolism: Overview and methods of measurement. *Medicina y laboratorio*, 2015; 21(11-12): 513.

Hormona paratiroidea

Las glándulas paratiroides producen la hormona paratiroidea (PTH), cuya función principal es regular la homeostasis del calcio y el fósforo. La PTH actúa de forma directa sobre las células óseas, donde estimula la resorción ósea. En el riñón la PTH aumenta la reabsorción tubular de calcio y la síntesis de 1,25 dihidroxivitamina D, que favorece la absorción intestinal de calcio y disminuye la reabsorción de fósforo. El FGF23 inhibe la síntesis de PTH¹⁰. Su liberación está bajo el control de Ca²⁺ y P plasmáticos: los incrementos del Ca²⁺ suponen una disminución de la secreción de la PTH. Igual efecto, pero en menor medida tiene el magnesio. El P no posee efectos directos, pero su incremento determina disminución del Ca²⁺, al formar conglomerados de fosfato cálcico, disminuyendo el Ca²⁺ plasmático libre lo que supone un estímulo para la secreción de PTH⁵. EL FGF-23 tiene un efecto directo inhibitorio sobre la PTH, disminuyendo la expresión-trascricpción del ARN mensajero de PTH y la secreción proteica a través

de la activación de *mitogenactivatedproteinKinasas*(MAPK). En la ERC, se produce una resistencia de la PTH al efecto supresor del FGF-23, por disminución de la expresión de Klotho y del receptor de FGF-23 en la glándula paratiroidea.

El calcitriol actúa sobre la glándula paratiroides a través de su receptor específico (VDR), inhibiendo su síntesis. Además, indirectamente inhibe la secreción de PTH, aumentando la absorción intestinal de calcio y estimulando la resorción de los depósitos óseos de Ca²⁺.

Se conocen factores estimulantes de la secreción de PTH como: catecolaminas, dopamina, secretina y prostaglandinas E₂. Como inhibidores: agonistas alfa-adrenérgicos, prostaglandina F₂. Algunas de las acciones biológicas conocidas de la PTH son: a nivel óseo, estimula indirectamente la reabsorción ósea aumentando los valores del Ca²⁺ plasmático por activación de los osteoblastos que liberan factor de diferenciación osteoclástica, que se une a los osteoclastos activándolos y reduciendo la expresión de osteoprotegerina y de VDR. También, aumenta la secreción de FGF-23 por parte de los osteocitos al estimular el receptor nuclear asociado a proteína 1 (Nurr1) en los osteocitos y osteoblastos. A nivel renal, estimula la reabsorción de Ca²⁺ en el túbulo distal e inhibe la de P en el túbulo proximal y distal. Estimula la síntesis de calcitriol al incrementar la actividad de la 1^a hidroxilasa renal. En el intestino indirectamente incrementa la absorción intestinal de Ca²⁺ y P al potenciar la síntesis renal de calcitriol⁷.

El descenso de la TFG produce descenso de calcitriol y Ca²⁺ circulante, retención de fósforo y aumento de FGF-23; todo ello conlleva a un aumento de PTH, llegando a producir hiperplasia y adenomas en las glándulas paratiroides, es decir hiperparatiroidismo secundario (SHPT).

La patogenia del SHPT es compleja y se ve influida por varios factores, incluyendo la deficiencia de vitamina D, hipocalcemia y hiperfosfatemia. Las concentraciones elevadas de FGF23 exacerban el SHPT a través de reducciones adicionales en la 1,25 (OH) Vitamina D. La deficiencia de calcitriol resulta en disminución de la absorción intestinal de calcio y puede conducir a hipocalcemia, un gran estímulo para la secreción de PTH. Esto lleva a proliferación de células paratiroides, contribuyendo a SHPT. La incidencia y severidad de SHPT aumenta a medida que la función renal disminuye y puede conducir a anomalías significativas en la mineralización ósea⁶.

Aun no se ha logrado con consenso sobre los rangos normales de PTH séricos especialmente en los estadios G3-G5. La Red Internacional de Diálisis Pediátrica (IPPN) estableció un registro global de datos relevantes para CKD-MBD en niños en diálisis peritoneal crónica, sobre la PTH óptima, rango objetivo en pacientes pediátricos con ERC de 1,7 a 3 veces el límite superior de lo normal (es decir, 100-200 pg / ml) en niños sometidos a DP crónica. Los niveles séricos de PTH se utilizan ampliamente como marcadores no invasivos para distinguir tipos de lesiones óseas en la EOM. Los niveles séricos de PTH son generalmente normales a principios de la ERC y aumentan progresivamente con la disminución de la TFG. PTH > 250 pg / ml se asocia fuertemente a calcificaciones más marcadas en la arteria coronaria.

Recomendaciones de rango objetivo de PTH en la CKD-MBD en los niños difieren notablemente en la etapa 5 de la ERC, según las directrices europeas (EPDWG) se recomienda mantener la PTH entre 2 y 3 veces mayor al límite normal, es decir, 120–180 pg/ ml, y dentro del rango normal si el FG es > 30 ml / min / 1,73 m². La DOQI recomiendan un rango objetivo de 3 a 5 veces arriba del rango normal, es decir, de 200 a 300 pg / ml, en la etapa 5 de la ERC. KDIGO recomiendan un objetivo de PTH de 2–9 veces arriba del valor límite normal, es decir, 120–540 pg / ml en pacientes con estadio 5 ERC. Se ha encontrado asociación de niveles elevados sobretodo < de 500 pg/ml disminución en el crecimiento, aumento del riesgo de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) con niveles de 200 pg / ml (es decir, 3 veces ULN), sugiriendo que las acciones cardioprotectoras de la PTH son operativo incluso en grados moderados de hiperparatiroidismo. Se cree que la PTH induce resistencia a la eritropoyetina por la reducción de la eritropoyesis por deficiencia de calcitriol, y efectos directos o indirectos sobre la liberación de eritropoyetina, incluso en estudios de cohortes de pacientes pediátricos muestran una reducción de la eritropoyetina en respuesta a lapresencia de hiperparatiroidismo secundario (es decir, PTH> 400 pg / ml) en niños dializados⁸. Sin embargo, las guías recomiendan en los pacientes adultos con ERC G3a – G5 no en diálisis, que el calcitriol y los análogos de la vitamina D no se administren rutinariamente, pero sí, en casos severos de hiperparatiroidismo. En los niños, el calcitriol y los análogos de la vitamina D pueden ser considerados para mantener los niveles de calcio en suero en el rango normal apropiado para la edad⁶

Vitamina D

Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen una elevada prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D. El cual se ha asociado con una serie de cambios óseos, metabólicos y cardiovasculares.

El ergocalciferol (vitamina D₂) y colecalciferol (vitamina D₃) son inactivas y se transportan unidas a la proteína transportadora de vitamina D al hígado, donde la 25 hidroxilasa las convierte en 25(OH) D₃ o calcidiol (forma circulante más abundante), el paso final tiene lugar en el riñón (túbulo proximal), donde la 1 α hidroxilasa añade un segundo grupo hidroxilo, consiguiendo la 1,25(OH)₂D₃ o calcitriol (500-1000 veces más activo que su precursor 25-hidroxicolecalciferol¹¹). La entrada de calcidiol a las células del túbulo proximal renal es mediada por la proteína de unión megalina. La degradación de calcitriol es mediada por la 24 hidroxilasa transformando calcitriol a 24,25(OH)₂D₃, forma inactiva. La vitamina D ejerce sus funciones a través del VDR, redistribuido ampliamente en el organismo, concibiendo el denominado pleiotropismo de la vitamina D activa: nefroprotección, aumento de la secreción de insulina, protección endotelial y vascular, inmunomodulación, antiproliferativa, antitumoral, antiinflamatoria.

Dentro de los factores que inhiben la producción de 1 α hidroxilasa se encuentran principalmente el FGF-23 y Klotho, sin embargo estos dos son estimulantes de la producción de la 24-hidroxilasa. Contrariamente los factores que estimulan la producción de 1-hidroxilasa son la Hormona de crecimiento, prolactina, hipocalcemia, hipofosfatemia y la Hormona paratiroidea. Se encuentran niveles bajos de esta hormona en la enfermedad renal crónica.

A nivel intestinal produce absorción de calcio, en la paratiroides su déficit conlleva un aumento de la síntesis y secreción de PTH, pudiendo provocar hiperplasia paratiroidea o adenomas, a nivel óseo promueve la diferenciación de los osteoblastos y regula la producción de proteínas como el colágeno, fosfatasa alcalina y osteocalcina. Promueve la resorción ósea al aumentar el número y actividad de los osteoclastos. Tiene acciones paracrinas, antitumorales, antiinflamatorias, antiproteinúricas, inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. A nivel endotelial las células del músculo liso vascular (CMLV) expresan VDR y poseen 1 α y 25 hidroxilasa. Cabría esperar que la activación de VDR por vitamina D produjese un aumento de la calcificación al aumentarse la expresión de *core-binding factor* α 1 (CBFA-1) que regula la expresión ósea de

varias proteínas en los osteoblastos como la osteocalcina; pero también, activa inhibidores de la calcificación vascular como la osteopontina y reduce factores proinflamatorios (interleucina 6 y factor de crecimiento fibroblástico beta), El aumento de la calcificación vascular por parte de vitamina D se produce en cantidades supratrapéuticas⁷.

La ERC se acompaña de niveles bajos de 25-OHD y 1,25 dihidroxivitamina D, incluso desde las primeras etapas. Estudios en niños han revelado la presencia de deficiencia de vitamina D, en la gran mayoría de los pacientes con ERC y después del trasplante renal. Niveles inferiores a 30 ng/mL indican insuficiencia, por debajo de 20 ng/mL de deficiencia, y por debajo 10 ng/mL una deficiencia grave de vitamina D⁹.

El calcitriol es la forma que la vitamina D actúa en el metabolismo mineral y óseo, pero también tiene un efecto pleiotrópico en la modulación de la función endotelial, la respuesta inmune y la regulación del ciclo celular^{11,12}, aumenta la concentración de calcio y fósforo, estimulando la absorción intestinal pero también la reabsorción renal y resorción ósea. La hipercalcemia resultante inhibe la secreción de PTH, que también está directamente inhibida por la vitamina D en sí¹³. La expresión de la enzima 1- α -hidroxilasa está también presente en otras células, como Células paratiroides, macrófagos, osteoblastos, células de músculo liso, células endoteliales y páncreas, mama, próstata y colon¹⁴. La hidroxilación periférica desempeña un papel clave, debido a la posibilidad de conversión de 25 (OH) D en su forma activa mediante el mantenimiento de niveles adecuados de 1-hidroxilasa¹⁵.

Desde las primeras etapas de la ERC, hay un aumento en los niveles de FGF-23 y PTH en un intento para corregir la tendencia hacia la hiperfosfatemia y la hipocalcemia.

FGF-23 inhibe la reabsorción de fósforo renal y reduce los niveles séricos de calcitriol mediante la inhibición de la enzima 1- α -hidroxilasa renal y la estimulación de la enzima 24-hidroxilasa, que es responsable del catabolismo de la vitamina D. Entonces, FGF-23 contribuye al equilibrio de fósforo en la ERC previa a la diálisis, pero agrava la deficiencia de calcitriol¹³.

El SHPT se desarrolla como una respuesta inadecuada a la hiperfosfatemia, hipocalcemia y disminución progresiva de los niveles de calcitriol. La PTH aumenta la reabsorción renal de calcio y la excreción tubular de fósforo, también estimula la síntesis de calcitriol, aunque en la ERC, éste proceso está comprometido por la hiperfosfatemia y la reducción funcional de la masa renal^{14,13}. A pesar de la deficiencia esperada de calcitriol en la ERC, existe evidencia de que incluso en la ERC terminal, existe la capacidad de convertir 25 (OH) D en calcitriol, lo que enfatiza la importancia de la producción extra renal de calcitriol^{14,15}. La suplementación con vitamina D tiene un interés creciente entre estos pacientes, ya que asegura el sustrato para la hidroxilación periférica, para atenuar la deficiencia de calcitriol.

La cuantificación de 25 (OH) D es el mejor biomarcador para evaluar la reserva de vitamina D en el cuerpo, tiene una vida media aproximadamente de 3 semanas¹⁶.

A pesar de la divergencia en los estudios, la mayoría considera que, en la población general, la insuficiencia de vitamina D corresponde a una concentración sérica de 25 (OH) D entre 20 y 29 ng / mL y una deficiencia <20 ng / mL¹⁷.

La Guías KDIGO 2017, no consideran ningún valor de referencia para el nivel 25 (OH) D, recomendando su evaluación, cuando los niveles de PTH aumentan progresivamente o persisten por encima del normal superior para el estadio de la ERC, sin embargo, esta recomendación, aunque reciente, representa un bajo nivel de evidencia debido a la ausencia de estudios científicos de alta calidad¹⁸.

Calcio y fósforo

El calcio (Ca) y Fósforo (P) son elementos esenciales para el mantenimiento de la homeostasis, por la cantidad de procesos biológicos en los cuales intervienen, siendo esenciales para la conservar la vida¹⁹. El equilibrio calcio-fósforo depende fundamentalmente de la acción de hormonas llamadas “calciotropas”, PTH, calcitriol y calcitonina, que actúan en el intestino, hueso y riñón.

La paratiroides, en respuesta a varios estímulos siendo el principal el descenso de Ca plasmático, detectado por el receptor sensor de Ca (CaRS), secreta la PTH, aumentando la calcemia mediante reabsorción ósea, aumento de la absorción intestinal, reabsorción tubular de calcio.

La 1,25 hidroxivitamina D estimula la reabsorción de Ca y P a nivel intestinal, aumenta la absorción a nivel tubular, en hueso favorece la resorción ósea y en la

paratiroides disminuye la síntesis de PTH. La calcitonina inhibe la reabsorción osteoclástica y como consecuencia disminuye el calcio sérico.

Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) regula la eliminación urinaria de fósforo, reduce la síntesis de 1, 25 dihidroxivitamina D, estimula la actividad de la 24 hidroxilasa reduciendo los niveles circulantes de 1, 25 (OH)₂ D₃ y 25 (OH) D. En la paratiroides disminuye la producción de PTH²⁰.

Fósforo

El 85% del fósforo corporal se encuentra en el esqueleto en forma de hidroxiapatita, el 15% restante se distribuye en los tejidos blandos²¹. Es un elemento esencial que forma un componente clave de ácidos nucleicos y membranas celulares y se requiere para el control homeostático. Como P se excreta predominantemente por los riñones, la retención de P ocurre en la enfermedad renal crónica (ERC). En los estadios iniciales de la ERC, la secreción del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) por el osteocito promueve la excreción de P en un intento de regular la homeostasis. Con el avance de la ERC, puede aparecer hiperfosfatemia progresiva, y está asociada con desregulación en calcio (Ca), hormona paratiroidea (PTH) y la homeostasis de la vitamina D. La desregulación del eje Ca – P – PTH – vitamina D puede dar como resultado la desmineralización ósea y la calcificación ectópica del tejido blando, dando como resultado el complejo de ERC-mineral y trastorno óseo. Los niños con ERC tienen disfunción cardíaca y daño vascular por calcificación que está presente a partir de etapas tempranas de la ERC. La enfermedad cardiovascular (ECV) en la ERC infantil ha sido asociada al aumento de los niveles circulantes de P y Ca en prácticamente todos los estudios pediátricos y en adultos. Estudios clínicos y epidemiológicos han vinculado el aumento de los niveles de P con la mortalidad cardiovascular²².

Enfermedad ósea asociada a la enfermedad renal crónica

El grupo KDIGO clasifica las formas de osteodistrofia renal, aplicando este término exclusivamente para la definición de las alteraciones morfológicas óseas asociadas a la ERC, incluyendo parámetros de: 1) remodelado óseo (alto, bajo, normal); 2) tasa de mineralización (normal o anormal); 3) volumen óseo (cantidad

de hueso por unidad de volumen de tejido óseo total, que puede ser también bajo, normal o alto).

El tipo de Osteodistrofia Renal ODR de alto remodelado se caracteriza por la presencia de actividad celular a nivel óseo (osteoblastos y osteoclastos). El alto remodelado óseo viene determinado por niveles altos de PTH y su perfil histológico de osteítis fibrosa. La tasa de mineralización generalmente es alta y si es normal, se denomina enfermedad mixta. En la ODR renal de bajo remodelado, la actividad celular es baja. Las formas clínicas de bajo remodelado se caracterizan por niveles bajos de PTH y se clasifican por la tasa de mineralización: si es deficiente, la entidad histológica es la osteomalacia (el tejido osteoide se acumula por que no llega a mineralizarse); y si es normal, es una enfermedad ósea adinámica. El acumulo de aluminio, poco frecuente, representa una causa poco habitual de osteomalacia cuando se utilizaban quelantes a base de aluminio para la hiperfosfatemia. Si la enfermedad de alto como de bajo remodelado pueden asociarse con masa o volumen óseo normal, aumentado (osteoesclerosis) o disminuido (osteopenia u osteoporosis). El volumen óseo describe un aspecto cualitativo de la histología ósea. El bajo volumen óseo se asocia a enfermedad ósea adinámica^{23,24}.

El cuadro clínico de la enfermedad ósea mineral asociada a la enfermedad renal crónica se caracteriza por dolor óseo, de mayor intensidad en la osteomalacia que en la osteítis fibrosa quística, referido en región lumbar, caderas y rodillas. La debilidad muscular es otro síntoma de la ODR, predominantemente por músculos proximales; los pacientes refieren dificultad para sentarse y ponerse de pie. La disminución de la talla y las fracturas óseas son más frecuentes en las entidades de lento remodelamiento óseo, y el sitio comúnmente afectado es la columna, en la que se observa compresión de vértebras. El prurito intenso, las calcificaciones vasculares y de tejidos blandos y el síndrome de ojo rojo (que es una reacción inflamatoria e irritativa por calcificaciones conjuntivales) se ven típicamente en la osteítis fibrosa quística. En la población pediátrica es frecuente la presencia de ensanchamiento epifisario, generalmente alrededor de muñecas, tobillos y uniones costocondrales, en algunos casos presencia de rosario raquítrico, siendo estas comunes en los lactantes. En la población es frecuente deslizamiento de la epífisis, genu valgo y deformidades femorales y en la muñeca²⁵.

Para realizar el diagnóstico de enfermedad ósea existen estudios de rutina que se realizan en el seguimiento del paciente renal crónico, sin embargo, es a través de la biopsia ósea sin descalcificar previo marcaje con tetraciclina que se realiza el diagnóstico definitivo, sin embargo, actualmente solo es considerada su toma en casos muy especiales por las complicaciones que esta conlleva, sobre todo en los pacientes pediátricos⁶. Se cuenta con marcadores bioquímicos no invasivos de remodelamiento óseo en pacientes urémicos, siendo no necesaria la realización de biopsia ósea.

Con la medición de la hormona paratiroidea intacta, actualmente es posible predecir el estado del remodelamiento óseo, Una PTH intacta por debajo de 120 pg/ml se asocia a ODR de bajo remodelado mientras que valores superiores a 450 pg/ml se asocian a remodelado alto. Otros marcadores bioquímicos de utilidad para evaluar el remodelamiento óseo son la fosfatasa alcalina como marcador de formación y resorción ósea, respectivamente; los valores elevados sugieren remodelamiento óseo acelerado. Generalmente, con osteítis fibrosa quística, osteítis urémica mixta y enfermedad ósea leve cursan con niveles normales o elevados de P, normocalcemia o hipocalcemia de diferente magnitud, mientras que los pacientes con osteomalacia y enfermedad ósea adinámica pueden cursar con normocalcemia o hipercalcemia debido a alteraciones en la entrada y salida de Ca a nivel óseo. Los pacientes con hiperparatiroidismo “terciario” cursan con hipercalcemia e hiperfosfatemia, que no responden a tratamiento médico dietético.

Manifestaciones radiológicas de la EOM

Mediante técnicas de imagen es posible identificar lesiones características de la osteodistrofia renal, que obedecen a mecanismos fisiopatológicos distintos. Dentro de las manifestaciones de remodelamiento óseo anormal se encuentran: resorción subperiostica que es la manifestación más precoz y específica del hiperparatiroidismo, es posible identificarla en la radiografía simple de mano, en las falanges; otras manifestaciones son resorción subcondral, endostal, intracortical, trabecular, tumores pardos, esclerosis ósea, neostosis perióstica, deformidades como curvatura anormal de huesos largos, ensanchamiento de fisis en forma de copa o campana, genu varo, genu valgo, coxa vara o vaga, epifisiolisis, osteopenia, y en algunos casos es posible identificar mediante radiografías calcificaciones vasculares^{26,27}.

Es posible identificar calcificaciones vasculares de las arterias femoral, iliaca, radial e interdigitales mediante la puntuación de Agravado, que consiste en la toma de radiografía panorámica de pelvis y ambas manos. La de pelvis se divide en cuatro cuadrantes con dos líneas imaginarias; una vertical, que pasa por las apófisis espinosas de la columna; y otra horizontal, que pasa por encima de la cabeza de ambos fémures. La radiografía de ambas manos, de frente, también se divide en cuatro cuadrantes con una línea imaginaria vertical entre ambas manos y una horizontal que pasa a la altura de los huesos del carpo. De esta manera, obtenemos ocho cuadrantes; en cada uno de ellos, se debe observar si existe calcificación vascular. Su presencia en cada cuadrante nos da un punto y su ausencia, 0; este índice contempla puntajes de 0 a 8. El diagnóstico de las CV mediante este índice con un valor mayor de 3 se correlacionó con mayor enfermedad vascular, internación y muerte de causa cardiovascular. (Imagen 1)

La Densitometría Ósea (DMO) es actualmente un método utilizado para proporcionar información acerca de la cantidad total de mineral en la zona de hueso escaneada, pero no distingue de cambios en el volumen óseo, densidad o matriz ósea. No se recomienda su realización rutinaria, pero es el método de elección para monitorizar longitudinalmente los cambios en la DMO, no se recomienda repetirla a intervalos inferiores a 2 años, salvo que se prevean pérdidas muy marcadas de hueso²⁸.

FGF23 Y Klotho

El FGF23, es una proteína de 251 aminoácidos, de 32 kD sintetizada y excretada principalmente en el osteoblasto, también expresada en corazón, hígado y paratiroides, se determina en plasma, por técnica de ELISA, siendo sus valores de referencia en pacientes pediátricos igual o menor de 230 RU/ml. Forma parte de las hormonas fosfatínicas, ya que su principal función es la eliminación de P por la orina motivo por el cual muestra una estrecha relación con los marcadores de enfermedad ósea mineral en el paciente con enfermedad renal crónica; caracterizado por defecto en la mineralización ósea, así como la presencia de deformidades que esta condiciona, consecuentemente hipofosfatemia, pérdida renal de P, y niveles bajos de vitamina D forma activa. Su acción biológica depende de la proteína Klotho, la cual funciona como su correceptor^{28,29,30}.

La Vitamina D activa aumenta la transcripción de FGF23 mediante vías de señalización extracelulares mediadas por leptina e interleucina 6³¹, aumenta la expresión del receptor nuclear asociado a la proteína 1 (Nurr1) en células óseas y de PTH³².

El Hiperparatiroidismo relacionado con la ERC estimula la secreción de FGF23 a través de Nurr1. En el hiperparatiroidismo primario (HPTH), produciendo su supresión ya que la hipersecreción de PTH causaría hipofosfatemia.

El descenso de la síntesis renal de klotho disminuye la afinidad de FGF23 por su receptor (especialmente FGFR1 a nivel renal). En condiciones fisiológicas, el FGF23, al unirse al FGFR1, no sería capaz de generar transducción de señal. Al agregar klotho, la afinidad del receptor aumenta significativamente y permite la activación de FGFR. El descenso de klotho causa resistencia a la acción de FGF23; produciendo reducción de la fracción de excreción de fosfato, y un aumento del P plasmático y, por tanto, secreción de FGF23.

Niveles bajos de hierro, acidosis metabólica, estrógenos y leptina pueden inducir síntesis de FGF23, aunque no en su forma activa³³.

El FGF23 tiene receptores denominados 1, 3 y 4 y el receptor transmembrana β glucuronidasa. Sin embargo, para ejercer su acción sobre FGFR1 a nivel renal necesita de su correceptor klotho.

En los defectos de la mineralización ósea existe un exceso de producción o actividad biológica de FGF23. Determinadas alteraciones de estas proteínas producen un incremento de la actividad biológica por aumento de la expresión de FGF23, potenciando la fosfaturia y la hipofosfatemia, e inhibiendo la formación ósea. Otras veces se puede producir el efecto contrario: un descenso de la actividad de FGF23 con incremento de los niveles de P sérico y calcificación anómala (calcicosis tumoral).

A nivel renal actúa sobre la homeostasis del P inhibiendo la expresión de los co-transportadores sodio-fosfato tipo II (Na/P IIa y Na/P IIc), disminuyendo la reabsorción tubular de P a nivel de túbulo proximal e incrementando la excreción renal de P. También disminuye los niveles de calcitriol, suprimiendo la actividad de la enzima 1α hidroxilasa (vía CYP27B1) y estimulando la enzima 24 hidroxilasa (vía CYP24A1). Inhibe la transcripción del gen klotho³⁴.

Existen estudios que demuestran que FGF23 tiene implicaciones a nivel extrarenal, esto con implicación inmunológica y neurológica. Se ha observado en pacientes con ERC cursan con disfunción cognitiva, disminuye la memoria y la función del aprendizaje asociado a las concentraciones séricas elevadas de FGF23.

El fósforo en la dieta (sobre todo la dieta de origen animal) y el calcio eleva los niveles de FG23, por lo que se debe tener cuidado con los quelantes de fosforo.

Aun no existe una medida para normalizar FGF23, pero si podemos lograrlo con las recomendaciones dietéticas y la normalización de hierro, por otra parte, podemos utilizar medidas para normalizar niveles de klotho como el uso de inhibidores de ECA o suplementos de Vitamina D^{34,35,36}.

Planteamiento del problema

El paciente con enfermedad renal presenta una serie de complicaciones derivada de la pérdida progresiva de la función renal y que en medida que ésta progresa, son más graves y difíciles de tratar. Una de esas complicaciones, de gran relevancia, sobretodo en la población pediátrica es el riesgo cardiovascular derivado de una diversidad de factores, así como aquellas complicaciones relacionadas a mortalidad, morbilidad y funcionalidad como las alteraciones electrolíticas, deformidades esqueléticas derivadas de la enfermedad ósea mineral.

En las últimas décadas se ha abordado y han surgido una serie de estudios relacionados a la enfermedad ósea mineral, sin embargo, la gran mayoría de estos estudios son dirigidos a la población adulta. Muy pocas recomendaciones de las guías internacionales son dirigidas a la población pediátrica. Considerándose que en los últimos años ha incrementado el número de trasplante renal, dando prioridad al paciente pediátrico, y que estos pacientes continúan en vigilancia y tratamiento al pasar a la edad adulta, ya que este tratamiento solo es sustitutivo y que la vitalidad del trasplante es en promedio de 10 años, considerándose que la prevención y tratamiento de la enfermedad ósea mineral resulta de gran importancia por la sería de complicaciones que esta causa.

Los estudios recientes son innovadores ya que la fisiopatología que se consideraba en el pasado ha cambiado, con esto considerándose cambios en la prevención y tratamiento, aumentando las expectativas de progresión de la enfermedad renal y prevención de estas complicaciones. Una vez trasplantado el paciente tiene que someterse a tratamientos dolorosos como son las cirugías correctivas de las deformidades óseas.

En el pasado, el tratamiento estaba dirigido a las correcciones electrolíticas y corrección de las alteraciones hormonales que la enfermedad renal ocasionaba, Presentándose gran dificultad de tratar a estos pacientes y tener que someterse a tratamientos invasivos como la paratiroidectomía y correcciones quirúrgicas de las deformidades óseas, aumento de complicaciones cardiovasculares posteriores, se interesó en estudios dirigidos a estas complicaciones encontrándose que el tratamiento es dinámico y diferente por considerar que la enfermedad ósea

mineral incluye una serie de Cambios en el metabolismo mineral y en muchas de las ovaciones el tratamiento puede llevar de una patología ósea mineral a otra.

Las alteraciones del metabolismo óseo mineral son unas de las complicaciones comunes en la enfermedad renal crónica, con una tasa de alta de mortalidad, por las complicaciones cardiovasculares que esta conlleva· dado especial importancia la presencia de proteína klotho y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FG23) por papel que estos toman en la fisiopatología de la enfermedad ósea mineral (EOM). Siendo pocos los estudios realizados en la población pediátrica, surgió la siguiente pregunta de investigación: **¿Cuál es el perfil clínico, bioquímico y radiológico de la Enfermedad Ósea Mineral en pacientes pediátricos con Enfermedad Renal Crónica Terminal, en el Hospital de Pediatría CMNO?**

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con enfermedad renal crónica presentan una serie de alteraciones relacionadas a su enfermedad, dentro de estas la enfermedad ósea mineral, implicando alteraciones a nivel electrolítico calcio-fosforo, hormonal PTH y Vitamina D, proteínas como FG23 y Klotho, alteraciones en la morfología ósea, conllevando a elevado riesgo cardiovascular, y aumento de la morbimortalidad, implicaciones funcionales por las deformidades en la arquitectura ósea. La enfermedad ósea mineral es una complicación que debe monitorearse en el seguimiento del paciente con enfermedad renal crónica, sin embargo nosotros hemos decidido relacionar la relación de los marcadores bioquímicos de la enfermedad ósea mineral con el estado clínico, el perfil radiológico y los niveles séricos de FG23 y klotho de los pacientes, permitiendo tener un mejor panorama del estado de la enfermedad ósea mineral en la que se encuentran nuestros pacientes, ya que actualmente no es necesaria la biopsia para poder determinar el estado de remodelamiento óseo y por lo tanto determinar el mejor tratamiento.

Magnitud: La enfermedad ósea mineral se relaciona a elevado riesgo cardiovascular, progresión de daño renal, alteraciones en la morfología esquelética con limitación funcional, aumento del riesgo de fracturas. Es importante el seguimiento en todo paciente con enfermedad renal crónica, siendo de prioridad el paciente pediátrico por las secuelas en el crecimiento. Los estudios son innovadores en la relación que tienen los marcadores bioquímicos con FG23, Klotho, pero aún son pocos los estudios en la población pediátrica, lo cual hace de interés estudiar el perfil bioquímico, clínico y radiológico en pacientes pediátricos.

Trascendencia: Es posible mediante parámetros bioquímicos determinar el estado de remodelado óseo, sin necesidad de someter a una biopsia de hueso al paciente, por lo que otra vez de la determinación de los perfiles clínicos, bioquímicos, radiológicos podremos predecir el tipo de enfermedad ósea que presenta cada uno de los pacientes, así será posible brindar un tratamiento dirigido, evitando las complicaciones derivadas de la enfermedad ósea mineral.

Factibilidad: Fue factible realizar este estudio en ésta unidad ya que contamos con los pacientes, los estudios diagnósticos necesarios, con expediente electrónico.

Vulnerabilidad: Dentro de las debilidades del estudio es que se trata de un estudio trasversal por lo que sólo se tomó una sola medición.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar el perfil clínico, bioquímico y radiológico de la Enfermedad Ósea Mineral en pacientes pediátricos con Enfermedad Renal Crónica Terminal, en el Hospital de Pediatría CMNO.

Objetivos Específicos:

1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes pediátricos con ERCT.
2. Determinarla prevalencia de la Enfermedad Ósea Mineral en pacientes pediátricos con ERCT.
3. Determinar la relación entre los niveles séricos de FGF- 23 y Klotho en pacientes pediátricos con ERCT y Enfermedad Ósea Mineral.
4. Determinar la relación entre los niveles séricos de FGF-23 y las alteraciones clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes con ERCT y Enfermedad Ósea Mineral.
5. Determinar la relación entre los niveles séricos de Klotho y las alteraciones clínicas, bioquímicas y radiológicas de los pacientes con ERCT y Enfermedad Ósea Mineral.

MATERIAL Y METIODOS

Universo de Estudio

Pacientes pediátricos adscritos al Servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría CMNO, portadores de ERCT, en programa de diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Diseño del Estudio

Transversal, analítico

Tamaño de la muestra

Muestreo no probabilístico, por conveniencia. No requirió cálculo de tamaño de muestra, ya que se contempló la inclusión de todos los pacientes adscritos al Servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría CMNO, portadores de ERCT, en programa de diálisis peritoneal o hemodiálisis, que cumplieron con los criterios.

Criterios de Inclusión

Pacientes pediátricos de ambos sexos, con edad comprendida entre los 3 meses y 16 años, portadores de ERCT, en programa de diálisis peritoneal o hemodiálisis, adscritos al Servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría CMNO.

Pacientes que cuentan contaron con registro metabólico mensual en el expediente clínico.

Criterios de exclusión

Pacientes cuyos tutores no aceptaron participar en el estudio.

Criterios de eliminación

Pacientes que, por falta de asiduidad al servicio, por fallecimiento, por cumplir mayoría de edad o por perder su afiliación al IMSS, muestra insuficiente, no completaron el protocolo de estudio.

Pacientes con datos incompletos y con imposibilidad de obtenerlos.

Variables

- De agrupación:
Presencia de Enfermedad Ósea Mineral

- Dependientes:
Niveles séricos de FGF-23
Niveles séricos de Klotho

- Independientes
Electrolitos séricos: CA, P, K, Cl
Producto Calcio-Fósforo
Niveles séricos de Fosfatasa Alcalina
Niveles séricos de Parathormona
Calcificaciones vasculares

- Asociadas
Edad
Sexo
Etiología
Tipo de Terapia sustitutiva
Tiempo en terapia sustitutiva
Estado Nutricional

Cuadro Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	NATURALEZA	INDICADOR	PRUEBA ESTADÍSTICA
Edad	Años de vida que han transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa Discreta	Años cumplidos	Frecuencia (%)
Sexo	Condición biológica que distingue un ser humano en función de los caracteres sexuales primarios	Cualitativa Dicotómica	Masculino Femenino	Frecuencia (%)
Etiología	Causa que desencadenó la enfermedad renal crónica	Cualitativa Nominal	- Glomerular -Hipoplasia/displasia malformación de vías urinarias - Túbulo-intersticial - Otras	Frecuencia (%)
Tipo de terapia sustitutiva	Terapia de reemplazo renal que utilizan los pacientes con ERCT como tratamiento de	Cualitativa Dicotómica	-Diálisis peritoneal - Hemodiálisis	Frecuencia (%)

	soporte para la vida. Para fines de este estudio se refiere al tratamiento con diálisis peritoneal o hemodiálisis			
Tiempo en terapia sustitutiva	Tiempo transcurrido desde el comienzo de tratamiento sustitutivo hasta el momento de la toma de la muestra	Cuantitativa Discreta	Número de meses	Media \pm DS vs Mediana/rangos
Estado nutricional	Evaluación del estado de nutrición de acuerdo a las curvas de patrones de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud, que constituyen el estándar a nivel mundial	Cualitativa Ordinal	Subnutrición= $<$ P3 Normal=Percentil 15-85. Sobrepeso= $>$ P85 Obesidad= $>$ 98	Frecuencia (%)
Niveles séricos de fosforo	Cantidad de fosforo en sangre periférica	Cuantitativa continua	Mg/dL	Frecuencia (%)

Niveles séricos de calcio	Niveles de calcio en sangre periférica	Cuantitativa continua	mg/dL	Frecuencia (%)
Producto Ca x P	Cifra que se obtiene al multiplicar el valor de Ca sérico por Fósforo sérico	Cualitativa Dicotómica	Alto (≥ 60) Normal (≤ 59)	Media \pm DS vs Mediana/rangos
Niveles séricos de fosfatasa alcalina	Cantidad de fosfatasa alcalina en sangre periférica	Cuantitativa Continua	U/l	Frecuencia (%)
Niveles séricos de FGF-23	de FGF-23 en sangre periférica	Cuantitativa Continua	pg/mL	Media \pm DS vs Mediana/rangos
Niveles séricos de proteína sKLOTHO	Cantidad de sKLOTHO en sangre periférica	Cuantitativa Continua	pg/mL	Media \pm DS vs Mediana/rangos
Niveles séricos de PTH	Cantidad de Paratohormona en sangre	Cuantitativa Continua	pg/mL	Frecuencia (%)
Calcificaciones vasculares	Depósito de fosfato cálcico, en forma de cristales de bioapatita, en vasos sanguíneos	Cualitativa Ordinal	Índice de Adragao Puntos: - Cadera 0 - 4 - Manos 0 - 4 TOTAL 0 - 8	Frecuencia (%)

PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS

1. A todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y cuyos padres o tutores autorizaron su inclusión en el estudio, se tomó muestra de sangre periférica a los pacientes, por la mañana, en ayuno mínimo de 8 horas, por venopunción, aproximadamente 5 mL en un tubo seco, para el procesamiento y medición sérica de los niveles de sKlotho y FGF-23.

2. Se tomó registro del control metabólico que se realiza de rutina en el seguimiento del paciente con EOM, registrado en el expediente clínico del paciente (Controles de Hemoglobina, Hematocrito, Hormona paratiroidea, calcio, Fósforo, Calcio, Fosfatasa alcalina, Tratamiento previo, actual y respuesta a tratamiento).

3. Se registraron los datos sociodemográficos, clínicos y radiológicos (radiografía de huesos largos, ecocardiogramas previos) de cada paciente en la hoja de recolección de datos elaborada para tal fin.

4. Evaluación nutricional: En cada paciente se tomó: Peso: Se registrará en kilogramos, con un decimal. Para tal fin, se realizó una medición con una báscula de bioimpedancia modelo BodyStatQuadScan 4000, con lo que se obtuvo el peso seco de los pacientes. Talla: La estatura se registró en centímetros, sin decimales. Se determinó con un estadiómetro móvil SECA modelo 217.

Posteriormente se valoró: Talla para la edad (T/E), Peso para la edad (P/E), Peso para la talla (P/T), Índice de masa corporal (IMC) e Índice de masa corporal para la edad (IMC/E). Dependiendo de la edad se realizaron los siguientes índices: pacientes de 0 a 5 años se aplicó P/T, T/E, P/E, IMC/E y pacientes de 5 a 19 años se aplicó T/E, P/E, IMC/E. Cada uno de los datos fue evaluado con el programa de WHO Antro (0 a 5 años) y WHO Antro Plus (5 a 19 años) programas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se tomó como referencia puntaje Z para ser comparados los puntos de corte con datos de la OMS de 2006.

5. Se realizó evaluación de calcificación vascular mediante la puntuación de Adragao. Se cuantificó el número de arterias calcificadas visibles en 8 cuadrantes, obtenidos a través de Rx AP de manos y Rx AP de pelvis. La presencia de calcificación en cada cuadrante nos dio un punto y su ausencia cero. La suma de todos los cuadrantes nos puede dar un valor final, que puede ir, entonces, de 0 a 8 puntos.

6. Todos los datos y resultados fueron captados en una base de datos realizada en el Programa de Excel, Microsoft Office 2016, posteriormente se realizó análisis estadístico en el programa SPSS 22.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la estadística descriptiva:

- Variables cualitativas:
 - Frecuencias y proporciones.
- Variables cuantitativas:
 - Medias y desviaciones estándar en caso de ser paramétrica.
 - Medianas y rangos si no son paramétricas.

Para la estadística inferencial:

- Variables cualitativas
 - Chi cuadrada.
 - Correlación bivariada
- Variables cuantitativas

Si no presentó distribución paramétrica: U Mann Whitney.

Se consideró una p estadísticamente significativa ≤ 0.05 , con un IC 95%.

Todos estos cálculos se realizaron con el programa IBM SPSS versión 22 para Windows.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La investigación se apegó al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, en su título primero, capítulo uno, Ya que este ordenamiento tiene por objeto proveer, en la esfera administrativa, al cumplimiento de la Ley General de Salud en lo referente a la investigación para la salud en los sectores público, social y privado, siendo este de aplicación en todo el territorio nacional y sus disposiciones son de orden público e interés social.

La realización de esta investigación contribuirá al conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad ósea mineral, en el paciente renal crónico terminal pediátrico, mediante la cual se podrá prever alteraciones metabólicas que ponen en riesgo la funcionalidad y la vida de estos pacientes.

Se apegó a su título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I en sus artículos 13, 14, 15, 16, 20, 22 y 24, ya que en esta investigación prevaleció el criterio de respeto a la dignidad y protección de los derechos y bienestar, ya que el grupo de trabajo corresponde a niños de 3 meses a 16 años, se consideran de autonomía disminuida, por lo que sus padres comprendieron en forma verbal y escrita en qué consistía el estudio, así como firmar el documento de consentimiento bajo información donde también se explica el estudio, así como los riesgos, beneficios, y la posibilidad de abandonar el estudio si ellos así lo consideraban. Existen estudios previos realizados en adultos con resultados prometedores, dado que se podrá prevenir las alteraciones derivadas de la enfermedad ósea mineral que ponen en riesgo la vida y deterioran la calidad de vida aun cuando se ofrece el mejor tratamiento para el enfermo renal que es el trasplante de riñón, debido a las deformidades óseas, riesgo de fracturas, afeción del crecimiento y riesgo cardiovascular, prevaleciendo así los beneficios sobre los riesgos predecibles que fueron mínimos y los cuales consisten en molestias relacionadas a la toma de muestra sanguínea (hematoma, sangrado mínimo, dolor). Previo al inicio de la recolección de datos por parte del residente de nefrología que es un profesional de la salud experto en el tema a investigar, se explicó en forma clara, precisa, y con el lenguaje adecuado sobre la finalidad y el objetivo, así como los posibles riesgos y benéficos del estudio, posteriormente se firmó el conocimiento informado en este caso por su representante legal.

Para la realización de esta investigación se sometió a revisión del protocolo y aprobación por parte de los comités de Ética en investigación, no se presentaron lesiones, ni se solicitó suspensión.

Se protegió la privacidad del participante ya que se identificó con un número de folio, y los que aceptaron la utilización de sus datos para estudios posteriores y publicación de manuscritos científicos no se identificarán con su nombre o algún otro dato que puede identificarlo. Ningún paciente solicitó su retiro del estudio.

El estudio de investigación se apegó a las disposiciones del Capítulo III en sus artículos 34, 35, 36, 37 y 38.

Para participar en la investigación se contó por escrito con el consentimiento informado de quienes ejercían la patria potestad o la representación legal del menor, además se obtuvo aceptación en caso de los niños mayores de 6 años, ya que en esta edad ya son capaces de comprender, explicándoseles en qué consiste el estudio.

Toda la información del estudio clínico fue documentada, archivada y respaldada, guardándose en forma digital en una computadora a la cual solo tendrá acceso el investigador principal, documentos en físico fueron resguardados en un archivero bajo llave, de tal forma que permitirá los accesos solo del investigador principal protegiendo la identidad de los participantes.

Se apegó cabalmente a los 13 principios básicos de las directivas de la buena práctica clínica de la conferencia internacional de armonización, basados en la Declaración de Helsinki.

Durante a la realización del estudio cumplió con los siguientes principios bioéticos:

Beneficencia: Ya que al participar se realizó una evaluación nutricional, con la toma de somatometría y estudios de laboratorio que ayudaron a identificar alteraciones en el metabolismo óseo mineral, que ponen en riesgo la integridad y la vida del paciente, beneficiándose en la realización de un diagnóstico oportuno y la posibilidad de un tratamiento médico en forma adecuada y oportuna, así también se beneficia al resto de la población pediátrica con la posibilidad de un nuevo tratamiento hacia esta serie de alteraciones metabólicas.

Justicia: No se excluyeron pacientes por diferencia en clase social, cultural o lugar de residencia. Los pacientes estudiados fueron beneficiados directamente con los procedimientos de investigación.

Recursos humanos, financieros y materiales.

Recursos humanos: El Hospital de Pediatría cuenta con Nefrólogos Pediatras, ampliamente capacitados en el diagnóstico y control de la ERCT, los cuales llevan a cabo el seguimiento de pacientes con enfermedad renal en estadio V, manejados con diálisis peritoneal o hemodiálisis. Tesista: Dra. Jasmín Guadalupe Limón Armenta, residente de segundo año de la especialidad de Nefrología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS. Directora de Tesis y Asesora Metodológica: Dra. Elvira Torres Infante, Médico Nefróloga Pediatra adscrita al servicio de Nefrología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional De Occidente del IMSS, que cuenta además con Maestría en Ciencias Médicas.

Recursos materiales: El Hospital tiene consultorios y áreas físicas necesarias, con la infraestructura adecuada para los procedimientos clínicos, procesamiento de muestras y estudios de gabinete indispensables para la realización del estudio. Las hojas, bolígrafos, computadoras e impresora serán financiados con los recursos propios de los investigadores.

Resultados

En el estudio se incluyeron 33 pacientes, de los cuales el 42% (14/33) correspondieron al género femenino y el 57% (19/33) al género masculino. La media de edad fue de 149 meses \pm 39 meses, con un mínimo de 23 meses y un máximo de 194 meses. Todos los pacientes se encontraban en tratamiento sustitutivo de la función renal (33/33), el 61 % (20/33) en el programa de Hemodiálisis intermitente y el 39% (13/33) en el programa de Diálisis peritoneal continua Automatizada con maquina cicladora (Tabla No.1).

Tabla No.1. Características Sociodemográficas

Genero	Femenino	42% (14)
	Masculino	58% (19)
Edad en meses	Media 149 \pm DE 39	
Terapia sustitutiva	Hemodiálisis	67% (20)
	Diálisis	39.4% (13)

Fuente: Elaboración propia

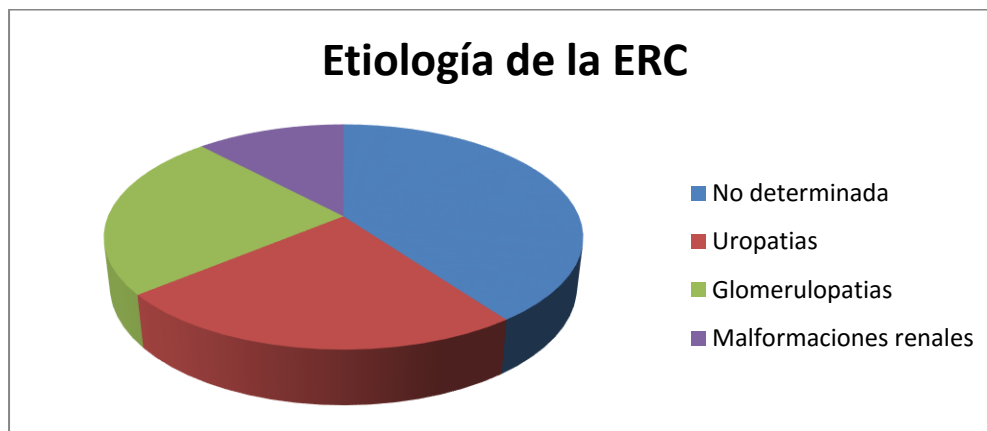
Tabla N02. Estado Nutricional

Desnutrición crónica	68% (23)
Peso y talla adecuado	21% (7)
Obesidad	3% (1)

Fuente: Elaboración propia

La etiología de la enfermedad renal se determinó en el 61% de la muestra; Las uropatías y glomerulopatías tuvieron una frecuencia del 24 % (8/33) de los pacientes respectivamente, las malformaciones renales representaron 12%(4/33). El 39% su etiología no fue determinada (Gráfico N0.1).

Grafico No.1 Etiología de la ERC



Fuente: Elaboración propia

Se evaluó el porcentaje de alteraciones bioquímicas asociadas a la EOM-ERC presente en cada uno de los pacientes estudiados, encontrando los siguientes resultados: La media para el fósforo, se reportó en 6.05 mg/dl \pm 1.9 DE. En el 70% (23/33) se detectó hiperfosfatemia, en el 9% (3/33) hipofosfatemia; el 21% (7/33) presentó niveles de P normal para su edad. En cuanto a niveles de calcio sérico, la media fue de 7.83 \pm 2DE. Se encontró hipocalcemia en el 64% (21/33) de la población estudiada, hipercalcemia en un 3% (1/33) y niveles de calcio normal en el 33% (11/33). La fosfatasa alcalina tuvo una media de 444.5 \pm 449.5 DE. Los niveles normales y altos de fosfatasa alcalina para la edad se encontraron en el 42.4% (14/33), 5 de los pacientes presentaron niveles bajos (15%). La media para la hormona paratiroidea (PTH) fue de 1076.6 pg/mL \pm 1009.9 DE, con un mínimo de 95 y un máximo de 4132 pg/mL. El 66.7%(22/33) tenían niveles por arriba del rango recomendado (>300 pg/mL) según las Guías internacionales KDIGO. El 21.2% (7/33) obtuvo niveles por debajo a lo recomendado (<200pg/mL), el 9.1% (3/33) presentó niveles en el rango recomendado (200-300 pg/mL). Se evaluó la media de hemoglobina encontrándola en 9.8 g/dL \pm 3.4 g/dL. El 67%(22/33) presentó anemia, el 33% obtuvo una concentración de Hb esperado para la edad. El 58% (19/33) recibía tratamiento con eritropoyetina.

Tabla No. 3 Alteraciones bioquímicas relacionadas a la EOM-ERC

Fosforo	Media	6.05 mg/dL \pm1.9DE
	Hiperfosfatemia	21% (23)
	Hipofosfatemia	70% (3)
	P normal	9% (7)
Calcio	Media	7.83 g/dL \pm 2DE
	Hipercalcemia	3% (1)
	Hipocalcemia	64% (21)
	Normocalcemia	33% (11)
Fosfatasa alcalina	Media	444.5U/l \pm 449.5DE
	Alta	42% (14)
	Baja	42% (14)
	Normal	16% (5)
PTH	Media	1076.6Pg/ml \pm 1009.9DE
	Alta	67% (22)
	Baja	21% (7)
	Normal	12% (4)
Producto CaxP	Alto	27% (9)
	Bajo	73% (24)
Hemoglobina	Media	9.8g/dL \pm 3.4
	Anemia	67% (22)
	EPO	58% (19)

P: Fósforo, PTH: Hormona paratiroidea, Ca: calcio.

Fuente: Elaboración propia

En el estudio se evaluó la presencia de patología cardiovascular, encontrándose en un 45.5% (15) de los pacientes al momento de la valoración ecocardiográfica; de estas, predominó la presencia de patología valvular (insuficiencia) en un 58%(19). No se reportaron hallazgos sugestivos de calcificación valvular u aortica. La presencia de dilatación de cavidades estuvo presente en un 27%(9) de los pacientes. La hipertrofia ventricular en el 15%(5). Tres de los pacientes (9%) refirió síntomas cardiovasculares, siendo la disnea a medianos esfuerzos la más frecuente, seguida del dolor torácico el cual fue referido en un solo paciente (3%). El 42.4%(14) de los pacientes presentaban Hipertensión Arterial, un 21%(7) requirió manejo con levosimendán y posteriormente digoxina por presencia de disfunción sistólica ventricular. El 24.2%(8) presentaron FEVI menor a 45%.

Se realizaron correlaciones entre la patología valvular y determinadas variables por ser la patología cardiovascular que con mayor frecuencia se encontró en

nuestro estudio. La correlación entre patología valvular y el tipo de terapia sustitutiva renal, realizada mediante prueba de Fisher por ser una muestra menor de 30 casos, ya que, se tomo en cuenta solo aquellos pacientes que tuvieron valoración cardiológica (30/33) resulto con un valor de $P=0.385$, no significativa. La correlación con calcio sérico resulto no significativa, valor de $P=0.618$. La correlación con el producto CaXP resultó con valor de $P= 0.675$, no significativo.

Tabla N0.4 Patología cardiovascular

Hipertrofia Ventricular	15.2% (5)
Valvulopatía	58% (19)
Dilatación de cavidades	27.3% (9)
Total de pacientes con patología cardiovascular	46% (15)
Síntomas cardiovasculares	9% (3)
Hipertensión arterial	43% (14)
Disfunción sistólica	21% (7)
FEVI <45%	24% (8)

FEVI=Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Se realizo evaluación clínica de cada uno de los pacientes, encontrándose deformidades óseas 21 pacientes, siendo leves en el 9.1% (3), moderadas en el 21.2%(7) y severas en el 27.3%(9), predominando el ensanchamiento de las fisis femorales y tibiales en forma de copa o campana seguida de la curvatura anormal de los huesos largos (piernas y brazos) y en algunos de ellos la presencia de Genu varo y Genu valgo. El 36.4% refirió dolor óseo como manifestación clínica principal, desencadenado al caminar o en forma espontanea predominantemente en las piernas y rodillas (limitaba correr, brincar) y en el 3% (1) el dolor limitaba la marcha.

En la valoración de las manifestaciones radiológicas de la enfermedad ósea mineral, mediante radiografía simple de manos y pelvis, se encontró resorción ósea en falanges media y distales de las manos en un 18.2% (6), se determino el riesgo cardiovascular realizando búsqueda de calcificaciones arteriales, evaluado con el índice de Adragao encontrando una puntuación de 2 en un paciente (3%) y

de 3 puntos en otro paciente (3%), el resto de la muestra 94% presento puntuación de 0. sin embargo esto no predijo el riesgo cardiovascular ya que se requiere de la presencia de tres puntos o más.

Tabla N0.5 Manifestaciones óseas

Deformidades óseas	Leves	9% (3)
	Moderadas	21% (7)
	Severas	27% (9)
Síntomas óseos	Dolor	36% (12)
Manifestaciones RX	Resorción	18% (6)
Índice de Adragao	Calcificaciones	6% (n2)

El 57.6%(19) de los pacientes recibían tratamiento con calcitriol, el 28%(9) quelantes de fosforo en forma a base de calcio. El 100%(33) recibía multivitamínicos, el 57.6%(19) recibía eritropoyetina, el 42.4%(14) atihipertensivos y el 21.2(7) digoxina.

Tabla No.6 Tratamiento EOM-ERC

Calcitriol	57.6%
Quelantes de P	28%
Multivitamínicos	100%
EPO	57.6 %
Antihipertensivo	42.4%
Digoxina	21.2

P=fósforo, EOM-ERC= Enfermedad ósea mineral relacionada a la Enfermedad Renal Crónica.

Se encontró relación entre la etiología de la enfermedad renal y los rangos más altos de PTH, pero si con el tipo de terapia sustitutiva ya que de los pacientes que presentaron niveles arriba del valor recomendado (<300 pg/mL) el 77.3% se encontraba en el programa de Hemodiálisis y el 22.7% en Diálisis peritoneal, sin embargo sucedió a la viceversa en aquellos con níeveles por debajo del rango recomendados (<200 pg/mL) ya que el 85.7% se encontraba en Diálisis peritoneal y el 14.3% en hemodiálisis (Tabla 7).

Tabla N0.7 Niveles de PTH y terapia sustitutiva renal

PTH >300	Hemodiálisis	77.3% (26)
	Diálisis peritoneal	22.7% (7)
PTH <200	Hemodiálisis	14.3% (5)
	Diálisis peritoneal	85.7% (28)

PTH= Hormona paratiroidea

Se realizó el análisis estadístico, de acuerdo al nivel de PTH recomendado en Alto, Bajo y recomendado, encontrando para el valor recomendado (3 pacientes); el 66.7% fue del género femenino y el 33.3% del género masculino. Para el valor alto (22 pacientes); el 59.1% fueron masculinos y el 40.9% femenino. Para el valor bajo (7 pacientes); el 71.4% fueron masculino y el 28.6 femenino.

En cuanto a la etiología la frecuencia fue similar para los tres grupos. Para el valor recomendado, de tres pacientes; las uropatías ocuparon el 33.3%, la etiología no determinada el 66.7%, no se encontraron las glomerulopatías en este grupo. Para el valor alto las glomerulopatías ocuparon el 22.7%, uropatías en mismo porcentaje 22.7%, las malformaciones renales 13.6% y la etiología no determinada en el 40.9%. Para el nivel bajo se reportó las glomerulopatías y uropatías en 28.6%, malformaciones renales 14.3% y la etiología no determinada 28.6%.

En cuanto a los niveles de fósforo su comportamiento fue igual en ambos grupos, tanto en los pacientes con PTH debajo de los niveles recomendados como para los altos: para el grupo de nivel de PTH recomendado la hiperfosfatemia se reportó en una frecuencia de 33.3% y un valor normal en un 66.7%. Para el grupo de nivel de PTH alto para el recomendado la hiperfosfatemia representó el 72.7% y la normofosfatemia el 18.2% en ambos grupos normal y bajo no se reportó hipofosfatemia. En el grupo con niveles bajos de PTH la hipofosfatemia representó el 14.3%, la hiperfosfatemia el 85.7%, sin reportarse pacientes con valores normales de P. Relación PTH calcio, grupo PTH recomendado se reportó frecuencia de normocalcemia en 66.7%, hipocalcemia 33.3%, en el grupo PTH niveles altos a los recomendados normocalcemia 27.3%, hipocalcemia 72.7%; Para aquellos con niveles de PTH menor a lo recomendado, se reportó normocalcemia en el 42.9%, hipocalcemia en un 42.9% e hipercalcemia en el 14.3%.

Evaluación de producto CaXP con niveles de PTH recomendados, se reportó una frecuencia de producto CaXP por arriba de los valores recomendados de acuerdo a la edad de 33.3% y producto CaXP por debajo de los valores recomendados en un 66.7%. Para aquellos con niveles altos de PTH, al producto Ca XP alto (> de 65 en mayores de 12 años y >de 55 en menores de 192 años) fue de 27.3%, y aquellos que tuvieron un producto CaXP bajo, en un 72.7%. En los pacientes con PTH debajo de niveles recomendados se encontró producto CaXP alto en el 28.6% y bajo en el 71.4%.

Al correlacionar niveles de PTH normales, altos y bajos con los niveles de Fosfatasa alcalina (según el valor recomendado para la edad), en lo que tenían niveles de PTH alta el 40.9% presentó niveles normales de fosfatasa alcalina, el 58.9% presentó niveles altos. En el grupo de PTH valores bajos el 85.7% presentaron niveles de fa normales y el 14.3 niveles altos. Los pacientes con PTH en rangos recomendados, todos tenían una FA normal.

En relaciona a la presencia de anemia el grupo con PTH niveles recomendados el 100% presentó anemia, y en el caso de PTH elevada y bajo el 68.2% y 42.9% respectivamente (Tabla 8).

Tabla No.8 Correlaciones con niveles de PTH

PTH >300	Hemodiálisis	77.3%
	Diálisis peritoneal	22.7%
	Hiperfosfatemia	72.7%
	P normal	18.2
	Hipocalcemia	72.7%
	Ca normal	66.7%
	CaxP bajo	72.7%
	FA alta	59%
	Anemia	68.2%
PTH<200	Hemodiálisis	14.3%
	Diálisis peritoneal	85.7%
	Hiperfosfatemia	85.7%
	Hipofosfatemia	14.3%
	Hipercalcemia	14%
	Hipocalcemia	43%
	Ca normal	43%

CaXP baja	71.4%
Fa alta	14.3%
Anemia	42.9%

PTH: Hormona paratiroidea, P: Fósforo.

Fuente: Elaboración propia.

En cuanto a la patología cardiovascular en grupo de PTH valores recomendados el 66.7% presentaron patología cardiovascular y en los grupos de PTH alto y bajo 36.4 y 57.1% respectivamente. Ninguno presento hipertrofia en el rango normal recomendado PTH, en el rango alto y bajo fue de 9.1% y 42.9% respectivamente. Para la dilatación de cavidades en aquellos que presentaron PTH niveles por arriba de lo recomendados su frecuencia fue de 27.3%. La patología valvular en 68.2%. El 28.6% requirió tratamiento con levosimendán. Pacientes con PTH valores bajos recomendados el 9 % presento hipertrofia ventricular y el 29% presento dilatación de cavidades, 57% presento patología valvular y 29% recibieron levosimendán.

Se realizaron correlaciones múltiples, evaluando el nivel sérico de calcio y fosforo encontrando una correlación significativa, valor de $P= 0.048$ (se realizo correlación de Spearman, siendo una correlación inversa muy alta). Correlación entre Hormona paratiroidea y fósforo resulto con una significancia de $p0.330$ (no significativa). La correlación entre Fosfatasa alcalina y fósforo se encontró significativa $p= 0.580$. Entre calcio y fosfatasa alcalina se reporto de 0.168 . Correlación entre Hormona paratiroidea y la Fracción de eyección del VI resulto no significativa, $P= 0.831$. Correlación entre Fracción de eyección y niveles de P no se reporto significativa $P=0.30$. Se realizo prueba T de Student por ser variables independientes, valorando níeveles de P y la asociación con el tipo de terapia sustitutiva renal, no encontramos significancia; Valor de $p= 0.864$

Al correlacionar PTH con deformidades óseas encontramos un valor de $p0.923$, con síntomas óseos valor de $p=7.68$, no significativo en ambos caso. El mismo curso fue para la correlación con manifestaciones radiológicas $p=0.556$ (Tabla No.9)

Tabla No.9 Correlaciones con Hormona paratiroidea

Calcio-Fosforo	P= 0.048 (inversa)
PTH-Fosforo	P=0.330
Fa-Fosforo	P=0.580
Calcio-Fa	0.168
PTH-FEVI	P=0.831
P-FEVI	P=0.30
P-Terapia sustitutiva	P=0.864
PTH-deformidades óseas	P=0.923
PTH-síntomas óseos	P=7.68
PTH-Manifestaciones Rx	P=0.55
PTH-Terapia sustitutiva	P=0.006
PTH-Dilatación de cavidades	P=0.02
PTH-Patología valvular	P=0.004

PTH: Hormona paratiroidea, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, Fa: Fosfatasa alcalina.

Se relacionaron los síntomas óseos con niveles de Calcio, PTH, Hemoglobina, fosfatasa alcalina y fosforo, encontrando a los pacientes que no refirieron síntomas óseos con niveles más altos de media para calcio 8.1 mg/dL 1.25 DE, y aquellos que refirieron dolor con media más baja 7.2 mg/dL \pm 2.9 DE, similar a los pacientes con limitaciones funcionales 7.9mg/dL \pm 2.6 DE. Para PTH la media en aquellos que referían dolor óseo fue de 1374 \pm 1361 DE, la media en los pacientes con limitación funcional fue de 883 \pm 119, para los asintomáticos fue de 897.7 \pm 774 pg/mL. El nivel de Hb obtuvo una media de 8.6 g/dL \pm 3.9 en aquellos que tenían dolor óseo, en los asintomáticos 10.2 g/dL U/l \pm 2.9. Niveles de fosfatasa alcalina se obtuvieron medias en los asintomáticos de 253.3 U/l \pm 200DE. En los que refirieron dolor media de 760 U/l \pm 588, en aquellos con limitación funcional la media fue de 497 U/l. El fósforo reportó con una media de 6.6 mg/dL \pm 1.7 en los

asintomáticos, los que referían dolor media de 5.3 mg/dL \pm 2.1 y en los que limitaba la marcha media alcanzada fue de 6.1 mg/dL.

Al evaluar la deformidad ósea con niveles séricos de P, Ca, PTH, Hb y Fa se encontró lo siguiente:

En los no presentaron deformidades a la evaluación clínica la media para P 6.5 mg/dl \pm 1.8, Ca 8.2 mg/dL \pm 1, PTH 819.9 pg/mL \pm 793, Hb 9.6 g/dL \pm 2, Fa 187U/l \pm 140. Aquellos con deformidades leves (ensanchamiento epifisiario) media para P fue de 5.9 mg/dL \pm 0.9, Ca media 8 mg/dL \pm 0.85, PTH media 1089 pg/mL \pm 599, Hb media 11 g/dL \pm 4.1, Fa media 572 U/l \pm 66.9. Para los pacientes con deformidades moderadas (ensanchamiento epifisiario + curvatura anormal de huesos largos sin limitaciones funcionales) se encontró media para P de 4.9 mg/dL \pm 1.8, para Ca 6.9 mg/dL \pm 3.5, para PTH media de 1732 pg/mL \pm 1428, Hb media de 8 g/dL \pm 4.4, Fa media 979U/l \pm 636 U/l. En los casos severos de deformidades óseas (ensanchamiento epifisiario, genu varo, genu valgo, limitación funcional) se encontró una media para P de 6.3 mg/dL \pm 2.2, Ca 8 mg/dL \pm 1.8, PTH 750 pg/mL \pm 900, Hb 10.6 g/dL \pm 3.7, Fa 336.5 \pm 318 U/l.

Se encontró en los pacientes con PTH entre 200-300 pg/mL la presencia de deformidades severas en un 33.3%, en los que presentaron PTH >300 pg/mL este porcentaje fue de 22.7% y en los que presentaban PTH <200 pg/mL el porcentaje incremento a 42.9%.

Evaluando resorción ósea, se encontró porcentajes de 33.3% para niveles de PTH entre 200-300 pg/mL, 13.6% en niños con PTH <300 pg/mL, 28.6% para los niveles >300 pg/mL.

Tabla No.10 Manifestaciones radiológicas de la EOM

Deformidades óseas	Leves	9% (3)
	Moderadas	21% (7)
	Severas	27% (9)
Síntomas óseos	Dolor	36% (12)
Manifestaciones RX	Resorción	18% (6)
Índice de Adragao	6% (n2)	

Fuente: Elaboración propia.

Se evaluaron los niveles séricos de Klotho, encontrando una mediana de 31.7pg/mL, media de 164 pg/mL un rango mínimo de 1 y máximo de 1029 pg/mL.

Los niveles de FGF23 obtuvieron una media de 4125 pg/mL, mediana de 5250 pg/mL, rango mínimo 319 y máximo 5250 pg/mL.

Se realizó correlación entre P y Klotho mediante Spearman encontrando no correlación $p=0.121$, en relación a calcio sérico el valor de p fue de 0.37, no significativo. Correlación entre Klotho y valores séricos de PTH con valor de 0.154, no significativa. Fa y Klotho $p=149$, no significativa. Sin embargo, la correlación entre FGF23 y klotho resultó con una moderada correlación positiva, valor de P 0.001.

Al correlacionar FGF23 Y Fosforo el valor de $p=0.113$, no significativo. Sin embargo al correlacionar FGF23 con niveles de fosfatasa alcalina el valor de $p=0.020$.

La correlación entre el nivel sérico de PTH y FA resultó moderadamente significativa $p=0.003$. Se realizo correlación entre niveles séricos de fósforo, calcio y klotho, el valor de $p= 0.121$ y 0.37 respectivamente, no existió correlación. Correlación entre PTH y klotho, $p= 0.154$ no existió correlación. Correlación entre FA y klotho, valor de $p=0.149$. La correlación entre FGF-23 y Klotho resultado moderadamente positiva, significativa, valor de $p=0.001$. La correlación entre FGF23 y P, resultó negativa, valor de $p=0.113$, sin embargo la correlación FGF23 con fosfatasa alcalina resultó moderadamente positiva, significativa, valor de $p=0.003$.

Tabla N0.11 Correlaciones sKlotho y FGF23 en EOM

sKlotho	Mediana 31.7 pg/ml
	Media 164 pg/ml
	Rango mínimo 1
	Máximo 1029 pg/ml
FGF23	Media 4125 pg/ml
	Mediana 5250pg/ml
	Rango mínimo 319 pg/ml

Máximo 5250 pg7ml

Correlaciones

P-Klotho p=0.121

Ca-Klotho p=0.37

PTH-Klotho p=0.154

Fa-Klotho p=0.149

FGF23-Klotho P=0.001

FGF23-P =0.113

PTH-Fa P=0.003

PTH: Hormona paratiroidea, P: fosforo, Ca: calcio, Fa: fosfatasa alcalina

Fuente: Elaboración propia.

De acuerdo a las características bioquímicas, es posible realizar una aproximación diagnóstica sobre el tipo de EOM. En nuestro estudio realizamos correlaciones con el fin de clasificar a los pacientes desacuerdo al tipo de EOM, encontrando en 20 pacientes datos bioquímicos sugestivos de enfermedad ósea de alto recambio (PTH elevada, calcio normal o bajo, fósforo normal o alto). Tres pacientes tenían datos bioquímicos sugerentes de enfermedad ósea de bajo recambio (PTH normal, calcio normal o bajo, fósforo normal o bajo), un paciente con datos de enfermedad mixta (PTH baja, calcio normal o alto, fosforo normal o bajo). En nueve pacientes no fue posible clasificar el tipo de EOM.

Tabla No 12. Clasificación de la EOM-ERC

ODR	Alteraciones morfológicas	Tipo de EOM	Bioquímico
Remodelado óseo	Alto	OF	PTH> , Ca NL ó <, P NL o >
	Bajo	EOA, OM	PTH NL, Ca NL ó < , P NL ó <
	Normal	Mixta	PTH<, Ca NL Ó >. P NL ó <
Tasa de mineralización	Normal	EOA	
	Anormal	OM	
Volumen óseo	Bajo	Osteopenia	
	Normal	osteoporosis	
	Alto	Osteoesclerosis	

ODR: Osteodistrofia renal, EOM: Enfermedad ósea mineral, OF: Osteítis fibrosa, EOA: Enfermedad ósea adinámica, OM: Osteomalacia, PTH: Hormona paratiroidea, Ca: Calcio, P: Fósforo.

Discusión

Durante la evolución de la enfermedad renal crónica se presentan diferentes alteraciones que dependerán del estadio de la enfermedad encontrando desde los cambios electrolíticos, trastorno en el equilibrio ácido-base, anemia, alteraciones nutricionales y modificaciones en el metabolismo óseo mineral siendo esta última un hallazgo casi universal y que implica una serie de alteraciones, las cuales a pesar de estar presentes desde el inicio de la enfermedad son más evidentes cuando la TFG disminuye un 50%, esto es, a partir del estadio 3 de la enfermedad cuando los mecanismos compensatorios no son suficientes para mantener un equilibrio metabólico ⁽³⁷⁾.

El desorden metabólico mineral en niños con ERC tiene como resultado complicaciones significativas similares a las observadas en pacientes adultos como las fracturas, el dolor óseo y necrosis avascular, y otras que las hacen exclusivas de los niños como lo son la falla de crecimiento, las deformidades esqueléticas y el elevado riesgo cardiovascular en edades tempranas.

Siendo la EOM-ERC todas aquellas anomalías bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extra esqueléticas que se producen por las alteraciones en el metabolismo mineral producidas por la pérdida progresiva de la función renal, impactando en el riesgo cardiovascular y partiendo de que estas pueden manifestarse en forma conjunta o aislada como: anormalidades bioquímicas (Ca, P, PTH, vitamina D, Klotho y FGF23), alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento, fragilidad ósea y calcificaciones cardiovasculares o de tejidos blandos las cuales podemos determinar mediante parámetros clínicos y radiográficos, ecográficos dando un enfoque integral del metabolismo óseo y mineral en el paciente con ERC, utilizando los métodos diagnósticos en forma conjunta, es decir los resultados de laboratorio, la valoración clínica, así como de las anormalidades óseas, calcificaciones vasculares mediante herramientas clínicas diagnósticas disponibles (radiografías simples, ecocardiograma) y no cada una de ellas de manera aislada, siendo este el objeto de estudio de nuestro trabajo.

Con la medición de la hormona paratiroidea, actualmente es posible predecir el estado del remodelamiento óseo, Una PTH intacta por debajo de 120 pg/mL se

asocia a ODR de bajo remodelado mientras que valores superiores a 450 pg/mL se asocian a remodelado alto. Otros marcadores bioquímicos de utilidad para evaluar el remodelamiento óseo son la fosfatasa alcalina como marcador de formación y resorción ósea, respectivamente; los valores elevados sugieren remodelamiento óseo acelerado. Generalmente, con osteítis fibrosa quística, osteítis urémica mixta y enfermedad ósea leve cursan con niveles normales o elevados de P, normocalcemia o hipocalcemia de diferente magnitud, mientras que los pacientes con osteomalacia y enfermedad ósea adinámica pueden cursar con normocalcemia o hipercalcemia debido a alteraciones en la entrada y salida de Ca a nivel óseo. Los pacientes con hiperparatiroidismo “terciario” cursan con hipercalcemia e hiperfosfatemia, que no responden a tratamiento médico dietético. En este trabajo se encontró que los pacientes que presentaron niveles de PTH por arriba del nivel recomendado >300 pg/mL, esto es sugestivo de enfermedad ósea de alto recambio predominó en aquellos que presentaron hiperfosfatemia (72.2%) a pesar de encontrarse bajo tratamiento con quelantes de fósforo a base de calcio. Los pacientes que tenían una PTH recomendada presentaron un fosforo sérico normal. En los pacientes con un valor de PTH bajo al recomendado, esto es, menor a 200 pg/mL, el 57.2% presentó Ca sérico normal-bajo.

En el grupo con PTH alta, el 40.9% presentó niveles normales de fosfatasa alcalina para la edad y para el género, en el caso de los adolescentes. El 58.9% presentó niveles altos sugerentes de alto remodelado. En el grupo de PTH valores bajos el 85.7% presentaron niveles de fa normales y el 14.3 niveles altos.

Se ha encontrado asociación de niveles de PTH elevados sobretodo > de 500 pg/mL con disminución en el crecimiento, así como un aumento en el riesgo de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) con niveles > de 200 pg / mL (es decir, 3 veces ULN), sugiriendo que las acciones cardioprotectoras de la PTH son operativo incluso en grados moderados de hiperparatiroidismo. Se cree que la PTH induce resistencia a la eritropoyetina por la reducción de la eritropoyesis por deficiencia de calcitriol, y efectos directos o indirectos sobre la liberación de eritropoyetina, incluso en estudios de cohortes de pacientes pediátricos muestran una reducción de la eritropoyetina en respuesta a la presencia de hiperparatiroidismo secundario (es decir, PTH > 400 pg / mL) en niños dializados⁽³⁸⁾. En este estudio se encontró que el 66.7% presentó anemia independientemente de los niveles de PTH, el 57.6% recibía tratamiento con eritropoyetina.

La calcificación vascular se acelera en los niños en hemodiálisis, se asocia con anomalías de los inhibidores de la calcificación en circulación y empeora con la gravedad de la enfermedad ósea mineral, sobretodo niveles elevados de FGF23 y la duración de la terapia sustitutiva ^(39,40,41 y 42), en este estudio no se observó datos sugestivos de calcificación valvular ni calcificación en el cayado aórtico al momento de la valoración ecocardiológica, los pacientes con niveles de PTH por debajo de los recomendados presentaron patología cardiovascular en un 57.1%, de los pacientes que tenían niveles de PTH en valores recomendados ninguno presentó patología valvular, observándose presencia de esta en los que tenían PTH en rangos ya sea por arriba o por debajo del nivel recomendado, sugerentes de patología de alto y de bajo remodelado óseo.

Se realizaron correlaciones entre la patología valvular y determinadas variables por ser la patología cardiovascular que con mayor frecuencia se encontró en nuestro estudio (57.6% (n=19)). Al correlacionar patología valvular y el tipo de terapia sustitutiva renal mediante prueba de Fisher por ser una muestra menor de 30 casos, ya que, se tomó en cuenta solo aquellos pacientes que tuvieron valoración cardiológica (30/33) con un valor de $P=0.385$, siendo esta no significativa. La correlación con calcio sérico el valor de P resultó en 0.618, no significativa.

Las pautas de KDOQI recomiendan que el producto de fosfato de calcio se mantenga por debajo de 55 mg/ dL en niños mayores de 12 años y menor de 65 mg/ dL en niños menores de 12 años, manteniendo el nivel sérico de fosfato dentro del rango objetivo específico por edad y manteniendo el calcio sérico entre 8.8 y 9.7 mg/dL. En este estudio se encontró producto CaXP en los pacientes recomendados para su edad tanto con PTH en niveles recomendados como en niveles debajo y altos a los recomendados. La correlación entre patología valvular y producto CaXP resultó con valor de $P= 0.675$, no significativo. En el 21.2% se encontraron con niveles de P normal para su edad y en 33.3% calcio normal. Se evaluó la media para el fósforo, la cual se reportó en 6.058 \pm 1.9 mg/dL.

Los niños tienen un mayor riesgo de padecer las fracturas no traumáticas, dificultad para caminar, la evidencia apoya que el mayor nivel de PTH se asocia con un mayor riesgo de fractura, mientras que el tratamiento con aglutinante de fosfato basado en calcio se asocia con un menor riesgo de fractura ⁽⁴³⁾.

En niños con deficiencia de vitamina D, hiperfosfatemia y / o acidosis, pueden desarrollarse deformidades similares a las observadas en niños con raquitismo como deformidades epifisarias genu varo y valgo: deformidades en la placa de crecimiento es vulnerable a lesiones con la interrupción de la conexión entre la placa epifisaria y la metáfisis, presencia de erosiones derivadas del hiperparatiroidismo. En este estudio encontramos deformidades óseas en 21/33 pacientes, siendo severas en el 27.3% (9), predominando el ensanchamiento de las fisis femorales y tibiales en forma de copa o campana seguida de la curvatura anormal de los huesos largos (piernas y brazos) y en algunos de ellos la presencia de Genu varo y Genu valgo, en 1 paciente se encontró presencia de fracturas óseas. El 36.4% refirió dolor óseo como manifestación clínica principal, desencadenado al caminar o en forma espontánea predominantemente en las piernas y rodillas (limitaba correr, brincar) y en el 3% (n=1) el dolor limitaba la marcha.

Es posible predecir el riesgo cardiovascular mediante la identificación de calcificaciones vasculares de las arterias femorales, iliacas, radiales e interdigitales con la puntuación de Adragao. Se encontró calcificaciones en 2 pacientes (6%) presentes en las manos. No predijo el riesgo cardiovascular.

Cibrián y Ramírez, 2014, realizaron un estudio en el mismo hospital, evaluando las alteraciones en la EOM, con enfoque en la presencia de calcificaciones: Identificaron calcificaciones en 4/135 pacientes mediante la misma puntuación. En el mismo estudio se encontró que las alteraciones bioquímicas más frecuentes fueron: Anemia en un 87%, hiperfosfatemia en un 53% y fosfatasa alcalina elevada en un 61%. En nuestro estudio las alteraciones se presentaron con una frecuencia de 66.7% para la anemia, 42% para la fosfatasa alcalina y un 21% para la hiperfosfatemia.

La tendencia en la mayoría de series publicadas es correlación negativa entre FGF23 Y Klotho. En nuestro estudio la correlación fue altamente positiva, significativa FGF23-Klotho con valor de $P=0.001$.

Farías y cols, Enero 2019, evaluaron niveles de FGF23 Y Klotho en pacientes mexicanos diabéticos y su asociación con nefropatía, se encontró una correlación positiva Klotho-RGF23. Es el único estudio hasta la fecha realizado en pacientes

mexicanos, lo que nos hablaría de una tendencia genética en mexicanos, falta realizar más estudios en mexicanos para corroborar este dato.

Conclusiones :

El Servicio de nefrología actualmente cuenta con 35 pacientes con ERC estadio terminal; de los cuales 19 pacientes se encuentran en el programa de hemodiálisis y 16 pacientes en diálisis peritoneal.

En nuestro estudio se incluyeron 34 pacientes, 1 se excluyó por no contar con muestra suficiente para realizar las determinaciones séricas de FGF23 y sklotho.

El género que predominó fue el masculino 58% (n19), con una media de edad de 149 meses \pm 39. El 67% (n20) se encontró en hemodiálisis, el 68%(23) presentó desnutrición crónica.

En el 39% no se determinó la etiología de la enfermedad renal crónica (13/33). Con los parámetros bioquímicos se pudo identificar el tipo de enfermedad ósea mineral en 24/33 pacientes. Predominó la enfermedad ósea de alto recambio sugerente de OF, la cual, se reportó en el 61%(n20).

El índice de Adragao no fue útil para valorar riesgo cardiovascular ni calcificaciones arteriales. El 46% (n15) presentó alguna patología cardiovascular, Existió una correlación positiva entre los niveles de PTH y el tipo de terapia sustitutiva renal siendo para los pacientes con alteraciones bioquímicas sugerentes de enfermedad ósea de alto recambio la modalidad de hemodiálisis y para los de bajo recambio la modalidad de diálisis peritoneal.

Las deformidades óseas se presentaron en 21 pacientes, en el 29% (n7) fueron severas, 36% (12) refirieron dolor, en 1(3%) fue severo, limitante. El 23%(n9) presentó manifestaciones radiológicas variadas de EOM, la resorción sea fue la más frecuente.

El 14 % de los pacientes con niveles de PTH menor 200pg/mL presentaron hipercalcemia.

La mediana para sKlotho fue de 31.7 pg/mL, media de 164 pg/mL, con rango mínimo 1pg/mL y máximo 1029 pg/mL.

La media de FGF23 fue de 4125 pg/mL, mediana 5250pg/mL, rango mínimo 319 pg/mL, máximo 5250 pg/mL.

La correlación entre Klotho y PTH, Ca, P, Fa resultó no significativa.

La correlación entre FGF23 y Fosfatasa alcalina resultó positiva $P=0.001$, sin embargo la correlación entre FGF23 Y fosforo no fue significativa $P =0.113$

La Correlación entre FGF23-Klotho resulto positiva $P=0.001$, coincide con el único estudio en mexicanos, probablemente se trate de una tenencia genética, sin embargo hacen falta más estudios para determinar esta hipótesis.

La evaluación integral del paciente debe incluir tanto parámetros clínicos, bioquímicos y métodos diagnósticos de imagenología para establecer el tipo de enfermedad ósea y con base en lo encontrado normar el tratamiento de manera individual.

Recomendaciones:

Las decisiones en el tratamiento se deben tomar con base en las anomalías bioquímicas, evaluándose en conjunto y por separado, tomando en cuenta las tendencias en los resultados y no los encontrados en una sola determinación.

Se sugiere la realización de estudios de la misma índole, tomándose en cuenta FGF23 y klotho en series de pacientes más grandes, incluyendo todos los estadios de la enfermedad renal crónica, así como la evaluación pre y postrasplante renal.

La determinación de FGF23 y sKlotho debe considerarse como marcador complementario, que influya en la toma de decisiones.

Los parámetros bioquímicos deberían evaluarse con base en lo recomendado para la edad del paciente.

La importancia de nuestro estudio radica en las necesidades del servicio para contar con las determinaciones de todos los estudios bioquímicos y de imagenología que se requieren para la evaluación integral de los pacientes, así como en la planeación de una clínica de metabolismo óseo mineral.

Se requiere el involucro de otros servicios como cardiología y traumatología y ortopedia, así como la capacitación a los médicos adscritos en los servicios involucrados (cardiología, traumatología y ortopedia) como al servicio de nefrología en el conocimiento de las guías recomendadas por las diferentes directrices en la enfermedad ósea mineral.

Se recomienda trabajar en la realización de una guía dirigida a la población pediátrica, en base a los recursos y las necesidades de nuestro hospital.

Este estudio presenta la vulnerabilidad de combinar el estudio retrospectivo y transversal donde se tomó una sola determinación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2013;3(1):4–4. Disponible en: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_CKD-MBD_GLKISuppl113.pdf <http://www.nature.com/doi/10.1038/kisup.2012.73> <http://www.nature.com/doi/10.1038/kisup.2012.76>.
2. Amato D, Alvarez Aguilar C, Castañeda Limones R, Rodríguez E, Ávila Díaz M, Arreola F, et al. Prevalence of chronic kidney disease in an urban Mexican population. *Kidney Int Suppl* 2005;68:11-7.
3. Cueto Manzano AM. El papel del médico de primer contacto en la detección y tratamiento tempranos de la enfermedad renal crónica: retos y oportunidades. *Rev Invest Clin* 2008; 60:517-26.
4. Warady B.A, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol*. 2007;22: 1999-2009.
5. Brito Machado E, Rodríguez Jova SM, Saura Hernández MC, Pérez Martínez S, Ariz Milián O, Capote Reyes M. Enfermedad renal crónica en Pediatría, su seguimiento en la Consulta de progresión. *Acta Médica del Centro*. 2017;11(4): 31-8.
6. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements* 2017;7:1-59.
7. Restrepo Giraldo LM, Arévalo Novoa J, Toro Ramos M. Bone and mineral metabolism: Overview and methods of measurement. *Medicina y laboratorio*, 2015; 21(11-12): 511-37.

8. Gasser AJ, Kneissel M. Bone Physiology and Biology. En: Smith SY, editores. Bone Toxicology, Molecular and Integrative Toxicology. Switzerland; Springer: 2017. p. 27-94.
9. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nature Medicine* 2013;19:179-192.
10. Muñoz Torres M, García Martín A. Hiperparatiroidismo primario. *Mediclín Barc.* 2017;7:1-7.
11. Gravesen E, Hofman Bang J, Lewin E, Olgaard K. Ergocalciferol treatment and aspects of mineral homeostasis in patients with chronic kidney disease stage 4–5. *Scand J Clin Lab Invest.* 2013;73:107–16.
12. Mazzaferro S, Pasquali M. Vitamin D: a dynamic molecule. How relevant might the dynamism for a vitamin be? *Nephrol Dial Transpl.* 2016;31:23–30.
13. Nigwekar SU, Tamez H, Thadhani RI, Vitamin D. and chronic kidney disease-mineral bone disease (CKD-MBD). *Bonekey Rep.* 2014;3:498.
14. Friedl C, Zitt E. Vitamin D prohormone in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017;10:109–22.
15. Alvarez J, Wasse H, Tangpricha V. Vitamin D supplementation in pre-dialysis chronic kidney disease: a systematic review. *Dermatoendocrinology.* 2012;4:118–27.
16. Zhu N, Wang J, Gu L, Wang L, Yuan W. Vitamin D supplements in chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2015;37:917–24.
17. Molina P, Gorriz JL, Molina MD, Beltran S, Vizcaino B, Escudero V, et al. What is the optimal level of vitamin D in non-dialysis chronic kidney disease population? *World J Nephrol.* 2016;5:471–81.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline update for the diagnosis,

evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7:1–59.

19. Ward BK, Magno AL, Walsh JP, Ratajczak T. The role of the calcium-sensing receptor in human disease. *Clin Biochem*. 2012;45: 943-53.

20. Rodríguez Portillo M, Marta Albalata R, Sequera Ortiz P. Trastornos del calcio, el fósforo y el magnesio. *Rev Nef AEN*. 2015;6: 1-6.

21. Uwe Querfeld. Vitamin D and inflammation. *Pediatr Nephrol*. 2013;28: 605-10.

22. Rukshana Shroff. Phosphate is a vascular toxin. *Pediatr Nephrol*. 2013; 2: 583-93.

23. Cannata Andía J, Rodríguez García M, Gómez AC. Osteoporosis and adynamic bone in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2013;26 (01) : 73-89.

24. Mendoza Zubieta, Reza Albarrán, Trinidad Ramos. Osteodistrofia renal. *Enfermedades del metabolismo óseo y mineral*. 2006. Cap 15 pg 237-246.

25. Wesseling K, Bakkaloglu S, Salusky I. Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children. *Pediatr Nephrol* Berlin, Germany. 2008;23(2) :195–207.

26. Astudillo J, Cocío R, Ríos D. Osteodistrofia renal y trastornos del metabolismo y mineralización asociados a enfermedad renal crónica: manifestaciones en radiología. *Rev Chil Rad*. 2016;22(1)27-34.

27. Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, Adams JE, Mawer EB, Freemont TJ, et al. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 1993;44(5) :1071-7.

28. Bucur RC, Panjwani DD, Turner L, Rader T, Wees SL, Jarnal SA. Low bone mineral density and fractures in stages 3-5 CKD: an updated systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2015;26 (2): 449-58.

29. Shroff R, Long DA, Shanahan C. Mechanistic insights into vascular calcification in CKD. *Am Soc Nephrol*. 2013;24(2): 179-189.
30. Borst MH, Vervloet MG, Wee PM, Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2011; 22(9): 1603-9.
31. Moorthi RN, Moe SM. CKD—mineral and bone disorder: Core curriculum 2011. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(6): 1022-36.
32. Saini RK, Kaneko I, Jurutka PW, Forster R, Hsieh A, Hsieh JC, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D-3 regulation of fibroblast growth factor-23 expression in bone cells: Evidence for primary and secondary mechanisms modulated by leptin and interleukin-6. *Calcif Tissue Int*. 2013;92(4) : 339-53.
33. Krieger NS, Culbertson CD, Snowman K, Bushinsky DA. Metabolic acidosis increases fibroblast growth factor 23 in neonatal mouse bone. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;303(3): 431-6.
34. Quarles LD. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: Implications in chronic kidney disease. *Exp Cell Res*. 2012;15(9): 1040-8.
34. Salanova Villanueva L, Aguilera A, Sánchez González C, Sánchez Tomero JA. Enfermedad óseo-mineral en la enfermedad renal crónica Implicaciones en el riesgo cardiovascular. *Insuf Card* 2016;11 (1): 39-49.
35. Meir T, Durlacher K, Pan Z, Amir G, Richards WG, Silver J, et al. Parathyroid hormone activates the orphan nuclear receptor Nurr1 to induce FGF23 transcription. *Kidney Int*. 2014; 86(6): 1106-15.
36. Haffner D, Leifheit-Nestler M. Extrarenal effects of FGF23. *Pediatr Nephrol*. 2017;32(5):753-65.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN
PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN: Perfil clínico, bioquímico y radiológico de la
Enfermedad Ósea Mineral en pacientes pediátricos con Enfermedad Renal
Crónica Terminal, en el Hospital de Pediatría CMNO.

No. de registro: _____

Guadalajara, Jalisco a _____ de _____ del 2018.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO: Se me ha explicado que la finalidad del estudio es buscar la presencia de una enfermedad en los huesos de mi hijo (a) que es común que la tengan los niños con el riñón enfermo, la cual deforma los huesos y se alteran unas sustancias en la sangre que pueden causar la muerte, se buscara a parte otras sustancias en la sangre que se ha visto que se alteran en esta enfermedad y que si estas se detecta se puede prevenir estas deformidades en los huesos de mi hijo(a) y disminuir la probabilidad de muerte. Se tomará la cantidad de 5 ml que corresponde a una cucharada sopera de sangre y una radiografía de la mano, para poder buscar estas sustancias que se alteran en esta enfermedad de los huesos, así como la presencia de calcio en las venas. Se me ha explicado de manera clara, con palabras entendibles, hasta satisfacer mi deseo de información, el motivo para la realización de este estudio y que la participación de mi hijo implica lo siguiente con respecto a:

PROCEDIMIENTO: Se me informó que para hacer el estudio se tomará sangre de un brazo en una cantidad que corresponde a una cucharada sopera y después se harán estudios buscando las sustancias que se alteran en la enfermedad de los huesos, así como la toma de una radiografía de la mano y cadera; posteriormente se tomará la información de estudios de laboratorio que se encuentran en el expediente clínico, que se toman de rutina por parte de los médicos tratantes en los niños enfermos del riñón para ver qué tan desgastados y deformes se encuentran los huesos, así como un estudio del corazón y de sangre para ver si está afectado con esta enfermedad. La muestra de sangre será tirada una vez terminado el estudio mediante el manejo de residuos peligrosos biológicos infectocontagiosos.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS: Entiendo que, al tomar la sangre del brazo, podrá quedarle un morete, una bolita, sangrado, dolor en donde se pique el brazo y en caso de ponerse difícil la toma de la sangre puedendarse más dedos piquetes.

BENEFICIO: Por medio de este estudio podremos saber si mi hijo ya tiene enfermos los huesos y ver el estado de las sustancias que se alteran y son perjudiciales para la salud de mi hijo, permitiendo a los médicos poder darse cuenta a tiempo y así darle el tratamiento adecuado para prevenir que los huesos se deformen y las sustancias provoquen la muerte de mi hijo, además podrá ayudar a saber el comportamiento de esta enfermedad ya que los estudios que anteriormente se han hecho de son en adultos y la importancia de hacerse en los niños es porque en ellos tiene comportamiento diferente dado que en esta etapa se pueden prevenir las deformidades que en el futuro afectan la vida cotidiana (limitación de la marcha, de movimientos, infartos) de mi hijo aún si se logra en trasplantar un riñón.

INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO: Se me explicó que al terminar el estudio podre saber el estado de mi hijo, se podrá dar tratamiento con tiempo, previniendo que se le deformen más los huesos y que se sigan alterando esas sustancias que son perjudiciales para su salud y que aumentan las probabilidades de muerte en los niños enfermos del riñón, también se podrá beneficiar a otros niños ya que este estudio ayudara a los médicos a saber sobre el comportamiento de esas sustancias en esta enfermedad..

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD: Se medijo que la información que se tenga con el estudio de mi hijo, se me dará a conocer y que al acabar el estudio identificara con un número sin dar a conocer el nombre u otros datos como su nombre con los que puedan reconocerlo. Se podrá utilizar la información para publicación en revistas médicas o artículos científicos.

MANIFIESTO QUE LA PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO ES DE MI VOLUNTAD Y DE MI HIJO, SIN NINGUNA PRESIÓN Y EN CUALQUIER MOMENTO QUE YO LO DECIDA PODRE RETIRAR A MI HIJO DEL ESTUDIO, PUDIENDO NO DECIR EL MOTIVO. NO RECIBIRE DINERO POR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO, PERO EN CASO DE OCACIONAR UN DAÑO RELACIONADO AL ESTUDIO ESTE SERA CUBIERTO POR LA INSTITUCION DE SALUD DONDE SE REALICE.

No autorizo que se tome la muestra.

Sí autorizo que se tome la muestra y se revise el expediente clínico sólo para este estudio.

Sí autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.

Nombre y firma del padre, Nombre y firma de quien obtiene el

tutor o representante legal

consentimiento

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas al estudio podrá dirigirse con los investigadores responsables: Dra. Jasmín Limón Armenta, residente de nefrología en esta unidad, celular 3322575430; y/o Dr. Juan Carlos Barrera de León, director de educación e investigación en salud del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente, teléfono 3336683000.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse al Comité Local de Ética en Investigación 1302 del IMSS, Avenida Belisario Domínguez No. 735, colonia independencia, Guadalajara, Jalisco CP 44340. Teléfono 3336683000 extensión 32696 y32697.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS, Avenida Cuauhtémoc 330 4^o piso Bloque "B" de la unidad de Congresos, colonia Doctores, México, D.F, CP 06720. Teléfono 5556276900 extensión 21230, Correo electrónico: comiion.etica@imss.gob.mx



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PROTOCOLO

**Perfil clínico, bioquímico y radiológico de la Enfermedad Ósea Mineral en
pacientes pediátricos con Enfermedad Renal Crónica Terminal, en el
Hospital de Pediatría CMNO.**

Folio: _____

Fecha: _____ Edad: _____ Sexo: femenino _____ masculino _____
Nombre: _____ No. Afiliación: _____
Fecha de nacimiento: _____ Informante: _____
Teléfono de Contacto: _____

Diagnóstico de enfermedad renal crónica: _____

Fecha de ingreso a programa sustitutivo: _____

Tipo de tratamiento sustitutivo y tiempo _____

Tratamiento actual: _____

Peso: _____ Talla: _____ Perímetro de Cintura: _____

IMC: _____ Percentil _____

Diagnostico Nutricional:

Desnutrición: _____

Peso Normal: _____

Sobrepeso: _____

Obesidad: _____

Radiografía: _____

Calcio: _____ mg/dL normal: _____ elevada: _____

Fósforo: _____ µcg/mL normal: _____ elevada: _____

Parathormona: _____ µcg/mL normal: _____ elevada: _____

Fosfatasa alcalina: _____ µcg/mL normal: _____ elevada: _____

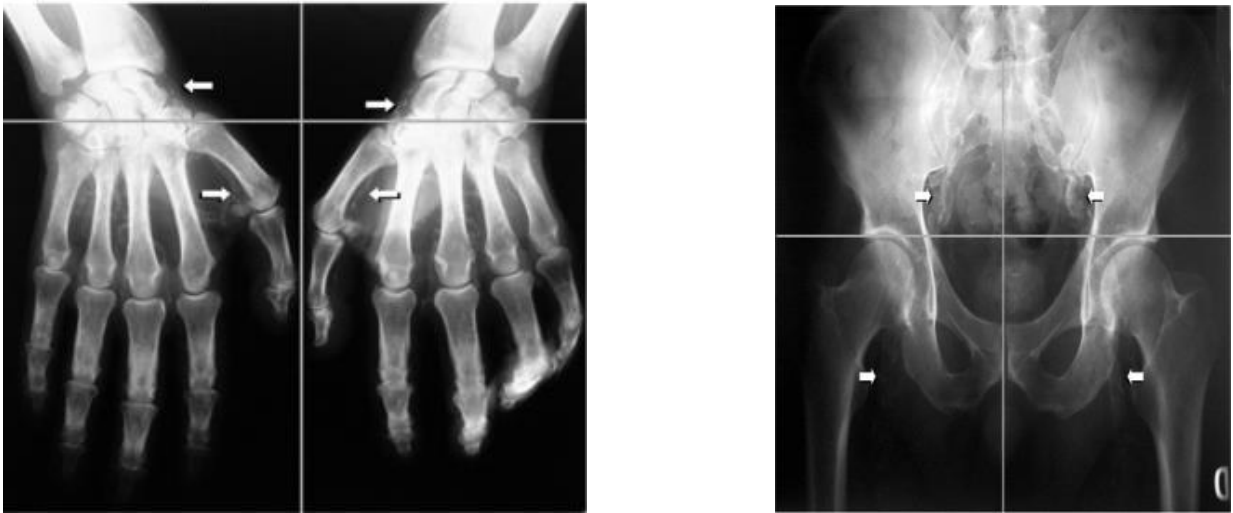
PTH: _____ µcg/mL normal: _____ elevada: _____

FGF23: _____

Klotho: _____

ANEXOS

Imagen 1. Puntuación de Adragao



Radiografía simple de manos y pelvis. Se determina por la suma de la ausencia (0) o presencia (1) de calcificación lineal en cada cuadrante. Analiza las calcificaciones de arterias ilíacas, femorales, radiales y digitales. El valor final oscilará entre 0 y 8 puntos.

Pelvis

- Cuadrante superior derecho 0/1
- Cuadrante superior izquierdo 0/1
- Cuadrante inferior derecho 0/1
- Cuadrante inferior izquierdo 0/1

Manos

- Mano derecha superior 0/1
- Mano derecha inferior 0/1
- Mano izquierda superior 0/1
- Mano izquierda inferior 0/1