GMD
Facultad Cs. Médicas
Biblioteca
TFEM 2922

LA PARADOJA OSEO VASCULAR: CORRELACION ENTRE CALCIFICACIONES VASCULARES Y ENFERMEDAD MINERAL OSEA EN EL PACIENTE EN HEMODIALISIS

Carrera de especialización en Nefrología

Universidad Nacional de Rosario

Autor: María Antonella Baroni

Tutor: Ana Cecilia Polonsky

Hospital Provincial del Centenario

Julio 2026

INDICE

Índice……2

Marco teórico……3

Objetivos……16

Materiales y métodos……17

Definiciones……19

Resultados……21

Discusión……26

Conclusiones……32

Bibliografía……34

Anexos……36

Marco teórico

La enfermedad mineral ósea asociada a Enfermedad Renal (CKD/MBD) constituye una de las principales complicaciones metabólicas de la Enfermedad Renal crónica (ERC). Este trastorno afecta de manera simultánea a los sistemas óseo y cardiovascular a lo largo de todos los estadios de la ERC, como resultado tanto de factores de riesgo tradicionales propios del individuo como de mecanismos patogénicos específicos de la nefropatía.

El desarrollo de la ERC implica una disminución progresiva del número de nefronas funcionales, lo que conlleva una reducción en la capacidad renal para excretar fosfato. Este fenómeno origina un incremento compensatorio en los niveles del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23), y de la hormona paratiroidea (PTH), cuyo objetivo es estimular la fosfaturia mediante la activación del complejo receptor αKlotho–FGFR.

El FGF-23 es una hormona producida por los osteocitos y osteoblastos cuya función principal es reducir los niveles de fósforo en sangre, promoviendo su eliminación por el riñón e inhibiendo la expresión de la enzima 1 alfa hidroxilasa, lo que conduce a una disminución de la absorción de fósforo y disminución de la conversión de 25 (OH) vitamina D a 1,25(OH)2 Vitamina D o Calcitriol. Esta situación provoca disminución en la absorción de calcio lo que estimula a su vez, la síntesis y liberación de PTH.

Klotho es una proteína transmembrana expresada principalmente en el túbulo contorneado distal y en las células principales de la glándula Paratiroides (1), entre otros tejidos y actúa como cofactor de FGF23 en su acción clásica favoreciendo la acción fosfatúrica de la hormona. El binomio FGF23/klotho regula el fosfato, promoviendo su excreción urinaria al reducir la expresión de los cotransportadores NaPi2a y 2c en la membrana del túbulo proximal y su reabsorción. Al mismo tiempo, impide una nueva sobrecarga de fósforo procedente del intestino o del hueso, mediante la acción supresora sobre la vitamina D y la PTH (2).

El aumento de PTH estimula la producción de FGF-23 al actuar sobre osteocitos y osteoblastos. Mientras la PTH promueve la síntesis de calcitriol al activar la enzima 1α-hidroxilasa renal, el FGF-23 actúa de manera reguladora al limitar dicho incremento, con el fin de evitar una excesiva retención de fósforo. A su vez, el FGF-23 suprime la secreción de PTH al actuar sobre las células paratiroideas a través del complejo receptor FGF-23-αKlotho-FGFR. Estos mecanismos compensatorios intentan mantener la homeostasis mineral mediante la estimulación de la 1α-hidroxilasa, el aumento del recambio y la resorción ósea, y la reducción del fosfato sérico a través de la acción fosfatúrica combinada de la PTH y del FGF-23. Sin embargo, la persistencia de las alteraciones en el metabolismo del calcio y del fósforo, junto con la disminución de la respuesta

ósea a la PTH, vuelve ineficaz esta compensación y favorece la progresión del hiperparatiroidismo secundario (1).

Los riesgos de enfermedad ósea y cardiovascular específicamente relacionados con la enfermedad renal son el resultado de la interacción entre toxinas urémicas, alteraciones en el metabolismo mineral que a su vez impactan en múltiples sistemas del organismo tales como inmune, endocrino, neuro-humoral y digestivo (1).

En los últimos años, se desarrollaron guías sobre la CKD/MBD, reorientando la interpretación y el manejo de este síndrome, debido a la complejidad del tratamiento de fragilidad ósea y las alteraciones vasculares. A partir de ello, surgió un nuevo paradigma que divide a este síndrome en dos: osteoporosis asociada a enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular asociada a enfermedad renal crónica. Ambos estarían incluidos en los trastornos generales de la enfermedad cardiovascular y ósea (1).

El síndrome de trastorno mineral y óseo de la ERC (CKD-MBD) se definió para describir un síndrome manifestado por anomalías en el metabolismo mineral y óseo y/o calcificaciones extra esqueléticas, incluida la CV(1),(3),(4). Recientemente, el consenso KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) propuso un cambio de marco conceptual hacia dos síndromes clínicos en adultos: la osteoporosis asociada a la ERC y la enfermedad cardiovascular asociada a la ERC, que incluye la calcificación vascular y las anomalías estructurales cardiacas (6).

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Datos recientes sugieren que la ERC es un factor de riesgo independiente para la ECV (3)(6).

La asociación entre la ERC y la mortalidad cardiovascular está marcadamente influenciada por alteraciones vasculares, en particular la aterosclerosis y la calcificación vascular (CV)(3). Mientras que la aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico de la pared vascular iniciado por la disfunción endotelial, la ERC afecta la capa media de los vasos sanguíneos principalmente a través de la CV (3)(6).

El Eje Hueso-Vascular y la Paradoja de la Calcificación

Los pacientes con ERC presentan un riesgo incrementado de osteoporosis y de CV (4)(7). La desmineralización ósea y la mineralización vascular a menudo coinciden en la ERC y en la población general que envejece (7), lo que se conoce comúnmente como la "paradoja de la calcificación" o el eje hueso-vascular. Esta asociación es independiente del envejecimiento (5) (7).

El eje hueso-vascular refleja mecanismos patogénicos comunes, además de la compleja comunicación cruzada (cross-talk). Las investigaciones sugieren que la enfermedad ósea puede inferir condiciones que favorecen la CV, mientras que los vasos calcificantes pueden liberar factores circulantes que afectan el metabolismo óseo (7). Se ha demostrado que el bajo volumen óseo es un determinante significativo e independiente de la calcificación aórtica en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), incluso después de ajustar por factores tradicionales de riesgo e inflamación (4).

Clasificación y Mecanismos de la Calcificación Vascular

La CV es un proceso activo y altamente regulado. Ocurre en dos fenotipos principales, que difieren en su patogénesis

Calcificación Intimal: Impulsada principalmente por la inflamación y asociada estrechamente a las placas ateroscleróticas. Promueve la inestabilidad de la placa y aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares.

Calcificación Medial (o Mediasclerosis de Mönckeberg): Es la forma principal de CV en la ERC. Se caracteriza por la pérdida de células de músculo liso vascular funcionales (VSMCs) y la deposición mineral en las fibras elásticas de la túnica media, lo que lleva a la rigidez aórtica y a la insuficiencia cardíaca (8)(9).

Mecanismos Clave en la Patogénesis de la CV en la ERC:

Minerales y Transdiferenciación Celular: La CV es un proceso mediado por células, similar a la formación del hueso esquelético. Un evento crucial es el cambio de fenotipo de las VSMCs a células similares a osteoblastos. Este cambio es inducido por estímulos como la desregulación mineral, especialmente la hiperfosfatemia, que resulta de la disminución de la depuración renal. La elevación de fosfato es el factor clave más importante y potente para la CV (6). Durante la transdiferenciación, se observa una nueva expresión de marcadores osteocondrogénicos, como el factor de transcripción 2 relacionado con Runt (RUNX2) y la fosfatasa alcalina (ALP) (3), (7).

Inflamación y Estrés Oxidativo: La acumulación de toxinas urémicas, la inflamación crónica y el estrés oxidativo han sido identificados como alteraciones específicas de la ERC que aumentan el riesgo cardiovascular. La inflamación es reconocida como un "terreno común" para la CV y la pérdida ósea (5),(7). Los niveles elevados de biomarcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF), se asocian con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. El nivel de IL-6 se identificó como un determinante independiente de la calcificación aórtica (4). La calprotectina, una proteína de patrón molecular asociada al daño (DAMPS),

también se ha propuesto como un factor predisponente a la calcificación vascular, ya que promueve el estrés oxidativo, la producción de citocinas inflamatorias y la apoptosis a través del receptor tipo Toll 4 y el receptor para productos finales de glicación avanzada (AGE). Los niveles séricos elevados de calprotectina se asocian con CV, eventos cardiovasculares y mortalidad en la enfermedad renal crónica (ERC) (8).

Disfunción Endotelial: La ERC promueve la aterosclerosis al inducir daño a las células endoteliales. Toxinas urémicas como la dimetilarginina asimétrica (ADMA) y el sulfato de indoxilo (IS) son mediadores importantes de la disfunción endotelial al inhibir la síntesis de óxido nítrico (NO) (3).

Inhibidores Comprometidos: El proceso complejo de la CV implica la alteración de mecanismos inhibidores, como el pirofosfato, Fetuin A, Klotho, y las proteínas dependientes de la vitamina K, como la proteína Gla de la matriz (PGM) y la proteína rica en Gla (GRP)(3),(8).

Vitamina K: La deficiencia subclínica de vitamina K es frecuente en pacientes con ERC. La vitamina K es crucial como cofactor para la carboxilación de las proteínas Gla, lo que activa la PGM. La PGM carboxilada inhibe la mineralización vascular (1), (3), (7).

Antagonistas de la Vitamina K (Warfarina): La warfarina, un antagonista de la vitamina K, es un fuerte promotor de la calcificación arterial al bloquear la activación de MGP (4).

Diagnóstico y Evaluación

El diagnóstico de la CKD-MBD se puede llevar a cabo con exámenes bioquímicos plasmáticos de: calcio (Ca), fósforo (P), 25 hidroxivitamina D (25-OHD), PTH, FGF23 y marcadores de resorción y formación ósea. También se pueden utilizar imágenes del esqueleto (radiografía de la columna vertebral torácica y lumbar), evaluación histomorfométrica (mediante biopsia de hueso) y cardiovasculares (calcificación vascular, ecocardiograma (6).

Para el diagnóstico de CV, se utilizan técnicas de imagen como la tomografía computarizada (CT) o la radiografía lateral de columna lumbar (método de Kauppila) (5), (4).

El puntaje de calcificación de la arteria coronaria (CACS) se correlaciona significativamente con la mortalidad cardiovascular y por todas las causas (4). Además, se deben evaluar la presencia de calcificaciones valvulares mediante ecocardiograma (9).

La mayor parte de las calcificaciones vasculares son detectadas incidentalmente mediante imágenes hechas por otra indicación. Se desarrollaron numerosos

métodos para cuantificarlas y estratificar el riesgo. Mediante la radiografía, es posible calcular el índice Kauppila para evaluar la calcificación de la aorta abdominal, y el score de Adragao para visualizar las arterias periféricas (arterias iliacas y de miembros superiores). Ambos demuestran tener valor pronóstico, son menos costosas y exponen al paciente a una menor radiación. En las guías KDIGO las sugieren como alternativa a la TC. Sin embargo, no son capaces de discernir calcificaciones intimales de las mediales. El método Gold estándar es la CT (9) (10).

Otro método diagnostico utilizado para evaluar las consecuencias funcionales de las calcificaciones es el índice de rigidez arterial (9). Esta es un componente inicial de la lesión vascular, y también es determinante en las complicaciones. Se puede estimar mediante datos clínicos y luego realizar la confirmación mediante la medición directa de la velocidad de onda de pulso.

Enfermedad cardiovascular en la ERCT

La enfermedad cardiovascular (ECV) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el paciente con ERC. De los pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) mayores a 45 años, 85% tendrá alguna patología relacionada a la ECV (9). El riesgo de muerte de causa cardiovascular de los pacientes en diálisis es entre 20 y 30 veces superior al de la población general (11). Hay una alta prevalencia de alteraciones cardiacas estructurales y funcionales en el paciente con enfermedad renal crónica.

Para empezar, la enfermedad ateroesclerótica es una de las complicaciones más frecuentes, por lo que se considera a la ERC como un equivalente a enfermedad coronaria. También se puede presentar insuficiencia cardiaca (IC), accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad valvular cardiaca, arteriopatía periférica, arritmias y paro cardiaco súbito (9).

Por otro lado, aproximadamente el 20% de los pacientes en estadios de 1 a 3 de la ERC presentan algún grado de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), aumentando al 70-80% de los pacientes que ingresan a diálisis (10). La HVI es una de las manifestaciones de la ERC avanzada. Las calcificaciones arteriales y niveles de FGF23 elevados están involucrados en el desarrollo de esta patología. La misma fisiopatología que deriva en la calcificación vascular, puede contribuir a calcificaciones valvulares, que, a su vez, contribuyen a la HVI y a la progresión de la insuficiencia cardiaca (9).

En los pacientes en hemodiálisis, las CV pueden aumentar la incidencia de arritmias, paro cardiaco súbito, ACV y mortalidad. Asimismo, se asocian a enfermedad isquémica cardiovascular y aumento en la presión de onda de pulso, contribuyendo a la disminución de la perfusión coronaria diastólica y a la HVI. La

estenosis aortica es una consecuencia muy frecuente de este proceso, aumenta la poscarga cardiaca y consecuentemente la HVI (11).

Los factores de riesgo entre los pacientes que realizan hemodiálisis (HD) pueden distinguirse entre aquellos que no son específicos de la ERC, pero son más frecuentes (edad, sexo masculino, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DBT), dislipemia, sedentarismo), y aquellos que están relacionados a la ERC (hiperhomocisteinemia, anemia, alteración del metabolismo óseo mineral) (11).

Los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales se desarrollan estas comorbilidades pueden distinguirse entre directos e indirectos. Entre los directos se encuentran la activación del sistema nervioso simpático (SNS), del sistema renina-angiostensina-aldosterona (SRAA), el aumento del estrés inflamatorio y la disfunción endotelial (10,11).

A su vez, los mecanismos indirectos corresponden a:

- Hipervolemia: Se asocia a edema intersticial, fibrosis miocárdica y disminución de la compliancia ventricular izquierda.
- Acidosis metabólica: Presenta efecto inotrópico negativo por alteraciones en el manejo intracelular de calcio y proteínas sensibles al calcio.
- Reducción de los receptores betaadrenérgicos.
- Vasodilatación arteriolar sistémica y disminución de la respuesta a catecolaminas.
- Hiperpotasemia, contribuyendo al estado proarritmico;
- Toxinas urémicas, con efecto inotrópico negativo, además de aumentar el estrés oxidativo y el estado inflamatorio (10,11).

Estrategias terapéuticas

Debido al rol central del fosforo en la patogénesis de las CV, la mayoría de los tratamientos actuales están dirigidos a controlar las alteraciones oseominerales a través de quelantes de fosforo, calcimiméticos y suplementos de magnesio (8).

En la actualización de la guía CKD-MBD KDIGO 2017, y la actual Conferencia de Controversias 2023, se recomienda para prevenir o mejorar la hiperfosfatemia, la adherencia a un plan alimentario adecuado, el uso de quelantes de fósforo e intensificar las pautas dialíticas.

Manejo de Hiperfosfatemia:

Educación del paciente: considerar la fuente de fosfato cuando se realizan las recomendaciones dietarias, restringir el consumo de aditivos y conservantes y brindar pautas para la cocción y preparación de alimentos.

Alimentación adecuada: restricción de la ingesta de P a 800-1000 mg/día según las necesidades proteicas y el peso adecuado.

Manejo farmacológico del fósforo:

Quelantes

Cálcicos: Estos, pueden indicarse en pacientes en estadios de ERC 3a-5, y no deben superar la dosis máxima de calcio elemental de 1000 mg/día en los pacientes que dializan, incluyendo la dieta. Se sugiere el uso de acetato de calcio por sobre carbonato de calcio, debido a su menor sobrecarga de calcio (12) (13).

- Carbonato de Calcio. Contiene un 40% de Calcio elemental.
- Acetato de Calcio: contiene un 25% de calcio elemental

No cálcicos: Estos se prefieren por no aumentar la ingesta de calcio, con el riesgo de CV subyacente.

- Carbonato de Sevelamer: Es el más utilizado. Se trata de un polímero que se une al fósforo a nivel intestinal. Varios estudios muestran que es capaz de disminuir la progresión de calcificaciones coronarias y aórticas y también mejorar el perfil metabólico e inflamatorio.
- Hidróxido de aluminio: Su limitación es su corto periodo de utilización, (hasta 4 semanas, con una dosis máxima de un gramo), debido al riesgo de toxicidad.
- Carbonato de lantano: es un captor de fósforo potente que no tiene ni calcio ni aluminio, y también posee efectos beneficiosos sobre las calcificaciones vasculares y supervivencia en comparación con los captores cálcicos o de aluminio.
- Citrato férrico: es útil como quelante y puede mejorar el status férrico del paciente. Lo cual sería útil ya que el déficit de hierro también puede llevar al aumento de FGF23.
- Carbonato de magnesio: Se ha demostrado que la combinación de acetato de calcio con carbonato de magnesio en pacientes en HD disminuye el aporte de calcio, y que tiene potenciales efectos anticalcificantes gracias al magnesio, además de disminuir la toxicidad del fosfato (12) (14).

Inhibidores de la absorción de fosfato:

- Inhibidores del canal Na/p IIb: Ac Nicotínico. Inhibidores del canal Na/p IIb: Ac Nicotínico. En combinación con quelantes es una opción efectiva. El ácido nicotínico es un medicamento utilizado principalmente para el

tratamiento de la hiperlipidemia, pero tiene la capacidad de inhibir la absorción intestinal de fósforo en parte por disminuir la expresión de la proteína NaPi-2b encargada del cotransporte sodio-fosfato a nivel intestinal (18).

- Inhibidores del intercambiador Na/H (NHE3): Tenapanor. Se utiliza habitualmente en el síndrome de Intestino Irritable. Actúa a nivel del intercambiador Na/H y reduce el transporte paracelular de fósforo (12).

Aumentar dosis dialítica

- Utilizar membranas de alto flujo.
- Aumentar el tiempo de diálisis, mediante la diálisis nocturna o sesiones extra de 2 a 3 horas.

También puede modificarse la concentración de calcio en el baño de diálisis. Esta se puede individualizar entre 2,5-3 mEq/L, según los parámetros del metabolismo fosfocalcico de cada paciente. Valores de 3,5 mEq/L deben limitarse a pacientes que requieran un balance positivo de calcio, como por ejemplo en el Síndrome de Hueso Hambriento post paratiroidectomía. En general, un balance de calcio positivo con un dializado de 3,5 mEq/L, se asocia a la presencia de calcificaciones vasculares y un aumento en la mortalidad; mientras que calcio menor a 3 mEq/L en el líquido de diálisis se asocia con inestabilidad cardiaca intradialisis y riesgo de hospitalización (6)(13).

Manejo del Hiperparatiroidisimo:

Como segundo paso, en el caso del hiperparatiroidismo secundario en el paciente con ERC en HD, la guía KDIGO 2017 sugiere mantener los valores de parathormona intacta entre dos y nueve veces el valor máximo del ensayo normal, aunque es incierto que este sea el rango adecuado. Los valores por debajo de ese rango sugieren alta sensibilidad y especificidad para la presencia de bajo remodelado óseo en la biopsia ósea y valores por encima de ese rango sugieren alto remodelado óseo. El aumento de los niveles de PTH están asociados independientemente con progresión de la ERC, eventos cardiovasculares, mortalidad y fracturas (5) (13).

Dentro de las opciones terapéuticas para el hiperparatiroidismo secundario, se encuentran:

Los activadores del receptor de vitamina D (ARVD) calcitriol y paricalcitol, actúan a nivel del receptor de esa vitamina. Estos receptores son nucleares, y actúan como factores de transcripción en las células diana. Se presume que se encuentran en todos los tipos de células. La inclusión de estos fármacos permite reducir los niveles de la PTH, aumentar los niveles de fosforo, de calcio y

consecuentemente de FGF-23. A pesar de esto último, se ha asociado a aumento de la supervivencia de los pacientes en HD (13).

Los calcimiméticos (Cinacalcet, Etecalcetide) descienden los niveles de PTH aumentando la sensibilidad del receptor sensible al calcio situado en la superficie de la célula principal de la glándula paratiroides, así como las concentraciones de calcio y fósforo activan el receptor de calcio de la glándula paratiroidea. Su utilización de está indicada en aquellos casos de hiperparatiroidismo secundario de difícil control en el cual no se consiguen los niveles óptimos de PTH a pesar de la administración de captores de fósforo o vitamina D. Los nuevos calcimiméticos (etelcalcetide, evocalcet, y upacicalcet) tienen una eficacia similar o superior en la reducción de la PTH, aunque todavía no hay evidencia sobre los beneficios en la sobrevida con el uso de estos agentes (5)(13)(15).

Antes de iniciar el tratamiento asegurarse corregir:

- HIPOCALCEMIA: No deben iniciarse con niveles de calcio menores a 8,4 mg/L.
- HIPERFOSFATEMIA
- DÉFICIT DE 25 (OH): Otro punto importante son los niveles adecuados de vitamina D (deben ser mayores a 30 ng/mL). La adición de Calcidiol es útil para el control del hiperparatiroidismo como así también por los efectos pleiotrópicos, auto o paracrinos de la vitamina D (12)(5).

Los ARVD y los calcimiméticos pueden administrarse conjuntamente, ya que se ha demostrado que esta asociación puede tener efectos sinérgicos en el control del hiperparatiroidismo y de las calcificaciones vasculares, así como también una disminución de las dosis de ambos fármacos. Esto es favorable para la adherencia y también para evitar los efectos secundarios de los mismos (13) (15).

Cirugía de paratiroides: La Paratiroidectomía debe ser considerada en pacientes con hiperparatiroidismo secundario severo con niveles de PTH >1000 pg/ml mantenido más de seis meses, en tratamiento con calcimiméticos a dosis máxima, calcitriol y sus análogos, o la combinación de ambos, con la combinación de hipercalcemia o hiperfosfatemia refractarias, calcificaciones extraóseas, o en pacientes que presenten glándulas paratiroideas mayor a 10 mm de diámetro por ecografía. Estudios observacionales de la Sociedad Japonesa de Terapia de Reemplazo Renal indican que está asociada con menor mortalidad que con el uso de calcimiméticos (5)(13).

En el contexto de pacientes con ERC estadios III al V, la indicación de terapias dirigidas al hueso representa un desafío clínico significativo, particularmente en pacientes en tratamiento con hemodiálisis.

Manejo del riesgo de fracturas

Hasta el momento, no existen ensayos clínicos diseñados específicamente para evaluar la prevención de fracturas como objetivo primario en pacientes con CKDMBD. La mayor parte de la evidencia procede de estudios realizados en la población general o en pacientes con ERC leve a moderada, en los que los agentes antirresortivos y anabólicos han demostrado incrementar la densidad mineral ósea (DMO) y reducir el riesgo de fracturas. En estadios más avanzados de la ERC, incluidos los pacientes en hemodiálisis, algunos estudios han mostrado aumentos de la DMO con distintas estrategias terapéuticas, tanto a nivel vertebral como de cadera. Estos hallazgos sugieren que, aun en presencia de uremia y alteraciones severas del metabolismo óseomineral, el tejido óseo mantiene cierta capacidad de respuesta a intervenciones farmacológicas específicas (5).

Sin embargo, la respuesta a los tratamientos dirigidos al hueso depende en gran medida del tipo de enfermedad ósea subyacente. En este sentido, la identificación del patrón de recambio óseo adquiere un rol central. Estudios que evaluaron el uso de teriparatida guiado por marcadores de recambio óseo demostraron una mejoría de la DMO en pacientes con bajo recambio óseo, lo que refuerza la importancia de una adecuada caracterización fenotípica antes de iniciar terapias anabólicas o antirresortivas. La utilización indiscriminada de estos fármacos, sin considerar el tipo de osteodistrofia renal, podría resultar ineficaz o incluso potencialmente perjudicial (5).

Por otra parte, el uso de terapias dirigidas al hueso en pacientes con CKDMBD debe analizarse en el marco de la paradoja óseovascular. En la ERC avanzada, la desmineralización ósea suele coexistir con la progresión de la calcificación vascular, fenómeno que se asocia a un aumento significativo de la morbimortalidad cardiovascular. En este escenario, los potenciales beneficios sobre la masa ósea deben evaluarse cuidadosamente frente a los riesgos de alterar el delicado equilibrio mineral y de favorecer procesos de calcificación extraesquelética. Este aspecto es particularmente relevante para fármacos que pueden inducir hipocalcemia, modificar los niveles de fósforo o interferir con mecanismos inhibidores de la calcificación vascular.

Además, varios de los tratamientos dirigidos al hueso, como los bifosfonatos, la teriparatida y el romosozumab en varones, no cuentan con indicación formal en pacientes con ERC en estadios G4–G5D, lo que limita su utilización a situaciones clínicas seleccionadas y bajo una estricta evaluación del riesgo-beneficio. Entre los principales efectos adversos asociados a estas terapias se describen, para los bifosfonatos, la nefrotoxicidad, la osteonecrosis de mandíbula y las fracturas femorales atípicas; para denosumab, la hipocalcemia, la osteonecrosis de mandíbula y el fenómeno de resorción ósea acelerada tras la suspensión del tratamiento; para teriparatida y abaloparatida, la hipercalcemia y la

hiperuricemia; y para romosozumab, la hipocalcemia y un posible aumento del riesgo cardiovascular, aspecto de especial relevancia en pacientes con ERC y elevada carga de enfermedad cardiovascular (5)(14).

En el subgrupo de pacientes trasplantados renales, la CKDMBD adquiere características particulares. En este contexto, la evaluación de la densidad mineral ósea y de los marcadores de recambio óseo puede contribuir a identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de pérdida ósea y fracturas. En individuos seleccionados, el uso de bifosfonatos ha demostrado beneficios en términos de reducción del dolor óseo y del riesgo de fracturas, por lo que puede considerarse como parte de una estrategia terapéutica individualizada, basada en la DMO y en los factores de riesgo clínicos (6)(13).

Manejo de las calcificaciones vasculares

En el espectro de las calcificaciones vasculares, se ha avanzado mucho en el entendimiento de su fisiopatología, sin embargo, su presencia no está directamente correlacionada con los niveles de calcio y fosforo, por lo que las intervenciones terapéuticas no han sido eficaces.

En los pacientes con ERC en estadio G5D, el impacto clínico de un control más estricto del fósforo aún está en proceso de evaluación. Estudios exploratorios han demostrado que es posible definir metas diferenciadas de fosfatemia dentro de protocolos de investigación y han observado una menor progresión de la calcificación coronaria en aquellos pacientes que mantienen concentraciones séricas de fósforo más bajas. Existe un ensayo clínico en curso, PHOSPHATE, que incluye a pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal, que podría tener gran impacto clínico (6)(16).

Entre otras estrategias emergentes dirigidas a limitar la progresión de la calcificación vascular, la vitamina K ha despertado un interés creciente. La evidencia aún limitada, sugiere que tanto la vitamina K1 como la menaquinona7 (MK7) presentan un perfil de seguridad adecuado en pacientes con ERC. En este contexto, un estudio piloto que analizó la administración de vitamina K1 durante las sesiones de hemodiálisis describió una menor progresión de la calcificación de la aorta torácica tras un seguimiento prolongado. Sin embargo, este beneficio no se tradujo en una reducción estadísticamente significativa de la calcificación coronaria (6)(17)(14).

Por otro lado, el Tiosulfato de sodio ha sido propuesto para enlentecer la progresión de la calcificación vascular en pacientes en HD hemodiálisis crónica. No obstante, en al menos un estudio clínico, su administración se asoció con una reducción significativa de la densidad mineral ósea a nivel de cadera. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar de manera integrada el impacto

de esta intervención tanto sobre el sistema vascular como sobre el tejido óseo (6)(17).

Asimismo, en estudios in vitro la suplementación con Magnesio ha demostrado prevenir la calcificación vascular inducida por fósforo. Este tendría un efecto protector por inhibición de la formación extracelular de hidroxiapatita y el retraso en la transformación de partículas primarias de calciproteína hacia formas secundarias potencialmente más dañinas. No obstante, los resultados de los estudios clínicos han sido inconsistentes (6)(17)(14).

El SNF472 es un derivado del fitato con estructura similar al pirofosfato, estudiado por su efecto inhibidor sobre la calcificación vascular. Su administración parenteral permite alcanzar concentraciones plasmáticas eficaces pese a su escasa absorción intestinal. En pacientes en hemodiálisis, se ha observado una reducción en la progresión de la calcificación coronaria, valvular y aórtica. No obstante, dosis más elevadas podrían asociarse con efectos adversos sobre la densidad mineral ósea, mientras que dosis menores no mostraron este impacto. Asimismo, en pacientes con calcifilaxis, su uso se ha vinculado con mejoría clínica y menor tasa de hospitalizaciones (6)(17)(14).

Manejo de la calcifilaxis:

La calcifilaxis es una complicación infrecuente, pero de extrema gravedad asociada a la CKDMBD. Si bien las concentraciones séricas de calcio y fósforo no permiten predecir su evolución ni guiar el tratamiento, es clave realizar el tratamiento para evitar niveles excesivos de ambos minerales. Entre los factores implicados se describen el uso de vitamina D activa en altas dosis, la alteración del metabolismo de la vitamina K y los estados inflamatorios. La anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en pacientes en diálisis se ha vinculado con un aumento significativo del riesgo. Aunque el tiosulfato de sodio se utiliza de forma habitual, la evidencia disponible no ha demostrado beneficios concluyentes sobre la cicatrización ni la supervivencia, por lo que se recomienda un abordaje integral centrado en el control del dolor, la toma de decisiones compartida y la individualización del tratamiento dialítico (5)(17)(16).

En este contexto de la CKD-MBD, estudios preclínicos han demostrado que la calprotectina participa activamente en la progresión de la calcificación vascular, y que su inhibición se asocia con una reducción significativa de este proceso en modelos murinos, lo que la posiciona como un posible blanco terapéutico (8).

De manera concordante, la inhibición de la fosfatasa alcalina tisular no específica (TNAP), mediante agentes como SBI425, así como la acción del modulador epigenético Apabetalona, ha evidenciado una disminución de la calcificación vascular en estudios experimentales. Cabe destacar que la Apabetalona, además, ha mostrado beneficios cardiovasculares y renales en ensayos clínicos.

En la misma línea, la modulación epigenética de factores osteogénicos claves implicados en la transdiferenciación de las células del músculo liso vascular, como RUNX2 y osterix, ya sea a través de la sobreexpresión de sirtuina 6 o mediante microARNs específicos como miR145 y miR486, ha demostrado resultados prometedores en la reducción de la calcificación vascular en modelos preclínicos. En conjunto, estos hallazgos refuerzan el concepto de que la intervención directa sobre la actividad osteogénica vascular representa una estrategia terapéutica potencial, aunque su aplicación clínica requiere una evaluación exhaustiva de los posibles efectos adversos, particularmente aquellos vinculados al metabolismo óseo (8).

A estos tratamientos, se suma la utilización de fármacos que presentan beneficios cardiovasculares y renales en la ERC, como los inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa tipo 2 (iSGLT2), que reduce la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial (8)(17)(14).

Otro ejemplo es la nifedipina, un bloqueante de los canales de calcio. Se le atribuyen efectos inhibitorios sobre la calcificación vascular, en parte mediados por la reducción de la glicación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y por la disminución de la expresión del receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE) inducida por AGE en las células endoteliales, a través de su acción antioxidante, especialmente en pacientes con diabetes mellitus. En un estudio que incluyó 201 pacientes con un puntaje de calcio coronario igual o superior a 10, el tratamiento con nifedipina se asoció con una progresión más lenta de la calcificación coronaria en pacientes hipertensos, lo que sugiere un posible efecto beneficioso de este fármaco sobre la calcificación vascular (17).

OBJETIVO PRIMARIO

- Determinar la correlación de la enfermedad mineral ósea con la presencia de calcificaciones vasculares en pacientes en hemodiálisis.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Objetivar la prevalencia y severidad de calcificaciones vasculares y valvulares en pacientes en hemodiálisis.
- Comparar la prevalencia conjunta de calcificaciones vasculares y complicaciones de la enfermedad mineral ósea avanzada (ruptura tendinosa, fracturas patológicas, requerimiento de paratiroidectomía).
- Evaluar los parámetros de laboratorio de enfermedad mineral ósea y comparar con la prevalencia de calcificaciones vasculares.
- Correlacionar la prevalencia de ECV en pacientes con CV.

MATERIALES Y METODOS

Estudio observacional centrado en pacientes en hemodiálisis durante más de 12 meses atendidos en el servicio de Nefrología y Hemodiálisis. El análisis incluye la revisión de historias clínicas, pruebas de laboratorio y estudios de imagen realizados desde el ingreso de cada paciente al servicio para la recolección de datos volcados en la planilla (anexo 1). Para resumir las variables cuantitativas, se calcularon sus valores mínimo, máximo, promedio, desvío estándar y mediana. Se utilizaron gráficos de caja y bigotes (box-plots) para su representación gráfica.

Las variables categóricas se resumieron mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas porcentuales (%). Se utilizaron gráficos circulares y de barras divididas para su representación gráfica.

En el caso de las variables cuantitativas, se empleó el test de Shapiro-Wilk para evaluar el supuesto de distribución normal. Cuando el mismo resultó aceptable, se empleó el test t-student para la comparación entre grupos. En caso contrario, se utilizó el test de Wilcoxon para comparar la distribución entre dos grupos, o el de Kruskal-Wallis para comparar tres grupos.

Para evaluar la asociación entre variables categóricas, se empleó el test chi-cuadrado o el exacto de Fisher, en función de las frecuencias esperadas por grupo.

En todos los casos, se consideró estadísticamente significativo un p-value inferior a 0.05.

El análisis de los datos se llevó a cabo mediante el software Rstudio v.2026.01.1.

Población de estudio

- Criterios de inclusión: Pacientes en hemodiálisis intermitente ≥ 12 meses con datos completos de laboratorio y exámenes complementarios realizados.
- Criterios de exclusión: Pacientes con enfermedades óseas específicas no relacionadas con la enfermedad renal crónica.

Recopilación de datos

- Datos demográficos: edad, sexo, comorbilidades (diabetes, hipertensión, tabaquismo).
- Evaluación de los parámetros del metabolismo óseo-mineral: exámenes realizados cada 3 meses (según protocolo del efector), donde se evalúan niveles séricos de calcio, fosforo, PTH, fosfatasa alcalina. Se calcularán valores promedio, desviación estándar y tendencias durante el último año para observar el control del metabolismo óseo-mineral.

- Evaluación de las calcificaciones: índice de Kauppila y Adragao en radiografía de columna lumbar lateral, de pelvis de frente y miembros superiores frente. Se considerarán como clínicamente significativas con un puntaje en el score de Adragao >3 y/o Kauppila >6.

- Evaluación del perfil metabólico: exámenes realizados según protocolo de efector, se evaluará colesterol LDL, urea pre-hemodiálisis, reactantes de fase aguda, KTv durante el último año.

- Ecocardiograma Doppler: realizado por profesional matriculado. Presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo, calcificaciones valvulares, disfunción miocárdica, fracción de eyección de ventrículo izquierdo. Antigüedad máxima de 3 años.

- Antecedentes cardiovasculares: revisión de historias clínicas para constatar enfermedad cardiovascular desde el comienzo de la terapia de reemplazo renal. Se consideran como tales: infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca con FEY disminuida, ACV, arteriopatía periférica, arritmias, o muerte cardiovascular.

- Medicación: revisión de historias clínicas para constatar uso de agentes quelantes de fosforo cálcicos y no cálcicos, vitamina D3 y agonistas de los receptores de la vitamina D (calcitriol/paricalcitol), vitamina K, antagonistas de la vitamina K, inhibidores de la bomba de protones, calcimiméticos, uso de calcio en el dializado, estatinas.

- Requerimiento de Paratiroidectomía: revisión de historias clínicas.

- Antecedentes de Fractura patológica: revisión de historias clínicas.

Definiciones

Dislipemia: alteraciones en la concentración o funcionalidad de las lipoproteínas plasmáticas. Se vincula a la elevación del colesterol, en particular a las LDL, con la incidencia de eventos cardiovasculares. Sus valores esperados en ERC están por debajo de 70 mg/dl.

DxA: examen de densidad ósea. Es el método gold estándar para la evaluación de la densidad ósea. Una fuente de rayos X con 2 energías que son atenuadas por los distintos tejidos. Sus indicaciones son: diagnóstico de osteoporosis, predicción del riesgo de fractura, control y seguimiento de la terapéutica.

Diabetes Mellitus: Enfermedad crónica caracterizada por índices elevados de glicemia, debido al déficit en la producción de insulina por el páncreas secundario a una enfermedad autoinmune (DBT tipo 1) o alteración en la respuesta a los tejidos a esta hormona y posterior producción insuficiente (DBT 2). Los criterios diagnósticos de diabetes son:

Glucemia plasmática en ayunas: dos determinaciones con valores iguales o mayores a 126 mg/dl, realizadas en 2 días distintos.

Glucemia medida al azar: una determinación de glucemia plasmática con valor mayor o igual a 200 mg/dl más la presencia de síntomas cardinales de diabetes (pérdida de peso, poliuria, polidipsia, polifagia).

Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG75): dos determinaciones de glucemia plasmática dos horas después de una carga oral con 75 grs de glucosa anhidra disueltos en 375 ml de agua, igual o mayor a 200 mg/dl realizados en dos días distintos.

Hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) estandarizada: dos determinaciones con valores iguales o mayores a 6,5% realizadas en dos días distintos.

ERC/CKD: Enfermedad renal crónica/ cronic kidney disease. Se define como una anormalidad estructural del riñón o en su funcionalidad, por un mínimo de tres meses, con implicancias en la salud. Sus estadios se categorizan según el nivel de albuminuria y el filtrado glomerular. Considerada con un filtrado glomerular menor a 59 ml/min/ 1.73m2.

ERCT/ESRD: Enfermedad Renal Crónica Terminal/ End stage renal disease. Considerada con un filtrado glomerular menor a 15 ml/min/ 1.73m2.

Fractura ósea patológica: es aquella que ocurre en un hueso debilitado por una enfermedad subyacente, con frecuencia tras un traumatismo mínimo o incluso sin ningún tipo de impacto significativo.

Hábito tabáquico de jerarquía: hoy en día, no existe un nivel seguro de consumo de tabaco en términos de riesgo cardiovascular. Si bien se evidencia una dependencia entre la dosis- respuesta cardiovascular, su relación no es lineal.

Hipertensión arterial: en el paciente con ERC, se define como HTA a valores sostenidos mayores a 130/80 mmHg.

Hipertrofia ventricular izquierda: engrosamiento del miocardio, secundaria a un aumento de la presión arterial o la sobrecarga de volumen. Los algoritmos de cálculo de la masa ventricular izquierda se basan generalmente en la sustracción de la cavidad del VI del volumen del VI. Relacionan el volumen con la masa multiplicando el volumen de miocardio por la densidad de miocardio (aproximadamente 1,05 g/ml).

Insuficiencia cardiaca con FEY deprimida: diagnosticada mediante ecocardiograma, se considera una fracción de eyección ventricular izquierda deprimida a un valor menor a 40%.

KTv: indicador del aclaramiento de la urea en hemodiálisis. Orienta a la eficacia dialítica. K: aclaramiento de urea del dializador. T: tiempo de diálisis. V: volumen de distribución.

Osteoporosis: disminución de la densidad mineral ósea, constatada en DxA con un T-score menor a -2.5 en columna lumbar, fémur total o cuello femoral.

PTH1R: receptor de la hormona paratiroidea 1.

PTHrP: proteína relacionada con la hormona paratiroidea.

Resultados

Población estudiada

Se analizaron 52 pacientes en hemodiálisis crónica. La mediana de edad fue de 55 años (rango intercuartílico [RIC] 42–60) y 23 pacientes fueron mujeres (44,2%). La mediana del tiempo en hemodiálisis fue de 6 años (RIC 3,5–10).

Para el análisis comparativo, los pacientes se agruparon principalmente según la presencia de calcificaciones vasculares: 45 pacientes presentaron calcificaciones vasculares (86,5%) y 7 no las presentaron (13,5%). Además, se evaluó la severidad del compromiso vascular mediante el índice de Kauppila y Adragao, que fue severo en 41 pacientes (78,8%).

Dado el tamaño muestral limitado, el marcado desbalance entre los grupos y la heterogeneidad clínica de la población, los resultados inferenciales deben interpretarse con cautela. En este contexto, los valores de p se presentan con carácter exploratorio y no permiten descartar asociaciones clínicamente relevantes. Por este motivo, la lectura de los resultados prioriza la descripción de las distribuciones, las medianas, los rangos intercuartílicos y la dispersión de los datos.

Distribución de enfermedad mineral ósea y calcificaciones vasculares

En la ERC, especialmente en pacientes en hemodiálisis, el trastorno mineral y óseo debe entenderse como un proceso sistémico inherente a la pérdida crónica de función renal, aunque no siempre sea clínicamente evidente ni se exprese con alteraciones bioquímicas marcadas en una medición puntual. A los fines del análisis, se consideró presencia de enfermedad mineral ósea cuando el paciente presentaba antecedente de ERC en hemodiálisis asociado a una o más manifestaciones compatibles con trastorno mineral y óseo de la ERC, incluyendo alteraciones del calcio, fósforo, PTH o fosfatasa alcalina, evidencia de compromiso óseo y/o presencia de calcificaciones vasculares.

Se diagnosticó enfermedad mineral ósea en 51 de los 52 pacientes (98,1%). Entre los pacientes con enfermedad mineral ósea, 45 presentaron calcificaciones vasculares. El único paciente sin enfermedad mineral ósea tampoco presentó calcificaciones vasculares. La asociación entre enfermedad mineral ósea y calcificaciones vasculares no alcanzó significación estadística ($p = 0,135$), probablemente condicionada por la muy baja frecuencia de pacientes sin enfermedad mineral ósea.

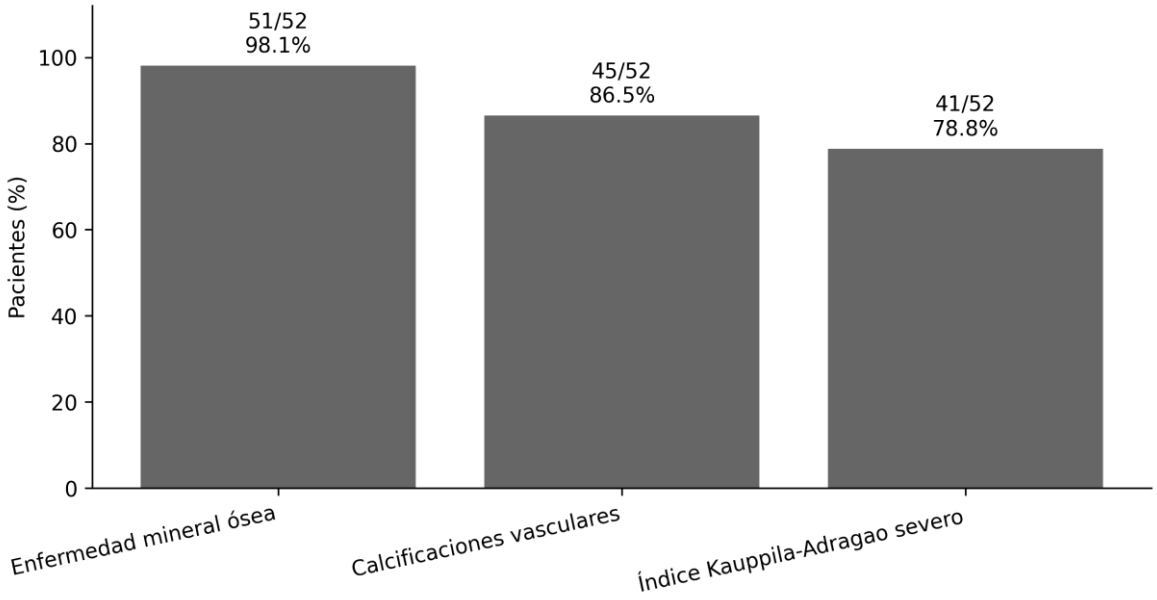


Figura 1. Distribución de las principales alteraciones estudiadas en la cohorte.

Características clínicas según presencia de calcificaciones vasculares

Los pacientes con calcificaciones vasculares mostraron una mayor edad y frecuencia absoluta de antecedentes cardiovasculares y calcificación valvular. Sin embargo, por el tamaño del grupo sin calcificaciones vasculares, estos hallazgos deben considerarse descriptivos.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes según presencia de calcificaciones vasculares

Variable	Sin calcificaciones vasculares (n=7)	Con calcificaciones vasculares (n=45)
Edad, años	43 (27–52)	55 (44–61)
Tiempo en hemodiálisis, años	6 (3.5–9)	6 (3.5–10)
Kt/V	1.53 (1.4–1.76)	1.42 (1.24–1.65)
Sexo femenino	5 (71.4%)	18 (40.0%)
Tabaquismo	5 (71.4%)	19 (42.2%)
Hipertensión arterial	7 (100.0%)	35 (77.8%)
Diabetes	1 (14.3%)	10 (22.2%)
Enfermedad cardiovascular	1 (14.3%)	25 (55.6%)
Hipertrofia ventricular izquierda	5 (71.4%)	33 (73.3%)
FEY disminuida	1 (14.3%)	12 (26.7%)

Calcificación valvular	1 (14.3%)	22 (48.9%)

Los datos cuantitativos se expresan como mediana (RIC). Las variables categóricas se expresan como n (%).

Alteraciones bioquímicas

Los parámetros bioquímicos vinculados al metabolismo mineral óseo se resumen en la siguiente tabla. En general, los pacientes con calcificaciones vasculares presentaron medianas algo mayores de calcio, fósforo, PTH y FAL, aunque con amplia dispersión y valores extremos, especialmente para PTH y FAL. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en los contrastes exploratorios.

Tabla 2. Parámetros bioquímicos según presencia de calcificaciones vasculares

Parámetro	Sin CV Mediana (RIC)	Sin CV Rango	Con CV Mediana (RIC)	Con CV Rango	p
Calcio (mg/dL)	7.88 (7.31–8.73)	6.93–9.78	8.38 (8.02–8.94)	7.1–13.62	0.272
Fósforo (mg/dL)	5.03 (4.58–5.79)	3.55–8.3	5.58 (4.73–6.37)	3.49–10.15	0.675
PTH (pg/dL)	533.5 (477.4–758.7)	27–985.2	633.5 (263.8–1413.3)	10.9–4622.4	0.793
FAL (UI/L)	157.4 (135.6–239.6)	95.1–284.6	166.5 (118.8–286.9)	74.2–998.7	0.904

CV: calcificaciones vasculares. RIC: rango intercuartílico.

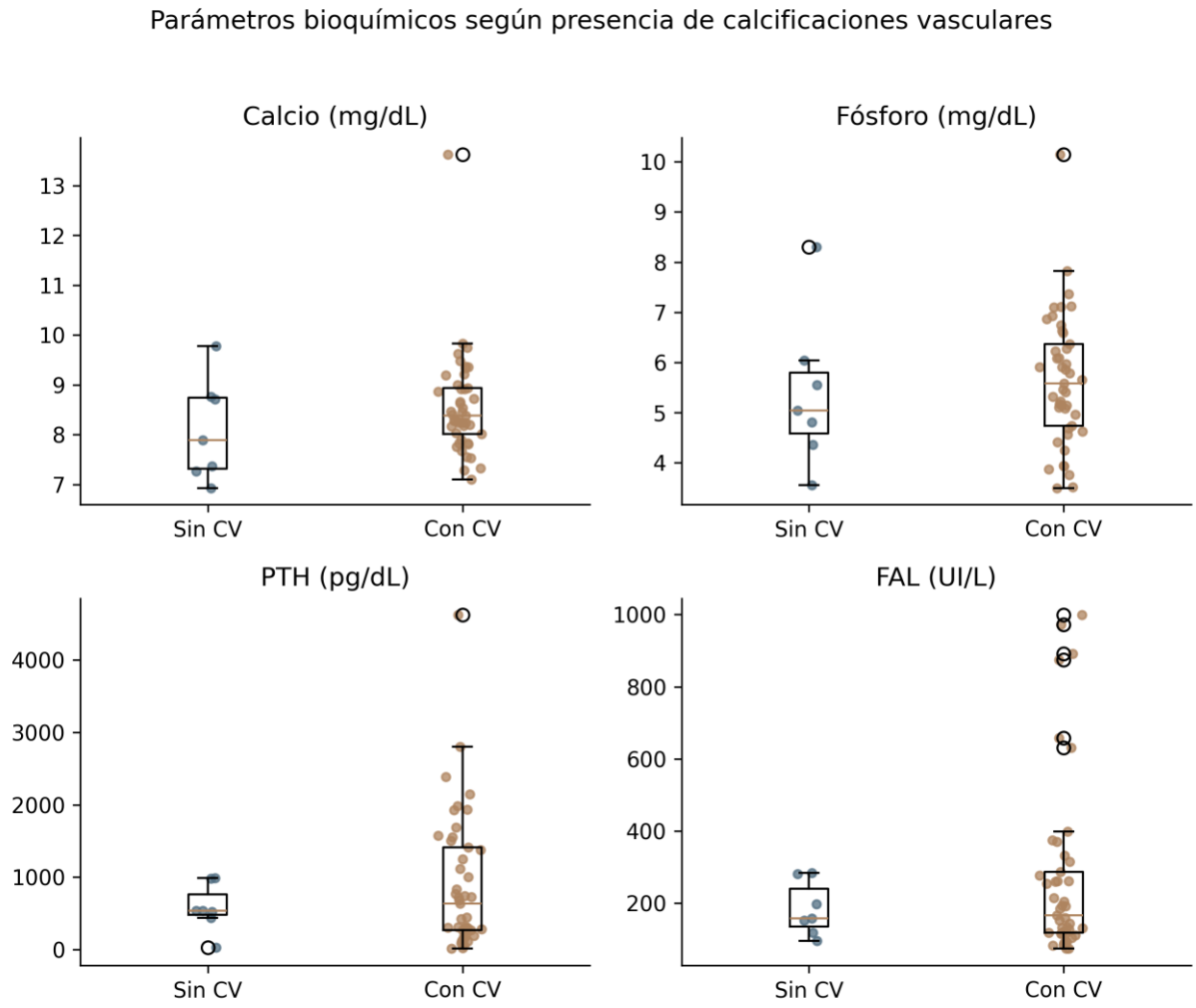


Figura 2. Distribución de calcio, fósforo, PTH y FAL según presencia de calcificaciones vasculares. Los puntos representan valores individuales; las cajas resumen mediana y rango intercuartílico.

Tiempo en hemodiálisis y adecuación dialítica

El tiempo en hemodiálisis fue similar al comparar pacientes con y sin calcificaciones vasculares, con una mediana de 6 años en ambos grupos. Al analizar la severidad del índice de Kauppila y Adragao, los pacientes con índice severo mostraron una mediana mayor de tiempo en hemodiálisis (6 años frente a 4 años), aunque esta diferencia tampoco alcanzó significación estadística. La adecuación dialítica medida por Kt/V fue levemente menor en los grupos con calcificación vascular y con índice severo, sin diferencias significativas.

Tabla 3. Tiempo en hemodiálisis y Kt/V según severidad del índice de Kauppila y Adragao

Variable	No severo Mediana (RIC)	No severo Rango	Severo Mediana (RIC)	Severo Rango	p
Tiempo en hemodiálisis, años	4 (2.5–7.5)	1–10	6 (4–10)	1–18	0.103
Kt/V	1.52 (1.26–1.76)	1.12–2.11	1.42 (1.24–1.65)	0.86–2.69	0.575

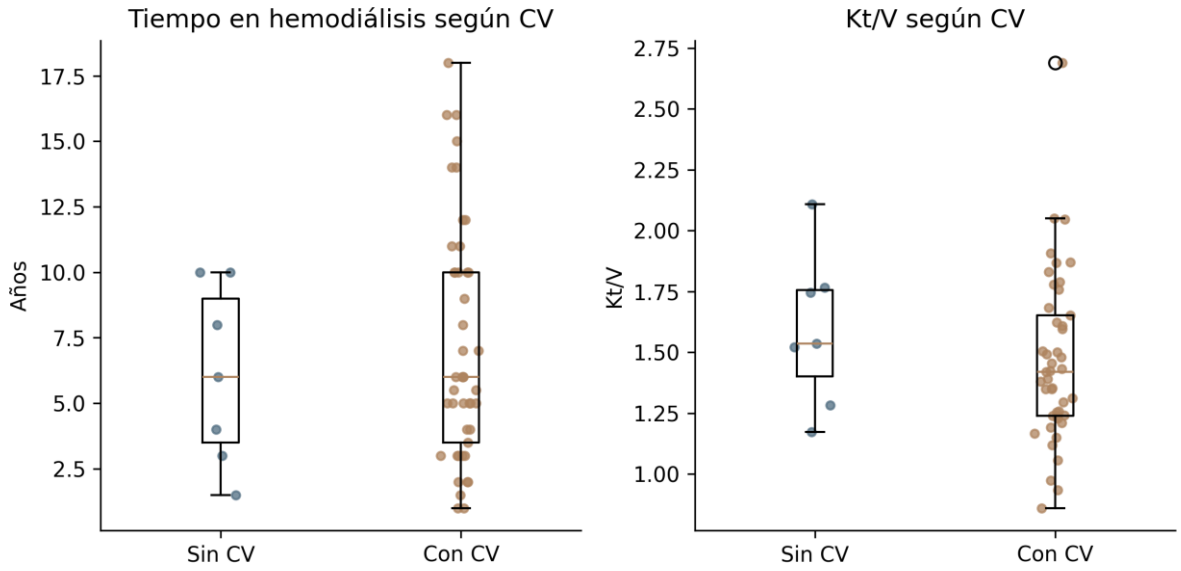


Figura 3. Tiempo en hemodiálisis y Kt/V según presencia de calcificaciones vasculares.

En conjunto, la cohorte presentó una muy alta frecuencia de enfermedad mineral ósea y calcificaciones vasculares. La mayoría de las comparaciones entre grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas; sin embargo, la interpretación debe considerar que el grupo sin calcificaciones vasculares fue pequeño y que existió amplia heterogeneidad clínica y bioquímica. Por lo tanto, los resultados son más útiles para describir patrones de distribución que para establecer asociaciones causales o conclusiones definitivas.

Desde el punto de vista clínico, la dispersión observada en PTH y FAL sugiere coexistencia de distintos perfiles de recambio óseo dentro de la población estudiada. Esta variabilidad refuerza la necesidad de interpretar los marcadores bioquímicos de forma integrada con la historia dialítica, las comorbilidades cardiovasculares, la presencia de calcificaciones vasculares y la severidad del índice de Kauppila y Adragao.

Discusión

En el presente estudio se evaluaron 52 pacientes en hemodiálisis trisemanal, con una permanencia mínima de 12 meses en el servicio. La edad promedio de la población fue de 50 años. Este valor podría estar condicionado por las características del sistema de cobertura sanitaria, dado que una proporción de los adultos mayores recibe atención a través de otros subsistemas de salud y, por lo tanto, puede no encontrarse representada en esta cohorte.

La información fue obtenida de manera retrospectiva a partir de las historias clínicas, por lo que los resultados dependieron de la disponibilidad y calidad de los registros previos. Esta característica debe considerarse al interpretar tanto la frecuencia de las alteraciones observadas como la ausencia de algunas asociaciones estadísticamente significativas.

Uno de los principales hallazgos fue la elevada frecuencia de calcificaciones vasculares. Se identificaron en 45 de los 52 pacientes estudiados y, en más del 90 % de los casos, los puntajes de Kauppila y Adragao correspondieron a grados severos. La magnitud de este compromiso demuestra que la calcificación vascular constituye una manifestación frecuente en los pacientes en hemodiálisis, incluso cuando los parámetros bioquímicos obtenidos en un momento determinado no muestran alteraciones marcadas.

Este hallazgo es clínicamente relevante porque la calcificación vascular no debe interpretarse únicamente como un depósito pasivo de calcio y fósforo. Representa el resultado de un proceso complejo y acumulativo en el que intervienen la exposición prolongada al medio urémico, la inflamación crónica, el estrés oxidativo, las alteraciones del metabolismo mineral, la pérdida de mecanismos inhibidores de la calcificación y los cambios fenotípicos de las células musculares lisas vasculares. En consecuencia, una determinación aislada de calcio, fósforo o PTH puede no reflejar adecuadamente la carga biológica acumulada durante años de enfermedad renal crónica y tratamiento dialítico.

En nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de fósforo sérico entre los pacientes con y sin calcificaciones vasculares. Esta ausencia de asociación no contradice necesariamente la participación del fósforo en el proceso de calcificación. Los valores séricos representan una medición puntual y pueden estar influenciados por la sesión de diálisis, la alimentación, la adherencia al tratamiento y el uso de quelantes. En cambio, las calcificaciones reflejan una exposición sostenida y multifactorial a lo largo del tiempo. Por lo tanto, el fósforo continúa siendo un factor biológicamente relevante, aunque su valor aislado no permita explicar por sí solo la presencia o severidad de las calcificaciones.

Un razonamiento similar puede aplicarse al calcio y a la PTH. En nuestra población no se observaron diferencias significativas en sus valores entre ambos grupos. Sin embargo, esto no permite concluir que carezcan de participación en la fisiopatología vascular. Tanto la sobrecarga de calcio como las alteraciones persistentes del fósforo y del recambio óseo pueden favorecer el depósito

mineral vascular, especialmente cuando el hueso pierde capacidad para actuar como reservorio de calcio y fósforo. En este contexto, el riesgo de calcificación depende más de la exposición acumulada y de la interacción entre múltiples factores que de un único valor bioquímico. Como detalla Ketteler et al, aunque se han hechos importantes avances en el entendimiento de la fisiopatología de las calcificaciones vasculares, se ha visto que no se correlaciona directamente con los niveles séricos de calcio y fosforo. (5)

Las calcificaciones vasculares estuvieron acompañadas por una importante carga de enfermedad cardiovascular. El 55% de los pacientes con calcificaciones presentaba antecedentes de enfermedad cardiovascular y el 73% mostraba hipertrofia ventricular izquierda. Además, el 6 % de la cohorte falleció por causa cardiovascular. Aunque el diseño y el tamaño de la muestra no permitieron demostrar asociaciones significativas para todas estas variables, los patrones encontrados son clínicamente consistentes: los pacientes con calcificaciones concentraron con mayor frecuencia antecedentes cardiovasculares, alteraciones valvulares y compromiso estructural cardíaco.
Estos resultados sugieren que la calcificación identificada mediante radiografías simples puede actuar como un marcador de carga cardiovascular acumulada. No permite establecer causalidad ni distinguir con precisión entre calcificación de la íntima y de la capa media arterial, pero aporta información relevante sobre el grado de daño vascular. En pacientes en hemodiálisis, donde el riesgo cardiovascular ya es muy elevado, su detección puede contribuir a identificar a aquellos con mayor vulnerabilidad clínica. En recientes estudios se ha visto que el número de calcificaciones en diversas localizaciones como carótidas, aorta abdominal, eje ileofemoral y piernas es un fuerte predictor de mortalidad cardiovascular. Los pacientes en diálisis con un mayor score de calcificación en arterias coronarias demostraron una tasa significativamente mayor en mortalidad cardiovascular. (6)

La elevada frecuencia de calcificaciones severas también pone de manifiesto que gran parte del daño vascular probablemente se desarrolla antes de su detección. La enfermedad aterosclerótica y la calcificación comienzan en etapas tempranas de la enfermedad renal crónica y progresan a medida que disminuye la función renal. Por este motivo, al iniciar la terapia de reemplazo renal muchos pacientes ya presentan un compromiso vascular avanzado. Esta situación refuerza la necesidad de realizar una prevención temprana y sostenida, más que limitar la evaluación al período dialítico.

Los puntajes de Kauppila y Adragao fueron útiles para documentar la presencia y severidad de las calcificaciones mediante radiografías simples. Su principal ventaja es que se trata de métodos accesibles, de bajo costo y factibles de incorporar en la práctica habitual. Sin embargo, presentan limitaciones relacionadas con su carácter semicuantitativo, la variabilidad entre observadores y la dificultad para detectar cambios pequeños durante el seguimiento.

En el futuro, el desarrollo de sistemas digitales de análisis de imágenes podría mejorar la reproducibilidad y permitir cuantificar con mayor precisión la progresión de las calcificaciones. Asimismo, la combinación de los estudios por imágenes con biomarcadores de propensión a la calcificación podría contribuir a una estratificación de riesgo más individualizada. Entre estos biomarcadores se encuentran las partículas de calciproteína y el puntaje de propensión a la calcificación. Aunque sus resultados todavía no son uniformes y no se encuentran incorporados a la práctica clínica habitual, podrían aportar información complementaria sobre la capacidad del suero para inhibir o favorecer la cristalización mineral. Fusaro et al propusieron recientemente un score basado en la búsqueda de calcificaciones mediante computadora, que podría mejorar la detección y el seguimiento de las CV en el corto plazo. (1)
En nuestra cohorte, el 49 % de los pacientes con calcificaciones vasculares presentó también calcificaciones valvulares. La coexistencia de ambos hallazgos puede interpretarse como expresión de una carga sistémica de calcificación y de un daño cardiovascular más avanzado. No obstante, en este estudio no se analizó específicamente la asociación entre calcificación vascular, calcificación valvular, fracturas y alteraciones del metabolismo mineral, dado que este análisis no formó parte de los objetivos iniciales. En el estudio multicentro EVERFRACT se demostró que las calcificaciones valvulares eran mayores en pacientes en hemodiálisis que en los pacientes con osteoporosis primaria y función renal normal. La presencia de calcificaciones aorticas estaban fuertemente asociadas con disminución en los valores de 25 OH D, un aumento en los valores de calcio y fracturas vertebrales. (1)

Esta relación resulta de particular interés para futuras investigaciones. La evaluación conjunta del compromiso vascular, valvular y óseo podría contribuir a comprender mejor la interacción entre enfermedad cardiovascular y trastorno mineral óseo en la enfermedad renal crónica. Más que fenómenos independientes, estos hallazgos podrían representar distintas manifestaciones de una misma alteración sistémica.
Las complicaciones relacionadas con el hiperparatiroidismo severo, como fracturas patológicas, rupturas tendinosas y antecedentes de paratiroidectomía, se registraron exclusivamente entre los pacientes con calcificaciones vasculares. Del mismo modo, los antecedentes de calcifilaxis solo se observaron en este grupo. Aunque la cantidad de casos fue reducida y no permite establecer conclusiones definitivas, esta concentración de complicaciones sugiere que los pacientes con mayor carga vascular también presentaban una historia más compleja de alteraciones del metabolismo mineral y del recambio óseo.
Las fracturas constituyen una de las principales causas de morbilidad en los pacientes con enfermedad renal crónica. Además del dolor y la pérdida de autonomía, se asocian con deterioro funcional, mayor necesidad de hospitalización y aumento de la mortalidad. La coexistencia de fragilidad ósea y

calcificación vascular refuerza el concepto de una alteración compartida entre hueso y sistema cardiovascular.
Cuando el hueso presenta un recambio inadecuado o una capacidad disminuida para incorporar minerales, el calcio y el fósforo pueden permanecer disponibles para depositarse en otros tejidos. A su vez, la inflamación, las toxinas urémicas y el estrés oxidativo pueden afectar simultáneamente la calidad ósea y la pared vascular. Esta interacción permite comprender por qué las complicaciones óseas y cardiovasculares se presentan con frecuencia en los mismos pacientes. Según Evenepoel et al, el riesgo de fracturas aumenta en paralelo a la severidad de la ERC, teniendo los pacientes con ERCG5 un riesgo de fractura de 4 a 6 veces mayor en comparación con los grupos controles. (7)

En relación con la PTH, se observaron valores extremos en ambos grupos, sin diferencias significativas. La amplia dispersión de los valores refleja la heterogeneidad del hiperparatiroidismo secundario en la población dialítica y limita la posibilidad de establecer asociaciones lineales. Además, la PTH no debe interpretarse de manera aislada, ya que su efecto depende de la duración de la exposición, la sensibilidad del hueso y la coexistencia de otros trastornos metabólicos.
Los estados de muy alto recambio y los de bajo recambio óseo podrían favorecer la calcificación vascular por mecanismos diferentes. En el hiperparatiroidismo severo puede existir una movilización excesiva de calcio y fósforo desde el hueso. En cambio, en la enfermedad ósea de bajo recambio, la menor capacidad del esqueleto para captar estos minerales puede aumentar su disponibilidad para el depósito extraóseo. Por este motivo, tanto los valores marcadamente elevados como la supresión excesiva de la PTH podrían representar situaciones desfavorables.
La fosfatasa alcalina sérica es uno de los marcadores más utilizados para la evaluación indirecta del recambio óseo. En nuestra población se observó un amplio rango de valores, pero no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con y sin calcificaciones vasculares. Esta falta de asociación podría estar relacionada la limitada capacidad de la fosfatasa alcalina total para caracterizar por sí sola el estado del remodelado óseo.
La incorporación de marcadores más específicos, como la fosfatasa alcalina ósea, el P1NP y la TRAP5b, podría permitir una evaluación más completa. Su utilización conjunta ayudaría a diferenciar estados de alto y bajo recambio, mejorar la estimación del riesgo de fractura y explorar con mayor precisión la relación entre recambio óseo y calcificación vascular.
Tampoco se encontraron diferencias significativas en el tiempo en hemodiálisis ni en los valores de Kt/V entre los grupos. Estos resultados deben interpretarse con cautela. La adecuación dialítica medida mediante Kt/V no refleja completamente la exposición a toxinas urémicas, la inflamación ni las alteraciones acumuladas del metabolismo mineral. Del mismo modo, la antigüedad en hemodiálisis puede no representar la duración total de la

enfermedad renal crónica ni el tiempo de exposición a los factores que promueven la calcificación.

Aunque se han logrado avances importantes en la comprensión de la fisiopatología de las calcificaciones vasculares, todavía no se ha demostrado de manera concluyente que frenar su progresión se traduzca en una disminución de la mortalidad. Tampoco existe evidencia definitiva de que la normalización estricta de un único parámetro bioquímico sea suficiente para modificar los desenlaces cardiovasculares.

Esto no reduce la importancia clínica de su detección. Por el contrario, indica que las calcificaciones deben interpretarse como un marcador de daño acumulado y de riesgo global, más que como una alteración explicada por un único factor. La prevención debería incluir el control integrado del fósforo, la carga de calcio, la PTH, la vitamina D, la inflamación, el estado nutricional y los factores cardiovasculares tradicionales.

Los resultados de nuestro estudio muestran que las calcificaciones vasculares son altamente prevalentes y, en la mayoría de los casos, severas en los pacientes en hemodiálisis. Su presencia se acompañó de una mayor concentración de antecedentes cardiovasculares, hipertrofia ventricular izquierda, calcificaciones valvulares y complicaciones graves del metabolismo mineral y óseo.

La ausencia de significación estadística en varias comparaciones no debe interpretarse como ausencia de relevancia clínica o biológica. El tamaño limitado de la muestra, la elevada prevalencia de calcificaciones y la heterogeneidad de los pacientes disminuyeron la capacidad para detectar diferencias entre grupos. En particular, el reducido número de pacientes sin calcificaciones limitó la posibilidad de realizar comparaciones equilibradas.

En conjunto, los hallazgos respaldan la utilidad de las radiografías simples y de los puntajes de Kauppila y Adragao como herramientas accesibles para identificar una elevada carga de daño vascular. Su aplicación podría contribuir a reconocer pacientes de mayor riesgo y orientar una evaluación cardiovascular y mineral-ósea más integral.

Como futuras líneas de investigación, sería importante realizar estudios longitudinales con mayor número de pacientes, incorporar métodos de cuantificación digital y evaluar la progresión de las calcificaciones en relación con la evolución bioquímica, el tratamiento del trastorno mineral óseo, las fracturas y los eventos cardiovasculares. También sería de interés desarrollar un puntaje de carga o severidad que integre calcificaciones vasculares y valvulares, compromiso óseo, antecedentes cardiovasculares y biomarcadores del metabolismo mineral.

De esta manera, las calcificaciones vasculares podrían dejar de considerarse únicamente un hallazgo radiológico para ser interpretadas como una manifestación central del daño sistémico asociado con la enfermedad renal crónica avanzada.

Conclusiones

Este estudio presentó algunas limitaciones. Por ser monocéntrico contamos con un numero de muestra reducido, lo que determina que los resultados hallados no presenten diferencias estadísticamente significativas. Además, la falta de algunos datos en las historias clínicas y la dificultad en la realización de estudios hace que la investigación se limite a aquellos pacientes con los exámenes complementarios realizados y sea dirigida a la información que sí disponemos.

La calcificación vascular se considera como un proceso activo y rigurosamente regulado similar a la osteogénesis, que involucra procesos mediados celularmente e interacciones complejas entre factores promotores e inhibidores de la calcificación.

Es un factor de riesgo independiente y relevante para los eventos cardiovasculares y la mortalidad en los pacientes en hemodiálisis. Los mecanismos desencadenantes son multifactoriales y el proceso activo de la calcificación avanza durante todo el tiempo en hemodiálisis, como se demuestra en el estudio, en el que más del 80% de los pacientes las presentan.

La osteoporosis, las calcificaciones vasculares y los eventos cardiovasculares tienen alta prevalencia en los pacientes con ERC y están íntimamente interrelacionados, independientemente de la edad. Esto podría explicarse por los factores de riesgo en común. Además, esta relación podría reflejar el daño colateral involucrado: los vasos calcificados liberan factores circulantes que afectan al metabolismo óseo, mientras que la enfermedad ósea podría alterar escenarios que conducen a la calcificación vascular.

Debemos estar atentos a esta interrelación por dos razones: primero, la sospecha clínica de calcificaciones vasculares y enfermedades relacionadas debe ser alta en pacientes con osteoporosis y viceversa; y segundo, debería ser tenido en cuenta que cualquier terapia que afecte el metabolismo óseo podría afectar la salud vascular directa o indirectamente y con mayor frecuencia, de una forma negativa.

A su vez, la prevención de esta patología es difícil porque no hay biomarcadores específicos ni técnicas de imágenes de alta resolución para detectarla en su inicio. Así también como en el diagnóstico de la CKD MBD, el uso de biomarcadores es extremadamente heterogéneo, y las guías actuales no dan indicaciones claras en su aplicación. Son necesarios estudios que evalúen a las fracturas óseas o la enfermedad cardiovascular para identificar los biomarcadores que mejor las predigan.

Puesto que el desarrollo de las calcificaciones vasculares en el paciente con ERC involucra a múltiples mecanismos que son sinérgicos, apuntar a factores individuales y aislados en el tratamiento, más allá de que sean dominantes, podría no ser suficiente.

La ventana terapéutica también es un factor para considerar: dada la incertidumbre en la reversibilidad de la mineralización ectópica y que las imágenes solo detectan las calcificaciones ya presentes de una forma extensiva, el tratamiento podría ser dado de una forma tardía.

Finalmente, considerando la complejidad de la patología, el seguimiento ideal requiere un equipo interdisciplinario con especialistas en cardiología, nefrología, osteología, radiología, biología molecular y celular y química.

En conclusión, el síndrome cardiorrenal en el paciente con ERC es un desafío: las calcificaciones vasculares representan un nexo importante entre la ERC y la enfermedad cardiovascular, que es la mayor causa de mortalidad entre los pacientes con falla renal.

Bibliografía

1. Fusaro M, Barbuto S, Gallieni M, Cossettini A, Re Sartò GV, Cosmai L, et al. Real-world usage of Chronic Kidney Disease – Mineral Bone Disorder (CKD–MBD) biomarkers in nephrology practices. Clin Kidney J. 4 de enero de 2024;17(1): sfad290. doi:10.1093/ckj/sfad290

2. González-Casaus ML, Gonzalez-Parra E, Fernandez-Calle P, Buño-Soto A. FGF23: de la nefrología de salón a la cabecera del paciente. Nefrología. mayo de 2021;41(3):276-83. doi: 10.1016/j.nefro.2020.09.008

3. Düsing P, Zietzer A, Goody PR, Hosen MR, Kurts C, Nickenig G, et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches. J Mol Med. marzo de 2021;99(3):335-48. doi:10.1007/s00109-021-02037-7

4. Viaene L, Behets GJ, Heye S, Claes K, Monbaliu D, Pirenne J, et al. Inflammation and the bone-vascular axis in end-stage renal disease. Osteoporos Int. febrero de 2016;27(2):489-97. doi:10.1007/s00198-015-3233-8

5. Ketteler M, Evenepoel P, Holden RM, Isakova T, Jørgensen HS, Komaba H, et al. Chronic kidney disease–mineral and bone disorder: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. marzo de 2025;107(3):405-23. doi: 10.1016/j.kint.2024.11.013

6. Ohtake T, Kobayashi S. Impact of vascular calcification on cardiovascular mortality in hemodialysis patients: clinical significance, mechanisms and possible strategies for treatment. Ren Replace Ther. diciembre de 2017;3(1):13. doi:10.1186/s41100-017-0094-y

7. Evenepoel P, Opdebeeck B, David K, D'Haese PC. Bone-Vascular Axis in Chronic Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis. noviembre de 2019;26(6):472-83. doi: 10.1053/j.ackd.2019.09.006

8. Fernandez L, Klein J. Vascular Calcification and CKD: Challenges, Emerging Targets, and Future Perspectives. Clin J Am Soc Nephrol. noviembre de 2025;20(11):1630-3. doi:10.2215/CJN.0000000733

9. Nelson AJ, Raggi P, Wolf M, Gold AM, Chertow GM, Roe MT. Targeting Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. JACC Basic Transl Sci. abril de 2020;5(4):398-412. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.02.002

10. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. Circulation. 16 de marzo de 2021;143(11):1157-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686

11. Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 1 de octubre de 2018;33(suppl_3): iii28-34. doi:10.1093/ndt/gfy174

12. Block GA, Rosenbaum DP, Yan A, Chertow GM. Efficacy and Safety of Tenapanor in Patients with Hyperphosphatemia Receiving Maintenance Hemodialysis: A Randomized Phase 3 Trial. J Am Soc Nephrol. abril de 2019;30(4):641-52. doi:10.1681/ASN.2018080832

13. Torregrosa JV, Bover J, Rodríguez Portillo M, González Parra E, Arenas MD, Caravaca F, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica: 2021 (SEN-MM). Nefrología. diciembre de 2022; 42:1-37. doi: 10.1016/j.nefro.2022.03.007

14. Hutcheson JD, Goettsch C. Cardiovascular Calcification Heterogeneity in Chronic Kidney Disease. Circ Res. 14 de abril de 2023;132(8):993-1012. doi:10.1161/CIRCRESAHA.123.321760

15. Dube P, DeRiso A, Patel M, Battepati D, Khatib-Shahidi B, Sharma H, et al. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: Diversity in the Vessel Wall. Biomedicines. 8 de abril de 2021;9(4):404. doi:10.3390/biomedicines9040404

16. Isaka Y, Hamano T, Fujii H, Tsujimoto Y, Koiwa F, Sakaguchi Y, et al. Optimal Phosphate Control Related to Coronary Artery Calcification in Dialysis Patients. J Am Soc Nephrol. marzo de 2021;32(3):723-35. doi:10.1681/ASN.2020050598

17. Pan W, Jie W, Huang H. Vascular calcification: Molecular mechanisms and therapeutic interventions. MedComm. febrero de 2023;4(1):e200. doi:10.1002/mco2.200

18. Fusaro M, Tondolo F, Gasperoni L, Tripepi G, Plebani M, Zaninotto M, et al. The Role of Vitamin K in CKD-MBD. Curr Osteoporos Rep. febrero de 2022;20(1):65-77. doi:10.1007/s11914-022-00716-z

19. Cheng S-L, Shao J-S, Halstead LR, Distelhorst K, Sierra O, Towler DA. Activation of vascular smooth muscle parathyroid hormone receptor inhibits Wnt/beta-catenin signaling and aortic fibrosis in diabetic arteriosclerosis. Circ Res [Internet]. 2010;107(2):271–82. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.219899

Anexos

Anexo I Carta dirigida al comité de bioética

Directora
del Hospital Provincial del Centenario
Dra. Claudia Perouch
S/D

Tengo el agrado de dirigirme a usted, a fin de elevar al Comité de Ética en investigación del Hospital Provincial del Centenario el proyecto de investigación que nos proponemos llevar adelante en relación con el desarrollo de un modelo epidemiológico sobre las calcificaciones vasculares en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Terminal en Hemodiálisis, que realizan dicha terapia en el Servicio de Nefrología de este hospital. El mismo se titula: “La paradoja óseo vascular: correlación entre calcificaciones vasculares y enfermedad mineral ósea en el paciente en hemodiálisis”, bajo la dirección de la Dra. Ana Cecilia Polonsky.

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, no experimental ni relacionado con la industria farmacéutica, y que será presentado como proyecto final de tesis de la carrera de especialización en Nefrología de la Universidad Nacional de Rosario.

Los investigadores se comprometen a cumplir con la normativa vigente en investigación clínica y con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki.

Esperando una resolución favorable, me pongo a disposición para cualquier información o requerimiento adicional que pudiera solicitarse, y saludo cordialmente.

Atte,

Dra. María Antonella Baroni
Jefa de Residentes de la Carrera de especialización en Nefrología
Universidad Nacional de Rosario
Hospital Provincial del Centenario

Anexo II Consentimiento Informado

Nombre del Proyecto de investigación: LA PARADOJA OSEO VASCULAR: CORRELACION ENTRE CALCIFICACIONES VASCULARES Y ENFERMEDAD MINERAL OSEA EN EL PACIENTE EN HEMODIALISIS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Estimado paciente:

Las personas que presentan Enfermedad Renal Crónica Terminal en Hemodiálisis desarrollan enfermedad mineral ósea. Frecuentemente, esta patología favorece a la presentación de calcificaciones vasculares (calcificaciones en válvulas cardiacas, arteria aorta, arterias medianas y pequeñas de los miembros periféricos). Esto supone un alto riesgo de enfermedad cardiovascular: accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, arteriopatía de miembros periféricos, arritmias, paro cardiaco súbito.

Queremos realizar un estudio para evaluar el seguimiento de esta condición. Nos proponemos estudiar la presentación y la frecuencia de esta patología.

Si decide ingresar en el estudio, utilizaremos los datos de sus controles habituales para tener más información y analizar cuáles son sus necesidades y las de otras personas con la enfermedad. Esto nos ayudará a entender más profundamente esta afección y poder evaluar estrategias para ayudarlo.

Dado que dicha evaluación forma parte del control habitual, Ud. no deberá concurrir días extras al hospital. Los estudios serán totalmente gratuitos y no significará gasto alguno para usted.

Si decide ingresar al protocolo, se le realizarán los siguientes estudios:

- **Evaluación de los parámetros del metabolismo óseo-mineral:** exámenes realizados cada 3 meses (según protocolo del efector), donde se evalúan niveles séricos de calcio, fosforo, PTH, fosfatasa alcalina, para observar el control del metabolismo óseo-mineral.
- **Evaluación de las calcificaciones:** índice de Kauppila y Adragao en radiografía de columna lumbar lateral, de pelvis de frente y miembros superiores frente realizadas en el hospital.
- **Evaluación del perfil metabólico:** exámenes realizados según protocolo de efector, se evalúa colesterol LDL, urea pre-hemodiálisis, reactantes de fase aguda, KTv durante el último año.
- **Ecocardiograma Doppler:** realizado por profesional matriculado en el hospital. Presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo, calcificaciones valvulares, disfunción miocárdica, fracción de eyección de ventrículo izquierdo. Antigüedad máxima de 3 años.
- **Antecedentes cardiovasculares:** revisión de historias clínicas para constatar enfermedad cardiovascular desde el comienzo de la

terapia de reemplazo renal.

- **Medicación:** revisión de historias clínicas para constatar uso de agentes quelantes de fosforo cálcicos y no cálcicos, vitamina D3, agonistas de los receptores de la vitamina D, vitamina K, antagonistas de la vitamina K, inhibidores de la bomba de protones, calcimiméticos, uso de calcio en el dializado.
- **Requerimiento de paratiroidectomía:** revisión de historias clínicas.
- **Antecedentes de fractura patológica**: revisión de historias clínicas.

Todos los investigadores y quienes trabajan con este protocolo se comprometen a cumplir con la Ley nacional 25.326 de Protección de Datos Personales y se adoptarán los principios generales considerados en las normas nacionales e internacionales sobre ética en investigación.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Docencia y el Comité de Ética en Investigación de este hospital. Para cualquier información puede comunicarse con:

Comité de Ética en Investigación del Hospital Provincial del Centenario de Rosario (tel. contacto 341669541, de lunes a viernes de 9 a 15 hs).

Usted puede decidir si quiere o no quiere participar. Si elige no participar o abandonar el estudio, no habrá ningún problema con su médico ni con su tratamiento.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

El Dr./a ..... me ha explicado hoy el estudio para evaluar el seguimiento de mi enfermedad.

He entendido el estudio. Sé que puedo negarme a participar o retirarme del estudio sin que ello afecte mi atención ni mi relación con mi médico.

……
……

Firma del paciente Aclaración DNI

Fecha Hora

.....
.....……

Firma y sello del médico tratante DNI

Fecha Hora