



BUAP

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA**

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA**

TÍTULO

**PREVALENCIA DE LAS CALCIFICACIONES INTRAVASCULARES EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS EN TRATAMIENTO CON HEMODIÁLISIS Y
DIÁLISIS PERITONEAL**

PRESENTA

EDGAR EDUARDO MORALES MONTES

ASESORES EXPERTOS

DRA. LIZETH ANAHY VALLE NORIEGA

DR. LUIS ALBERTO CABRERA GÓMEZ

ASESOR METODOLÓGICO

DRA MARICRUZ GUTIERREZ BRITO

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8402-854X>

CVU:2024735



PUEBLA, PUE. FEBRERO 2024

Dedicatoria

Agradezco a mi familia por su apoyo incondicional a lo largo de toda mi formación, por brindarme los principios y valores que me han permitido completar el desafiante camino que implica una residencia médica. A pesar de las dificultades, nunca dejaron de acompañarme en mis victorias y derrotas. Es gracias a ellos que hoy puedo seguir soñando con cambiar el mundo, comenzando desde las experiencias más pequeñas, mágicas y sorprendentes: los niños.

A mis maestros y compañeros que me han permitido crecer y llegar hasta donde estoy ahora.

Agradecimientos

A mi familia

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a mi familia. Gracias por su apoyo constante, su compañía, y las risas compartidas. Pero sobre todo, gracias por creer en mí, incluso cuando yo olvidaba hacerlo. Ustedes me enseñaron que la verdadera magia de las victorias no reside en los frutos obtenidos, sino en los pequeños sacrificios que nadie ve. En momentos como estudiar historia de México junto a un niño, comprar material escolar en una papelería en un domingo por la tarde, escuchar cómo repite una lista de palabras en un inglés que apenas comprende, o hacer una llamada un día antes de su examen.

A mis asesores

Mi gratitud se extiende a mis respetados asesores. En primer lugar, a la Dra. Maricruz Gutiérrez Brito, quien siempre demostró una paciencia infinita al resolver todas mis dudas y encontró tiempo para ayudarme sin importar cuán cercanas estuvieran mis entregas.

Asimismo, a la Dra. Lizeth Anahy Valle Noriega, quien me motivó a seguir persiguiendo mi sueño de convertirme en nefrólogo pediatra y proporcionó recursos que me acercaron más a ese anhelo.

Finalmente, al Dr. Luis Alberto Cabrera Gómez, quien fue el primero en depositar su confianza en mí, brindándome herramientas esenciales para mi crecimiento académico y mostrándome, con su propio ejemplo, la maravilla de la pediatría.

A mis compañeros

Agradezco a mis compañeros por motivarme, escucharme y tolerarme durante estos tres años. Cada uno de ustedes me enseñó distintas maneras de ejercer la misma profesión.

A los pacientes del HNP

Un agradecimiento especial a los pacientes del HNP, quienes son un recordatorio diario de la razón por la que elegí ser pediatra. Gracias por brindarme sonrisas y

gestos de cariño, incluso en los momentos más difíciles y agotadores. Pero, sobre todo, gracias por permitirme ser parte de sus sueños.

Índice

Resumen	1
Introducción	3
Antecedentes generales	4
Enfermedad renal crónica (ERC) en pediatría	4
Trastorno mineral óseo en la enfermedad renal crónica pediátrica	5
Parathormona y vitamina D	6
Calcificaciones intravasculares	10
Antecedentes Específicos	12
Planteamiento del problema	14
Objetivos	15
Objetivo general	15
Objetivos específicos	15
Material y metodos	16
Resultados	18
Selección de pacientes	18
Descripción poblacional	18
Metabolismo calcio-fósforo	20
Calcificaciones intravasculares	21
Discusión	25
Descripción poblacional	25
Metabolismo calcio fósforo	26
Calcificaciones intravasculares	27
Conclusiones	30
Referencias	32
Anexos	35

Resumen

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se encuentra dentro de las primeras 20 causas de mortalidad pediátrica en México. La principal causa son las complicaciones cardiovasculares en pacientes con terapia sustitutiva; dentro de estas, las calcificaciones intravasculares (Clv).

Objetivo

Determinar la prevalencia de las Clv en los pacientes en tratamiento con hemodiálisis (HD) y diálisis peritoneal (DP) dentro del Hospital para el Niño Poblano.

Material y métodos

Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

El tamaño de muestra se determino por conveniencia.

Se incluyo a 18 pacientes, de los cuales 9 en el grupo DP y 9 en HD.

Se valoro el indice calcio/fosforo, niveles de parathormona, fosfatasa alcalina, vitamina D y la presencia de calcificaciones intravasculares por índice de Adragao.

Resultados

La edad promedio fue de 12.6 años para ambos grupos. El tiempo promedio de terapia sustitutiva fue de 24 meses para el grupo DP y 57.1 meses el grupo HD.

La prevalencia de las calcificaciones intravasculares fue de 16%; 2 pacientes en el grupo HD y 1 en DP. Los tres pacientes presentaron producto calciofosforo aumentado, deficiencia de vitamina D, hiperparatiroidismo, y aumento de fosfatasa alcalina.

Discusión

La prevalencia de Clv en la literatura oscila entre 15-20% según el método de valoración y tipo de población. La media de tiempo de terapia sustitutiva en nuestro estudio supera las de otros estudios reportados donde, rara vez supera los 2 años. La población mexicana suele ser diagnosticada en estadios avanzados de ERC,

requiriendo una pronta progresión a terapia de sustitución. Esto explicaría que con el índice de Adragao obtuviéramos una prevalencia semejante a estudios más sensibles como ultrasonido o tomografía.

Conclusiones

La valoración del metabolismo calcio-fosforo en los pacientes en terapia de sustitución renal debe involucrar la búsqueda de calcificaciones intravasculares debido a la naturaleza de nuestra población.

Introducción

La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública que llega a afectar hasta el 10% de la población general, en la edad pediátrica es una patología que aún cuenta con muchos campos abiertos a la investigación. Dentro de ellos figuran los trastornos del metabolismo mineral óseo; donde el hiperparatiroidismo secundario se presenta hasta en el 50% de los pacientes en terapia dialítica, desencadenando múltiples complicaciones. Una de las más importantes es la aparición de calcificaciones intravasculares, misma que se ha asociado a un aumento de hasta 2.3 veces en el riesgo cardiovascular, cuando se identifica por radiografía.¹⁻³

La búsqueda de complicaciones del metabolismo mineral óseo en la población pediátrica sigue siendo algo desconocido, limitando la posibilidad de establecer guías sobre control y tratamiento de la misma. Este trabajo busca determinar la prevalencia de las calcificaciones intravasculares en nuestro centro; una de las complicaciones con mayor impacto en la morbimortalidad de este grupo de pacientes.

Antecedentes generales

Enfermedad renal crónica (ERC) en pediatría

La enfermedad renal crónica se define como la presencia de anomalías en la estructura o función renal por más de 3 meses con implicaciones a la salud del paciente. Dentro de las alteraciones funcionales se contempla la presencia de alguno de los siguientes por al menos 3 meses: albuminuria, anomalías del sedimento urinario, hidroelectrolíticas, histológicas, anomalías estructurales por imagen, historia de trasplante renal o un descenso mayor a 60 mL/min/1.73 m² de la tasa de filtrado glomerular (TFG). En el contexto pediátrico se toman algunas consideraciones para la definición antes establecida: ⁴

- El criterio de duración no aplica en menores de 3 meses
- El criterio de una TFG <60 mL/min/1.73 m² no aplica en menores de 2 años; se recomienda revisar los valores acordes a la edad.
- Debido a la falta de evidencia, se debe hacer la cuantificación de proteinuria con proteínas totales y no con fracción de albumina; los valores deben ser ajustados para la edad.
- Las alteraciones electrolíticas se definen de acuerdo a los valores normales para la edad.

La ERC en pediatría es una patología compleja, los pacientes pediátricos enfrentan una disminución de calidad de vida, aumento de morbilidad y mortalidad durante toda su vida. Los esfuerzos en investigación se han dirigido a estandarizar las guías de manejo de los pacientes pediátricos con ERC, puesto que los datos que se tienen para sustentar las recomendaciones en muchas ocasiones son escasos.⁵

Comenzando por su epidemiología, la literatura estima una prevalencia del 10% en la población general,¹ sin embargo, en el contexto latinoamericano la información es escasa, sobre todo en México, donde se utilizan mayoritariamente datos obtenidos de Estados Unidos; lo que genera un problema no solo por el tipo de recursos, sino también por el contexto racial, la carga genética, e incluso el ambiente social. En los adultos la prevalencia de la ERC, la convierte en un problema de salud

pública; mientras que en la población pediátrica se cuentan con pocos datos para establecer estadísticas precisas. Hasta el 2014 en México se encontraba dentro de las primeras 20 causas de mortalidad para la edad pediátrica. Además, la tasa de mortalidad de ERC en población pediátrica mexicana reportada al 2019, fue superior a la de países latinoamericanos con una situación socioeconómica similar.²

La ERC en el paciente pediátrico se acompaña de múltiples afecciones: desnutrición crónica, retraso en el crecimiento, alteraciones hidroelectrolíticas, osteodistrofia renal, hipertensión, aumento del riesgo cardiovascular, anemia, déficit neurocognitivo, alteraciones inmunológicas, olfatorias. Todo lo anterior impacta directamente en la calidad y esperanza de vida del paciente.^{5,6}

De todas las alteraciones la que tiene un mayor impacto en la mortalidad del paciente son las manifestaciones cardiovasculares, siendo la principal causa de mortalidad en este grupo. Las alteraciones cardiovasculares están íntimamente ligadas al metabolismo del calcio y fósforo.^{7,8}

Trastorno mineral óseo en la enfermedad renal crónica pediátrica

Se puede definir como un desorden sistemático que incorpora uno o la combinación de los siguientes componentes:

1. Anormalidades en el calcio, fósforo, PTH, FGF23 y el metabolismo de la vitamina D.
2. Anormalidades óseas (estupra corta, disminución en la mineralización, aumento del riesgo de fracturas)
3. Calcificaciones extraesqueléticas.

Un término frecuentemente relacionado es la osteodistrofia renal, que en la actualidad se refiere exclusivamente a las alteraciones patológicas observadas en una biopsia ósea como resultado de un examen histopatológico.⁹

Hiperparatiroidismo secundario

Debido a la evolución natural de la enfermedad, más de la mitad de los pacientes (especialmente aquellos en terapia de sustitución renal) cursaran con una elevación de la PTH e hipertrofia de las glándulas paratiroides debido a las alteraciones en el

metabolismo del calcio y fósforo; este proceso se identifica como hiperparatiroidismo secundario.¹⁰ Los pacientes presentan aumento de los niveles de parathormona (PTH), hiperfosfatemia, hipocalcemia y deficiencia de 1,25-(OH)2D3 (1,25D3); a nivel clínico se observa retraso al crecimiento, alteraciones de la estructura ósea, calcificaciones extraesqueléticas y enfermedad cardiovascular.⁸ La fisiopatología del hiperparatiroidismo secundario es una entidad compleja con múltiples líneas de investigación en evolución; particularmente el ámbito pediátrico presenta más oportunidades debido a la complejidad agregada al considerar el crecimiento lineal óseo; factor ausente en la edad adulta. Al momento se han descrito múltiples moléculas que participan en la fisiopatología del hiperparatiroidismo secundario: FGF23, CaSR, osteocalcina descaboxilada, VDR, Klotho, entre otras.¹¹ A pesar de lo anterior, las guías actuales se limitan a considerar la vigilancia paraclínica solo con niveles de Calcio, Fósforo, PTH y Vitamina D.⁹

Parathormona y vitamina D

Parathormona (PTH)

La parathormona u hormona paratiroidea (PTH) es el principal producto secretado por la células principales en la paratiroides; se codifica en el cromosoma 11; tras la transcripción se obtiene un péptido denominado “preproPTH”, que contiene secuencias, guías en el extremo amino terminal que serán clicadas previo a su expresión, donde se libera el producto PTH (1,84) a la sangre.¹²

La parathormona se encarga de diferentes funciones de la regulación del metabolismo calcio fósforo, dentro de las que se encuentran:¹³

- Aumento de la osteólisis osteocítica y la resorción ósea
- Aumento en la hidroxilación renal de la 25(OH)D3.
- Aumento Reabsorción de Ca en el tubulo contorneado distal (TCD).
- Disminución de la reabsorción tubular de fosfato
- Fosfaturia

La síntesis y liberación se regula estrechamente por mecanismos de retroalimentación positiva y negativa que dependene de las concentraciones de

calcio, fósforo, vitamina D y FGF23. En la ERC la hiperfosfatemia, deficiencia de calcitriol, e hipocalcemia condicionan un ambiente que supera a mecanismos contrarreguladores llevando a una hipertrofia de las paratiroides y una secreción descontrolada de PTH; hiperparatiroidismo secundario.⁸

Este hiperparatiroidismo secundario condiciona varias afecciones del trastorno mineral óseo, como el retraso al crecimiento, desarrollo puberal tardío, deformidades esqueléticas, dolor óseo, hipertrofia/hipofunción del ventrículo izquierdo, y calcificaciones intravasculares (con un consecuente aumento del riesgo cardiovascular).¹

Los niveles de PTH en el control de la ERC deben de valorarse en conjunto con el calcio, fosfato, fosfatasa alcalina y vitamina D. En lo que respecta a la PTH, existen 2 tipos de pruebas ya estandarizadas para su medición:¹⁴

- Segunda generación: son aquellas con las que se estandarizaron las guías actuales de manejo del trastorno mineral óseo y el manejo de la ERC. El más estandarizado es el ensayo inmunoradiométrico para PTH intacta de Nichols Allegro.
 - Las variaciones suelen ser del 10% y hay factores de corrección.
- Tercera generación: solo detecta las PTH 1-84 (la fracción activa) y no sus precursores o fragmentos inactivos; como resultado se obtienen valores 50-60% menores.

No se ha observado diferencia que la diferencia entre los valores tenga utilidad clínica; de ahí que la literatura médica siga haciendo referencia las pruebas de segunda generación.

Los niveles de PTH en ERC durante la edad pediátrica, varían significativamente de acuerdo a las guías utilizadas, la revisión de KDIGO 2017 evita brindar un valor específico para los pacientes en diálisis, sin embargo, cuenta con evidencia de alteraciones histopatológicas a partir de los 120pg/ml.⁹ Por su parte en el 2006, el *European Paediatric Dialysis Working Group* sugirió mantener la PTH entre 2-3 veces el LSN (120-180pg/ml). Niveles elevados de PTH pueden condicionar un trastorno de alto recambio óseo, mientras que niveles bajos pueden llevar a la enfermedad adinámica del hueso.^{11,14,15}

El tratamiento del hiperparatiroidismo secundario se basa en el control de fosfato en la dieta, quelantes de fósforo, suplementos de vitamina D o calcimiméticos. Lo anterior debido a que solo se ha demostrado filtración de fracciones de PTH en la terapia dialítica; mismas que no han evidenciado repercusión clínica.^{10,14,16}

Vitamina D

La vitamina D es una molécula derivada del colesterol que se representa por dos compuestos liposolubles:

- Colecalciferol (D3): sintetizado en la piel por rayos UV a partir de 7-deshidrocolesterol; al igual que el colesterol tiene 27 carbonos y un grupo OH.
- Ergocalciferol (D2): sintetizado en plantas y hongos, tiene un grupo metilo y un doble enlace adicional a la D3, se encuentra en como complemento en los alimentos de forma regular.

Ambos compuestos carecen de actividad biológica pues requieren una hidroxilación en su carbono 25 a nivel hepática y una segunda hidroxilación en su primer carbono a nivel renal; constituyendo así la 1-(OH)D_(2,3) y la 1,25-(OH)₂D_(2,3). De estas formas la 1,25-(OH)₂D_(2,3), también llamada calcitriol, es la que tiene actividad biológica y ya no se considera una vitamina sino una hormona.^{13,17}

Entre sus funciones principales se encuentra la estimulación de la absorción activa de calcio y fosfato a nivel intestinal, su reabsorción a nivel renal e inhibe la síntesis de PTH. Otras funciones en las que participa son la prevención de la enfermedad cardiovascular, de anemia, infecciones, neoplasias e interviene en el control glicémico de pacientes con ERC.¹⁷

Para su medición se recomienda usar la 1-(OH)D_(2,3) puesto que tiene una vida media más larga que la forma activa y no depende directamente del FGF23 y PTH para su regulación. Entre los métodos de medición se encuentran 3 estandarizados:

1. Ensayos competitivos de proteína de unión a vitamina D: el más utilizado en la práctica.
2. Inmunoensayos competitivos: pueden diferenciar los metabolitos 25-(OH)₂D₍₂₎, 25-(OH)₂D₍₃₎ y -epi-25-(OH)₂D₍₃₎.

3. Cromatografía líquida de alta resolución: se puede realizar con luz ultravioleta, detectores electroquímicos colorimétricos o espectrometría en tándem; suele estandarizarse individualmente por laboratorio.

Durante la ERC existe un déficit de calcitriol debido a la imposibilidad para hidroxilar a la vitamina D en su primer carbono, esto condiciona una mayor producción de PTH contribuyendo al estímulo para el hiperparatiroidismo secundario y sus complicaciones.^{4,9,17} Dado lo anterior la vitamina D es un parámetro que debe ser monitorizado al menos cada 6 meses, si el paciente cuenta con una alteración en sus niveles el control se hace de forma trimestral. Se considera que la Vitamina D se debe mantener por encima de $>75\text{nmol/L}$ ($>30\text{ng/ml}$), dicho esto la guía de terapia con vitamina D por la Nephrology Dialysis Trasplantation 2017 clasifica a los pacientes como sigue:¹⁷

- Suficiencia $>75\text{ nmol/L}$ ($>30\text{ ng/mL}$)
- Insuficiencia $50\text{--}75\text{ nmol/L}$ ($20\text{--}30\text{ ng/mL}$)
- Deficiencia $12\text{--}50\text{ nmol/L}$ ($5\text{--}20\text{ ng/mL}$)
- Deficiencia severa $<12\text{ nmol/L}$ ($<5\text{ ng/ml}$)

La suplementación con vitamina D en pacientes con ERC se inicia cuando sus niveles son menores a 75 nmol/L o como medida contra el hiperparatiroidismo secundario. La suplementación se suspende cuando los niveles son superiores a 120 nmol/L ; durante la suplementación se deben monitorizar los niveles de calcio sérico y urinario para prevenir la toxicidad (niveles de superiores a 250nmol/L de $25(\text{OH})\text{D}$).^{9,11,17}

El objetivo del control de los niveles de vitamina D y de la PTH es regular el metabolismo del calcio y fósforo que desencadena las múltiples complicaciones del trastorno mineral óseo; otras medidas además de la terapia con suplementación de vitamina D son: control de la ingesta de fósforo en la dieta, quelantes del fósforo y calcimiméticos.^{4,8,9,17} De todas las complicaciones las más graves se encuentran a nivel cardiovascular pues corresponden a la principal causa de mortalidad en este grupo de pacientes.^{8,18}

Calcificaciones intravasculares

Las calcificaciones son una de las complicaciones más importantes en los pacientes con hiperparatiroidismo secundario pues impactan directamente en el riesgo cardiovascular; de tal modo que un paciente asintomático por la presencia de calcificaciones tiene 3 veces más riesgo de un evento cardiovascular.^{7,10,14} El desarrollo de las calcificaciones intravasculares constituye una complicación del trastorno mineral óseo y el hiperparatiroidismo secundario, de ahí que su vigilancia se realice con niveles de Calcio, Fósforo, Vitamina D y PTH.^{8,19} En la población adulta se ha estimado una prevalencia de calcificaciones intravasculares que va desde un 47-92%.²⁰

A pesar de la relevancia y prevalencia de las calcificaciones intravasculares en la ERC, en el ámbito pediátrico constituye un campo poco abordado. Los primeros estudios en el área la reportan como una patología poco frecuente,^{21,22} una perspectiva que con el tiempo ha cambiado.²³ Actualmente se han identificado desde la primera década de la vida, con una mayor incidencia entre mayor sea la edad del paciente; de manera global se estima una prevalencia del 15-20% de calcificaciones coronarias en los pacientes pediátricos con ERC.⁷

Existen diferentes formas de valorar la presencia de calcificaciones intravasculares:

- Radiografía: se han desarrollado diversos métodos para valorar las calcificaciones intravasculares en la población adulta, los más utilizados por su relación con el riesgo vascular son la escala de Adragao³ y la escala de Kauppila.²⁴ Ambas valoraciones no requieren de un equipo especializado y pueden ser evaluadas por un médico de primer contacto.
- Ultrasonido carotideo: inicialmente usado para valorar la presencia de placas ateroescleróticas, así como el grosor de la íntima y la media;²⁵ posteriormente se usaría para identificar presencia de calcificaciones arteriales y actualmente es el único estudio de imagen que permite identificar la ubicación de las calcificaciones a nivel de la pared arterial.²⁶
- TAC de alta resolución: se valoran las calcificaciones coronarias y se relacionan con el riesgo cardiovascular de acuerdo al puntaje CAC. Un

metodo muy difundido para la valoración pediátrica, sin embargo implica radiación y en algunos casos sedación del paciente, así como un tomógrafo de alta resolución.²⁷

- Ecocardiograma: se identifican calcificaciones intravasculares así como afecciones del flujo coronario. Es bastante utilizado en la edad pediátrica e implica una valoración por un cardiólogo pediátrico.^{7,27}

Entre los factores asociados a la presencia de calcificaciones coronarias se encuentra la hipertensión y el tiempo de evolución, sin embargo factores bioquímicos como los niveles de PTH o vitamina D cuentan con más evidencia al considerar el control del metabolismo calcio-fósforo en estos pacientes, a pesar de esto la evidencia no es suficiente para emitir recomendaciones clínicas que permitan parámetros estandarizados de control o un adecuado manejo preventivo, especialmente en pacientes pediátricos. Del mismo modo, no se ha abordado en la literatura una diferencia entre el tipo de terapia dialítica con el desarrollo de las calcificaciones coronarias en la edad pediátrica, por lo que un estudio que involucrase pacientes con hemodialisis y diálisis peritoneal podría servir de punto de partida para estas comparaciones.^{14,17,27}

Antecedentes Específicos

Dentro de los primeros registros sobre la identificación de calcificaciones intravasculares en pacientes con ERC se encuentra Ibels et al. quien en 1978 realiza un estudio prospectivo con 18 pacientes con edad promedio de 28 años, a la valoración de muestras patológicas encontró un engrosamiento arterial de la íntima en el 92% de los pacientes y presencia de calcificaciones en el 67%.²⁸

En 1990 Millner et al. publica los resultados de un estudio retrospectivo de una serie de autopsias en 120 pacientes pediátricos con ERC donde se encontraron calcificaciones en el 60% de los pacientes; de estos 36% correspondiendo a calcinosis sistémica (afectando vasos sanguíneos, pulmón, riñón, miocardio, coronarias, sistema nervioso central y mucosa gástrica) y 24% pequeñas calcificaciones focales.²¹

En el 2000 Eifinger et al. en un estudio transversal no controlado reportó una prevalencia de calcificaciones de las arterias coronarias en adolescentes y adultos jóvenes de 37.5%;²⁹ por su parte el mismo año Goodman et al. publicó un estudio transversal donde se evaluaron 39 pacientes jóvenes (19±7 años) con ERC en terapia de sustitución y 60 adultos (entre 20-30 años) como controles, ninguno de los pacientes menores de 20 años presentaron calcificaciones de las coronarias; proponiendo así que la edad y el tiempo en diálisis son un factor determinante para el desarrollo de calcificaciones arteriales.²²

En el 2002 Oh et al. publicó un estudio transversal con 39 pacientes entre 19 y 39 años con enfermedad renal terminal; en este se encontró la presencia de calcificaciones coronarias en el 92% de los pacientes, donde los factores asociados como desencadenantes fue la microinflamación, hiperparatiroidismo y el descontrol de los niveles de calcio y fósforo.³⁰

En el 2006 Civilibal et al. publicó un estudio transversal con 53 pacientes del servicio de nefrología pediátrica de la universidad Estambul; 15 pacientes en hemodiálisis, 24 pacientes en diálisis peritoneal y 14 pacientes postrasplantados con una media de edad de 16.4 años. En este grupo se encontró la presencia de calcificación de coronarias en el 15% de los pacientes, probando que a pesar de los hallazgos de Goodman et al, la población pediátrica si presenta calcificaciones vasculares.³¹

En el 2007 Shroff et al. publicó un estudio transversal con 85 pacientes con ERC del Great Ormond Street Hospital, entre 5 y 18 años, que recibieron terapia dialítica por al menos 6 meses. En estos se encontró presencia de calcificación de las arterias coronarias en el 20% de los pacientes de los cuales el 27% cursó con elevación de la PTH por al menos 2 veces su límite superior.³²

En el 2017 Al-Biltagi et al. publicó un estudio prospectivo de cohortes sobre 50 pacientes pediátricos con ERC en tratamiento con hemodiálisis; los pacientes se dividieron de acuerdo a su control de la presión arterial; el 18% de los hipertensos presentaban calcificación de coronarias, contra el 2% en pacientes normotensos.²⁷

En el 2018 Menezes publicó un estudio transversal con 68 pacientes pediátricos del Hospital do Rim, con ERC diagnosticada en promedio hace 3.3 años y con una media de terapia de sustitución renal de 1.8 años. Se evaluó un fragmento de la arteria epigástrica inferior removida al momento del trasplante; en ninguno de los pacientes se encontró la presencia de calcificaciones, sin embargo, si se observó un incremento de 9.2 μm en el grosor de la íntima por cada desviación estándar de la presión sistólica del paciente. De este modo Menezes considera las calcificaciones vasculares una complicación poco común en la edad pediátrica.²³

La prevalencia reportada en la literatura varía bastante de acuerdo al centro, grupo de estudio, tiempo de diagnóstico y tiempo de tratamiento de los pacientes; de igual manera los métodos utilizados para la identificación de las calcificaciones vasculares varían de acuerdo a la época y los recursos de los centros. Lo anterior resalta la importancia de conocer la prevalencia en los pacientes pediátricos mexicanos con ERC; los resultados de este primer acercamiento favorecerán a identificar la magnitud del problema y los factores que participan del mismo en nuestro contexto particular, de igual manera permitirán proponer respuestas a un problemática real y dimensionada.

Este estudio pretende utilizar un método accesible y ampliamente estudiado en la población adulta, para identificar calcificaciones intravaculares en la edad pediátrica y conocer la prevalencia de esta complicación de acuerdo al tipo de terapia de sustitución renal y el control clínico de los pacientes.

Planteamiento del problema

¿Cuál es la prevalencia de las calcificaciones intravasculares en pacientes del hospital para el niño poblano en tratamiento con hemodiálisis y diálisis peritoneal?

El manejo de las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo en los pacientes con ERC es un aspecto frecuentemente infraestimado, tal es el caso que los estudios son pocos para poder determinar recomendaciones clínicas. Del amplio espectro de complicaciones del metabolismo calcio-fósforo, las calcificaciones intravasculares son una de las complicaciones más importantes en la ERC debido a su impacto directo en la mortalidad de los pacientes. En los pacientes pediátricos con ERC las calcificaciones intravasculares representan un aspecto poco conocido y aún abierto a la investigación.

La literatura sitúa la prevalencia de la ERC en un 10% de la población general;¹ en cuanto al contexto pediátrico, hasta el 2014 se situaba entre las primeras 20 causas de mortalidad pediátrica en México.² Su principal causa de mortalidad, son las complicaciones cardiovasculares; dentro de las cuales se encuentra la presencia de calcificaciones intravasculares.⁸

Objetivos

Objetivo general

- Determinar la prevalencia de las calcificaciones intravasculares en los pacientes que se encuentran en tratamiento con hemodiálisis y diálisis peritoneal en el periodo 2021-2022.

Objetivos específicos

1. Identificar el control de los niveles de PTH, calcio y fósforo en pacientes pediátricos mexicanos en tratamiento con diálisis peritoneal o hemodiálisis.
2. Comparar las diferencias en el control del metabolismo calcio/fósforo en los pacientes pediátricos en terapia de sustitución renal y su impacto en la aparición de las calcificaciones intravasculares.
3. Identificar la edad promedio de los pacientes pediátricos mexicanos en tratamiento de sustitución renal con calcificaciones intravasculares.
4. Describir la diferencia de la prevalencia de calcificaciones intravasculares entre hombres y mujeres en pacientes pediátricos mexicanos en tratamiento de sustitución renal.

Material y metodos

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

Se realizó un muestro no probabilístico, donde la muestra se determinó por conveniencia al ser una población cautiva, considerando en tratamiento con diálisis o hemodiálisis a todos los pacientes que reciban atención por el servicio de nefrología pediátrica del hospital. Los criterios de selección fueron los siguientes:

- Criterios de inclusión
 - Pacientes entre 2 y 18 años independientemente del genero
 - Pacientes con Enfermedad Renal Crónica en fase Terminal (ERT)
 - Pacientes que reciban tratamiento con hemodiálisis o diálisis peritoneal
 - Pacientes que asientan y cuyos tutores consientan la participación dentro del estudio
- Criterios de exclusión
 - Pacientes con alteraciones congénitas del metabolismo del calcio y fósforo
 - Pacientes que hayan cursado con paratirodectomía total
 - Pacientes que no puedan completar todas las valoraciones del estudio
- Criterios de eliminación
 - Aquellos que no cumplan con la valoración radiográfica para la determinación de calcificaciones intravasculares.

Se contactó a los cuidadores de los pacientes para invitarlos a participar del estudio. Posteriormente se revisaron los expedientes de los pacientes que accedieron a participar, para capturar a los últimos paraclínicos; a la par se actualizaron los paraclínicos para que cumplieran con criterio de antigüedad de 6 meses por última actualización de guía KDIGO (recabando valores de PTH, Vitamina D, Calcio y Fósforo).

Una vez integrado el expediente se programó la toma de radiografía de pelvis y manos de acuerdo al protocolo de Adragao.

Los datos obtenidos en el estudio fueron recopilados en una matriz de Excel y se llevó a cabo un análisis estadístico utilizando el programa SPSS-23. La descripción poblacional se realizó por grupo de tratamiento; las características fueron comparadas mediante la prueba T de Student y χ^2 . Una vez que caracterizado el grupo de estudio en relación con su metabolismo mineral-óseo, se determinó la prevalencia de las calcificaciones intravasculares a nivel global y según el tipo de terapia de sustitución renal; finalmente se valoró el control del metabolismo calcio-fosforo a nivel paraclínico de acuerdo a la presencia de calcificaciones.

Para la presentación de los datos, se realizó la graficación y tabulación de resultados mediante el programa Prism 8 de GraphPad y el programa de diseño digital Adobe Illustrator. Este proceso permitió una visualización clara y detallada de los hallazgos, facilitando la interpretación y comprensión de los resultados obtenidos en la investigación.

Este estudio se llevó a cabo bajo la supervisión de la Secretaría de Salud del Estado de Puebla. Se obtuvo la aprobación del comité de ética en investigación del Hospital para el Niño Poblano antes de iniciar el estudio. A los tutores de los pacientes se les presentó una carta de consentimiento informado para la realización de paraclínicos correspondientes; de igual manera, se proporcionó un asentimiento informado a los pacientes seleccionados. Se informó por escrito y de forma oral a los tutores y pacientes sobre las características y objetivos del estudio, así como los beneficios del mismo.

Se aseguró que las variables bioquímicas y la valoración radiológica no representaran ningún riesgo para la vida del paciente. En todo momento se respetó la participación voluntaria de los pacientes y sus tutores, así como su decisión de no participar en la investigación. Finalmente, se garantizó la confidencialidad y el anonimato de los pacientes durante el análisis y la publicación de los resultados, cumpliendo con los estándares éticos necesarios para la realización de la investigación.

Resultados

Selección de pacientes

Se seleccionaron 18 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión durante el periodo establecido. De estos pacientes 9 se encontraban en tratamiento con diálisis peritoneal (DP) y 9 en tratamiento con hemodiálisis. Debido a cuestiones de presupuesto no todos los pacientes completaron la valoración paraclínica, específicamente; el **Diagrama 1** muestra la cantidad de paraclínicos que se lograron obtener por grupo de pacientes. Durante la realización del estudio falleció un paciente del grupo DP.

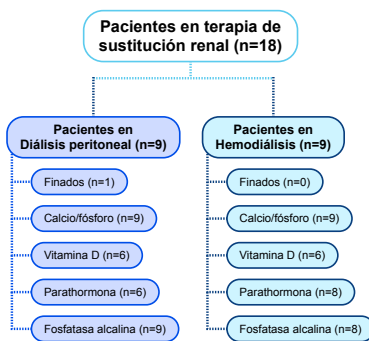


Diagrama 1. Selección de pacientes para el estudio

Descripción poblacional

Para la descripción poblacional se dividió en grupos de acuerdo a su tipo de terapia de sustitución renal. La **Tabla 1** muestra las comparaciones de las principales variables usadas en el estudio.

TABLA 1. Descripción poblacional (n=18)			
Variables	Grupo DP ¹ (n=9)	Grupo HD ² (n=9)	P*
Edad (años)			
<i>Edad (Media ± DE**)</i>	12.6 ± 3.8	12.6 ± 2.8	0.489
Genero			
<i>Masculino</i>	2	3	
<i>Femenino</i>	7	6	
Hipertensión			
<i>Normotenso</i>	8	9	
<i>Hipertenso</i>	1	0	
Consumo de quelantes			
<i>Ninguno</i>	1	1	
<i>Quelantes cálcicos</i>	5	8	
<i>Quelantes no cálcicos</i>	1	0	
<i>Ambos quelantes</i>	2	0	
Consumo de vitamina D			
<i>Consume</i>	3	8	
<i>No consume</i>	6	1	
Etiología			
<i>Desconocida</i>	5	3	
<i>Glomerulopatías</i>	2	3	
<i>Tubulopatías</i>	0	0	
<i>Malformaciones urinarias</i>	2	3	
<i>Otros</i>	0	0	
Tiempo de evolución (meses)			
<i>Tiempo de ERC</i>	24 ± 23.6	57.1 ± 47.2	0.855
<i>Tiempo de terapia sustitutiva</i>	17.6 ± 17.4	38.8 ± 22.3	0.466
Paraclínicos			
<i>Producto calcio fósforo (mg²/dl²)</i>	49.3 ± 24.7	45.1 ± 12.2	0.730
<i>Vitamina D (ng/ml)</i>	14.8 ± 10.9	10.7 ± 2	0.098
<i>Parathormona (pg/ml)</i>	153.9 ± 159.19	1230.6 ± 1168.1	0.137
<i>Fosfatasa Alcalina (UI/ml)</i>	288.7 ± 205.1	914.8 ± 1785.8	0.235

TABLA 1 Descripción poblacional ¹Grupo Diálisis Peritoneal (DP), ²Grupo Hemodiálisis (HD), *P < 0.05 = significancia calculada por T-Student, **Desviación Estándar.

La edad promedio del grupo DP fue de 12.6 ± 3.8 años, mientras que la del grupo HD fue de 12.6 ± 2.8; la prueba T-student reportó un valor p=0.489. En cuanto al género del grupo DP, 2 fueron varones; mientras que en el grupo HD, 3 pacientes fueron varones.

En lo que respecta a la tensión arterial solo 1 paciente se encontró en descontrol, a pesar de contar con manejo con antihipertensivo. En cuanto al consumo de quelantes de fósforo, solo un paciente no consumía ningún quelante al momento del estudio; en el grupo DP 3 pacientes eran manejados con quelantes no calcicos, el resto con quelantes cálcicos; en el grupo HD solo todos los pacientes eran manejados con quelantes cálcicos.

El consumo de vitamina D fue de 3 pacientes para el grupo DP y 8 pacientes en el grupo HD. Dentro de las etiologías observadas en los pacientes, en el grupo DP la predominante fue la desconocida con 5 pacientes mientras que en el grupo HD, las glomerulopatías, malformaciones urinarias y la desconocida contaban con 3 pacientes respectivamente.

Al valorar el tiempo de evolución se encontró que todos los pacientes contaban con criterios de inicio de terapia de sustitución al momento del diagnóstico; de ahí que el tiempo de evolución de ERC desde el diagnóstico sea el mismo que el tiempo de terapia sustitutiva. Ambos grupos mostraron una amplia desviación estándar con una media de tiempo del grupo DP de 24 ± 23.6 meses y de 57.1 ± 47.2 meses ($p=0.855$).

En lo que respecta a los parámetros; el producto calcio fósforo reportó una media de $49.3 \pm 24.7 \text{mg}^2/\text{dl}^2$ en pacientes con DP y de $45.1 \pm 12.2 \text{mg}^2/\text{dl}^2$ en el grupo HD ($p=0.730$). En el caso de la Vitamina D la media del grupo DP fue de $14.8 \pm 10.9 \text{ng/ml}$ y de $10.7 \pm 2 \text{ng/ml}$ para el grupo HD ($p=0.098$). Los niveles de parathormona fueron de $153.9 \pm 159.19 \text{pg/ml}$ en el grupo de DP y de $1230.6 \pm 1168.1 \text{pg/ml}$ en el grupo HD ($p=0.137$). En cuanto a los niveles de fosfatasa alcalina se encontró una media de $288.7 \pm 205.1 \text{UI/ml}$ en el grupo DP y de $914.8 \pm 1785.8 \text{UI/ml}$ en el grupo HD ($p=0.235$).

Metabolismo calcio-fósforo

Para la valoración del metabolismo calcio fósforo se contempló el producto calcio/fósforo; los niveles de vitamina D, de parathormona y de fosfatasa alcalina. La Tabla 2, agrupa los parámetros valorados.

TABLA 2. Metabolismo Calcio-Fósforo (n=18)		
Variables	Grupo DP ¹ (n=9)	Grupo HD ² (n=9)
Producto calcio fosforo (n=18)		
<i>En rangos ($\leq 55 \text{mg}^2/\text{dl}^2$)</i>	4	6
<i>Aumentado ($> 55 \text{mg}^2/\text{dl}^2$)</i>	5	3
Vitamina D (n=12)*		
<i>Suficiencia</i>	1	0
<i>Insuficiencia</i>	1	0
<i>Deficiencia</i>	3	6
<i>Deficiencia Severa</i>	1	0
Parathormona (n=14)*		
<i>En rangos ($\leq 180 \text{pg/ml}$)</i>	4	1
<i>Aumentada ($> 180 \text{pg/ml}$)</i>	2	7
Fosfatasa Alcalina (n=17)*		
<i>En rango para la edad</i>	5	5
<i>Elevada para la edad</i>	4	3

TABLA 2 Metabolismo Calcio-Fósforo ¹Grupo Diálisis Peritoneal (DP), ²Grupo Hemodiálisis (HD). *Valores de corte tomados de Shroff et al. 2017. ♦Punto de corte referido por Bacchetta et al. 2019. ■Valores de referencia tomados de Harriet Lane 22va edición.

Producto calcio fósforo

Se tomo como corte el valor de $55\text{mg}^2/\text{dl}^2$; dentro del grupo DP se encontraron 5 pacientes con producto calcio fósforo fuera de rango; mientras que en el grupo HD solo 3 pacientes se encontraron con valores fuera de rangos.

Vitamina D

Se clasificaron los valores de acuerdo a las recomendaciones del Nephrology Dialysis Transplantation 2017.¹⁷ En el grupo DP tres pacientes se catalogaron con deficiencia, mientras que se catalogo solo a un paciente en los niveles de suficiencia, insuficiencia y deficiencia severa. Por su parte en el grupo HD todos los pacientes valorados se encoentraron con deficiencia.

Parathormona

Se tomó como corte el valor sugerido en la revisión de Bacchetta et al, siendo este de 180 pg/ml. Dentro del grupo DP 2 pacientes contraron con niveles aumentados de PTH, mientras que en el grupo HD fueron 7 pacientes los que contaban con niveles superior al recomendado en la literatura.

Calcificaciones intravasculares

En cuanto a las calcificaciones intravasculares se evaluaron por medio de radiografías de pelvis y comparativa de manos; como lo recomienda Adragao en su valoración inicial.³

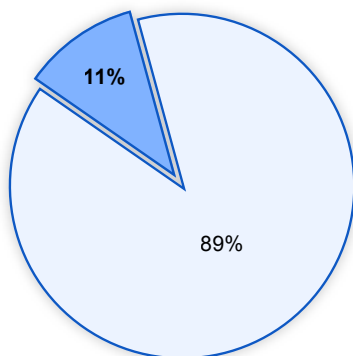
TABLA 3. Prevalencia de calcificaciones intravasculares (n=18)		
Variabes	Grupo DP¹ (n=9)	Grupo HD² (n=9)
Calcificaciones vasculares		
<i>Sin calcificaciones</i>	8	7
<i>Con calcificaciones</i>	1	2
Localizacion de las calcificaciones		
<i>Pelvis</i>	0	1
<i>Miembro superior</i>	1	1
Prevalencia de calcificaciones	16.6:100	

TABLA 3 Prevalencia de calcificaciones intravasculares ¹Grupo Diálisis Peritoneal (DP), ²Grupo Hemodiálisis (HD).

Prevalencia de calcificaciones intravasculares

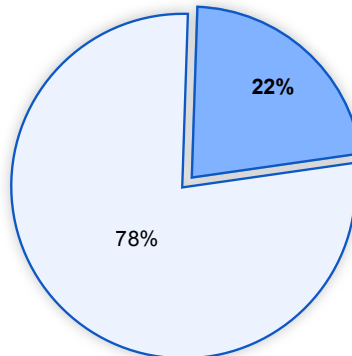
La **Tabla 3** presenta la distribución de frecuencias de los pacientes con calcificaciones intravasculares, así como el sitio donde se identificaron las mismas; agrupando a los pacientes de acuerdo al tipo de terapia de sustitución renal.

Gráfica 1. Porcentaje de pacientes con calcificaciones en el grupo DP



Gráfica 1. Porcentaje de pacientes con calcificaciones en los pacientes tratados con diálisis peritoneal.

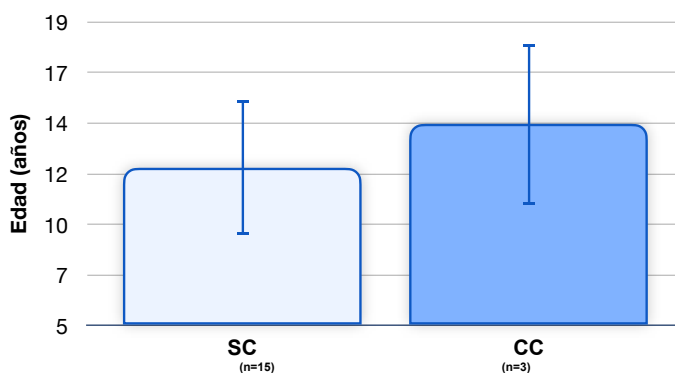
Gráfica 2. Porcentaje de pacientes con calcificaciones en el grupo HD



Gráfica 2. Porcentaje de pacientes con calcificaciones en los pacientes tratados con hemodiálisis.

- Sin calcificaciones
- Con calcificaciones

Gráfica 3. Edad promedio de acuerdo a las calcificaciones vasculares



Gráfica 3. Promedio de edad de los pacientes de acuerdo a la presencia o ausencia de calcificaciones vasculares. La prueba T-Student no reportó significancia estadística ($p=0.730$)

Dentro del grupo DP solo un paciente presentó calcificaciones intravasculares, mientras que en el grupo HD fueron dos pacientes los que presentaron calcificaciones.

En cuanto a la localización en el grupo DP la única calcificación identificada fue en miembros superiores; mientras que en el grupo HD una fue en pelvis y otra en manos.

TABLA 4. Caracterización de la población con calcificaciones (n=18)		
Variables	Calcificaciones (n=3)	Sin calcificaciones (n=15)
Edad en años		
<i>Edad (Media ± DE**)</i>	12.3 ± 3.1	14.3 ± 3.7
Sexo		
<i>Hombres</i>	0	33.3% (5/15)
<i>Mujeres</i>	100% (3/3)	66.6% (10/15)
Tiempo de evolución (meses)		
<i>Tiempo de ERT (Media ± DE**)</i>	81 ± 63.6	32.4 ± 35.5

TABLA 4 Caracterización de la población con calcificaciones **Desviación estándar.

La prevalencia extrapolada de calcificaciones intravasculares en pacientes con terapia de sustitución renal fue de 16.6 por cada 100 pacientes o de 16.6%. En la Gráfica 1 y 2 se observan la distribución de frecuencias relativas para las calcificaciones intravasculares en cada uno de los grupos.

Caracterización de la población con calcificaciones

Los resultados obtenidos se presentan en la **Tabla 4**. El promedio de edad para los pacientes con calcificaciones fue de 12.3 ± 3.1 años; mientras que para los pacientes sin calcificaciones fue de 15 ± 3.7 años. Esta comparación se presenta en la **Gráfica 3**. Por otro lado, al agrupar a los pacientes de acuerdo al sexo se observa que todos los pacientes con calcificaciones fueron mujeres. Finalmente se observó un mayor tiempo de evolución en la población con calcificaciones con un tiempo medio de evolución de 81 meses contra 32.4 en los pacientes sin calcificaciones; en ambos casos con una amplia desviación estándar.

Calcificaciones intravasculares y su relación con la valoración del metabolismo calcio-fósforo

La **Tabla 5** presenta la distribución de frecuencias de los pacientes con calcificaciones considerando su valoración paraclínica del metabolismo calcio-fósforo. Se observó que todos los pacientes con calcificaciones contaban con el producto calcio-fósforo aumentado. De los pacientes con calcificaciones, solo uno de ellos contaba con niveles de vitamina D; y esta se encontró en la categoría de deficiencia.

TABLA 5. Metabolismo Calcio-Fósforo y calcificaciones intravasculares (n=18)		
Variables	Sin calcificaciones (n=15)	Con calcificaciones (n=3)
Producto calcio fósforo (n=18)		
<i>En rangos ($\leq 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$)</i>	10	0
<i>Aumentado ($> 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$)</i>	5	3
Vitamina D (n=12)*		
<i>Suficiencia</i>	1	0
<i>Insuficiencia</i>	1	0
<i>Deficiencia</i>	8	1
<i>Deficiencia Severa</i>	1	0
Parathormona (n=14)♦		
<i>En rangos ($\leq 180 \text{ pg/ml}$)</i>	5	0
<i>Aumentada ($> 180 \text{ pg/ml}$)</i>	7	2
Fosfatasa Alcalina (n=17)■		
<i>En rango para la edad*</i>	10	0
<i>Elevada para la edad*</i>	4	3

TABLA 5 Metabolismo Calcio-Fósforo y calcificaciones vasculares + Valores de corte tomados de Shroff et al. 2017. ♦Punto de corte referido por Bacchetta et al. 2019 ■Valores de referencia tomados de Harriet Lane 22va edición.

Dos de los pacientes contaban con niveles de PTH fuera de rangos, pues uno de ellos no completo la valoración bioquímica.

Al valorar los niveles de fosfatasa alcalina es estos pacientes se observó que todos los que presentaban calcificaciones contaban con niveles aumentados para la edad. Durante el transcurso del estudio uno de los pacientes con calcificaciones se indentificó con un trombo en vena cava superior que genera una disminución del calibre en un 45-60% por ecocardiografía.

Discusión

Descripción poblacional

Nuestra población presenta una “n” baja en contraste con otros estudios de la literatura que se encuentran entre los 50-100 pacientes.^{27,31} Sin embargo es uno de los pioneros en población pediátrica mexicana que, como explica Esparza-Aguilar et al,² tiene matices en su evolución que difieren incluso de otras poblaciones latinas con recursos socioeconómicos similares. La media de edad es semejante a otros estudios En cuando a la edad no se observó una diferencia significativa entre los grupos de HD y DP por medio de la prueba T-student; de igual forma la media de edad observada en nuestra población es similar a la de otros estudios reportados en la literatura.^{23,27,32} Nuestra muestra contó con una mayor proporción de participantes de sexo femenino, lo cual puede atribuirse al reducido tamaño de la misma. Sin embargo, no se han observado diferencias significativas por género en lo que respecta a las complicaciones cardiovasculares causadas por hiperparatiroidismo secundario en la población pediátrica.¹⁴ En lo que respecta a la tensión arterial, Al-Biltagi et al. reporta la hipertensión como un factor de riesgo para el desarrollo de calcificaciones intravasculares; en el caso de nuestra muestra solo un paciente contaba con hipertensión al momento de la valoración; por lo que este factor podría no tener tanto peso en nuestra población.

En cuanto al tratamiento se observa que son pocos los pacientes que contaban con acceso a quelantes no cálcicos, algo que es característico de centros y poblaciones con bajos insumos. Lo anterior de acuerdo a la revisión de Santos et al, aumenta el riesgo de calcificaciones.⁸ Con respecto al consumo de vitamina D se observa que cerca de la mitad de la muestra no consumía la misma al momento de la valoración; Shroff recomienda la administración de vitamina D, a dosis profilácticas aun pacientes sin deficiencia, con controles para evitar la toxicidad;¹⁷ sin embargo los controles de vitamina D no siempre son accesibles en nuestro contexto.

En cuanto a aspectos propios de la enfermedad renal crónica se observa una mayor prevalencia de causas desconocidas, sobre las malformaciones urinarias; la causa más común referida en la literatura.⁵ Lo anterior puede deberse a que la mayor parte se identificaron ya en estadios avanzados y en la mayor parte de los casos el

diagnostico se realizó ya en un estadio terminal; algo que nos distingue de poblaciones como la de Shroff et al en el Hospital Universitario St. James en Reino Unido; donde los pacientes se mantuvieron de 5 a 5.8 años en ERC estadio IV, y su tiempo promedio de terapia sustitutiva fue de 2 años.³²

En cuanto la valoración paraclínica el promedio del producto calcio fósforo se encontró dentro de rangos para ambos grupos, los niveles de vitamina D en rangos de deficiencia para ambos grupos. Llama la atención los niveles elevados de fosfatasa alcalina y de parathormona, con desviaciones estándar amplias; lo que se puede atribuir al tamaño de la muestra.

Metabolismo calcio fósforo

En su revisión Nitta et al explica que el producto calcio fósforo tiene una íntima relación con el riesgo cardiovascular pues este aumenta el riesgo de precipitación de ambos iones; además establece como meta el valor $<55\text{mg}^2/\text{dl}^2$.¹⁹ La valoración de nuestra muestra reveló que el 44% de los pacientes contaban con un producto calcio fósforo fuera de rangos; siendo más elevada dicha frecuencia en los pacientes con DP; lo anterior se puede explicar al considerar el bajo acceso que nuestra población tiene a quelantes no cálcicos y al largo tiempo de evolución de estos pacientes.

Los niveles de vitamina D se encontraron en su mayoría en el rango de deficiencia, concordante con los niveles altos del producto calcio-fósforo. Debido a recursos de la institución no todos los pacientes pudieron contar con valoración de vitamina D; lo que también refleja que a diferencia de recomendaciones como las de KDIGO o de Shroff,^{9,17} el control de niveles de vitamina D no es una realidad para gran parte de la población pediátrica con ERC en nuestro país. De igual forma los niveles de PTH no se encontraron en todos los pacientes debido a recursos de la institución; en este caso la población con hemodialis es la que contaba con más pacientes en descontrol. Lo anterior es congruente con lo reportado por Xu et al, quien menciona que suele ser más frecuente encontrar el hiperparatiroidismo en este grupo de pacientes.¹⁸ Cabe destacar que en el caso del control de los niveles de PTH, los rangos óptimos varían de acuerdo a cada centro y asociación; tal como

explica Bacchetta et al; inicialmente se han traspulado los valores observados como blanco en la población adulta; sin embargo la evidencia que tenemos para sustentar los mismos es escasa. La meta de los controles de PTH en este grupo de pacientes es evitar las complicaciones propias del metabolismo mineral óseo, pero los reportes son tan escasos que no es factible proponer un valor corte unificado. Otro problema que presenta nuestra población es que en ocasiones no se considera esta valoración o por cuestiones económicas no siempre se encuentra disponible en muchos centros (como fue durante algún tiempo el caso de nuestra institución). Todo lo anterior repercute en un paciente que carece de una valoración del metabolismo mineral óseo óptima.

La fosfatasa alcalina es un biomarcador de la actividad ósea que se eleva en función de la mineralización ósea de ahí que se ha usado como un marcador tanto en el raquitismo como en la enfermedad mineral ósea de la ERC.^{9,33} En su revisión Haarhus explica que mantener los niveles de fosfatasa alcalina debajo del rango de la normalidad se ha asociado con un aumento de la supervivencia;³⁴ lo cual concuerda por lo explicado por Santos et al, quien explica que las alteraciones del metabolismo mineral óseo tienen un impacto directo en la supervivencia de los pacientes.⁸ En este contexto, un 41% de pacientes con niveles elevados de fosfatasa alcalina, en conjunto con los paraclínicos antes mencionados nos distancia de poblaciones reportadas con una baja frecuencia de calcificaciones. Dentro del grupo antes mencionando encontramos a Menezes et al que valoró 68 pacientes pediátricos en el Hospital do Rim en Brazil donde la mediana del producto calcio fósforo fue de $46 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, la de PTH fue de 339 y la vitamina D fue de 26.5 ng/ml . Se observa que salvo los niveles de PTH, su población contaba con un mejor control del metabolismo calcio-fósforo.

Calcificaciones intravasculares

Cuando se trata de calcificaciones intravasculares la literatura reporta diferentes formas para su identificación, de las cuales en la población pediátrica ninguna cuenta con una recomendación superior a la otra (por falta de un protocolo estandarizado); sin embargo se reporta el US, ecocardiografía y la tomografía como

los de mayor sensibilidad.^{7,18,24,31} Al no existir ningún protocolo la prevalencia de calcificaciones varía ligeramente de un grupo a otro. En nuestro caso se agregan los factores antes mencionados; el tiempo de evolución y el mal control que presentan diversos pacientes en contraste con otras series de la literatura.

Nosotros recurrimos al método de Adragao et al, que se caracteriza por ser accesible e interpretable por un médico de primer contacto.³ Este método busca calcificaciones intravasculares a nivel de la pelvis y manos; sin embargo no es tan específico como la ultrasonografía, la ecografía o la tomografía.^{24,29,31}

Nuestra población presentó una prevalencia de 16.6% de calcificaciones intravasculares, de las cuales la mayor parte se localizaron en miembros superiores y en el grupo HD. Si bien Adragao estandarizó su índice en población con HD, actualmente se usa tanto en DP como en HD. Al ser una muestra tan pequeña no es posible afirmar que es más común en el grupo HD la prevalencia de calcificaciones intravasculares (en nuestro caso fue de 22.2% contra 11.1%); sin embargo la literatura sí sostiene que el control del metabolismo calcio-fósforo es más complicado en pacientes con HD.^{7,32} En cuanto al riesgo cardiovascular el índice de Adragao reporta que no hay una diferencia significativa en cuanto a la altura de las calcificaciones.³

Al comparar nuestra prevalencia con la de otras literaturas podemos ver que nuestra población se asemeja más a la de Al-Biltagi et al (Hospital Universitario de Tanta, Egipto) con una media de tiempo en terapia sustitutiva de 5 años y una prevalencia de 20%; contra la de Menezes et al (*Hospital do Rim, UNIFESP, Brazil*) con 1.8 años de terapia sustitutiva y una prevalencia del 0%. Por otro lado una prevalencia mayor en el grupo HD sería esperada, debido a que la mayoría de estos pacientes ha cursado con DP antes de pasar a HD, constituyendo un mayor tiempo en terapia sustitutiva; además de que en esta población se han observado más complicaciones de la enfermedad mineral ósea.³²

Al tomar en cuenta la media de edad de los pacientes con calcificaciones y los pacientes sin calcificaciones se observan medias muy similares; si bien se ha propuesto que la edad es un factor importante para el desarrollo de calcificaciones,²⁹⁻³¹ consideramos en nuestra población tiene un mayor peso el

tiempo de evolución de ahí que el tiempo medio de terapia sustitutiva supere al de los pacientes sin calcificaciones.

La mayor prevalencia en la población femenina no se ha observado en la literatura; y se atribuye al reducido tamaño de la muestra.

Cuando se analizan los controles paraclínicos de los pacientes con calcificaciones se observa que se encuentran fuera de metas en su totalidad. Comenzando por el producto calcio-fósforo se encuentra mayor a $>55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ en los tres pacientes; como se mencionó previamente esto predispone a la precipitación de ambos iones a nivel vascular y tubular. En cuanto a los niveles de vitamina D solo uno de los tres pacientes contaba con niveles de vitamina D; mismos que se encontraban en rangos de deficiencia. En la misma línea se observan niveles aumentados de PTH en los dos pacientes con calcificaciones que fueron valorados; también se observa elevación de la fosfatasa alcalina para la edad en todos los pacientes con calcificaciones. La deficiencia de vitamina D y la elevación del producto calcio-fósforo son congruentes con el hiperparatiroidismo observado; en estos pacientes sería prudente la introducción de quelantes no cálcicos, así como aumento en el aporte de vitamina D.

Considerando los hallazgos en nuestra población, el incorporar una valoración cardiológica así como la búsqueda dirigida de calcificaciones intravasculares, en pacientes con una larga evolución en terapia de sustitución renal, debe ser una alternativa a considerar. Esperar a la aparición de signos clínicos no parece ser una opción, puesto que se requiere hasta un 50% de estenosis para que aparezcan los mismos.²⁹ Por otro lado siendo la meta de esta población el trasplante, el contar con una valoración más integral del riesgo cardiovascular y del metabolismo mineral óseo mejora significativamente la supervivencia de esta población.⁸

Conclusiones

La prevalencia de calcificaciones en este estudio se estableció en un 16.6%, cifra concordante con la documentada en investigaciones previas enfocadas en la población pediátrica.

El análisis del control del metabolismo calcio-fósforo en pacientes pediátricos bajo terapia de sustitución renal en nuestra unidad médica reveló deficiencias de vitamina D y un incremento en el producto calcio-fósforo en la mayoría de los casos. Adicionalmente, se observó una mayor prevalencia de hiperparatiroidismo, predominantemente en pacientes sometidos a tratamiento con hemodiálisis, coincidiendo con hallazgos previamente reportados en la literatura médica.

Al considerar la edad de los pacientes, se constató que el promedio de edad de aquellos con calcificaciones fue de 12 años, lo que sustenta la noción de que las calcificaciones tienden a manifestarse a partir de la segunda década de la vida.

Es importante resaltar que la totalidad de los pacientes con calcificaciones fueron del sexo femenino, aspecto que se relaciona con la composición mayoritariamente femenina de nuestra muestra de estudio.

Los resultados de esta investigación permiten afirmar con solidez que las calcificaciones intravasculares constituyen una realidad relevante en la población pediátrica. Su impacto en el riesgo cardiovascular y su alta prevalencia en pacientes con desequilibrios en el metabolismo mineral óseo enfatizan la necesidad de incluir su detección en una evaluación integral de esta población. Sin embargo, es imperativo reconocer que este estudio encuentra ciertas limitaciones derivadas de la muestra reducida y los recursos disponibles en nuestra institución médica. A pesar de estas limitaciones, el estudio sienta las bases para generar una mayor evidencia que, en el futuro, podría llevar a la estandarización de protocolos e índices de riesgo basados en la presencia de calcificaciones intravasculares.

En última instancia, se puede concluir que la población pediátrica mexicana con enfermedad renal crónica enfrenta un panorama de investigación que aún tiene lagunas por llenar para establecer recomendaciones específicas en diversas áreas. En este sentido, este estudio se presenta como un punto de partida que podría

despertar el interés de otros investigadores y abrir nuevas líneas de investigación con el objetivo de mejorar la atención de este grupo de pacientes.

Referencias

- 1 Naveh-Many T, Volovelsky O. Parathyroid Cell Proliferation in Secondary Hyperparathyroidism of Chronic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences* . 2020; **21**. doi:10.3390/ijms21124332.
- 2 Esparza-Aguilar M, Ochoa-Esquivel R del C, Barajas-González A, Ávila-Rosas H. Mortalidad en México por enfermedad renal crónica en menores de 20 años de edad, 2000-2014. *Revista Mexicana de Pediatría* 2019; **86**: 58–64.
- 3 Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M *et al*. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004; **19**: 1480–1488.
- 4 CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl (2011)* 2012; **3**: 4.
- 5 Kaspar CDW, Bholah R, Bunchman TE. A Review of Pediatric Chronic Kidney Disease. *Blood Purif* 2016; **41**: 211–217.
- 6 Koseoglu S, Derin S, Huddam B, Sahan M. The effect of non-diabetic chronic renal failure on olfactory function. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2017; **134**: 161–164.
- 7 Ekim M, Fitoz S, Ozcakar ZB, Yalcinkaya F. Vascular calcification in an adolescent treated with long-term peritoneal dialysis. *Int J Nephrol*. 2011; **2011**: 702406.
- 8 Santos F, Díaz-Anadón L, Ordóñez FA, Haffner D. Bone Disease in CKD in Children. *Calcif Tissue Int* 2021; **108**: 423–438.
- 9 Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L *et al*. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what’s changed and why it matters. *Kidney Int* 2017; **92**: 26–36.
- 10 Warady BA, Ng E, Bloss L, Mo M, Schaefer F, Bacchetta J. Cinacalcet studies in pediatric subjects with secondary hyperparathyroidism receiving dialysis. *Pediatric Nephrology* 2020; **35**: 1679–1697.
- 11 Karava V, Dotis J, Christoforidis A, Kondou A, Printza N. Muscle-bone axis in children with chronic kidney disease: current knowledge and future perspectives. *Pediatric Nephrology* 2021. doi:10.1007/s00467-021-04936-w.
- 12 Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018; **47**: 743–758.

- 13 Eaton D, Pooler J. *Fisiología renal de Vander*. 6th ed. McGraw Hill Mexico: Ciudad de México, 2006.
- 14 Bacchetta J. Treatment of hyperphosphatemia: the dangers of high PTH levels. *Pediatric Nephrology* 2020; **35**: 493–500.
- 15 Karava V, Kondou A, Dotis J, Christoforidis A, Taparkou A, Tsioni K *et al*. Association Between Secondary Hyperparathyroidism and Body Composition in Pediatric Patients With Moderate and Advanced Chronic Kidney Disease. *Front Pediatr* 2021; **9**: 702778.
- 16 Warady BA, Iles JN, Ariceta G, Dehmel B, Hidalgo G, Jiang X *et al*. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet in pediatric patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism receiving dialysis. *Pediatric Nephrology* 2019; **34**: 475–486.
- 17 Shroff R, Wan M, Nagler E V, Bakkaloğlu S, Fischer D-C, Bishop N *et al*. Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2–5 and on dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2017; **32**: 1098–1113.
- 18 Xu H, Peng W, Yang Z, Zhang Y, Xia C, Li Z *et al*. The association of secondary hyperparathyroidism and myocardial damages in hemodialysis end-stage renal disease patients: assessed by cardiovascular magnetic resonance native T1 mapping. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2021; **23**: 23.
- 19 Nitta K, Hanafusa N, Tsuchiya K. Mineral bone disorders (MBD) in patients on peritoneal dialysis. *Ren Replace Ther* 2019; **5**: 4.
- 20 Disthabanchong S. Vascular calcification in chronic kidney disease: Pathogenesis and clinical implication. *World J Nephrol* 2012; **1**: 43–53.
- 21 Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1990; **38**: 931–936.
- 22 Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D *et al*. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; **342**: 1478–1483.
- 23 de Menezes FL, Koch-Nogueira PC, do Val MLDM, Pestana JOM, Jorgetti V, Dos Reis MA *et al*. Is arterial calcification in children and adolescents with end-stage renal disease a rare finding? *Nephrology (Carlton)* 2019; **24**: 696–702.

- 24 Bover J, Górriz JL, Ureña-Torres P, Lloret MJ, Ruiz-García C, daSilva I *et al.* Detección de las calcificaciones cardiovasculares: ¿una herramienta útil para el nefrólogo? *Nefrología* 2016; **36**: 587–596.
- 25 Salk I, Yildiz G, Egilmez H, Atalar MH, Candan F, Cetin A. Carotid artery Doppler ultrasonography in patients with chronic kidney disease. *Med Sci Monit* 2014; **20**: 11–17.
- 26 Betriu-Bars Á, Fernández-Giráldez E. Carotid ultrasound for the early diagnosis of atherosclerosis in chronic kidney disease. *Nefrología*. 2012; **32**: 7–11.
- 27 Al-Biltagi M, ElHafez MAA, El Amrousy DM, El-Gamasy M, El-Serogy H. Evaluation of the coronary circulation and calcification in children on regular hemodialysis. *Pediatr Nephrol* 2017; **32**: 1941–1951.
- 28 Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE, Craswell PW, Anderson JT, Weil R 3rd. Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med* 1979; **66**: 790–796.
- 29 Eifinger F, Wahn F, Querfeld U, Pollok M, Gevargez A, Kriener P *et al.* Coronary artery calcifications in children and young adults treated with renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; **15**: 1892–1894.
- 30 Oh J, Wunsch R, Turzer M, Bahner M, Raggi P, Querfeld U *et al.* Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 2002; **106**: 100–105.
- 31 Civilibal M, Caliskan S, Adaletli I, Oflaz H, Sever L, Candan C *et al.* Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol* 2006; **21**: 1426–1433.
- 32 Shroff RC, Donald AE, Hiorns MP, Watson A, Feather S, Milford D *et al.* Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 2996–3003.
- 33 Cannalire G, Pilloni S, Esposito S, Biasucci G, Di Franco A, Street ME. Alkaline phosphatase in clinical practice in childhood: Focus on rickets. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; **14**. doi:10.3389/fendo.2023.1111445.
- 34 Haarhaus M, Cianciolo G, Barbuto S, La Manna G, Gasperoni L, Tripepi G *et al.* Alkaline Phosphatase: An Old Friend as Treatment Target for Cardiovascular and Mineral Bone Disorders in Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2022; **14**: 2124.

Anexos

Cronograma de actividades

	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Revisión de expedientes	■											
Selección de pacientes	■											
Invitación al protocolo		■										
Toma de estudios		■	■									
Captura de resultados			■	■								
Análisis estadístico				■	■							
Reporte de resultados					■							
Revisión bibliográfica					■	■						
Redacción de tesis						■	■	■				
Revisión formal por asesores								■				
Corrección de cambios									■	■	■	

Carta de Consentimiento Informado Para el Estudio Titulado

PREVALENCIA DE LAS CALCIFICACIONES INTRAVASCULARES EN PACIENTES DEL HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO EN TRATAMIENTO CON HEMODIÁLISIS Y DIÁLISIS PERITONEAL

Introducción

La enfermedad renal crónica en la edad pediátrica se acompaña de múltiples afecciones, entre ellas alteraciones del metabolismo óseo. Esto impacta en múltiples aspectos de la vida del paciente como su estatura, desarrollo puberal, capacidad física, entre otros. Dentro de las múltiples afecciones del metabolismo óseo la aparición de calcificaciones intravasculares son una de las más graves debido a que da pie a nuevas complicaciones. Este proyecto busca identificar la presencia de calcificaciones intravasculares en la población pediátrica para poder desarrollar estrategias que ayuden a su manejo temprano.

Propósito

El objetivo de estos estudios es conocer cuantos pacientes del Hospital para el Niño Poblano (HNP) en tratamiento con diálisis peritoneal o hemodiálisis cuentan con calcificaciones intravasculares.

Su familiar ha sido invitado a participar en el estudio debido a una selección simple. El paciente podrá participar en el estudio si:

- Tiene entre 2 y 18 años independientemente del genero
- Cuenta con enfermedad renal crónica terminal
- Recibe tratamiento con hemodiálisis o diálisis peritoneal.

La participación en este estudio se realizará con fecha por definir, en el periodo enero 2022 - diciembre 2022, dentro del hospital a la cual acude actualmente para tratamiento de la enfermedad renal crónica. Su participación consistirá en lo siguiente:

1. Revisión de expediente clínico y entrevista con el fin de recabar elementos clínicos relevantes para el estudio como antecedentes personales de enfermedad, estadio de la enfermedad renal crónica, tiempo de evolución, medicamentos utilizados actualmente, recabar datos bioquímicos más recientes y de utilidad para el estudio entre otros.
2. Toma de muestra en sangre periférica: se tomará una muestra de sangre para valorar los parámetros bioquímicos complementarios para el estudio.
3. Toma de radiografía simple de pelvis y manos; para identificar calcificaciones intravasculares.

Efectos adversos y molestias

Las pruebas que se realizarán no implican riesgos directos a la salud.

Beneficios de su participación en el estudio

Al finalizar el estudio, los resultados de las valoraciones realizadas serán explicados en la consulta externa por su médico tratante.

La participación en este estudio es voluntaria y no implicará ningún costo económico para usted. Si usted rechaza participar no tendrá implicaciones en la atención que usted y su paciente reciben por parte de la Secretaría de Salud del Estado de Puebla.

Se cuidará la confidencialidad de los resultados de todos los participantes de este estudio y estos serán utilizados únicamente para fines de Investigación. Todos los datos serán manejados con un numero de folio, para mantener la confidencialidad.

Consentimiento a participar

Yo _____, declaro libre y voluntariamente que acepto la participación en el estudio llamado “Prevalencia de las calcificaciones intravasculares en pacientes del hospital para el niño poblano en tratamiento con hemodiálisis y diálisis peritoneal”. Es de mi conocimiento que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de la participación de mi familiar en el estudio.

Puede contactar a los encargados del estudio a través del hospital y de mi consulta externa. Se que la información que yo proporcione será completamente confidencial para fines exclusivos de investigación. Los datos serán manejados exclusivamente por los investigadores a cargo de este estudio. Recibiré si así lo solicito, los resultados obtenidos y podré retirar a mi familiar del estudio con previo aviso a los investigadores, si así lo decido.

Firma del participante

Nombre y firma del testigo #1

Firma del investigador

Nombre y firma del testigo #2

Cholula, Puebla, a _____ de _____ del 2022

He explicado al Sr(a) _____
la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha

PREVALENCIA DE LAS CALCIFICACIONES INTRAVASCULARES EN PACIENTES DEL HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO EN TRATAMIENTO CON HEMODIÁLISIS Y DIÁLISIS PERITONEAL

Fecha: _____

No . de expediente: _____

Nombre: _____

Teléfono: _____ F.N. _____ Sexo: ____

Escolaridad familiar: _____

Tabulación de datos			
Etiología de la ERC		Fecha del Dx	
Terapia sustitutiva actual	Tiempo en DP (meses)	Tiempo en HD (meses)	Acceso venoso
Somatometría			
Peso	Talla	TA	
Valoración bioquímica			
K	Fosfatasa alcalina	P	Ca
Vit D	PTH		
Medicamentos (vitamina D, calcimimético, quelantes de fosforo (cálcicos, no cálcicos))			
Valoración imagenológica (calcificaciones)			
Ultrasonido carotideo	Si	No	
Radiografía AP pelvis	Si	No	
Radiografía AP comparativa manos	Si	No	

