



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

---

---

Facultad de Medicina  
División de Estudios de Posgrado e Investigación

SECRETARIA DE SALUD  
Hospital Juárez de México  
División de enseñanza

## TESIS

ASOCIACIÓN DE CALCIFICACIÓN VASCULAR CON PRODUCTO  
CALCIO/FOSFORO Y PARATHORMONA EN TRATAMIENTO DE DIÁLISIS

Para obtener el grado de especialista en Nefrología

Presenta:

Dra. Norma Angelina Valerio Palomares

Asesor de tesis:

Dr. Alejandro Treviño Becerra



México D.F.

Agosto 2009.



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.

## Autorización de tesis

---

Dr. Luis Delgado Reyes  
Jefe de División de Enseñanza

---

Dr. Alejandro Treviño Becerra  
Profesor titular de Curso Universitario de la Especialidad  
Asesor de tesis

---

Dra. Norma Angelina Valerio Palomares  
Director de Tesis

## AGRADECIMIENTOS

A Dios:

*Que me ha iluminado en mi andar y destino, acompañándome en cada minuto y no dejarme caer.*

A mi Familia:

*Por el cariño y ayudarme a finalizar esta etapa con tanto sacrificio.*

A Paco:

*Por tu apoyo, amor y comprensión.*

A los médicos adscritos:

*En especial a la Dra. Carmen Alfaro por enseñarme, su paciencia y dedicación.*

A mis compañeros:

*Por todos esos momentos buenos y malos que compartimos durante estos años.*

A los Dres. Alejandro Treviño Becerra, Gregorio Skromne y Ricardo Balcázar:

*Por su ayuda a la realización de esta tesis.*

A los Pacientes:

*De que tanto aprendí y siempre recordare*

*Detrás de cada línea de llegada  
hay una partida  
Detrás de cada logro  
hay otro desafío  
Solo que este camino  
es el principio de una historia...*

## INDICE

I.	Introducción.....	7	pag.
II.	Delimitación del problema.....	13	pag.
III.	Pregunta de investigación.....	13	pag.
IV.	Objetivo general .....	13	pag.
V.	Objetivo específico.....	13	pag.
VI.	Hipótesis.....	14	pag.
VII.	Tamaño de muestra.....	14	pag.
VIII.	Material y métodos.....	14	pag.
IX.	Criterios de inclusión.....	16	pag.
X.	Criterios de exclusión.....	17	pag.
XI.	Criterios de eliminación.....	17	pag.
XII.	Descripción de variables.....	17	pag

## INDICE

XIII.	Análisis Estadístico.....	18 pag.
XIV.	Consideración Ética.....	18 pag.
XV.	Resultados.....	19 pag.
XVI.	Discusión.....	32 pag.
XVII.	Conclusiones.....	34 pag.
XVIII.	Referencias.....	35 pag.
XIX.	Anexos.....	38 pag.

## I. INTRODUCCION

Los problemas cardiovasculares son la principal causa de muerte en pacientes dializados con un riesgo relativo 10 a 30 veces mayor que en la población general.

La calcificación vascular ocurre en muchas condiciones patológicas y pueden conducir a consecuencia devastadoras, por ejemplo se ha relacionado con incremento en el riesgo de morbilidades y complicaciones como placas ateroscleróticas, infarto al miocardio, enfermedad arterial coronaria, e incremento en los episodios isquémicos en enfermedad vascular periférica <sup>1</sup>.

La presencia de calcificaciones (Cva) en arterias coronarias se considera un marcador de alta sensibilidad de ateromatosis y se asocia con un riesgo relativo de eventos coronarios significativos, incrementado tanto en la población general como en los pacientes urémicos <sup>2,3</sup>.

En el paciente en hemodiálisis (HD) inciden factores de riesgo para patología cardiovascular, entre ellos se mencionan a los clásicos, específicos de la uremia y específicos del tratamiento renal sustitutivo. En el siguiente cuadro se resumen los factores de riesgo<sup>4</sup>

<b>Factores de riesgos clásico</b>	<b>Factores específicos de la uremia</b>	<b>Factores relacionados con la diálisis</b>
Edad avanzada	Anemia	Líquido de diálisis
Sexo masculino	Alteraciones metabolismo calcio-fosforo	Bioincompatibilidad
Hipertensión	Inflamación crónica	Diálisis inadecuada
Diabetes	Estrés oxidativo	Mala tolerancia
Dislipidemia	Menopausia precoz	Sobrecarga
Historia de cardiopatías	Desnutrición	Fistula arterio-venosa
Tabaco	Alteraciones de sueño	
Intolerancia a hidratos de carbono		
Inactividad física		
Hipertrofia ventricular izquierda		

En los últimos años el producto calcio x fosforo (Producto Ca x P) ha cobrado gran importancia como patogénesis de la calcificación vascular; desde los inicios

de la diálisis se consideró que un Producto Ca x P elevado era la condición *sine qua non* del desarrollo de calcificaciones. El trabajo de Block y cols. sobre 6.407 pacientes sostiene que el factor de riesgo principal es la hiperfosforemia, con un aumento significativo del riesgo de mortalidad con valores de fosforo (P) > 6.5 mg/dl, valor que orientaría sobre el nivel al que es necesario disminuir el fosforo sérico para alcanzar valores de seguridad <sup>5</sup>. En igual sentido, Amman y cols. llaman al P el «asesino secreto» de los pacientes en diálisis, ya sea a través de sus efectos *per se* en las CVa como a través de la inducción de aumento de paratohormona (PTH)<sup>6</sup>.

El hecho de que el producto Ca x P no se correlacione siempre de forma clara con la aparición de arteriopatía urémica calcificada obliga a recordar que las muestras no son un documento suficientemente fiable para valorar las alteraciones circadianas y a lo largo de varios días de estos elementos, no permitiendo conocer la historia individual completa del metabolismo Ca x P de cada enfermo <sup>7</sup>. Por otra parte, es posible que existan diferencias dependientes de que el Producto Ca x P elevado lo sea más a expensas del P que del Ca, aunque se trata de un tema todavía insuficientemente analizado. El control del P continúa siendo un aspecto crucial de la terapia dialítica, y más aún debido al presente énfasis en el incremento nutricional, que puede acarrear hiperfosforemia <sup>8</sup>.

Es por ello que la National Kidney Foundation (NKF) en EE.UU. desarrolló unas guías para el mejor manejo del metabolismo mineral y óseo de los pacientes con enfermedad renal (K/DOQI para metabolismo mineral) en las cuales se sugiere cifras de calcio 8.5 a 10.2 mg/dl, fosforo 3.5 a 5.5 mg/dl, Producto Ca x P 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> y PTH intacta (PTHi) 150 a 300 pg/ml <sup>9</sup>. Los Niveles de PTHi > 450 pg/mL son específicos de enfermedad ósea de alto remodelado, concretamente la osteítis fibrosa o forma mixta; y excluyen prácticamente la enfermedad de bajo remodelado con una elevada especificidad. Niveles de PTHi < 120 pg/mL se asocian a enfermedad ósea de bajo remodelado (forma adinámica u osteomalacia) con un valor predictivo cercano al 90% <sup>10</sup>.

En las Guías de la sociedad española de nefrología (Guías SEN) definen a las alteraciones óseo-mineral asociada a la ERC: como un término que integra todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extra-esqueléticas que ocurren como consecuencia de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC <sup>10</sup>. Se manifiesta por una, o la combinación de las siguientes características:

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

Las calcificaciones vasculares siguen un proceso de desarrollo similar al de la formación del hueso. Es un proceso en gran medida activo, en condiciones normales las células musculares lisas vasculares (CMLV) tienen mínima expresión de proteínas calcificantes (fosfatasa alcalina, sialoproteína ósea, proteína matriz GLA). Cuando se pone en marcha el proceso de calcificación, las CMLV expresan Cbfa-1 (core-binding factor  $\alpha$ -1) y BMP2 (bone matrix protein 2) que actúan como promotores. El Cbfa es el factor de transcripción específico de gen osteoblástico, que regula la expresión de proteínas procalcificantes <sup>11</sup>.

El siguiente paso, es la acumulación de pequeñas vesículas (matrix vesicles) y de cuerpos apoptóticos calcificados con alta concentración de Ca y P. Con la liberación de estos y por efecto de las proteínas procalcificantes comienza la nucleación y acumulación de hidroxapatita la misma base estructural de hueso calcificado <sup>13</sup>. Se ha observado que las proteínas procalcificantes (fosfatasa alcalina, la osteonectina, la osteocalcina y el BMP2 se expresan en abundancia en la pared vascular calcificada, mientras que se deprime la expresión de proteínas inhibitoras de la calcificación (GLA2, osteoprotegerina, o fetuína). El incremento de P en medios de cultivo, favorece la transformación de la CMLV en células de estirpe osteogénica, produciendo matriz colágena que posteriormente se mineraliza <sup>14, 15</sup>. El aumento de P intracelular sirve de señal para inducir el Cbfa-1, resultando en un aumento de la expresión de proteínas procalcificantes.

Muchos estudios han demostrado el papel de fosfato inorgánico celular elevado

(Pi) para inducir calcificación vascular *in vitro*, en un proceso mediante por co-transportadores fosfato dependiente de sodio. Esto induce la transición de células musculares lisas aórticas humanas (HSMCs) a células osteoblásticas a través de procesos que se acompañan de aumento en la expresión del factor Cbfa-1, el cual es un factor de transcripción específico osteoblástico requerido para la diferenciación osteoblástica, expresión genética en matriz ósea y consecuentemente la mineralización ósea. También la sobreexpresión de fosfatasa alcalina, una importante enzima en la ontogénesis temprana y osteocalcina, una proteína no colágena encontrada en la matriz ósea que regula la mineralización<sup>1</sup>.

También se ha demostrado que un aumento de la concentración del Ca ejerce un efecto directo estimulador sobre las calcificaciones<sup>16,17</sup>. Ambos, el P y Ca elevados inducen de forma independiente calcificaciones, pero conjuntamente ejercen un efecto sinérgico. Respecto a la PTH, solo ha demostrado tener algún efecto *in vitro* acelerando o favoreciendo la calcificación de la CMLV, pero no se ha observado ninguna asociación directa o independiente a nivel clínico.

Dentro de las Cva, existen dos patrones reconocidos:

- En el contexto de la placa de aterosclerosis: son lesiones complejas que afectan a las tres capas de la arteria siendo el engrosamiento de la íntima la característica dominante; se trata de un proceso focal de distribución irregular y suelen asociarse a estrechamientos en la luz del vaso.
- Calcificación de la media arterial: los depósitos de calcio se localizan de forma difusa a lo largo de todo el árbol vascular, en la capa media de arterias sin que se asocien a la presencia de células espumosas, ni depósitos de colesterol; no suelen condicionar estenosis luminal; y es la forma que encontramos en nuestros pacientes.

En el primer caso la calcificación afecta directamente a la función conductora de los vasos condicionando isquemia tisular distal, la cual, dependiendo del territorio afectado, será responsable de la aparición de cardiopatía isquémica, encefalopatía vascular, claudicación intermitente o necrosis segmentaria de colon (en caso de

afectación de arterias mesentéricas). Por otro lado la calcificación de la media arterial influye en la morbi-mortalidad de los pacientes de manera diferente. La media arterial, rica en células musculares lisas, fibras elásticas y de colágena, es la responsable de las propiedades físicas de los vasos. La elasticidad arterial determina la amplitud y velocidad de propagación y reflexión de la onda de pulso a lo largo del árbol arterial. La calcificación medial provoca rigidez de los vasos y altera la función amortiguadora de las arterias <sup>18</sup>.

La ferritina es otra molécula fuertemente inducible por el hem y el hierro. Esta es una proteína de almacenamiento de hierro que exhibe propiedades antioxidantes, y que ha demostrado protección al endotelio contra el daño de hem y oxidantes.

Dentro de los métodos más utilizados para valorar Cva se encuentra la ecografía, el cual nos ayuda a valorar oclusiones de troncos supraórticos en la enfermedad vascular cerebral que también puede ser útil para valorar a nuestros enfermos.

Mediante Eco Doppler se logra la visualización del vaso explorado, aportando detalles acerca de la morfología del mismo, así, como de la situación hemodinámica en su interior. La presencia de calcio genera una imagen hiperecogénica con una sombra posterior.

La medición del grosor medio íntimo (IMT, por sus siglas en inglés íntima media thickness) en arterias carótidas es un fuerte predictor de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal. Aunque se puede estudiar el IMT en cualquier arteria accesible, para los efectos de investigarlo como un marcador general de un proceso de aterosclerosis se aconseja obtenerlo explorando con ultrasonografía modo-B al nivel de la pared posterior de ambas carótidas comunes, en un lugar ubicado 2 cm por debajo de su bifurcación, que parece el mejor para los propósitos de detección precoz, midiendo la distancia que exista entre las superficies lumbinales de las líneas ecogénicas I y M al final de una diástole. Se ha establecido que el valor máximo del IMT en una carótida normal es hasta 0,075 cm y, si bien parece aumentar levemente con la edad razón de 0,008 mm/año, los valores superiores deben ser considerados como claramente patológicos ya que reflejarán la presencia de un engrosamiento arterial anormal,

no sólo en la pared carotídea antes incluso de aparecer las placas ateromatosas sino además, y con alta probabilidad, en el resto de las arterias nobles donde parece alcanzar idéntico grado <sup>19</sup> .

En cuanto al tratamiento para la hiperfosfatemia o bien el incremento del Producto Ca x P en las guías SEN se recomienda iniciar desde el Estadio 4 tratamiento para disminuir el fósforo, ya que la dieta es insuficiente. En este tratamiento encontramos a los *Captore de fósforo*. Con este grado de función renal y la dieta no es difícil mantener una fosfatemia normal. Si no fuera así, se puede comenzar con captore de fósforo de contenido cálcico con las comidas que además pueden ofrecer un sobreaporte de calcio si la ingesta dietética es insuficiente. No obstante, se deberían usar con prudencia en pacientes con calcificaciones vasculares. En los estadios previos a la diálisis, en la actualidad sólo tienen indicación terapéutica los captore de compuestos cálcicos (carbonato y acetato cálcico). Sin embargo en estadio 5 existe indicación para el empleo del Sevelamer así como del Carbonato de lantano.

El Sevelamer, es un captor de fósforo que no contiene ni calcio ni aluminio. Se trata de un polímero que se une al fósforo a nivel intestinal e impide su absorción. Otra alternativa terapéutica es el Cinacalcet, un agente calcimimético, que se une al receptor del calcio de la glándula paratiroidea, y lo modifica alostéricamente de manera que lo hace más sensible a las acciones del calcio extracelular.

La disminución de la PTH con Cinacalcet es rápida y transitoria con un efecto máximo después de las 4 horas seguido de un retorno lento hacia los niveles previos a la administración del fármaco.

## **II. DELIMITACION DEL PROBLEMA**

La implicación de niveles elevados de fosforo y PTH se han asociado con una mayor calcificación vascular en pacientes en diálisis, por tanto, incremento en la morbi-mortalidad. En los últimos años el Producto Ca x P ha cobrado gran importancia como patogénesis de la calcificación vascular, así también, los niveles de PTH no se han esclarecido sobre su participación en dicha patología, sin embargo 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. Existe controversia en este punto, reportándose que el remodelado óseo bajo parece asociarse a mayor grado de calcificaciones vasculares. También hay otros factores que pueden o no contribuir a la calcificación vascular, entre ellos los niveles de ferritina, que en vitro se ha observado que previene la calcificación y la diferenciación osteoblastica de las células del musculo liso vascular, sin embargo en vivo no se ha corroborado.

## **III. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Hay asociación entre los niveles elevados de PTH y Producto Ca x P para la calcificación vascular en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento en diálisis?

#### **IV. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la presencia de calcificaciones vasculares por ultrasonido doppler y niveles de PTH en el pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento con diálisis.

#### **V. OBJETIVO ESPECIFICO**

Observar el IMT en arteria carótida común y su relación con los niveles de PTH y Producto Ca x P, así como su relación con la ferritina.

#### **VI. HIPÓTESIS**

Consideramos que los niveles de Producto Ca x P están relacionados con un mayor IMT y por tanto a una aumento en el numero de las placas calcificadas, entonces los niveles elevados de paratohormona y de ferritina también estarán relacionados con calcificación vascular.

#### **VII. TAMAÑO DE MUESTRA**

30 pacientes

Error tipo I 0.05 (P 0.05)

Error tipo II o potencia 80%

## VIII. MATERIAL Y MÉTODOS

- Tipo de estudio: descriptivo, prospectivo, transversal y observacional.
- Población de estudio: 30 pacientes con insuficiencia renal crónica en terapia dialítica (hemodiálisis y diálisis peritoneal ) de nuestra institución.

Sujetos:

- a) Se incluirán 30 pacientes del servicio de Hemodiálisis y DPCA (diálisis peritoneal continua ambulatoria) en edades entre 17 a 75 años de cualquier género.
- b) Al paciente con criterios de inclusión se le realizara historia clínica intencionada en donde se obtendrán datos clínicos relevantes como edad, sexo, peso, enfermedades crónicas degenerativas, etiología de la enfermedad renal.
- c) Al paciente se le informara en la entrevista inicial el objetivo del proyecto de investigación, y se le explicara cada una de las etapas.
- d) Se le otorgara carta de consentimiento informado, el cual deberá ser firmado por el paciente y un testigo, confirmando la aceptación de participación en el protocolo de estudio.
- e) Los pacientes con criterios de inclusión y que hayan firmado el consentimiento informado se iniciara protocolo de estudio, el cual consiste en :

Toma de muestra sanguínea para PTH y exámenes de laboratorio: Biometría hemática, Química sanguínea (creatinina, urea, glucosa, ácido úrico), electrolitos séricos (sodio, potasio, cloro) calcio, fósforo, proteína C reactiva y perfil lípidos (colesterol, HDL, LDL, triglicéridos).

Realización de ECO-doppler carotídeo por el servicio de Radiología del Hospital Juárez de México, por un solo evaluador para todos los pacientes.

Material:

Eco doppler LG Logiq 9, transductor línea multifrecuencia 9-14 MHz.

Kit Coat-A-Count PTH IRMA

- Tubos recubiertos de anticuerpo frente a la PTH (IPH1)
- 125I PTH I Ab (IPH2) : Reactivo liofilizado que consiste de un anticuerpo policlonal anti-PTH (1-34) de cabra yodado y purificado por afinidad.
- Calibradores de PTH (PHI3–9).
- Concentrado de Solución Amortiguadora de Lavado (1TSBW): 40 ml de solución salina amortiguadora, con surfactantes, y con azida sódica como conservante.
- Controles de PTH (PHCO1–2) : Seis viales (tres viales de PHCO1 y tres viales de PHCO2) con PTH intacta humana sintética en una matriz de base proteica humana, con conservante.
- Agua destilada o desionizada.
- Contador Gamma compatible con los tubos de 12 x 75 mm.
- Baño de hielo – para mantener fríos los tubos de las muestras y del ensayo mientras se prepara el análisis.
- Agua destilada o desionizada
- Pipetas: 1,0 ml, 5,0 ml y 5,5 ml
- Probeta graduada

- Recipiente plástico con tapa
- Refrigerador — capaz de mantener una temperatura de 2–8°C
- Parafilm
- Micropipetas: 100 µl y 200 µl.
- Dispensador – para dispensar 2,0 ml de Solución Amortiguadora de Lavado.
- Gradilla de decantación
- Papel para gráfica log-log de 4 ciclos.

#### Métodos:

Las muestras deberán recogerse en la mañana, preferentemente después de que el paciente ayune durante la noche (8hrs). Se extrae la sangre por venopunción en tubos sin anticoagulantes o en tubos con EDTA o heparinizados.

Almacenamiento:

Suero: A 2–8°C hasta 8 horas.

Se determina la PTH por Kit Coat-A-Count PTH IRMA.

### **IX. CRITERIOS DE INCLUSION**

Pacientes que se encuentren en hemodiálisis crónica del Hospital Juárez de México, con un mínimo de 4 meses en esta modalidad.

Pacientes en programa DPCA de este hospital, con un mínimo de 4 meses en tratamiento sustitutivo.

Pacientes con edad de 17 años a 75 años

Ambos sexos.

## **X. CRITERIOS DE NO INCLUSION**

Pacientes con insuficiencia cardiaca, cerebrovascular, tromboembólica o hepática.

Pacientes con insuficiencia renal aguda.

Pacientes con reciente diagnostico de enfermedad renal crónica.

Pacientes embarazadas

.

## **XI. CRITERIOS DE ELIMINACION**

- Pacientes que no cuenten con todos los estudios bioquímicos y de gabinete.

## **XII. DESCRIPCION DE VARIABLES**

*Variables cuantitativas:*

Fosforo: es un elemento químico esencial para el organismo: Niveles normales 3-5 mg/dl; sin embargo los niveles esperados y/o recomendados por Guías KDOQI son de 3.5 a 5.5 mg/dl.

Calcio: es un elemento químico o mineral abundante en el organismo. Niveles normales y recomendados por Guías KDOQI son de 8.5 a 10.2 mg/dl.

Producto Ca x P: es el resultado de la multiplicación del calcio por el fosforo Niveles recomendados por Guías KDOQI  $< 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$  para pacientes con ERC Estadio 5.

Paratohormona: hormona producida en la glándula paratiroides involucrada en la regulación de los niveles de calcio. (Niveles normales 9-55 pg/dl; sin embargo los

niveles recomendados por Guías KDOQI son de 150-300 pg/dl para pacientes con ERC Estadio 5.

Calcificación vascular: se considerara un promedio de IMT anormal en carótida común  $> 0,075$  cm.

Variable independiente: Producto Ca x P, paratohormona, ferritina, Acido Úrico.

Variable dependiente: IMT, presencia de placas calcificadas.

### **XIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

T de student

Coefficiente de correlación de Pearson

### **XIV. CONSIDERACION ETICA**

Los estudios tanto bioquímicos como de gabinete que se utilizaran, no son invasivos y no ponen en peligro la vida del paciente.

## XV. RESULTADOS

Del 1 de Mayo al 30 Julio del 2009 en el servicio de Nefrología del Hospital Juárez de México se estudiaron 41 pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal tanto en hemodiálisis como en diálisis peritoneal (modo DPCA), de los cuales 4 se excluyeron por abandono de tratamiento y 6 por tener menos de cuatro meses de tratamiento, quedando para el presente estudio 31 pacientes (17 en hemodiálisis y 14 en diálisis peritoneal) que cumplieron con los criterios de selección.

Predominó el sexo femenino, la edad promedio de los pacientes fue de  $30 \pm 14$  años, (Cuadro 1), con solo un 13% de pacientes mayores de 50 años (Cuadro 1.1). En el 15.2% de los pacientes existían antecedente de enfermedades crónico degenerativa, de las cuales la diabetes mellitus fue causa de la enfermedad renal en el 9.7% de los casos (Cuadro 1 y 2), no obstante la forma criptogenicas fue la etiología mas común. La duración promedio del tratamiento sustitutivo fue de 16 meses.

En los exámenes de laboratorio encontramos que el promedio de calcio y Producto Ca x P se encontraba dentro de cifras normales pero, el P se encontró elevado en 13 pacientes (42%), con una media de  $5.2 \pm 2.2$  mg/dl . El colesterol total y triglicéridos permanecieron con cifras normales (Cuadro 3); sin embargo, la ferritina y la paratohormona permanecieron elevadas en 48% y 45% de los pacientes respectivamente (Cuadro 4). Como también puede observarse en este cuadro, la fosfatasa alcalina fue anormal en el 42%.

Por USG doppler se reportaron calcificaciones en la arteria carótida común en ocho pacientes (25.8%) predominando en el sexo masculino y observándose más frecuentemente en pacientes mayores de 40 años (Cuadro 5 y 6), sin predominio por tipo terapia sustitutiva o tiempo de tratamiento (Cuadros 7 y 8).

El IMT mayor a 0.075 cm se observo en 7 pacientes (22%), siendo en el sexo femenino y en pacientes mayores de 50 años más frecuente (Cuadro 9 y 10).

Para analizar la asociación entre las diferentes variables, utilizamos Correlación de Pearson. Los resultados nos muestran que existe correlación entre producto Ca

x P con Promedio de IMT, entre el IMT con placa calcificada y la edad, y que no existe correlación entre Producto Ca x P y paratohormona (Cuadro 11 y 12).

Por otra parte no hubo asociación entre los niveles de colesterol y triglicéridos con la presencia de placas calcificadas (Cuadro 13), ni tampoco se asocio con calcio o fósforo.

En la literatura se menciona la asociación entre calcificación vascular y la ingesta de calcio oral, por lo que nos dimos a la tarea de investigar cuantos pacientes ingerían carbonato de calcio (Caltrate<sup>MR</sup>), encontrando que 19 pacientes (61.3%) lo consumían (Cuadro 14). Sin embargo el carbonato de calcio no se asocio con la presencia de placas calcificadas, IMT elevado ni PTH (Cuadro 14.1), pero si, una correlación con Ferritina (C. Pearson .450 P<.011).

En cuanto a la ferritina y fosfatasa alcalina no se asociaron a elevación del Producto Ca x P, PTH ni IMT (Cuadro 15). Sin embargo el fibrinógeno elevado se asocio con incremento en el Producto Ca x P. Por otro lado, el Acido úrico fue otra variable a estudiar, encontrándose elevado en 8 pacientes (25.8%), con una media de 6.1 mg  $\pm$  1.8, no teniendo correlación con PTH, Producto Ca x P ni IMT, sin embargo con la Proteína C reactiva se asocio (Cuadro 16).

Cuadro 1. Características basales de los pacientes (n = 31).

<b>Característica</b>	<b>Frecuencia</b>
*Edad	30 $\pm$ 14.94
<b>Sexo</b>	
Masculino	11 (35.5%)
Femenino	20 (64.5%)
Enfermedad crónica degenerativa	5 (15.2%)

\*promedio  $\pm$  desviación estándar

Cuadro 1.1 Grupos de edad de los pacientes en tratamiento sustitutivo de la función renal

Grupo de edad	Numero	Porcentaje
17-19 años	5	16.1
20-29 años	16	51.6
30-39 años	4	12.9
40-49 años	2	6.5
Mayores de 50 años	4	12.9
Total	31	100.0

Cuadro 2. Etiología de la enfermedad renal crónica

Etiología	Frecuencia	Porcentaje
Diabetes Mellitus	3	9.7
Hipertensión Arterial	2	6.5
Preeclampsia	3	9.7
Desconocida	21	67.7
Otra	2	6.5
Total	31	100

Cuadro 3. Promedio de las diferentes variables estudiadas

	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desviación Estándar</b>
Calcio	5.1	12.1	8.832	1.42
Fosforo	2.70	13.00	5.2548	2.26
Prod. Ca x P	17.36	111.80	46.1539	19.99
Paratohormona	20	571	259.25	141.92
Ferritina	4.8	3945.0	709.030	866.61
Fosfatasa Alc.	39	486	128.03	88.90
Fibrinógeno	152	776	482.94	140.45
PCR	.29	39.00	2.7877	7.35
Colesterol	107	238	155.13	34.24
Triglicéridos	61	313	120.00	50.66
Acido Úrico	1.2	10.9	6.1	1.80

Cuadro 4. Hallazgos en los diferentes elementos bioquímicos

<b>Elemento</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Calcio</b>		
Menor de 8.5 mg	11	35.5%
Mayor de 10.5 mg	2	6.5%
Normal	18	58.1%
<b>Fosforo</b>		
Menor de 5.5 mg	15	48.4%
Mayor de 5.5 mg	16	51.6%
<b>Producto Ca x P</b>		
Menor de 55	21	67.7%
Mayor de 55	10	32.3%
<b>Fosfatasa Alcalina</b>		
Menor de 117 u/L	18	58.1%
Mayor de 117 u/L	13	41.9%
<b>Ferritina</b>		
Menor de 370 ng/ml	16	51.6%
Mayor de 370 ng/ml	15	48.4%
<b>Paratohormona</b>		
Menor de 150 pg	9	29%
Mayor de 300 pg	14	45%
De 150 – 300 pg	8	25.8%

Cuadro 4.1. Reactantes de la fase aguda

Proteína C Reactiva	Número de pacientes	Porcentaje
MENOR DE 0.5	18	58.1
MAYOR DE 0.5	13	41.9
Total	31	100.0

Fibrinogeno	Número de pacientes	Porcentaje
MENOR DE 400	9	29.0
MAYOR DE 400	22	71.0
Total	31	100.0

Cuadro 5. Sexo y placas calcificadas

Sexo	Sin placas calcificadas	Con placas calcificadas
Masculino	6	5
Femenino	17	3
Total	22	8

Cuadro 6. Edad y placas calcificadas

<b>Grupo de edad</b>	<b>Sin Placas Calcificadas</b>	<b>Con placas calcificadas</b>
17-19 años	4	
20-29 años	16	
30-39 años	3	
40-49 años		2
Mayores de 50 años		6
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>8</b>

Cuadro 7. Tipo de terapia y placas calcificadas

<b>Tipo de terapia</b>	<b>Sin placas</b>	<b>Con placas calcificadas</b>
Hemodiálisis	13	4
Diálisis Peritoneal	10	4
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>8</b>

Cuadro 8. Tiempo de la terapia sustitutiva y placas calcificadas

<b>Tiempo de terapia</b>	<b>Sin placas</b>	<b>Con placas</b>
< 6 meses	3	2
6 – 12 meses	7	2
13-24 meses	8	3
>25 meses	5	1
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>8</b>

Cuadro 9. IMT en ambos sexos

<b>Sexo</b>	<b>Numero</b>	<b>IMT &lt;0.074</b>	<b>IMT &gt;0.075</b>
Masculino	11	9	2
Femenino	20	15	5
Total	31	24	7

Cuadro 10. Grupo de edad y promedio de IMT

<b>Grupo de edad</b>	<b>IMT &lt; 0.07 cm</b>	<b>IMT &gt; 0.075 cm</b>
17-19 años	5	
20-29 años	14	2
30-39 años	3	1
40-49 años	2	
Mayores de 50 años		4
Total	24	7

Cuadro 11. Correlación de Pearson entre Producto Ca x P y Promedio de IMT

		Promedio IMT	Producto Ca x P	Paratohormona
Promedio IMT	Correlación de Pearson	1	-.373*	-.486**
	Sig.(dos colas)		.039	.006
	N	31	31	31
Producto Ca x P	Correlación de Pearson	-.373*	1	.181
	Sig.(dos colas)	.039		.329
	N	31	31	31

\*Correlación significativa 0.05

\*\*Correlación significativa 0.01

Cuadro 12. Correlación de Pearson entre edad, placa calcificada y promedio de IMT

		Edad
Promedio IMT	Correlación de Pearson	.669*
	Sig. ( dos colas)	.009
	N	31
Placa Calcificada	Correlación de Pearson	.775*
	Sig. ( dos colas)	.001
	N	31

\*Correlación significativa 0.05

Cuadro 13. Correlación de Pearson entre colesterol, triglicéridos, calcio y fósforo vs placa calcificada.

			<b>Placa</b>
Colesterol	Correlación de Pearson		-.236
	Sig. (dos colas)		.200
	N		31
Trigliceridos	Correlación de Pearson		-.180
			.331
	Sig. ( dos colas)		
	N		31
Calcio	Correlación de Pearson		-.208
	Sig. ( dos colas)		.261
	N		31
Fosforo	Correlación de Pearson		.244
			.186
	Sig. ( dos colas)		
	N		31

\*Correlación significativa 0.05

Cuadro 14. Pacientes que consumían Carbonato de Calcio (Caltrate<sup>MR</sup>) durante el estudio.

Caltrate	Numero	Porcentaje
SI	19	61.3
NO	12	38.7
Total	31	100.0

Cuadro 14.1 Correlación de Pearson entre Ingesta de Carbonato de Calcio (Caltrate), placa calcificada y promedio de IMT

		Caltrate
Promedio IMT	Correlación de Pearson	-.112
	Sig. ( dos colas)	.547
	N	31
Placa Calcificada	Correlación de Pearson	-.015
	Sig. ( dos colas)	.938
	N	31
Paratohormona	Correlación de Pearson	-.230
	Sig. ( dos colas)	.214
	N	31
Producto Ca x P	Correlación de Pearson	.160
	Sig. ( dos colas)	.390
	N	31

\*Correlación significativa 0.05

Cuadro 15. Correlación entre ferritina, fosfatasa alcalina, fibrinógeno vs IMT, paratohormona, Producto Ca x P y placa.

	IMT	Paratohormona	Producto Ca x P	Placa
<b>Ferritina</b>				
Correlación de Pearson	-.180	.185	-.058	-.178
Sig. ( dos colas)	.332	.320	.755	.338
N	31	31	31	31
<b>Fosfatasa alcalina</b>				
Correlación de Pearson	.161	.135	-.159	-.076
Sig. ( dos colas)	.386	.468	.393	.684
N	31	31	31	31
<b>Fibrinogeno</b>				
Correlación de Pearson	.128	-.273	.361*	.215
Sig. ( dos colas)	.492	.138	.046	.245
N	31	31	31	31
<b>Proteína C reactiva</b>				
Correlación de Pearson	-.161	.222	-.027	.269
Sig. ( dos colas)	.387	.230	.885	.143
N	31	31	31	31

\*Correlación significativa 0.05

Cuadro 16. Ac. Úrico y no asociación con IMT, paratohormona y placa

	<b>IMT</b>	<b>Producto Ca x P</b>	<b>Paratohormona</b>	<b>Placa</b>
Acido úrico				
Correlación de Pearson	.034	-.092	-.025	.179
Sig. ( dos colas	.855	.624	.893	.334
N	31	31	31	31

## I. DISCUSION

Sabemos que la calcificación de la capa íntima y media de las arterias son frecuentes y se relacionan con trastornos del metabolismo mineral como es el incremento en el calcio sérico, hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo y el producto calcio/fosforo elevado.

En nuestro Hospital, no se tiene información sobre el grosor medio íntimal (IMT) y la calcificación vascular y dado que se cuenta con unidad de hemodiálisis y diálisis peritoneal nos dimos a la tarea de investigar este fenómeno en los pacientes.

Identificamos varios factores que pueden contribuir a la calcificación vascular como es la edad, la paratohormona y Producto Ca x P. De interés, la relación entre paratohormona y aumento en el IMT fue positiva, en comparación con otros estudios en pacientes en diálisis, en donde se encontró que la PTH se relaciona con una disminución de la calcificación de las células musculares lisas<sup>21</sup>. Otro factor importante es la microinflamación secundaria a la uremia, la cual parece predisponer a la calcificación, asociándose positivamente el fibrinógeno con la presencia de placa calcificada en nuestro estudio.

En cuanto a la ferritina, encontramos en algunos pacientes elevación importante, esto algunos autores<sup>1</sup> lo han asociado a la prevención de la calcificación en estudios in vitro, sin embargo en vivo, en pacientes en hemodiálisis los niveles altos de ferritina reflejan una disminución en la actividad antioxidante específica del hierro y representa un factor de riesgo para el daño vascular<sup>22</sup>. En este estudio no correlacionamos la ferritina con la presencia de placas calcificadas ni aumento en el IMT.

Por otro lado, solo una cuarta parte de los pacientes presentó elevación del ácido úrico y aunque no se asoció al aumento de IMT, ni con el Producto Ca x P, si se correlacionó con aumento de la PCR, del mismo modo el fibrinógeno se asoció positivamente al Producto Ca x P, lo que sugiere un posible papel de la inflamación no específica en la progresión de la aterosclerosis.

Una limitante, es que correlacionamos la PTH completa con el aumento del IMT, si bien esto nos puede orientar sobre la participación de la paratohormona en la calcificación vascular, lo más recomendable es la utilización de la PTH intacta, ya que esta es la parte bioactiva de la PTH completa. De igual manera, otro parámetro faltante en este estudio fue correlacionar la Vitamina D (25 OH Vitamina D) con calcificación vascular, ya que en la literatura<sup>20</sup> se ha asociado a una deficiencia de esta vitamina con calcificación arterial.

Otra limitante de este estudio fue el tamaño de la muestra, lo que impide extrapolar los resultados a los pacientes en diálisis y hemodiálisis; no obstante, éstos pueden ser base de otras investigaciones y un indicador que oriente hacia el uso rutinario de pruebas valiosas por su sencillez y la prontitud con la que aportan información.

## **XVII. CONCLUSIONES**

Muchos factores metabólicos y promotores del crecimiento pueden modular las propiedades de las paredes arteriales y factores no convencionales, incluyendo inflamación, edad y alteraciones en el metabolismo mineral.

La edad es un factor importante para la aparición de placas calcificadas en las arterias, por lo cual aunado a un aumento del Producto Ca x P se debe tener un seguimiento adecuado de estos pacientes.

Los reactantes de la fase aguda están involucrados en la calcificación vascular, sin embargo la ferritina y el ácido úrico no encontramos asociación.

El grosor medio-intimal mayor a 0.075cm es un parámetro útil para sospechar placas calcificadas en pacientes con enfermedad renal en tratamiento sustitutivo.

Por otra parte, los pacientes que se encuentran en la Unidad de Hemodiálisis y diálisis peritoneal modo DPCA tienen niveles promedio de calcio, fósforo, Producto Ca x P y paratohormona dentro de los parámetros sugeridos por Guías KDOQI.

El estudio de paratohormona en nuestra investigación fue incompleto, ya aunque en pacientes con enfermedad renal es de gran importancia, en este grupo de pacientes es fundamental obtener los valores de PTHi parte bioactiva de la primera.

El Ultrasonido doppler es un método sencillo, no invasivo, objetivo y reproducible para la identificación de las calcificaciones. Aporta las ventajas de poder estudiar la presencia no solo de calcio sino de placas de ateromas; el grosor medio-intimal es considerado un buen marcador de ateromatosis en cualquier localización.

## XVIII. REFERENCIAS

1. Abolfazl Zarjou, Viktoria Jeney, Paolo Arosio, Maura Poli. Ferritin prevents calcification and osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells. *J Am Soc Nephrol* 20: 1254-1263, 2009.
2. Janowitz W, Agagston AS, Kaplan G, Viamonte M. Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women. *Am J Cardiol* 72: 247-254, 1993.
3. Raggi P, Cooli B, Callister TQ. Use of electrom beam tomography data to develop models for prediction of hard coronary events. *Am Heart J* 141: 375-382, 2001.
4. Paul Muntner, Emiliana Ferramosca, Antonio Bellasi, Geoffrey A. Block. Development of a cardiovascular calcification index using simple imaging tools in haemodialysis patients *Dial Traspl.* (2007) 22: 508–514
5. Block G, Hulbert-Shearon T, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialyzed patients: a nation study. *Am J Kidney Dis* 31: 607-617, 1998.
6. Amann K, Gross ML, London GM, Ritz E. Hyperphosphatemia A silent killer of patients with renal failure? *NephrolDial Transplant* 14: 2085-2087, 1999.
7. Llach F: Hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients: pathophysiological consequences. *Kidney Int* 56 (Supl.): 531-537, 1999.
8. Rufino M, de Bonis E, Martin M, Rebollo S, Martin B, Miquel R, Cobo M, Hernández D, Torres A, Lorenzo V: Is it posible to control hyperphosphataemia with diet, without inducing protein malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 65-7,1998.
9. Eknoyan G, Levin A, Levin NW: Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42: 1-201, 2003.
10. Carlos Quereda Rodríguez Navarro, Luis Hernando; David Kerr; Rafael Matesanz. *Nefrología* (2008) Supl. 1, 5-8

11. Moe SM, Duan D, Doehle BP y cols. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int* 2003; 63: 1003-1011.
12. Moe SM, O'Neill KD, Duan D y cols. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 2002; 61: 638-647.
13. Shanahan CM. Vascular calcification. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 361-367
14. Giachelli CM. Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S300-S304.
15. Jono S, McKee MD, Murry CE y cols. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: E10-E17.
16. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN y cols. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2857-2867.
17. Cannata-Andia JB, Rodríguez-García M, Carrillo-López N y cols. Vascular calcifications: pathogenesis, management, and impact on clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S267-S273.
18. Davies MR, Hruska KA. Pathophysiological mechanism of vascular calcification in end-stage renal disease. *Kidney Int* 60:472-479, 2001
19. Raúl Poblete. Técnicas diagnósticas. *Rev. Chilena de Cirugía*. Vol 57 - Nº 2, Abril 2005; págs. 101-108.
20. Andrzej Kras´niak, Maciej Drozd, Mieczyslaw Pasowicz, Grzegorz Chmiel, Martyna Michalek, Factors involved in vascular calcification and atherosclerosis in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 515–521
21. C. Carmelo, M. Goicochea, M. Albalade, L. Nieto. Cambios estructurales y calcificaciones vasculares en la uremia. *Nefrología*, Vol. XXI, numero 6, 2001.

22. Yi-Chang Cheng, Wei.Wen Kuo, Chieh-Hsi Wu. Iron status and cardiovascular risk factors in patients with haemodialysis versus patients with ischaemic heart disease. *Nephrology* 2009, 14, 65-69.

## XIX. ANEXO



### HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO DE INVESTIGACION

México D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 200\_\_.

Título del protocolo:

Asociación de calcificación vascular con producto calcio/fosforo y pth en tratamiento de diálisis

Sede donde se realizará el estudio:

Hospital Juárez de México, servicio de Nefrología

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento.

#### OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos:

Realizar Eco-doppler y toma de paratohormona para medir calcificación en las arterias

#### BENEFICIOS DEL ESTUDIO

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que la

Calcificación en arterias en pacientes con su misma enfermedad (insuficiencia renal crónica) tienden a formarse mas rápidamente y a mas temprana edad, por lo cual al diagnosticarse oportunamente se pueden tomar medidas terapéuticas para impedir su progresión o prevenir eventos cardiovasculares.

## PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán:

Algunas preguntas sobre usted, sus hábitos, antecedentes médicos y toma de muestras de sangre.

Este estudio consta de:

Toma de muestra sanguínea para PTH y exámenes de laboratorio: Biometría hemática, Química sanguínea completa, electrolitos séricos, hemoglobina glucosilada (HA1c), proteína C reactiva y perfil lípidos.

Realización de ECO-doppler carotideo por el servicio de radiología de este hospital

Riesgos:

En este estudio los riesgos son mínimos, en algunos casos pueden presentarse hematomas tras la punción para la muestra de sangre, en cuanto al ECO-doppler es un estudio no invasivo que no presenta riesgos físicos.

## ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador.

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

\_\_\_\_\_  
**Nombre y Firma del participante**

\_\_\_\_\_  
**Nombre y Firma del Testigo**