



**INSTITUTO DE INVESTIGACION EN CIENCIAS BIOMEDICAS
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

LINEA PRIORITARIA DE INVESTIGACION 2017:
CALCIFICACIONES VASCULARES EN PACIENTES BAJO HEMODIALISIS,
HOSPITAL NACIONAL G. ALMENARA 2017.

Investigadores Principales:

Prof. Dr. Edwin Castillo Velarde- Prof. Dr. Jhony A. De La Cruz Vargas

RESUMEN: Introducción: Las calcificaciones vasculares forman parte de los trastornos sistémicos del metabolismo mineral óseo causado por la enfermedad renal crónica (ERC), y constituye una de las principales causas de mortalidad de los pacientes con ERC en terapia de diálisis. Metodología: El presente es un estudio analítico, transversal y no experimental, que evalúa la prevalencia de calcificaciones vasculares (aorta abdominal) según scores validado (Kaupilla) y su correlación con las alteraciones bioquímicas del trastorno mineral óseo. La asociación de variables cualitativas utilizó el test Chi-Cuadrado de Pearson. Resultados: Conclusión: De la población incluida (n:49), el 65% de los pacientes eran incidentes o continuadores en hemodiálisis (>6 meses) con un tiempo en hemodiálisis promedio de 2.8 años, y el 35% fue no incidente o nuevo en hemodiálisis (<6 meses). La edad promedio fue de 62.1 años y el 53% era femenino y el 47% masculino. El 67% presentó algún grado de calcificación vascular (score de Kaupilla mayor de 1) y el 45% presentó un score mayor de 3 (score asociado a riesgo cardiovascular), siendo predominante en la población incidente en hemodiálisis, a diferencia de la población nueva o no incidente cuyo score predominantemente fue menor a 3 (82%). Al menos la cuarta parte de la paciente presentó alteraciones bioquímicas de la enfermedad mineral ósea (hipercalcemia, hiperfosfatemia o hiperparatiroidismo) y no se encontró asociación estadística significativa entre las alteraciones bioquímicas de la enfermedad mineral ósea con el índice de calcificación vascular. Conclusiones: La mayoría de los pacientes en hemodiálisis presenta algún grado de calcificación, por lo que es importante reconocer y prevenir las calcificaciones vasculares por el riesgo cardiovascular que poseen.

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA
VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN
CENTRO DE INVESTIGACIÓN**

1. INVESTIGADOR(ES) RESPONSABLE(S):

	Nombres y Apellidos	Nombr./Contrat.	Categoría	Correo Electrónico	Teléfono (Fijo o celular)
1	Edwin R. Castillo Velarde	Contratado		edwin_castillo2002@yahoo.es	989037344
2	Jhony A. De La Cruz Vargas	Contratado		Jhony.delacruz@urp.pe	970922864

2. Co-Investigadores (Docentes):

	Nombres y Apellidos	Hospital	Facultad	Correo Electrónico	Teléfono (Fijo o celular)
1.	Leo Gomez	HNGAI	Medicina Humana		
2.	Wilfredo Cortez	HNGAI	Medicina Humana		

Nombrado (N). Categoría: Principal (Pr), Asociado (As), Auxiliar (Ax). Contratado (C).
Categoría: A, B, C, D.

3. Colaboradores (alumnos):

	Nombres y Apellidos	Código	Facultad	Correo Electrónico	Teléfono (Fijo o celular)
1.	Briyith Ruiz Carrasco	200920771	INICIB/ Medicina Humana	briestef@hotmail.com	962231544

2	Brenda Pierangie Gálvez Gallegos	201220877	INICIB/ Medicina Humana	brenda.galvez.gallegos@gmail.com	978199839
3	Geraldine Atusparia Flores	201411885	INICIB/ Medicina Humana	Geraldienliseth@gmail.com	947025194
4	André Gallegos Flores	201420839	INICIB/ Medicina Humana	angallegosflores@hotmail.com	999111166
5	Cecilia Reinoso Trabucco	200810962	INICIB/ Medicina Humana	sheshi_reinoso@hotmail.com	972378296
6	Brigitte Cruz Huertas	201210946	INICIB/ Medicina Humana	bricruz4@gmail.com	946523428
7	Alma Valeria Huidobro Chávez	201210943	INICIB/ Medicina Humana	valeriahuidobro@gmail.com	961658986

4. Facultad e Instituto de investigación

	Facultad/Institucion	Instituto de Investigación	Escuela de Posgrado	Centro de Investigación
1	Facultad de Medicina Humana.	Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas	-----	-----
2.	Hospital Almenara			

5. Fecha de inicio o de término

Julio a Diciembre del 2017

6. Línea de investigación

Área de conocimiento: Medicina Humana

Líneas de investigación:

Clínicas médicas y sus especialidades: Nefrología

7. Tipo de investigación

La siguiente investigación es aplicada, sustantiva, cuantitativa y científica.

8. Planteamiento del problema

a. Problema general

Las calcificaciones vasculares forman parte de los trastornos sistémicos del metabolismo mineral óseo causado por la Enfermedad Renal Crónica, y constituye una de las principales causas de mortalidad de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica en terapia de diálisis. El presente es un estudio analítico, transversal y no experimental, que evaluará la prevalencia de calcificaciones vasculares (abdominal) según scores validados y su correlación con el tratamiento de las alteraciones bioquímicas del trastorno mineral óseo. Tiene como objetivos valorar la prevalencia en pacientes incidentes y no incidentes de terapia de hemodiálisis comparar la prevalencia entre ambos grupos y su correlación con el tratamiento de las alteraciones bioquímicas de la enfermedad mineral ósea.

¿El tratamiento de la enfermedad mineral ósea se asocia a la prevalencia de las calcificaciones vasculares en pacientes de la unidad de Hemodiálisis del servicio de Nefrología del Hospital Nacional Guillermo Almenara?

b. Problemas específicos

¿Existe una mayor prevalencia de las calcificaciones vasculares en los pacientes no incidentes en la terapia de hemodiálisis?

¿Qué indicadores del trastorno mineral óseo de los pacientes en terapia de hemodiálisis se encuentran en mayor prevalencia asociado a las calcificaciones vasculares?

¿Cómo está asociado el tipo de tratamiento del trastorno mineral óseo con la presencia de calcificaciones vasculares?

9. Objetivos

c. Objetivo general

Determinar la asociación entre el tratamiento de la enfermedad mineral ósea con la prevalencia de las calcificaciones vasculares en pacientes de la unidad de Hemodiálisis del Servicio de Nefrología del Hospital Nacional Guillermo Almenara.

d. Objetivos específicos

1. Determinar las características clínico-epidemiológicas de los pacientes incidentes y no incidentes de la Unidad de Hemodiálisis
2. Medir el índice de calcificaciones vasculares de los pacientes incidentes y no incidentes de la Unidad de Hemodiálisis
3. Comparar la prevalencia de calcificaciones vasculares en pacientes incidentes y no incidentes de la unidad de hemodiálisis del servicio de Nefrología del HNGAI.
4. Determinar el diagnóstico de enfermedad mineral ósea asociado al índice de calcificaciones vasculares de los pacientes de la Unidad de Hemodiálisis del Servicio de Nefrología del HNGAI.
5. Analizar la asociación entre el tratamiento de la enfermedad mineral ósea con la prevalencia de las calcificaciones vasculares en pacientes de la unidad de Hemodiálisis del Servicio de Nefrología del HNGAI

10. Justificación e importancia del estudio

▪ Justificación Científica

Actualmente, las principales causas de mortalidad de los pacientes con ERC en diálisis son: atribuidas a la enfermedad mineral ósea por la presencia de calcificaciones vasculares y atribuidas a causas infecciosas¹.

Las calcificaciones vasculares forman parte de los trastornos sistémicos del metabolismo mineral óseo causado por la ERC. Se reconoce que un incremento del score de calcificación vascular incrementa la mortalidad cardiovascular (por la puntuación de incremento en 1, el H.R. es de 2.6 (95% IC 1.5-4.4), por lo que su identificación tiene impacto en la morbilidad del paciente con ERC².

11. Beneficios esperados

Establecer el score de calcificación vascular de los pacientes con ERC y su correlación con el tratamiento de las alteraciones bioquímicas de la enfermedad mineral ósea, tiene importancia clínica práctica al constituir un indicador de morbilidad de los pacientes con

ERC, así como para el protocolo o guía de manejo de los pacientes con enfermedad mineral ósea. Es factible modular la terapia con factores que podrían agravar las calcificaciones, por ejemplo, un balance positivo de calcio asociado al consumo de quelantes cálcicos que tratan la hiperfosfatemia de los pacientes con ERC en terapia de diálisis, o el uso de soluciones para la terapia de hemodiálisis con contenido alto en calcio y medicamentos que tratan el hiperparatiroidismo pero que favorecen la absorción de calcio.

12. Bases teóricas

e. Estado del arte o antecedentes

Calcificaciones vasculares

En el 2009, Ogawa presentó un estudio transversal, retrospectivo que incluyó 63 pacientes. Los pacientes fueron aquellos sometidos a hemodiálisis de la Unidad de Diálisis del hospital Hidaka (Japón). Se midió un score de calcificación de la arteria aorta (AoACS) usando radiografía de tórax y se comparó con el volumen de calcificación de la arteria aorta (AoACV) usando tomografía computarizada multicorte. Se encontró que la AoACS se correlacionó altamente con AoACV ($r=0.635$, $p<0.001$). En el 2013, Breznik publicó un estudio transversal, prospectivo que incluyó a 28 pacientes. Se incluyeron a pacientes en hemodiálisis de la University Clinical Centre Maribor, Eslovenia. Se midió el score de calcificación de la aorta abdominal (AACS) usando radiografía lumbar lateral y el score simple de calcificación vascular (SVCS) usando radiografía de pelvis y mano y se comparó con el score de calcificación de la arteria coronaria (CACS) usando tomografía computarizada multicorte. Se encontró una correlación positiva de Spearman entre CACS y: AACS ($p < 0.001$), SVCS de pelvis ($p < 0.001$) y SVCS de mano ($p < 0.004$).

Tratamiento del trastorno mineral óseo

En el 2009 (Jamal) una revisión sistemática determinó los efectos de los quelantes cálcicos de fosfato versus los quelantes no cálcicos en la mortalidad, eventos cardiovasculares y calcificación vascular en pacientes con ERC. Se incluyeron ocho ensayos clínicos aleatorizados (ECA). No se encontró diferencia significativa en la mortalidad cardiovascular y calcificación de las arterias coronarias, en pacientes recibiendo quelantes cálcicos comparados con los no cálcicos¹³. Otra revisión sistemática en el 2011 (Navaneethan) determinó los beneficios y daños de los quelantes de fosfato en pacientes con ERC, con particular atención en los parámetros bioquímicos, morbilidad musculoesquelética y cardiovascular, hospitalización y mortalidad. Se incluyeron sesenta estudios (entre ECAs y quasi ECAs). La intervención fue cualquier quelante de fosfato versus placebo u otro quelante de fosfato. Se halló que los quelantes de fosfato disponibles son mejores que placebo. Aún existe data insuficiente para determinar la superioridad de los quelantes no cálcicos en desenlaces como la mortalidad o eventos cardiovasculares. Comparado con sevelamer, los quelantes cálcicos incrementan el riesgo de hipercalcemia¹⁴. En el 2013 (Jamal), se determinó los efectos de los quelantes cálcicos de fosfato versus los quelantes no cálcicos, en la mortalidad de pacientes con ERC. Se identificaron 18 estudios: quince ECAs, 2 estudios de cohorte, una cohorte retrospectiva y un estudio transversal. Se encontró que los quelantes no cálcicos de fosfato están

asociados a una disminución en el riesgo de mortalidad por todas las causas comparado con los quelantes cálcicos¹⁵. En el 2016 (Patel) se determinó los efectos del sevelamer versus los quelantes cálcicos en la mortalidad, eventos cardiovasculares, hospitalización y efectos adversos en pacientes con ERC. Se incluyeron 25 estudios, entre ECAs y quasi ECAs. Se encontró que el uso del sevelamer está asociado a una disminución en el riesgo de hipercalcemia y mortalidad por todas las causas comparado con los quelantes cálcicos¹⁶ y ese mismo año (Sekercioglu) se determinó los efectos de la administración de quelantes de fosfato cálcicos y no cálcicos en la mortalidad por todas las causas, mortalidad cardiovascular y hospitalización en pacientes con enfermedad renal crónica. Se incluyeron 28 ECAs. Se comparó los quelantes de fosfato cálcicos y quelantes no cálcicos. Se observó mayor mortalidad con quelantes cálcicos versus sevelamer o quelantes no cálcicos. No se halló diferencias en la mortalidad cardiovascular entre quelantes cálcicos versus no cálcicos¹⁷.

13. Marco teórico-conceptual

Se han descrito 4 tipos de calcificaciones vasculares: 1. Calcificación relacionada a un incremento del índice Ca/P o sobrecarga de calcio. 2. Calcificación valvular. 3. Calcificación intimal relacionada a aterosclerosis (ateromatosis). 4. Calcificación de la capa media arterial, relacionada a la mineralización de las fibras de elastina (antes conocida como esclerosis de Mönckeberg). Actualmente se reconoce la vinculación entre la calcificación de la capa media con los trastornos relacionados a la enfermedad mineral ósea o trastornos de Ca/P de los pacientes con ERC³.

Los pacientes con ERC presentan los 4 tipos de calcificaciones. Sin embargo, la calcificación medial, en comparación con la intimal, es la más frecuente en el paciente con ERC, en donde ocurre principalmente la diferenciación osteogénica metaplásica, a diferencia de las calcificaciones intimales, en donde raramente ocurre. Asimismo, en los pacientes con ERC, la calcificación es un fenómeno sistémico, puesto que compromete el resto de tejidos blandos y ha sido reconocida en la insuficiencia renal desde 1901. En pacientes con enfermedad renal crónica, sin diálisis, la calcificación compromete hasta un 44% de las vísceras, con la siguiente distribución: corazón 44%, pulmón 44%, estomago 29%, riñón 14%⁴

Las calcificaciones vasculares, de la capa media se asocia a rigidez arterial, incremento de la presión de pulso, aumento de la velocidad de onda de pulso e hipertrofia ventricular izquierda, por lo cual se asocia a impacto en la morbimortalidad cardiovascular. Actualmente, se reconoce que las calcificaciones vasculares forman parte de los trastornos sistémicos del metabolismo mineral óseo causado por la ERC. Dicho trastorno, es definido por una o la combinación entre algunas de las siguientes alteraciones: 1. Anormalidades de calcio, fósforo, PTH, o del metabolismo de la vitamina D. 2. Anormalidades del recambio, la mineralización, el volumen, el crecimiento lineal o la resistencia ósea. 3. Calcificación vascular o de partes blandas¹

Las calcificaciones de las paredes vasculares constituyen un fenómeno activo puesto que implica la formación ósea endocondral y la intramembranosa. Fisiopatológicamente, a nivel de la célula muscular lisa, un aumento del producto Ca/P genera un incremento en la actividad del transportador Pit-1 (co-transportador Na/P), que incrementa el fósforo a nivel intracelular, lo que a su vez activa genes osteogénicos para la

expresión de osteocalcina y fosfatasa alcalina. Asimismo, un incremento del producto Ca/P, promueve la conformación de cristales de apatita a nivel de la matriz vascular^{5,6}

La calcificación vascular, como mecanismo activo, interacciona con moduladores osteogénicos disregulados, moléculas inflamatorias (inducen la acción osteoblástica y condrocítica a nivel vascular), y amplificación o supresión de los mecanismos de feedback. Son moléculas relevantes: osteopontina, el MGP (inhibe la mineralización), osteoprotegerina (inhibidor de la diferenciación osteoclástica, como ligando agregado del RANK), fetuin-A (previene la calcificación, al inhibir los cristales de apatita), y el RANK (induce la acción osteoclástica). Por ejemplo, en ratones fetuin-knockout, ocurre calcificación vascular y de partes blandas en forma espontánea, pero no en forma significativa, al no ser el único factor envuelto en la patogenesis^{7,8}

Desde el punto de vista de osificación endocondral, los condrocitos like se originan desde precursores medulares como el CD34, que se encuentra a nivel de la adventicia o puede diferenciarse desde los pericitos. Tanto la vía condrogénica como osteoblástica, favorecerá la formación de vesículas mineralocompetentes y cúmulo de cristales a nivel de la matriz, induciendo finalmente apoptosis y calcificación⁹

f. Definiciones de términos básicos

Score de calcificación vascular

Los scores validados para la identificación de las calcificaciones vasculares son los siguientes:

Radiografía de pelvis: Es dividida en 4 secciones a través de dos líneas imaginarias. Se traza una línea horizontal sobre el límite superior de la cabeza femoral bilateral, y una línea vertical a nivel de la columna vertebral. El hallazgo de calcificación linear en una de estas secciones es contabilizado como 1, y su ausencia como 0. Siendo el score total de 4. En este caso se considera las calcificaciones que pueden encontrarse en la arteria iliaca y femoral de cada lado (arterias musculares)¹⁰

Radiografía de manos: Cada radiografía es dividida en 2 secciones, a través de una línea imaginaria. Se traza una línea horizontal a nivel del límite superior de los huesos del metacarpo. El hallazgo de calcificación linear en una de estas secciones es contabilizado como 1, y su ausencia como 0. Siendo el score total de 4 con ambas radiografías de manos. En este caso se considera las calcificaciones que pueden encontrarse en las arterias radiales y digitales¹⁰

En este score, las calcificaciones iliacas y femorales se encuentran en mayor prevalencia que las radiales y digitales. Las arterias musculares presentan una calcificación linear a diferencia de arterias elásticas, que más bien cursan con calcificaciones intimaes.

En general, un score ≥ 3 se asocia a mayor riesgo cardiovascular. En los pacientes con ERC en hemodiálisis, el incremento del score vascular en 1, incrementa la mortalidad cardiovascular (H.R. de 2.6 (95% IC 1.5-4.4)²

Aorta abdominal: A través de una radiografía lateral de columna lumbar, para observar las 4 primeras vértebras lumbares con la aorta abdominal adyacente. Los depósitos cálcicos, comúnmente, ocurren primero en los segmentos inferiores de la aorta abdominal.

Se procede a observar los depósitos cálcicos en la aorta adyacente a cada segmento vertebral, considerando tanto la pared anterior como posterior aórtica. Se gradúa como sigue: 0: no depósitos cálcicos aórticos, 1: depósitos cálcicos menos de 1/3 de la longitud del segmento aórtico correspondiente; 2: más de 1/3, pero menos de 2/3; 3: más de 2/3. Por lo que la puntuación máxima puede ser hasta 24 si está afectada tanto la cara anterior y posterior de la aorta a nivel de las 4 vértebras lumbares con puntuación de 3 por cada segmento. El único inconveniente de evaluación de este método, es que la aorta abdominal a nivel de L1 y L2, se extiende en forma lateral a la columna vertebral, por lo que su densidad puede superponerse al de las vértebras, lo cual no sucede a nivel de L3 y L4, en donde normalmente se proyecta en forma anterior a la columna¹¹

En relación al tratamiento, las guías KDIGO sobre el manejo del trastorno mineral óseo, se considera para el tratamiento de la hiperfosfatemia el uso de agentes quelantes de fósforo. En la última década el tipo de quelante utilizado se ha dividido entre los cálcicos y los no cálcicos. Para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en la ERC estadio V, se dispone de análogos no selectivos de los receptores de la vitamina D o análogos selectivos de los receptores de vitamina D¹².

14. Variables

g. Relación entre variables

Se buscará la asociación de las variables de estudio o dependiente: frecuencia de calcificaciones vasculares de acuerdo con los tratamientos de la enfermedad ósea. Se incluirán como variables independientes: Sexo, edad, años de diagnóstico, y demás características sociodemográficas, clínicas y terapéuticas.

h. Matriz lógica de variables e indicadores

Calcificación vascular	Dependiente	Cuantitativa	De razón	0-24	Score de Kauppila	Radiografía lateral de columna lumbar (L1 A L4)	Diagnóstica	Presencia de calcificaciones vasculares con un puntaje >3: Si	Depósitos de fosfato cálcico en los vasos sanguíneos, regulado por alteraciones minerales. Según Score de Kauppila (0-24).
Sexo	Independiente	Cuantitativa	Nominal	Características orgánicas	% hombres % mujeres	Ficha de recolección de datos	Biológica	Identificación del sexo por sus características biológicas	Condición orgánica masculina o femenina
Edad	Independiente	Cuantitativa	De razón	Fecha de nacimiento	Años	Ficha de recolección de datos	Biológica	Se separa en dos grupos Menor y mayor de 65 años (anciano)	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento
Tiempo de diálisis	Independiente	Cuantitativa	De razón	Tiempo de hemodiálisis	Meses	Ficha de recolección de datos	Clínica	Incidente o continuador: Si tiene >6 meses. Nuevo o no incidente: <=6 meses	Tiempo transcurrido desde que inicio la primera sesión de hemodiálisis
Etiología de la ERC	Independiente	Cualitativa	Nominal	Causa de insuficiencia renal crónica	-	Ficha de recolección de datos	Diagnóstica	Etiología causal de la enfermedad renal crónica	Registro en la entrevista al paciente
Calcio	Independiente	Cuantitativa	De razón	Análisis sérico	mg/dl	Exámenes auxiliares	Diagnóstica	Se considera un valor de hipercalcemia >10 mg/dl como asociación a calcificación vascular. Registro de laboratorio de los últimos 3 meses	Examen laboratorial sérico que evalúa la enfermedad mineral ósea. Valor normal: 8-10 mg/dl
Fósforo	Independiente	Cuantitativa	De razón	Análisis sérico	mg/dl	Exámenes auxiliares	Diagnóstica	Se considera un valor de hiperfosfatemia >5 mg/dl como asociación a calcificación vascular. Registro de laboratorio de los últimos 3 meses	Examen laboratorial sérico que evalúa la enfermedad mineral ósea. Valor normal: 3.5 a 5 mg/dl

Variable	Tipo	Naturalaleza	Medición	Indicador	Unidad de medida	Instrumento	Dimensión	Definición Operacional	Definición Conceptual
----------	------	--------------	----------	-----------	------------------	-------------	-----------	------------------------	-----------------------

Paratohormona	Independiente	Cuantitativa	De razón	Análisis sérico	pg/ml	Exámenes auxiliares	Diagnóstica	Se considera un valor de hiperparatiroidismo >300 pg/ml como asociación a calcificación vascular. Registro de laboratorio de los últimos 3 meses	Examen laboratorial sérico que evalúa la enfermedad mineral ósea Valor normal de 75-150 pg/ml
Tratamiento	Independiente	Cualitativa	Nominal	Esquema de tratamiento	-	Historia Clínica	Terapéutica	Tratamiento actual con quelantes cálcicos o no cálcicos y antiparatiroides selectivos o no selectivos	Tratamiento de la enfermedad mineral ósea

15. Metodología

a. Método de investigación

Corresponde a un método empírico, de observación y analítico.

b. Diseños de investigación

El presente es un estudio cuantitativo, analítico.

Estudio prospectivo, no experimental y analítico

c. Muestra o participantes

i. Tipo de muestreo

Se realizará un tipo de muestreo probabilístico de tipo aleatorio simple.

Criterios de inclusión

- Paciente de la unidad de hemodiálisis del Hospital Nacional Guillermo Almenara
- Mayor de 18 años

Criterio de exclusión

- Gestante
- Condición mórbida que incapacite la entrevista

Instrumentos de recolección de datos

Ficha estandarizada de recolección de datos.

d. Procedimientos

- **Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos**

Se realizará la evaluación radiográfica (aorta abdominal) de todos los pacientes que reciben terapia de hemodiálisis en el servicio de Nefrología del HNGAI.

Dichos hallazgos imagenológicos serán evaluados por un imagenólogo radiólogo para el cálculo del score de calcificación vascular, según el índice de calcificación vascular de Kaupilla.

Para la determinación del trastorno mineral óseo, se evaluará los análisis séricos de calcio, fosforo y PTH.

La determinación del tipo de tratamiento se realizará a través de la revisión de historias clínicas con los reportes o informes de farmacia en donde recogen los medicamentos los pacientes.

Para el análisis estadístico se aplicó la prueba chi cuadrado para las variables cualitativas.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 62 pacientes en el periodo de recolección de junio a julio del 2017, de los cuales 13 se excluyeron (11 no tuvieron resultados de los análisis de laboratorio o radiológico, 1 por dismovilidad para la realización de la radiografía y 1 se trasplantó por lo que no se realizó los análisis solicitados). Por lo que la muestra inicial fue de 49 pacientes y se corresponde al presente informe de resultados. El procedimiento fue con entrevista y llenado de la ficha de recolección de datos (anexo 1) de los pacientes que se encontraban realizando la terapia de hemodiálisis en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. El servicio de hemodiálisis cuenta con 5 turnos de tratamiento (turno 1: 7am, turno 2: 12pm, turno 3: 4pm, turno 4: 8pm y turno 5: 12pm). Se revisaron los registros de análisis de laboratorio en el sistema hospitalario, así como el registro digital radiológico de los pacientes incluidos. La lectura y certificación radiológica para el score de calcificaciones vasculares de Kaupilla fue realizada por la médico radiólogo Felisa Herles. Se solicitó por medio del Servicio de Nefrología los informes de tratamiento de los pacientes incluidos, sin embargo, los informes tuvieron una demora de entrega institucional para el presente informe y no fueron incluidos como variable de análisis.

En cuanto al primer objetivo sobre la determinación de las características clínico-epidemiológicas de los pacientes incidentes y no incidentes de la Unidad de Hemodiálisis, la edad promedio de todos los pacientes incluidos (n:49) fue de 62.1 años, el tiempo en hemodiálisis promedio fue de 2.8 años, el 53% era femenino y el 47% masculino. El 65% de los pacientes eran incidentes o continuadores en hemodiálisis (>6 meses) y el 35% fue no incidente o nuevo en hemodiálisis (<6 meses). Se analizó la distribución de la edad (mayor y menor 65 años) y sexo con relación a la definición de incidente y no incidente en hemodiálisis y se muestra en la tabla 1. La distribución fue casi homogénea, excepto en la población nueva en hemodiálisis en donde predominó una edad menor de 65 años.

Tabla 1. Distribución de la edad (mayor y menor de 65 años) y edad en la población incidente (continuador) y no incidente (nuevo) de hemodiálisis.

		C_D_				Total	
		continuador		Nuevo		n	%
		n	%	n	%		
Edad	≥65 años	14	43.8	11	64.7	25	51
	<65 años	18	56.3	6	35.3	24	49
Sexo	Femenino	18	56.3	8	47.1	26	53.1
	Masculino	14	43.8	9	52.9	23	46.9
Total		32	100	17	100	49	100

Con relación a la distribución de la etiología de la enfermedad renal crónica en los pacientes incluidos, se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Etiología de la Enfermedad Renal Crónica.

	FREQUENCY	PERCENT
VALID DM	16	32.7
HTA	14	28.5
GLOMERULOPATIA	7	14.2
NO FILIADA	3	6
UROPATIA OBSTRUCTIVA	3	6
ARTRITIS REUMATOIDE	2	4.1
ENFERMEDAD POLIQUISTICA RENAL	2	4.1
NEFROPATIA LUPICA	1	2
POST CIRUGÍA CARDIACA	1	2
TOTAL	49	100

El segundo objetivo fue medir el índice de calcificaciones vasculares y el tercer objetivo fue comparar la prevalencia de las calcificaciones según la distribución de pacientes incidentes y no incidentes. De la población estudiada el 67% de los pacientes cursaban con algún grado de calcificación vascular (score Kaupilla ≥ 1) y el 33% no tenía presencia de calcificaciones vasculares. Sin embargo, cuando se realizó el análisis de las calcificaciones vasculares se consideró aquellas calcificaciones con una puntuación >3 , puesto que es el puntaje que se ha asociado a riesgo cardiovascular en los estudios clínicos previos². Al considerar este score, el 45% presentó calcificaciones vasculares >3 , y el 55% no presentó dicho score (≤ 3). La distribución de las calcificaciones vasculares (>3) según la población incidente y no incidente se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Distribución de las calcificaciones vasculares (>3) según la población incidente y no incidente en hemodiálisis.

Calcificación Vascular Kaupilla * C_D Crosstabulation

	C_D				Total	
	Continuador		Nuevo			
	n	%	n	%	n	%
Calcificación Vascular Kaupilla 0	13	40.6%	14	82.4%	27	55.1%
1	19	59.4%	3	17.6%	22	44.9%
Total	32	100.0%	17	100.0%	49	100.0%

Este resultado puede inferir la temporalidad de la enfermedad renal con la presencia de calcificaciones, puesto que, de los pacientes continuadores, la mayoría ($<59\%$) cursaba con calcificaciones con riesgo cardiovascular (score >3), a diferencia de los pacientes nuevos o incidentes en donde la mayoría (82%) presentaba un índice de calcificaciones vasculares menor de 3 (menor riesgo cardiovascular).

Con relación al objetivo 4, se valoró el diagnóstico de enfermedad mineral ósea (en consideración a sus alteraciones analíticas) asociado al índice de calcificaciones vasculares. Sobre los hallazgos analíticos del calcio, fosforo y paratohormona (PTH) se muestran en la tabla 4, en donde se muestran que, en promedio, los pacientes tenían valores normales de calcio (entre 8 y 10 mg/dl), fosforo (entre 3.5 a 5 mg/dl) y valores esperables de PTH (entre 150 y 300 pg/ml).

Tabla 4: Resultados bioquímicos para valorar la presencia de enfermedad mineral ósea en los pacientes en hemodiálisis.

	Promedio	IC 95%		Desv estándar	Mínimo	Máximo
		Inf	Sup			
CALCIO	9.5	9.2	9.7	0.9	7.2	11.3
FOSFORO	4.7	4.2	5.1	1.6	1.0	9.5
PTH	262.4	164.3	360.5	337.8	12.2	1422.0

Se consideró como valores asociados a enfermedad mineral ósea cuando los valores de calcio se encontraban por encima de 10 mg/dl, fósforo por encima de 5 mg/dl y PTH por encima de 300 pg/ml, como se ha señalado en las guías internacionales de manejo de la enfermedad mineral ósea como la guías KDIGO¹ y KDOQI¹⁸. En la tabla 5 se muestran las asociaciones estadísticas de las alteraciones analíticas de la enfermedad mineral ósea con la calcificación vascular. En cuanto al fósforo, el 37% tenía un valor por encima de 5 mg/dl, pero sin cambios proporcionales en cuanto a una puntuación de calcificación vascular mayor o menor de 3. El análisis no encontró asociación estadística significativa (p: 0.584). En cuanto al calcio, el 20% tenía hipercalcemia mayor de 10 mg/dl sin asociación estadística significativa (p:0.076), sin embargo, hubo distribución heterogénea paradójica, puesto que la distribución de hipercalcemia fue mayor en los pacientes con un score menor de 3. En cuanto a la paratohormona, el 25% de la población tenía hiperparatiroidismo (>300 pg/ml) sin cambios proporcionales en cuanto a una puntuación de calcificación vascular mayor o menor de 3, sin asociación estadística significativa (p:0.683).

Finalmente, el análisis asociativo entre calcificaciones vasculares (score>3) con los trastornos bioquímicos o analíticos de la enfermedad mineral ósea (al menos una alteración) no demostró asociación estadística (p: 0.944) con la prueba Chi-cuadrado (tabla 6), ni tampoco con T de student (p: 0.67). Considerando que algunas guías clínicas de manejo de enfermedad mineral ósea (guía SEN, sociedad española de nefrología¹²), sugieren evaluar pacientes con hiperfosfatemia por encima de 4.5 mg/dl, se hizo un análisis para valorar una posible asociación, pero no se encontró diferencia significativa. Del mismo modo, se hizo un análisis entre enfermedad mineral ósea con un score de calcificación vascular mayor igual a 1, sin encontrar tampoco diferencia significativa.

Tabla 5 Resultados bioquímicos de calcio, fósforo y paratohormona según índice de calcificaciones vasculares

		Calcificación Vascular Kaupilla				Total	
		0		1			
		n	%	n	%	n	%
Fósforo (mg/dl)	≥5	18	66.7	13	59.1	31	63.3
	<5	9	33.3	9	40.9	18	36.7
Pearson Chi-Square Value ,299 df 1 Asymp. Sig. (2-sided) 0.584							
Calcio (mg/dl)	≥10	19	70.4	20	90.9	39	79.6
	<10	8	29.6	2	9.1	10	20.4
Pearson Chi-Square Value 3,148 df 1 Asymp. Sig. 2-sided) 0.076							
PTH (pg/ml)	≥300	21	77.8	16	72.7	37	75.5
	<300	6	22.2	6	27.3	12	24.5
Pearson Chi-Square Value 0,167 df 1 Asymp. Sig. 2-sided) 0.683							
Total		27	100	22	100	49	100

Tabla 6. Asociación estadística entre trastornos bioquímicos de la enfermedad mineral ósea (al menos una alteración) con el score de calcificación vascular >3.

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,005 ^a	1	.944		
Continuity Correction ^b	0.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.005	1	.944		
Fisher's Exact Test				1.000	.586
Linear-by-Linear Association	.005	1	.944		
N of Valid Cases	49				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 9,88.

b. Computed only for a 2x2 table

DISCUSIÓN

Estos resultados son importantes en la medida que permiten un mejor entendimiento de los pacientes en terapia de hemodiálisis y el comportamiento de las calcificaciones vasculares como complicación asociada a la enfermedad mineral ósea. De este primer análisis de muestra (n:49), la prevalencia de enfermedad mineral ósea fue de 67% (calcificaciones vasculares), considerando que el diagnóstico de enfermedad mineral ósea se basa en presentar alguno de sus trastornos (anormalidades de calcio, fósforo, PTH, o del metabolismo de la vitamina D, anormalidades óseas, del turnover, mineralización, volumen, crecimiento lineal o resistencia ósea y/o calcificación vascular o de partes blandas)¹.

Es importante señalar que el promedio de la población era adulta no anciana, lo cual es relevante distinguir puesto que en las personas ancianas se reportan también presencia de calcificaciones vasculares asociadas al proceso de aterosclerosis. El tiempo de hemodiálisis promedio fue de 2.8 años, lo cual también es relevante en consideración a que la enfermedad mineral ósea suele aumentar su prevalencia según el tiempo de enfermedad, puesto que los depósitos de calcio son progresivos. Se suele argumentar que la presencia de calcificaciones vasculares representa una complicación tardía y que precisa de mecanismos patológicos que para que puedan manifestarse radiológicamente requiere de un periodo crónico de enfermedad de muchos años². Sobre este hecho, en efecto, nuestros resultados demuestran que la población incidente en hemodiálisis presenta un mayor score de calcificación vascular Kaupilla >3 (59%), a diferencia de la población nueva o no incidente cuyo score de Kaupilla predominantemente era <3 (82%).

Sobre la distribución etiológica de la ERC de la población estudiada, la principal causa es la diabetes mellitus como lo es acorde a la estadística mundial. La diabetes también es un factor que se puede asociar a la presencia de calcificaciones vasculares por la presencia de aterosclerosis y enfermedad vascular periférica, sin embargo, el trastorno mineral óseo incluye además alteraciones analíticas del calcio, fosforo y PTH.

En cuanto a la no asociación estadística entre las alteraciones bioquímicas de la enfermedad mineral ósea y las calcificaciones vasculares, debe de analizarse antes los resultados bioquímicos de calcio, fosforo y paratohormona de los pacientes en hemodiálisis. Si bien al menos la cuarta parte de la población tenía alguna de las alteraciones (hipercalcemia, hiperfosfatemia o hiperparatiroidismo) los análisis mostraron también que, en promedio, se encontraban en valores normales, lo cual de por sí constituye un factor esencial al interpretar el resultado de asociación de estos cambios analíticos bioquímicos con el índice de calcificación vascular. Ha sido reportado ampliamente la asociación entre hiperfosfatemia, hipercalcemia e hiperparatiroidismo con la prevalencia e incidencia de calcificaciones vasculares, por lo que si en el análisis presente encontramos que el promedio de la población no cursa con alteraciones bioquímicas, difícilmente se podrá establecer alguna asociación, sin embargo, debe de considerarse que este análisis representa a una primera muestra de 49 pacientes, por lo que se precisa de una mayor cantidad de pacientes incluidos para llegar a alguna conclusión definitiva. Otros factores también contribuyen a la presencia de calcificaciones vasculares y podrán ser analizados

al recoger la información solicitada en cuanto al tratamiento, puesto que la ingesta de quelantes de fosforo cálcicos, o la de análogos de vitamina D, contribuyen con un balance positivo de calcio en los pacientes y a largo plazo con calcificaciones vasculares. Sí es importante mencionar que la mayoría de los pacientes presenta algún grado de calcificación vascular y casi la mitad de los pacientes (45%) tenía calificaciones vasculares cuya puntuación se asocia a riesgo cardiovascular, por lo que es importante reconocer que la población en hemodiálisis es una población de riesgo cardiovascular en el que las intervenciones deben de orientarse a la prevención de las calcificaciones vasculares.

CONCLUSIONES

1. El 65% de los pacientes eran incidentes o continuadores en hemodiálisis (>6 meses) con un tiempo en hemodiálisis promedio de 2.8 años, y el 35% fue no incidente o nuevo en hemodiálisis (<6 meses). La edad promedio fue de 62.1 años y el 53% era femenino y el 47% masculino.
2. La mayoría de pacientes en terapia de hemodiálisis (67%) del hospital Nacional Guillermo Almenara, presenta algún grado de calcificación vascular, según score de Kaupilla mayor de 1.
3. Casi la mitad de pacientes (45%) en terapia de hemodiálisis presenta una puntuación de calcificación vascular mayor de 3, la cual se ha asociado a riesgo cardiovascular.
4. La población incidente en hemodiálisis presenta un mayor score de calcificación vascular Kaupilla >3 (59%), a diferencia de la población nueva o no incidente cuyo score de Kaupilla predominantemente era <3 (82%).
5. Al menos la cuarta parte de la paciente presentó alteraciones bioquímicas de la enfermedad mineral ósea (hipercalcemia, hiperfosfatemia o hiperparatiroidismo).
6. No se encontró asociación estadística significativa entre las alteraciones bioquímicas de la enfermedad mineral ósea con el índice de calcificación vascular, (n: 49 pacientes).

RECOMENDACIONES

1. Analizar con una segunda muestra, los resultados bioquímicos y radiológicos para concluir la presencia o no de asociación estadística.
2. Registrar y analizar los reportes de tratamiento solicitados para valorar la asociación estadística entre tipo de tratamiento y calcificaciones vasculares.

Referencias bibliográficas

1. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD), Kidney International 2016.
2. Blacher, Guerin, Pannier, Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease, *Hypertension* 2001, 38: 938-942.
3. Amann, Media Calcification and intima calcification are distinct entities in chronic kidney disease, *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, 3: 1599-160.
4. Chen H Hsu, Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure, *American Journal of Kidney Diseases* 1997, 29(4): 641-49.
5. Giachelli, Vascular calcification mechanisms, *J Am Soc Nephrol* 2004, 15: 2959-64.
6. Brandenburg, Kettler, Rodriguez, Ten years of progress in our understanding of uremic vascular calcification and disease: a decade summarized in 20 steps, *Kidney International suppl* 2011; 1: 116-21.
7. Toussaint, Kerr, Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: implications and management, *Nephrology* 2007;12: 500-509.
8. Hruska, Mathew, Lund, The pathogenesis of vascular calcification in the chronic kidney disease mineral bone disorder: The links between bone and the vasculature, *Seminars in Nephrology* 2009, 29(2): 156-65.
9. Neven, Schutter, Broe, Cell biological and physicochemical aspects of arterial calcification, *Kidney International* 2011, 79: 1166-77.
10. Adragao, Pires, Lucas, A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients.
11. Kauppila, Polak, Cupples, New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25 year flow-up study, *Atherosclerosis* 1997, 132: 245-50.
12. Guías S.E.N. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica, *Nefrología* 2011; 31(Suppl.1):3-32
13. Jamal S, Fitchett D, Lok C, Mendelssohn D, Tsuyuki R. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24: 3168–3174.
14. Navaneethan S, Palmer S, Vecchio M, Craig J, Elder G, Strippoli G. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2011), Issue 2. Art. No.: CD006023.
15. Hill K, Martin B, Wastney M, McCabe G, Moe S. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3–4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* (2013) May; 83(5): 959–966.
16. Patel L, Bernard L, Elder G. Sevelamer versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol* (2016) Feb 5; 11(2):232-44.

17. Sekercioglu N, Thabane L, Díaz J, Nesrallah G, Longo C. Comparative Effectiveness of Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS ONE* (2016) 11(6): e0156891.
18. K/DOQI Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease, *American Journal of Kidney diseases* 2003, 42(4), suppl 3:S1-130

ANEXO 1

**HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN
FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**CALCIFICACIONES VASCULARES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA DE LA UNIDAD DE HEMODIÁLISIS DEL HOSPITAL GUILLERMO
ALMENARA IRIGOYEN
2017**

Fecha: __ / __ / __

Autogenerado (seguro social):

DNI:

I. FILIACIÓN

Apellidos y Nombres:

.....
.....

Edad: Sexo:

DIAGNÓSTICO

Etiología de la ERC:

DM () HTA () glomerulopatía () Uropatía obstructiva () Enfermedad poliquística renal () No filiada () Otro.....

Tiempo en hemodiálisis:

Continuador: ____ / Nuevo: ____

II. EXÁMENES AUXILIARES

Calcio (mg/dl):

Fósforo (mg/dl):

Parathormona (pg/ml):

III. SCORE RADIOLÓGICO DE KAUPPILA:

IV. TRATAMIENTO

Sevelamer () Carbonato de calcio () calcitriol () paricalcitol ()

ANEXO 2 CERTIFICACIÓN RADIOLÓGICA

LUNES PRIMER TURNO						
APELLIDOS Y NOMBRES	AUTOGENERADO	DNI	EDAD	SEXO	Score de Kaupilla (0-24)	
ACHATA CATALAN BESSIE		6249284	76	F	8	
MENDOZA RASHTA DE ALAMO ASUNCIÓN	4608300	9090464	70	F	11	
OMONTES CONDOR MARIATERESA	5008020	7080667	66	F	7	
ARIAS CAMPOS VICTOR MANUEL	5204611	7694979	65	M	0	
LUNES SEGUNDO TURNO						
QUISPE CHAVEZ CARMEN ROSA	5208270	8345516	64	F	2	
CARBAJAL ROMAN JACKELINE	9001220	4.6E+07	27	F	2	
PARDO SOSA DE VIVAS PAULINA		8599167	82	F	3	
DIAZ YABAR MAURA ALEJANDRIN	5805030	3.2E+07	59	F	1	
GUILLEN RODRIGUEZ EDWIN	2601201		92	M	5	
LUNES JUEVES TERCER TURNO						
Yanez Villena Ernesto	4002121	7398790	77	M	8	
Chavez Alcedo Rolando	5308311	6209572	73	M	5	
Gomez Rivera Cindy	9905200	7.3E+07	18	F	0	
Alva Fasce Carlos	4512161	8185535	71	M	13	
Sanchez Tinco Sonia	7307020	1E+07	44	F	0	
Caillahua Mansilla Haydee	4407300	8419515	73	F	5	
LUNES Y JUEVES CUARTO TURNO						
MAXIMILIANO CONDOR FRANCISCA	7012030	4062144	46	F	0	
GARRIDO GARCÍA VDA DE TORRES	5009010	7173822	66	F	10	
CONTRERAS ALCARRAZ LEONIDAS	6011091	6959345	56	M	1	
LECCA PEÑA PERCY WILFREDO	7702271	4E+07	40	M	0	
RONDINEL ALVARADO JUAN MÁXIMO	4605161	6066633	71	M	0	
BERNAOLA AVENDANO VICTOR	3409301	6231828	84	M	0	
HILARIO ROBLES ÁNGEL	7016211	9571992	46	M	0	
RIVAS PALOMINO ROSA	3301270	6115157	84	F	6	
LOZANO VALERA JOSE ALBERTO	4407151	6847508	73	M	18	
CONTRERAS DE PAUCAR VICENTA	6104050	2.3E+07	56	F	0	
TINTAYA CHIPANA HIDA	6711180	9330742	71	F	0	


 HOSPITAL REGIONAL DE TACNA
 Dra. Felisa Harles Chino
 MEDICO RADIOLÓGICO
 MSP 31036 RNE 30819

LUNES QUINTO TURNO						
Lujan romero de izquierdo Domitila	7107300	1E+07	46	F	2	
Mayandia Cornejo, Julia	6402250	6367822	53	F	6	
Quispe Huamani, Maria Isabel	6501200		52	F	0	
Uribe Torres, Daniel	5508041	8560515	61	M	1	
Canales Mejia, Gloria	7604200	9956249	40	F	1	
Bazalar torres Rodolfo	7012211	9456437	46	M	2	
Quiroga Salas, Mery		4.1E+07	37	M	0	
Meza Vasquez, Martin		7153365	64	F	3	
Obregon Garay, Emilio	8312201	4.2E+07	33	M	0	
JUEVES PRIMER TURNO						
RODRIGUEZ CONTRERAS MARCELINA	4001160	7323348	77	F	10	
VÁSQUEZ DE CABRERA CELIA	3601270	2.7E+07	82	F	11	
CARDENAS MENDIVIL HUMBERTO	3706181	7119378	80	M	7	
MORE VILLANUEVA MICHELL	7709040	1.1E+07	39		0	
SALVADOR SOLANO LUCILA	3811200	1.6E+07	78	F	21	
RAMIREZ GARCIA JULIA	4409020	7391604	72	F	12	
JUEVES SEGUNDO TURNO						
CHAUCA CALDERON ERNESTO	4211071	9E+07	71	M	9	
RIVAS CAHUA PEDRO	420624	1E+07	75	M	6	
JUEVES QUINTO TURNO						
CORREA CERDAN MANUEL	6405181	09127551	53	M	0	
TOLEDO PEREZ ESTELA	4110300	06166519	75	F	2	
RAMIREZ GUARDAMINO JUAN MIGUEL	5710141	06659422	59	M	7	
COTRINA PRADO LEONCIO	7306131	19562432	42	M	6	
SUAREZ GALVEZ JUAN ALFREDO	6010231	06968127	56	M	16	
PALOMARES BELTRAN RUBÉN	7012231	09368901	47	M	0	


 HOSPITAL REGIONAL DE TACNA
 Dra. Felisa Harles Chino
 MEDICO RADIOLÓGICO
 MSP 31036 RNE 30819

