



BUAP



Facultad de Medicina

Hospital Regional ISSSTE Puebla

**“Relación entre el índice de calcificación vascular
Kauppila y los niveles séricos de hormona
paratiroidea en pacientes con enfermedad renal
crónica con hiperparatiroidismo secundario”**

**Tesis para obtener el Título de la Especialidad en
Medicina Interna**

Presenta:

Dra. Erika Guadalupe Salgado Parra

Director

Dr. Héctor Octavio Trueba Ramírez

Asesor:

Dra. Guadalupe Cobos Estrada

H. Puebla de Z. Febrero 2016.

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	4
1.1 Antecedentes generales	4
1.2 Antecedentes específicos	6
2. JUSTIFICACIÓN	7
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
4. HIPÓTESIS	9
5. OBJETIVOS	9
5.1 Objetivos generales	9
5.2 Objetivos particulares	9
6. MATERIAL Y MÉTODOS	10
6.1 Diseño del estudio	10
6.2 Ubicación espacio-temporal	10
6.3 Muestreo	10
6.3.1 Selección de la muestra	10
6.3.2 Criterios de selección de las unidades de muestreo	10
6.3.3 Criterios de inclusión	10
6.3.4 Criterios de exclusión	10
6.3.5 Criterios de eliminación	11
6.4 Definición de las variables y escalas de medición	11
6.5 Método de recolección de datos	12
6.6 Técnicas y procedimientos	12
6.7 Análisis de datos	12
6.8 Diseño estadístico	14
6.8.1 Pruebas estadísticas	14
7. LOGÍSTICA	14
7.1 Recursos humanos	14
7.2 Recursos materiales	15
7.3 Recursos financieros	15
7.4 Cronograma de actividades	15

7.4.1 Gráfica de Gantt	15
8. RESULTADOS	16
9. CONCLUSIONES	32
10. BIOÉTICA	33
11. ANEXOS	34
12. BIBLIOGRAFÍA	39

1. ANTECEDENTES

1.1. Antecedentes generales

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 5 en terapia sustitutiva de la función renal (TSFR) tienen un aumento de la carga arterioesclerótica, que a menudo progresa en un período de tiempo relativamente corto. Este fenómeno afecta incluso a pacientes jóvenes en diálisis y probablemente explica, en parte, el por qué la mortalidad cardiovascular aumenta de 20 a 30 veces más en este grupo de pacientes, en comparación con una población de la misma edad.^{1,10}

En los últimos años, numerosos estudios han dilucidado mecanismos potencialmente patogénicos que conducen a la calcificación acelerada de los vasos sanguíneos. También se ha hecho evidente que los factores de riesgo clásicos para la arteriosclerosis tales como dislipidemia, hipertensión arterial, tabaquismo, el género y la edad, explican sólo en parte la calcificación vascular, la cual parece estar más relacionada con el medio urémico y las anomalías en el metabolismo mineral óseo.²

Las diferentes alteraciones metabólicas óseas en ERC son secundarias a la pérdida progresiva de masa y función renal. Los descensos moderados 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 disminución potencial de la calcemia, que pueden objetivarse de forma puntual y precoz en la evolución de la ERC.³ Este incremento de los valores séricos de fósforo ocurre en estadios 4 y 5 de la enfermedad, sin embargo la retención de fósforo se produce más precozmente, no siendo detectada en las determinaciones bioquímicas. Es posible que el aumento precoz de FGF-23 (fibroblast growth factor-23) en el plasma sea un indicador de retención de fósforo.³ Igualmente, de forma precoz se observa un descenso discreto del calcitriol (1,25[OH]D₃), secundario a pérdida de masa renal, ocasionando menor disponibilidad de 1-alfa-hidroxilasa; disminución de la 25(OH)D₃ tubular por descenso del filtrado glomerular, disminuyendo la síntesis renal de calcitriol.^{3,9} El

déficit de síntesis de calcitriol disminuye la absorción intestinal de calcio, ocurriendo precozmente en estadios 2 y 3 de ERC. La retención de fósforo, el déficit de calcitriol y la enfermedad renal *per se*, son responsables de la resistencia esquelética a la acción de la hormona paratiroidea (PTH), observándose un incremento de los niveles séricos de la misma con filtrados glomerulares inferiores a 60 ml/min/1,73 m². Como consecuencia de estas alteraciones se producirá un daño en los tejidos diana: el esqueleto y el sistema cardiovascular. Las calcificaciones de tejidos blandos y la calcifilaxis son complicaciones de gran importancia, las cuales se asocian a un aumento importante de la morbimortalidad de los pacientes con ERC.^{4,5}

Sin embargo, las calcificaciones vasculares no se presentan como un proceso pasivo; se ha observado que el incremento de los niveles de fósforo, calcio, los mediadores inflamatorios y la uremia *per se* favorecen la transformación de las células musculares lisas en células de estirpe osteogénica, que producen matriz colágena y posteriormente se mineraliza.⁵

La arteriosclerosis en las arterias coronarias y otros lechos vasculares se correlaciona con la extensión de las lesiones en la aorta. Varios estudios han sugerido que las radiografías simples de los vasos pélvicos, muslos y aorta torácica pueden ser útiles en la evaluación de la arterioesclerosis.^{6,7}

Los niveles de calcio y fósforo tienen poca capacidad predictiva de la enfermedad ósea subyacente y son frecuentemente normales porque existe una elevación de los niveles de PTH.⁷ Sin embargo, su determinación periódica, junto a la PTH, es decisiva para el tratamiento del paciente. De manera ideal, debe usarse el calcio iónico, pero hay problemas en el proceso y en los costos para su uso sistemático. Al emplear el calcio total, es recomendable ajustar para los niveles de albúmina (o proteínas plasmáticas) en caso de hipoalbuminemia o hipoproteinemia.^{2,4,8}

Los valores séricos de PTHi (PTH intacta, rango normal 10-65 pg/ml) medidos por inmunoradiometría o inmunoquimioluminiscencia, son el parámetro bioquímico que mejor se correlaciona con las lesiones histológicas de hiperparatiroidismo

secundario, especialmente con la actividad osteoblástica.⁵ Por esta razón, los niveles de PTH son considerados un buen marcador, en relación con los de calcio y fósforo en la enfermedad ósea subyacente, pudiendo evitar así la necesidad de recurrir a la biopsia ósea diagnóstica en la mayoría de las situaciones.^{2,4,8}

De acuerdo a las recomendaciones de la KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), el diagnóstico de las calcificaciones vasculares debe ser incluido dentro de la evaluación y decisión terapéutica de los trastornos del metabolismo fosfocálcico de los pacientes en ERC.⁸

1.2 Antecedentes específicos

Kaupilla et. al publicaron en 1997 un estudio en el cual evaluaron la localización, severidad y progresión de las calcificaciones aórticas lumbares, valoraron la utilidad de las puntuaciones sumarias de la calcificación lumbar en una cohorte de base poblacional.⁶

Realizaron el análisis de radiografías obtenidas de 617 participantes en el estudio Framingham cardiaco, y midieron la presencia de calcificaciones de la pared de la aorta abdominal a nivel de la cuarta vértebra lumbar. La gravedad de la calcificación aórtica en su pared anterior y posterior fue clasificada de forma individual en una escala de 0-3 para cada segmento lumbar, se desarrollaron los siguientes puntajes:

(1) puntaje de los segmentos afectados (rango 0-4)

(2) puntaje de afectación anterior y posterior (rango 0-8)

(3) la puntuación de gravedad de calcificación antero-posterior (rango 0-24).

En sus resultados se observó una prevalencia de calcificación aórtica del 37% en hombres y 27% en mujeres al inicio del estudio: el 86% en ambos sexos en el examen de seguimiento 25 años más tarde. Durante el intervalo de seguimiento, la media de la puntuación de los segmentos afectados aumentó de 0,7 a 2,7 en hombres y de 0.5 a 2,8 en mujeres; la media del puntaje de afectación anterior y

posterior fue de 1,2 en hombres y 0,8 en mujeres ($p=0,012$ diferencia entre géneros) y la media de la gravedad de la calcificación antero-posterior aumentó de 1,5 a 9.3 en hombres y de 1.3 a 10.3 en las mujeres).⁶

En resumen, la calcificación aórtica lumbar a través de éste estudio pudo ser clasificada y la puntuación pudo ser reproducible, siendo considerada posterior a la publicación de sus resultados, como un técnica sencilla y económica para valorar la enfermedad vascular subclínica.³

Bellasi y cols. demostraron una buena correlación entre las calcificaciones vasculares diagnosticadas mediante el índice Kauppila y las calcificaciones coronarias diagnosticadas mediante tomografía computarizada por haz de electrones.⁷

Recientemente, la evaluación radiográfica de la calcificación de aorta abdominal ha demostrado ser equiparable con estudios de imagen más especializados, como la tomografía computarizada por haz de electrones en la valoración de arterias coronarias en pacientes con ERC en hemodiálisis, siendo la primera de menor costo y fácil acceso.¹⁰

Es posible que los nuevos tratamientos del hiperparatiroidismo secundario o las nuevas técnicas de medición de la PTH modifiquen en un futuro próximo los niveles de PTH considerados como adecuados.

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.^{1,10}

2. JUSTIFICACIÓN

En el servicio de Medicina interna/Nefrología existe un número elevado de pacientes en TSFR. Un gran porcentaje de ellos, desarrolla complicaciones directa o indirectamente relacionadas con problemas de carácter vascular, situación que incrementa la morbimortalidad y los costos de atención de los mismos.

El índice de Kauppila es un auxiliar diagnóstico perfectamente validado, de bajo costo, fácil aplicación y acceso al mismo, sin implicar invasividad; el cual podría ser usado para estimar la severidad de la calcificación aórtica y su relación con el grado de severidad del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con ERC avanzada. De esta manera, podrían identificarse pacientes, con alto riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares agudos a corto plazo, incluyendo síndromes coronarios; lo que permite implementar medidas terapéuticas correctivas y optimizar el manejo del trastorno hormonal y mineral óseo, lo que reduciría la morbimortalidad cardiovascular y los costos de atención de estos pacientes.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen un incremento significativo en la mortalidad cuando se asocia a problemas cardiovasculares, relacionados a su vez con aceleración de la arterioesclerosis y a procesos de inflamación crónica. Este incremento, está ligado al daño vascular endotelial que la enfermedad renal genera y se ve reforzado con el hiperparatiroidismo secundario (HPT2) que éste grupo de pacientes desarrollan, favoreciendo el depósito de minerales a nivel de pared vascular.

Los niveles séricos de marcadores de recambio mineral óseo son indicadores bioquímicos que podrían predecir la severidad de las calcificaciones vasculares, asimismo, los niveles de hormona paratiroidea (PTH) han sido descritos como el parámetro bioquímico que mejor se asocia a la presencia de lesiones histológicas por HPT2 en enfermedad renal crónica avanzada (estadios 4-5 KDIGO), sin embargo no existen descripciones que evalúen la relación entre los niveles séricos de la misma (PTH) con el grado de calcificación vascular, por lo que, mediante el índice de Kauppila, se pretende correlacionar el grado de severidad de la calcificación vascular con los marcadores bioquímicos de recambio mineral óseo.

4. HIPÓTESIS

Existe correlación entre la calcificación vascular determinado por el índice de Kauppila y los niveles de hormona paratiroidea sérica en pacientes con ERC estadio 5 en TSFR.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Evaluar la relación entre el grado de calcificación vascular (por el método de Kauppila) y los niveles séricos de hormona paratiroidea en pacientes con enfermedad renal crónica en terapia sustitutiva, que presentan hiperparatiroidismo secundario en el Hospital Regional ISSSTE Puebla.

5.2 Objetivos particulares

1. Medir el grado de calcificación vascular (abdominal aórtica) por el método de Kauppila y correlacionar con los séricos de hormona paratiroidea
2. Determinar si la calcificación aórtica se relaciona con mayores niveles de hormona paratiroidea.
3. Determinar si el tipo de modalidad de terapia sustitutiva de la función renal (diálisis peritoneal o hemodiálisis) influye en la severidad del trastorno mineral óseo.
4. Definir si existe relación entre la severidad del hiperparatiroidismo con la presencia de diabetes mellitus.
5. Definir si existe relación entre la severidad del hiperparatiroidismo con la presencia de hipertensión arterial sistémica.
6. Determinar la sensibilidad y especificada del índice de Kauppila en la evaluación de la severidad el hiperparatiroidismo secundario.
7. Identificar marcadores bioquímicos relacionados con la severidad del hiperparatiroidismo.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

Estudio Observacional, prospectivo, transversal.

6.2 Ubicación espacio- temporal

Hospital Regional ISSSTE Puebla, México. Enero 2014- Enero 2015.

6.3 Muestreo

Aleatorio simple.

6.3.1 Selección de la muestra

Pacientes derechohabientes del H. R. ISSSTE Puebla que cumplan los criterios de inclusión, en el periodo de tiempo enero 2014- enero 2015.

6.3.2 Criterios de selección de las unidades de muestreo

6.3.3 Criterios de inclusión

1. Pacientes de sexo masculino y femenino
2. Derechohabientes activos del Hospital Regional ISSSTE Puebla
3. Edad: 40 - 80 años
4. Con Enfermedad renal crónica estadio G5 KDIGO (Filtrado glomerular estimado por MDRD $<15 \text{ ml/min/1,73m}^2$).
5. En tratamiento con terapia sustitutiva de la función renal con diálisis peritoneal o hemodiálisis.
6. Con determinación sérica de marcadores de recambio óseo incluidos en variables
7. Con determinación de niveles de hormona paratiroidea sérica.
8. Con estudio radiográfico lateral de columna lumbar.
9. >3 meses con terapia sustitutiva de a función renal

6.3.4 Criterios de exclusión

1. Pacientes portadores de trasplante renal
2. Pacientes en tratamiento con calciomiméticos
3. Paciente en tratamiento con quelantes de fósforo
4. Pacientes con paratiroidectomía
5. Pacientes con hiperparatiroidismo primario o adenoma paratiroideo
6. Pacientes con enfermedades neoplásicas asociadas
7. Pacientes que abandonen la TSFR
8. Pacientes con estudio radiográfico que no cumpla los criterios establecidos

6.3.5 Criterios de eliminación

1. Pacientes que no cuenten con determinaciones bioquímicas completas de acuerdo a las variables establecidas.
2. Pacientes con expedientes incompletos

6.4 Definición de variables y escalas de medición

Cualitativas:	Sub tipo	Valor	Unidad de medición
Sexo	Nominal	Femenino/Masculino	
Diabetes mellitus tipo 2	Nominal	Si/No	
Hipertensión arterial sistémica	Nominal	Si/No	
Modalidad dialítica	Nominal	Hemodiálisis/ Diálisis peritonea	
Cuantitativas:			
Edad	Discreta	Numérico	Años
Hormona paratiroidea sérica	Discreta	Numérico	pg/ml
Calcio sérico	Discreta	Numérico	mg/dL
Fosforo	Discreta	Numérico	mg/dL
Producto Ca-P.	Discreta	Numérico	Calcio x fósforo
Fosfatasa alcalina	Discreta	Numérico	U/l

Peso	Discreta	Numérico	Kg
Talla	Discreta	Numérico	mt
IMC	Discreta	Numérico	Peso/talla ²
Índice de Kauppila	Continua	Numérico	Puntos

6.5 Método de recolección de datos

Observación directa

6.6 Técnicas y procedimientos

Llenado de formulario.

6.7 Análisis de datos

Determinación sérica y captura de niveles séricos de calcio, fosforo, hormona paratiroidea y fosfatasa alcalina.

Cálculo matemático del producto calcio fósforo, expresado en valor numérico.

Análisis de radiografía lateral de columna lumbar, la cual debe cumplir las siguientes características: realizada en bipedestación, con equipos radiográficos estándar, distancia a la película radiográfica de 100cm, 94 KPV, 33-200 mAs. Siendo visibles un mínimo de 4 cm por delante de los cuerpos vertebrales lumbares.

La calcificación de la aorta se calificó mediante el método de Kauppila: Se evaluó la ubicación y la gravedad de depósitos de calcio en cada segmento vertebral lumbar (L1 - L4) de la aorta abdominal. Las puntuaciones se otorgaron de acuerdo a los siguientes métodos:

La calificación global de la gravedad antero-posterior.

Se sumaran las puntuaciones de los segmentos aórticos individuales tanto para las paredes anterior y posterior (puntuación máxima 24).

Los segmentos afectados de la aorta que muestren cualquier nivel de calcificación (puntuación máxima 4).

El sistema de puntuación se representa esquemáticamente en la siguiente figura:



PUNTAJE DE CALCIFICACIÓN DE AORTA ABDOMINAL (ÍNDICE DE KAUPPILA)

0: 0 depósitos cálcicos frente a la columna vertebral lumbar

1: pequeños depósitos cálcicos dispersos, que cubren menos de 1/3 del trayecto aórtico

2: 1/3 – 2/3 de la longitud aórtica calcificada

3: 2/3 o más de la longitud aórtica calcificada

Nivel	Segmento afectado	Puntaje para segmentos individuales		Puntuación compuesta (puntaje de calcificación aórtica abdominal)
		Trayecto posterior	Trayecto anterior	Severidad anterior-posterior Rango 0-6
L1	1	0-3	0-3	0-6
L2	1	0-3	0-3	0-6
L3	1	0-3	0-3	0-6
L4	1	0-3	0-3	0-6
Total	4	0-12	0-12	0-24
Máximo	4	12	12	24

Los puntajes obtenidos, y los resultados de las determinaciones bioquímicas se manejaron a través de una base de datos en el programa Microsoft Excel. El procesamiento de datos estadístico se llevó a cabo a través del programa SPSS versión 22.

6.8 Diseño estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo a través del análisis de tablas de contingencia.

Se determinó la influencia de la modalidad dialítica (diálisis peritoneal/hemodiálisis) con el grado de severidad de calcificación aórtica y niveles de hormona paratiroidea a través de la prueba Chi cuadrado (χ^2) y por el tamaño poblacional también se analizó a través del Test estadístico exacto de Fisher.

Se determinó la relación entre modalidad dialítica y severidad de HPT2, a través del análisis de subpoblaciones de acuerdo a tipo de TSFR en diálisis peritoneal o hemodiálisis, a través de la prueba Chi cuadrado (χ^2) y por el tamaño poblacional también a través del Test estadístico exacto de Fisher.

Se determinó relación entre severidad del HPT2 e hipertensión arterial, a través de la prueba Chi cuadrado (χ^2) y por el tamaño poblacional se analizó también a través del Test estadístico exacto de Fisher.

Se determinó relación entre severidad del HPT” y diabetes mellitus, a través de la prueba Chi cuadrado (χ^2) y por el tamaño poblacional también a través del Test estadístico exacto de Fisher.

Se realizó la determinación de sensibilidad/especificada del índice de Kauppila en relación con los niveles de hormona paratiroidea a través de un análisis de las Características operativas del receptor (curva de ROC) y se evaluó el área bajo la curva.

6.8.1 Pruebas estadísticas

1. Chi cuadrado (χ^2)
2. Test estadístico exacto de Fisher
3. Curva ROC

7. LOGÍSTICA

7.1 Recursos humanos

Dra. Salgado Parra Erika Guadalupe. Residente de Medicina Interna. Investigador principal.

Dr. Héctor Octavio Trueba Ramírez. Médico especialista en Nefrología. Asesor experto.

Dra. Guadalupe Cobos Estrada. Médico especialista en cirugía pediátrica. Asesor metodológico

7.2 Recursos materiales

1. Equipo de cómputo
2. Microsoft Excel
3. Programa de análisis estadístico SPSS versión 22.
4. Expedientes de pacientes del H. R. ISSSTE Puebla
5. Radiografías de pacientes del H. R. ISSSTE Puebla

7.3 Recursos financieros

Presupuestación institucional y del investigador responsable.

7.4 Cronograma de actividades

7.4.1 Gráfica de Gantt

	2014						2015				
	Ene-Feb	Mar-Abr	May-Jun	Jul-Ago	Sep-Oct	Nov-Dic	En-e-feb	Mar-Abr	May-Jun	Jul-Ago	Sep-Oct
Elaboración de protocolo	x										
Recolección de información	x	x	x	x	x	x					
Procesamiento de datos						x					
Análisis de datos							x	x			
Realización de informe técnico final									x	x	

Publicación de resultados												x
---------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

8. RESULTADOS

Se realizó el análisis de calcificaciones encontradas en los estudios radiográficos lumbares a nivel de la aorta abdominal, se determinó el puntaje y grado de severidad de las mismas a través del índice de Kaupilla. Se realizó la captura de las determinaciones bioquímicas incluidas en las variables.

En total fueron capturados los resultados de 26 pacientes(N=26). Se incluyeron factores que pudieran relacionarse con aceleración en el proceso de arterioesclerosis como sexo, IMC, y Diabetes mellitus e Hipertensión arterial sistémica.

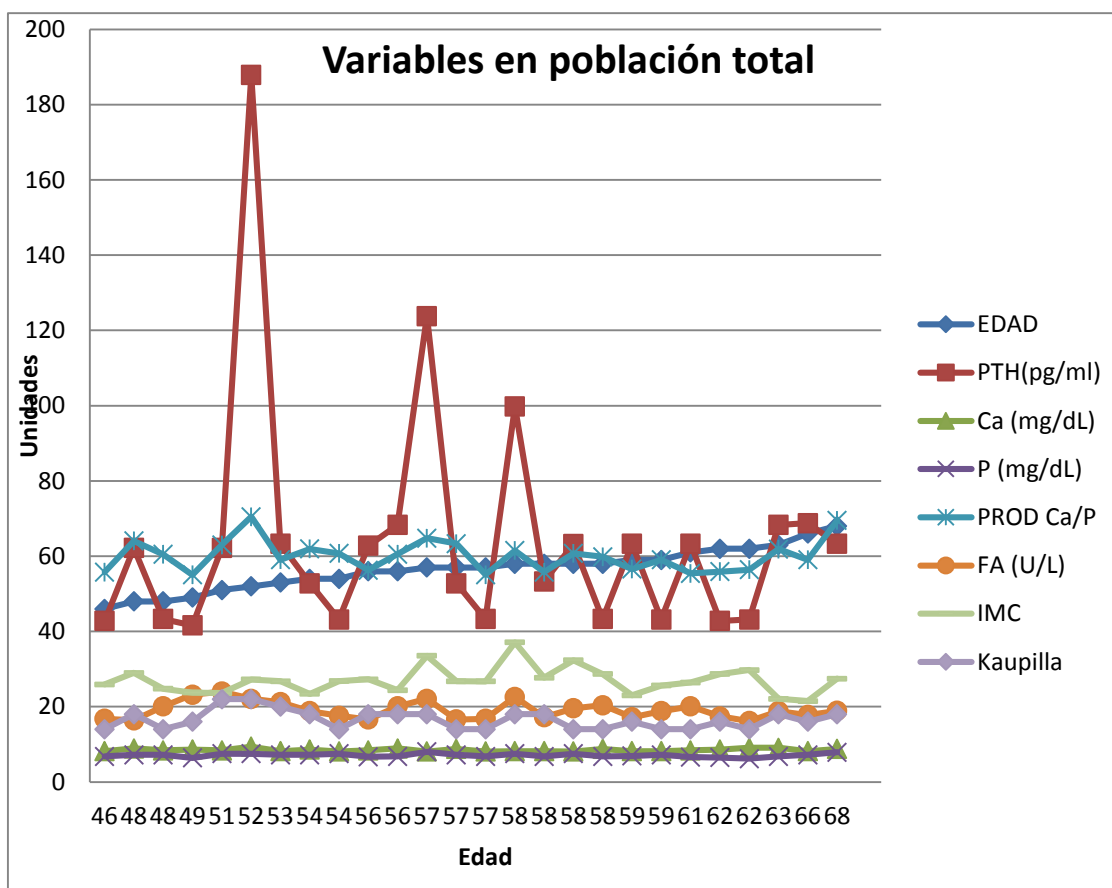
Para su posterior análisis estadístico se realizó tabulación y graficación de los mismos con los siguientes resultados:

Tabla 1. Variables en la población total.

	Se xo	DM	HA S	Mo d	EDA D	PTH pg/ml	Ca mg/dL	P mg/dL	P. Ca/P	FA U/L	IMC	Índice Kau- ppila
1	F	si	si	DP	52	1879	9.4	7.5	70.5	221	27.2	22
2	F	si	si	HD	51	622	8.4	7.5	63.0	240	23.6	22
3	M	no	si	HD	53	633	8.2	7.2	59.0	212	26.8	20
4	M	si	si	HD	57	1238	8.1	8	64.8	221	33.5	18
5	F	si	si	HD	58	998	8.2	7.5	61.5	226	37.1	18
6	M	si	si	DP	63	683	9.1	6.8	61.9	188	22.1	18
7	F	si	si	HD	56	628	8.4	6.7	56.3	166	27.3	18
8	M	no	si	DP	58	533	8.2	6.8	55.8	172	27.7	18
9	M	no	si	HD	54	528	8.6	7.2	61.9	188	23.4	18
10	M	si	si	DP	68	633	8.8	7.9	69.5	189	27.4	18
11	F	no	si	DP	49	416	8.6	6.4	55.0	232	23.7	16
12	F	si	si	DP	66	688	8.2	7.2	59.0	178	21.5	16
13	F	no	si	HD	59	633	8.2	6.9	56.6	172	23.0	16
14	M	no	si	HD	48	622	8.9	7.2	64.1	164	29.0	18
15	M	si	si	DP	62	428	8.6	6.5	55.9	174	28.7	16
16	M	no	si	DP	46	428	8.2	6.8	55.8	168	25.9	14

17	M	si	si	HD	61	633	8.4	6.6	55.4	201	26.4	14
18	M	si	si	HD	58	632	8.1	7.5	60.8	196	32.3	14
19	F	si	si	HD	57	528	8.8	7.2	63.4	166	26.8	14
20	F	si	si	DP	48	433	8.4	7.2	60.5	201	24.8	14
21	F	no	si	DP	58	433	8.8	6.8	59.8	204	28.7	14
22	F	si	si	DP	57	433	8.1	6.8	55.1	168	26.7	14
23	M	no	si	HD	56	683	8.9	6.8	60.5	201	24.4	18
24	M	si	si	HD	62	432	9.1	6.2	56.4	162	29.8	14
25	F	si	si	DP	54	432	8.1	7.5	60.8	176	26.8	14
26	F	si	si	DP	59	432	8.2	7.2	59.0	188	25.6	14
Total		16	26	Me- dia	57	641	9	7	60	191	27	17
					Min	Min			Min	Min	Min	Min
					46	416			55.0	162	21	14
					Max	Max			Max	Max	Max	Max
					68	1879			70.5	240	37	22

Figura 1. Variables en la población total.



Se analizaron las variables en la población en relación a los grados de hiperparatiroidismo moderado (PTH 400-600 pg/ml) y severo (PTH >600pg/ml), debido a que ningún paciente de la población obtuvo niveles de PTH y del índice de Kaupilla equivalentes a grado de severidad leve.

El pico de niveles de PTH se encontró en los pacientes en rango de edad comprendido entre los 51-58 años de edad.

Los niveles de calcio y fósforo se encontraron dentro de rangos poco variantes, lo cual puede ser explicado por la elevación compensatoria de los niveles de PTH.

57.6% de los pacientes cursaban con hipocalcemia ($Ca \leq 8.5 \text{ mg/dL}$)

El total de los pacientes cursaban con hiperfosforemia ($P \geq 4.5 \text{ mg/dL}$), probablemente en relación a pérdida de la eliminación urinaria del mismo.

El producto Ca/P se encontró en valores por encima de 55.

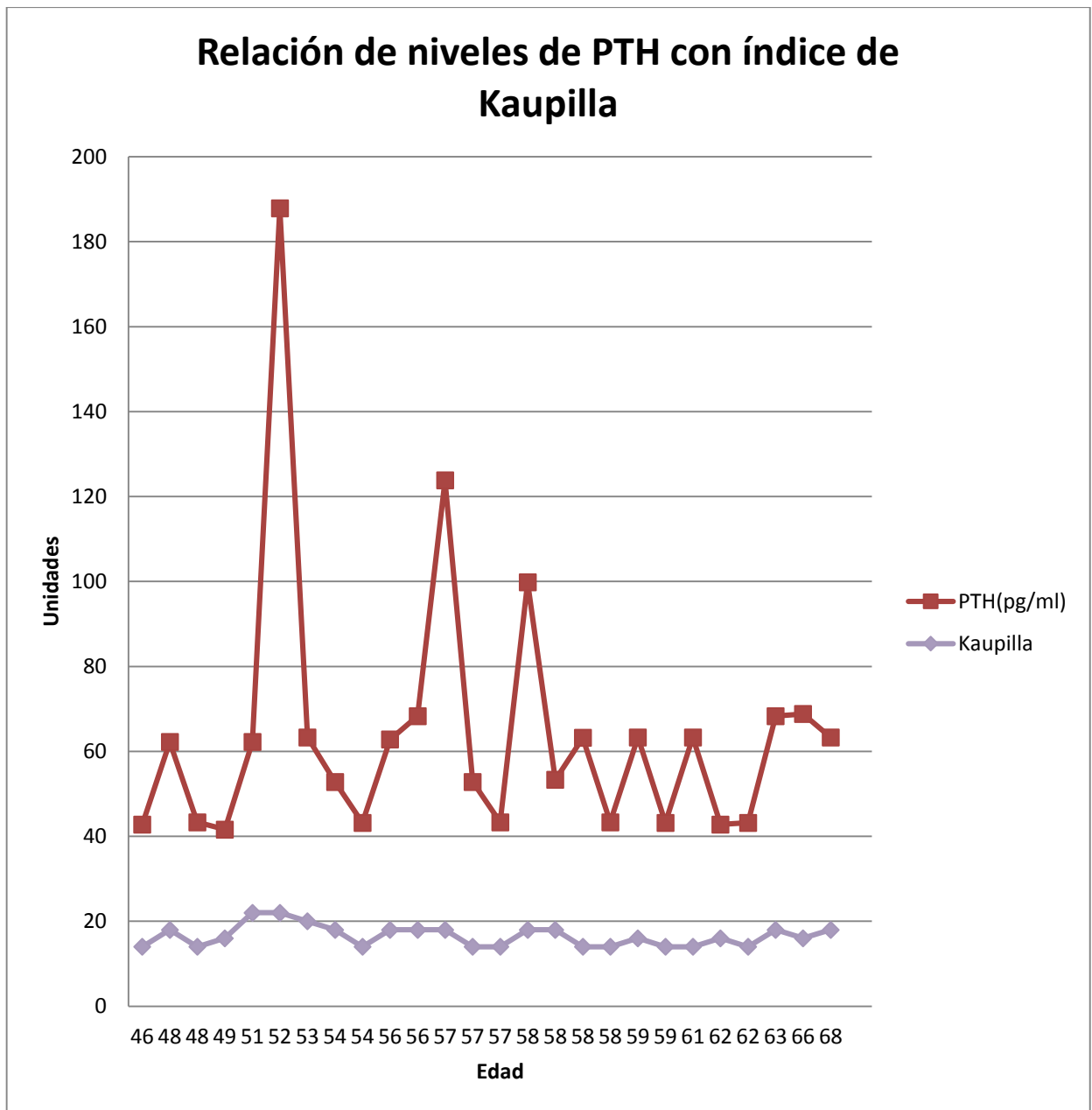
El total de la población (N=26) padecía hipertensión arterial, probablemente condicionada por el mismo trastorno mineral óseo y a otros factores subyacentes como disturbios del metabolismo del sodio, el exceso de volumen, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la activación del sistema nervioso simpático, condiciones descritas ampliamente en la literatura en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio G5 KDIGO.

Posteriormente, se determinó la relación entre los niveles de PTH y el grado de calcificación vascular a través del índice de Kaupilla, siendo éste el objetivo principal del estudio, con los siguientes resultados:

Tabla 2. Niveles de PTH e Índice Kaupilla.

Paciente	PTH (pg/ml)	Índice Kaupilla
1	1879	22
2	622	22
3	633	20
4	1238	18
5	998	18
6	683	18
7	628	18
8	533	18
9	528	18
10	633	18
11	416	16
12	688	16
13	633	16
14	622	18
15	428	16
16	428	14
17	633	14
18	632	14
19	528	14
20	433	14
21	433	14
22	433	14
23	683	18
24	432	14
25	432	14
26	432	14

Figura 2. Relación entre niveles de PTH e Índice Kauppila.



No se apreció relación entre la elevación de niveles de PTH y edad, sin embargo se aprecia una relación entre el grado de severidad de calcificación aórtica con los picos de PTH, obteniéndose un mayor valor en los pacientes comprendidos en los rangos de edad de 51 a 58 años.

Se realizó división de la muestra en sub poblaciones, de acuerdo al tipo de terapia sustitutiva de la función renal, para discernir si existe una predilección entre éstas

y el aceleramiento de la calcificación vascular, de los cuales 13 pacientes (n=13) se encontraban en la modalidad peritoneal y 13 pacientes en hemodiálisis (n=13), con los siguientes resultados:

Población completa, relación de modalidad dialítica con severidad de hiperparatiroidismo.

Tabla 3. Modalidad dialítica e HPT2 severo.

Resumen de procesamiento de casos						
	Casos					
	Válido		Perdidos		Total	
	N	Porcent aje	N	Porcent aje	N	Porcent aje
Modalidad * HPT2severo	26	100.0%	0	0.0%	26	100.0%

Tabla 4. Modalidad dialítica e HPT2 severo tabulación cruzada.

Modalidad*HPT2severo tabulación cruzada				
Recuento				
		HPT2severo		Total
		no	si	
Modali dad	Diálisis peritoneal	9	4	13
	Hemodiálisis	3	10	13
Total		12	14	26

Se realizó análisis a través de la prueba estadística Chi – cuadrado, en búsqueda de relación de las variables independientes: modalidad dialítica y severidad de hiperparatiroidismo, en pesquisa de asociación entre las mismas.

Se realizó además análisis estadístico a través del Test exacto de Fisher al tener un grupo poblacional pequeño (N=26), obteniendo los siguientes resultados.

Tabla 5. Modalidad dialítica e HPT2 severo, pruebas estadísticas.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significaci ón exacta (2 caras)	Significaci ón exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	5.571 ^a	1	.018		
Corrección de continuidad ^b	3.869	1	.049		
Razón de verosimilitud	5.796	1	.016		
Prueba exacta de Fisher				.047	.024
N de casos válidos	26				
a. 0 casillas (.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6.00.					

Los resultados obtenidos revelan significancia estadística, Chi cuadrado de 0.018 y Test exacto de Fisher de 0.047 (ambos valores por debajo de 0.05).

Se analizaron las diferencias entre las sub poblaciones, para evaluar diferencias entre las mismas, en cuanto a la severidad del hiperparatiroidismo y el comportamiento de los marcadores de recambio mineral óseo.

Los siguientes resultados corresponden a la sub población en Hemodiálisis:

Tabla 6. Variables en población en Hemodiálisis.

Hemodiálisis								
Paciente	Edad	PTH (pg/ml) 10 ¹	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Prod Ca/P	FA (U/L)	IMC	Ind Kaup pila
1	48	62.2	8.9	7.2	64.1	16.4	29.0	18
2	51	62.2	8.4	7.5	63.0	24	23.6	22
3	53	63.3	8.2	7.2	59.0	21.2	26.8	20
4	54	52.8	8.6	7.2	61.9	18.8	23.4	18
5	56	62.8	8.4	6.7	56.3	16.6	27.3	18
6	56	68.3	8.9	6.8	60.5	20.1	24.4	18
7	57	123.8	8.1	8	64.8	22.1	33.5	18
8	57	52.8	8.8	7.2	63.4	16.6	26.8	14
9	58	99.8	8.2	7.5	61.5	22.6	37.1	18
10	58	63.2	8.1	7.5	60.8	19.6	32.3	14
11	59	63.3	8.2	6.9	56.6	17.2	23.0	16
12	61	63.3	8.4	6.6	55.4	20.1	26.4	18
13	62	43.2	9.1	6.2	56.4	16.2	29.8	14
Media	56	67.8	8.5	7.1	60.3	19.3	28	17.4

Figura 2. Variables totales en la población en Hemodiálisis.

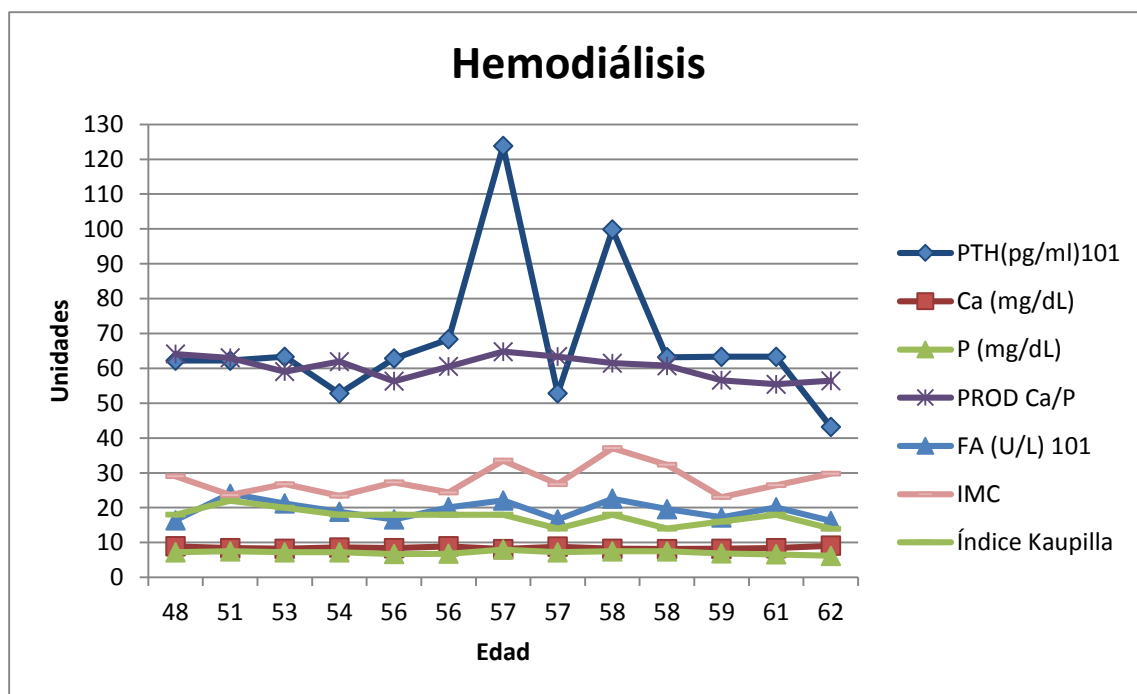
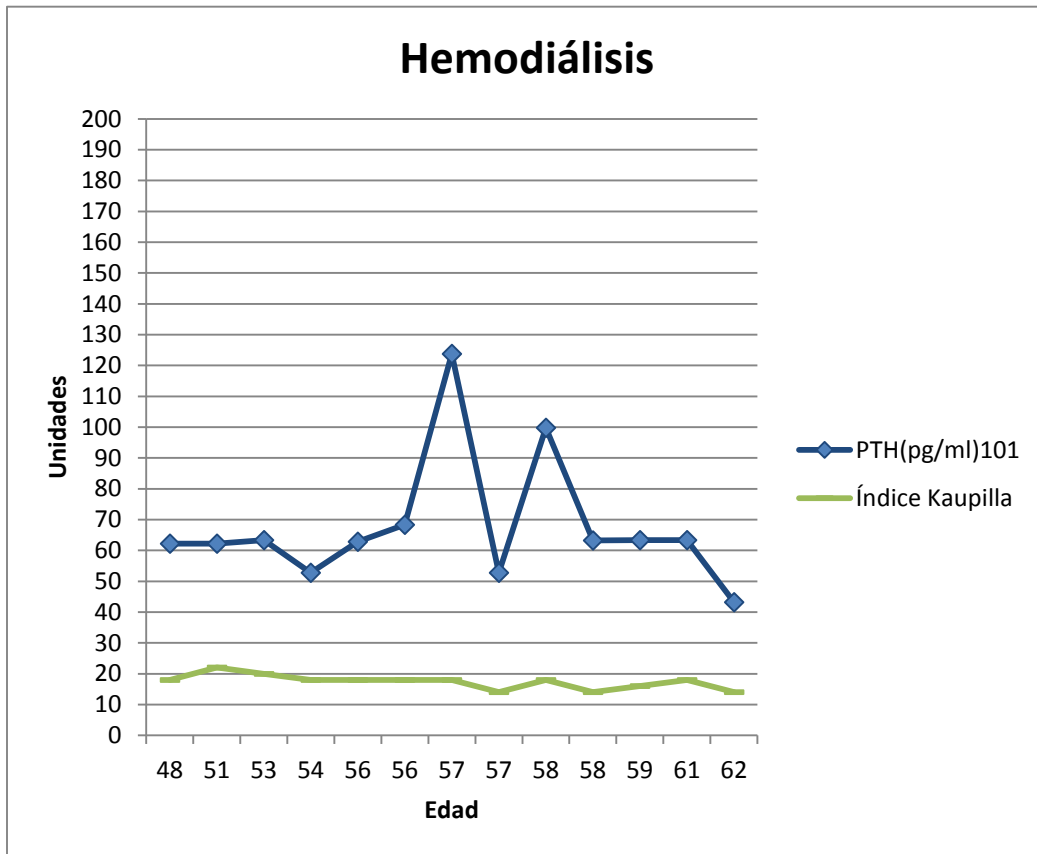


Figura 3. Relación entre niveles de PTH sérica e índice Kauppila en la subpoblación en Hemodiálisis.



La media de edad se encontró en los 56 años.

La subpoblación obtuvo en promedio un IMC de 28, ubicándose en sobrepeso de acuerdo a la clasificación de la WHO.

El 100% de la población cursó con hiperfosforemia.

No se encontraron variaciones significativas del nivel de calcio sérico.

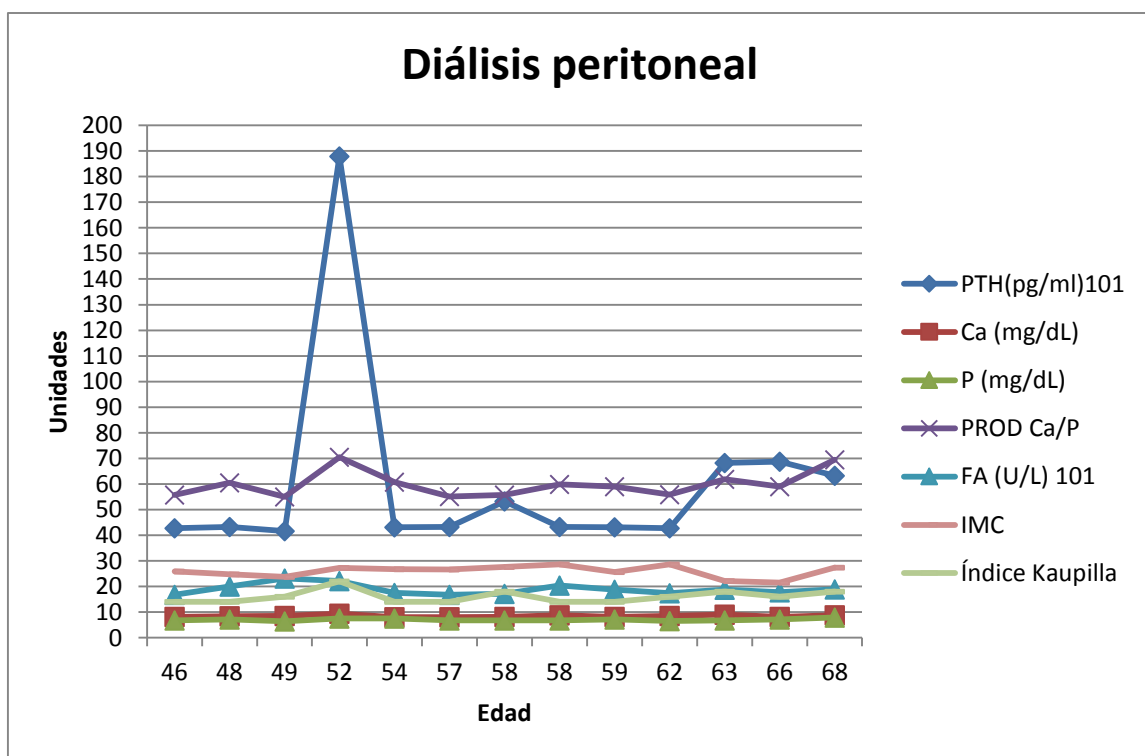
El producto calcio fósforo promedio se encontró en 60.3.

En la subpoblación en diálisis peritoneal se encontrarn los siguientes resultados:

Tanla 7. Variable totales en la subpoblación en diálisis peritoneal.

Diálisis peritoneal								
Paciente	Edad	PTH (pg/ml) 10 ¹	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Prod Ca/P	FA (U/L)	IMC	Índice Kaupilla
1	46	42.8	8.2	6.8	55.8	16.8	25.9	14
2	48	43.3	8.4	7.2	60.5	20.1	24.8	14
3	49	41.6	8.6	6.4	55.0	23.2	23.7	16
4	52	187.9	9.4	7.5	70.5	22.1	27.2	22
5	54	43.2	8.1	7.5	60.8	17.6	26.8	14
6	57	43.3	8.1	6.8	55.1	16.8	26.7	14
7	58	53.3	8.2	6.8	55.8	17.2	27.7	18
8	58	43.3	8.8	6.8	59.8	20.4	28.7	14
9	59	43.2	8.2	7.2	59.0	18.8	25.6	14
10	62	42.8	8.6	6.5	55.9	17.4	28.7	16
11	63	68.3	9.1	6.8	61.9	18.8	22.1	18
12	66	68.8	8.2	7.2	59.0	17.8	21.5	16
13	68	63.3	8.8	7.9	69.5	18.9	27.4	18
Media	57	60.4	8.5	7.0	59.9	18.9	25.9	16

Figura 4. Variables totales en la subpoblación en diálisis peritoneal.



La media de edad se ubicó en 57 años, con un IMC promedio de 25.9, ubicando a la sub población en sobrepeso de acuerdo a la clasificación de la WHO. Sin mostrar algún dato relevante con respecto a la población en hemodiálisis.

EL pico de PTH se encontró en los pacientes comprendido en el rango de edad de los 56-58 años.

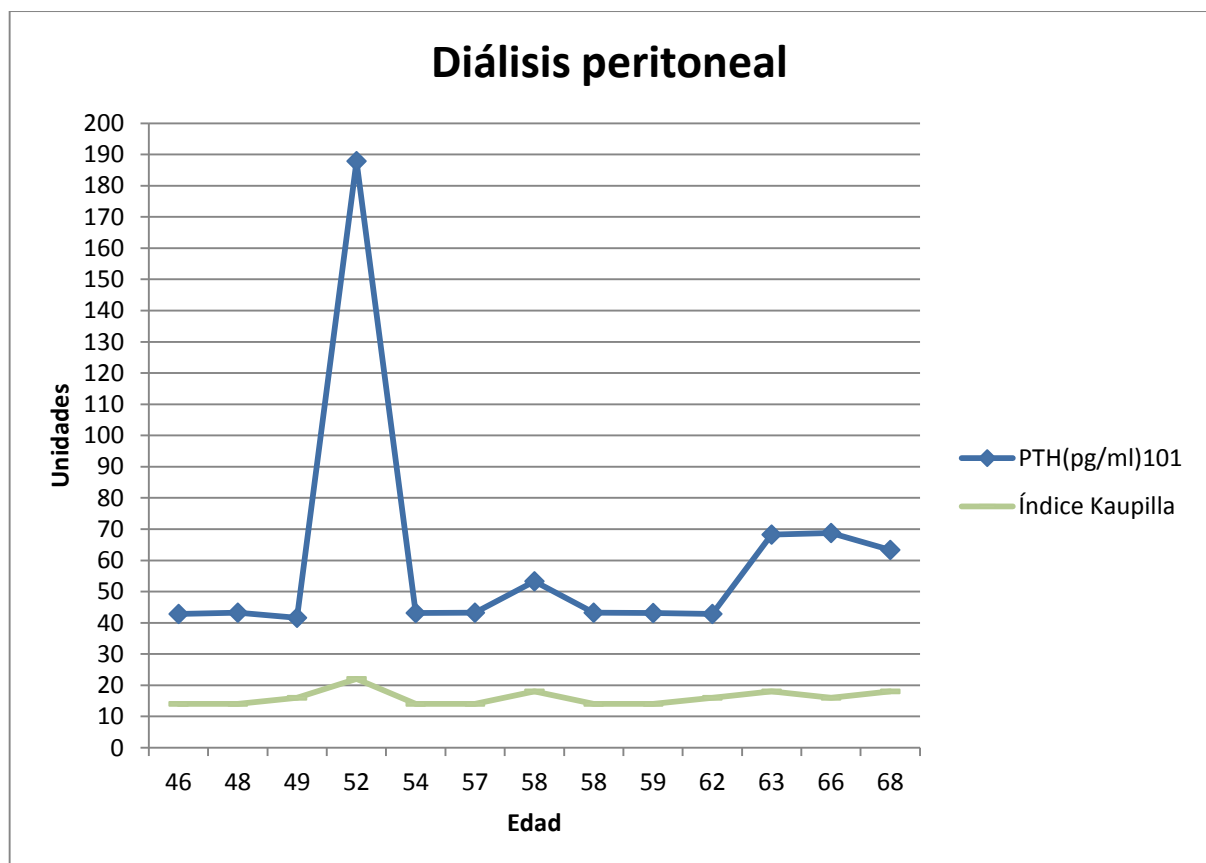
El 100% de la subpoblación cursaba con hiperfosfatemia.

No se encontraron variaciones significativas del nivel de calcio sérico.

El producto calcio fósforo promedio se encontró en 59.9.

En cuanto a la relación entre el puntaje del índice de Kaupilla y los niveles de PTH en ésta población se encontraron los siguientes resultados:

Figura 5. Relación entre niveles de PHT sérica e índice Kaupilla en subpoblación en diálisis peritoneal.



Se realizó el análisis a la población total a través de curva de ROC con el fin de determinar el punto de corte de especificidad y sensibilidad así como evaluar la capacidad discriminativa del índice de Kaupilla con hiperparatiroidismo severo, con los siguientes resultados:

Tabla 8. Índice de Kaupilla e HPT2 severo en la población total.

Resumen de procesamiento de casos						
	Casos					
	Válido		Perdidos		Total	
	N	Porcent aje	N	Porcent aje	N	Porcent aje
Kaupilla * HPT severo	26	100.0%	0	0.0%	26	100.0%

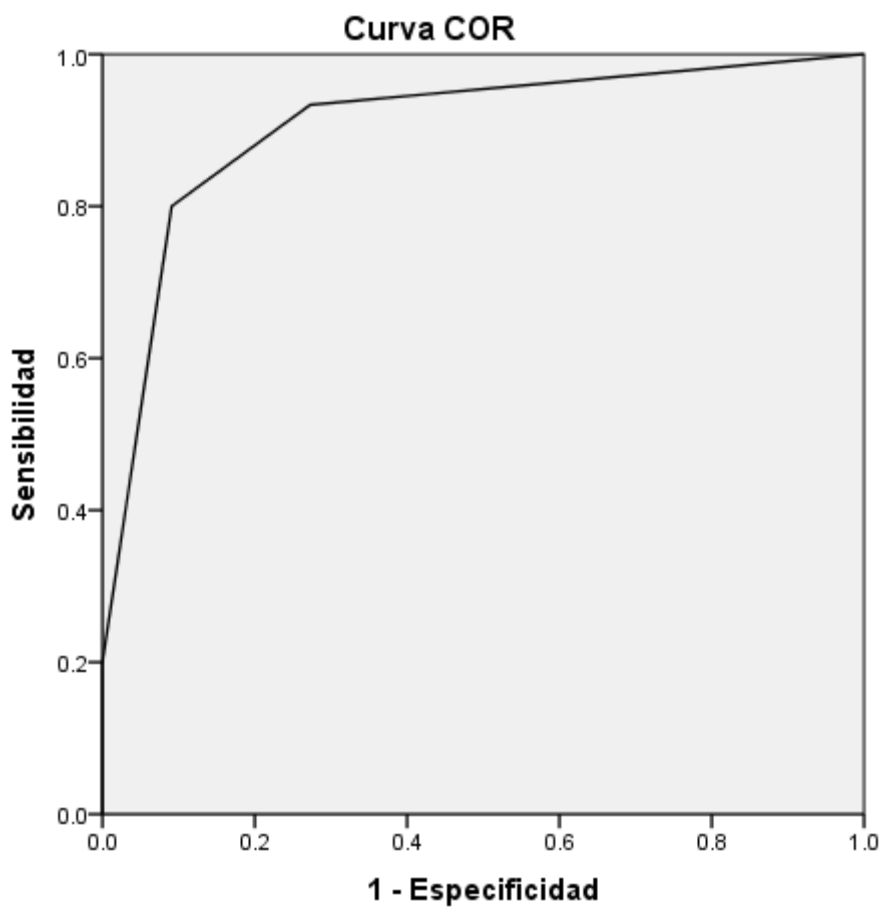
Tabla 9. . Índice de Kaupilla e HPT2 severo en la población total tabulación cruzada.

Kaupilla*HPT severo tabulación cruzada				
Recuento				
		HPT severo		Total
		no	si	
Kaupi lla	14	8	1	9
	16	2	2	4
	18	1	9	10
	20	0	1	1
	22	0	2	2
Total		11	15	26

Tabla 10. . Índice de Kaupilla e HPT2 severo en la población total, resumen de procesamiento de los casos.

Resumen de procesamiento de casos	
HPT severo	N válido (por lista)
Positivo ^a	15
Negativo	11
a. El estado real positivo es si.	

Figura 6. Curva COR entre índice de Kaupilla e HPT2 severo



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

Tabla 11. Área bajo la curva. Curva COR entre Índice Kauppila e HPT2 severo.

Área bajo la curva	
Variable(s) de resultado de prueba: Kauppila	
	.906

Se obtuvo una sensibilidad y especificada del 90.6% en relación la presencia de HPT2 severo (índice de Kauppila mayor a 14 y niveles de PTH séricos por encima de 600pg/dL).

Por lo cual, podemos inferir que los estudios radiológicos podrían considerarse como un auxiliar importante para detectar calcificaciones vasculares y predecir la severidad del hiperparatiroidismo secundario en éste tipo de pacientes, sin embargo es claro que los cambios bioquímicos preceden a los radiológicos, por lo cual, los hallazgos en éstos, serían indicadores directos de severidad e identificarían a pacientes en alto riesgo para desarrollar un evento cardiovascular agudo a corto plazo (síndromes coronarios, enfermedad vascular cerebral, enfermedad vascular periférica).

Éste índice radiológico no correlaciona con HPT leve a moderado, por lo que determinamos que no es una índice útil para evaluar etapas tempranas el hiperparatiroidismo.

Se realizó el análisis de la población para determinar la influencia de diabetes mellitus en la presencia de HPT2 severo, con los siguientes resultados:

Tabla 12. Relación de HPT2 severo con Diabetes mellitus.

Resumen de procesamiento de casos						
	Casos					
	Válido		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
DM * HPT2severo	26	100.0%	0	0.0%	26	100.0%

Tabla 13. Relación entre HPT2 severo y Diabetes mellitus.

DM*HPT2severo tabulación cruzada				
Recuento				
		HPT2severo		Total
		no	si	
DM	no	5	4	9
	si	7	10	17
Total		12	14	26

Tabla 14. Pruebas estadísticas de la Relación entre HPT2 severo y Diabetes mellitus.

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significaci ón exacta (2 caras)	Significaci ón exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	.490 ^a	1	.484		
Corrección de continuidad ^b	.082	1	.775		

Razón de verosimilitud	.490	1	.484		
Prueba exacta de Fisher				.683	.387
N de casos válidos	26				

16 pacientes eran portadores de diabetes mellitus (61.5%), sin embargo no se encontró significancia estadística de la presencia de la misma con severidad del hiperparatiroidismo.

9. Conclusiones

El 100% de la población estudiada padecía hipertensión arterial sistémica, sin embargo no puede determinarse una asociación directa entre calcificación vascular e hipertensión por éste método.

La diabetes mellitus, es un factor asociado a calcificación vascular acelerada, sin embargo, no se evidenció correlación estadísticamente significativa ($p < 0.05$) entre diabetes e HPT2 severo, por lo cual, el HPT2 representaría un factor independiente de calcificación vascular acelerada en diabéticos.

Se encontró correlación entre puntajes elevados en el índice de Kaupilla y el HPT2 severo, no así con HPT2 leve a moderado, por lo que se determina que no es un índice radiológico útil para evaluar etapas tempranas del hiperparatiroidismo. Se constató, que puntajes elevados (>14 puntos) traducen una alteración mineral ósea severa, lo que permite identificar a la población que se encuentra en mayor riesgo cardiovascular y con esto susceptibilidad a mayor morbi-mortalidad.

Los pacientes en TSFR con hemodiálisis, desarrollaron una mayor severidad de hiperparatiroidismo, probablemente en relación a la pérdida temprana de la función renal residual, y directamente condicionada por la pérdida de la excreción urinaria de fósforo, generando hiperfosfatemia temprana, la cual actualmente es conocida como un factor etiológico determinante en el desarrollo del HPT2.

Se detectaron de forma tardía pacientes con HPT2 severo, ya que no se tenían al alcance las determinaciones bioquímicas (niveles séricos de PTH) para iniciar una monitorización más temprana, tal y como lo sugieren las guías KDIGO (mediciones anuales en estadios 3 y 4, y semestrales en estadio 5), con la finalidad de identificar pacientes con HPT2 leve y moderado e iniciar un tratamiento oportuno y evitar mayor complicaciones del mismo.

10. BIOÉTICA

Se cumplieron los conceptos éticos y normas técnicas emitidas por la Secretaría de Salud, Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud y disposiciones establecidas por el ISSSTE.

El diseño del estudio fue aprobado por el comité de ética local.

11. ANEXOS











12. BIBLIOGRAFÍA

1. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. Eero Honkanen¹, Leena Kauppila, Bjorn Wikstrom. *Nephrol Dial Transplant* (2008) 23: 4009–4015
2. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2959–2964
3. Martínez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(Supl 3):22-8.
4. J. V. Torregosa et. al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones de metabolismo óseo mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. *Guías S.E.N. Nefrología* 2011;31 (supp 1):3-32.
5. Goodman WG, London G, on Behalf of the Vascular Calcification Work Group. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 572–579
6. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesion in the abdominal aorta: a 25-years follow-up study. *Atherosclerosis* 1997; 132: 245-50.
7. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, et al. Correlation of simple imaging test and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kid Int* 2006; 70: 1623-8.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group KDIGO. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: S1- 130.
9. L. Darryl Quarles. Role of FGF-23 in Vitamin D and phosphate Metabolism: Implications in Chronic Kidney Disease. *Exp. Cell Res* 2012. May 15.
10. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478–1483.