



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“USO DE FOSFATASA ALCALINA COMO MARCADOR ALTERNO A LA HORMONA
PARATIROIDEA PARA EL DIAGNÓSTICO DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DRA. ARIANA ROMÁN FLORES.

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS:

DRA. ALBERTO MELCHOR LÓPEZ

DR. FIDEL CERDA TELLEZ.

DR. SAÚL HUERTA RAMÍREZ

MÉXICO, D.F.

2016



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.

**USO DE FOSFATASA ALCALINA COMO MARCADOR ALTERNO A LA HORMONA
PARATIROIDEA PARA EL DIAGNÓSTICO DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO
EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

DRA. ARIANA ROMÁN FLORES

Vo. Bo.

DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA

Vo. Bo.

DR. IGNACIO CARRANZA ORTIZ.

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

**USO DE FOSFATASA ALCALINA COMO MARCADOR ALTERNO A LA HORMONA
PARATIROIDEA PARA EL DIAGNÓSTICO DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO
EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

DRA. ARIANA ROMÁN FLORES.

Vo. Bo.

DR. ALBERTO MELCHOR LÓPEZ.

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL XOCO.

Vo. Bo.

DR. FIDEL CERDA TELLEZ.

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL XOCO

Vo. Bo.

DR. SAUL HUERTA RAMIREZ.

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE TICOMÁN

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mis padres por el gran esfuerzo para darme la oportunidad de tener una educación.

PORTADA

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

INDICE

Resumen.....	6
Abstract.....	7
Introducción.....	8
Marco teórico.....	8
Planteamiento del problema.....	21
Pregunta de investigación.....	23
Justificación.....	23
Hipótesis.....	24
Objetivos.....	24
Material y métodos.....	25
Diseño del estudio.....	25
Definición de variables.....	27
Tipo de muestreo.....	28
Procedimientos.....	28
Análisis estadístico.....	29
Cálculo del tamaño de muestra.....	30
Resultados.....	31
Conclusiones.....	35
Discusión.....	37
Referencias bibliográficas.....	38

RESUMEN.

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un problema de salud pública, la manifestación más grave de la ERC, la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) subsidiaria de tratamiento sustitutivo mediante diálisis o trasplante renal, presenta una incidencia y una prevalencia crecientes desde hace dos décadas. Estos pacientes tienen un riesgo cardiovascular elevado y sufren una morbilidad por eventos cardiovasculares que, probablemente, tenga un impacto en la salud. Dentro de las complicaciones a largo plazo se encuentran hematológicas, de la reproducción, neurológicas y alteraciones del metabolismo óseo; este último asociado a hiperfosfatemia, las alteraciones del calcio, alteraciones de la vitamina D, que conllevan al final al hiperparatiroidismo secundario.

El trastorno mineral y óseo (MBD) es una manifestación común de la ERC y contribuye al alto riesgo de fracturas y mortalidad cardiovascular en estos pacientes. Tradicionalmente, el manejo clínico de la CKD-MBD se centró en la atenuación del hiperparatiroidismo secundario debido a la activación renal de la vitamina D y la retención de fosfato, aunque recientemente, formas adinámicas de la enfermedad ósea renal se han vuelto más frecuentes.

El diagnóstico definitivo se basa en histológica (histomorfométrica) análisis de material de biopsia ósea con el apoyo de los cambios radiológicos y los cambios en los niveles de los marcadores de laboratorio subrogadas. De estos diversos marcadores, hormona paratiroidea (PTH) se ha considerado para ser el más sensible y actualmente es el utilizado con mayor frecuencia; Se propone un enfoque alternativo o complementario usando fosfatasa alcalina (FA), que está directamente relacionado con el recambio óseo, refleja la histomorfometría ósea. La limitación de los estudios de laboratorio en los diversos hospitales para el diagnóstico nos lleva a valorar opciones de valoración más económicas y efectivas.

Objetivo: Evaluar si la determinación de fosfatasa alcalina puede funcionar como marcador paralelo a la PTH en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica.

Hipótesis: La fosfatasa alcalina es un marcador paralelo a la hormona paratiroidea en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica.

Diseño del Estudio: Estudio transversal analítico y de correlación.

Materiales y Métodos: Se revisaran expedientes clínicos de pacientes del servicio de medicina interna de los hospitales de la secretaria de salud del Distrito Federal, que tengan el diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica que se encuentren en tratamiento sustitutivo de la función renal, se tomarán en cuenta los siguientes parámetros del laboratorio: determinación sérica Glucosa, Creatinina, BUN, Urea, Hemoglobina, de paratohormona, fosfatasa alcalina, calcio, fósforo y se determinará el producto calcio/fósforo. Se realizara una sola revisión del expediente buscando como punto final si existe correlación entre la elevación de la fosfatasa alcalina y la paratohormona y como punto secundario si esta puede ser de utilidad como marcador alterno para diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad crónica.

Análisis Estadístico: Se realizó la correlación entre el valor sérico de PTH y FA en donde se aplicó regresión lineal y se comprobó mediante correlación de Pearson para ambas, con el objetivo de determinar si existe relación directa entre ellas, obteniéndose la correlación y la significancia. El promedio de PTH y FA fueron 1599 y 621 respectivamente, encontrándose que la correlación entre PTH y FA es estadísticamente significativa (con un índice de correlación de .27 y una P menor a .001), además se observa que por cada unidad de PTH la Fosfatasa Alcalina aumenta .56 Unidades.

Conclusiones: La determinación de la Fosfatasa Alcalina se puede utilizar como alternativa en el diagnóstico de Hiperparatiroidismo secundario en pacientes con ERC en diálisis peritoneal, ya que es un recurso asequible para los pacientes.

Palabras Clave: Enfermedad Renal Crónica, Alteraciones del metabolismo óseo mineral, Hormona Paratiroidea, Fosfatasa Alcalina.

SUMMARY.

Chronic Kidney Disease (CKD) is a public health problem, the most serious manifestation of CKD subsidiary chronic renal disease (ESRD) on dialysis therapy or kidney transplantation, has an incidence and prevalence increasing for two decades. These patients are at high cardiovascular risk and suffer morbidity and mortality from cardiovascular events probably have an impact on health. Within the long-term complications are hematologic, reproductive, neurological and bone metabolism; the latter associated with hyperphosphatemia, alterations in calcium, vitamin D abnormalities that lead to secondary hyperparathyroidism end.

The mineral and bone disorder (MBD) is a common manifestation of CKD and contributes to the high risk of fractures and cardiovascular mortality in these patients. Traditionally the clinical management of CKD-MBD focused on the attenuation of secondary hyperparathyroidism due to renal activation of vitamin D and phosphate retention, although recently, adynamic forms of renal bone disease have become more frequent.

Definitive diagnosis is based on histological (histomorphometric) analysis of bone biopsy material with the support of radiological changes and changes in levels of surrogate markers laboratory. Of these various markers, parathyroid hormone (PTH) has been considered to be the most sensitive and is currently the most commonly used; An alternative or complementary approach using alkaline phosphatase (ALP), which is directly related to bone turnover is proposed, reflecting bone histomorphometry. The limitation of laboratory studies in various hospitals for diagnosis leads us to value options cheaper and effective assessment.

Objective: To assess whether the determination of alkaline phosphatase can function as parallel marker to PTH in the diagnosis of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease.

Hypothesis: Alkaline phosphatase is a parallel to parathyroid hormone in the diagnosis of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease marker.

Study Design: Cross-sectional study and analytical correlation.

Materials and Methods: Clinical records of patients of internal medicine hospital health secretary of the Federal District, having the diagnosis of chronic kidney disease who are on replacement therapy in renal function, are reviewed will be considered the following laboratory parameters: serum glucose determination, creatinine, BUN, Urea, Hemoglobin, parathyroid hormone, alkaline phosphatase, calcium, phosphorus and calcium / phosphorus product was determined. One seeking review of the record as the end point if there is a correlation between elevated alkaline phosphatase and parathyroid hormone and as a secondary point if it can be useful as an alternative marker for diagnosis of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic disease was made.

Statistical analysis: correlation between serum PTH and FA value where linear regression was applied and tested using Pearson correlation for both, in order to determine whether there is a direct relationship between them, yielding correlation and significance was conducted. The average PTH and FA were 1599 and 621 respectively, found that the correlation between PTH and FA is statistically significant (with a correlation index of .27 and P less than .001) also shows that for every unit of PTH Alkaline Phosphatase increases 56 units.

Conclusions: The determination of alkaline phosphatase can be used as an alternative in the diagnosis of secondary hyperparathyroidism in CKD patients on peritoneal dialysis, since it is an affordable resource for patients.

Keywords: chronic kidney disease, disorders of bone mineral metabolism, parathyroid hormone, alkaline phosphatase.

INTRODUCCIÓN.

Marco Teórico.

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se define como una disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) o por un aclaramiento de creatinina estimados $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses.¹

Es una de las patologías de mayor impacto en nivel mundial y dada la inversión de la pirámide poblacional se espera un incremento de las enfermedades cronicodegenerativas en próximos años.¹

Dentro de las complicaciones a largo plazo se encuentran hematológicas, de la reproducción, neurológicas y alteraciones del metabolismo óseo; este último asociado a hiperfosfatemia, las alteraciones del calcio, alteraciones de la vitamina D, que conllevan al final al hiperparatiroidismo secundario.

Los métodos diagnósticos para las alteraciones del metabolismo óseo son: hormona paratiroidea (PTH) vitamina D (VD) fosfatasa alcalina (FA), calcio (Ca) y Fosforo (P). La limitación de los estudios de laboratorio en los diversos hospitales para el diagnóstico nos lleva a valorar opciones de valoración más económicas y efectivas.

Bajo esta premisa y dado que no hay datos basados en población mexicana se realizó un estudio transversal analítico de correlación en el que se eligio

pacientes que cuenten con diagnóstico de enfermedad renal crónica (ERC) de hospitales de la secretaria de salud del Distrito Federal, se tomaron valores de calcio, fosforo, fosfatasa alcalina y de hormona paratiroidea, evaluando el producto calcio-fósforo, y su relación con PTH y fosfatasa alcalina, para valorar a la fosfatasa alcalina como método paralelo en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundaria.

El aumento en el número de patologías crónico-degenerativas debido en parte a la inversión de la pirámide poblacional y el incremento importante de la obesidad y síndrome metabólico han llevado a un aumento del número de pacientes con enfermedad renal crónica asociada a Diabetes mellitus (DM2), siendo esta última, causa de patologías cardiovasculares. ¹

Dentro de las complicaciones del paciente renal crónico principalmente alteraciones del metabolismo óseo como son hiperparatiroidismo, hiperfosfatemia, anemia, dislipidemia y aumento del riesgo cardiovascular.^{2,3.}

Se menciona que se desconoce la relación del riesgo cardiovascular y los procesos inflamatorios sin embargo en el artículo sobre infecciones asociadas a ERC, se menciona que esto se debe a un incremento de macrófagos y células T en las placas de ateroma; inestabilidad de las mismas con riesgo elevado de desprendimiento en procesos inflamatorios.^{1.}

Con ello destacamos la importancia de la enfermedad renal como problema de salud pública, ya que en nuestro país las primeras 2 causas de muerte son las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus

respectivamente, mismas que presentan relación directa con la enfermedad en estudio².

La mortalidad global y cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) es mucho mayor, sin tratamientos efectivos actuales obvios. El trastorno mineral y óseo MBD (Mineral Bone Disease) es una manifestación común de la ERC y contribuye al alto riesgo de fracturas y mortalidad cardiovascular en estos pacientes. Tradicionalmente, el manejo clínico de la CKD-MBD (Cronic Kidney Disease- Mineral Bone Disease) se centró en la atenuación del hiperparatiroidismo secundario debido a la activación renal de la vitamina D y la retención de fosfato, aunque recientemente, formas adinámicas de la enfermedad ósea renal se han vuelto más frecuentes. El diagnóstico definitivo se basa en histológica (histomorfométrica) análisis de material de biopsia ósea con el apoyo de los cambios radiológicos y los cambios en los niveles de los marcadores de laboratorio subrogadas. De estos diversos marcadores, hormona paratiroidea (PTH) se ha considerado para ser el más sensible y actualmente es el utilizado con mayor frecuencia; Sin embargo, las muchas trampas para medir la PTH en pacientes con ERC son cada vez más apreciados. Se propone un enfoque alternativo o complementario usando fosfatasa alcalina ósea (FAO), que está directamente relacionado con el recambio óseo, refleja la histomorfometría ósea, y predice los resultados en pacientes en hemodiálisis. Aquí, tenemos en cuenta los méritos generales de FAO hueso como un marcador de recambio óseo en adultos con CKD-MBD, examinar los datos

histomorfométricos publicado comparando FAO hueso a la PTH, y discutir posibles mecanismos patogénicos por los cuales FAO ósea puede estar ligada a los resultados en los pacientes con ERC.

Las alteraciones del metabolismo óseo mineral (MOM) representan una complicación grave relacionada con la ERC. El enfoque dado a dicha enfermedad obviamente ha evolucionado desde finales del siglo XIX, cuando se hizo la primera asociación entre raquitismo y albuminuria en el primer volumen de *The Lancet* en 1883 hasta el concepto tradicional de osteodistrofia renal, acuñado en 1943 y mantenido hasta la definición actual en que la osteodistrofia renal representa solo una alteración morfológica en pacientes con ERC. De este modo CKD-MBD se define como un desorden *sistémico* del metabolismo óseo y mineral debido a la ERC que se pone de manifiesto por una o por la combinación de: a) alteraciones en el metabolismo del calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH) o vitamina D; b) anomalías en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento lineal o fortaleza óseos y c) calcificaciones vasculares u otros tejidos blandos. ²⁴

La enfermedad ósea de los pacientes en diálisis se debe principalmente al efecto del hiperparatiroidismo secundario (HPT2).

Los bajos niveles de calcitriol se deben al déficit de la 1-hidroxilación de la 25 hidroxivitamina D. El calcitriol inhibe la síntesis de hormona paratiroidea a nivel del ARN mensajero de la pro-PTH actuando sobre los receptores de

calcitriol en las células paratiroides. En la uremia disminuye la densidad de receptores de calcitriol en las células paratiroides, razón por la que estas son menos sensibles a los mecanismos de retroalimentación inhibitoria. La sensibilidad de la glándula a la supresión de calcio disminuye, probablemente por una disminución de la expresión de receptores para el calcio a nivel de la célula paratiroidea.

Del mismo modo la hiperfosfatemia, causa hiperplasia y aumento del tamaño glandular, niveles elevados de PTH así como la inadecuada producción de otras sustancias como la proteína morfogénica ósea-7 producirán una osteodistrofia renal progresiva.

En todas las guías y consensos de diagnóstico y tratamiento de alteraciones del metabolismo óseo mineral, se reconoce que la biopsia ósea es el *goldstandard* en el diagnóstico del tipo de afectación ósea en la ERC. Desde el punto de vista histopatológico se reconocen distintos tipos en el concepto global de osteodistrofia renal, englobados en la nueva o modificada clasificación *turnover mineralization- volume* (TMV), que incluye parámetros histomorfométricos de remodelado óseo, tasa de mineralización y volumen de hueso. Sin embargo se reconoce la práctica cada vez menos frecuente de biopsias óseas y se plantea como razonable su realización en ciertas situaciones específicas, especialmente para esclarecer casos en los que existe controversia entre los datos clínicos y las demás exploraciones. Ejemplos clásicos son las fracturas óseas no explicadas, dolor óseo

persistente, hipercalcemia o hipofosfatemia de origen incierto o sospecha de toxicidad por aluminio.

Para evaluar la enfermedad ósea en los pacientes con ERC estadio 3-5D se pueden utilizar tanto las determinaciones aisladas de PTH como de fosfatasa alcalina total o la específica de hueso, aunque solo valores notablemente altos o bajos tienen un alto valor predictivo positivo del grado de remodelamiento óseo. La medición de calcitriol (1,25-dihidroxitamina D) tampoco parece útil en el control del paciente renal, aunque puede usarse con fines de investigación o en algunos diagnósticos diferenciales de hipercalcemia.

Otros marcadores de remodelado óseo, como la osteocalcina, piridolinas, telopéptidos, fosfatasa ácida tartrato resistente, entre otros, no mejoran el poder predictivo de la PTH o la fosfatasa alcalina

Las diferentes alteraciones metabólicas son secundarias a la pérdida progresiva de masa y función renal.

Es conocido que moderados descensos del aclaramiento de creatinina (inferior a 70 ml/min aproximadamente) pueden provocar un aumento de la fosfatemia tras una sobrecarga de fósforo, junto con una potencial disminución de la calcemia, que pueden objetivarse de forma puntual y

precoz en la evolución de la ERC. El incremento de los valores séricos de fósforo ocurre en estadios 4 y 5 de ERC, si bien la retención de fósforo se produce más precozmente, no siendo detectada en las determinaciones séricas.

También de forma precoz se observa un descenso discreto pero significativo del calcitriol (1,25[OH] D₃) en pacientes con ERC, secundario por:

1. Pérdida de masa renal, que ocasiona menor disponibilidad de 1-alfa-hidroxilasa.
2. Descenso del filtrado glomerular, que conlleva disminución de la 25(OH)D₃ tubular. La 25(OH)D₃ debe ser filtrada por el glomérulo para alcanzar el túbulo contorneado proximal y allí penetrar por endocitosis dentro de la célula (con la intervención de la *megalina*, un receptor endocítico situado en la membrana apical).
3. Retención de fósforo, que disminuye la síntesis renal de calcitriol, directa o indirectamente, a través del aumento del FGF-23 (Fibroblast Growth Factor-23).

El déficit de síntesis de calcitriol disminuye la absorción intestinal de calcio. La retención de fósforo, junto con el déficit de calcitriol y la enfermedad renal *per se*, son también responsables de la resistencia esquelética a la acción de la PTH.

El propio déficit de 25(OH)D₃ (falta de ingestión o exposición solar insuficiente), puede contribuir también en la ERC, al igual que en la población general, al desarrollo de HPT2 y enfermedad metabólica ósea, especialmente en estadios precoces.

En las glándulas paratiroides existen, al menos, dos receptores clásicos conocidos a través de los que se canalizan los efectos de las moléculas y hormonas que modulan tanto la síntesis y secreción de PTH como el tamaño glandular y que serán de gran importancia para valorar las alternativas terapéuticas frente al HPT2. Receptor de Vitamina D (VDR), el cual esta a cargo de la acción de la vitamina D sobre la PTH, y el otro eceptor sensor de calcio (CaR), es el encargado de detectar cambios mínimos en la concentración sérica de calcio.

Como consecuencia de estas alteraciones, se producirá daño en los tejidos diana, el esqueleto y el tejido cardiovascular son los tejidos principalmente afectados, las calcificaciones de tejidos blandos y también la calcifilaxis son complicaciones de gran importancia ya que están asociados con un aumento importante de la mortalidad en los pacientes con ERC.¹⁹

En intervalo normal de valores de calcio sérico esta entre 8.4 y 10.3, y las recomendaciones de KDOQI mencionan como objetivo para pacientes en prediálisis, niveles de calcio dentro de parámetros límites de normalidad, preferiblemente inferiores a 9,5md/dL, el calcio sérico circula como calcio libre o bien unido a proteínas, el calcio total que se obtiene de los test de laboratorio estándar son el resultado de ambas formas de calcio circulante. El calcio unido a proteínas es proporcional a la concentración de albumina, la cual es considerada la principal proteína fijadora de calcio. De promedio, el calcio total disminuye 0.8 mg/dL por cada 1g/dL de descenso de albumina de modo que debe de corregirse el calcio total de los datos de laboratorio según la siguiente formula:

$$\text{Calcio corregido (mf/dL)} = \text{calcio total} + 0.8 \times (4 - \text{albumina en g/dL})$$

Debemos tener en cuenta, no obstante, que la precisión del uso de calcio corregido por albúmina y calcio ionizado es débil, probablemente debido a las variaciones de albúmina, pH, fenómenos de hemoconcentración y otros, presentes en pacientes en diálisis o con ERC.

En el hiperparatiroidismo avanzado, que se asocia con una gran masa de tejido paratiroideo autónomo, en donde raramente podemos observar hipercalcemia.

Los niveles séricos elevados de calcio se asocian a mayor tasa de mortalidad, sin embargo tienen poca capacidad predictiva de la enfermedad

ósea subyacente, ya que con frecuencia se encuentran dentro de rangos normales, no obstante la determinación periódica de calcio y PTH es decisiva para el tratamiento del paciente.

En los pacientes con función renal normal y en caso de insuficiencia renal crónica estadios 3-4 los niveles de fosforo sérico son de 2.7 – 4.6mg/dL. En los pacientes en diálisis las guías KDOQI para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo recomiendan como objetivo niveles de fósforo prediálisis de 3.5-5.5 mg/dL, ligeramente superiores al rango normal.

Niveles séricos de fósforo al igual que el calcio tienen poca capacidad predictiva de la enfermedad ósea y en la gran mayoría de las determinaciones se pueden encontrar niveles dentro de parámetros normales, sin embargo hay que tener en cuenta que el que se encuentren niveles séricos normales no excluye la presencia de una importante enfermedad oseomineral, y los niveles persistentemente elevados están asociados a una mayor tasa de mortalidad.

La 25-hidroxivitamina D o *CALCIDIOL* es el sustrato de la 1-alfa hidroxilasa, enzima que normalmente se encuentra en el parequima renal, esto lo convierte en 1-alfa, 25 hidroxivitamina D, es decir en *CALCITRIOL* y “hormonal D” este es el metabolito activo. Esta última reacción resulta estimulada por la PTH, estrógenos y la hipofosfatemia y es inhibida por el mismo calcitriol, calcitonina y FGF-23.²²

Se clasifica a la insuficiencia de vitamina D como valores séricos de calcidiol <30 ng/l y a la deficiencia como valores séricos <15 ng/l. No existe ningún estudio, en población general, que demuestre que valores superiores a 40 ng/ml tengan algún beneficio. Lo que sí está demostrado que valores superiores a 200 ng/ml son tóxicos ²³.

La hormona paratiroidea es un péptido de 84 aminoácidos que activa la cascada de señales a través del receptor de PTH presente en diferentes tejidos. La porción N terminal del péptido es esencial para la fijación y la activación del receptor, mientras que la porción más larga, la C terminal no lo es, los fragmentos de a PTH son aclarados rápidamente por el riñón y se acumulan en la insuficiencia renal¹².

Las recomendaciones actuales de la KDOQI son mantener PTHi entre 10 a 65 pg/ml en aquellos pacientes que se encuentran en ERC estadio 5 y de 150 a 300 pg/ml en pacientes que se encuentren en tratamiento sustitutivo de la función renal, son el parámetro bioquímico que mejor se correlaciona con las lesiones histológicas de HPT2, especialmente con la actividad osteoblástica²⁵.

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

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 especificidad²⁷.

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%.

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 circulantes de PTH intacta son el mejor marcador del recambio óseo.

La fosfatasa alcalina esta frecuentemente elevada en los pacientes en diálisis peritoneal, normalmente esto es debido a la osteítis fibrosa por hiperparatiroidismo. Sin embargo, la fosfatasa alcalina puede proceder de otras fuentes además del hueso, con mayor frecuencia la hepática, aunque

también puede proceder del intestino o del riñón. La fosfatasa alcalina ósea es una prueba de fácil medición que refleja la formación ósea y debe valorarse cuando hay dudas acerca de la procedencia de la fosfatasa alcalina. Tanto la fosfatasa alcalina total como la específica del hueso suelen estar elevadas en caso de hiperparatiroidismo y disminuyen tras el tratamiento de esta patología. A pesar de que existe una correlación razonable entre la PTH y esta prueba, rara vez es útil en el manejo del hiperparatiroidismo¹³.

La fosfatasa alcalina total, puede ser útil, junto con la PTH, como predictora del recambio óseo. La fosfatasa alcalina ósea probablemente tiene ventajas marginales, pero éstas no justifican el coste adicional^{13, 24}.

Se menciona que es un marcador de riesgo de mortalidad en pacientes en hemodiálisis, mas no en diálisis peritoneal.¹³.

Se considera que la determinación de fosfatasa alcalina, junto con la PTH, podría ser útil en la predicción del recambio ósea.

La relación entre calcio y fósforo plasmático se mantiene en condiciones normales, constante y es un factor importante para la solubilidad de los iones de calcio. El producto calcio x fósforo, expresado en mg %, es aproximadamente 40 (10 mg % de calcio x 4 mg % de P = 40). Cuando este

producto aumenta disminuye la solubilidad de las sales de calcio, que se precipita en forma de fosfato de calcio.

En condiciones normales sólo el 1 % del calcio óseo participa en el intercambio entre hueso y plasma, pero en algunos estados patológicos puede intercambiarse en mayor proporción, produciéndose decalcificación del hueso.

El metabolismo del calcio y del fósforo es regulado fundamentalmente por la PTH, FA y por la vitamina D.

Las denominadas alteraciones del metabolismo óseo y mineral, que recientemente las guías KDIGO han definido CKD-MBD, se han implicado claramente no solo en la génesis HPT2 y de la osteodistrofia renal, sino que también se han asociado a la progresión de la ERC, así como a sus complicaciones, incluyendo las cardiovasculares o en último término a contribuir de un modo significativo al aumento de la morbimortalidad de los pacientes con ERC²⁵.

Planteamiento Del Problema.

El objetivo principal y motivo de esta investigación es la detección oportuna de las alteraciones del metabolismo óseo mineral que se presentan en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal, instalar en tratamiento oportuno y adecuado así como evitar la progresión de la enfermedad renal ya establecida, debido a que está

comprobado que niveles séricos de calcio y fósforo se relacionan con una tasa elevada de mortalidad, e influyen también en la sobrevida de los pacientes. Es por ello la necesidad de diagnóstico e intervención precoz en la ERC para prevenir las complicaciones cardiovasculares y mortalidad asociada al trastorno del metabolismo mineral y óseo.

Es preciso mencionar que las alteraciones del metabolismo óseo-mineral se inician en los primeros estadios de la ERC, mucho antes de la necesidad de terapia renal sustitutiva; progresan según avanza la disminución de la función renal y pueden verse influidas positiva o negativamente según el manejo terapéutico empleado, por lo que siempre se ha recomendado un control precoz de los parámetros bioquímicos ya en estadios de ERC antes del inicio de diálisis.

Dado que nuestro país no se cuenta con las estadísticas precisas que nos informen acerca de pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal que presenten alteraciones del metabolismo óseo mineral, esto debido a que pocas personas tienen acceso a los servicios de salud, que cuenten con la infraestructura necesaria para determinar niveles séricos de PTH, Vitamina D, es preciso implementar un método diagnóstico menos oneroso y que sea accesible a la población y con ello hacer detección oportuna, dar tratamiento específico para evitar aumento en la mortalidad debido a causas cardiovasculares.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

En base a los antecedentes planteados, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿La fosfatasa alcalina es un marcador alternativo a la paratohormona en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica en pacientes con tratamiento sustitutivo de la función renal?

JUSTIFICACIÓN.

Dado que nuestro país no se cuenta con las estadísticas precisas que nos informen acerca de pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal que presenten alteraciones del metabolismo óseo mineral, esto debido a que pocas personas tienen acceso a los servicios de salud, que cuenten con la infraestructura necesaria para determinar niveles séricos de PTH, Vitamina D, es preciso implementar un método diagnóstico y que sea accesible a la población y con ello hacer detección oportuna, dar tratamiento específico para evitar aumento en la mortalidad debido a causas cardiovasculares.

HIPÓTESIS.

⊙ HIPOTESIS NULA:

- La fosfatasa alcalina no es un marcador alternativo a la hormona paratiroidea para el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal.

⊙ HIPOTESIS ALTERNA:

- La fosfatasa alcalina es un marcador alternativo a la hormona paratiroidea para el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en paciente con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal.

OBJETIVOS.

⊙ OBJETIVO GENERAL.

- Correlacionar los niveles séricos de fosfatasa alcalina con los niveles séricos de hormona paratiroidea en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal.

⊙ OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Correlacionar los valores de Fosfatasa Alcalina con la presencia de producto calcio-fosforo elevado.

- Correlacionar los valores de PTH con la presencia de producto calcio-fosforo elevado.
- Valorar el incremento de PTH de acuerdo al estadio de falla renal.
- Valorar el incremento de FA de acuerdo al estadio de falla renal.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del Estudio.

Se diseñó un estudio:

- Analítico.
- Transversal.

Se realizara un estudio transversal analítico y de correlación entre la fosfatasa alcalina y la paratohormona en pacientes con enfermedad renal crónica; tomando en cuenta valores del metabolismo óseo mineral como calcio, fosforo y el producto calcio fosforo.

Se revisaran expedientes clínicos de pacientes del servicio de medicina interna que tengan el diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica que se encuentren en tratamiento sustitutivo de la función renal, se tomarán en cuenta los siguientes parámetros del laboratorio: determinación sérica Glucosa, Creatinina, BUN, Urea, Hemoglobina, de paratohormona, fosfatasa alcalina, calcio, fósforo y se determinará el producto calcio/fósforo. Se

realizara una sola revisión del expediente buscando como punto final si existe correlación entre la elevación de la fosfatasa alcalina y la paratohormona y como punto secundario si esta puede ser de utilidad como marcador alternativo para diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad crónica.

El estudio se llevó a cabo de Abril de 2013 a Mayo del 2014, se realizó en el Hospital General de Tlahuac de la Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Criterios de inclusión.

- Expedientes de pacientes con edad de 18 a 65 años.
- Diagnóstico de Enfermedad renal crónica.
- Diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario (con valores registrados de PTH).
- Pacientes sin tratamiento con quelantes del calcio.
- Pacientes que se encuentren en tratamiento sustitutivo de la función renal, diálisis peritoneal.

Criterios de no Exclusión.

- Antecedentes por historia clínica y lectura de expediente de vasculitis o neoplasias.
- Pacientes en tratamiento con quelantes de calcio.
- Otras causas de incremento de FA.
- Fracturas patológicas por historia clínica.

- Patología biliar.

Criterios de Eliminación.

- Expediente incompleto.
- Perdida del expediente.

Definición de Variables.

Variables Independientes.

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD.
GENERO.	Categórica.	Dicotómica.	Masculino/Femenino
EDAD.	Cuantitativa.	Discreta.	Edad en años.
DM2.	Cualitativa.	Dicotómica.	Si/No
HAS.	Cualitativa.	Dicotómica.	Si/No
TFG.	Cuantitativa	Discreta.	ml/min.
GLUCEMIA.	Cuantitativa.	Discreta.	mg/dl
CREATININA.	Cuantitativa.	Discreta.	mg/dl
BUN.	Cuantitativa.	Discreta.	mg/dl
UREA.	Cuantitativa.	Discreta.	mg/dl
HEMOGLOBINA.	Cuantitativa.	Discreta.	mg/dl

Variables dependientes.

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD
PTH	Cuantitativa.	Discreta.	U/ml
FA	Cuantitativa.	Discreta.	U/l
CALCIO	Cuantitativa.	Discreta.	mosm/l
FOSFORO.	Cuantitativa.	Discreta.	mosm/l
PRODUCTO CA/P.	Cuantitativa.	Discreta.	mg/dl

Tipo de Muestreo.

En función del universo para la obtención de la muestra y para satisfacer las características requeridas para el ingreso al estudio, se realizó un muestreo no probabilístico del tipo serie de casos consecutivos.

Procedimientos.

Se revisaran expedientes clínicos de pacientes del servicio de medicina interna de los hospitales de la secretaria de salud del Distrito Federal, que tengan el diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica que se encuentren en tratamiento sustitutivo de la función renal, se tomarán en cuenta los siguientes parámetros del laboratorio: determinación sérica Glucosa, Creatinina, BUN, Urea, Hemoglobina, de paratohormona, fosfatasa alcalina, calcio, fósforo y se determinará el producto calcio/fósforo. Se realizara una sola revisión del expediente buscando como punto final si existe correlación

entre la elevación de la fosfatasa alcalina y la paratohormona y como punto secundario si esta puede ser de utilidad como marcador alterno para diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad crónica.

Análisis Estadístico.

Se realizara un estudio transversal analítico y de correlación, primero comenzaremos con la estadística descriptiva, en donde realizaremos el cálculo de porcentajes para variables nominales y se calcularán medias o medianas para las variables numéricas, esto según corresponda a cada una de ellas.

Para evaluar la correlación entre las variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y la correlación lineal. Se obtuvo la “r” y su intervalo de confianza con un nivel de confianza del 95% y un α de .05.

Todos los cálculos se realizaron manualmente y también por medio del paquete estadístico SPSS edición 20. Se consideró como estadísticamente significativa una p menor de 0.05.

Calculo del tamaño de la muestra.

El caculo de la muestra se realizara como sigue:

De acuerdo a la siguiente fórmula:

- Estudios transversales

- $N = T^2 p(1-p) / m^2$

- Donde:

- N=tamaño de la muestra requerido
 - T=nivel de certeza al 95% (valor estándar 1.96)
 - P=prevalencia esperada
 - M=margen de error 0.05 (5%)

Dado que en nuestro análisis se encuentra que existe una prevalencia de 80% ²de los casos con alteraciones del metabolismo óseo en ERC se toma este como valor, y deseando una significancia estadística con $p = 0.05\%$ tenemos el siguiente desarrollo:

- $N = T^2 p(1-p) / m^2$
 - $N = 1.96^2 (0.8)(1-0.8) / 0.05^2$
 - $N = 3.8416 (0.16) / 0.0025$
 - $N = 0.6144 / 0.0025$

- N= 245

RESULTADOS.

En el estudio se incluyeron a 245 pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica con una media de edad de 41 ± 13.2 años. A todos los pacientes se les midieron los niveles séricos de creatinina, Nitrógeno ureico en sangre (BUN), urea, Hemoglobina (Hb), Paratohormona (PTH), Fosfatasa alcalina (FA), Calcio (Ca), Fósforo (PO₄) y se calculó el producto de solubilidad (CA/P), así como la tasa de filtración glomerular (TFG).

N= 245	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
TFG	8.33	+/-2.85 ml/min
PTH	1599.76	+/-400.79 U/l
FA	630.85	+/-201.22 U/l
Ca	9.01	+/-0.52 mosm/l
PO ₄	4.83	+/-0.60 mosm/l
Producto Calcio/Fosforo	43.64	+/-6.32 mg/dl

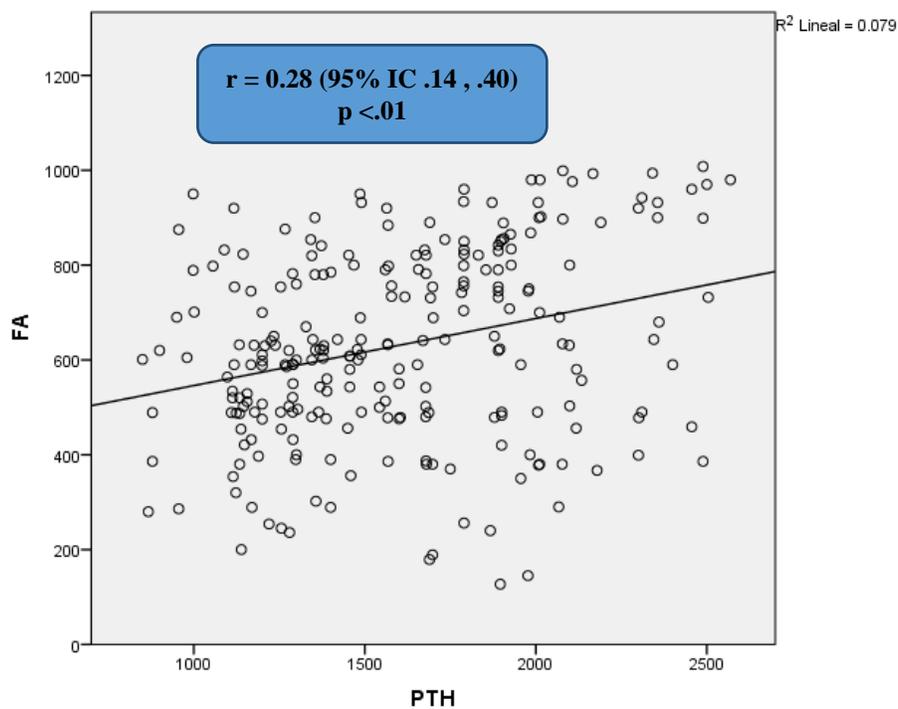
Del total de la población la mayoría (52%) fueron del género femenino, y del sexo masculino 48%.

En el total de participantes la mayoría tenían alteración metabólica con una prevalencia de DM2 fue del 52%. La mayoría de la población eran hipertensos con una prevalencia de HAS del 56% en nuestra población de estudio.

	Variable.	n	DE/%
	Edad	41.87	+/-13.22 años.
Genero.	Hombre	118	48%
	Mujer	127	52%
DM2	Con DM2	128	52%
	Sin DM2	117	48%
HAS	Con HAS	138	56%
	Sin HAS	107	44%

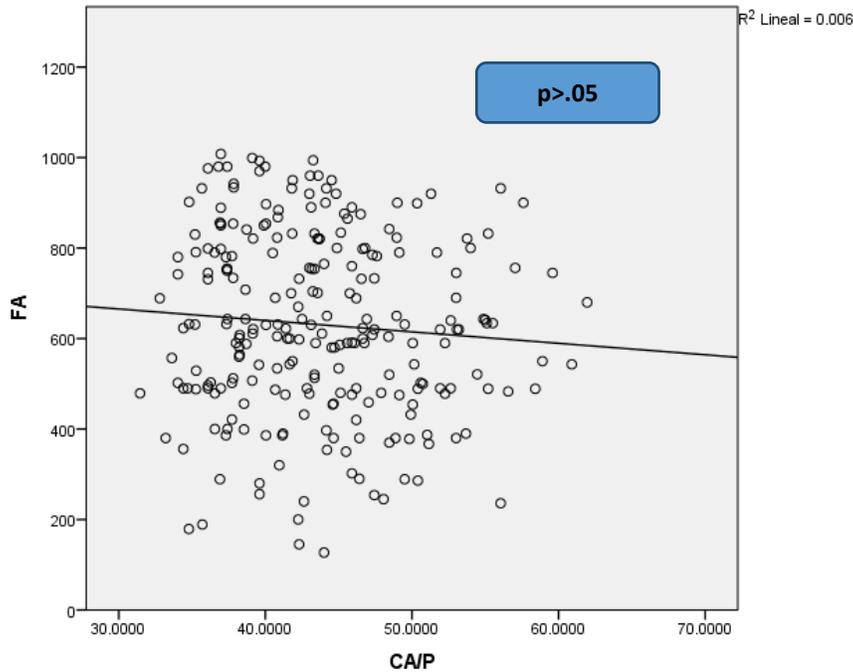
Se compararon los los valores de FA con los niveles de PTH utilizando el coeficiente de correlación encontrando una correlación positiva estadísticamente significativa con un valor de $r = 0.28$ (95% IC .14 , .40) y un valor de $p < .01$.

En la gráfica de dispersión se observa la correlación positiva estadísticamente significativa, con un coeficiente de determinación (r^2) de .07 (7%).



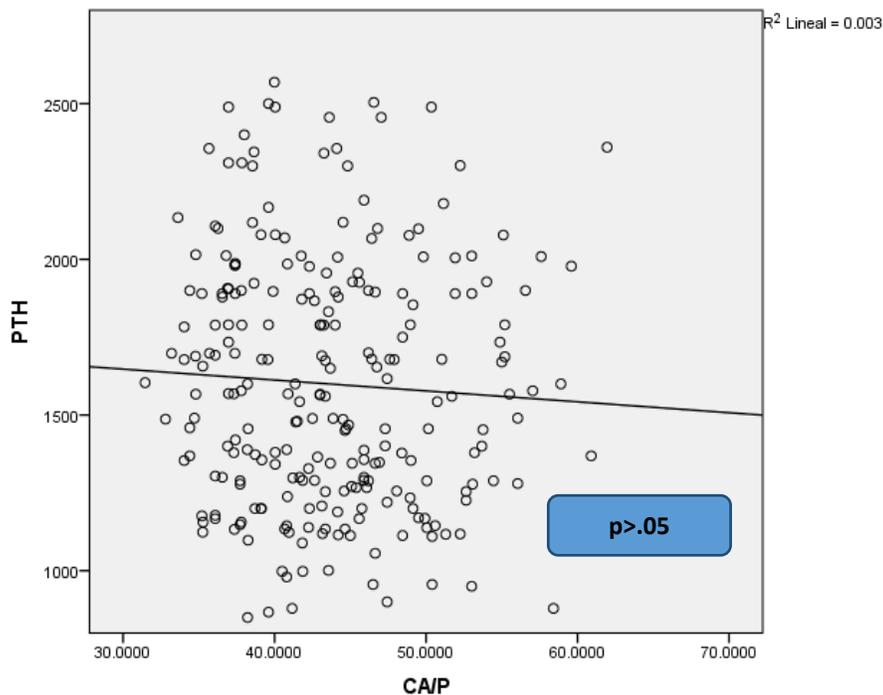
Se realizó la correlación de los valores de FA con los niveles de Producto de solubilidad encontrando una correlación negativa no estadísticamente significativa con un valor de $r = -0.079$ ($p = .215$).

En la gráfica de dispersión se observa la correlación negativa no estadísticamente significativa, con un coeficiente de determinación (r^2) de .006.



Se realizó la correlación de los valores de Producto de solubilidad con los niveles de PTH utilizando el coeficiente de correlación encontrando una correlación negativa no estadísticamente significativa con un valor de $r = -0.055$ y un valor de $p = .39$.

En la gráfica de dispersión se observa la correlación negativa no estadísticamente significativa, con un coeficiente de determinación (r^2) de .003.



No se pudo valorar el incremento de PTH o de FA de acuerdo al estadio de falla renal dado que todos los pacientes tenían enfermedad renal crónica estadio V (<15 ml/min de Filtrado Glomerular).

CONCLUSIONES.

Se corrobora que los trastornos crónico degenerativos (nefropatía diabética y nefropatía hipertensiva) como primeras causas de enfermedad renal crónica tiene alta prevalencia en este tipo de población como lo muestran nuestros resultados. Todos los participantes en el estudio tuvieron enfermedad renal crónica estadio V.

La media del nivel de PTH fue de 1599.76 ± 400.79 y la media del nivel de FA fue de 630.85 ± 201.22 , estando ambos valores muy por arriba de sus rangos de normalidad.

En cuanto a estadística inferencial, con el análisis del coeficiente de correlación de Pearson se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa con valor de $r = 0.28$ (95% IC .14 , .40) y un valor de $p < .01$, entre la PTH y la FA. Esto indica que conforme aumenta una variable la otra también lo hace de manera estadísticamente significativa.

Se obtuvo el coeficiente de determinación con un valor de $r^2 = .07$, lo cual indica que la FA explica el 7% de la variabilidad de la PTH.

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de PTH o de FA con los valores del Producto de solubilidad.

Nuestros resultados nos permiten rechazar la hipótesis nula, infiriendo que la Fosfatasa Alcalina puede ser un marcador paralelo a la Hormona Paratiroidea en el diagnóstico de Hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica.

DISCUSIÓN.

Nuestra actual investigación se trató de un estudio descriptivo, transversal y unicéntrico, que aborda un tema fundamental que afecta a gran parte de la población que acude a hospitales de la Secretaría de salud del D.F. y se realizó con el objetivo de encontrar alternativas diagnósticas de Hiperparatiroidismo secundario en el contexto de un paciente con enfermedad renal crónica.

Esto toma relevancia si consideramos que la medición de los niveles séricos de PTH no están disponibles en la mayoría de los hospitales de nuestra red institucional, identificando que existe un marcador accesible y de rápida medición (Fosfatasa alcalina) que al correlacionarse de manera estadísticamente significativa con la PTH puede ser de utilidad como marcador paralelo o inclusive alternativo para el diagnóstico de Hiperparatiroidismo secundario del paciente con enfermedad renal crónica.

Este hecho tiene el objetivo de diseñar estrategias de prevención y tratamiento para disminuir la morbimortalidad asociada a los trastornos orgánicos derivados del hiperparatiroidismo en pacientes renales.

Resulta prudente señalar las posibles limitaciones de nuestro estudio, dado que la población participante se obtuvo de una sola institución de salud, además que no se pudo (de acuerdo a nuestro diseño y metodología)

realizar un seguimiento de los pacientes para evaluar a lo largo del tiempo los cambios en los niveles séricos de PTH y su correlación con los de FA.

Por otro lado no se analizaron posibles variables confusoras que pudieron haber influido en nuestros resultados como lo es el tipo de dieta de los pacientes, tratamiento farmacológico e inclusive tipo de tratamiento sustitutivo renal en cada caso.

A manera de perspectiva se contempla en el futuro realizar nuevos estudios con diseño prospectivo, multicéntricos, con mayor tamaño de la muestra e incluyendo variables confusoras que ameriten el desarrollo de un análisis multivariado que nos permita poder evaluar con mayor precisión la posible correlación y/o asociación de la Hormona paratiroidea con la Fosfatasa alcalina en el contexto del paciente con enfermedad renal crónica idealmente en sus diversos estadios de progresión.

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Cruz E, Elizalde Barrera CI, Lozano Nuevo JJ, Inicio de diálisis en forma temprana posterior a la colocación de catéter blando como factor de riesgo para disfunción y disminución de la efectividad de la diálisis peritoneal. *Mes Int Mex* 2010.26 (6):552-560.
2. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. Antonio Méndez-Durán a,* , J. Francisco Méndez-Bueno b, Teresa Tapia-Yáñez c, Angélica Muñoz Montes d y Leticia Aguilar-Sánchez.

3. Guía de referencia rápida Diagnóstico y tratamiento de la peritonitis infecciosa en la Diálisis peritoneal crónica en adultos, México: Instituto Mexicano del seguro social; 2009.
4. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 39 (suppl 1): S1-266, 2002.
5. Robert Thomas, Abbas Kanso, John R. Sedor, Chronic Kidney Disease and Its Complications. *Prim Care Clin Office Pract* 35 (2008) 329–344.
6. Shona Pendse, Ajay K. Singh, MRCP(UK), Complications of Chronic Kidney Disease: Anemia, Mineral Metabolism, and Cardiovascular Disease. *Med Clin N Am* 89 (2005) 549–561
7. Griveas I, Comparison of blood and peritoneal lymphocytes from continuous ambulatory peritoneal dialysis patients, asymptomatic and with peritonitis. *Ren Fail* - 01-JAN-2006-28(3): 237-9
8. Kir HM, Effects of chronic kidney disease and type of dialysis on serum levels of adiponectin, TNF-alpha and high sensitive C-reactive protein. *Clin Lab* - 01-JAN-2012; 58(5-6): 495-500
9. INSTITUTO NACIONAL DE ESTADISTICA Y GEOGRAFIA Defunciones generales totales por principales causas de mortalidad, 2010
10. Robert N. Foley, Infections In Patients With Chronic Kidney Disease. *INFECT DIS CLIN N AM* 21 (2007) 659–672.
11. American Journal of Kidney Diseases, Volume 62, Issue 4, October 2013, Pages 810-822 Sunita Sardival, Per Magnusson, David J.A. Goldsmith, Edmund J. Lamb
12. Parathyroid Hormone: Effects on Glucose Homeostasis and Insulin Sensitivity in Chronic Renal Failure Patients on Regular Hemodialysis . *Journal of Taibah University Medical Sciences*, Volume 3, Issue 1, 2008, Pages 44-54 Nagy A.H. Sayed Ahamed, Mohamed Y. Abdul-Aziz, Aza A.B. El-Bauomy, Tamer S.I. Salem
13. Impact of the serum bone-specific alkaline phosphatase level at the initiation of hemodialysis therapy for end-stage renal disease on cardiovascular events. *IJC Metabolic & Endocrine*. Noritoshi Fukushima, Atsushi Suzuki, Keiko Fukushima, Yoshiko Tanaka, Yasuto Sato, Tsuyoshi Shiga, Kosaku Nitta, Nobuhisa Hagiwara
14. Atypical alkaline phosphatase isozymes in serum and urine of patients with renal failure. *Clinica Chimica Acta*, Volume 312, Issues 1–2, October 2001, Pages 169-178 Mayumi Tsumura, Yoshito Ueno, Takashi Kinouchi, Iwao Koyama, Tsugikazu Komoda.

15. Parathormone and bone-specific alkaline phosphatase for the follow-up of bone turnover in hemodialysis patients: Is it so simple *Clinica Chimica Acta*, Volume 417, 18 February 2013, Pages 35-38 Pierre Delanaye, Bernard E. Dubois, François Jouret, Jean-Marie Krzesinski, Olivier Moranne, Etienne Cavalier
16. Vitamin D metabolism and action in human marrow stromal cells: Effects of chronic kidney disease *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, Volume 136, July 2013, Pages 342-344 Shuanhu Zhou, Meryl S. LeBoff, Sushrut S. Waikar, Julie Glowacki
17. Higher serum bone alkaline phosphatase as a predictor of mortality in male hemodialysis patients *Life Sciences*, Volume 90, Issues 5–6, 30 January 2012, Pages 212-218 Ikuo Kobayashi, Kaori Shidara, Senji Okuno, Shinsuke Yamada, Yasuo Imanishi, Katsuhito Mori, Eiji Ishimura, Shigeichi Shoji, Tomoyuki Yamakawa, Masaaki Inaba.
18. Furuhashi T, Moroi M, Joki N, Hase H, Masai H, Kunimasa T, et al. The impact of chronic kidney disease as a predictor of major cardiac events in patients with no evidence of coronary artery disease. *J Cardiol* 2010;55:328-36.
19. Russo D, Corrao S, Battaglia Y, Andreucci M, Caiazza A, Carlomagno A, et al. Progression of coronary artery calcification and cardiac events in patients with chronic renal disease not receiving dialysis. *Kidney Int* 2011;80:112-8.
20. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1453-64.
21. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005;67 - 1179-87.
22. Dusso A. Kidney disease and vitamin D levels: 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D and VDR activation. *Kidney Int.* 2011; Suppl. 1:136---41.
23. Diagnóstico y tratamiento de las alteraciones oseominales asociadas a la enfermedad renal crónica, *Dial Traspl.*2010;31(3):79–85.
24. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69:1945---53.
25. Torregrosa JV, Bover J, Cannata AJ. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrologia.* 2011;31 Suppl. 1:1---32.

26. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38(4):938-42.

27. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71(1):31- 8