



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
CIUDAD HOSPITALARIA “DR. ENRIQUE TEJERA”**

**FOSFATASA ALCALINA COMO MARCADOR DE RIESGO DE
OSTEODISTROFIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA CIUDAD HOSPITALARIA “DR. ENRIQUE TEJERA”
AGOSTO 2016 – MARZO 2017**

Autor: Andreina. D Olmedillo. R.

Valencia, Octubre 2017



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA"**

**FOSFATASA ALCALINA COMO MARCADOR DE RIESGO DE
OSTEODISTROFIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA"
AGOSTO 2016 – MARZO 2017**

**Autor: Andreina. D. Olmedillo. R
Tutor: Dra. Francis Scovino**

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO QUE SE PRESENTA COMO
REQUISITO PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA**

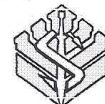
Valencia, Octubre 2017

Universidad de Carabobo



Valencia – Venezuela

Facultad de Ciencias de la Salud



Dirección de Asuntos Estudiantiles
Sede Carabobo

ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

FOSFATASA ALCALINA COMO MARCADOR DE RIESGO DE OSTEODISTROFIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA CIUDAD HOSPITALARIA «DR. ENRIQUE TEJERA» AGOSTO 2016 – MARZO 2017

Presentado para optar al grado de **Especialista en Medicina Interna** por el (la) aspirante:

OLMEDILLO R., ANDREINA DEL C.
C.I. V – 20082389

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a): Francis Scovino C.I. 9826222, decidimos que el mismo está **APROBADO**.

Acta que se expide en valencia, en fecha: **19/10/2017**

Francis Scovino
Prof. Francis Scovino (Pdte)
C.I. 9826222
Fecha 19/10/2017

Haydeé Oliveros
Prof. Haydeé Oliveros
C.I. 3085988
Fecha 19-10-2017



Luis Pérez Carreño
Prof. Luis Pérez Carreño
C.I. 15.72224
Fecha 19/10/17

TG: 38-17

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a Dios por ser mi guía, estar siempre para mí en todo momento, por darme la fortaleza, misericordia para seguir adelante con esta carrera.

A mi familia en especial a mis padres por apoyarme siempre, por los valores que me han inculcado y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación, mis pilares fundamentales, motivos de lucha para seguir en este largo camino, a mi novio acompañante de vida, por ayudarme, comprenderme y brindarme todas las herramientas posibles para alcanzar esta meta.

A Todos mis compañeros, profesores y pacientes de los servicios de Medicina interna y de la Emergencia, por haber contribuido en mi formación como profesional.

.

ÍNDICE GENERAL

	pp
Índice de Cuadros.....	v
Resumen.....	vi
Abstract.....	vii
Introducción.....	1
Objetivos.....	7
Metodología.....	9
Resultados.....	11
Discusión.....	13
Conclusiones.....	15
Recomendaciones.....	16
Referencias Bibliográficas.....	17
Anexos.....	20

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1: Distribución de pacientes con Enfermedad Renal Crónica distribuidos según edad y sexo.....	22
Cuadro 2 Distribución según tiempo con el diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica, grado y patología asociada.....	23
Cuadro 3: Distribución de niveles de fosfatasa alcalina según grado de la ERC, presencia de diabetes y de hipertensión.....	24
Cuadro 4: Distribución según alteraciones en radiografías de pelvis y tipo de tratamiento de sustitución renal.....	25
Cuadro 5: Distribución de niveles de fosfatasa alcalina según el sexo, la presencia de calcificaciones vasculares a través de radiografía de pelvis.....	26

**FOSFATASA ALCALINA COMO MARCADOR DE RIESGO DE
OSTEODISTROFIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA CIUDAD HOSPITALARIA “DR. ENRIQUE TEJERA”
AGOSTO 2016 – MARZO 2017**

Autor: Andreina Olmedillo

Año: 2017

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad Renal crónica (ERC) constituye un problema de salud pública a nivel mundial, siendo prevalente, con incidencia creciente, alto costo y mal pronóstico, no solo es la instauración de la enfermedad sino las alteraciones multisistémicas especialmente a nivel del componente óseo u osteodistrofia renal, desde hace varios años se han utilizado marcadores de recambio óseo como lo es la Fosfatasa Alcalina como marcador de riesgo de alteración del metabolismo óseo sobretodo en pacientes en ERC. **Objetivo General:** Determinar los valores de la fosfatasa alcalina como marcador de riesgo de Osteodistrofia Renal en pacientes con ERC que ingresan al Servicio de Medicina Interna de la Emergencia de Adultos de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique tejera” durante el período comprendido entre Agosto de 2016 y Marzo de 2017. **Metodología:** Se realizó un estudio de campo, descriptivo, correlacional y de corte transversal, la muestra fue no probabilística e intencionada, integrada por 40 pacientes con ERC grado G4 o G5, se incluyeron variables como edad, sexo, tiempo de enfermedad renal y comorbilidades. **Resultados:** 65% eran del sexo masculino, la patología asociada más frecuente fue la diabetes mellitus con 32,5%, Los valores de fosfatasa alcalina tuvieron una mediana de 246 U/L con valor máximo de 2287 U/L, el 62,5% refirieron como síntoma dolor óseo, las alteraciones radiológicas más frecuente fueron las calcificaciones vasculares. **Conclusión:** Se concluye que en pacientes con ERC la medición de fosfatasa alcalina total puede ser una alternativa para determinar el compromiso óseo, siendo un recurso asequible para los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Fosfatasa alcalina, osteodistrofia renal, enfermedad renal crónica.

**ALKALINE PHOSPHATASE AS A RISK MARKER OF OSTEODISTROFIA
IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE HOSPITALITY CITY
"DR. ENRIQUE TEJERA "AUGUST 2016 - MARCH 2017**

Autor: Andreina Olmedillo

Year: 2017

ABSTRACT

Introduction: Chronic Kidney Disease (CKD) is a worldwide public health problem. It is prevalent, with an increasing incidence, high cost and poor prognosis. It is not only the onset of the disease but also the multisystem alterations, especially at the level of the bone component Or renal osteodystrophy, markers of bone turnover have been used for several years, such as Alkaline Phosphatase as a marker of risk of alteration of bone metabolism, especially in patients with CKD. **Objective:** To determine the values of alkaline phosphatase as a marker of risk of renal osteodystrophy in patients with CKD who enter the Internal Medicine Emergency Service of the Hospital "Dr. Enrique tejera "during the period between August 2016 and March 2017. **Methodology:** A descriptive, correlational and cross-sectional field study was conducted, the sample was non-probabilistic and intentional, composed of 40 patients with CKP grade G4 or G5, variables such as age, sex, time of renal disease and comorbidities were included. **Results:** 65% were male; the most common associated condition was diabetes mellitus with 32.5%. Alkaline phosphatase values had a median of 246 U / L with a maximum value of 2287 UI/L, 62.5% Referred as bone pain symptom, the most frequent radiological alterations were vascular calcifications. **Conclusion:** It is concluded that in patients with CKD the measurement of total alkaline phosphatase may be an alternative to determine bone compromise, being an affordable resource for patients.

KEY WORDS: Alkaline phosphatase, renal osteodystrophy, chronic kidney disease.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal crónica (ERC) constituye un problema de salud pública a nivel mundial que impacta en forma muy significativa a la persona afectada, su familia, la sociedad y los servicios de salud, siendo prevalente, con incidencia creciente, alto costo y mal pronóstico, se calcula que por cada millón de habitantes aproximadamente 300 pacientes llegan a recibir diálisis¹. La Organización Mundial de Salud (OMS) la define como una epidemia, entre 10 y 20 % de la población la padece en cualquier etapa evolutiva siendo el resultado final de toda una gama de nefropatías que provocan la pérdida gradual, progresiva e irreversible de todas las funciones renales y dependiendo de la edad, género, presencia o no de comorbilidad y el tratamiento instaurado será su evolución y pronóstico².

La ERC se define como aquellas alteraciones de la estructura o de la función del riñón que duran al menos 3 meses y que tuvieran implicaciones para la salud. Clásicamente se ha utilizado una clasificación en grados de ERC basada en el valor del Filtrado Glomerular (FG). De acuerdo con el FG calculado o estimado con las diversas fórmulas, se clasificaba la ERC en los siguientes grados: G1 (>90), G2 (60-89), G3A (45-59), G3B (30-44), G4 (29-15), G5 (<15)³.

La progresión y la evolución de la ERC es muy variable entre los sujetos que la padecen. Al no disponer de evidencias suficientes para definir e identificar a aquellos que van a tener una progresión rápida, la recomendación es evaluar simultánea y sistemáticamente el FG estimado y la albuminuria. Tanto la reducción del FG como el grado de albuminuria condicionan el pronóstico, ejerciendo, además, un efecto sinérgico⁴. La progresión de la ERC se define por un descenso sostenido del FG > 5 ml/min/1,73 m² al año o por el cambio de grado. En caso de progresión, se procurará identificar factores de progresión como etiología de la ERC, edad, sexo, raza, tabaco, obesidad,

HTA, hiperglucemia, dislipidemia, enfermedad cardiovascular previa y exposición a agentes nefrotóxicos, y se tratarán aquellos modificables⁵⁻⁶.

Así mismo no sólo es la instauración de la enfermedad sino las alteraciones multisistémicas sobre todo a nivel del componente óseo u osteodistrofia renal, que afecta el recambio, mineralización y volumen óseo, estado patológico conocido como desorden mineral óseo. De este modo, enfermedad renal crónica y metabolismo óseo, se define como un trastorno sistémico del metabolismo mineral debido a que la ERC se pone de manifiesto por una o por la combinación de alteraciones en el metabolismo del calcio (Ca), fósforo (P), parathormona (PTHrP) y vitamina D; anormalidades en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento lineal o fortaleza ósea y calcificaciones vasculares u otros tejidos blandos⁷.

El hueso es una forma de tejido conectivo especializado con funciones especialmente de sostén. Básicamente el hueso está compuesto por una matriz colágena extracelular sometida a un proceso de mineralización; y células específicas en su interior y superficie. Existen 3 tipos de células: Osteoblastos, osteocitos y osteoclastos; los osteoblastos son células uninucleadas que derivan de las células madre pluripotenciales presentes en periostio y médula ósea, sintetizan inicialmente colágena y producen Fosfatasa Alcalina y osteocalcina, osteoclastos y osteocitos. Los osteoclastos son células grandes, multinucleadas cuya función principal es disolver el mineral y degradar la matriz ósea⁸.

La resorción ósea es una de las manifestaciones de los trastornos de la mineralización y el metabolismo óseo asociados a la ERC que aparece más precozmente, y refleja un aumento de la actividad de los osteoclastos en el tejido óseo originando distintas manifestaciones radiológicas. Por otro lado se pueden presentar calcificaciones de los tejidos blandos que se atribuyen a la elevación del producto calcio-fósforo extracelular, secundario a los efectos del hiperparatiroidismo junto con la administración de calcio y vitamina D exógenos en el contexto de un hueso adinámico. Hay cinco localizaciones

habituales: oculares, arteriales, cartilaginosas, periarticulares y viscerales, siendo las arteriales, las cartilaginosas y las periarticulares visibles radiográficamente. Las calcificaciones arteriales se detectan como imágenes radiopacas cilíndricas alargadas tipo «tubería»⁹.

Las alteraciones en el metabolismo óseo-mineral pueden comenzar en los grados iniciales de la ERC y aumentan a medida que la enfermedad empeora. Estos cambios se agrupan bajo la denominación de alteraciones del metabolismo óseo-mineral e incluyen la ODR y las calcificaciones extraesqueléticas (vasculares) relacionadas. La ODR incluye a su vez la osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo), la osteomalacia y la enfermedad ósea adinámica. Se aconseja evaluar al menos una vez al año los niveles de calcio, fósforo, Fosfatasa Alcalina, paratohormona intacta (PTHi) y vitamina D (25 OH D3) séricos en pacientes con FG estimado $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (grados 3b a 5)¹⁰, ya que el incremento del fosforo ocurre a partir de estos grados siendo responsable de la resistencia esquelética a la acción de la PTH.

La ODR se aplica en sentido genérico a todas las variedades de enfermedades esqueléticas que aparecen como consecuencia de la ERC y del tratamiento sustitutivo de la función renal, bien sea la diálisis o el trasplante. Por ello, la ODR puede considerarse el paradigma de las enfermedades metabólicas óseas, ya que en ella pueden ocurrir, en grado variable, todas las lesiones óseas de origen metabólico¹¹.

La Fundación Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) define a la Osteodistrofia Renal (ODR) como las alteraciones del metabolismo óseomineral de los pacientes con ERC, alterando la morfología y arquitectura ósea, provocando graves complicaciones como fracturas, deformidades óseas hasta llegar a la discapacidad funcional, esto implica que el paciente también puede verse afectado en el aspecto psicosocial, situación que al momento desconocemos. La importancia de este carácter sistémico radica en que, en su conjunto, estas alteraciones están estrechamente asociadas con fracturas y parecen contribuir de modo importante al incremento desproporcionado del

riesgo cardiovascular y la mortalidad global que tienen los pacientes con ERC en relación con la población general.

Las anormalidades metabólicas como hipocalcemia, hiperfosfatemia y alteraciones de la vitamina D, representan los primeros indicadores para el diagnóstico de ERC y desorden mineral óseo, sin embargo se desconoce a nivel nacional la prevalencia de ODR, se estima que a nivel internacional estaría entre 24,4 y 55,3%, estando la mayoría de dichos pacientes en hemodiálisis. Con respecto a su clasificación, la variedad más frecuente es la ODR de alto recambio, conformada por los subgrupos: osteítis fibrosa y enfermedad moderada¹.

Fisiopatológicamente las diferentes alteraciones metabólicas relacionadas con el desarrollo de ODR son secundarias a la pérdida progresiva de masa y función renal, que favorece la retención de fósforo sérico (disminución de la carga filtrada) que contribuyen al descenso del calcitriol por inhibir la 1 alfa-hidroxilasa, que es la enzima encargada de transformar el 25 (OH)₂ colecalciferol sintetizado en el hígado en 1,25 (OH)₂ colecalciferol disminuyendo la absorción de calcio intestinal y estimulando la producción de PTH con posterior desarrollo de Hiperparatiroidismo secundario¹².

Ahora bien, el patrón de referencia para el diagnóstico de ODR de alto recambio es la biopsia ósea basada en análisis histomorfométrico. Cabe destacar que este procedimiento representa un examen invasivo, no exento de complicaciones, inclusive fatales. Debido a ello, desde hace ya varios años se han utilizado marcadores de recambio óseo como paratohormona (PTH) y Fosfatasas Alcalinas (FAlc), las cuales han mostrado correlaciones con los hallazgos encontrados en biopsias óseas, las guías KDIGO recomiendan monitorizar los valores séricos de calcio, fósforo, PTH y FAlc al iniciarse la ERC grado 3 y que este monitoreo comience en los niños en ERC grado 2⁷.

La FAlc es un marcador bioquímico que se encuentra en la sangre en forma de diferentes isoenzimas que proceden principalmente de osteoblastos y hepatocitos; fisiológicamente aumenta durante el crecimiento óseo y

embarazo, mientras que patológicamente se asocia a enfermedades óseas y hepatobiliares, esta última descartada en situaciones donde las otras enzimas hepáticas como GGT y AST se encuentran en rangos normales¹, está relacionada con el recambio óseo y se utiliza para monitorear la enfermedad ósea metabólica asociada con insuficiencia renal, a diferencia de la PTH sérica que se origina en las glándulas paratiroides y afecta el metabolismo óseo, la FAlc proviene del propio hueso y refleja las actividades óseas internas¹³.

Se han realizado varios estudios para relacionar la FAlc como marcador de riesgo de alteración del metabolismo óseo sobretodo en pacientes en ERC, es así como en Chile 2010 se realizó un estudio respecto a la exactitud diagnóstica de FAlc total y PTH intacta 1-84 en relación a los hallazgos de biopsias óseas en pacientes con ODR de alto recambio, de los 188 pacientes con ERC y desorden mineral óseo ya diagnosticado previamente, 36 presentaron ODR de alto recambio confirmada por biopsia (19,15%) con un promedio de concentraciones séricas de FAlc de 398,02 UI (valor normal hasta 150 UI), y de los 152 pacientes sin biopsia tuvieron un promedio de 142,76 UI, lo que niveles de fosfatasa alcalina total $\geq 300 - 350$ UI/L se asociaron a una probabilidad muy elevada de presentar osteodistrofia renal.

La edad promedio fue de 50,2 años en el grupo con biopsia y 53,4 en el grupo sin biopsia; la mayoría fueron hombres (63,8%) y diabéticos 80,5%, Ambos marcadores estudiados (PTH intacta y FAlc) muestran correlación con la presencia de alteraciones del metabolismo óseo como lo es la osteodistrofia renal, guardando relación con los hallazgos de biopsias óseas. La elevación de FAlc total detecta presencia de ODR de alto recambio en pacientes seleccionados¹.

Asimismo, se tomó en cuenta un estudio realizado en Madrid 2012 sobre la utilidad clínica de la determinación sérica de las isoenzimas de FAlc en pacientes con enfermedad renal, se midieron las isoenzimas de Fosfatasa Alcalina en un grupo de 58 pacientes: 22 con Lesión Renal Aguda (LRA) y 36 con ERC sometidos a hemodiálisis, comparándose los resultados con los de

una población de 30 adultos sanos. La actividad total de FAlc se mostró significativamente aumentada en ambos grupos patológicos concluyendo que la enfermedad renal modifica la distribución sérica de isoenzimas de FAlc, su cuantificación podría servir de marcador, no invasivo, para valorar las complicaciones óseas e intestinales asociadas al fallo renal¹⁴.

De igual manera en EEUU en el 2015 se realizó un estudio de prueba diagnóstica sobre la isoforma ósea de la FAlc en pacientes en hemodiálisis con bajo recambio óseo versus no bajo recambio óseo, se tomaron muestras de biopsia ósea de la cresta ilíaca anterior de 40 pacientes con ERC, se seleccionaron sobre la base del recambio óseo para el análisis histomorfométrico. Hubo muestras de 20 pacientes con bajo recambio y 20 con el recambio óseo no bajo, concluyéndose que la isoforma ósea, paratohormona y FAlc tienen una precisión diagnóstica similar para distinguir alteraciones de recambio óseo bajo o no¹⁵.

En México en el año 2015 se realizó un estudio transversal, analítico y de correlación, en el que se revisaron expedientes clínicos de pacientes de dos hospitales que tuvieran el diagnóstico de ERC en tratamiento sustitutivo de la función renal buscando como punto final si había correlación entre la elevación de la FAlc y la PTH y como punto secundario si ésta podía ser de utilidad como marcador alternativo para el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad crónica. El promedio de PTH y FAlc fue 1,599 y 621, respectivamente, encontrándose que la correlación entre PTH y FAlc es estadísticamente significativa concluyendo que la determinación de la FAlc se puede utilizar como alternativa en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con ERC en diálisis peritoneal, porque es un recurso asequible para los pacientes¹⁶.

Estos estudios han demostrado la importancia de la medición de la FAlc total en pacientes con ERC, siendo una alternativa para evaluar el compromiso del metabolismo mineral y óseo incluyéndose como un factor de riesgo para desarrollar ODR, además, niveles elevados de FAlc total corresponderían a un

factor independiente que aumentaría el riesgo relativo de mortalidad total y fractura.

Partiendo de esta formulación este estudio se considera relevante, por la importancia de conocer los valores de fosfatasa alcalina en pacientes que presentan ERC siendo esta enfermedad actualmente considerada como una epidemia, donde sus principales factores de riesgo son la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT 2) y la Hipertensión Arterial (HTA), por lo tanto comprendiéndose epidemiológicamente el aumento de estas patologías permitiría que la ERC se comporte de igual manera, y que a su vez se incrementen las complicaciones derivadas como alteración del metabolismo óseo mineral, iniciando una cadena de procesos bioquímicos y variando la morfología y estructura del hueso, apareciendo la denominada ODR, lo cual hace más frágil al hueso y predispone a fracturas, deformaciones, dolor y discapacidad funcional, todo ello afecta seriamente el comportamiento y en fin la calidad de vida del paciente, siendo objeto de estudio en esta investigación el realizar un diagnóstico precoz de ODR evitando complicaciones tardías.

Si bien el gold standard del diagnóstico de ODR es la toma de biopsia ósea siendo este método diagnóstico invasivo, la medición de fosfatasa alcalina total se presenta como una alternativa para evaluar el compromiso óseo, motivo por el cual de acuerdo a lo anteriormente planteado surgió la siguiente interrogante: ¿Cuál será el valor diagnóstico de la fosfatasa alcalina como marcador de Riesgo de Osteodistrofia en pacientes que son admitidos en el Servicio de Medicina Interna de la Emergencia de Adultos de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, durante el periodo agosto 2016 – Marzo 2017?

Objetivo General:

Determinar los valores de la fosfatasa alcalina como marcador de riesgo de Osteodistrofia Renal en pacientes con Enfermedad Renal Crónica que ingresan al Servicio de Medicina Interna de la Emergencia de Adultos de la

Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique tejera” durante el período comprendido entre Agosto de 2016 y Marzo de 2017.

Objetivos Específicos:

1. Estratificar a los pacientes por edad, sexo y tiempo diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica
2. Determinar la presencia de comorbilidades como Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus en pacientes con Enfermedad Renal Crónica
3. Determinar los niveles de Fosfatasa Alcalina en los integrantes de la muestra, pacientes en Enfermedad Renal Crónica estadio G4 y G5.
4. Identificar si existe relación entre los niveles de Fosfatasa Alcalina y Calcificaciones vasculares a través de radiografía de pelvis.
5. Comparar los niveles de Fosfatasa Alcalina según el sexo y comorbilidades.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de campo, descriptivo, correlacional y de corte transversal ya que se trató de describir las características más importantes del objeto de estudio con respecto a su aparición y comportamiento dado en un tiempo determinado. La población estuvo constituida por los pacientes con enfermedad renal crónica que acudieron a la Emergencia de Adultos en el Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”, durante el periodo agosto 2016 – Marzo 2017.

El tipo de muestra fue no probabilística e intencionada, integrada por 40 pacientes con Enfermedad Renal Crónica, según las características más relevantes para la investigación, quienes aceptaron participar voluntariamente previa firma de una carta de consentimiento informado (Anexo A) y con la autorización de los jefes de la emergencia, cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: Pacientes que se encuentren en enfermedad renal crónica grados G4 y G5 utilizando como cálculo de filtrado glomerular por CKD-EPI.

Como criterios de exclusión se tomaron en cuenta aquellos pacientes con enfermedad hepática, niveles elevados de AST y ALT y enfermedades malignas asociadas, en vista que cursan con niveles de Fosfatasa Alcalina elevada y por otro lado aquellos pacientes que presenten lesión renal aguda.

Como instrumento de recolección de datos se utilizó una ficha elaborada para tal fin (Anexo B), individual para cada paciente, previo consentimiento informado, la ficha contenía información pertinente a la investigación, en dicha ficha se incluyó: Edad, sexo, tiempo de diagnóstico de la enfermedad renal crónica, comorbilidades asociadas (hipertensión, diabetes mellitus), si hay o no signos de calcificaciones vasculares en radiografías de pelvis, interpretadas por un mismo observador experto, síntomas óseos asociados, tipo de

tratamiento de sustitución renal y el concentración sérica de la Fosfatasa Alcalina.

Asimismo a cada paciente se le tomó una muestra de sangre con jeringa de 3cc en tubo de ensayo tapa roja que se procesó en el laboratorio de la Emergencia de Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” mediante método P-Nitrofenilfosfato DEA y analizado en el equipo Metrolab 2300 Plus de Wiener para química sanguínea, siendo esta muestra para determinar los niveles de fosfatasa alcalina cuyos valores de referencia se encuentran entre 50 – 200 UI/L.

Para el análisis de los datos, estos se procesaron con el programa PAST versión 2.17c. Los resultados se presentan en cuadros de distribución de frecuencias y de asociación, según los objetivos de la investigación. Se corroboró el ajuste de las variables cuantitativas a la distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, describiéndose con la media y desviación estándar la edad y el tiempo con el diagnóstico de ERC, y con la mediana y los percentiles 25 y 75 los valores de fosfatasa alcalina en sangre.

Se empleó la prueba de independencia de chi-cuadrado, para evaluar la asociación entre variables cualitativas. Se compararon las medianas de los valores de Fosfatasa Alcalina según la presencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus, según el sexo y según el grado de la ERC, utilizando la prueba no paramétrica de Mann-Whitney (MW) para muestras independientes.

Se realizaron comparaciones de proporciones con la prueba Z. Se buscó correlación entre los valores de Fosfatasa Alcalina y la edad de los pacientes así como con el tiempo con ERC, con el coeficiente de correlación por rangos de Spearman (ρ). Para todas las pruebas se asumió un nivel de significancia de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Se estudió una muestra de cuarenta pacientes con enfermedad renal crónica, de los cuales 65% (26) eran del sexo masculino y 35 % (14) eran mujeres, con predominio estadísticamente significativo de los varones ($Z = 2,46$; $P = 0,007$). La edad tuvo un promedio de 55,7 años, desviación estándar de 9,79 años, valor mínimo de 30 años y máximo de 72 años. El grupo de edad más frecuente fue el de 50 a 59 años con 17 pacientes (42,5%). No se detectó asociación estadísticamente significativa entre los grupos de edad y el sexo ($\chi^2 = 0,68$; 4 grados de libertad; $P = 0,95$).

32,5% de los pacientes (13) tenía menos de un año con el diagnóstico de ERC, 95% (38) se encontraban en el grado G5 de la enfermedad, con predominio estadísticamente significativo ($Z = 7,83$; $P = 0,00$), la patología asociada más frecuente fue la diabetes mellitus con 32,5% (13) seguida por la coexistencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial, presente en el 30% (12 pacientes) de los estudiados. 27,5% (11 pacientes) tenían hipertensión arterial, 10% (4) tenían otras comorbilidades (Cuadro 2). El tiempo con el diagnóstico de ERC tuvo un promedio de 1,28 años, desviación estándar de 1,13 años, un valor mínimo de 0 años y máximo de 3 años.

Los valores de fosfatasa alcalina de los 40 pacientes estudiados tuvieron una mediana de 246 U/L, los dos pacientes con grado G4 presentaron una mediana de 550 UI/L y los treinta y ocho sujetos en grado G5 tuvieron una mediana de 238,5 UI/L, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grados G4 y G5 (MW: $P = 0,11$), ni entre los pacientes con y sin HTA (MW: $P = 0,59$) ni entre quienes tenían o no diabetes (MW: $P = 0,09$). Existieron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de fosfatasa alcalina del grupo con elevación de esta por encima de 200 U/L (N: 28 pacientes) en comparación con quienes tenían la fosfatasa alcalina normal (Cuadro 3, MW: $P = 0,00$).

Las calcificaciones vasculares evidenciadas en la radiografía de pelvis representaron (77,5%, 31 pacientes). El tratamiento de sustitución renal más utilizado fue la hemodiálisis por 13 nefrópatas, lo que representa 32,5% (Cuadro 4).

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de fosfatasa alcalina al comparar las medianas de los pacientes según el sexo (Cuadro 5, MW: P = 0,92).

Se evidenciaron correlaciones débiles y sin significancia estadística entre la edad y la fosfatasa alcalina ($\rho = -0,05$; P = 0,72). Los niveles máximos de fosfatasa alcalina se observaron en aquellos pacientes con ERC grado G5 (Cuadro 3) así como en los que tenían mayor el tiempo con ERC.

Se evidenció una correlación positiva entre los niveles elevados de fosfatasa alcalina (>200 U/l) y calcificaciones vasculares en radiografía de pelvis.

DISCUSIÓN

La Enfermedad Renal crónica es un problema que día a día se hace más común en nuestra población conjuntamente con los efectos que ésta trae sobre nuestro metabolismo óseo-mineral influyendo de manera importante en la mortalidad global y cardiovascular, como es el caso de la osteodistrofia renal.

La mayoría de los pacientes fueron del sexo masculino, similar estudio realizado en Ecuador en el 2009 por Pazos¹⁷, así mismo el promedio de edad de los pacientes con enfermedad renal crónica fue de 55,7 años, no evidenciándose relación entre edades y niveles elevados de fosfatasa alcalina así como es el caso del estudio realizado en Chile 2014 por Rojas¹.

La patología más frecuente fue la diabetes mellitus seguida por la coexistencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial; a diferencia del estudio realizado en México en el 2014 por Guzmán¹⁸ donde la comorbilidad más frecuente de 53 pacientes con enfermedad Renal crónica fue la Hipertensión arterial.

Los valores de fosfatasa alcalina no tuvieron relaciones significativas entre los pacientes con y sin HTA ni entre quienes tenían o no diabetes resultado similar al estudio realizado por Román A y cols¹⁹, por otro lado, a relación de Las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina no tuvo asociación entre el sexo, coincidiendo con el estudio anteriormente citado donde no se encontró influencia de esta variable en las concentraciones séricas fosfatasa alcalina.

La fosfatasa alcalina total es de gran importancia como valor predictivo cuando se relaciona con otros marcadores como PTHi o relación calcio/fosforo, La mediana de fosfatasa alcalina de los 40 pacientes fue de 246 U/L, con un valor máximo de 2287 U/L, de igual manera se observó en el estudio realizado en Madrid por Sanchez¹⁴ donde la mediana de 36 pacientes

con Enfermedad Renal crónica fue de 261 U/L evidenciándose en que ambos estudios se encontraron niveles elevados.

Los pacientes que están en tratamiento sustitutivo de la función renal, en especial en hemodiálisis, tienen elevaciones de la fosfatasa alcalina predisponiendo a calcificaciones vasculares, en este estudio las calcificaciones vasculares fueron las más comunes como hallazgo radiológico de pelvis, al igual que en el estudio realizado por Oyuela y Cols²⁰, no olvidando que este signo pudiese ser la primera expresión de la osteodistrofia renal así mismo no descartándose que también pudiese ser manifestación de la diabetes mellitus siendo esta una comorbilidad asociada frecuente en este estudio.

Se evidenció que la mayoría de los pacientes tenían niveles elevados de la fosfatasa alcalina y que comparando nuestros hallazgos con el estudio de Rojas¹ ya antes mencionado donde demuestran que la elevación de la fosfatasa alcalina sérica se relaciona con la elevación de la PTH y que la determinación de la primera puede utilizarse como marcador alternativo para el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario siendo un recurso asequible para los pacientes.

CONCLUSIONES

- En este estudio se demostró que hubo elevación significativa de los valores séricos de fosfatasa alcalina en los pacientes.
- Las comorbilidades asociadas más frecuentes como Diabetes, Hipertensión arterial no tuvieron relación significativa con elevación de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina.
- No hubo asociación significativa con respecto a la edad y sexo en relación con niveles elevados de fosfatasa alcalina.
- Las alteraciones más frecuentes evidenciadas en la radiografía de pelvis fueron las calcificaciones vasculares.

RECOMENDACIONES

- Establecer entre los exámenes de laboratorio rutinario niveles de fosfatasa alcalina en pacientes con enfermedad renal crónica.
- En ERC grados G4 y G5 solicitar niveles de fosfatasa alcalina cada 12 meses, o más frecuentemente en la presencia de una PTH elevada.
- Solicitar radiografías de pelvis en paciente con Enfermedad Renal crónica avanzada para determinar la existencia de signos radiológicos como calcificaciones vasculares y signos de reabsorción ósea y así prevenir deterioros de la calidad de vida del paciente.
- Entrenar al médico general y a los profesionales de la salud para que se tome en cuenta la elevación de la fosfatasa alcalina como un factor de riesgo de osteodistrofia renal.
- Los niveles de fosfatasa alcalina como uno de los biomarcadores de recambio óseo podrían ser utilizados para orientar decisiones de tratamiento de forma oportuna.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rojas A, Opazo M, Muñoz S. Estudio de exactitud diagnóstica que compara fosfatasa alcalina total con parathormona intacta 1-84 para diagnóstico de osteodistrofia renal de alto recambio en insuficiencia renal crónica en hemodiálisis. *Medwave* 2014; 14(8):e6014.
2. Pazos CP. Incidencia de insuficiencia renal crónica en pacientes ingresados en el servicio de medicina interna del "Hospital provincial general docente Riobamba" durante enero a diciembre 2009 [trabajo especial de grado] Escuela Superior Politécnica de Chimborazo: Riobamba-Ecuador; 2010.
3. Román-Flores A, Melchor A, Huerta S, Cerda-Téllez F, ElizaldeHernández P, González-Andujo A, et al. Uso de fosfatasa alcalina como marcador alternativo a la hormona paratiroidea en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en enfermedad renal crónica. *MedIntMéx.* 2015;31:650-59.
4. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán J, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34(3):302-16.
5. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA* 2011; 305(15):1553-9.
6. Halbesma N, Jansen DF, Heymans MW, Stolk RP, de Jong PE, Gansevoort RT. Development and validation of a general population renal risk score. *Clin J Am SocNephrol* 2011; 6(7):1731-8.
7. Górriz JL, Molina P, Bover J, BarrilG, Martín-de Francisco AL, Caravaca F, et al. Características del metabolismo óseo y mineral en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3-5 no en diálisis: resultados del estudio OSERCE. *Nefrología (Madrid) [Internet]*. 2013 [citado 2016 Mayo 13]; 33(1): 46-60.
8. Torres A, Lorenzo V, Hernández D, Rodríguez JC, Concepción MT, Rodríguez AP, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. *KidneyInt* 1995; 47(5):1434-42.
9. Astudillo J, Cocío R, Ríos D. Osteodistrofia renal y trastornos del metabolismo y la mineralización ósea asociados a enfermedad renal crónica: manifestaciones en radiología. *RevChil Rad.* 2016; 22(1):2734.
10. Torregrosa JV, Bover J, Cannata J, Lorenzo V, de Francisco ALM, Martínez I, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.- MM). *Nefrología* 2011;31(Supl 1):3-32.

11. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9731):2073-81.
12. Fournier AE, Arnaud CD, Johson WJ et al. Etiology of hyperparathyroidism and bone disease during chronic hemodialysis. *J Clin Invest* 1971; 50: 599-605.
13. Magnusson P, Sharp CA, Magnusson M, Risteli J., Davie MW, Larsson L: Efecto de la insuficiencia renal crónica sobre el recambio óseo y las isoformas de la fosfatasa alcalina ósea. *Kidney Int* 60 : 257 - 265, 2001
14. Sánchez R, Fernández E, Blanco S, Samaniego C. Isoenzimas de fosfatasa alcalina en el suero de pacientes con insuficiencia renal. *An. Med. Interna (Madrid)* [Internet]. 2002 Sep [citado 2017 Mayo 27];19(9):11-18.
15. Sánchez Navarro M^aR, Fernández-Conde M^aE, Blanco Martín S, Samaniego C. Isoenzimas de fosfatasa alcalina en el suero de pacientes con insuficiencia renal. *An. Med. Interna (Madrid)* [Internet]. 2012 Sep [citado 2016 Mayo 09]; 19(9):449-52. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v19n9/original2.pdf>.
16. Haarhaus M, Monier MC, Magnusson P, Malluche H. Bone alkaline phosphatase isoforms in hemodialysis patients with low versus non-low bone turnover: A diagnostic test study. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 2015; 66(1):99–105. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.02.323>.
17. Pazos C. “Incidencia de insuficiencia renal crónica en pacientes ingresados en el servicio de medicina interna del hospital provincial general docente riobamba durante enero a diciembre 2009”. Tesis de Grado, Riobamba-Ecuador 2010.
18. Guzmán K, Fernández J, Mora J, Maldonado V. Prevalencia y factores asociados a enfermedad renal crónica. *RevMedHosp Gen Mex* 2014;77:108-13.
19. Román A, Melchor A, Huerta S, Cerda F y col. Uso de fosfatasa alcalina como marcador alterno a la hormona paratiroidea en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en enfermedad renal crónica. *MedIntMéx* 2015;31:650-659.
20. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009;76 Suppl 113:S3–S130.
21. Ortega V, Valencia A. Calcificación de la aorta abdominal en pacientes con Enfermedad Renal Crónica sometidos a hemodiálisis. Trabajo de grado presentado ante la facultad de ciencias médicas postgrado de nefrología para optar por el título de Especialista en Radiodiagnóstico Ecuador 2015.

22. Aquiles Jara C. Calcificaciones Vasculares en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica. Departamento de Nefrología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Rev. Med. Clin. Condes - 2012; 23(6) 601-605.
23. Oyuela J, Maradiaga L, Mena E, Pineda J, Cardona V, Antunez H, Velásquez J. Osteodistrofia renal en pacientes con insuficiencia renal crónica atendidos en el Hospital Escuela, Tegucigalpa. RevMedHondur 2005; 73:65-7.

(ANEXO (A))



Universidad de Carabobo
Postgrado de Medicina Interna
Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera"
Valencia - Venezuela



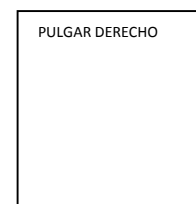
CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la Presente Yo, _____ titular de la C.I: _____
_____, en pleno uso de mis facultades, He sido informado sobre la
investigación a realizar, he tenido oportunidad de efectuar preguntas sobre el
estudio, he recibido respuestas e información, por lo que AUTORIZO Y
ACEPTO que me tomen muestra de sangre necesaria para la recolección de
la muestra y formar parte de la Investigación titulada: Fosfatasa alcalina como
marcador de riesgo de osteodistrofia en pacientes con Enfermedad Renal
Crónica Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" agosto 2016 – marzo 2017.

Fecha: ___/___/___

Firma: _____

C.I: _____



En Caso de Familiar y/o Representante Responsable:

Nombre y Apellido: C.I:

Parentesco: _____.

ANEXO (B)

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fosfatasa alcalina como marcador de riesgo de osteodistrofia en pacientes con Enfermedad Renal Crónica Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera” agosto 2016 – marzo 2017.

Fecha:

Nombre Paciente: **Edad:Género:**

Patologías Asociadas:

Diabetes Mellitus Hipertensión Arterial

Grado de Enfermedad Renal Crónica:

Estadio G4 Estadio G5

Tiempo Diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica

Menos de 1 año 1 a 2 años: 2 a 3 años: 4 a 5 años:

Tratamiento de Sustitución Renal

Hemodiálisis Diálisis Peritoneal Ninguno

Alteraciones en Radiografías de Pelvis

Calcificaciones Vasculares Sin Alteraciones

Síntomas óseos asociados

Dolor Óseo: Impotencia Funcional: Fracturas:

Niveles de Fosfatasa Alcalina

Cuadro 1

Distribución de pacientes según edad y sexo

		Sexo		Total	
		Masculino	Femenino		
Grupos de edad (años)	30-39	n	3	2	5
		%	60,0%	40,0%	100,0%
	40-49	n	1	1	2
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	50-59	n	12	5	17
		%	70,6%	29,4%	100,0%
	60-69	n	9	5	14
		%	64,3%	35,7%	100,0%
	70-72	n	1	1	2
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	Total	n	26	14	40
		%	65,0%	35,0%	100,0%

Fuente: Datos de la investigación (Olmedillo, 2017)

 $\chi^2 = 0,68$; 4 grados de libertad; $P = 0,95$.

Cuadro 2

Distribución según tiempo con el diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica, grado y patología asociada.

Años con ERC	Frecuencia	Porcentaje
< 1	13	32,5
1	11	27,5
2	8	20,0
3	8	20,0
Grado de la ERC	Frecuencia	Porcentaje
Grado G4	2	5,0
Grado G5	38	95,0
Patología asociada	Frecuencia	Porcentaje
Diabetes	13	32,5
Diabetes e hipertensión arterial	12	30,0
Hipertensión arterial	11	27,5
Ninguna	4	10,0
Total	40	100,0

Fuente: Datos de la investigación (Olmedillo, 2017)

Cuadro 3

Distribución de niveles de fosfatasa alcalina según grado de la ERC, presencia de diabetes y de hipertensión.

Grupo	Valores de Fosfatasa Alcalina (U/L)					P
	Md	Mín	Max	P ₂₅	P ₇₅	
Grado G4 (n = 2)	550,0	300,0	800,0	300,0	550,0	0,11
Grado G5 (n = 38)	238,5	26,0	2287,0	185,0	359,0	
Con HTA (n = 23)	240,0	67,00	2287,0	168,0	359,0	0,59
Sin HTA (n = 17)	259,0	26,0	800,0	199,5	370,0	
Con Diabetes (n = 25)	259,0	26,0	2287,0	195,5	435,0	0,09
Sin Diabetes (n = 15)	220,0	67,0	420,0	172,0	270,0	
FAlc elevada (n = 28)	298,5	203,0	2287,0	237,75	412,5	0,00*
FAlc normal (n = 12)	157,0	26,0	196,0	88,25	185,0	
Todos	246,0	26,0	2287,0	190,5	359,0	-

Fuente: Datos de la investigación (Olmedillo, 2017)

Md: Mediana. Mín: Mínimo. Max: Máximo.

P₂₅: Percentil 25. P₇₅: Percentil 75.

*: Prueba de Mann-Whitney, estadísticamente significativa.

Cuadro 4

Distribución según alteraciones en radiografías de pelvis y tipo de tratamiento de sustitución renal.

Alteraciones en radiografías de pelvis	Frecuencia	Porcentaje
Calcificaciones vasculares	31	77,5
Ninguna	9	22,5
Tratamiento de sustitución renal	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	27	67,5
Hemodiálisis	13	32,5
Total	40	100,0

Fuente: Datos de la investigación (Olmedillo, 2017)

Cuadro 5

Distribución de niveles de fosfatasa alcalina según el sexo y la presencia de calcificaciones vasculares a través de radiografía de pelvis.

Grupo	Valores de Fosfatasa Alcalina (U/L)					P*
	Md	Mín	Max	P ₂₅	P ₇₅	
Masculino (n = 26)	246,0	26,0	2287,0	184,8	383,3	0,92
Femenino (n = 14)	248,0	67,0	800,0	195,5	314,8	
Con						0,09
calcificaciones (n = 31)	259,0	26,00	2287,0	203,0	381,0	
Sin calcificaciones (n = 9)	196,0	130,0	420,0	159,5	264,0	

Fuente: Datos de la investigación (Olmedillo, 2017)

Md: Mediana. Mín: Mínimo. Max: Máximo.

P₂₅: Percentil 25. P₇₅: Percentil 75.

*: Prueba de Mann-Whitney.