



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE HIDALGO
HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA**

TEMA

**RELACIÓN ENTRE EL ESTADIO DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA
Y LA PRESENCIA DE HIPOCALCEMIA EN PACIENTES VALORADOS
EN EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA**

**QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO
MÓNICA ELVIRA SANTIAGO MANZANO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA**

**DR. HIPÓLITO ROMÁN NAVA CHAPA
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DEL PROGRAMA
EN MEDICINA INTERNA**

**DRA. ELOISA TÉLLEZ CHÁVEZ
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA
ASESOR CLÍNICO METODOLÓGICO**

**DRA. LOURDES CRISTINA CARRILLO ALARCÓN
CATEDRÁTICA TITULAR Y ASESORA EN METODOLOGÍA
DE LA INVESTIGACIÓN**

**DRA. MARICELA GUEVARA CABRERA
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
ASESOR UNIVERSITARIO**

**PERÍODO DE LA ESPECIALIDAD
2010– 2014**

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. JOSÉ MARÍA BUSTO VILLARREAL
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD DE LA U.A.E.H.

DR. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA I.C.Sa.

DR. ERNESTO FRANCISCO GONZÁLEZ HERNÁNDEZ
COORDINADOR DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DRA. LOURDES CRISTINA CARRILLO ALARCÓN
CATEDRÁTICA TITULAR Y ASESORA EN METODOLOGÍA
DE LA INVESTIGACIÓN

DRA. MARICELA GUEVARA CABRERA
ASESOR UNIVERSITARIO

**POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARIA
DE SALUD DE HIDALGO**

DR. FRANCISCO JAVIER CHONG BARREIRO
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA
DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE HIDALGO

DRA. MICAELA MARICELA SOTO RÍOS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA
DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE HIDALGO

DR. ROMÁN HIPÓLITO NAVA CHAPA
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
PROFESOR TITULAR DEL PROGRAMA
EN MEDICINA INTERNA

DRA ELOISA TÉLLEZ CHÁVEZ
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA
ASESOR CLÍNICO METODOLÓGICO

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

**POR DARME LA POSIBILIDAD DE ESTAR VIVA Y BENDECIR MIS DÍAS
CON SU AMOR Y SU PRESENCIA**

**A MIS PADRES ROGELIO Y MARTHA Y A MIS HERMANOS JOSÉ,
MARTHA, PACO Y MONSE**

**POR SU EJEMPLO, POR SU AMOR, POR SU APOYO INCONDICIONAL,
POR SUS ORACIONES, POR MANTENERME ATADA A LA VIDA**

A TODOS MIS MAESTROS DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

**POR SU TIEMPO, POR SU CAPACIDAD, POR SU DEDICACIÓN Y
PACIENCIA EN MI FORMACIÓN PROFESIONAL Y HUMANA**

**A MEDICOS DEL DEPARTAMENTO DE ETICA E INVESTIGACION Y
ASESORES METODOLÓGICO Y UNIVERSITARIO**

**POR SU ORIENTACIÓN Y VALIOSO APOYO EN EL DESARROLLO DE
ESTE TRABAJO**

A MIS COMPAÑEROS INVESTIGADORES SECUNDARIOS

**POR SU ATESORABLE COLABORACIÓN EN LA EJECUCIÓN DE ESTE
TRABAJO**

A MIS COMPAÑEROS AGUSTIN Y ANGÉLICA

POR EL TIEMPO COMPARTIDO, POR SU AMISTAD Y SU APOYO

A MI AMORE

POR SU APOYO CONSTANTE, SU COMPRENSIÓN Y SU LUZ

INDICE

	Página
I. Antecedentes	2
II. Planteamiento del problema	23
III. Objetivos del estudio	24
IV. Definición de términos	25
V. Material y métodos	27
VI. Hallazgos	30
VII. Discusión	48
VIII. Conclusiones y recomendaciones	51
IX. Bibliografía	53

I. ANTECEDENTES

Hay dos fechas importantes en la historia de la enfermedad renal crónica. Una de ellas fue en 1836, cuando Richard Bright publicó un artículo sobre los pacientes con enfermedad renal terminal ⁽¹⁾, y otra en 1960, cuando Scribner comunicó la posibilidad de mantener con vida a pacientes mediante la técnica de hemodiálisis en el I Congreso Internacional de Nefrología. Desde entonces, el esfuerzo de la Nefrología se centró, en gran parte, en el tratamiento y el coste económico y social de la sustitución de la función renal mediante diálisis y trasplante renal.

En la década de 1990 se evidenció que la mortalidad de los pacientes que recibían diálisis era elevada y que se debía fundamentalmente a las comorbilidades y complicaciones de la enfermedad renal, pero también a la llegada tardía al tratamiento sustitutivo y el fallo constante en la detección precoz de la enfermedad. De hecho, en todos los registros relacionados con la enfermedad renal primaria en pacientes que inician tratamiento renal sustitutivo, se demuestra que una gran mayoría de los pacientes no tienen diagnóstico de enfermedad renal y que muchos de ellos han evolucionado de forma asintomática, como es el caso de muchos hipertensos o ancianos, asistiendo a una progresión muda de la enfermedad renal y sus complicaciones.

Parecía, pues, necesario enfocar la enfermedad renal crónica desde estadios iniciales con análisis correctos de las comorbilidades y complicaciones secundarias, en un intento por conseguir una detección precoz, frenar la progresión, reducir las complicaciones asociadas y, eventualmente, lograr una derivación más precoz al nefrólogo para la preparación del tratamiento renal sustitutivo ⁽²⁾.

En el año 2002 se publicó una clasificación de la enfermedad renal crónica independiente de la causa de la enfermedad ⁽³⁾. Esta clasificación en cinco estadios facilitó la puesta en marcha de planes de acción en cuanto al cuidado de la enfermedad renal crónica, con el desarrollo de guías diagnósticas y recomendaciones terapéuticas ^{(4) (5)}.

Hasta hace poco tiempo los datos que conocíamos respecto a la enfermedad renal crónica se basaban en los obtenidos de registros de insuficiencia renal terminal con entrada en diálisis o pacientes trasplantados ⁽⁶⁾.

CONCEPTO.

Se define como insuficiencia renal crónica (IRC) la pérdida irreversible de la función renal, independientemente de la severidad de la misma. Esta pérdida de función puede desarrollarse a una velocidad variable a lo largo del tiempo, es decir, con un ritmo de progresión variable, en función de la causa que la condicione, pero en general suele acontecer de forma relativamente lenta e insidiosa, la mayoría de las veces a lo largo de meses o de años. Esta pérdida progresiva de la función renal va a condicionar una serie de alteraciones metabólicas y endocrinas, sobre todo, que van a definir lo que se conoce como síndrome urémico y finalmente, en fases muy avanzadas, conducirá a la muerte del paciente si no se pone remedio. Es importante destacar que este síndrome urémico es común y aparece siempre, en función de la magnitud de la IRC, independientemente de la causa que condicione el daño renal, aunque en función de la enfermedad causante de la IRC puedan aparecer otros síntomas derivados de la misma independientes del síndrome urémico (por ejemplo: alteraciones hematológicas en los enfermos de lupus eritematoso sistémico dependientes de la presencia de auto anticuerpos).

Para el diagnóstico de la IRC únicamente es necesaria la medida de la función renal, detectando valores por debajo de los considerados normales, para lo que se utiliza la medida del filtrado glomerular (FG) renal, una vez descartadas causas reversibles que constituirían lo que se conoce como insuficiencia renal aguda. Esta medida de la función renal, algo compleja en su realización porque necesita la recogida de orina de 24 horas de forma precisa, se sustituye con frecuencia por la estimación del FG a partir de la creatinina sérica, utilizando fórmulas (Cockcroft-Gault, Nankivel y MDRD son las más utilizadas) que incluyen la edad, el peso y el sexo entre otros parámetros. ⁽⁷⁾.

ESTADIOS.

Tradicionalmente se ha dividido en 4 niveles correspondientes a IRC leve (FG entre 30 y 59 ml/min), moderada (FG entre 15 y 29 ml/min) y severa (FG menor de 15 ml/min) y el último que es la IRC terminal (IRCT), que es ya incompatible con la vida a corto plazo si no se hace tratamiento sustitutivo y que se suele definir por un FG menor de 5 ml/min. En los últimos años un grupo de trabajo internacional ha definido unas guías (*Kidney/ Dialysis Outcome Quality Initiative, K/ DOQI guidelines*) en las que se clasifica la IRC en cinco estadios diferentes y que son los que hoy en día se utilizan de forma más extensa ⁽⁷⁾.

La diferencia fundamental con la clasificación clásica es que se hace hincapié en la insuficiencia renal en estadios muy precoces (I y II) por la importancia que tiene su detección en estas fases de cara al establecimiento de un tratamiento preventivo adecuado.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA.

En general, se acepta que en Europa aproximadamente entre 80 y 100 pacientes por millón de población (incidencia) llegarán al estadio de IRCT cada año, como media y, por tanto, fallecerían si no recibieran tratamiento sustitutivo ⁽⁸⁾, y similares cifras se barajan también en Australia ⁽⁹⁾. Sin embargo, en EE. UU, estas cifras son considerablemente más altas, llegando a ser de aproximadamente 300 pacientes por millón de población, posiblemente por la mayor incidencia de IRC en grupos étnicos como afroamericanos y nativos americanos, donde la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus tienen una incidencia considerablemente más alta ⁽¹⁰⁾. En México en el 2008, la insuficiencia renal ocupó el lugar número 11 como causa de mortalidad general, con 11 202 defunciones, el lugar número 9 como causa de mortalidad general en edad reproductiva en el mismo año, con 4 224 defunciones e igualmente en la edad pos productiva el 9º lugar con 6 629 defunciones.

En el estado de Hidalgo, la insuficiencia renal crónica ocupó el sitio número 9 como causa de mortalidad general, con 277 defunciones, el 7º lugar como

causa de mortalidad en edad reproductiva, con 111 defunciones y 10ª causa de mortalidad en edad pos productiva, con 151 defunciones ⁽¹¹⁾.

La prevalencia de la IRC varía con la edad, es más frecuente en los pacientes mayores y es mayor en determinados grupos étnicos como son los de raza negra o algunos grupos asiáticos. Es de destacar que esta prevalencia está aumentando en las últimas décadas, principalmente como consecuencia del aumento de la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 en el mundo occidental. De hecho, un estudio americano realizado a principios de esta década estima que cada año se producirá un aumento en la incidencia de IRC de aproximadamente un 6-7%, durante dicha década. La reducción de la mortalidad de las enfermedades cardiovasculares en los últimos años también podría explicar parcialmente este aumento de la prevalencia de la IRC al permitir que el paciente viva lo suficiente como para desarrollar IRCT.

Es preciso tener en cuenta que a la hora de considerar la prevalencia de la IRCT se deben incluir tanto los pacientes que están en un programa de diálisis crónica (hemodiálisis o diálisis peritoneal) como aquellos que tienen un trasplante renal funcional (en teoría el tratamiento óptimo de esta entidad). El número total de pacientes en diálisis será, por tanto, el resultado de la diferencia entre los pacientes que ingresan en diálisis y los que salen del programa, bien por fallecimiento o bien porque reciben un trasplante renal. Un programa de trasplante renal activo debería ser capaz de mantener la cifra de pacientes en diálisis relativamente constante a lo largo de los años (o incluso reducirse, en la situación ideal), de forma que el *pool* principal de pacientes en tratamiento sustitutivo renal serían los pacientes con un injerto renal funcional ⁽¹²⁾.

La prevalencia de IRCT está relativamente bien establecida en la mayoría de los países del mundo occidental, pero no ocurre lo mismo con la totalidad de los pacientes con IRC en los diferentes estadios de la clasificación K/DOQI, considerándose que existe una “bolsa” de pacientes de considerable tamaño, no diagnosticados, con una IRC “oculta”, cuya detección es uno de los retos de la nefrología en los próximos años. Existen algunos estudios que han tratado de estimar la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) en base al análisis de muestras representativas de la población general y han encontrado

resultados sorprendentes, de forma que hasta un 5% de la población de sexo masculino y cerca de un 2% de la población de sexo femenino en EE. UU. podría tener una creatinina sérica elevada (mayor de 1,5 mg/dl), lo que podría suponer una prevalencia aproximada de 6 millones de personas en dicho país en el año ⁽¹³⁾. En otro estudio población al realizado en el sur de EE. UU, sobre 200.000 individuos se encontró que la prevalencia de una creatinina elevada (mayor de 1,2 mg/dl en mujeres y de 1,4 mg/dl en varones) era del 3,7% y la de dos creatininas elevadas en el mismo paciente separadas por al menos tres meses era del 1,7%. Estos datos demuestran el elevado número de pacientes no diagnosticados que se podrían beneficiar de una detección precoz y un manejo adecuado desde estas fases iniciales ⁽¹⁴⁾.

ETIOPATOGENIA.

Causas de insuficiencia renal crónica. Diferentes entidades clínicas pueden producir IRC. Virtualmente todas las causas de nefropatía pueden producir una disminución crónica del FG y acabar siendo responsables de IRCT. De ellas, según la información recogida en la mayoría de los registros, las principales causas son: la diabetes mellitus, las glomerulonefritis, las nefropatías intersticiales (incluyendo la pielonefritis crónica), las enfermedades vasculares y la hipertensión (nefroangiosclerosis o nefropatía hipertensiva), algunas nefropatías hereditarias y las neoplasias.

En general, en el mundo desarrollado predominan la diabetes mellitus y la nefroangiosclerosis, mientras que en los países en vías de desarrollo predominan las glomerulonefritis y las enfermedades relacionadas con infecciones. Esta diferencia es una consecuencia clara de los cambios sociales derivados del desarrollo con mejores condiciones higiénico-sanitarias, pero con un aumento de la obesidad y de la diabetes por un predominio de las dietas ricas en grasas y en productos elaborados y el progresivo envejecimiento de la población. En la mayoría de los países occidentales se observa un progresivo incremento de la prevalencia de IRCT y paralelamente un aumento de la edad media de los pacientes ⁽¹⁵⁾.

ALTERACIONES HORMONALES.

La pérdida de la función renal se asocia también con una serie de alteraciones endocrinas, sobre todo deficitarias, entre las que destacan la disminución de la producción de eritropoyetina y la disminución de la hidroxilación de la vitamina D en el carbono 1, necesaria para su activación (1,25-dihidroxi-D3). La consecuencia de estas dos deficiencias será la aparición de anemia, por un lado, y de hipocalcemia, por el otro. Esta hipocalcemia favorece el desarrollo de hiperparatiroidismo (HPT) secundario, un mecanismo compensador que intenta mantener los niveles de calcio circulantes en los límites normales, pero que tiene a la larga una serie de consecuencias sobre el metabolismo óseo de considerable importancia.

En otras ocasiones, puede producirse una hiperactividad hormonal; un ejemplo de esto es el hiperreninismo con hiperaldosteronismo secundario, que puede verse, en ocasiones, induciendo HTA severa. Pueden verse otras alteraciones hormonales de menor importancia clínica, como alteraciones en las hormonas tiroideas, hormona del crecimiento, prolactina, etc. ⁽¹⁶⁾

ALTERACIONES DEL METABOLISMO FOSFO-CÁLCICO.

La hipocalcemia es frecuente en la insuficiencia renal, y la causa principal es el déficit de vitamina D3 activa, que es fundamental para la absorción intestinal del calcio ingerido. Esta hipocalcemia suele ser bien tolerada clínicamente y es raro que produzca síntomas, en parte porque el calcio iónico con frecuencia es normal. Esto es una consecuencia de la acidosis metabólica, que suele asociarse en estos enfermos y que hace que el calcio tenga tendencia a separarse de la albúmina, de forma que aunque el calcio total esté bajo, el iónico, que es el que participa en los procesos metabólicos, no lo esté. En esta situación, la administración de bicarbonato con una corrección brusca de la hipocalcemia puede hacer que el calcio se una a la albúmina y desencadenar una hipocalcemia efectiva con tetania sintomática.

La consecuencia de la hipocalcemia crónica es el desarrollo de HPT secundario, el cual intenta mantener unos niveles normales de calcio a costa de su extracción del hueso, aumentando la actividad de los osteoclastos. El HPT es consecuencia de una hiperplasia de las células productoras de

hormona paratiroidea (PTH) a nivel de las glándulas paratiroideas, y el estímulo mantenido de la hipocalcemia puede hacer que estas células lleguen a perder su capacidad de regulación normal y hacerse hasta cierto punto autónomas, situación en la que puede producirse hipercalcemia por pérdida del mecanismo normal de inhibición de la liberación de la PTH, que es el propio calcio. Esta situación es lo que antiguamente se conocía como HPT terciario, una entidad de difícil manejo que en ocasiones requiere la cirugía para la extirpación de parte o la totalidad de las glándulas paratiroideas ⁽¹⁶⁾.

Con el fósforo ocurre lo contrario que con el calcio, tiene tendencia a acumularse en sangre por la incapacidad del riñón para su eliminación adecuada. Esto suele producirse cuando el FG cae por debajo de 20 ml/min. La elevación del fósforo supone también un estímulo para la liberación de PTH, productos más ricos en este ion (los productos ricos en proteínas) o bien utilizando fármacos que se unan al mismo en el intestino y eviten su absorción. Las situaciones en las que existe un producto fosfocálcico elevado (en general por elevación de los dos elementos) suponen un riesgo especial de calcificaciones de tejidos blandos (calcificaciones patológicas o metastásicas), especialmente de la capa media de los vasos de mediano y gran tamaño, lo que puede favorecer el desarrollo de complicaciones vasculares a largo plazo ⁽¹⁶⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

La Insuficiencia Renal Crónica produce manifestaciones clínicas por dos razones fundamentales que son la retención de productos del metabolismo que deberían ser eliminados y se acumulan (urea, creatinina, otros productos nitrogenados, fósforo, potasio, sodio y agua, etc.) y el déficit de hormonas y otras sustancias que normalmente produce el riñón, pero en este caso no se elaboran en cantidad suficiente (sobre todo eritropoyetina y vitamina D3 activa, el 1,25-dihidroxicolecalciferol).

Cuando la pérdida de función es aproximadamente entre el 50 y el 66% (estadio III de la clasificación K/DOQI) es cuando empiezan a aparecer alteraciones bioquímicas (elevación de la urea y la creatinina plasmáticas) y

síntomas clínicos (nicturia, poliuria y los derivados de la anemia renal, que en esta fase suele ser leve).

En el estadio IV los síntomas suelen ya ser floridos, sobre todo derivados de la anemia y de la elevación de los productos nitrogenados en sangre y suele asociarse hiperfosforemia, hipocalcemia, acidosis metabólica e hiperpotasemia. Finalmente, en el estadio V se suelen asociar a las alteraciones anteriores la retención de sodio y agua, anorexia, vómitos, aturdimiento mental y en fases finales edema pulmonar y convulsiones, entre otras manifestaciones, antes de la muerte del paciente ⁽¹⁷⁾.

IMPORTANCIA DEL CALCIO EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

La alteración del metabolismo calcio-fósforo en la insuficiencia renal crónica es uno de los campos de la nefrología que ha experimentado más cambios en lo que se refiere a conceptos teóricos, repercusión clínica y objetivos del tratamiento. Las sucesivas opiniones, muchas veces totalmente divergentes con las previas, y a veces defendidas con gran énfasis por los mismos autores, siempre han coincidido con la aparición en el mercado de nuevas medidas terapéuticas.

Mientras que la retención de fósforo y la importancia de su control son conceptos que han permanecido inalterables desde su planteamiento hace más de cuatro décadas, las opiniones sobre el balance de calcio en la insuficiencia renal crónica han sido menos uniformes e incluso controvertidas. En las publicaciones iniciales se resaltaba que estos enfermos tenían un balance negativo de calcio por disminución de su absorción intestinal dependiente de la vitamina D, y que la malabsorción de calcio era una de las causas del hiperparatiroidismo secundario, ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾. En libro clásico de D.S. David sobre este tópico, publicado en 1977, se indicaba que para la prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario era necesario corregir el balance negativo de calcio mediante uno de estos tres procedimientos: con suplementos de calcio en la dieta para favorecer su absorción pasiva (que es gradiente dependiente), con la administración de vitamina D para corregir la malabsorción de calcio, o en el enfermo dializado mediante la transferencia de calcio durante la diálisis utilizando una concentración del calcio en el baño igual o superior a 6 mg/dl (3 mEq/l) ⁽²⁰⁾. El autor recomendaba comenzar el

tratamiento en las fases iniciales de la insuficiencia renal crónica con la administración de sales alcalinas de calcio que aportan dicho elemento y previenen la retención de fósforo por su efecto quelante sobre el mismo. La dosis oral de calcio necesaria para equilibrar el balance aumenta conforme progresa la insuficiencia renal y depende de la adopción o no de las otras dos medidas (el uso de los análogos de la vitamina D y la concentración de calcio en el baño si el enfermo está ya siendo tratado con diálisis).

La hipótesis de la existencia de un balance negativo de calcio y la necesidad de su corrección para prevenir el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario, fue perdiendo relevancia coincidiendo con la atención prestada a la aparición y progresión de las calcificaciones vasculares ⁽²⁰⁾. En las revisiones actuales sobre la patogenia de las alteraciones del metabolismo mineral en la insuficiencia renal crónica, no se incluye la malabsorción de calcio entre los factores que propician la aparición del hiperparatiroidismo secundario, ⁽²¹⁾ ⁽²²⁾. Incluso hay autores que consideran que en la insuficiencia renal crónica el balance de calcio no solamente no es negativo sino que tiende a ser positivo porque la disminución de la excreción urinaria de calcio compensa la reducción de su absorción intestinal, ⁽²³⁾. De acuerdo con este planteamiento, la ingesta de calcio debe ser controlada ya que su retención podría contribuir a la aparición de calcificaciones vasculares.

El Grupo de Trabajo de la Guía K/DOQI referente al Metabolismo y Enfermedad del Hueso en la Insuficiencia Renal Crónica, se muestra partidario de la teoría del balance positivo de calcio y del control de su aporte oral para prevenir la retención del mismo. Las Recomendaciones 5.5 y 6.4, con el nivel de evidencia solo de Opinión, aconsejan reducir el aporte oral de calcio hasta un máximo de 2000 mg/día (500 mg/día como contenido de la dieta y 1500 mg/día como contenido en quelantes cálcicos de fósforo), ⁽²⁴⁾. Este mismo criterio es adoptado por las Guías de la Sociedad Española de Nefrología recientemente publicadas ⁽²⁵⁾ ⁽²⁶⁾. En todas estas Guías Clínicas la indicación de la administración oral de sales de calcio queda circunscrita a su acción quelante de fósforo y en ningún momento se considera su empleo como suplemento oral de calcio.

Hay que destacar que la limitación del aporte oral de calcio no es universalmente compartida y es motivo de controversia. Friedman y los nefrólogos de la escuela de Amiens consideran que las pruebas que relacionan los aportes orales de calcio con las calcificaciones vasculares son poco consistentes y defienden el uso de quelantes cálcicos en dosis superiores al límite aconsejado por las Guías ⁽²⁷⁾ ⁽²⁸⁾. Un estudio experimental reciente demuestra que los suplementos de carbonato cálcico no solo no aumentan sino que disminuyen las calcificaciones vasculares en un modelo de insuficiencia renal crónica inducida en ratones con deficiencia de apolipoproteína E ⁽²⁹⁾.

Independientemente de la controversia sobre el balance de calcio en la insuficiencia renal crónica y su posible influencia en la aparición de calcificaciones vasculares, el problema práctico reside en reconocer si es posible controlar el hiperparatiroidismo secundario sin administrar un aporte de calcio, tal como sugirió David hace más de 30 años. Habrá pocos enfermos dializados que no estén recibiendo suplementos orales de calcio, o análogos de la vitamina D o utilicen una concentración de calcio en la solución de diálisis igual o superior a 3 mEq/l. Las tres medidas proporcionan un aporte de calcio al organismo y aumentan su concentración en sangre, pero da la sensación que a la comunidad científica solo le preocupa el suplemento oral ya que es el único aporte de calcio que está sometido a control. Solamente el calcio absorbido de forma pasiva en el intestino es el que hipotéticamente puede provocar calcificaciones vasculares, y no lo hace el aumento de la absorción de calcio inducida por los análogos de la vitamina D o la carga de calcio transferida directamente a la sangre tras cada sesión de diálisis cuando se utiliza un baño con un contenido de calcio de 3 mEq/l, concentración considerada en general como la más recomendable en la Guía de la SEN. No existe ningún procedimiento sencillo y fiable que nos indique cual es el aporte de calcio proporcionado por cada uno de los procedimientos anteriores, ni qué parte de esa carga de calcio se deposita en el hueso o en tejidos extra óseos. La concentración de calcio en sangre no da la medida del balance de calcio, pero es el único parámetro que disponemos para ajuste de los distintos tratamientos. Y la experiencia cotidiana indica que la reducción de la ingesta oral de sales de calcio a las dosis recomendadas en las Guías Clínicas, en enfermos tratados o

no con calcio miméticos, debe contrarrestarse con la administración de análogos de la vitamina D o con una concentración de calcio en el baño de diálisis igual o superior a 3 mEq/l, si queremos prevenir la hipocalcemia y controlar la síntesis y secreción de PTH. ¿Son más tranquilizadoras estas medidas que el aumento de la dosis oral de una sal de calcio? ¿Es preferible mantener una concentración alta de PTH antes que aumentar el aporte de calcio? No debemos olvidar que hay estudios experimentales que sugieren que la vitamina D puede inducir "per se" calcificaciones vasculares ⁽³⁰⁾ ⁽³¹⁾, que se ha relacionado la progresión de las calcificaciones vasculares con el calcio transferido en cada sesión de hemodiálisis cuando se utiliza un baño con una concentración de calcio de 3 mEq/l, ⁽³²⁾ y que el hiperparatiroidismo también es uno de los factores implicados en el depósito de calcio en la pared del vaso, ⁽³³⁾.

En 1989 Slatopolsky, publicó que la administración de altas dosis de una sal alcalina de calcio asociada a una concentración de calcio en el baño de diálisis de 2.5 meq/l, sin análogos de la vitamina D, permite controlar en muchos enfermos las concentraciones séricas de fósforo y de PTH con poco riesgo de provocar hipercalcemia. Ésta es la pauta básica de tratamiento de las alteraciones del metabolismo fosfocálcico que seguimos en nuestra Unidad de Hemodiálisis desde 1993, con un aporte oral medio de calcio de 3,5 g/día, ⁽³⁴⁾. Si no conseguimos con la pauta previa un control adecuado de las concentraciones séricas de fósforo o de PTH, asociamos respectivamente otros quelantes de fósforo o un calcio mimético. Los análogos de la vitamina D quedan reservados al tercer escalón terapéutico tras el calcio mimético, en caso de hipocalcemia no controlable con suplementos orales de calcio o persistencia de hiperparatiroidismo con concentraciones de calcio y fósforo en rango normal. ⁽³⁴⁾

La práctica clínica indica que el control del hiperparatiroidismo secundario de la insuficiencia renal crónica exige un aporte de calcio con uno de los tres procedimientos indicados por David en 1977. Si se demostrara que el aporte de calcio es una de las causas de las calcificaciones vasculares, habría que determinar si este factor contribuye más al depósito de calcio en la pared vascular que el hiperparatiroidismo descontrolado, y habría que establecer

además cuál de las formas de administración de calcio es menos nociva: si los suplementos orales, el aumento de la absorción intestinal proporcionada por los análogos de la vitamina D o la transferencia de calcio directamente a la sangre en la sesión de diálisis. Mientras tanto, nosotros preferimos seguir utilizando la pauta propuesta por Slatopolsky hace 20 años. ⁽³⁴⁾

ALTERACIÓN ÓSEO-MINERAL ASOCIADA A LA ERC.

Esta expresión (en inglés CKD-MBD por «Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder») integra todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extra esqueléticas que ocurren como consecuencia de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC como una entidad sistémica.

Se manifiesta por una o por la combinación de las siguientes manifestaciones:

1. Anormalidades del calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D.
2. Alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto.

FISIOPATOLOGÍA.

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

Es conocido que moderados descensos del aclaramiento de creatinina (inferior a 70 ml/min aproximadamente) pueden provocar un aumento de la fosfatemia tras una sobrecarga de fósforo, junto con una potencial disminución de la calcemia, que pueden objetivarse de forma puntual y precoz en la evolución de la ERC, ⁽³⁵⁾.

El incremento de los valores séricos de fósforo ocurre en estadios 4 y 5 de ERC, si bien la retención de fósforo se produce más precozmente, no siendo detectada en las determinaciones séricas. Es posible que el aumento precoz de FGF-23 (*fibroblast growth factor-23*) en el plasma pueda ser un indicador de retención de fósforo, como también lo puede ser un aumento de la fracción excretada de fósforo urinario.

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

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

El déficit de síntesis de calcitriol disminuye la absorción intestinal de calcio. Este fenómeno ocurre precozmente ya en estadios 2 y 3 de ERC.

La retención de fósforo, junto con el déficit de calcitriol y la enfermedad renal *per se*, son también responsables de la resistencia esquelética a la acción de la PTH, ⁽³⁶⁾.

El incremento de los niveles de PTH se observa especialmente con filtrados glomerulares inferiores a 60 ml/min/1,73 m².

Junto con la retención de fósforo, déficit de calcitriol e hipocalcemia, en el establecimiento del hiperparatiroidismo secundario (HPT2), es posible que también puedan desempeñar un papel precoz, el aumento de FGF-23 y moléculas producidas por el propio tejido renal enfermo, o bien la disminución, falta de afinidad o infra regulación de receptores como la megalina u otros factores correguladores.

El propio déficit de 25(OH) D3 (falta de ingestión o exposición solar insuficiente), puede contribuir también en la ERC, al igual que en la población general, al desarrollo de HPT2 y enfermedad metabólica ósea, especialmente en estadios precoces, ⁽³⁷⁾.

En las glándulas paratiroides existen, al menos, dos receptores clásicos conocidos a través de los que se canalizan los efectos de las moléculas y hormonas que modulan tanto la síntesis y secreción de PTH como el tamaño glandular y que serán de gran importancia para valorar las alternativas terapéuticas frente al HPT2.

Estos dos receptores de las glándulas paratiroides son:

1. Receptor de vitamina D (VDR).

- a) La acción de la vitamina D sobre la PTH es mediada por este receptor, que es un receptor citosólico.
- b) Con la progresión de la ERC el número de VDR decrece, el propio estado urémico puede disminuir la estabilidad del ARNm VDR, produciendo un descenso en los niveles de proteína del receptor. Además, «toxinas urémicas» disminuyen el paso del complejo VDR-vitamina D al núcleo y su unión al elemento de respuesta del ADN, ⁽³⁸⁾.
- c) El déficit de VDR produce resistencia a la acción inhibitoria de la vitamina D sobre la síntesis de PTH.
- d) La hiperplasia de las glándulas paratiroides se acompaña de disminución en la densidad de VDR. En estados avanzados de hiperplasia, «hiperplasia nodular» la disminución de los VDR es muy marcada.

2. Receptor-sensor de calcio (CaR).

Situado en la superficie de las células paratiroides, detecta cambios mínimos en los niveles séricos de calcio.

Cuando el nivel de calcio sérico desciende, no hay suficiente calcio unido a los receptores del calcio y se deja de inhibir la secreción de PTH.

- a) Su déficit produce resistencia a la acción del Ca sobre la glándula paratiroidea.
- b) El desarrollo progresivo de hiperplasia paratiroidea secundaria a la ERC está asociado a una disminución de los receptores de calcio en las células paratiroides.

Recientemente se ha demostrado en la paratiroides la existencia del receptor para el FGF-23 (FGF-R) y su «correceptor», la proteína *Klotho*, permite al FGF-23 ejercer una acción inhibitoria sobre la glándula paratiroidea. En experimentos en animales urémicos y en muestras de paratiroides hiperplásicas de pacientes urémicos se ha evidenciado una disminución de los FGF-R y de *Klotho*, lo que conduce a una resistencia de las paratiroides hiperplásicas a la acción inhibitoria del FGF23.

EFFECTO DE MOLÉCULAS Y HORMONAS SOBRE LOS RECEPTORES.

- 1. El descenso del calcio extracelular es detectado por el receptor de calcio en la membrana plasmática estimulando la producción de PTH.

2. La retención de fósforo estimula la síntesis y secreción de PTH. Además, induce hiperplasia de las paratiroides que, del CaR y del VDR, que a su vez también favorece la síntesis y secreción de PTH.

3. La vitamina D actúa sobre el VDR suprimiendo la síntesis y secreción de PTH. Su déficit disminuye este efecto.

4. Un déficit de calcitriol provoca infra regulación de la expresión del ARNm de VDR. Igualmente, una disminución de calcio infra regula la expresión del CaR y del VDR.

Por el contrario, se sabe que el calcitriol es capaz de sobre regular su propio receptor en distintos tejidos. También se conoce que existen diferencias entre distintos análogos de la vitamina D (activadores selectivos de los receptores de vitamina D [AsVDR]) y también parece que los calcimiméticos podrían aumentar la expresión del receptor de vitamina D en la glándula paratiroides, ⁽³⁹⁾.

5. El calcitriol también puede aumentar la expresión del receptor de Ca. Este efecto se debilita cuando existe hipocalcemia y es más importante cuando los niveles de calcio son normales o altos, o cuando se administran calcimiméticos, ⁽⁴⁰⁾.

LESIONES ASOCIADAS.

Como consecuencia de estas alteraciones se producirá un daño en los tejidos diana. El esqueleto y el sistema cardiovascular son los tejidos principalmente afectados. Las calcificaciones de tejidos blandos y la calcifilaxis son también complicaciones de gran importancia, pues se asocian con un aumento importante de la morbimortalidad de los pacientes con ERC.

Las calcificaciones vasculares no se presentan como un proceso pasivo. Se ha observado que el incremento de los niveles de fósforo, calcio, los mediadores inflamatorios y la uremia *per se* favorecen la transformación de las células musculares lisas en células de estirpe osteogénica, que producen matriz colágena que posteriormente se mineraliza. La acidosis disminuye las calcificaciones, ⁽⁴¹⁾.

Otros procesos relacionados con la edad, como el incremento de fragilidad ósea, la debilidad muscular y propensión a las caídas o la enfermedad arteriosclerótica, no pueden considerarse asociados directamente a la ERC,

pero sí coexistir con ella. Más aún, influyen sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los efectos de la ERC sobre sus órganos diana.

Es probable que estos efectos deletéreos se deban a efectos que trascienden las alteraciones óseas. La hiperfosfatemia se ha asociado con aumento del grosor íntima-media, rigidez y calcificación vascular, hipertrofia miocárdica y mortalidad ⁽⁴²⁾, entre otras, además de con la progresión de la ERC. La hormona paratiroidea (PTH) se ha considerado clásicamente como una toxina urémica y se ha asociado con distintos efectos sistémicos. Más recientemente, ha adquirido importancia el déficit de vitamina D también frecuente en la población general, que se asocia a alteración inmunorregulación, respuesta inflamatoria, regulación de proliferación celular, secreción de insulina y producción de renina. Además, la 25(OH) D (calcidiol) tiene una acción directa sobre el metabolismo óseo y es sustrato para la generación de calcitriol.

Como consecuencia de estos efectos, las alteraciones del metabolismo mineral han demostrado, en la población urémica, ser predictoras independientes de mortalidad, especialmente de causa cardiovascular, ⁽⁴³⁾.

25-(OH)-VITAMINA D.

Es aconsejable la medición de niveles de vitamina D (calcidiol) para prevenir y tratar la frecuente insuficiencia o deficiencia.

Tradicionalmente se viene definiendo, tanto en población general como en afectados de ERC, a la «insuficiencia» de vitamina como valores séricos de calcidiol <30 ng/l y a la «deficiencia» como valores séricos <15 ng/l. No existe ningún estudio, en población general, que demuestre que valores superiores a 40 ng/ml tengan algún beneficio. Lo que sí está demostrado que valores superiores a 200 ng/ml son tóxicos, (2B), ⁽⁴⁴⁾.

Valores inferiores aconsejan, en pacientes con ERC, el aporte nutricional o suplementos de vitamina D nativa como los recomendados para la población general (2C).

Se desconoce la importancia relativa de la medición con los distintos *kits* disponibles en el mercado o el mejor momento del año para efectuar estas determinaciones.

Existe una tendencia creciente a su uso, desde la población general a los pacientes en programa de diálisis, por los potenciales efectos pleiotrópicos de

la vitamina D más allá del hueso, y la prevención de caídas, ⁽⁴⁵⁾. En estudios experimentales, la combinación de calcidiol con paricalcitol parece proporcionar los mejores resultados antiinflamatorios y antifibróticos, ⁽⁴⁶⁾.

Sin embargo, no se ha descrito mejoría de la supervivencia de pacientes en diálisis con el uso de formas nativas de la vitamina D, aunque sí distintos efectos pleiotrópicos.

Los valores séricos bajos de 25-OH-vitamina D se han relacionado con una mayor mortalidad en pacientes incidentes en hemodiálisis y se ha descrito que el uso de derivados activos de la vitamina D parece hacer desaparecer dicha asociación, ⁽⁴⁷⁾.

Una cuestión que aún no está resuelta es por qué los niveles de calcidiol son más bajos en el paciente con ERC que en la población general. Un estudio reciente muestra que la capacidad del hígado de producir 25 (OH) está disminuida en ratas urémicas y que la para tiroidectomía mejora la capacidad del hígado de producir 25(OH), ⁽⁴⁷⁾.

ANTECEDENTES DE ESTUDIOS REALIZADOS.

La mayoría de estudios se han enfocado a la mortalidad por enfermedad renal. En 2006, investigadores de la Universidad de Alberta, en Canadá, publicaron una revisión sistemática de la asociación entre ERC no dependiente de diálisis y riesgo de mortalidad (cardiovascular y de todas las causas). Elaboraron un meta análisis que incluyó 39 estudios de cohorte realizados entre 1969 y 2004 en los que se compararon la mortalidad entre pacientes con y sin deterioro crónico de la función renal. Con un total de 1, 371,990 personas seguidas por un tiempo promedio de 4.9 años, llegaron a las siguientes conclusiones: 1) el análisis de 16 estudios prospectivos encontró una relación exponencial entre la severidad de la disfunción renal y el riesgo de muerte por cualquier causa; 2) tomando como referencia a las personas con función renal normal con TFG de 100ml/min, el riesgo relativo de muerte asociada con una TFG de 80, 60 y 40ml/min fue de 1.9, 2.6 y 4.4, respectivamente; 3) el análisis de 14 estudios mostró un aumento del riesgo relativo de mortalidad cardiovascular asociado a ERC, que fue mayor en cohortes con pacientes más jóvenes; y 4) calcularon que en pacientes con un promedio de 50 años de edad el riesgo relativo es de 3.4 (IC 95%2.1-5.5), mientras que en pacientes con una media de 70 años el

riesgo relativo es de 1.5 (IC 95% 0.96-2.3). En conclusión, hay evidencia de que la ERC incrementa el riesgo de muerte por cualquier causa y específicamente por eventos cardiovasculares de manera significativa. No sólo el riesgo de muerte en general, sino el de hospitalización por cualquier causa y el de padecer eventos cardiovasculares se incrementa progresivamente conforme se agrava el deterioro de la función renal.

En otro estudio realizado durante un periodo de cuatro años, publicado en 2004, se estimó la TFG en más de un millón de adultos con ERC y se analizó la relación entre ésta y el riesgo de muerte, eventos cardiovasculares y hospitalización.

Los 1, 120,295 pacientes se siguieron durante un promedio de 2.84 años, la edad media fue de 52 años y 55% eran mujeres. El análisis se ajustó por diversos factores: edad, sexo, salario, educación, uso de diálisis, presencia o ausencia de historia previa de enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca crónica, EVC isquémico, ataque isquémico transitorio, enfermedad arterial periférica, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, cirrosis, enfermedad hepática crónica, enfermedad pulmonar crónica, proteinuria y antecedentes de hospitalización. Los resultados indicaron que a partir del estadio 2, conforme disminuye la TFG de 60ml/min/1.73m², el riesgo de muerte se incrementa progresivamente. En pacientes en estadio 3 con TFG de 45 a 59ml/min/1.73m² el riesgo de muerte es 1.2 veces mayor; sin embargo, aun en esta etapa, cuando la TFG es 30 a 44ml/min/1.73m², el riesgo de muerte es 1.8 veces mayor. En el estadio 4, los pacientes con una TFG estimada de 15 a 29ml/min/1.73m² tienen un riesgo 3.2 veces mayor, y 5.9 veces mayor con una TFG estimada menor a 15ml/min/1.73m² en el estadio 5. Es notorio el incremento exponencial en la mortalidad conforme disminuye la función renal.

Datos recientes indican que los pacientes con ERC tienen de 5 a 10 veces más probabilidad de morir que de progresar a la ERCT. Es especialmente evidente que uno de los grandes saltos en la mortalidad ocurre entre el estadio 3 y el 4. Keith *et al.* (Keith, Nichols, Guillon *et al.*, 2004) reportaron en 2004 una mortalidad a los 5 años de 24.3% y 45.7% en pacientes de estadio 3 y 4, respectivamente. Únicamente el 1.3% de los pacientes en estadio 3 progresaron hasta la ERCT durante un periodo de seguimiento de 5 años. Los

resultados de varios estudios indican que los pacientes en este estadio constituyen un grupo heterogéneo con distinta mortalidad, aunque de igual manera se sigue considerando que todos los pacientes en estadio 3 tienen mayor probabilidad de morir que de llegar a la etapa terminal.

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, para identificar los efectos provocados por la disminución del calcio en pacientes con insuficiencia renal crónica atendidos en la Unidad Renal “Contigo”.

En la Unidad Renal se cuenta con un total de 64 pacientes de los cuales se excluyeron 10 pacientes que no presentaron la información actualizada los mismos que no fueron de utilidad para el estudio además se excluyeron 4 pacientes fallecidos en el último año .Se demostró que el principal factor de riesgo es la Hipertensión Arterial con un 58% predominio el género masculino, se encontró además en el presente estudio que existe Hipocalcemia en un 51.2% que corresponde a 26 pacientes además efectos provocados por la disminución del calcio se dio en 42 pacientes que corresponde al 84% del total de la población, se hizo un cruce de variables obteniendo un Chi Cuadrado de 10.9.

Al estudio realizado con la PTH se pudo identificar que estudio se obtuvo que el 78% de la población presento valores $< 120\text{pg/ml}$ que se identificó en el mes de Octubre y el 32% presento valores $> 450\text{pg/ml}$ dando como resultado que la mayoría de los pacientes de la Unidad renal tienen predisposición al bajo remodelado óseo, luego tendrán alto remodelado óseo y finalizaran con osteodistrofia renal ⁽⁴⁸⁾.

El Grupo de Trabajo de la Guía K/DOQI referente al Metabolismo y Enfermedad del Hueso en la Insuficiencia Renal Crónica, se muestra partidario de la teoría del balance positivo de calcio y del control de su aporte oral para prevenir la retención del mismo. Las Recomendaciones de las Guías DOQI aconsejan reducir el aporte oral de calcio hasta un máximo de 2000 mg/día (500 mg/día como contenido de la dieta y 1500 mg/día como contenido en quelantes cálcicos de fósforo). Este mismo criterio es adoptado por las Guías de la Sociedad Española de Nefrología recientemente publicadas. En todas estas Guías Clínicas la indicación de la administración oral de sales de calcio

queda circunscrita a su acción quelante de fósforo y en ningún momento se considera su empleo como suplemento oral de calcio, ⁽⁴⁹⁾.

Hay que destacar que la limitación del aporte oral de calcio no es universalmente compartida y es motivo de controversia. Friedman y los nefrólogos de la escuela de Amiens consideran que las pruebas que relacionan los aportes orales de calcio con las calcificaciones vasculares son poco consistentes y defienden el uso de quelantes cálcicos en dosis superiores al límite aconsejado por las Guías, ⁽⁵⁰⁾ ⁽⁵¹⁾. Un estudio experimental reciente demuestra que los suplementos de carbonato cálcico no solo no aumentan sino que disminuyen las calcificaciones vasculares en un modelo de insuficiencia renal crónica inducida en ratones con deficiencia de apolipoproteína E, ⁽⁵¹⁾.

Independientemente de la controversia sobre el balance de calcio en la insuficiencia renal crónica y su posible influencia en la aparición de calcificaciones vasculares, el problema práctico reside en reconocer si es posible controlar el hiperparatiroidismo secundario sin administrar un aporte de calcio, tal como sugirió David hace más de 30 años. Habrá pocos enfermos dializados que no estén recibiendo suplementos orales de calcio, o análogos de la vitamina D o utilicen una concentración de calcio en la solución de diálisis igual o superior a 3 mEq/l.

Las tres medidas proporcionan un aporte de calcio al organismo y aumentan su concentración en sangre, pero da la sensación que a la comunidad científica solo le preocupa el suplemento oral ya que es el único aporte de calcio que está sometido a control. ¿Solamente el calcio absorbido de forma pasiva en el intestino es el que hipotéticamente puede provocar calcificaciones vasculares, y no lo hace el aumento de la absorción de calcio inducida por los análogos de la vitamina D o la carga de calcio transferida directamente a la sangre tras cada sesión de diálisis cuando se utiliza un baño con un contenido de calcio de 3 mEq/l, concentración considerada en general como la más recomendable en la Guía de la SEN. No existe ningún procedimiento sencillo y fiable que nos indique cual es el aporte de calcio proporcionado por cada uno de los procedimientos anteriores, ni qué parte de esa carga de calcio se deposita en el hueso o en tejidos extra óseos, ⁽⁵¹⁾.

La concentración de calcio en sangre no da la medida del balance de calcio, pero es el único parámetro que disponemos para ajuste de los distintos tratamientos. Y la experiencia cotidiana indica que la reducción de la ingesta oral de sales de calcio a las dosis recomendadas en las Guías Clínicas, en enfermos tratados o no con calcio miméticos, debe contrarrestarse con la administración de análogos de la vitamina D o con una concentración de calcio en el baño de diálisis igual o superior a 3 mEq/l, si queremos prevenir la hipocalcemia y controlar la síntesis y secreción de PTH. ¿Son más tranquilizadoras estas medidas que el aumento de la dosis oral de una sal de calcio? ¿Es preferible mantener una concentración alta de PTH antes que aumentar el aporte de calcio?

No debemos olvidar que hay estudios experimentales que sugieren que la vitamina D puede inducir "per se" calcificaciones vasculares, que se ha relacionado la progresión de las calcificaciones vasculares con el calcio transferido en cada sesión de hemodiálisis cuando se utiliza un baño con una concentración de calcio de 3 mEq/l y que el hiperparatiroidismo también es uno de los factores implicados en el depósito de calcio en la pared del vaso.

Los análogos de la vitamina D quedan reservados al tercer escalón terapéutico tras el calcio mimético, en caso de hipocalcemia no controlable con suplementos orales de calcio o persistencia de hiperparatiroidismo con concentraciones de calcio y fósforo en rango normal, ⁽⁵¹⁾.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México en el 2008, la insuficiencia renal ocupó el lugar número 11 como causa de mortalidad general, con 11 202 defunciones, el lugar número 9 como causa de mortalidad general en edad reproductiva en el mismo año, con 4 224 defunciones e igualmente en la edad pos productiva el 9º lugar con 6 629 defunciones ⁽¹¹⁾.

En el estado de Hidalgo, la insuficiencia renal crónica ocupó el sitio número 9 como causa de mortalidad general, con 277 defunciones, el 7º lugar como causa de mortalidad en edad reproductiva, con 111 defunciones y 10ª causa de mortalidad en edad pos productiva, con 151 defunciones ⁽¹¹⁾.

Como vemos la insuficiencia renal es un padecimiento muy importante como causa de mortalidad, fuente de múltiples complicaciones agudas y crónicas, que condicionan la misma, considerándose a la hipocalcemia como una complicación asociada que se relaciona con el metabolismo óseo- mineral y que conlleva ⁽⁵²⁾ manifestaciones clínicas neurológicas, pulmonares y cardiovasculares, con desarrollo de arritmias cardíacas que ponen en peligro la vida.

Conocer por tanto en qué paciente puede presentarse más frecuentemente la hipocalcemia era de suma importancia para su pronto reconocimiento y estudio, por lo que resultó interesante conocer la relación entre el estadio en que se encuentra la insuficiencia renal y la presencia de hipocalcemia, y por ello se planteó la siguiente pregunta:

¿Qué relación existe entre el estadio de insuficiencia renal crónica y la presencia de hipocalcemia en pacientes que se atienden en el servicio de consulta externa de nefrología y en hospitalización de medicina interna (nefrología) en el Hospital General de Pachuca?

III. OBJETIVOS.

Objetivo general:

Determinar la relación entre el estadio de insuficiencia renal crónica y la presencia de hipocalcemia en pacientes valorados en Hospital General de Pachuca.

Objetivos específicos:

Identificar los pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica en el Hospital General de Pachuca.

Identificar el estadio de acuerdo a clasificación de la NKF (National Kidney Foundation) de los pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica en el Hospital General de Pachuca.

Identificar la presencia o ausencia de hipocalcemia en pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica en el Hospital General de Pachuca.

Determinar el porcentaje de pacientes de acuerdo a su estadio en la clasificación de la NKF de insuficiencia renal crónica que presentan hipocalcemia en el Hospital General de Pachuca.

Identificar el sexo más afectado en pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica en el Hospital General de Pachuca.

Identificar el grupo etario más afectado en pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica en Hospital General de Pachuca.

IV. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES Y/O TÉRMINOS

Variable independiente: Pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica valorados en el Hospital General de Pachuca.

Variable dependiente: Presencia de hipocalcemia en pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica valorados en el Hospital General de Pachuca.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador	Dimensión
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento que ha vivido una persona hasta el momento actual	Años de vida referidos por el paciente y en base a la fecha de nacimiento del mismo, posterior a realizar cuestionamiento directo de manera verbal. Se registrará en la hoja de recolección de datos.	Cuantitativa continua	De Intervalo (años cumplidos)	Número de años cumplidos.	20-25 26-30 31-35 36-40 41-45 46-50 51-55 56-60 61-65 66-70 etc.
Género	Características biológicas que definen a un ser humano como un hombre o una mujer	Identificación del fenotipo de una persona que lo ubique como masculino o femenino. Se registrará en la hoja de recolección de datos.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Hombre Mujer	1. hombre 2. mujer
Insuficiencia renal crónica	Se define como una disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular o por un aclaramiento de creatinina estimados < 60	Estadios: 1: Daño renal con FG normal o elevado. 2: Daño	Cualitativa	Nominal	Estadio clasificado de 1 a 5.	Porcentaje de pacientes

	ml/min/1,73 m ² , o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses	renal con disminución leve del FG. 3: Disminución moderada del FG. 4: Disminución severa del FG. 5: Fallo renal				
Hipocalcemia	La hipocalcemia es un desequilibrio electrolítico con un nivel bajo de calcio en la sangre. El valor normal del calcio en los adultos es de 8.1- 10.6 mg/del.	Los niveles normales de calcio en sangre se mantienen a través de la acción de la hormona paratiroidea (HPT), los riñones y los intestinos. Si los resultados de los análisis de sangre muestran hipocalcemia, se observarán los niveles de. Si la albúmina es baja, el nivel de calcio debe ser corregido. El nivel de calcio corregido será mayor si la albúmina es baja. Calcio corregido = calcemia medida + 0.8 x (4 – albuminemia)	Cualitativa	Nominal	Presencia según estadio de la insuficiencia renal crónica.	Menor de 8.1 mg/dL

V. MATERIAL Y METODOS.

V.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio observacional, analítico, transversal.

V.2. LUGAR: El estudio se llevó a cabo en el Hospital General de Pachuca, en las áreas de consulta externa de nefrología y hospitalización del servicio de medicina interna (nefrología) con turno de atención mixto.

V.3. UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL:

Lugar: Áreas de consulta externa de nefrología y hospitalización del servicio de medicina interna (nefrología) del Hospital General de Pachuca.

Tiempo: 31 de Octubre de 2013 al 1º de Diciembre de 2013.

Persona: de cualquier sexo, entre 20 y 70 años de edad con diagnóstico de insuficiencia renal crónica.

V.4. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

El Hospital General de Pachuca tiene una población de enfermos renales del año anterior de 121.

Criterios de inclusión.

Pacientes del sexo masculino y femenino entre 20 y 70 años de edad, con diagnóstico de insuficiencia renal crónica, valorados en las áreas de consulta externa de nefrología y hospitalización del servicio de medicina interna (nefrología) del Hospital General de Pachuca del 31 de Octubre de 2013 al 1º de Diciembre de 2013 que contaron con los datos de laboratorio y peso en kg requeridos para la determinación de estadio de insuficiencia renal y/o presencia o ausencia de hipocalcemia.

Criterios de exclusión.

Pacientes entre 20 y 70 años de edad, con diagnóstico de insuficiencia renal crónica valorados en el Hospital General de Pachuca que se encontraban en tratamiento sustitutivo de la función renal o a quienes se les realizó trasplante renal.

Criterios de eliminación.

Pacientes entre 20 y 70 años de edad, con diagnóstico de insuficiencia renal crónica valorados en el Hospital General de Pachuca que no contaron con los datos de laboratorio y peso, o no se pudieron realizar para obtención de los mismos por cualquier circunstancia, lo cuales son requeridos para la determinación de estadio de insuficiencia renal y/o presencia o ausencia de hipocalcemia.

V.5. DETERMINACION DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y LA TECNICA DE MUESTREO.

5.1 Tamaño de la muestra: Todos los pacientes valorados en las áreas de consulta externa de nefrología y hospitalización del servicio de medicina interna (nefrología) del Hospital General de Pachuca del 31 de Octubre de 2013 al 1º de Diciembre de 2013.

5.2 Muestreo: Todos los pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica valorados en el Hospital General de Pachuca del 31 de Octubre de 2013 al 1º de Diciembre de 2013, calculándose muestra de 60 sujetos, utilizándose la siguiente fórmula para estudios transversales:

$$n = \frac{Z^2 * (P) (q)}{d^2}$$

Donde n igual a muestra, Z = 1.96 P = 0.05 q = 1-P, d = 4%

$$= \frac{3.8416 \times 0.05 \times .95}{0.04}$$

$$= \frac{.0096}{.0016}$$

$$= 60 \text{ sujetos.}$$

V.3. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.

Se estudiaron a todos los pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica (recordando que se define como una pérdida progresiva – por 3 meses o más- e irreversible de las funciones renales, cuyo grado de afección se determina con un filtrado glomerular menor) que fueron valorados en las áreas de consulta externa de nefrología y hospitalización de medicina interna (nefrología) del Hospital General de Pachuca, se obtuvo el aclaramiento de creatinina estimado por Cockcroft-Gault se aplicó la clasificación de la NKF para estadificar el grado de insuficiencia renal, así mismo se determinó la presencia o ausencia de hipocalcemia en cada paciente, con la determinación del calcio corregido. De acuerdo al análisis de los datos se observó que existe relación entre el estadio de insuficiencia renal crónica y la presencia de hipocalcemia, por medio de la determinación del porcentaje del total de pacientes en cada estadio de la insuficiencia renal crónica que presentó hipocalcemia.

V.4. ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.

Con base a las variables del estudio y previa codificación, se diseñó la base de datos en el paquete Excel para obtener las frecuencias, se elaboraron los cuadros de salida, así como los gráficos en función al tipo de escala y variable. Se calcularon las medidas de tendencia central y las de dispersión para las variables cuantitativas, y para las cualitativas se utilizaron cifras absolutas y porcentajes, pruebas de significación estadística como la χ^2 , OR (razón de momios) para medir la fuerza de asociación entre los pacientes con insuficiencia renal crónica ya estadificados en cada grado de insuficiencia renal y los niveles de calcio corregido, comparando y jerarquizando los resultados para su posterior interpretación clínica.

VI. HALLAZGOS.

CUADRO NO. 1

PACIENTES CON HIPOCALCEMIA EN CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO.

Grupos	Masculino	%	Femenino	%	Total	%
20-24	0	0.0	1	5.56	1	5.56
25-29	0	0.0	2	11.11	2	11.11
30-34	0	0.0	1	5.56	1	5.56
35-39	0	0.0	0	0.0	0	0.0
40-44	3	16.67	1	5.56	4	22.21
45-49	1	5.56	2	11.11	3	16.67
50-54	1	5.56	0	0.0	1	5.56
55-59	1	5.56	2	11.11	3	16.67
60-64	1	5.56	1	5.56	2	11.11
65-69	0	0.0	0	0.0	0	0.0
70 y más	1	5.56	0	0.0	1	5.56
Total	8	44.44	10	55.56	18	100.0

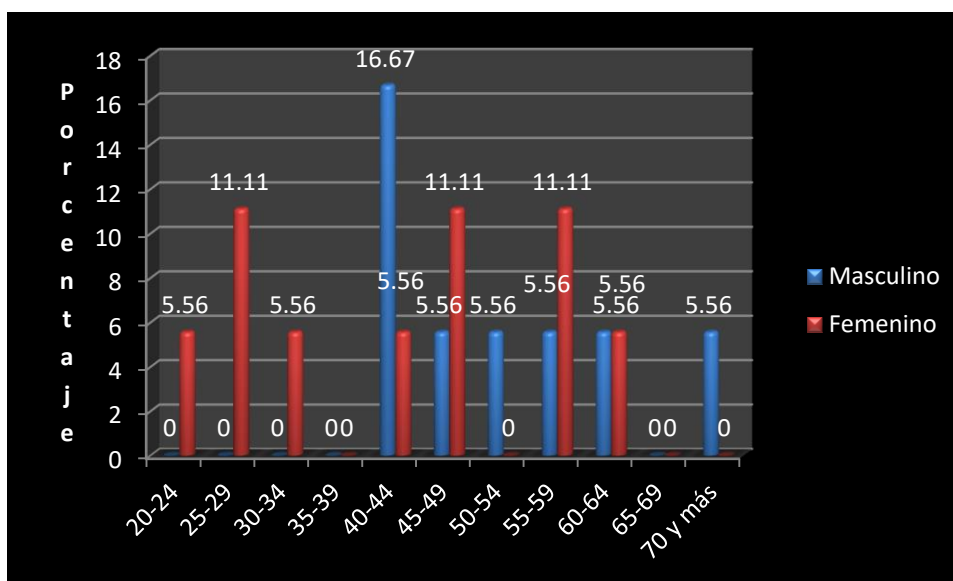
Fuente: Hoja de recolección de datos.

NOTA: Total de la muestra en consulta externa de nefrología = 50

Pacientes sin hipocalcemia = 32 (64.00 %); con hipocalcemia 18 (36.00 %).

De acuerdo a la presencia de hipocalcemia por grupos de edad, se presentaron en la consulta externa de nefrología en total 18 casos, representando el 36.00 % sobre el total de la muestra de 50 pacientes de ambos sexos; correspondiendo al sexo masculino, el 44.44 % de los casos detectados, y el 55.56 % para el sexo femenino. En los varones, el grupo de edad más afectado es el de 40-44 años de edad con el 16.67 % de los casos detectados; en las mujeres los grupos más afectados son: el de 25-29 (11.11 %), 45-49 (11.11 %), y el de 55-59 (11.11 %), (Cuadro no. 1).

PACIENTES CON HIPOCALCEMIA EN CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO.



Fuente: Cuadro no 1

CUADRO NO. 2

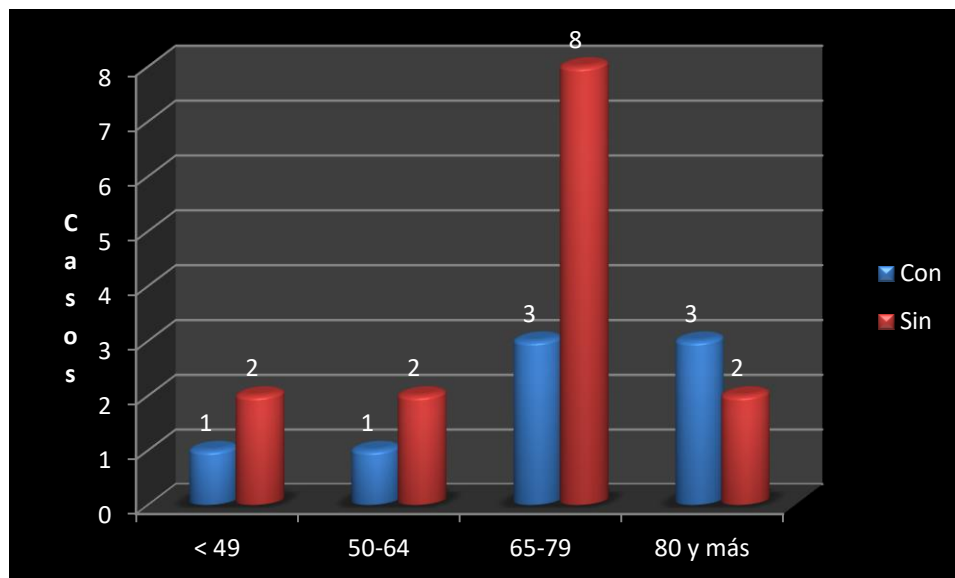
PACIENTES DEL SEXO MASCULINO CON Y SIN HIPOCALCEMIA EN CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA POR RANGOS DE PESO KGS.

Grupos	Con	Sin	Total
< 49	1	2	3
50-64	1	2	3
65-79	3	8	11
80 y más	3	2	5
Total	8	14	22

Fuente: Hoja de recolección de datos.

De la tabla se desprende que considerando el rango de peso en el que se registró la mayor frecuencia de casos de hipocalcemia en el sexo masculino, es el grupo dentro de los rangos de 65-79 kgs 3 casos (13.64 %), en relación al total de los 22 casos analizados, y 80 y más kgs 3 casos (13.64 %). Se aplicó la prueba de X2, resultando una $P < 0.60$, lo cual daría solo una confiabilidad del 40 % de que en efecto existe relación entre la presencia de hipocalcemia con el peso, afectándose más los varones de 65 y más kgs de peso; sin embargo es preferible utilizar solo la frecuencia en porcentajes, ya que los 8 casos registrados con hipocalcemia en la consulta externa de nefrología, representan el 36.36 % de la muestra de 22 varones analizados, (Cuadro no. 2).

PACIENTES DEL SEXO MASCULINO CON Y SIN HIPOCALCEMIA EN CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA POR RANGOS DE PESO KGS



Fuente: Cuadro no 2

CUADRO NO. 3

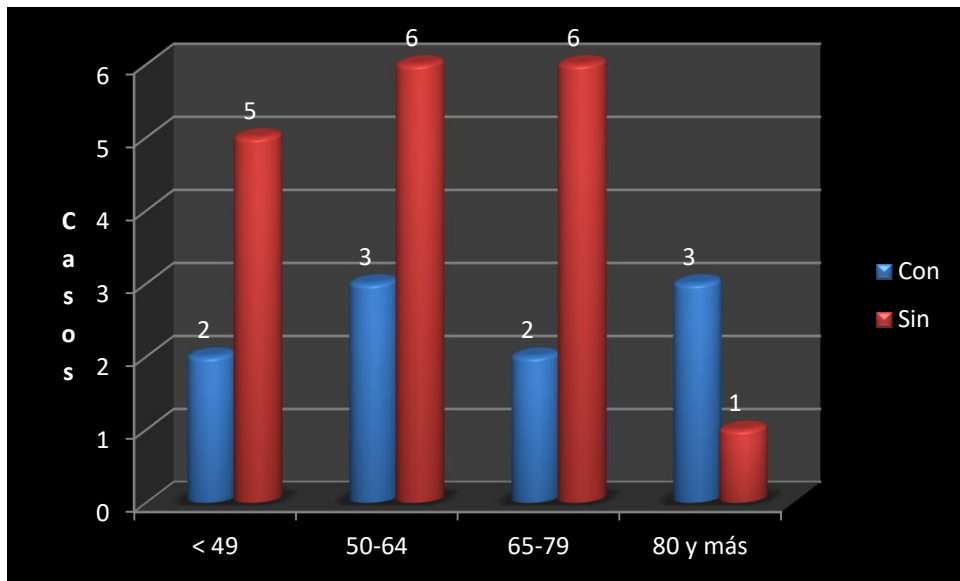
PACIENTES DEL SEXO FEMENINO CON Y SIN HIPOCALCEMIA EN CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA POR RANGOS DE PESO KGS.

Grupos	Con	Sin	Total
< 49	2	5	7
50-64	3	6	9
65-79	2	6	8
80 y más	3	1	4
Total	10	18	28

Fuente: Hoja de recolección de datos.

De la tabla se desprende que considerando el rango de peso en el que se registró la mayor frecuencia de casos de hipocalcemia en el sexo femenino, es el grupo dentro de los rangos de 50-64 kgs 3 casos (10.71 %), en relación al total de los 28 casos analizados, y 80 y más kgs 3 casos (10.71 %). Se aplicó la prueba de X², resultando una $P < 0.40$, lo cual daría solo una confiabilidad del 60 % de que en efecto existe relación entre la presencia de hipocalcemia con el peso; sin embargo es preferible utilizar solo la frecuencia en porcentajes, ya que los 10 casos registrados con hipocalcemia en la consulta externa de nefrología, representan el 35.71 % de la muestra de 28 mujeres analizadas, (Cuadro no. 3).

PACIENTES DEL SEXO FEMENINO CON Y SIN HIPOCALCEMIA EN CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA POR RANGOS DE PESO KGS.



Fuente: Cuadro no 3

CUADRO NO. 4

PACIENTES CON HIPOCALCEMIA EN HOSPITALIZACIÓN DE NEFROLOGÍA POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO.

Grupos	Masculino	%	Femenino	%	Total	%
20-24						
25-29						
30-34			1	10.00	1	10.00
35-39						
40-44						
45-49						
50-54						
55-59						
60-64						
65-69			1	10.00	1	10.00
70 y más						
Total	0	0.0	2	20.00	2	20.00

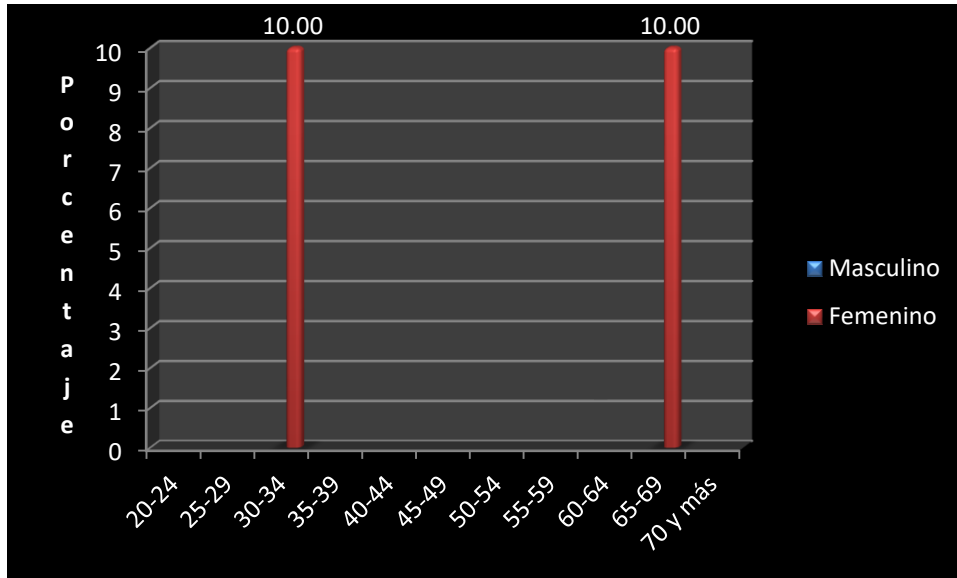
Fuente: Hoja de recolección de datos.

NOTA: Total de la muestra en hospitalización nefrología = 10

Pacientes sin hipocalcemia = 8 (80.00 %); con hipocalcemia 2 (20.00 %).

Dada la frecuencia observada de tan solo 2 casos de hipocalcemia detectados en el sexo femenino en hospitalización de nefrología, 1 caso de 66 años de edad, y 1 caso de 34 años de edad el porcentaje es del 20.00 %, ya que se analizaron 10 casos en total, en el sexo masculino no se registró ningún caso, (Cuadro no 4).

PACIENTES CON HIPOCALCEMIA EN HOSPITALIZACIÓN DE NEFROLOGÍA POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO.



Fuente: Cuadro no 4

CUADRO NO. 5

PACIENTES CON HIPOCALCEMIA EN HOSPITALIZACIÓN DE NEFROLOGÍA POR GRUPOS DE PESO KGS Y SEXO.

Grupos	Masculino	%	Femenino	%	Total	%
40-44			1	10.00	1	10.00
45-49			1	10.00	1	10.00
50-54						
55-59						
60-64						
65-69						
70-74						
75-79						
80-84						
85-89						
90 y más						
Total	0	0.0	2	20.00	2	20.00

Fuente: Hoja de recolección de datos.

NOTA: Total de la muestra en consulta externa de nefrología = 50

Pacientes sin hipocalcemia = 8 (80.00 %); con hipocalcemia 2 (20.00 %).

Dada la frecuencia observada de tan solo 2 casos de hipocalcemia detectados en el sexo femenino en hospitalización de nefrología, 1 caso de 40 kgs de peso, y 1 caso de 45 kgs de peso, el porcentaje es del 20.00 %, ya que se analizaron 10 casos en total, en el sexo masculino no se registró ningún caso, (Cuadro no 5).

CUADRO NO. 6

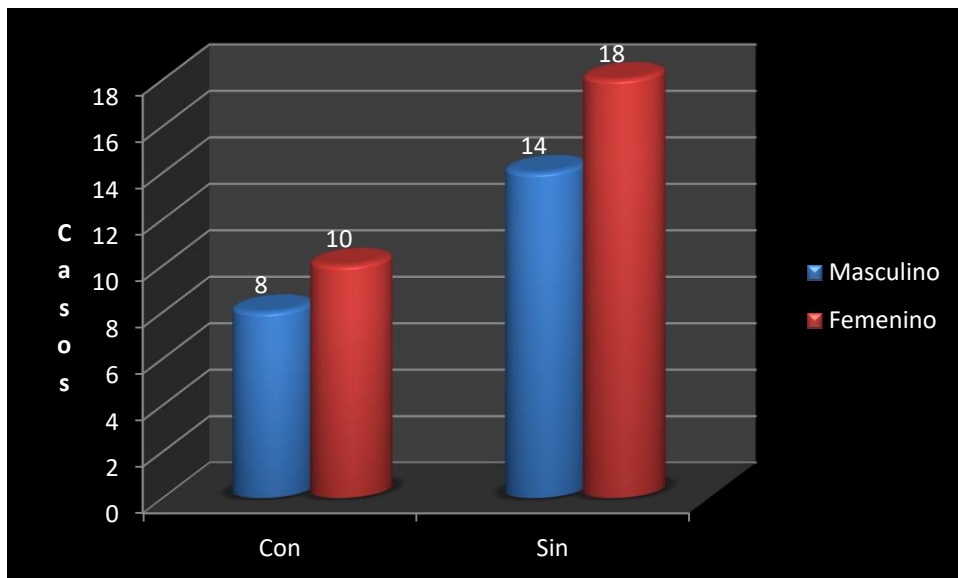
PACIENTES CON Y SIN HIPOCALCEMIA EN CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA POR SEXO.

Sexo	Con	Sin	Total
Masculino	8	14	22
Femenino	10	18	28
Total	18	32	50

Fuente: Hoja de recolección de datos.

El sexo más afectado por la presencia de hipocalcemia es el femenino, al registrar 10 de los 18 casos (55.56 %) que se presentaron de un total de 50 pacientes que integraron la muestra en la consulta externa de nefrología, en el sexo masculino se registraron 8 casos con hipocalcemia (44.44 %). Se aplicó una prueba X2 siendo el resultado “estadísticamente no significativo”; sin embargo, los porcentajes indican un mayor riesgo en las mujeres, (Cuadro no 6).

PACIENTES CON Y SIN HIPOCALCEMIA EN CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA POR SEXO.



Fuente: Cuadro no 6

CUADRO NO. 7

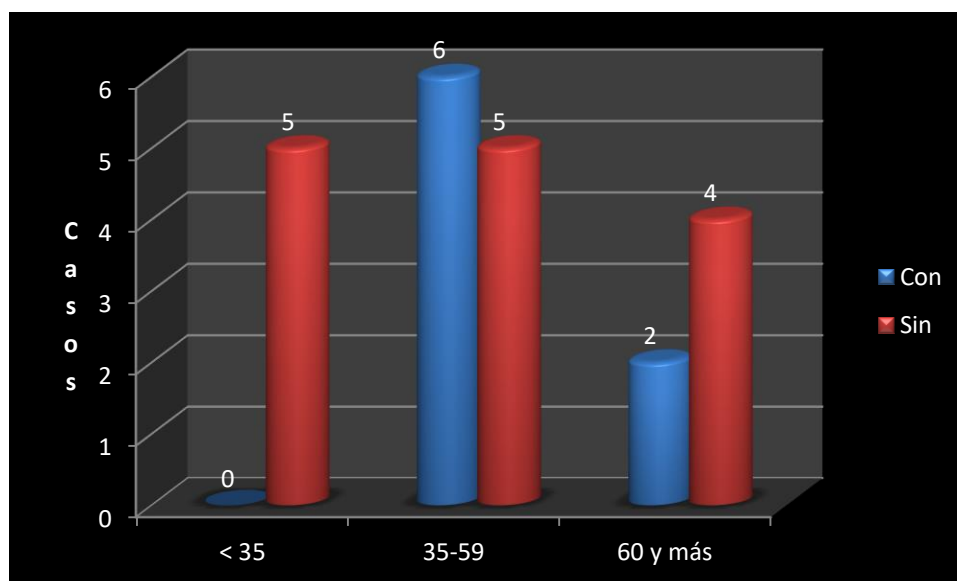
PACIENTES DEL SEXO MASCULINO CON Y SIN HIPOCALCEMIA EN CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA POR RANGOS DE EDAD.

Rango	Con	Sin	Total
< 35	0	5	5
35-59	6	5	11
60 y más	2	4	6
Total	8	14	22

Fuente: Hoja de recolección de datos.

De la tabla se desprende que considerando el rango de edad en el que se registró la mayor frecuencia de casos de hipocalcemia en el sexo masculino, es el grupo dentro del rango de 35-59 años de edad 6 casos (27.27 %), en relación al total de los 22 casos analizados, y 60 y más años de edad 2 casos (9.09 %). Se aplicó la prueba de X2, resultando una $P < 0.10$, lo cual daría una confiabilidad del 90 % de que en efecto existe relación entre la presencia de hipocalcemia con la edad; sin embargo es necesario considerar el porcentaje que fue del 36.36 % en relación a los 22 casos que integraron la muestra de la consulta externa de nefrología, (Cuadro no. 7).

PACIENTES DEL SEXO MASCULINO CON Y SIN HIPOCALCEMIA EN CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA POR RANGOS DE EDAD.



Fuente: Cuadro no 7

CUADRO NO. 8

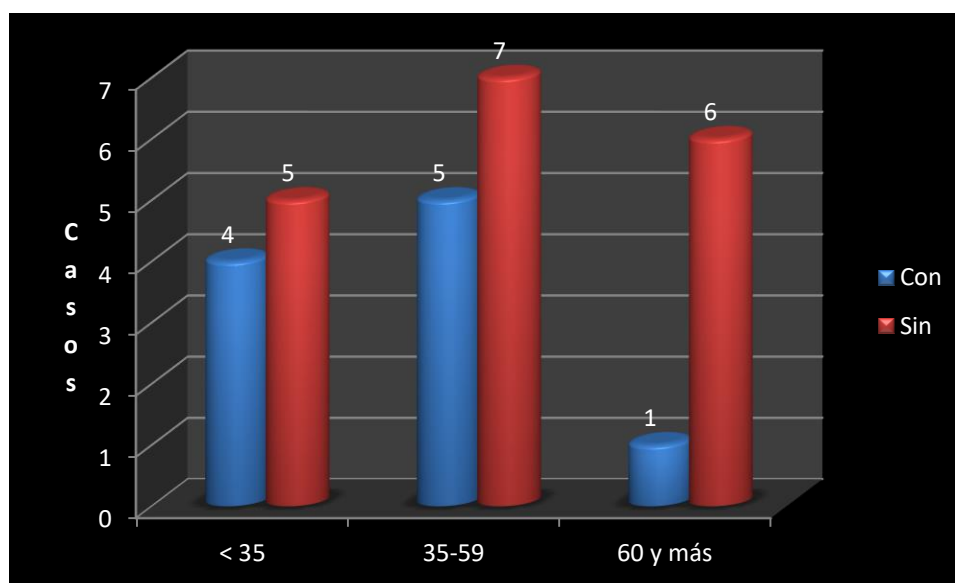
PACIENTES DEL SEXO FEMENINO CON Y SIN HIPOCALCEMIA EN CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA POR RANGOS DE EDAD.

Rango	Con	Sin	Total
< 35	4	5	9
35-59	5	7	12
60 y más	1	6	7
Total	10	18	28

Fuente: Hoja de recolección de datos.

De la tabla se desprende que considerando el rango de edad en el que se registró la mayor frecuencia de casos de hipocalcemia en el sexo femenino, es el grupo dentro del rango de 35-59 años de edad 5 casos (17.86 %), en relación al total de los 28 casos analizados, y < de 35 años de edad 4 casos (14.29 %). Se aplicó la prueba de X^2 , resultando una $P < 0.10$, lo cual daría una confiabilidad del 90 % de que en efecto existe relación entre la presencia de hipocalcemia con la edad; sin embargo es necesario considerar el porcentaje que fue del 35.71 % en relación a los 28 casos que integraron la muestra de la consulta externa de nefrología, (Cuadro no. 8).

PACIENTES DEL SEXO FEMENINO CON Y SIN HIPOCALCEMIA EN CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA POR RANGOS DE EDAD.



Fuente: Cuadro no 8

CUADRO NO. 9

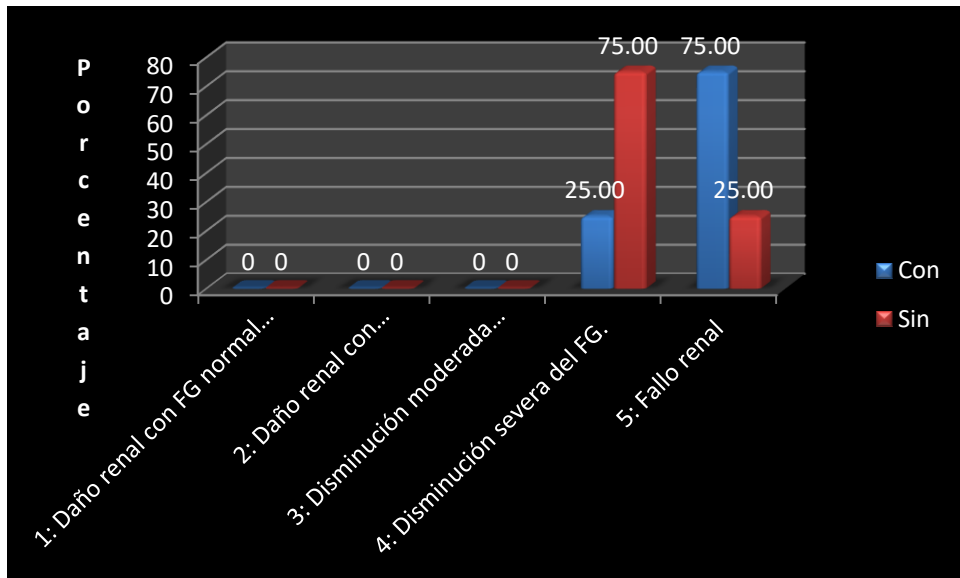
PACIENTES DEL SEXO MASCULINO CON Y SIN HIPOCALCEMIA EN CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA SEGÚN ESTADIO DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

Estadio	Con	Sin	Total
1: Daño renal con FG normal o elevado.	0	0	0
2: Daño renal con disminución leve del FG.	0	0	0
3: Disminución moderada del FG.	0	5	5
4: Disminución severa del FG.	2	4	6
5: Fallo renal	6	5	11
Total	8	14	22

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Por la fórmula de Cockcroft de la insuficiencia renal crónica como una disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular o por un aclaramiento de creatinina estimados $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses. Al respecto y de acuerdo a la clasificación por estadios, el fallo renal representó el 75.00 % en relación a los 8 casos que se registraron de hipocalcemia en el sexo masculino, en segundo lugar la disminución severa del filtrado glomerular, significando el 25.00 % sobre los 8 casos que se registraron con hipocalcemia, (Cuadro no 9).

PACIENTES DEL SEXO MASCULINO CON Y SIN HIPOCALCEMIA EN CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA SEGÚN ESTADIO DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.



Fuente: Cuadro no 9

CUADRO NO. 10

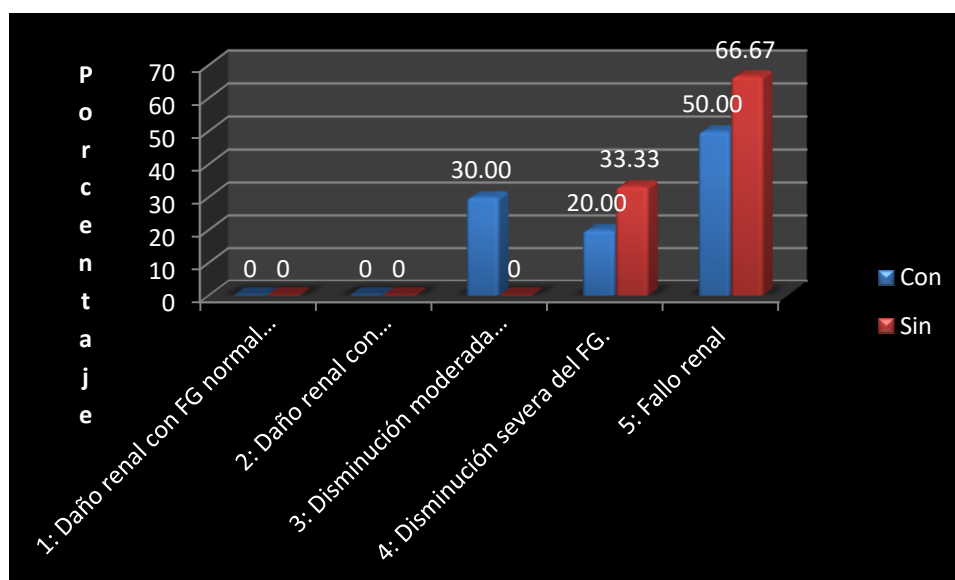
PACIENTES DEL SEXO FEMENINO CON Y SIN HIPOCALCEMIA EN CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA SEGÚN ESTADIO DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

Estadio	Con	Sin	Total
1: Daño renal con FG normal o elevado.	0	0	0
2: Daño renal con disminución leve del FG.	0	0	0
3: Disminución moderada del FG.	3	0	3
4: Disminución severa del FG.	2	6	8
5: Fallo renal	5	12	17
Total	10	18	28

Fuente: Hoja de recolección de datos.

Por la fórmula de Cockcroft de la insuficiencia renal crónica como una disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular o por un aclaramiento de creatinina estimados $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses. Al respecto y de acuerdo a la clasificación por estadios, el fallo renal representó el 50.00 % en relación a los 10 casos que se registraron de hipocalcemia en el sexo femenino, en segundo lugar la Disminución severa del FG, significando el 20.00 % sobre los 10 casos que se registraron con hipocalcemia, (Cuadro no 10).

PACIENTES DEL SEXO FEMENINO CON Y SIN HIPOCALCEMIA EN CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA SEGÚN ESTADIO DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.



Fuente: Cuadro no 10

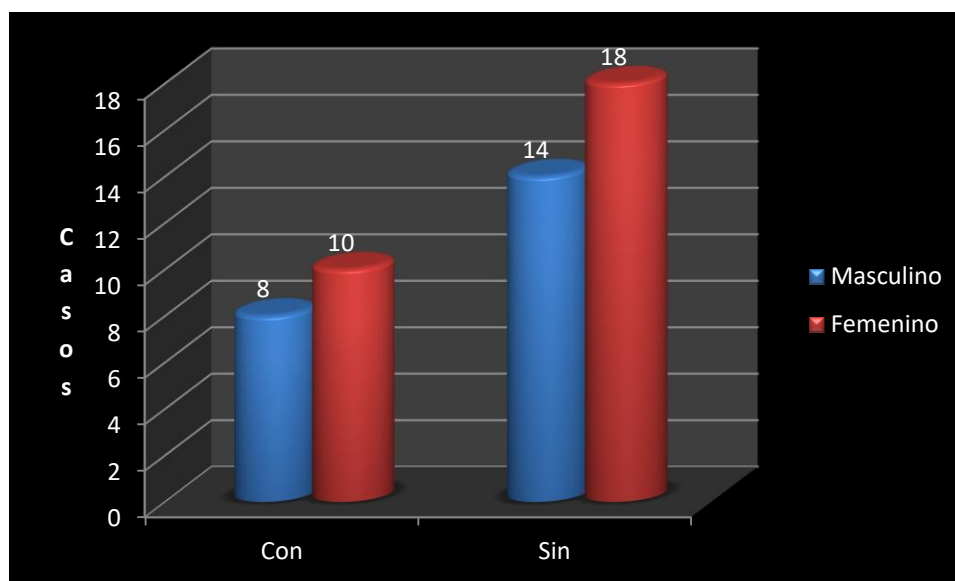
CUADRO NO. 11

PACIENTES CON Y SIN HIPOCALCEMIA EN CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA POR SEXO.

Sexo	Con	Sin	Total
Masculino	8	14	22
Femenino	10	18	28
Total	18	32	50

Fuente: Hoja de recolección de datos.

PACIENTES CON Y SIN HIPOCALCEMIA EN CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA POR SEXO.



Fuente: Cuadro no 11

CUADRO NO. 12

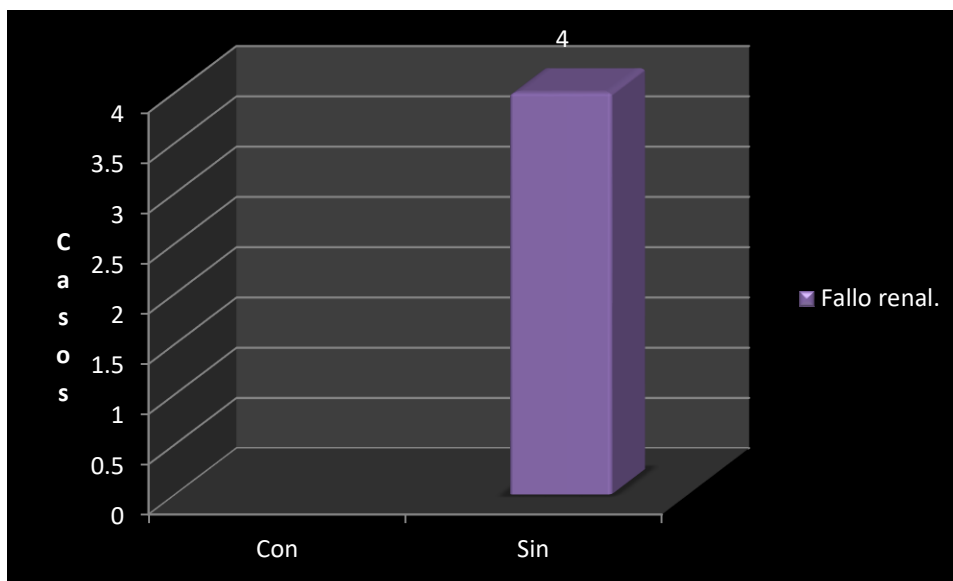
PACIENTES DEL SEXO MASCULINO CON Y SIN HIPOCALCEMIA EN HOSPITALIZACIÓN DE NEFROLOGÍA SEGÚN ESTADIO DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

Estadio	Con	Sin	Total
5. Fallo renal.		4	4
Total		4	4

Fuente: Hoja de recolección de datos.

En hospitalización de nefrología, solo se presentaron 4 casos del sexo masculino en el estadio de daño renal con filtrado glomerular normal o elevado; que sobre los 10 analizados en total representan el 40.00 %; los 4 casos fueron sin hipocalcemia, (Cuadro no 12).

PACIENTES DEL SEXO MASCULINO CON Y SIN HIPOCALCEMIA EN HOSPITALIZACIÓN DE NEFROLOGÍA SEGÚN ESTADIO DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.



Fuente: Cuadro no 12

CUADRO NO. 13

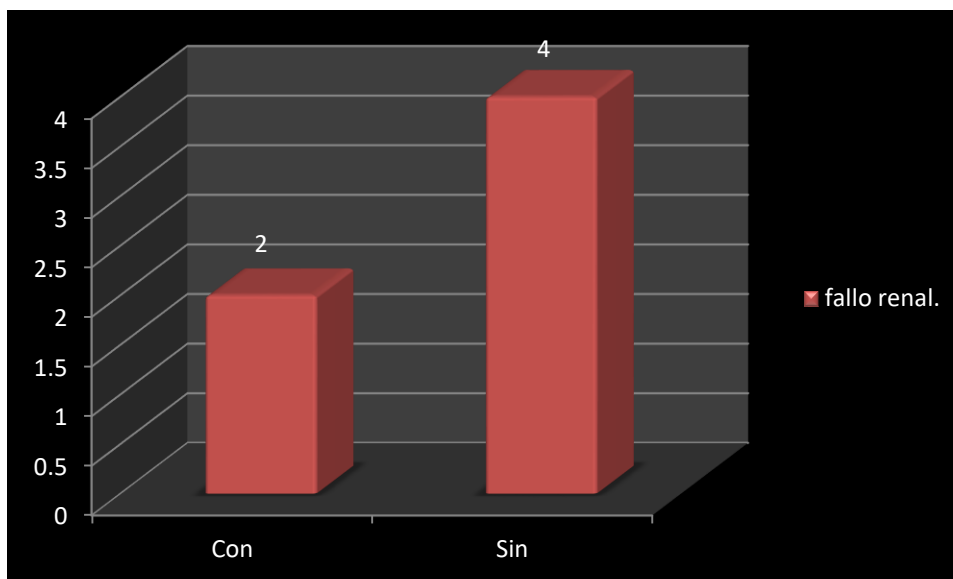
PACIENTES DEL SEXO FEMENINO CON Y SIN HIPOCALCEMIA EN HOSPITALIZACIÓN DE NEFROLOGÍA SEGÚN ESTADIO DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

Estadio	Con	Sin	Total
5: fallo renal.	2	4	6
Total	2	4	6

Fuente: Hoja de recolección de datos.

En hospitalización de nefrología, solo se presentaron 2 casos en el estadio de fallo renal; que sobre los 10 analizados en total representan el 20.00 %; los 2 casos fueron con hipocalcemia, (Cuadro no 13).

PACIENTES DEL SEXO FEMENINO CON Y SIN HIPOCALCEMIA EN HOSPITALIZACIÓN DE NEFROLOGÍA SEGÚN ESTADIO DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.



Fuente: Cuadro no 13

CUADRO NO. 14

PACIENTES CON HIPOCALCEMIA EN HOSPITALIZACIÓN DE NEFROLOGÍA POR EDAD Y SEXO.

Edad	Femenino
34	1
66	1
Total	2

Fuente: Hoja de recolección de datos.

NOTA: Total de la muestra en hospitalización de nefrología = 10

Pacientes sin hipocalcemia = 8 (80.00 %); con hipocalcemia 2 del sexo femenino (20.00 %), con edades de 34 y 66 años.

CUADRO NO. 15

PACIENTES CON HIPOCALCEMIA EN CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA SEGÚN ETIOLOGÍA PROBABLE Y SEXO.

Etiología	Masculino	%	Femenino	%	Total	%
Hipertensión arterial	1	5.56	0	0.0	1	5.56
Diabetes mellitus 2	5	27.78	7	38.89	12	66.67
Poliquistosis renal	0	0.0	1	5.56	1	5.56
Hipoplasia renal	1	5.56	2	11.11	3	16.67
En estudio	1	5.56	0	0.0	1	5.56
TOTAL	8	44.44	10	55.56	18	100.0

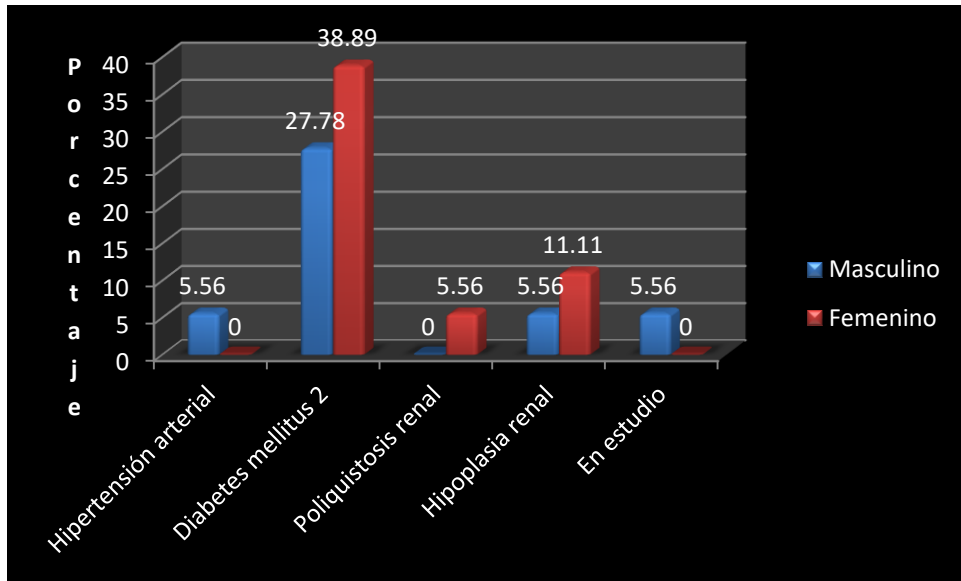
Fuente: Hoja de recolección de datos.

NOTA: Total de la muestra en consulta externa de nefrología = 50

Pacientes sin hipocalcemia = 32 (64.00 %); con hipocalcemia 18 (36.00 %).

De los 18 casos con presencia de hipocalcemia en pacientes atendidos en la consulta externa de nefrología, se detectó, de acuerdo al registro de la etiología en el expediente clínico que la principal es la diabetes mellitus 2, la cual afecta al 66.67 % de los pacientes con hipocalcemia, en segundo lugar se tiene a la hipoplasia renal significando el 16.67 % sobre los 18 casos detectados con hipocalcemia, y en tercer lugar se encuentran la hipertensión arterial y la poliquistosis renal representando el 5.56 %, (Cuadro no 15).

PACIENTES CON HIPOCALCEMIA EN CONSULTA EXTERNA DE NEFROLOGÍA SEGÚN ETIOLOGÍA PROBABLE Y SEXO.



Fuente: Cuadro no 15

CUADRO NO. 16

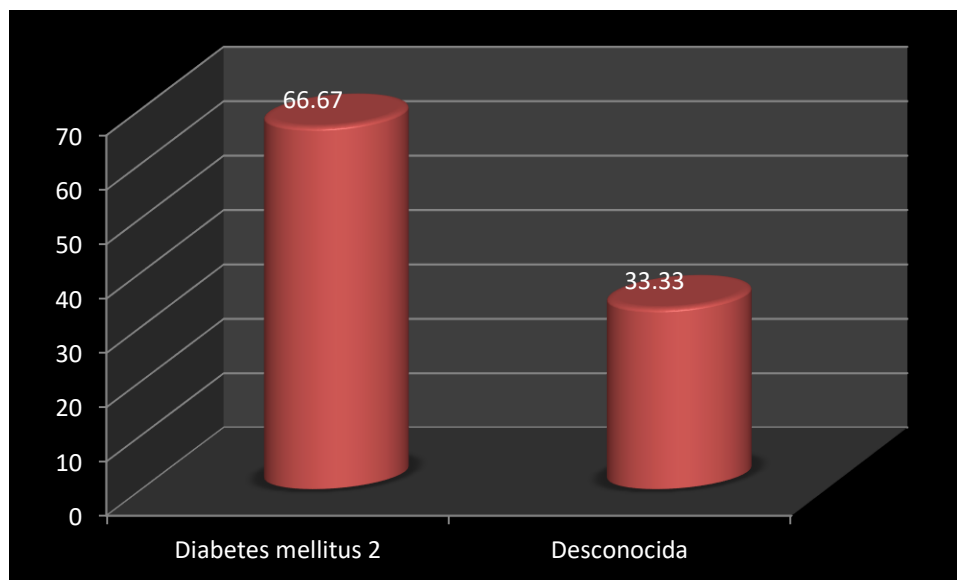
PACIENTES DEL SEXO FEMENINO CON HIPOCALCEMIA EN HOSPITALIZACIÓN DE NEFROLOGÍA SEGÚN ETIOLOGÍA PROBABLE.

Etiología	Femenino	%
Diabetes mellitus 2	1	66.67
Desconocida	1	33.33
Total	2	10.0

Fuente: Hoja de recolección de datos.

En hospitalización, la etiología registrada en el expediente para los 2 casos del sexo femenino con hipocalcemia fue la diabetes mellitus, (Cuadro no. 16).

PACIENTES DEL SEXO FEMENINO CON HIPOCALCEMIA EN HOSPITALIZACIÓN DE NEFROLOGÍA SEGÚN TILOGÍA PROBABLE



Fuente: Cuadro no 16

VII. DISCUSIÓN.

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, para identificar la relación entre el estadio de insuficiencia renal crónica y la presencia de hipocalcemia en pacientes valorados en el Hospital General de Pachuca.

La muestra estudiada constó de 50 pacientes atendidos en la consulta externa de nefrología, y 10 pacientes atendidos en hospitalización de nefrología.

En la investigación, el sexo femenino registró un predominio sobre el masculino; De acuerdo a la presencia de hipocalcemia por grupos de edad, se presentaron en la consulta externa de nefrología en total 18 casos, representando el 36.00 % sobre el total de la muestra de 50 pacientes de ambos sexos; correspondiendo al sexo masculino, el 44.44 % de los casos detectados, y el 55.56 % para el sexo femenino. En los varones, el grupo de edad más afectado es el de 40-44 años de edad con el 16.67 % de los casos detectados; en las mujeres los grupos más afectados son: el de 25-29 (11.11 %), 45-49 (11.11 %), y el de 55-59 (11.11 %), por otra parte, se detectó hipocalcemia relacionada con el peso kgs obteniéndose una mayor frecuencia de casos masculino, es el grupo dentro de los rangos de 65-79 kgs 3 casos (13.64 %), en relación al total de los 22 casos analizados, y 80 y más kgs 3 casos (13.64 %).

Se aplicó la prueba de X^2 , resultando una $P < 0.60$, lo cual daría solo una confiabilidad del 40 % de que en efecto existe relación entre la presencia de hipocalcemia con el peso, afectándose más los varones de 65 y más kgs de peso; sin embargo es preferible utilizar solo la frecuencia en porcentajes, ya que los 8 casos registrados con hipocalcemia en la consulta externa de nefrología, representaron el 36.36 % de la muestra de 22 varones analizados; en el sexo femenino, es el grupo dentro de los rangos de 50-64 kgs 3 casos (10.71 %), en relación al total de los 28 casos analizados, y 80 y más kgs 3 casos (10.71 %). Se aplicó la prueba de X^2 , resultando una $P < 0.40$, lo cual daría solo una confiabilidad del 60 % de que en efecto existe relación entre la presencia de hipocalcemia con el peso; sin embargo es preferible utilizar solo la

frecuencia en porcentajes, ya que los 10 casos registrados con hipocalcemia en la consulta externa de nefrología, representaron el 35.71 % de la muestra de 28 mujeres analizadas.

Tanto en la consulta externa como en hospitalización de nefrología, el sexo más afectado es el femenino, y la prevalencia general es del 36.00 % en la consulta externa, y del 20.00 % en hospitalización, al registrar 10 de los 18 casos (55.56 %) que se presentaron de un total de 50 pacientes que integraron la muestra en la consulta externa de nefrología, en el sexo masculino se registraron 8 casos con hipocalcemia (44.44 %). Se aplicó una prueba X² siendo el resultado “estadísticamente no significativo”; sin embargo, los porcentajes indican un mayor riesgo en las mujeres.

El rango de edad en el que se registró la mayor frecuencia de casos de hipocalcemia en el sexo masculino, es el grupo dentro del rango de 35-59 años de edad con 6 casos (27.27 %), en relación al total de los 22 casos analizados, y 60 y más años de edad 2 casos (9.09 %). Se aplicó la prueba de X², resultando una $P < 0.10$, lo cual daría una confiabilidad del 90 % de que en efecto existe relación entre la presencia de hipocalcemia con la edad; sin embargo es necesario considerar el porcentaje que fue del 36.36 % en relación a los 22 casos de varones que integraron la muestra de la consulta externa de nefrología, y 10 casos en mujeres lo que arrojó el 55.56 %.

Por la fórmula de Cockcroft de la insuficiencia renal crónica como una disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular o por un aclaramiento de creatinina estimados < 60 ml/min/1,73 m², o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses. Al respecto y de acuerdo a la clasificación por estadios, el fallo renal representó el 75.00 % en relación a los 8 casos que se registraron de hipocalcemia en el sexo masculino, en segundo lugar Disminución severa del FG, significando el 25.00 % sobre los 8 casos que se registraron con hipocalcemia; en las mujeres prevalecieron, el fallo renal representando el 50.00 % en relación a los 10 casos que se registraron de hipocalcemia en el sexo femenino, en segundo

lugar Disminución severa del FG, significando el 30.00 % sobre los 10 casos que se registraron con hipocalcemia.

En hospitalización de nefrología, solo se presentaron 4 casos en varones, todos sin hipocalcemia en el estadio de fallo renal; que sobre los 10 analizados en total representaron el 40.00 %; En hospitalización de nefrología, solo se presentaron 2 casos en el estadio de fallo renal en mujeres; que sobre los 10 analizados en total representan el 20.00 %; los 2 casos fueron con hipocalcemia.

De los 18 casos con presencia de hipocalcemia en pacientes atendidos en la consulta externa de nefrología, se detectó, de acuerdo al registro de la etiología en el expediente clínico que la principal es la nefropatía diabética, la cual afecta al 66 % de los pacientes con hipocalcemia, en segundo lugar se tiene a la hipoplasia renal significando el 16.67 % sobre los 18 casos detectados con hipocalcemia, y en tercer lugar se encuentran la hipertensión arterial, poliquistosis renal y nefropatía en estudio representando cada una el 5.56 %. En hospitalización, los dos casos registrados con hipocalcemia fueron del sexo femenino, siendo la etiología diabetes mellitus y desconocida en cada caso.

VIII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Se determinó, con diferentes probabilidades la relación entre el estadio de insuficiencia renal crónica y la presencia de hipocalcemia en pacientes valorados en la consulta externa de nefrología, y en hospitalización del mismo servicio en el Hospital General de Pachuca. Se obtuvieron las frecuencias de hipocalcemia relacionada con la insuficiencia renal crónica y conforme a la clasificación de la NKF (National Kidney Foundation); por otra parte, se identificó con varias relaciones entre las variables y con la aplicación de pruebas de “significación estadística” la presencia e incluso la ausencia de hipocalcemia. Se determinó el porcentaje de pacientes de acuerdo a su estadio en la clasificación de la NKF de insuficiencia renal crónica que presentaron hipocalcemia. Se identificó el sexo más afectado, así como los grupos etarios más afectados.

Todos los pacientes estudiados, tanto los que acudieron a consulta externa de nefrología como los que fueron hospitalizados en el servicio de medicina interna en el área de nefrología pertenecieron a estadios avanzados, la mayoría estadio 5, seguido por estadio 4 y estadio 3, sin ningún reporte de estadio 1 ni estadio 2. Se recomienda mayor énfasis en el envío temprano a consulta nefrológica para informar y convencer a los pacientes y familiares de la importancia del inicio oportuno de tratamiento sustitutivo de la función renal para evitar complicaciones que pongan en riesgo la vida del paciente.

Sin lugar a dudas el sexo más afectado fue el femenino, siendo este además en el que más se presentó hipocalcemia, por lo que se recomienda mayor detenimiento en estos pacientes, solicitando entre otros estudios electrolitos séricos y electrocardiograma, ante el riesgo del desarrollo de hipotensión con decremento en la contractilidad cardíaca y prolongación del intervalo Q-T a nivel electrocardiográfico, factores que favorecen arritmias cardíacas y pueden involucrarse en el mayor riesgo de mortalidad.

El estadio de insuficiencia renal crónica que más presentó hipocalcemia fue el 5, tanto en pacientes hospitalizados como en la consulta externa de nefrología, ocupando en sexo masculino el segundo lugar el estadio 4 y en mujeres el estadio 3.

La etiología mas frecuente fue diabetes mellitus tipo 2, seguido por hipoplasia renal, HAS y poliquistosis renal, por lo que se recomienda mayor prevención en su desarrollo y tratamiento más riguroso de la misma desde su diagnóstico.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Bright R. Cases and observation, illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. Guy's Hospital Reports, Londres, 1836; 1:338-400.
2. Program. Premier Congrès International de Nephrology (International Congress of Nephrology). Geneve (Suisse) 1er Sep 1960, Evian (Haute-Savoie) France, 2, 3, 4et 8, September. ISN Archives, 1960.
3. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39(Supple 1):S1-266.
4. Levin A, Hemmelgarn B, Culeton B, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. CMAJ 2008; 179: 1154-62.
5. Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Álvarez Guisasola F, et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. Nefrología 2008; 28(3) 273-82.
6. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. J Am Soc Nephrol 2007; 18:2749-57.
7. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002; 39(2) Supl1:S1-266.
8. Berthoux F, Jones E, Gellert R, Mendel S, Saker L, Briggs D. Epidemiological data of treated end-stage renal failure in the European Union (EU) during the year 1995: report of the European Renal Association Registry and the National Registries. Nephrol Dial Transplant. 1999; 14(10):2332-42.
9. McDonald SP, Russ GR, Kerr PG, Collins JF. ESRD in Australia and New Zealand at the end of the millennium: a report from the ANZDATA registry. Am J Kidney Dis. 2002; 40(6):1122-31.
10. Excerpts from the United States Renal Data Systems 2002 annual report: Atlas of end-stage renal disease in the United States. Am J Kidney Dis. 2003; 41(4) Supl2: v-254.

11. INEGI/Secretaría de Salud. DGIS. 2008. Elaborado de la base de datos de defunciones 2008 y CONAPO 2006. Proyecciones de Población de México 2005-2050.
12. Xue JL, Ma JZ, Louis TA, Collins AJ. Forecast of the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2010. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12(12): 2753-8.
13. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, et al. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32:992-9.
14. Nissenson AR, Pereira BJ, Collins AJ, Steinberg EP. Prevalence and characteristics of individuals with chronic kidney disease in a large health maintenance organization. *Am J Kidney Dis.* 2001; 37: 1177-83.
15. Eschbach JW. Anemia in chronic renal failure. En: Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology.* 2nd ed. London: Mosby; 2003. p. 905-12.
16. González E, Martin KJ. Bone and mineral metabolism in chronic renal failure. En: Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive clinical nephrology.* 2nd ed. London: Mosby; 2004. p. 878-85.
17. Documento de Consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Nefrología,* 2002; 22(6):521-530.
- 18.-Avioli LV, Teitelbaum SL: The renal osteodystrophies. En *the Kidney.* Brenner BM, Rector FC (editors). W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1976, pp 1542-1591. editors). W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1976, pp 1542-1591.
- 19.-David DS: Mineral and Bone Homeostasis in Renal Failure: Pathophysiology and Management. En: *Calcium Metabolism in Renal Failure and Nephrolithiasis.* David DS (editor). John Wiley & Sons, Inc, New York, 1977, pp1-76.
- 20.-Henrich WL: Pathogenesis of renal osteodystrophy. *Up To Date* 2008.

- 21.-Goto S, Komaba H, Fukagawa M: Pathophysiology of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease: preclinical and clinical basis for parathyroid intervention. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 1 (Supple 3): iii2 – iii8.
- 22.-Moe SM, Chertow GM: The case against calcium-based phosphate binders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 697-703.
- 23.-K/DOQI, NFK: Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl 3): S1-S201.
- 24.-Guías SEN: 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* 2008; 28 (Supl 1): 1-22.
- 25.- Lorenzo Sellares V, Torregrosa V: Alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica estadios III, IV y V (no en diálisis). En Guía SEN de Enfermedad Renal Crónica Avanzada y Pre-diálisis. *Nefrología* 2008; 28 (Supl 3): 67-78.
- 26.-Friedman EA: Calcium-based phosphate binders are appropriate in chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 704-709.
- 27.-Shahapuni I, Mansour J, Harbouche L, Maouad B, Benyahia M, Rahmouni K, Oprisiu R, Bonne JF, Monge M, El Esper N, Presne C, Moriniere P, Choukroun G, Fournier A: How do calcimimetics fit into the management of parathyroid hormone, calcium, and phosphate disturbances in dialysis patients? *Seminars in Dialysis* 2005; 18: 226-238.
- 28.-Phan O, Ivanovski O, Nikoloy IG, Joki N, Maizel J, Louvet L, Chasseraud M, Nguyen-Khoa T, Lacour B, Drüeke TB, Massy ZA: Effect of oral calcium carbonate on aortic calcification in apolipoprotein E-deficient (apo E -/-) mice with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 82-90.
- 29.-Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation* 1998; 98: 1302-1306.
- 30.-Henley C, Colloton M, Cattley RC, Shatzen E, Towler DA, Lacey D, Martin D: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 but not cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) treatment mediates aortic calcification in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1370-1377.

- 31.-Yamada K, Fujimoto S, Nishiura R, Komatsu H, Tatsumoto M, Sato Y, Hara S, Hisanaga S, Ochiai H, Nakao H, Eto T: Risk factors of the progression of abdominal aortic calcification in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2032-2037.
32. - Moe SM, Chen NX: Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 213-216.
- 33.-Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K, Giles K, Fryer P, Finch J, Windus D, Delmez: Long-term effects of calcium carbonate and 2.5 mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int* 1989; 36:897-903.
- 34.-Teruel JL, Tenorio MT, Rodríguez JR, Marcén R, Orofino L, Rivera M, Ortuño J: Treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialyzed patients with high-dose calcium carbonate without vitamin D3. *Am J Nephrol* 1999; 19: 428- 432.
35. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;421-201.
36. Llach F, Bover J. Renal Osteodystrophies. En: Brenner BM (ed.). *The Kidney* (6th ed.). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000; 2103-186.
37. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(Supl 3): 22-8.
38. Hsu CH, Patel SR. Uremic toxins and vitamin D metabolism. *Kidney Int* 1997; 62:s65-8.
39. Rodriguez ME, et al. The calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. *Am J Renal Physiol* 2007; 292:390-5.
40. Carrillo-López N, Álvarez-Hernández D, González-Suárez I, et al. Simultaneous changes in the calcium-sensing receptor and the vitamin D receptor under the influence of calcium and calcitriol. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (11): 3479-84.
41. Mendoza FJ, López I, Montes de Oca A, et al. Metabolic acidosis inhibits soft tissue calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2008;73(4):407-14.
42. Qunibi WY. Consequences of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 2004; 90:S8-S12.

43. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc.Nephrol* 2001; 12:2131-8.
44. Gómez Alonso C, Naves Díaz ML, Fernández Martín JL, et al. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: The importance of 25-hydroxy vitamin D cut-off levels. *Kidney Int* 2003; 63 (suppl 85):S44-S48.
45. Autier P, et al. Vitamin D supplementation and Total Mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Int Med* 2007; 167(16):1730-7.
46. Dusso A, Arcidiacono MV, Yang J, et al. Vitamin D inhibition of TACE and prevention of renal osteodystrophy and cardiovascular mortality. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 121(1-2): 193-8.
47. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72(8):1004-13.
48. Tapia Ávila, M V; "Efectos colaterales por la disminución del calcio en pacientes con insuficiencia renal crónica", Universidad técnica de Ambato, Ecuador, 2012; pp.87-135
49. Kumar, MBBS, MD, FRC Path, V.; Abul K. Abbas, MBBS, Nelson Fausto, MD and Jon Aster, MD (2009). «Cap. 11 Hypertensive vascular disease». En Saunders(Elsevier).Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (8th edición).
50. http://www.soatecuador.info/documentos/Ley_Organica_Ecuador.pdf
51. <http://www.hoy.com.ec/noticias-ecuador/todos-son-donantes-con-nueva-ley-452000.html>
52. Joy MS, Karagiannis PC, Peyerl FW. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. *J. Manag. Care Pharm.* 2007; 13:397–411.