



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

“PERFIL DE RIESGO DEL METABOLISMO MINERAL ÓSEO Y HALLAZGOS DEL ESTUDIO DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL NO DIABETICA EN HEMODIALISIS DEL C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE”

AUTOR: ANDRÉS PÉREZ BARCELÓ

**PARA OBTENER EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA**

TUTOR: JUVENAL TORRES PASTRANA

Facultad de Medicina



Ciudad de México, Marzo 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ

Subdirector de Enseñanza e Investigación
CMN 20 de Noviembre ISSSTE

DR. PAUL MONDRAGÓN TERÁN

Jefe de Investigación
CMN 20 de Noviembre ISSSTE

DR. JUVENAL TORRES PASTRANA

Profesor Titular del curso de Subespecialidad Nefrología
CMN 20 de Noviembre ISSSTE

DRA. CLAUDIA MARCELA RANGEL GONZALEZ

Asesora de tesis Saint Luke Escuela de Medicina

DR. ANDRÉS PÉREZ BARCELÓ

Médico Residente del Curso de Subespecialidad en Nefrología
Autor



ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	4
RESUMEN.....	5
SUMMARY.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
MARCO TEÓRICO.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES.....	27
BIBLIOGRAFÍA.....	29

AGRADECIMIENTOS:

Agradezco a mi familia por apoyarme y estar a conmigo siempre a lo largo de mi preparación académica; mi padre José Pérez Pérez y a mi madre Blanca Rosa Barceló Santana, a mi hermana Nallely Pérez Barceló quien ha sido siempre un ejemplo de dedicación y logros en su vida personal y profesional. Agradezco infinitamente a mis maestros y sobre todo a mi profeso titular y asesor de tesis Dr. Juvenal Torres Pastrana por sus enseñanzas en el área siempre inculcando las bases fisiológicas de la nefrología y también por su enseñanza en la vida profesional y personal al ser ejemplo de dedicación y apego a la enseñanza en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre, además por darme la oportunidad de presentar mi tesis con el fin de publicación que tanto he deseado en esta formación, él me ha enseñado a ser el bien a mis pacientes, a ser disciplinado y siempre una mejor persona, gracias por siempre estar ahí maestro Dr. Juvenal Torres Pastrana.

RESUMEN

Objetivo general:

El objetivo del presente estudio es describir la asociación de los hallazgos de perfusión miocárdica con el perfil de alto riesgo de la Enfermedad Mineral Ósea en pacientes no diabéticos con Enfermedad Renal Crónica en Hemodiálisis.

Material y métodos

A partir de una cohorte de 38 pacientes del CMN 20 de Noviembre no diabéticos candidatos a recibir trasplante renal con enfermedad renal crónica en hemodiálisis, se analizó si existe asociación predictiva de modificaciones en valores de Ca^{+2} , PTH y P en suero de manera independiente. Posteriormente se llevó a cabo la categorización de fenotipos de alto riesgo de la enfermedad mineral ósea generados a partir de las combinaciones existentes de los valores de PTH, Ca^{+2} y P en suero y se correlacionan con los cambios en la perfusión (infarto/ isquemia) encontrados en el estudio de Perfusión Miocárdica.

Resultados

Se encontró que en nuestra población de estudio existe un 61% de población con perfusión miocárdica normal y un 39% con alteraciones como isquemia leve, moderada o infarto. Los valores altos de Ca^{+2} , PTH y P en suero con una $P < 0.05\%$ de manera independiente no pueden ser asociados como factores predictores de cambios en el estudio de perfusión miocárdica, sin embargo, de manera estadísticamente significativa se encontró que los valores de Ca^{+2} bajos cercanos a los normales pueden interpretarse como factores cardioprotectores que disminuyen el riesgo a presentar isquemia o infarto. Posteriormente se integraron 20 fenotipos diferentes, localizando el 66% de nuestra población con isquemia infarto dentro de los siguientes 6 fenotipos de alto riesgo: Ca^{+2} normal, PTH objetivo alto, P normal (1) o alto(2); Ca^{+2} normal, PTH alta, P alto (3); Ca^{+2} alto, PTH alta y P normal (4) o alto (5) y Ca^{+2} normal, PTH objetivo bajo y P alto (6). El 40% de estos fenotipos coincide con los fenotipos de alto riesgo propuestos por Block, *et al*; 2013 y el 26% restante corresponde al fenotipo más frecuente encontrado en nuestra población con isquemia/infarto. Estos fenotipos pueden ser utilizados como base al analizar una muestra de mayor tamaño que nos sirva como herramienta de criterio pronóstico y para el tratamiento de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica en Hemodiálisis y Enfermedad Mineral Ósea.

Palabras clave y abreviaturas:

EMO: Enfermedad mineral ósea; ERC: enfermedad renal crónica PTH: Hormona Paratiroidea; Ca^{+2} : Calcio; P: fósforo, Hemodiálisis

SUMMARY

Objectives:

The aim of this study is to describe the association of myocardial perfusion findings with the high-risk profile of Bone Mineral Disease in non-diabetic patients with chronic kidney disease on hemodialysis.

Material and methods

From a cohort of 38 patients of the CMN 20 of November non-diabetic candidates to receive kidney transplant with chronic kidney disease in hemodialysis, we analyzed whether there is predictive association of changes in values of Ca + 2, PTH and P in serum independently. Subsequently, the categorization of high-risk phenotypes of bone mineral disease generated from the existing combinations of serum PTH, Ca + 2 and P values and correlated with changes in perfusion (infarction / ischemia) was carried out) found in the Myocardial Perfusion study.

Results

It was found that in our study population there is a 61% population with normal myocardial perfusion and 39% with alterations such as mild, moderate ischemia or infarction. The high values of Ca + 2, PTH and P in serum with a $P < 0.05\%$ independently cannot be associated as predictors of changes in the myocardial perfusion study, however, statistically significant it was found that the values of Ca + 2 lows close to normal can be interpreted as cardioprotective factors that decrease the risk of presenting ischemia or infarction. Subsequently, 20 different phenotypes were integrated, locating 66% of our population with infarct ischemia within the following 6 high-risk phenotypes: Ca + 2 normal, PTH high target, P normal (1) or high (2); Ca + 2 normal, high PTH, high P (3); Ca + 2 alto, high PTH and P normal (4) or high (5) and Ca + 2 normal, PTH low target and P high (6). 40% of these phenotypes coincide with the high-risk phenotypes proposed by Block, et al; 2013 and the remaining 26% corresponds to the most frequent phenotype found in our population with ischemia / infarction. These phenotypes can be used as a basis when analyzing a larger sample that serves as a tool for prognostic criteria and for the treatment of patients with CKD in hemodialysis and BMD candidates to receive kidney transplant.

Keywords and abbreviations:

BMD: Bone mineral disease; CKD: chronic kidney disease PTH: Parathyroid hormone; Ca + 2: Calcium; P: phosphorus, Hemodialysis

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica es actualmente un problema de grandes dimensiones a nivel mundial, en México forma parte del 70% de causas de muerte junto con las enfermedades crónicas no transmisibles. En la etapa avanzada de la enfermedad renal es necesario un tratamiento sustitutivo, ya sea Diálisis Peritoneal, Hemodiálisis o Trasplante, convirtiéndose en un problema mayúsculo de salud pública que amerita un gran análisis de incidencias y prevalencia de complicaciones, costos, así como planeación de acciones y recursos para el control del conocido deterioro y desenlace cardiovascular que los pacientes en esta etapa presentan. En México existen actualmente alrededor de 65, 000 enfermos en terapia sustitutiva (≈42% en Hemodiálisis) siendo uno de los objetivos primordiales mantener un estado clínico óptimo mejorando la calidad y expectativa de vida y así la sobrevida del injerto en caso de recibir un trasplante renal¹. Ello engloba un control adecuado de los factores clínico-psico-sociales relacionados al deterioro funcional renal, abarcando un adecuado estado nutricional, anemia, metabolismo oseo-mineral óseo (Metabolismo de calcio - fósforo), presión arterial y estado psicosocial.

En los últimos años ha aumentado el interés por estudiar el papel de la Enfermedad Mineral Ósea (EMO) secundaria a la enfermedad renal crónica (ERC), sobre todo por la asociación con el riesgo de enfermedades cardiovasculares, las cuales representan la principal causa de muerte en los pacientes con enfermedad renal crónica y de forma aún mayor en Hemodiálisis. En Estados Unidos, la tasa de mortalidad de los pacientes que reciben diálisis en 2010 fue de 193/1000 pacientes-año, con un 42% de muertes atribuibles a causas cardiovasculares. La muerte súbita representó el 27% de la mortalidad y el infarto agudo de miocardio, solo el 5%.²

Recientemente en el estudio EVOLVE (Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) evidenció que la enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de muerte en la población estudiada. Con una distribución similar a la distribución en los datos de la recopilación del Sistema de Datos renales de Estados Unidos. En general, 768 (54%) de 1421 muertes fueron adjudicadas por causas cardiovasculares; de estos, 127 (9%) fueron de causa desconocida, pero se presumió que eran de origen cardiovascular. La forma más común de muerte cardiovascular fue la muerte súbita, que representó el 24,5% de todas las muertes y, presumiblemente, reflejo de arritmias cardíacas. De las 348 muertes repentinas, el 45% fueron presenciadas. De las muertes no presenciadas, el 36% de los pacientes se habían visto por última vez <24 horas antes, y el 19% se encontraron muertos > 24 horas después de haber sido vistos por última vez. Solo 56 (4%) muertes fueron atribuibles al infarto agudo de miocardio. Las tasas de eventos anualizados (IC del 95%) para la mortalidad cardiovascular fueron del 5,1% (IC del 95%: 4,6% a 5,6%) en pacientes asignados al azar a cinacalcet y del 5,4% (IC del 95%: 4,9% a 6,0%) en pacientes aleatorizados con placebo.³

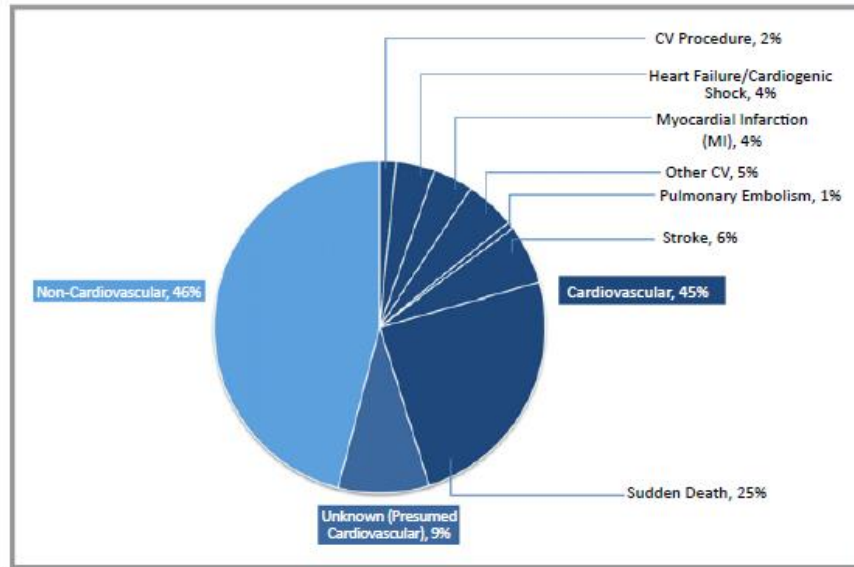


Fig.1 | Imagen del estudio EVOLVE donde se muestran las alteraciones más frecuentes de la población estudiada

Las anomalías óseas, el metabolismo mineral y la calcificación extra esquelética están íntimamente relacionadas y en conjunto contribuyen de forma muy importante a la morbilidad y mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica. Sin embargo, la mayoría de esta información proviene de estudios clínicos realizados en otros países. Por lo que en países como México y en instituciones como el ISSSTE, resulta atractivo y valioso la realización de un análisis clínico que nos permitan ampliar la forma de evaluar el riesgo cardiovascular en pacientes de este tipo que son candidatos a recibir un trasplante renal.

La mortalidad cardiovascular anual en la población general aumenta exponencialmente con la edad, pasando de 0.01% en 30- a 0.1% en 80 años, incluso pacientes jóvenes en hemodiálisis, con sólo un modesto aumento del riesgo relacionado con la edad. Notablemente, la mortalidad cardiovascular anual en un paciente de 40 años de edad en hemodiálisis es comparable con la mortalidad observada en un adulto de 80 años de edad en la población general. Por lo tanto, la reducción de la alta tasa de mortalidad en pacientes en diálisis requerirá esfuerzos concertados para disminuir la mortalidad cardiovascular. Aproximadamente el 80% de los pacientes con hemodiálisis tienen uno o más tipos de enfermedad cardíaca. Estas enfermedades incluyen enfermedad arterial coronaria (22% - 39%), insuficiencia cardíaca congestiva (20% -40%), fibrilación auricular (11% -27%), cardiopatía valvular (24%) e hipertrofia ventricular izquierda (29% -75%)⁴.

Una forma de abordar el control del Trastorno Mineral Óseo es identificar el desenlace clínico de las complicaciones cardiovasculares desde las consecuencias clínicas alrededor del padecimiento como son la calcificación vascular y arterioesclerosis acelerada, esto con estudios de alta especificidad para la detección de enfermedad coronaria obstructiva (>50%) como lo es el estudio de perfusión miocárdica en reposo y con esfuerzo (Gammagrama cardíaco).

CATEGORÍAS DE FACTORES DE RIESGO	
Factores de riesgo tradicionales	Factores de riesgo no tradicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Hombres • Diabetes • Hipertensión • Tabaquismo • Dislipidemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Uremia • Anemia • Hiperfosfatemia • Hiperparatiroidismo • Calcificación coronaria • Hiperhomocisteinemia • Inflamación • Estrés Oxidativo • Hipertrofia Ventricular Izquierda

Tabla 1. Factores de riesgo tradicionales y no tradicionales para enfermedad cardiaca en pacientes en Hemodiálisis ⁴

Recientemente con el fin de optimizar la prevención, diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Mineral Ósea han sido actualizadas las guías KDIGO en 2017 obteniendo una serie de recomendaciones actualizadas en relación a los parámetros individuales ya ampliamente estudiados relacionadas al control Metabolismo Mineral Óseo como parte de los factores de riesgo cardiovascular no convencionales en este grupo de pacientes en particular; siendo el estudio de pacientes no diabéticos una opción de evaluar este riesgo no convencional cardiovascular que engloba el Hiperparatiroidismo secundario-Inflamación-Calcificaciones extra esqueléticas y así poder también evaluar a aquellos pacientes candidatos a trasplante renal⁵.

Se presenta la cohorte de pacientes con Enfermedad Renal Crónica NO DIABÉTICOS en Hemodiálisis crónica con el objetivo de encontrar una asociación con los perfiles de Enfermedad Mineral ósea descritos como de “mayor riesgo” y el hallazgo de alteraciones en el estudio de perfusión miocárdica (funcional).

Una alta proporción de evaluación cardiovascular no invasiva en pacientes con Enfermedad Renal crónica en estadio 5 ocurre en el contexto de la evaluación pre trasplante renal. En un análisis conjunto de estudios pequeños que compararon la ecocardiografía de estrés con dobutamina con la imagen de perfusión miocárdica (MPI), ambas modalidades tenían sensibilidad / especificidad moderada para detectar Enfermedad Arterial Coronaria entre los candidatos a trasplante renal. Los autores concluyeron que la ecocardiografía de estrés con dobutamina era más precisa que la MPI cuando se incluyeron todos los estudios; postulando que existe una disminución de la reserva de flujo microcirculatorio en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica que reduce la capacidad de respuesta a la vasodilatación con Imagen de perfusión

miocárdica ⁵. En comparación con este reporte Winther et al. estudiaron de forma prospectiva a 138 pacientes (43% en diálisis) sometidos a una evaluación de pre-trasplante mediante la obtención de Imagen de perfusión miocárdica, angiografía coronaria por tomografía computarizada (CCTA), calcio de la arteria coronaria (CAC) y angiografía coronaria invasiva en cada paciente. La prevalencia general de CAD obstructiva (>50% de estenosis) fue del 22%, y dos tercios de estos pacientes presentaron estenosis epicárdica proximal⁶.

Este fue el primer estudio que demostró que la sensibilidad para detectar Enfermedad Arterial Coronaria obstructiva con imágenes estructurales superaba a la evaluación funcional en esta población (93% CCTA versus 53% MPI). Sin embargo, la Imagen de perfusión Miocárdica tenía mayor especificidad para la detección de Enfermedad Arterial Obstructiva (82% versus 63% CCTA)⁶.

Uno de los objetivos primordiales para los pacientes con Enfermedad Renal Crónica en terapia sustitutiva es la detección y control de factores de riesgo cardiovascular asociados a la propia enfermedad, estos factores de riesgo cardiovasculares no convencionales se refieren en gran parte al riesgo asociado a la Enfermedad Mineral Ósea, teniendo en cuenta el alto impacto de este en el pronóstico cardiovascular de los pacientes, mayormente si son candidatos a recibir un trasplante renal. Optimizar las estrategias para detectar de forma oportuna las alteraciones cardiovasculares es prioridad para el personal médico encargado de la evaluación pronóstica del paciente en la evaluación pretrasplante, y permite así planear de una forma más objetiva el seguimiento cardiovascular y la prevención de complicaciones en pacientes como una forma de evaluar el seguimiento del su muy complejo estado inflamatorio que involucra el estatus de la enfermedad renal crónica, el estado mineral óseo y la misma terapia sustitutiva.

Los informes de metaanálisis en relación al objetivo terapéutico de los parámetros involucrados en la Enfermedad Mineral Ósea (Ca^{+2} , P, PTH) han intentado identificar además con precisión los umbrales de riesgo para estos parámetros individuales. Las guías internacionales han intentado establecer valores objetivos para parámetros individuales en un esfuerzo por proporcionar a los clínicos rangos dentro de los cuales se puedan esperar resultados óptimos.

En una gran cohorte del estudio DOPPS, se obtuvieron fenotipos de riesgo a partir de 36 posibles combinaciones del estado de la CKD-MBD (de acuerdo al valor de PTH, calcio y fósforo) y comparados con el riesgo de los objetivos “estándar” hasta ahora recomendados (PTH normal baja, fosforo normal y calcio normal); Misma medida tuvo como objetivo la categorización de pacientes de alto riesgo de eventos cardiovasculares (medidas por hospitalización por causa cardiovascular y muerte) en relación a pacientes en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis.

Entre los pacientes con riesgo intermedio de muerte, dos fenotipos muy comunes en la cohorte general (más del 25% de los sujetos) se asociaron con un riesgo de muerte significativamente mayor (31% -58%). Estos fenotipos fueron el objetivo de PTH alta- Calcio normal-Fosforo normal y PTH objetivo alto-Calcio normal-Fósforo alto. Para el punto final compuesto que incluía hospitalización cardiovascular, los fenotipos CKD-MBD mostraron asociaciones consistentes con mayor riesgo, independientemente del cuartil del riesgo basal⁷.

MARCO TEÓRICO

Los pacientes con Enfermedad Renal Crónica en hemodiálisis experimentan riesgos exagerados de mortalidad y morbilidad cardiovascular que no se explican completamente por los factores de riesgo cardiovascular convencionales. Numerosos análisis observacionales sugieren que los trastornos del metabolismo óseo y mineral, conocidos colectivamente como Trastorno mineral – óseo en ERC (CKD-MBD por sus siglas en inglés), están implicados en la patogénesis de este riesgo exagerado. Estos análisis típicamente estiman los riesgos asociados con la hormona paratiroidea (PTH), calcio y fosfato y a veces usan estos resultados para establecer la importancia relativa de cada uno como objetivo terapéutico.

La mortalidad cardiovascular anual en la población general aumenta exponencialmente con la edad, pasando de 0,01% en 30- a .1% en 80 años, por el contrario, la mortalidad cardiovascular es extraordinariamente alta incluso pacientes jóvenes en hemodiálisis, con sólo un modesto aumento del riesgo relacionado con la edad. Notablemente, la mortalidad cardiovascular anual en un paciente de 40 años de edad en hemodiálisis es comparable con la mortalidad observada en un adulto de 80 años de edad en la población general. Por lo tanto, la reducción de la alta tasa de mortalidad en pacientes en diálisis requerirá esfuerzos concertados para disminuir la mortalidad cardiovascular.

Aunque existen numerosos reportes de estudios transversales sobre niveles séricos de calcio, fósforo y PTH en la población con ERC 5D, el estudio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) proporciona la mejor visión global de la prevalencia de trastornos del calcio (corregidos por albúmina) fósforo y PTH ^{8, 9, 10}. El estudio DOPPS ha analizado la asociación entre el logro de las metas de las guías de práctica clínica en diálisis y el pronóstico de los pacientes. En estos estudios, el logro de las metas recomendadas para la dosis de diálisis, anemia, presión arterial, nutrición y metabolismo mineral óseo se han asociado con unas menores tasas de mortalidad ¹⁰⁻¹⁵. Sin embargo, la mayoría de los pacientes en hemodiálisis que se incluyeron provenían de países desarrollados.

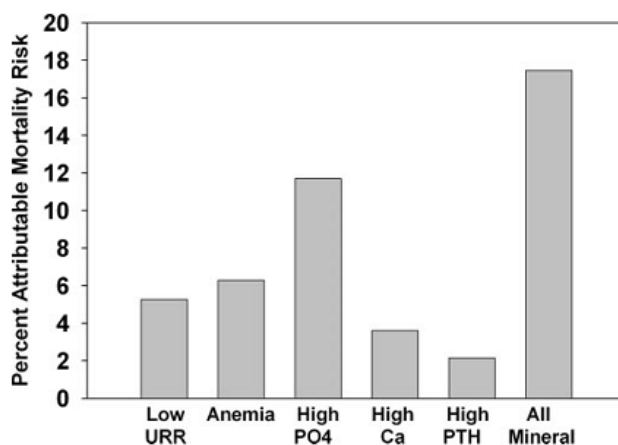


Fig. 2 Resultados del estudio DOPPS (correlación entre mortalidad y parámetros asociados en pacientes con ERC)

La detección de las alteraciones bioquímicas del metabolismo mineral es esencial en el diagnóstico de EMO asociado a ERC. Estas alteraciones suelen presentarse a partir del estadio 3 de la ERC. Por esta razón, se recomienda iniciar la determinación de los niveles séricos de calcio, fósforo, PTH intacta (PTHi) y Fosfatasa alcalina (FA) cuando la TFG es < 60 ml/min¹⁹. Sin embargo, la severidad y velocidad de progresión de las alteraciones bioquímicas del metabolismo mineral es muy variable, por lo que la frecuencia de medición debe estar guiada por la presencia, duración y magnitud de las alteraciones encontradas, así como por el grado y progresión de la ERC y el uso de medicamentos concomitantes 1, 28, 29. En aquellos pacientes que estén recibiendo tratamiento para EMO y en quienes se han detectado alteraciones bioquímicas es razonable hacer mediciones más frecuentes para monitorizar las tendencias y evaluar la eficacia del tratamiento y los efectos secundarios²⁹.

El diagnóstico de la EMO asociada a la ERC incluye la medición de parámetros séricos de laboratorio: calcio (idealmente calcio ionizado, pero más frecuentemente calcio total, posiblemente corregida para la albúmina), fósforo y PTH ^{7, 18, 19}. En algunas situaciones la medición de la FA (total ó específica de hueso) y bicarbonato pueden ser de utilidad ^{7, 18, 19}. En pacientes con ERC 3-5D se sugiere medir los niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D [25(OH)D] (calcidiol) y repetirlos dependiendo del valor basal y las intervenciones terapéuticas ^{7, 18, 19}.

Por último, recomienda que los médicos sean informados de la metodología y los cambios en las técnicas, tipo de muestra (plasma o suero) y procesamiento utilizado por los laboratorios en las determinaciones bioquímicas en los TMO-ERC 3-5D, a fin de lograr una interpretación adecuada de los resultados ²⁹.

Frecuencias sugeridas de medición de calcio, fósforo y PTH de acuerdo al estadio ERC. Guías KDIGO*, SEN‡, SLANH€				
	ERC estadio 3 progresiva	ERC estadio 4	ERC estadio 5 y 5D	ERC 1-5T
Calcio y fósforo	6-12 meses* c/ revisión‡ c/ 6-12 meses€	3-6 meses* c/ revisión‡ c/ 3-6 meses€	1-3 meses* Mensual‡ c/ 1-3 meses€	c/ revisión‡
PTH‡ y fosfatasa alcalina*	Nivel basal* c/ 2 revisiones‡ c/ 12 meses€	6-12 meses* c/2 revisiones‡ c/ 6-12 meses€	3-6 meses* Bimensual‡ c/ 3-6 meses€	Anual. Si la PTH‡ está elevada (mínimo semestral)
Calcidiol	Nivel basal* Semestral/Anual‡ c/ 12 meses€	Nivel basal* Semestral/Anual‡ c/ 12 meses€	Nivel basal* Semestral/Anual‡ c/ 12 meses€	Semestral/Anual‡

ERC: Enfermedad renal crónica, PTH: hormona paratiroidea* Guía Kidney Disease Improving Global Outcomes, † Guía Sociedad Española de Nefrología, €Guía de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. (Adaptado de las referencias 18, 19, 20)

Tabla 2. Frecuencias sugeridas de medición de calcio, fósforo y PTH de acuerdo al estadio ERC. Guías KDIGO*, SEN†, SLANHE€

Calcio y fósforo

Los niveles de calcio y fósforo tienen poca capacidad predictiva de la enfermedad ósea subyacente y son frecuentemente normales porque existe una elevación de los niveles de PTH. Sin embargo, su determinación periódica, junto a la PTH, es decisiva para el tratamiento del paciente. Se ha recomendado que la extracción en los pacientes en hemodiálisis debería homogeneizarse y realizarse en el período largo, es decir, a principios de semana. Puede ser necesaria una mayor frecuencia de monitorización de los niveles de Ca^{+2} y P en pacientes bajo tratamiento con calcimiméticos o con derivados de la vitamina D, tanto metabolitos activos como análogos o AsVDR, especialmente en etapas de titulación de dosis ^{7,17,18}.

Calcio

Es importante recordar que la concentración de calcio sérico refleja pobremente el calcio corporal total. El compartimiento extracelular solo contiene el 1 % del calcio corporal total; el restante se almacena en los huesos. El calcio sérico ionizado, generalmente 40-50 % del calcio sérico total, es fisiológicamente activo, mientras que el calcio no ionizado está enlazado a la albúmina o aniones como el citrato, bicarbonato y fosfato, siendo por ello fisiológicamente inactivo. En individuos sanos, el calcio sérico está rígidamente controlado dentro de un rango estrecho, por lo general 8.5-10.0 o 10.5 mg/dl (2.1-2.5 o 2.6mmol/l), con algunas, aunque mínimas, variaciones diurnas ^{7, 18, 19}.

De manera ideal, debe usarse el calcio iónico, pero hay problemas de procesado y coste para su uso sistemático. Muchos autores sugieren abandonar la práctica de ajustar los valores de calcio por la albúmina sérica ($\text{Ca total corregido (mg/dl)} = \text{Ca total (mg/dl)} + 0,8 [4 - \text{albúmina (g/dl)}]$), ya que, salvo en condiciones especiales (hipoalbuminemia o hipoproteinemia), puede llevar a una toma de decisiones errónea y potencialmente peligrosa sobre la medicación del paciente. Por tales motivos, las guías de SLANH consideran razonable no utilizar las fórmulas disponibles de corrección del calcio sérico sino insistir en mejorar las condiciones de determinación del calcio total y, siempre que sea posible, utilizar las determinaciones del calcio ionizado ^{7, 18, 19}.

Fósforo

El fósforo inorgánico es crítico para numerosas funciones fisiológicas normales, incluyendo desarrollo esquelético, metabolismo mineral, contenido y función de los fosfolípidos en la membrana celular, comunicación celular, agregación de plaquetas y transferencia de energía a través del metabolismo mitocondrial. Debido a su importancia, el organismo mantiene las concentraciones séricas entre 2.5-4.5 mg/dl (0.81-1.45 mmol/l). Los términos fósforo y fosfato se usan con frecuencia de manera indistinta, pero, estrictamente hablando, el término fosfato significa la suma de dos iones inorgánicos que existen fisiológicamente en el suero y en otros

fluidos corporales: el hidrógeno fosfato y el dihidrógeno fosfato. Sin embargo, la mayor parte de los laboratorios reporta como fósforo este componente inorgánico medible. A diferencia del calcio, un componente importante del fósforo es intracelular, y factores como el pH y la glucosa pueden causar desplazamientos de iones fosfatos hacia adentro y afuera de las células, y como consecuencia pueden alterar la concentración sérica sin por ello cambiar el fósforo corporal total^{18, 19}.

El fósforo se mide rutinariamente en laboratorios clínicos en equipos automatizados usando métodos colorimétricos y estándares de control de calidad. De esta manera, el ensayo es, generalmente, preciso y reproducible. La hemólisis durante la recolección de la muestra produce niveles falsamente elevados de fósforo. La determinación del fósforo es generalmente válida y reproducible, pero podría verse afectada por variaciones diurnas normales y posprandiales. Una vez más, las tendencias a aumento o disminución progresiva podrían ser más exactas que pequeñas variaciones en los valores individuales^{18, 19}.

Producto Calcio/ Fósforo

En cuanto al producto Ca x P, actualmente se considera que su utilidad es limitada en la práctica clínica, pues su valor es determinado principalmente por el fósforo sérico y por lo general no brinda información adicional a la proporcionada por los valores individuales de sus dos componentes^{18, 19}. Además, existen múltiples situaciones en las que un producto Ca x P normal se asocia con eventos clínicos adversos y viceversa^{21, 22}.

Hormona paratiroidea

Los valores séricos de PTHi (PTH intacta, rango normal 10-65 pg/ml con el desaparecido kit clásico Allegro de Nichols) medidos por inmunoradiometría o inmunoquimioluminiscencia, son el parámetro bioquímico que mejor se correlaciona con las lesiones histológicas de HPT2, especialmente con la actividad osteoblástica. Por esta razón, los niveles de PTH (en relación con los de calcio y fósforo) son considerados un buen marcador (al menos el mejor del que se dispone) de la enfermedad ósea subyacente, evitándose así la necesidad de recurrir a la biopsia ósea diagnóstica en la mayoría de las situaciones^{7, 18, 19, 20}.

Niveles de PTHi >450-500 pg/ml (o equivalentes) son indicativos de enfermedad ósea de alto remodelado, concretamente la osteítis fibrosa o forma mixta, y excluyen prácticamente la enfermedad de bajo remodelado con una elevada especificidad¹⁹. Niveles de PTHi <100-120 pg/ml (o equivalentes) se asocian con enfermedad ósea de bajo remodelado (forma adinámica u osteomalacia), con un valor predictivo cercano al 90%¹⁹. No se ha establecido una asociación entre niveles de PTH y lesiones cardiovasculares. Niveles relativamente más elevados o más bajos de PTH se han correlacionado con mayor riesgo de mortalidad, especialmente cardiovascular, aunque no hay un rango definitivamente establecido. Sin embargo, el recambio óseo bajo parece asociarse con mayor grado de calcificaciones vasculares.

Los niveles de PTH deben medirse, en estadios 3-4, cada 6-12 meses en función del valor basal y del grado de progresión de la ERC; aunque no se vaya a modificar el tratamiento es conveniente

conocer la velocidad de aumento de la PTH para tomar medidas en casos extremos ^{18, 19, 20}. En estadio 5 (incluyendo 5D) cada 3-6 meses según recomiendan las guías KDIGO, SLANH y SEN. Puede ser necesaria una mayor frecuencia en pacientes bajo tratamiento, especialmente en etapa de titulación de dosis para analizar eficacia y efectos secundarios, así como para detectar o establecer tendencias (esto es aplicable a ERC 3-4) ^{18, 19, 20}. Por último es importante resaltar que más que tratar valores individuales de calcio, fósforo o PTH aislados, deberíamos tener en cuenta las tendencias evolutivas más que datos aislados, que pueden ser puntualmente discordantes, así como su consideración conjunta y con los otros parámetros del complejo CKD-MBD (calcificación vascular, etc.) ^{18, 19, 20}.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Características de la muestra:

Este estudio incluyó una cohorte de 38 pacientes con enfermedad renal crónica tratados con hemodiálisis tratados en el servicio de Nefrología entre Noviembre del 2014- a Noviembre 2016 del CMN 20 de Noviembre con al menos 2 años de seguimiento de Enfermedad Mineral Ósea no diabéticos, candidatos a trasplante renal en quienes como protocolo de valoración cardiovascular pre trasplante se realizó Estudio de perfusión miocárdica (Gammagrama cardiaco).

Criterios de inclusión:

Pacientes hombres y mujeres entre 20 y 80 años de edad con Enfermedad Renal Crónica sin diabetes con tratamiento sustitutivo renal de al menos 5 años (hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal) atendidos en Centro Médico Nacional 20 de Noviembre entre Noviembre del 2014 a Noviembre del con expediente de interés completo (registro de valores de PTH, Ca^{+2} , P en suero durante 1 año previo al gamagrama cardiaco y resultado de gamagrama cardiaco).

Criterios de exclusión

Pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica, menores de 20 años y mayores de 80 años, con diagnóstico previo de cardiopatía Isquémica, sintomatología relacionada a cardiopatía isquémica o expediente de interés incompleto.

Tratamiento de la información:

Se calculó la media aritmética de los valores séricos de PTH, Ca^{+2} y P de 12 muestras diferentes colectadas con 1 mes de separación entre cada muestra durante el año previo a la realización del estudio de perfusión miocárdica en cada paciente.

La media obtenida se utilizó en 2 metodologías distintas:

1) **Asociación de variables de manera independiente:** Se evaluó si de manera individual y aislada los valores de PTH, Ca^{+2} y P se relacionaron con las alteraciones en la perfusión miocárdica. Para lo cual se realizó prueba de χ^2 con cada una de las variables correlacionándolas con las alteraciones en la perfusión miocárdica encontradas en el Estudio de perfusión miocárdica.

2) **Formación de fenotipos:** Se utilizó para clasificar a cada paciente de acuerdo al perfil del trastorno mineral óseo, de acuerdo a la última guía internacional KDIGO 2017 para objetivos de parámetros individuales de Trastorno Mineral Óseo como sigue:

Parámetro	Bajo	Objetivo bajo	Normal	Objetivo alto	Alto
Fosforo (mg/dl)	<3.5 mg/dl		3.5-5.5 mg/dl		>5.5 mg/ dl
Calcio (mg/dl)	<8.4 mg/dl		8.4-10.2 mg/dl		>10.2 mg/ dl
PTH (pg/ml)	<130 pg/ ml	130-300 pg/ml		301-585 pg/ml	>585pg/ml

Tabla 3. Valores de referencia de guía internacional KDIGO 2017 para objetivos de parámetros individuales de Trastorno Mineral Óseo como sigue:

Las combinaciones entre estos valores se utilizaron para asignarle un fenotipo en cada paciente, encontrando 20 fenotipos diferentes en la población de estudio.

Posteriormente se analizaron las frecuencias absolutas y relativas (%) de cada fenotipo de presentar perfusión miocárdica normal e isquemia leve/isquemia moderada/ infarto.

Se compararon los fenotipos de con el más alto porcentaje de infartos, isquemia con los grupos de riesgo descritos por Block et al, 2013 [6].

RESULTADOS

Para identificar los patrones de riesgo de disminución de perfusión miocárdica, primero se analizó que porcentaje del total de los pacientes presentaron alteraciones en el gammagrama (FIG.3). En la siguiente imagen se muestra como el 61% de nuestra población presentan una perfusión miocárdica normal y el 39% presenta alteraciones como isquemia leve, moderada o infarto.

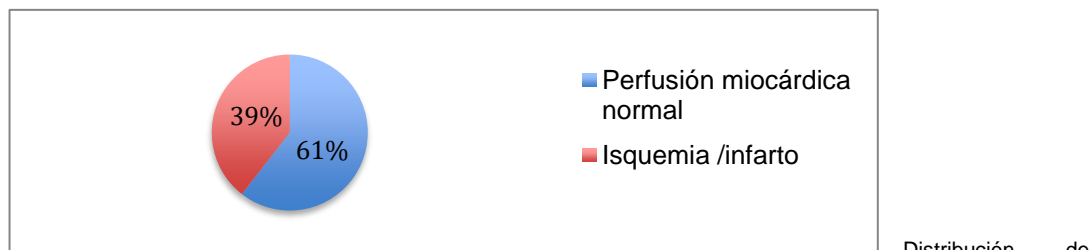


FIG.3. Distribución de perfusión miocárdica en población de estudio según reporte de gammagrama cardiaco(n=38).

Posteriormente se calculó el porcentaje de pacientes con alteraciones en la perfusión miocárdica que además presentaban de manera independiente niveles altos de Ca^{+2} , P y PTH y bajos de PTH

Asociación de variables de manera independiente:

Se relacionó el porcentaje de pacientes que presentan valores de PTH normal (objetivo bajo y alto), PTH alta y baja, Ca^{+2} alto, normal y bajo; P alto normal y bajo con el resultado del gammagrama cardiaco.

PTH.

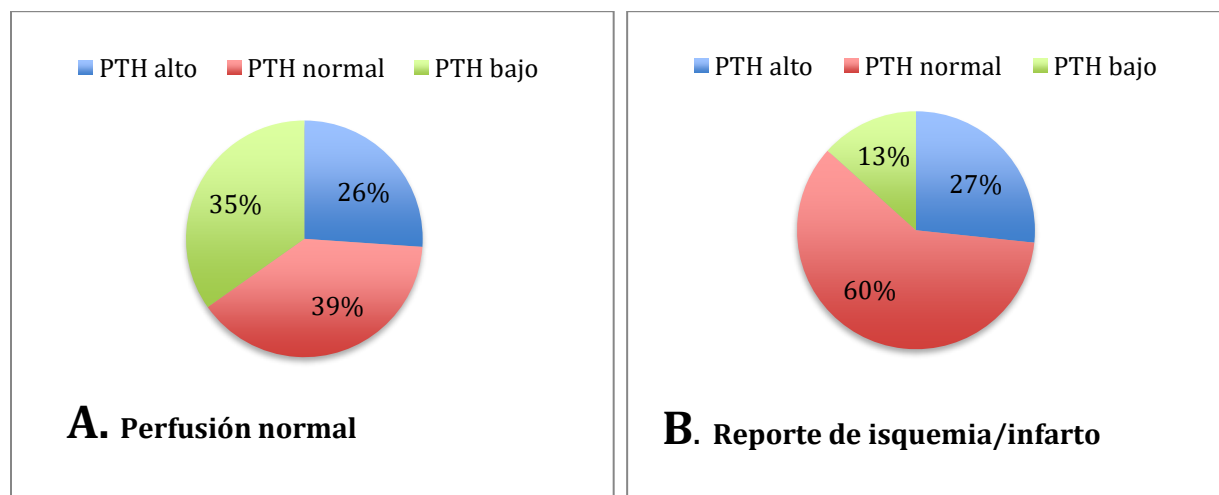


FIG. 4 **A.** muestra el 61% de la población total con perfusión normal y la distribución de los valores de PTH. **B.** Muestra el 39% de la población con reporte de isquemia/ infarto y la distribución de los valores de PTH.

Podemos observar que tanto la población que presenta perfusión normal como la que presenta isquemia/ infarto presentan un mayor número de pacientes con valores de PTH normal. Sin embargo, al realizar la prueba estadística χ^2 con $p < 0.05$ de confianza, se encontró que no hay una asociación entre los cambios de valores de PTH altos o bajos con isquemia / infarto.

Ca⁺²

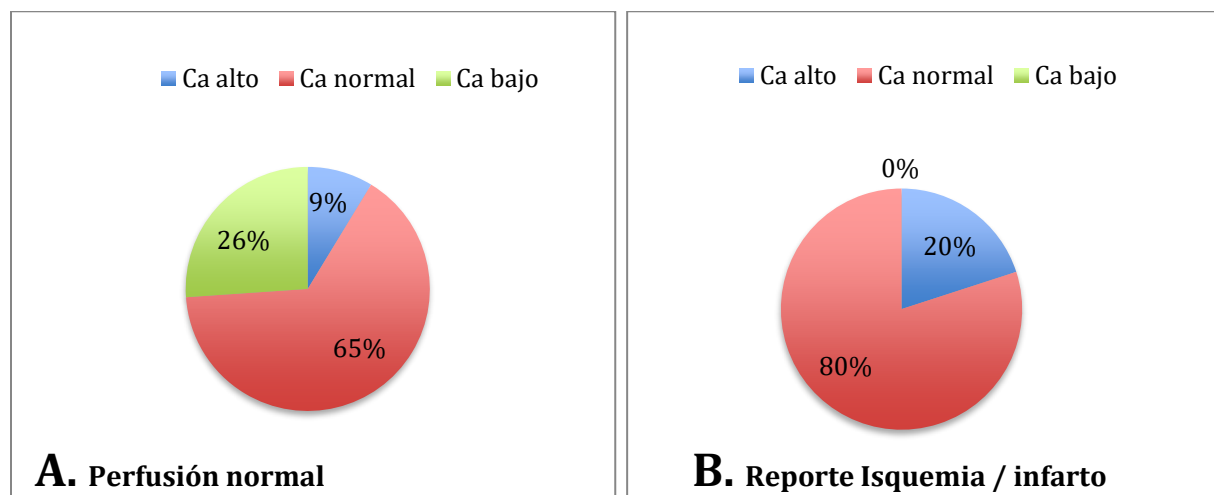


FIG. 5 **A.** muestra el 61% de la población total con perfusión normal y la distribución de los valores de Ca⁺². **B.** Muestra el 39% de la población con reporte de isquemia/ infarto y la distribución de los valores de Ca⁺².

Podemos observar que tanto la población que presenta perfusión normal como la que presenta isquemia/ infarto presentan un mayor número de pacientes con valores de Ca⁺² normal, además no existen pacientes con valores de Ca⁺² bajo con isquemia /infarto. Al realizar la prueba estadística χ^2 con ($P < 0.05$) se encontró que existe una asociación estadísticamente significativa entre los cambios de valores de Ca⁺² con isquemia / infarto. *El presentar valores de Ca⁺² por debajo de los normales disminuye la incidencia de isquemia infarto.*

Fosfato.

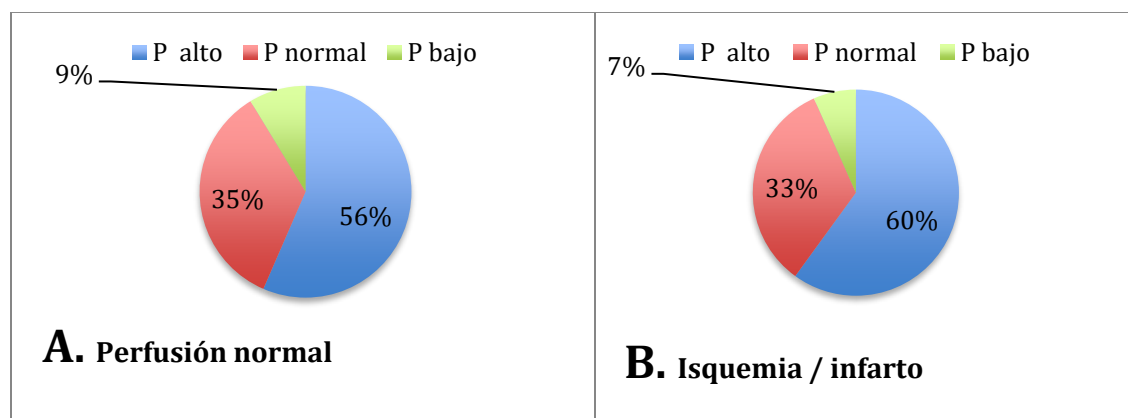


FIG. 6 **A.** muestra el 61% de la población total con perfusión normal y la distribución de los valores de P. **B.** Muestra el 39% de la población con reporte de isquemia/ infarto y la distribución de los valores de P.

Podemos observar que la población que presentan perfusión normal como la que presenta isquemia/ infarto presentan un mayor número de pacientes con valores de P alto. Al realizar la prueba estadística χ^2 con 0.05 de confianza, se encontró que no existe una asociación entre los cambios de valores de P altos e isquemia / infarto.

Conclusión de primera metodología:

Se puede concluir que la única variable que de manera independiente puede interpretarse como un factor cardioprotector que disminuye el riesgo a presentar alteraciones en la perfusión cardiaca es mantener valores de calcio por debajo de los normales. El resto de las variables, no puede considerarse por sí mismas un criterio de bajo riesgo.

Conformación de fenotipos:

Para la conformación de fenotipos, se llevó a cabo la clasificación de los pacientes en 36 categorías diferentes que corresponden al número de combinaciones posibles entre los diferentes valores de PTH, Ca^{+2} y P encontrando en la población analizada se 20 fenotipos diferentes (FIG. 7).

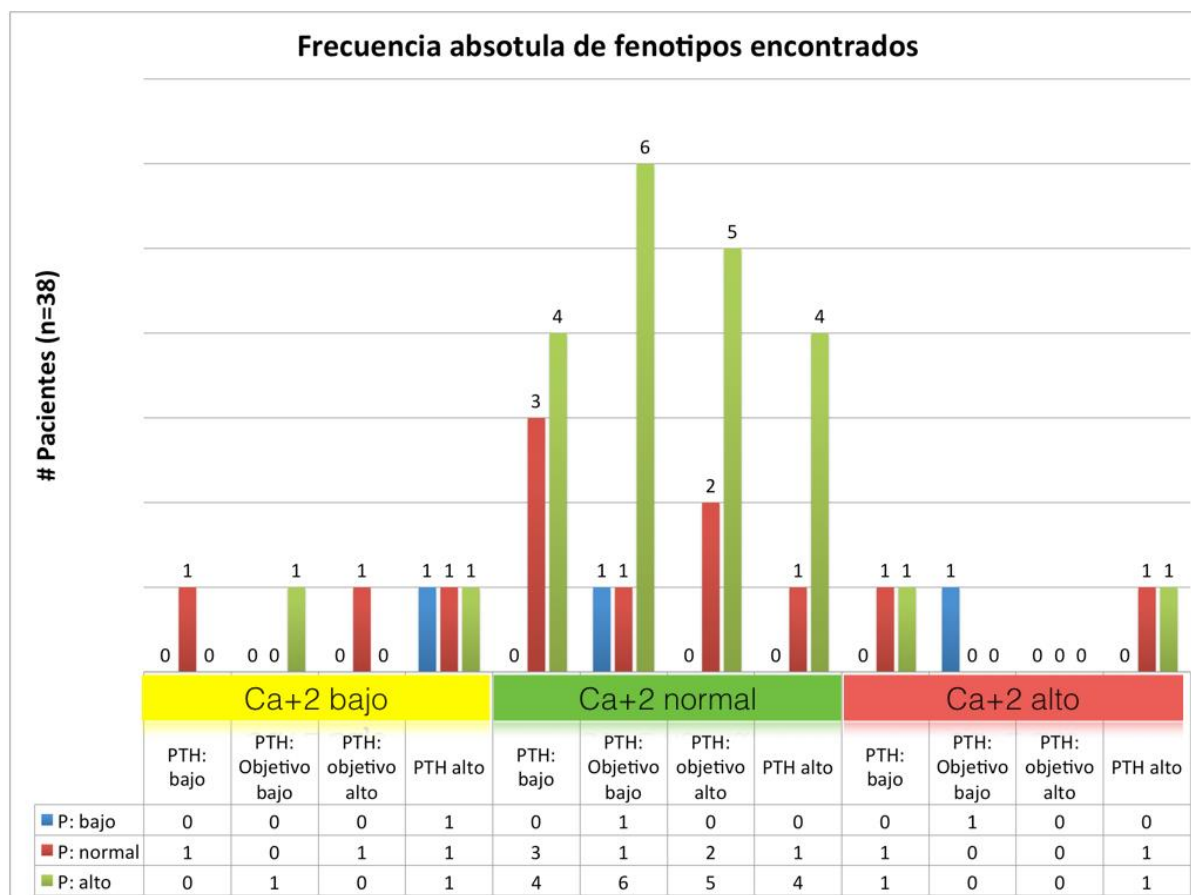


Fig 7: Indica el número de pacientes con cada uno de los fenotipos posibles alternando los valores de Ca^{+2} (bajo, normal, alto), P (bajo, normal, alto) y PTH (bajo, objetivo bajo, objetivo alto, alto).

Posterior a la asignación de fenotipos, cada fenotipo se correlacionó con su respectivo reporte del Gammagrama cardiaco (sea perfusión miocárdica normal o isquemia leve o moderada o infarto).

En la siguiente imagen se muestran los fenotipos que presentaron una perfusión miocárdica normal, y el número de pacientes que presentó este fenotipo.

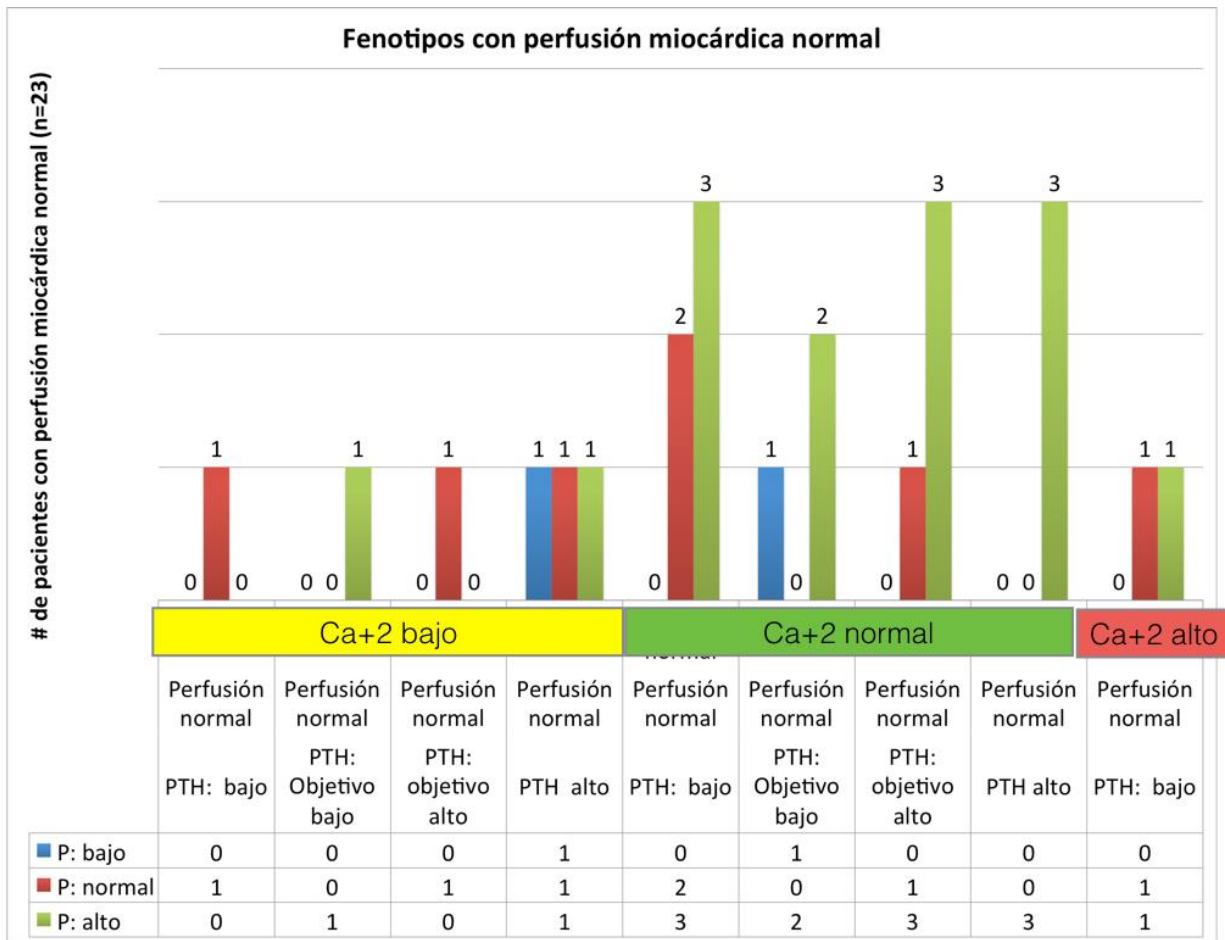


Fig. 8. Frecuencia de los fenotipos con perfusión miocárdica normal (n=23).

En la siguiente imagen se muestran los fenotipos que presentaron reportes en gammagrama con isquemia / infarto y el número de pacientes que presentó este fenotipo.

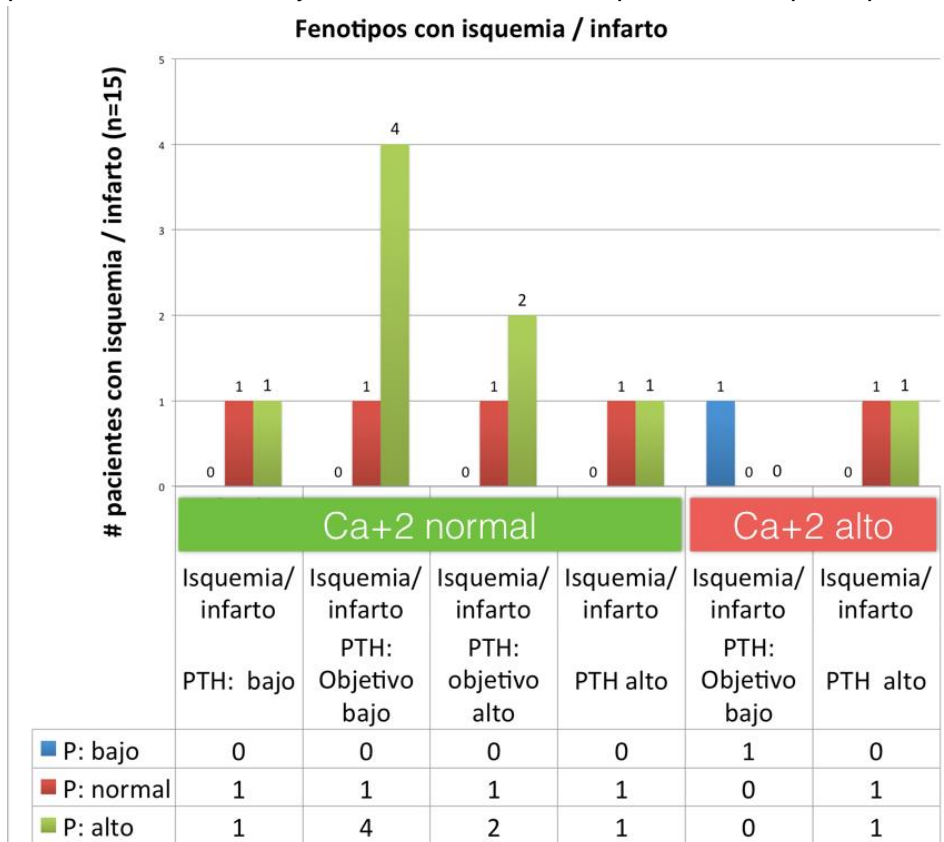


Fig.9. Frecuencia de los fenotipos con isquemia / infarto (n=15).

Una vez que estadificamos los fenotipos de más alto y menor riesgo en nuestra población, se compraron con las reportadas en la bibliografía.

Block, *et al*; 2013 menciona que existen 3 fenotipos encontrados de manera frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica y enfermedad mineral ósea que representan un riesgo alto riesgo de presentar hospitalizaciones o bien la muerte, y otros 5 fenotipos que a pesar de que no se encuentran tan frecuentemente encontrados en los pacientes se asocian fuertemente a presentar muerte (del 15 al 47%). Los fenotipos se describen en la siguiente figura.

Fenotipos de alto riesgo de presentar hospitalización y muerte Block, <i>et al</i> ; 2013							
Ca+2 normal	Ca+2 normal	Ca+2 normal	Ca+2 alto	Ca+2 alto	Ca+2 alto	Ca+2 alto	Ca+2 alto
PTH objetivo alto	PTH objetivo alto	PTH alta	PTH objetivo bajo	PTH objetivo alto	PTH objetivo alto	PTH alta	PTH alta

P normal	P alto	P alto	P alto	P normal	P alto	P normal	P alto
----------	--------	--------	--------	----------	--------	----------	--------

Tabla 4. Con amarillo se muestran los fenotipos de alto riesgo de presentar hospitalización o muerte en pacientes con ERC/EMO mas frecuentes. Con azul se muestran los fenotipo de mayor riesgo de producir la muerte en pacientes con ERC/EMO aunque no son tan frecuentes (Block, *et al*; 2013).

Frecuencia de fenotipos de Block en población de estudio (n=15)					
	Ca+2 normal	Ca+2 normal	Ca+2 normal	Ca+2 alto	Ca+2 alto
	PTH objetivo alto	PTH objetivo alto	PTH alta	PTH alta	PTH alta
	P normal	P alto	P alto	P normal	P alto
Pacientes con isquemia/ infarto	1	2	1	1	1

Tabla 5 Frecuencia absoluta de pacientes que presentan isquemia infarto descritos por Block, *et al*; 2013.

En la tabla anterior podemos observar que el 40% de la población que presentó isquemia, infarto coincide con los fenotipos descritos por Block, *et al*; 2013. Sin embargo, en nuestra población se encontró un nuevo fenotipo que presenta un alto riesgo para los pacientes. El fenotipo encontrado es Ca⁺² normal, PTH objetivo bajo y P alto que correspondió al 26% de la población. Sin embargo, al realizar la prueba de hipótesis para ver si estadísticamente los 6 fenotipos totales (los propuesto por Block o el nuestro) con una significancia de p<0.05 se asocian a isquemia o infarto, se encontró que no existe asociación con los resultados.

Conclusiones de la metodología 2:

Los criterios de Block nos ayudan a localizar una gran cantidad de pacientes con fenotipos de alto riesgo que pueden presentar complicaciones como isquemia e infarto. Los fenotipos que nos permiten abarcar al 66% de la población con isquemia o infarto son los siguientes:

Ca+2 normal	Ca+2 normal	Ca+2 normal	Ca+2 normal	Ca+2 alto	Ca+2 alto
PTH objetivo bajo	PTH objetivo alto	PTH objetivo alto	PTH alta	PTH alta	PTH alta
Palto	P normal	P alto	P alto	P normal	P alto

Tabla 6: Fenotipos de mas alto riesgo en la población analizada

Estos fenotipos pueden ayudarnos a identificar los pacientes que presentan más riesgo a presentar alteraciones en la perfusión miocárdica para el manejo y seguimiento de sus

complicaciones; Sin embargo, los resultados de estas pruebas están influenciados por la ingesta de alimentos, la adherencia y el momento de la ingesta de fármaco y las modificaciones dietéticas, las diferencias en los métodos de ensayo y su coeficiente de variación intra-ensayo (CV), y también por el intervalo de la última diálisis en pacientes CKD G5D. Además, recientemente se ha sugerido que estos marcadores experimentan cambios diurnos significativos incluso en pacientes con ERC3. Por lo tanto, la decisión debe basarse no en un solo resultado, sino más bien en las tendencias de los resultados en serie.

Este análisis identificó una amplia gama de fenotipos CKD-MBD, calcio y PTH categorizados en categorías mutuamente excluyentes de niveles bajos, medios y altos utilizando los objetivos de la Guía de Calidad de Resultados de Enfermedades Renales (KDOQI) / KDIGO anteriores, ilustrando además importantes interacciones potenciales entre componentes de CKD-MBD en términos de predicción de riesgo para la muerte o eventos cardiovasculares. Este análisis, sin embargo, no proporcionó una guía para el tratamiento, porque se desconoce si el cambio de "clases de riesgo" es paralelo a los cambios en la incidencia de complicaciones o la mortalidad en el tiempo, además, se necesita una mayor cantidad de muestra para que los resultados puedan ser extrapolados a la población nuestra población general.

DISCUSIÓN

Uno de los objetivos primordiales para los pacientes con Enfermedad Renal Crónica en terapia sustitutiva es la estadificación y seguimiento cardiovascular para lograr detección oportuna y control de complicaciones. Siendo uno de los principales factores no convencionales la repercusión del trastorno mineral óseo en el contexto de prevención secundaria del riesgo cardiovascular que per se prevén las alteraciones metabólicas asociadas al estadio del padecimiento en pacientes candidatos a recibir trasplante renal.

Evaluar el riesgo cardiovascular de un paciente en hemodiálisis mediante el control de la Enfermedad mineral ósea es prioridad para el manejo y seguimiento de sus complicaciones; esto ha permitido crear estrategias para detectar al grupo de mayor riesgo realizando Perfiles naturales del “estatus mineral Oseo” y así clasificar a pacientes de alto riesgo en base al análisis de los parámetros involucrados (Ca^{+2} , P, PTH) conociendo las limitantes del control individual estos que forman parte de los factores de riesgo cardiovascular no convencionales alrededor del paciente con enfermedad renal crónica en hemodiálisis.

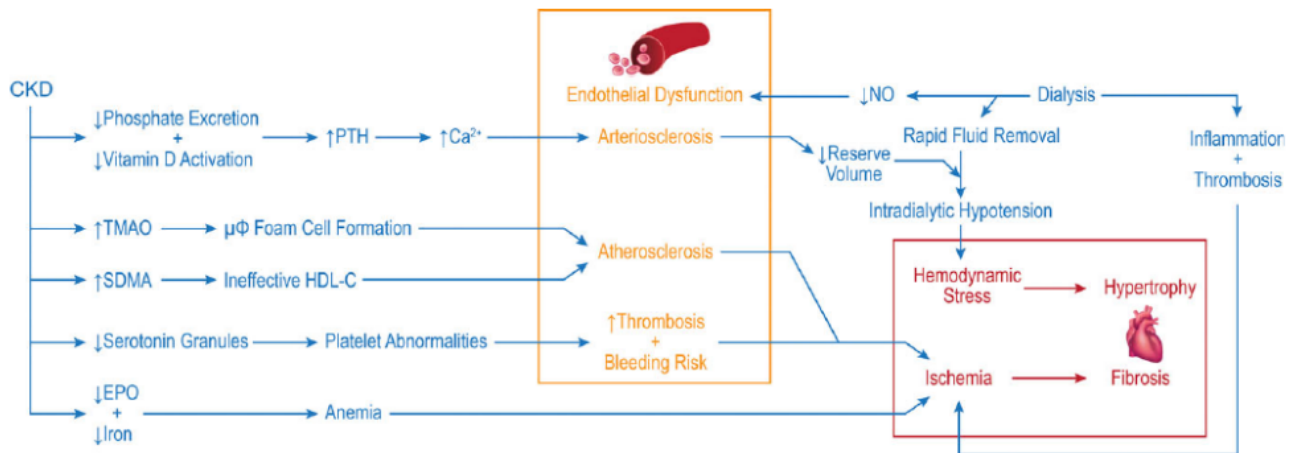
Utilizar los resultados de modelos estadísticos para hacer inferencias relacionando los parámetros de laboratorio para el control de CKD-MBD con eventos mórbidos puede tener limitaciones. En casi todos los informes, los modelos estadísticos estiman los efectos de estos parámetros de forma independiente a través de la inclusión de los otros como covariables. Este proceso puede conducir a un exceso de ajuste el efecto de un parámetro sobre el riesgo de un evento clínico, es decir mediado por su efecto sobre el aumento o la disminución de los niveles de otro parámetro incluido en el modelo (por ejemplo, si el riesgo de PTH Alta es mediado en parte a través de un efecto tener el Fosforo Alto). Por lo tanto, aunque es tentador (y común) intentar estimar los riesgos asociados con cada parámetro individualmente, este ajuste estadístico resultante puede oscurecer tanto las interrelaciones biológicas como los efectos del tratamiento terapéutico. Aunado a tener pacientes con Enfermedad renal Crónica en estadio 5D en tratamiento sustitutivo en este caso con hemodiálisis crónica y candidatos a trasplante renal, eligiendo a población diabética como uno de los principales factores de riesgo asociados que pudiera interferir en resultados²⁴.

De acuerdo a la Guía para diagnóstico y tratamiento de Enfermedad Mineral ósea las concentraciones séricas de fosfato, calcio y PTH se miden rutinariamente en pacientes con ERC, y las decisiones clínicas se toman a menudo basándose en estos valores. Sin embargo, los resultados de estas pruebas están influenciados por la ingesta de alimentos, la adherencia y el momento de la ingesta de fármaco y las modificaciones dietéticas, las diferencias en los métodos de ensayo y su coeficiente de variación intra-ensayo (CV), y también por el intervalo de la última diálisis en pacientes CKD G5D. Además, recientemente se ha sugerido que estos marcadores experimentan cambios diurnos significativos incluso en pacientes con ERC3. Por lo tanto, la decisión debe basarse no en un solo resultado, sino más bien en las tendencias de los resultados en serie. Este análisis identificó una amplia gama de fenotipos CKD-MBD, calcio y PTH categorizados en categorías mutuamente excluyentes de niveles bajos, medios y altos utilizando los objetivos de la Guía de Calidad de Resultados de Enfermedades Renales (KDOQI) / KDIGO

anteriores, ilustrando además importantes interacciones potenciales entre componentes de CKD-MBD en términos de predicción de riesgo para la muerte o eventos cardiovasculares. Este análisis, sin embargo, no proporcionó una guía para el tratamiento, porque se desconoce si el cambio de "clases de riesgo" es paralelo a los cambios en la incidencia de complicaciones o la mortalidad en el tiempo ²⁴.

Además del metabolismo mineral óseo existen otros factores bien establecidos en relación al tipo de terapia de sustitución renal (TSR), ya sea hemodiálisis, diálisis peritoneal, Hemodiafiltración en línea y el mismo trasplante renal que conllevan mayor riesgo cardiovascular, además otros factores identificados son la anemia, función renal residual, carbamilación por acumulación de productos nitrogenados, vasculopatía por urea además de daño miocárdico relacionado al tratamiento sustitutivo.

La disfunción cardiovascular puede deberse a una miríada de factores que se originan en la propia patología de la enfermedad y a efectos inadvertidos de la TSR. Se necesita una investigación adicional de las terapias farmacológicas cardiovasculares específicamente dentro de la población de diálisis para tomar decisiones clínicas basadas en la evidencia para mitigar las Enfermedades Cardiovasculares en esta población de alto riesgo. Los avances adicionales en la tecnología de diálisis también pueden brindar una oportunidad para prevenir las complicaciones de enfermedades cardiovasculares del tratamiento de diálisis²⁵.



CONCLUSIONES

La enfermedad cardiovascular es altamente prevalente en pacientes que con enfermedad renal crónica y aun mayor en pacientes en terapia de sustitución renal; esta disfunción cardiovascular puede deberse a una gran cantidad de factores que se originan en la patología de la enfermedad en sí y en los efectos inadvertidos de la terapia de reemplazo renal.

En el intento de detectar grupos de mayor riesgo cardiovascular, al igual como se intenta con el advenimiento de nuevos biomarcadores; se realizó el presente trabajo identificando perfiles de riesgo llamados “fenotipos” que permitan intervenir, identificando los de mayor riesgo cardiovascular y que nos permita tomar las mejores decisiones clínicas a nuestro alcance para así brindar una mejor calidad de vida de nuestros pacientes; desde la decisión de elegir la mejor modalidad de terapia de sustitución renal, hasta evaluar el mejor candidato a recibir un trasplante renal. En el presente trabajo correlacionamos estos fenotipos (perfiles de riesgo) con el hallazgo de isquemia miocárdica silente/ y/o infarto detectado a través del estudio de gammagrafía cardiaca con estrés, misma que ha demostrado tener alta especificidad para la detección de enfermedad arterial coronaria como parte de las calcificaciones extraesqueleticas relacionadas a la enfermedad.

Es claro como en los fenotipos de riesgo encontrados en nuestros pacientes y los hallazgos patológicos en la gammagrafía cardiaca (isquemia/infarto) están involucrados factores como la ya conocida relación de hiperfosfatemia, elevación de PTH sérica, al aumento de riesgo cardiovascular y a la aparición de calcificaciones vasculares periféricas; es interesante encontrar además la correlación positiva entre niveles de calcio altos y hallazgo de infarto/isquemia en el gammagrama cardiaco y así enfatizar en la recomendación de grupos de expertos que el adecuado control de calcio sérico a un nivel normal bajo podría ser la estrategia inicial que se deba utilizar como objetivo de tratamiento durante el seguimiento estricto del control del metabolismo mineral óseo en estos pacientes y que a pesar de encontrarse en “rango normal” generen consecuencias clínicas tan relevantes como el infarto/isquemia silentes, no digamos los pacientes con hipercalcemia crónica; y así poder concluir que un valor en rango normal-bajo (7.5-8.5 mg/dl) sea el nuevo “valor objetivo” a seguir en esta etapa de la enfermedad.

Es de destacar que con el advenimiento de estos fenotipos de riesgo, se han logrado hacer trabajos logrando tener una mejor visión del pronóstico de las enfermedades más prevalentes en nuestros tiempos (incluyendo SIRA en COVID 19) y así detectar a tiempo objetivos de intervención para mejorar su pronóstico y tratamiento; y es así que en nuestro trabajo intentamos estratificar a través del metabolismo mineral óseo el riesgo cardiovascular de cada paciente y intentando evitar estos “fenotipos” de riesgo a través de intervenciones clínicas, farmacológicas cardiovasculares, control estricto de valores objetivo del metabolismo mineral óseo y así basadas en evidencia lograr mitigar las complicaciones cardiovasculares en esta población de alto riesgo. Sin duda se necesitan estudios en grupos mas grandes y población mas homogénea, quizás agregando nuevos biomarcadores para la mejor correlación clinicopatológica.

Por ultimo y no dejando a un lado la situación de pandemia actual por COVID19, en países como México se han pausado o enlentecido los programas de trasplante renal y de igual forma los

protocolos de recepción/donación del mismo, es interesante poder ayudar a priorizar a través del estatus adecuado de riesgo cardiovascular a nuestros receptores y así intentar mejorar la supervivencia del paciente postrasplante o evitar complicaciones al recibirlo; siendo esta balanza siempre involucrada en la mejor estratificación de riesgo cardiovascular pre trasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mesa directiva de la Academia Nacional de Medicina de México 2014-2016. La Enfermedad Renal Crónica en México. CONACYT. 2016
2. U.S. Renal Data System. USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012
3. Wheeler DC, London GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, Dehmel B, Drüeke TB, Floege J, Kubo Y, Mahaffey KW, Goodman WG, Moe SM, Trotman ML, Abdalla S, Chertow GM, Herzog CA; Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) Trial Investigators: Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: The Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) trial. *J Am Heart Assoc* 3: e001363, 2014
4. Allon M. Evidence-BASed Cardiology in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 24: 1934–1943, 2013
5. Wang LW, FahimMA, Hayen A, Mitchell RL, Baines L, Lord S, Craig JC, Webster AC: Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 12: CD008691, 2011
6. Winther S, Svensson M, Jørgensen HS, Bouchelouche K, Gormsen LC, Pedersen BB, Holm NR, Bøtker HE, Ivarsen P, Bøttcher M: Diagnostic performance of coronary CT angiography and myocardial perfusion imaging in kidney transplantation candidates. *JACC Cardiovasc Imaging* 8: 553–562, 2015
7. Block GA et al. CKD -Mineral and Bone Disorder and Risk of Death and Cardiovascular Hospitalization in Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 2132–2140, December, 2013)
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements* (2017) 7, 1–59.
9. Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC y cols. Magnitude and Impact of Abnormal Mineral Metabolism in Hemodialysis Patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44(S2):S34-S38

10. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW y cols. Mortality Risk for Dialysis Patients With Different Levels of Serum Calcium, Phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2008 Sep;52(3):519-30.
11. Saran R, Canaud BJ, Depner TA, y cols. Dose of dialysis: key lessons from major observational studies and clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2004;44:47-53
12. Saran R, Bragg-Gresham JL, Levin NW y cols. Longer treatment time and slower ultrafiltration in hemodialysis: associations with reduced mortality in the DOPPS. *Kidney Int* 2006; 69:1222-1228.
13. Locatelli F, Pisoni RL, Akizawa T y cols . Anemia management for hemodialysis patients: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines and Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) findings. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 27-33.
14. Combe C, McCullough KP, Asano Y, y cols. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): nutrition guidelines, indicators, and practices. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:39-46.
15. Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T, y cols. Diabetes, glycaemic control and mortality risk in patients on haemodialysis: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Diabetologia* 2007; 50: 1170-1177.
16. Block GA, Klassen PS, Ofsthun N, Lowrie EG y Chertow G. Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15: 2208–2218.
17. Moe SM y Chertow GM; The Case against Calcium-Based Phosphate Binders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 697–703.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International* 2009; 76 (113):S1-S130.
19. Bellorin-Font E, Ambrosoni P, Carlini RG, Carvalho AB, Correa-Rotter R y cols. Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos. *Nefrología* 2013;33(Suppl.1):1-28.
20. Torregrosa JV; Bover J; Cannata AndíaJ; Lorenzo V. y cols. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-MM). *Nefrología* 2011;31(Suppl.1):3-32.
21. O'Neill WC. The fallacy of the calcium-phosphorus product. *Kidney Int* 2007;72:792-6. 75.

22. Ketteler M, Brandenburg V, Jahn-Dechent W, Westenfeld R, Floege J. Do not be misguided by guidelines: the calcium x phosphate product can be a Trojan horse. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20: 673-677
23. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Boutouyrie P, Métivier F, de Vernejoul MC, y cols. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1827-35
24. (KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease- Mineral and Bone Disorder [CKD-MBD]).
25. Ahmadmehrabi S, Tang WH. Wiley Seminars in dialysis.Hemodialysis-induced cardiovascular disease. *Seminars in Dialysis*. 2018;31:258–267.