



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital Regional Puebla ISSSTE

“Prevalencia de trastorno mineral óseo en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo en hemodiálisis del Hospital Regional ISSSTE Puebla en el Periodo de marzo a mayo 2019”

Tesis para obtener el Diploma de
Especialidades en: Medicina Interna

Presenta:
Dra. María Lucía Sánchez González

Director de tesis:
Dr. Josué Santiago Robles

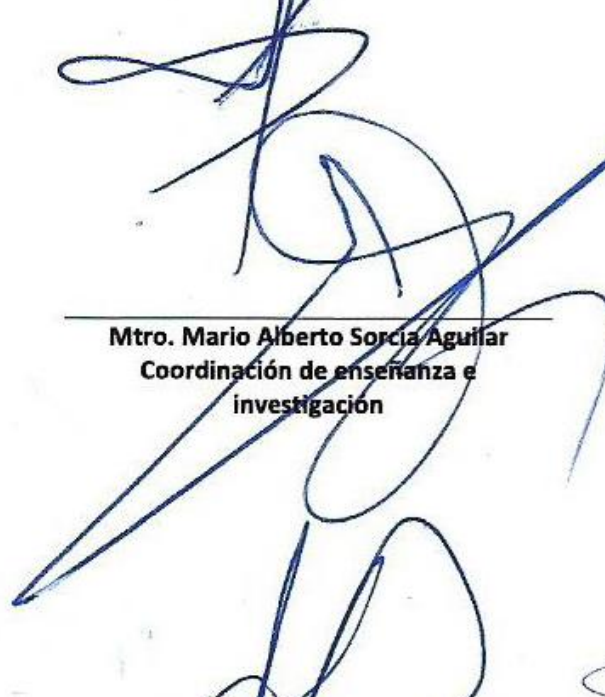
Asesor metodológico:
M.C. José Luis Gálvez Romero



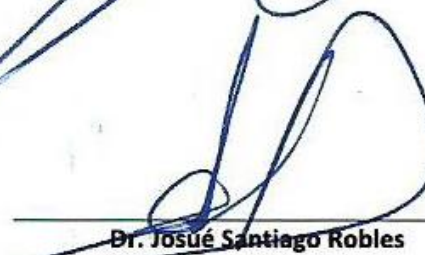
Heroica Puebla de Zaragoza, enero 2021


Dr. José Deveau Homs
Director Médico


Dr. Carlos Efraín Ruiz Cancino
Subdirector médico


Mtro. Mario Alberto Sorcia Aguilar
Coordinación de enseñanza e
investigación


MCMI José Luis Gálvez Romero
Asesor Metodológico


Dr. Josué Santiago Robles
Asesor Experto


Dra. María Lucía Sánchez González
Tesisista

HOSPITAL REGIONAL PUEBLA



COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN

Registro 065.2019

AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente:

A mis mentores, Dr. Josué Santiago Robles, Dr. José Luis Gálvez Romero y Dr. Antonio Fernando Real Ramírez por su invaluable participación en mi formación académica y guía durante la realización de este proyecto, por su gran paciencia y por sus sabios consejos.

A la Dra. Kriscia Hernandez, Dra. María José González, Dra. Sofía Hernandez y Dra. Gabriela Salas por compartir su conocimiento, experiencia y su apoyo incondicional durante la ejecución de la investigación.

Al excelente servicio de enfermería de hemodiálisis por su amable participación en el proyecto y su gran desempeño y calidad humana en la atención de nuestros derechohabientes.

ÍNDICE

1. RESUMEN	5
2. INTRODUCCIÓN	7
3. ANTECEDENTES	8
3.1 Antecedentes generales.....	8
3.2 Antecedentes específicos.....	11
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
5. JUSTIFICACIÓN.....	30
6. HIPOTESIS	30
7. OBJETIVOS.	31
7.1. General.....	31
7.2. Específicos.	31
8. MATERIAL Y MÉTODOS.	31
8.1 Diseño y tipo de estudio.....	31
8.2 Población de estudio	32
8.3 Tipo de muestreo	32
8.4 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.	32
8.5 Técnicas y procedimientos a empleados	32
8.6 Procesamiento y análisis estadístico.....	33
9. ASPECTOS ÉTICOS Y CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.....	33
10. RECURSOS	33
10. 1 Humanos	33
10.2 Materiales	34
10.3 Financieros	34
11. RESULTADOS	34
12. DISCUSIÓN.....	40
13. CONCLUSIONES	42
13.1 Conclusión general.	42
13.2 Conclusiones específicas.	42
13.3 Recomendaciones	42
13.4 Perspectivas.	43
14. BIBLIOGRAFÍA.....	43
15. ANEXOS	49

1. RESUMEN

“Prevalencia de trastorno mineral óseo en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo en hemodiálisis del Hospital Regional ISSSTE Puebla en el Periodo de marzo a mayo 2019”

Introducción. El trastorno mineral óseo - enfermedad renal crónica es un síndrome que incluye una o más alteraciones de: calcio, fósforo, parathormona, vitamina D; remodelado, mineralización o volumen óseo, calcificaciones vasculares o de tejido blando. Generando alto riesgo cardiovascular y de fracturas.

Objetivos.

General. Determinar prevalencia de trastorno mineral óseo - enfermedad renal crónica en pacientes en hemodiálisis del HRP ISSSTE

Específicos: 1. Determinar asociación de hormona paratiroidea con calcificaciones vasculares. 2. Determinar asociación de antigüedad en hemodiálisis con calcificaciones vasculares. 3. Determinar prevalencia de enfermedad ósea de alto recambio.

Material y metodología. Estudio descriptivo y de asociación, observacional, transversal, prolectivo. Criterios de inclusión: Paciente con enfermedad renal crónica en hemodiálisis >18 años que acepten participar. Tamaño de muestra para prevalencia del 60%, con probabilidad alfa de 0.05 y factor de precisión de 0.1 fue de 93 pacientes, sin embargo, solo 34 pacientes aceptaron participar.

Se obtuvo valores séricos de PTH, calcio, fósforo, calcidiol, radiografías manos y pelvis, tiempo en hemodiálisis, edad, sexo y presencia de diabetes. Procesamiento de datos Excel 7.0, variables numéricas en promedio y desviación estándar, variables nominales en frecuencia y porcentaje, variables de asociación analizadas con SPSS 22, calculo ORP con IC al 95%, Chi cuadrada y regresión logística $p < 0.05$

Resultados. Prevalencia del 100% (34/34) de trastorno mineral óseo, frecuencia de calcificaciones vasculares 85.3% (29/34), prevalencia de enfermedad ósea de alto

recambio 81.2% (13/16). La asociación calcificaciones vasculares con edad OR 1.324 IC (1.003 a 1.7) p 0.04, con PTH OR 1.001 IC (0.9 a 1.04) p 0.3 y con tiempo en hemodiálisis 3.4 (0.2-46.4) p 0.4.

Conclusiones. En nuestra población la prevalencia de trastorno mineral óseo es mayor a la reportada en la literatura, nuestros pacientes presentan alta frecuencia de calcificaciones vasculares y predominancia de enfermedad ósea de alto recambio. El subdiagnóstico de este trastorno genera complicaciones que impactan en la morbilidad cardiovascular.

2. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica es una patología altamente prevalente en el mundo estimándose cifras de hasta 13.4%, de ellos, el 10.6% se encuentra en estadios avanzados de la enfermedad (grado 3-5) (Elias et al., 2018). La diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial sistémica son las causas más comunes de enfermedad renal crónica, que junto con el envejecimiento y obesidad confieren alto riesgo cardiovascular en la población (Elias et al., 2018). Es relevante recalcar que en nuestro medio la nefropatía diabética es una de las principales causas de enfermedad renal crónica, siendo más frecuente en este grupo de pacientes las alteraciones del metabolismo mineral óseo (Abrita et al., 2018).

La enfermedad renal crónica (ERC) es definida de acuerdo a la KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) como anomalías en la estructura renal o función, que se presentan por más de tres meses con implicaciones en la salud. La ERC se clasifica por la causa, tasa de filtración glomerular (G1-G5) y categoría de albuminuria (A1-A3) (Wheeler & Winkelmayer, 2017).

Conforme se pierde la funcionalidad renal, se observan alteraciones en la hormona paratiroidea (PTH), 25 hidroxivitamina D, 1,25 hidroxivitamina D, calcio (Ca) y fósforo (P). El conjunto de hiperfosfatemia, hipocalcemia y cifras bajas de vitamina D, conllevan al desarrollo de hiperparatiroidismo secundario que ocasiona alteraciones de leves a graves tales como dolor óseo crónico, debilidad muscular, prurito, calcificaciones, calcifilaxia ocular, cutánea, articular, cardiovascular, osteopenia, tumores pardos o fracturas (Flores et al., 2015; Trujillo-Cuellar et al., 2015). Esta patología genera deterioro de la calidad de vida, y aumentan al doble el riesgo de hospitalización y fractura (Elias et al., 2018).

Para el diagnóstico de trastorno mineral óseo se utilizan criterios bioquímicos de laboratorio, biopsia ósea para determinar las anomalías estructurales (reservada para casos muy específicos) y la búsqueda de calcificaciones vasculares

mediante métodos semicuantitativos (radiografía simple, ecografía) y cuantitativos (tomografía computarizada y tomografía multicorte) (Torregrosa et al., 2011).

3. ANTECEDENTES

3.1 Antecedentes generales

Definición

El trastorno mineral óseo o CKD-MBD por sus siglas en inglés (Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder) se manifiesta como uno o la combinación de los siguientes: trastornos del metabolismo del calcio, fósforo, PTH o vitamina D; alteración del remodelado, de la mineralización o volumen óseo y calcificaciones vasculares o calcificaciones de tejido blando (V. Lorenzo Sellares, 2008).

Osteodistrofia Renal (ODR): Este término fue usado desde 1883 hasta 2006 para referirse al conjunto de alteraciones comprendidas en el espectro de trastorno mineral óseo en enfermedad renal crónica, sin embargo hoy en día queda relegado únicamente para los cambios morfológicos óseos derivadas de la enfermedad renal crónica (Flores et al., 2015; V. Lorenzo Sellares, 2008).

Epidemiología

De acuerdo con la literatura, no se cuenta con cifras exactas de la prevalencia de trastorno mineral óseo en la población con enfermedad renal crónica, ya que puede variar desde 40 hasta 80% de acuerdo a los diversos estudios, siendo más prevalente en los estadios más avanzados (G5), así como en pacientes con terapia sustitutiva de la función renal (diálisis peritoneal o hemodiálisis).

En pacientes con Enfermedad Renal Crónica estadio 3-5 en hemodiálisis se estima que el 34% presentan osteítis fibrosa y cerca del 32% presentan osteodistrofia mixta (Bover, Ureña-Torres, et al., 2018).

En cuanto al riesgo de fractura los pacientes en hemodiálisis presentan hasta cuatro veces más riesgo de fractura y pérdida ósea comparados con la población general (Custódio & Custódio, 2018). Presentándose mayor incidencia en fracturas de cadera, además en los pacientes en diálisis son más frecuentes las fracturas no vertebrales. Todas las fracturas en los pacientes con ERC 5D se presentan en edades más tempranas (hasta 10 años) generando alta morbilidad (Bover, Ureña-Torres, et al., 2018).

Las principales alteraciones bioquímicas detectadas en población con enfermedad renal crónica en hemodiálisis de acuerdo con un estudio realizado en China (Jin et al., 2018) son: hipocalcemia en 35.9%, hiperfosfatemia en 58.6% y elevación de la hormona paratiroidea en 45.4%.

Se han estudiado las alteraciones de la PTH con variables como edad, diabetes mellitus y tiempo de diálisis arrojando los siguientes resultados: asociación negativa entre PTH, edad y diabetes mellitus y una asociación positiva entre PTH y el tiempo de diálisis mediante análisis de regresión lineal (Abrita et al., 2018).

Fisiopatología

Conforme progresa la pérdida de la funcionalidad renal y a partir del estadio 3, se presenta decremento en la síntesis de calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) así como disminución de la fosfaturia, llevando a retención de fósforo, generando hipocalcemia debido a la reducción de la absorción intestinal de calcio, resistencia esquelética a la PTH y formación de complejos Ca-P.

La hipocalcemia es detectada por el receptor de calcio en la membrana plasmática celular estimulando la producción de PTH. Además, el descenso de vitamina D y la retención de fósforo producen incremento de la síntesis y secreción de PTH, la hiperfosfatemia induce proliferación de células paratiroides y disminuye la expresión de los receptores de Ca^{++} (CaR) y receptores de vitamina D (VDR) que a su vez también favorece la síntesis y secreción de PTH (Torregrosa et al., 2011). El déficit

de calcitriol y la hipocalcemia infrarregulan estos receptores y el calcitriol puede aumentar la expresión, los calcimiméticos podrían aumentar la expresión del receptor de vitamina D en la glándula paratiroides (V. Lorenzo Sellares, 2008).

La secreción aumentada de Parathormona (PTH) estimula la hidroxilación de vitamina D, esta a su vez actuará a nivel intestinal para la reabsorción de calcio. La PTH además actúa a nivel óseo favoreciendo la resorción, liberando calcio al torrente sanguíneo; a nivel renal (túbulos proximales) aumenta la reabsorción de calcio y disminuye la reabsorción de fósforo con el objetivo de normalizar los valores de calcio ionizado y fósforo en estadios iniciales, a expensas de mantener cifras elevadas de PTH (Chemello et al., 2012).

Por otra parte, como medio de compensación a la retención de fósforo, desde etapas iniciales se incrementan las cifras de Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23) cuya función es incrementar la fosfaturia para tratar de mantener normales los valores de fósforo.

El osteocito tiene también un papel importante en la enfermedad ósea metabólica ya que regula la función de los osteoblastos y osteoclastos necesarios para el remodelado óseo. Los osteocitos son capaces de responder a cambios hormonales y electrolíticos, actuando no solo a nivel óseo sino también a nivel renal, muscular y pancreático mediante la producción de proteínas. Los osteocitos sintetizan FGF23, de tal forma que el exceso o ausencia de FGF 23 puede inhibir la mineralización ósea mediante la acumulación de pirofosfato u osteopontina respectivamente. La regulación negativa del FGF 23 puede darse por Proteína 1 de la matriz de dentina (DMP1) y Endopeptidasa reguladora de fosfato ligada al cromosoma X (PHEX) (Elias et al., 2018).

Diagnostico

Se realiza mediante estudios bioquímicos, de imagen e histopatológico. Incluye una o más de las siguientes alteraciones.

- a. Trastornos bioquímicos del metabolismo del calcio, fósforo, PTH o vitamina D.
 - b. Calcificaciones vasculares o calcificaciones de tejido blando.
 - c. Trastornos del remodelado, de la mineralización y volumen óseo.
- (V. Lorenzo Sellares, 2008).

3.2 Antecedentes específicos

Trastornos bioquímicos

Hormona paratiroidea (PTH)

Es una hormona producida por las células principales en las glándulas paratiroides, tiene vida media de 3 minutos y se metaboliza en hígado. Actúa principalmente en riñón y hueso mediante la unión al receptor PTHr traduciendo su señal a través de la activación de las vías de las proteínas cinasas A y C (Cavalier et al., 2019).

Para el diagnóstico de CKD MBD se utiliza la parathormona intacta (PTHi) ya que se relaciona con la histología ósea, esta se eleva a partir de estadio 3 KDIGO, el rango normal es de 10-65 pg/ml en pacientes sin enfermedad renal crónica, sin embargo, en ERC se consideran adecuadas para el remodelado óseo cifras de 2-9 veces el valor normal. Las cifras >450-500 pg/ml indican enfermedad ósea de alto remodelado, valores de PTHi <100-120 pg/ml (o equivalentes) se asocian con bajo remodelado (valor predictivo 90%) (V. Lorenzo Sellares, 2008).

No se ha establecido asociación entre niveles de PTH y calcificaciones vasculares. La KDIGO recomienda su medición debe realizarse en estadios 3 y 4 cada 6 a 12 meses, y en estadio 5 y 5D cada 3-6 meses (Torregrosa et al., 2011).

En pacientes con KDIGO 5D se ha observado una mayor resistencia a la acción de la parathormona para mantener el remodelado óseo normal, por lo cual dichos pacientes mantienen valores de PTH superiores al resto de la población, predisponiéndolos a riesgo de desarrollar osteítis fibrosa (Flores et al., 2015).

Vitamina D

La vitamina D se puede encontrar como forma activa (Calcitriol) o inactivo (Vitamina D2 y D3, calcidiol). El calcitriol se encarga de la absorción intestinal de calcio y fósforo, reabsorción renal de calcio, movilización de calcio óseo, proliferación y diferenciación celular, regulación inmunológica. Sin embargo en la práctica clínica se usa medición de calcidiol (25-OH-D) (Trujillo-Cuellar et al., 2015).

Los pacientes con ERC tienen valores disminuidos calcitriol (1,25[OH]D3) secundario a:

1. Disminución de masa renal con menor disponibilidad de 1-alfa-hidroxilasa.
2. Pérdida del filtrado glomerular de la 25(OH)D3 tubular.
3. Hiperfosfatemia con aumento de FGF23 y disminución de síntesis renal de calcitriol.

Se considera insuficiencia a valores de calcidiol menores a 30 ng/l y deficiencia a <15 ng/l. No existe mejoría con valores mayores a 40 ng/ml. Se deben mantener niveles de 25(OH) > 30 ng/mL para la producción de 1-25(OH)₂ D3. Este déficit se relaciona con alteración de la regulación inmune y proliferación celular, así como un estado proinflamatorio (Torregrosa et al., 2011).

La vitamina D inhibe la síntesis de PTH mediante el receptor de vitamina D (VDR) en las glándulas paratiroides, si existe decremento de receptores se genera resistencia a este efecto inhibitorio. Conforme progresa la ERC disminuye el número de receptores favoreciendo el hiperparatiroidismo. Los análogos de Vitamina D disminuyen la PTH, sin embargo, aumentan la absorción de Ca y P en el intestino favoreciendo las calcificaciones vasculares (Torregrosa et al., 2011).

Fosfatasa alcalina (FA)

Su función es remover el fosfato (desfosforilación) necesario para múltiples procesos metabólicos. Es importante para la mineralización ósea sin embargo puede favorecer la calcificación vascular. La fosfatasa alcalina no especifica

incrementa la hidrólisis de pirofosfato que es un inhibidor de la formación de hidroxapatita. La fosfatasa alcalina ósea es más sensible y específica para enfermedad ósea (Bover, Ureña, et al., 2018), sin embargo para el seguimiento de pacientes con CKD MBD se usa la fosfatasa alcalina total que es útil como predictora del recambio óseo, se han asociado niveles >120 U/l con calcificación coronaria (Torregrosa et al., 2011).

En un estudio realizado en México se encontró correlación de niveles de PTH con fosfatasa alcalina con coeficiente de regresión fue de 0.27 y valor de p menor a 0.001, por cada unidad de PTH la fosfatasa alcalina aumentó 0.56 unidades, por lo que se podría utilizar la fosfatasa alcalina de no contar con PTH debido a su alto costo (Flores et al., 2015).

Calcio (Ca)

El 99% del calcio corporal se encuentra en hueso y dientes, el resto se encuentra en el líquido extracelular en tres formas: ionizado, unido a proteínas y por complejo. El ionizado es el encargado de la mayoría de las funciones vitales como secreción de hormonas, contracción muscular, transmisión neuromuscular y coagulación. La concentración de calcio sérico regular la secreción de PTH (Shoback, 2015). La unión de calcio al receptor-sensor de calcio (CaR) (situado en las células paratiroideas), inhibe a secreción de PTH, cuando existe hipocalcemia por retención de fósforo se eleva la PTH.

Las cifras de calcio normales van de 8.4 a 9.5 mg/dl (Segura Torres et al., 2010) y estas pueden verse afectadas por los valores de albumina por lo que se debe ajustar en caso de hipoalbuminemia con la siguiente formula: $\text{Ca}^{++} \text{ total corregido (mg/dl)} = \text{Ca}^{++} \text{ total (mg/dl)} + 0,8 [4 - \text{albúmina g/dl}]$ (Torregrosa et al., 2011).

El producto calcio fosforo (CaxP) debe encontrarse $<55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ de acuerdo a objetivos de la KDOQI (Segura Torres et al., 2010), sin embargo este valor no es un indicador concluyente de trastorno metabólico mineral óseo y no se correlaciona

con cifras de PTH y no debe ser utilizado para toma de decisiones terapéuticas (Flores et al., 2015) (Trujillo-Cuellar et al., 2015).

Fósforo (P)

Las cifras normales de fósforo van de 3.5 a 5.5 mg/dl (Segura Torres et al., 2010), La retención de fosforo se inicia desde estadio 3, la hiperfosfatemia se asocia a la rigidez, calcificación y engrosamiento de la íntima-media, así como a hipertrofia miocárdica elevando la mortalidad de los pacientes. Además, como se comentó previamente favorece el hiperparatiroidismo secundario (Torregrosa et al., 2011).

El fosforo es de suma importancia ya que en estudios observacionales se ha encontrado que tanto cifras mayores a 6.5 mg/dl como disminución por debajo de 2 mg/dl aumentan el riesgo de mortalidad (Trujillo-Cuellar et al., 2015).

Activina A

Pertenece al grupo de TGF-b, se une al receptor de tipo A, lo que activa la degradación proteica e inhibe su síntesis. A nivel renal la activina se incrementa posterior a lesión o isquemia, desencadenando la proliferación de fibroblastos y ARNm de colágeno tipo 1, generando fibrosis renal. Se ha observado elevación sérica de activina A desde ERC grado 2 en donde la activación de receptores de activina tipo II A puede incrementar la conversión de células musculo liso vascular a células semejantes a osteoblastos que permiten la calcificación de la media vascular (Ott, 2019).

Recientemente se ha demostrado en modelos murinos con ERC que la activación sistémica de ActRIIA y niveles de activina A producen osteopenia de alto recambio por un mayor número de osteoclastos y resorción ósea osteoclástica activada, además, el tratamiento con RAP-011, una trampa de ligando de ActRIIA, ha revelado un efecto antirresortivo (Sugatani, 2018) .

Factor de crecimiento fibroblástico 23

El factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23) es una hormona secretada por los osteoblastos y osteocitos, realiza su función al unirse al receptor para FGF-23 (FGF-R) y su correceptor Klotho (proteína), reduciendo los cotransportadores de fosfato de sodio (NaPi 2a y 2c) aumentando a nivel renal la excreción de fósforo y a nivel intestinal reduciendo la absorción (Shoback, 2015).

La hormona FGF23 también se encuentra involucrada en disminuir la actividad de alfa-1 hidroxilasa y por consiguiente permite la disminución de la concentración sérica de 1,25 dihidroxivitamina D y en consecuencia favorece el hiperparatiroidismo (Trujillo-Cuellar et al., 2015). La inflamación mediante la secreción de TNF-a and IL-6 favorece la transcripción en osteocitos de FGF23, y este último estimula a nivel hepático la síntesis de TNF-a and IL-6 manteniendo un estado proinflamatorio.

La elevación del FGF-23 es considerado como un marcador temprano de la retención de fósforo, ya que la hiperfosfatemia favorece la secreción de dicho factor (Torregrosa et al., 2011) por lo que se considera el elemento más importante para la regulación de la homeostasis del fósforo.

Factor 1a inducible de hipoxia

La anemia por deficiencia verdadera o funcional de hierro presente en ERC induce la expresión de factor 1a inducible por hipoxia (HIF 1a) que estimula la síntesis de FGF23 (Elias et al., 2018). En CKD MBD la sobrecarga de fosfato induce la expresión del factor 1a inducible por hipoxia (HIF-1a) en las células del músculo liso (CML) el cual participa en el desarrollo de calcificaciones vasculares. La caída de HIF-1a protege a la célula muscular lisa de la transformación osteogénica inducida por fosfato y la activación de HIF-1a por la baja presión de oxígeno mejora la calcificación (Hamano, 2018).

Klotho

Klotho es una proteína transmembrana, funciona como correceptor para el FGF 23 y FGFR, se expresa en los túbulos renales y en las células paratiroides y osteoblastos. Se ha documentado que la pérdida selectiva de Klotho en osteocitos permite el incremento de formación ósea y volumen óseo. Así mismo presenta relación inversa con el FGF-23 debido a que con la pérdida de funcionalidad renal y la progresiva elevación de FGF 23, hiperfosfatemia y deficiencia de vitamina D se observa disminución de Klotho (Lunyera & Scialla, 2018).

La proteína Klotho puede ser protectora en muchos estudios asociados con enfermedad cardíaca, ya que se ha encontrado que en pacientes con bajos niveles de Klotho y altos de FGF23 tienen una tasa de falla cardíaca y mortalidad cardiovascular de 16.9% comparado con 3.4% del grupo alto en Klotho y bajo FGF23 (Ott, 2019). En CKD MBD la pérdida de actividad de Klotho crea resistencia al FGF23, generando concentraciones superiores a 100–1000 veces lo normal (Lunyera & Scialla, 2018). Esta proteína y su funcionamiento no ha sido completamente esclarecido por lo que aún se encuentra en estudio.

Vía de señalización WNT

La vía de señalización WNT es necesaria en la formación ósea, ya que permite la diferenciación de preosteoblastos en osteoblastos sin embargo también favorece las calcificaciones vasculares al promover que las células de músculo liso vascular se transformen a fenotipo osteoblástico.

Existen inhibidores de esta vía, uno de gran importancia es la esclerotina, ya que se cree que tiene un efecto protector a nivel vascular debido a que en tratamientos con antiesclerotina se aumentan las calcificaciones vasculares (Brandenburg et al., 2019; Ott, 2019). La esclerotina se secreta en los osteocitos maduros, de tal forma que cuando los osteocitos detectan una carga mecánica, dejan de secretar esclerotina, lo que permite que progrese la señalización de wnt (Ott, 2019).

Calcificaciones vasculares o calcificaciones de tejido blando.

Las calcificaciones vasculares y de tejidos blandos se ha asociado con elevada morbimortalidad (Pérez et al., 2013), por lo que se deben considerar a los pacientes con dichas calcificaciones dentro del grupo de muy alto riesgo cardiovascular. La uremia, los mediadores de la inflamación, el calcio y el fósforo favorecen la conversión de células de la media en células osteogénicas, con producción de colágena que se calcifica además del depósito de calcio y fosforo en forma de cristales de hidroxapatita (Flores et al., 2015; Torregrosa et al., 2011). La calcificación vascular se exacerba por la actividad insuficiente de los inhibidores de la calcificación como el magnesio, la vitamina K y la expresión de Klotho (Lunyera & Scialla, 2018).

En los pacientes con CKD-MBD se pueden encontrar las siguientes calcificaciones vasculares (Trujillo-Cuellar et al., 2015):

- Calcificaciones de la media, arterias mediano calibre, también denominada arteriosclerosis o Esclerosis de Mönckeberg. Genera rigidez arterial y contribuye a la hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca.
- Calcificaciones de la íntima con ateromatosis de vaso de gran calibre (aterosclerosis).

La Arteriopatía Urémica Calcificante es debido a la Calcifilaxis y se caracteriza por depósitos de calcio, úlceras necróticas y gangrena (V. Lorenzo Sellares, 2008).

Las calcificaciones pueden ser evaluadas mediante diversos estudios de imagen como ecocardiograma (calcificaciones valvulares), la ecografía carotídea (detección de placas de ateroma), la velocidad de onda del pulso carotídeo femoral (evaluación de la rigidez), angiotomografía y angiorresonancia (morfología vascular), electron-beam computed tomography (EBCT) (detección de calcificación coronaria). Sin embargo, la radiografía simple sigue siendo la herramienta de elección (Torregrosa et al., 2011).

Radiografía

La radiografía es el método más utilizado en la actualidad para la valoración de calcificaciones vasculares por su bajo costo y alta disponibilidad, pasando de ser un método cualitativo a uno semicuantitativo mediante los scores de Adragao y Kauppila (Diez et al., 2014).

Para el score de Adragao se usa una radiografía de pelvis panorámica, dividiéndola en 4 cuadrantes mediante dos líneas, una vertical a nivel de las apófisis espinosas y la segunda horizontal sobre la cabeza de los fémures, así como una radiografía de manos es igualmente dividida en cuadrantes con la línea vertical entre las dos manos y la horizontal a nivel del carpo, se otorga un punto de encontrar alguna calcificación en cada cuadrante con un puntaje de 0 a 8, valores mayores o igual a 3 se interpretan como enfermedad vascular. En este estudio se evalúan las calcificaciones de las arterias: femoral, iliaca, radial y digitales (Diez et al., 2014).

Para el índice de Kauppila se usa una radiografía de abdomen lateral, con foco en L4 y extensión desde T11/12 hasta el coxis. Se identifican las calcificaciones en el perfil anterior y posterior de la aorta abdominal, otorgando puntaje de 1 = leve, 2 = moderada, 3 = grave de acuerdo con la longitud de cada placa calcificada por cada vertebra de L1 a L4, el índice va de 0 a 24 puntos. Este índice tiene buena correlación con las calcificaciones coronarias (Diez et al., 2014).

Las alteraciones radiológicas aparecerán en una etapa tardía en comparación con las alteraciones bioquímicas, por lo que no se realiza de forma sistemática como método de screening en pacientes asintomáticos, sin embargo este estudio tiene gran utilidad como primer escalón para detectar calcificaciones vasculares en aquellos que presentan alteraciones del remodelado, mineralización o del volumen óseo (V. Lorenzo Sellares, 2008).

Trastornos del remodelado, de la mineralización y volumen óseo

Remodelado

Existen dos formas de enfermedad ósea: alto o bajo remodelado. La de Alto Remodelado (AR) es más frecuente en paciente jóvenes, negros, o con tiempo prolongado en diálisis, se caracteriza por cifras elevadas de PTH con salida de fósforo y calcio del hueso, en este grupo se encuentra la Osteítis Fibrosa (V. Lorenzo Sellares, 2008).

Por otra parte, las formas de Bajo Remodelado (BR) son más frecuentes en pacientes añosos, diabéticos y urémicos, encontrándose aquí la osteomalacia y la enfermedad ósea adinámica. Se presentan con niveles relativamente bajos de PTH (por debajo de 150 pg/mL) que limitan la incorporación de Ca y P hueso, se considera que pueden presentarse en etapas tempranas de CKD MBD debido a la resistencia a la PTH (Abrita et al., 2018). En ambas se observa depósitos cálcicos vasculares (V. Lorenzo Sellares, 2008).

Densitometría ósea (DEXA)

La absorciometría fotónica dual (DEXA) es útil en la determinación de la densidad mineral ósea, se realiza generalmente en cuello de fémur y en vértebras lumbares para osteoporosis, sin embargo, en pacientes con ERC en hemodiálisis su uso en radio distal predice riesgo de fractura y tiene correlación con cifras de parathormona. También se usa para el seguimiento de la masa ósea posterior a trasplante renal debido a la osteopenia causada por los esteroides (Torregrosa et al., 2011; V. Lorenzo Sellares, 2008), ya que se ha encontrado que hasta el 30-35 % presentan osteoporosis (Pérez et al., 2013). De tal forma que se recomienda que en pacientes con ERC G1T a G5T con alto riesgo de fractura se realice determinación de la DMO si los resultados modificaran la terapia (Wheeler & Winkelmayer, 2017).

La afección en ERC es principalmente cortical, por lo que el uso de tomografía computada cuantitativa periférica de alta resolución (HRqQCT) lumbar cortical es el

mejor predictor de fracturas vertebrales en pacientes en diálisis (Bover, Ureña-Torres, et al., 2018).

Biopsia Ósea

La biopsia ósea de cresta ilíaca con doble marcaje con tetraciclinas y su estudio histomorfométrico, es considerado como el estándar de oro para diagnosticar lesión ósea. Es el más preciso ya que evalúa tipo de remodelado óseo (T), volumen óseo (V) y tasa de mineralización (M) (TVM) (Trujillo-Cuellar et al., 2015).

Estos hallazgos permiten clasificar a la osteodistrofia renal en: osteodistrofia renal leve, osteítis fibrosa, osteomalacia, enfermedad ósea adinámica u osteodistrofia renal mixta (Trujillo-Cuellar et al., 2015). Además de reconocer las alteraciones cuantitativas (osteoesclerosis y la osteoporosis). Las alteraciones analíticas no tienen adecuada correlación con las alteraciones histológicas para determinar la alteración ósea subyacente (Pérez et al., 2013).

Las indicaciones de biopsia son:

1. Hipercalcemia e hipofosfatemia inexplicables.
2. Fracturas patológicas en ausencia o ante un mínimo traumatismo.
3. Enfermos sintomáticos con parámetros clínicos incongruentes.
4. Sospecha de enfermedad ósea por aluminio.
5. Preparatiroidectomía en uso previo de aluminio (Torregrosa et al., 2011).

Fracture Risk Assessment Tool

Los pacientes con enfermedad renal crónica presentan disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y mayor riesgo de fractura que la población general a partir del estadio 3a. La escala Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) es una herramienta útil para valorar el riesgo de fractura en la población general, siendo posible su aplicación en pacientes con ERC mostrando capacidad para discriminar y predecir fracturas. Esta escala permite clasificar a los pacientes con riesgo de fractura bajo, intermedio o alto (Bover, Ureña-Torres, et al., 2018).

Tratamiento

El tratamiento de la CKD MBD se encuentra enfocado a reducir la hiperfosfatemia manteniéndola entre 2.5 a 4.5 mg/dl, mantener niveles séricos de calcio normales (8.4 a 9.5 mg/dl), reducción de la PTH entre 150 a 300 pg/ml en el caso de hiperparatiroidismo, y niveles séricos de calcidiol >30 ng/ml (Torregrosa et al., 2011). Así como la reducción de Calcifilaxis y disminución de la morbilidad por causas cardiovasculares (Mel & López, 2017). A continuación, se describen las estrategias terapéuticas actuales.

Dieta

Se recomienda la restricción de fósforo y proteínas de la dieta con la intención de disminuir la hiperfosfatemia y evitar la hiperfiltración glomerular. Para los estadios III, IV y V con fósforo y PTH incrementados se sugiere ingesta de fósforo de 0,8-1 g, aproximadamente 50-60 g de proteínas (V. Lorenzo Sellares, 2008) así como reducir consumo de lácteos, proteínas, cárnicos, legumbres, pescados y mariscos, cocoa, cerveza, colas, conservantes (V. Lorenzo Sellares, 2008). En el estudio SUCRA se demostró que la dieta tiene la mayor probabilidad de reducción de fósforo en comparación con los quelantes (Sekercioglu et al., 2017).

La exposición alta a fosforo induce cambios bioquímicos adversos como hiperfosfatemia, elevación de FGF23 y PTH, disminución de Klotho y 1,25-D (Lunyera & Scialla, 2018). Sin embargo pese a las restricciones dietéticas de fosforo en más del 90% de los casos se requiere el uso de quelantes orales de fosforo para mantener la normofosfatemia (Trujillo-Cuellar et al., 2015).

Corrección de calcio

Administrar suplementación oral en caso de hipocalcemia, con un aporte aproximado de calcio de 1-1.5 g/día (15-20 mg/kg/día) con dosis máxima de 2000 mg/d (Torregrosa et al., 2011).

Calcimiméticos

Cinacalcet es un calcimimético aprobado para el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con ERC 5D (Orellana et al., 2016), funciona aumentando la sensibilidad de los receptores sensibles al calcio (CASR) al Ca extracelular disminuyendo así la producción y secreción de PTH 1 a 2 horas posterior a su ingesta. Además, estimula la síntesis de receptor de vitamina D en la paratiroides.

Se usa con cifras de PTHi superiores a los 300 pg/ml y tendencia al incremento y con calcio mayor o igual a 8,4 mg/dL, se puede combinar con calcitriol o sus análogos para descender la PTH. Las dosis van de 30 a 180 mg al día, se debe evaluar la disminución de PTHi y si a los 6 meses no disminuye al menos el 30% el paciente será considerado como no respondedor (Integrantes et al., 2017).

Entre sus efectos benéficos ha demostrado reducción de PTH, P, Ca y CaxP, reducción del total de paratiroidectomías, sin embargo en el estudio EVOLVE en pacientes con hiperparatiroidismo secundario no demostró disminución del riesgo de fractura ni reducción de morbilidad cardiovascular en pacientes con hemodiálisis (García-López, 2013) sin embargo si redujo la mortalidad en mayores de 65 años (Hamano, 2018). El uso de cinacalcet en pacientes con enfermedad renal crónica prediálisis a dosis bajas es efectivo para el control de PTHi y disminución del calcio, sin presentar alteración significativa del filtrado glomerular (Orellana et al., 2016).

Otro calcimimético con menos uso en la práctica clínica pero igualmente efectivo es el eticalcetid que se administra por vía intravenosa tres veces a la semana al final de la hemodiálisis (Beto et al., 2019).

Suplementación de vitamina D

Se administra suplementación cuando los niveles séricos de vitamina D son menores a 30 ng/mL, siguiendo las mismas estrategias que en la población general, sin embargo la corrección no presenta disminución en la mortalidad (Trujillo-Cuellar

et al., 2015). No se sugiere la suplementación de vitamina D de forma rutinaria en ERC G3a -G5 sin diálisis, reservándose solo en caso de hiperparatiroidismo severo y progresivo (Ketteler et al., 2017).

Se puede suplementar con vitamina D nativa (vitamina D2 (ergocalciferol) o D3 (colecalciferol) realizándolo en dos fases: etapa de corrección con dosis altas y duración de 8-12 semanas y la etapa de mantenimiento con la dosis necesaria para lograr cifras superiores a 25 ng/dl (Integrantes et al., 2017).

Si las cifras de PTHi permanecen elevadas pese a la corrección de alteraciones desencadenantes (hiperfosfatemia, hipocalcemia, déficit de 25 (OH) D) se administrará calcitriol o análogos de vitamina D (Doxercalciferol, Paricalcitol) (Integrantes et al., 2017). El paricalcitol (19-nor-vit D2), es un activador selectivo del receptor de vitamina D (AsRVD) que ha presentado menor hipercalcemia e hiperfosfatemia (Segura Torres et al., 2010).

El calcifediol de liberación prolongada (Rayaldee®) ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario con deficiencia de vitamina D en pacientes con ERC 3-4, no en diálisis. Es efectivo manteniendo reducciones sostenidas en PTH evitando aumentos significativos de fósforo, calcio y FGF23 (Cozzolino & Ketteler, 2019).

Quelantes de fósforo.

Se usan cuando existe hiperfosfatemia por más de tres meses a pesar de la dieta restringida en fósforo, existen dos grupos: los cálcicos (carbonato de calcio, acetato de calcio) y los no cálcicos (hidróxido de aluminio, carbonato de magnesio, carbonato de sevelámero, carbonato de lantano, hierro) (Integrantes et al., 2017). Las guías recomiendan los cálcicos como primera línea de tratamiento y en caso de intolerancia gastrointestinal, hipercalcemia o PTH baja cambiar a no cálcicos (Sekercioglu et al., 2017).

El sevelámero, lantano, calcio, hierro, la dieta y las combinaciones son eficaces para disminuir el fosfato sérico en comparación con placebo. El sevelámero, el lantano y la dieta reducen el calcio sérico en comparación con el calcio. El hierro, el sevelámero y el calcio producen mayor reducción de los niveles de PTH en comparación con el lantano, no obstante la combinación de quelante cálcico con sevelámero es la mas eficaz para la reducción de la PTH (Sekercioglu et al., 2017).

Quelantes de fósforo cálcicos

Restringir la dosis total de calcio a 1000 mg/día. En pacientes con calcificaciones vasculares y PTH baja se deben evitar dosis excesivas y preferentemente cambiar a captores no cálcicos. Los quelantes basados en calcio (acetato de calcio, citrato de calcio y carbonato de calcio) generan balance positivo de calcio e hipercalcemia. Además se ha documentado mayor morbilidad con este grupo de fármacos que con los quelantes no cálcicos (Sekercioglu et al., 2017).

Quelantes de fósforo no cálcicos

Hidróxido de Aluminio.

Actualmente con uso reducido debido a la posibilidad de intoxicación con riesgo de generar osteomalacia, requiere control sérico manteniendo cifras inferiores a 30 mcg/L, se recomienda uso menor a 4 semanas (Integrantes et al., 2017; V. Lorenzo Sellares, 2008).

Sevelámero

De acuerdo con un metaanálisis se encontró que en ERC G5D el uso de sevelámero reduce el riesgo de muerte por todas las causas y tiene menor índice de hipercalcemia en contraste con los quelantes cálcicos, sin embargo no presenta beneficios significativos en los eventos y muerte cardiovascular tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, fractura o calcificación de la arteria coronaria (Ruospo et al., 2018).

En el estudio ADVANCE se encontró que la combinación de sevelámero con vitamina D activada atenuó la progresión de calcificaciones ectópicas (Hamano, 2018). El sevelámero en comparación con el carbonato de calcio en pacientes con hemodiálisis mostro reducción de la progresión de la calcificación coronaria y aortica, sin embargo con el carbonato de calcio se observó disminución de la atenuación vertebral ósea (Hamano, 2018).

Entre sus efectos adversos se encuentran riesgo de acidosis por lo que no se recomienda su uso prediálisis. Puede causar constipación.

Quelantes férricos

El uso de quelantes de fosforo basados en hierro son una terapia útil anticalcificante. En estudios in vitro el citrato férrico reduce la calcificación vascular inducida por niveles altos de fosfato y el oxihidróxido sucroférico además suplementa el hierro en aquellos pacientes con deficiencia (Hamano, 2018). Los quelantes de fosforo con hierro tienen mayor reducción de cifras de PTH en comparación con sevelámero (Sekercioglu et al., 2017).

Carbonato de lantano

En algunos estudios se ha documentado que sevelámero y carbonato de lantano reducen la mortalidad en pacientes ancianos en hemodiálisis (Hamano, 2018).

Prevención de fractura y tratamiento osteoporosis

En estadios tempranos de la ERC el riesgo de fractura puede ser condicionado en mayor medida por la osteoporosis primaria (senil y postmenopáusica) que por la osteodistrofia renal (Bover, Ureña-Torres, et al., 2018). Por lo que las guías KDIGO 2017 indican que “ En pacientes con ERC estadios 3a-5D con evidencia de CKD-MBD o factores de riesgo para OP, debería medirse la DMO para evaluar el riesgo de fractura si los resultados pudieran afectar las decisiones terapéuticas (evidencia 2B)” relegando el uso de la biopsia a aquellos casos en los que el tipo de osteodistrofia renal pudiera afectar las decisiones de tratamiento (Wheeler & Winkelmayer, 2017).

Entre las medidas no farmacológicas para el tratamiento de la osteoporosis se encuentran incremento de actividad física, cese tabaquismo, reducción consumo de alcohol, prevención de caídas.

En cuanto al tratamiento farmacológico el alendronato, risedronato, raloxifeno, teriparatida o denosumab son eficaces y pueden ser usados en ERC-3, sin embargo el uso en este grupo de pacientes debe ser limitado a pacientes con riesgo de fractura alto o muy alto y que no presenten alteraciones significativas del metabolismo mineral (Bover, Ureña-Torres, et al., 2018). Los bifosfonatos y el denosumab tienen riesgo de inducir enfermedad ósea adinámica (Hamano, 2018). Las terapias antoresortivas tienen riesgo de generar hipocalcemia y empeoramiento del hiperparatiroidismo secundario (Hamano, 2018).

Bifosfonatos

Son análogos del pirofosfato inorgánico, regulan la remodelación, se unen a los cristales de hidroxiapatita, frenan y aparentemente previenen la resorción ósea en ERC, sus principales efectos adversos son osteonecrosis de mandíbula y fracturas atípicas, contraindicado en TFG <30 ml/min y en enfermedad ósea adinámica (Bover, Ureña-Torres, et al., 2018). Los bifosfonatos están indicados ante la presencia de osteoporosis y un indudable alto recambio óseo (siendo aconsejable una biopsia ósea). Con el uso de bifosfonatos es necesario vigilar acumulación ósea de fármacos ya que pueden provocar “hueso congelado” por su alta afinidad por la hidroxiapatita (Hamano, 2018).

Denosumab

El denosumab es un anticuerpo monoclonal que actúa como un inhibidor del ligando RANK usado en el tratamiento de la osteoporosis, incrementa la densidad mineral ósea y reduce el riesgo de fractura, puede ser usado en ERC 5D, no requiere ajuste renal, sus efectos adversos son la hipocalcemia y el aumento de la PTHi reversible (Bover et al., 2019; Ott, 2019)

Raloxifeno

En pacientes con ERC y tratamiento con raloxifeno se ha descrito que raloxifeno incrementa la DMO, disminuye la pérdida ósea y el riesgo de fractura vertebral (Bover, Ureña-Torres, et al., 2018)

Teriparatide

Actúa incrementando la formación ósea principalmente trabecular, por la exposición de forma intermitente a la PTH. En pacientes con enfermedad ósea adinámica incrementa el recambio óseo, reduce el dolor óseo, y se observó en pacientes japoneses en hemodiálisis con hipoparatiroidismo el aumento de la DMO lumbar (Bover, Ureña-Torres, et al., 2018). Sin embargo también disminuyó los niveles de calcio sérico posiblemente debido a un efecto de "hueso hambriento" y la incapacidad renal para producir 1,25-dihidroxitamina D en respuesta a la inyección de PTH por lo que no soluciona la osteodistrofia renal (Hamano, 2018).

Romsozumab

Romsozumab es un anticuerpo antiesclerostina, aprobado por la FDA como tratamiento para la osteoporosis ya que incrementa significativamente la formación de hueso. Además se ha observado en estudios experimentales murinos con osteodistrofia renal que mejoran la fuerza y densidad ósea (Ott, 2019) como efecto adverso aumenta el riesgo de calcificación vascular.

Paratiroidectomía

Entre los efectos benéficos de la paratiroidectomía se encuentra mejoría en: la densidad mineral ósea, la anemia resistente a eritropoyetina, el estado nutricional, la inmunidad, el prurito, el dolor osteoarticular y la debilidad muscular. Así mismo se ha asociado con reducción del riesgo de fractura. En un metaanálisis se encontró que en estudios observacionales la paratiroidectomía en hiperparatiroidismo secundario disminuye de forma significativa la mortalidad por todas las causas en comparación con tratamiento estándar (RR 0.74 [95% IC, 0.66-0.83]) y también reduce la mortalidad por causa cardiovascular (RR 0.59 [95% IC, 0.46-0.76]) (Apetrii

et al., 2017). Entre las complicaciones postquirúrgicas destacan muerte súbita, falla cardíaca, infarto cardíaco, evento vascular cerebral, enfermedad arterial periférica e infecciones (Apetrii et al., 2017).

En la actualidad gracias al uso de cinacalcet, se ha reducido la utilización de la paratiroidectomía, siendo limitada a los casos de hiperparatiroidismo secundario con hipercalcemia no iatrogénica y control ineficaz farmacológico así como casos de hiperparatiroidismo primario en donde es preferible la adenomectomía (Torregrosa et al., 2011).

La Paratiroidectomía se indica con PTHi >1000 pg/ml persistente durante más de 6 meses, con tratamiento continuo con cinacalcet a dosis máxima y calcitriol o análogos, aunado a uno o más de los siguientes:

- Hipercalcemia o hiperfosfatemia refractaria al tratamiento.
- Presencia de glándulas paratiroides >0,5 cm³ de volumen o >10 mm de diámetro por ecografía.
- Calcificaciones extraóseas progresivas o calcifilaxis.
- Antes de trasplante renal con los criterios previos (Integrantes et al., 2017).

Diálisis

La carbamilación generada por cifras elevadas de urea incrementan las calcificaciones vasculares, por lo que es importante adecuar la diálisis para retardar la progresión (Hamano, 2018). Para disminuir el fósforo sérico requiere sesiones con duración mayor a 2 horas, en pacientes con PTH baja, se sugiere Ca de 1,25 mM/l en líquido de diálisis para estimular la secreción de PTH. La KDIGO recomienda uso de concentraciones de calcio en el dializado de 1.25 a 1,5 mmol/l (Ketteler et al., 2017; Torregrosa et al., 2011).

Se ha observado en pacientes en terapia sustitutiva con diálisis peritoneal un mejor control del calcio y del fósforo sérico, esto debido a un adecuado ajuste en la prescripción y a la asociación con suplementación de vitamina D, dicho efecto

benéfico se muestra similar en pacientes que reciben terapia con hemodiálisis nocturna extendida y la hemodiálisis corta diaria; en ambas de observa control exitoso del fósforo dentro de metas terapéuticas así como la disminución de la necesidad de quelantes de fósforo. Además se encontró que las terapias de cuatro sesiones semanales aumentan la reducción de fósforo en el dializado, por lo que aumentar una sesión corta de dos a tres horas mejora la hiperfosfatemia y mejora e hiperparatiroidismo secundario (Integrantes et al., 2017).

Nuevas directrices

Existen marcadores de remodelado óseo que son el reflejo dinámico de la actividad de síntesis (OC, P1NP y FA) y degradación (ICTP, CTX y NTX) del esqueleto, que podrían tener utilidad para la determinación de tasa de recambio, riesgo de fracturas y respuesta a tratamiento. La β -CTX es útil para valorar respuesta a tratamiento antirresortivo (Orellana et al., 2016).

La cantidad de Fosfatasa acida tartrato resistente 5b (TRAP5b) se asocia con el número y tamaño de las células similares a los osteoclastos siendo un biomarcador candidato para determinar la resorción ósea en ERC en el futuro (Vervloet et al., 2017).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad renal crónica es una de las patologías más prevalentes en nuestro medio, causando altos costos en el sistema de salud, generando además complicaciones que requieren asistencia sanitaria frecuente. Es importante identificar y tratar las complicaciones que de ella derivan, siendo de las más importantes los trastornos del metabolismo mineral óseo ya que se han asociado a un aumento en la morbilidad, mortalidad y deterioro de la calidad de vida en los enfermos renales crónicos (Trujillo-Cuellar et al., 2015).

En la literatura se menciona que aproximadamente el 80% de los pacientes con enfermedad renal crónica presenta alteraciones del metabolismo mineral óseo;

pese a esta alta prevalencia no contamos con datos estadísticos exactos en nuestro país (Flores et al., 2015). Por lo cual nace la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la prevalencia de trastorno Mineral Óseo en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica en terapia sustitutiva con hemodiálisis en el Hospital Regional ISSSTE Puebla?

5. JUSTIFICACIÓN

La principal causa de muerte y discapacidad en pacientes con enfermedad renal crónica es debido a patología cardiovascular, la cual se encuentra exacerbado por las alteraciones en el metabolismo mineral óseo. Por lo que es de suma importancia conocer con exactitud la prevalencia del trastorno mineral óseo en nuestra población con la finalidad de diagnosticar de forma oportuna y otorgar tratamiento médico reduciendo así la progresión de enfermedad cardiovascular asociada, permitiendo la implementación de mejoras en el protocolo de abordaje inicial de los derechohabientes, ofreciendo mayor calidad en la asistencia médica.

Además, este estudio puede usarse como antecedente para generar otros estudios de tipo experimental u observacional con respecto a la eficacia de tratamiento médico en pacientes que presenten este trastorno.

6. HIPOTESIS

- **Hipótesis general:** la prevalencia de enfermedad mineral ósea en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis en nuestro hospital es similar a la reportada en la literatura.
- **Hipótesis nula:** la prevalencia de enfermedad mineral ósea en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis en nuestro hospital no es similar a la reportada en la literatura.

- **Hipótesis alterna:** la prevalencia de enfermedad mineral ósea en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis en nuestro hospital es diferente a la reportada en la literatura.

7. OBJETIVOS.

7.1. General.

Determinar la prevalencia de trastorno mineral óseo en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis en nuestro hospital.

7.2. Específicos.

1. Determinar la asociación de cifra de hormona paratiroidea con calcificaciones vasculares.
2. Determinar la asociación del tiempo de terapia en hemodiálisis con la presencia de calcificaciones vasculares.
3. Determinar la predominancia de trastorno mineral óseo de alto recambio o bajo recambio de acuerdo a cifras de hormona paratiroidea en nuestro medio.

8. MATERIAL Y MÉTODOS.

8.1 Diseño y tipo de estudio

Objetivo: descriptivo y de asociación

Maniobra: observacional

Temporalidad: transversal

Recolección de datos: prolectivo

Conformación de grupos: homodémico

8.2 Población de estudio

Criterios de inclusión: Se incluyeron a todos los pacientes con enfermedad renal crónica en terapia sustitutiva de la función renal en hemodiálisis en el Hospital Regional ISSSTE Puebla, mayores de 18 años que aceptaron participar y firmar consentimiento informado.

Criterios de exclusión: Se excluyeron a los pacientes con tratamiento con bifosfonatos.

Criterios de eliminación: Se eliminaron aquellos que fallecieron durante el periodo de estudio o que decidieron no abandonar el estudio.

8.3 Tipo de muestreo

Se aplicó un muestreo no probabilístico, por conveniencia.

8.4 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

De acuerdo a un estudio previo (Ávila, 2007) donde la prevalencia puntual de osteodistrofia renal en hemodiálisis en México es del 60%, se consideró una probabilidad alfa de 0.05 y un factor de precisión de 0.1, obteniendo un tamaño de muestra de 93 pacientes.

8.5 Técnicas y procedimientos a empleados

Durante los meses de marzo a mayo 2019 se realizó medición en única ocasión de cifras séricas de hormona paratiroidea, calcio, fósforo, albumina, calcidiol y se tomaron 2 radiografías, la primera de ambas manos y la segunda de pelvis (las cuales se interpretaron de acuerdo al método de Adragao), de cada uno de los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis del Hospital Regional ISSSTE Puebla que cumplieron los criterios de inclusión. Así mismo se aplicó una encuesta que incluyó ficha de identificación, así como información sobre meses de incorporación al programa de hemodiálisis, años cumplidos, sexo y si padece diabetes mellitus.

8.6 Procesamiento y análisis estadístico

Las variables se procesaron en programa Excel; para el análisis descriptivo, las variables numéricas se expresaron en promedio y desviación estándar, las variables cualitativas se expresaron en frecuencia y porcentajes. Para la inferencia estadística y la asociación se empleó chi cuadrada y cálculo de ORP (razón de momios para la prevalencia) y regresión logística y correlación de Pearson, se consideró como significancia estadística una $p < 0.05$ así como IC95%. Se utilizó Graft pad versión 8 para el análisis estadístico.

9. ASPECTOS ÉTICOS Y CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Se diseñó conforme a las normas internacionales para estudios de investigación, así como lo dictado por la Ley General de Salud Mexicana. El protocolo fue sometido a evaluación por los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Regional ISSSTE Puebla y de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Al ser un estudio de prevalencia, los datos fueron obtenidos de los resultados de laboratorio, radiografía y entrevistas realizadas a cada uno de los pacientes, bajo consentimiento informado firmado, manteniendo la confidencialidad de la identidad de los pacientes y la de sus datos personales, informándoles sobre el aviso de privacidad.

Se siguieron las indicaciones de bioseguridad de la NORMA Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.

10. RECURSOS

10. 1 Humanos

Dra. María Lucía Sánchez González (tesista)

Médico Residente de cuarto año de Medicina Interna

Recolección y análisis de datos de tiempo completo.

Dr. Josué Santiago Robles

Medico Adscrito al servicio de Nefrología del Hospital Regional ISSSTE Puebla

Recolección y análisis de datos de tiempo completo.

Personal del servicio de Radiología

Realización de radiografías

Personal del servicio Laboratorio clínico

Procesamiento de muestras

10.2 Materiales

- Bolígrafos, Cuestionarios y solicitudes impresas
- Agujas, jeringas y tubos de ensayo
- Reactivos y equipo de procesamiento de muestras de sangre
- Generador y consola de rayos X

10.3 Financieros

Se utilizó el gasto habitual del ISSSTE destinado para la atención de pacientes con hemodiálisis, por lo que no se requirió inversión monetaria extra ni patrocinadores.

11. RESULTADOS

De los 93 pacientes considerados para participar solo 34 cumplieron con los criterios de inclusión debido a la edad, uso de bifosfonatos, o rechazo a los términos y condiciones del estudio, ningún paciente falleció durante el estudio. La edad promedio en años fue de 55.5 ± 15.5 DE, 61.7% eran hombres, 47% eran diabéticos. El tiempo en hemodiálisis fue de 27.9 meses.

Se estudiaron a los 34 pacientes tomando como positivos para trastorno mineral óseo aquellos que cumplieran con al menos uno de los siguientes criterios: tres o

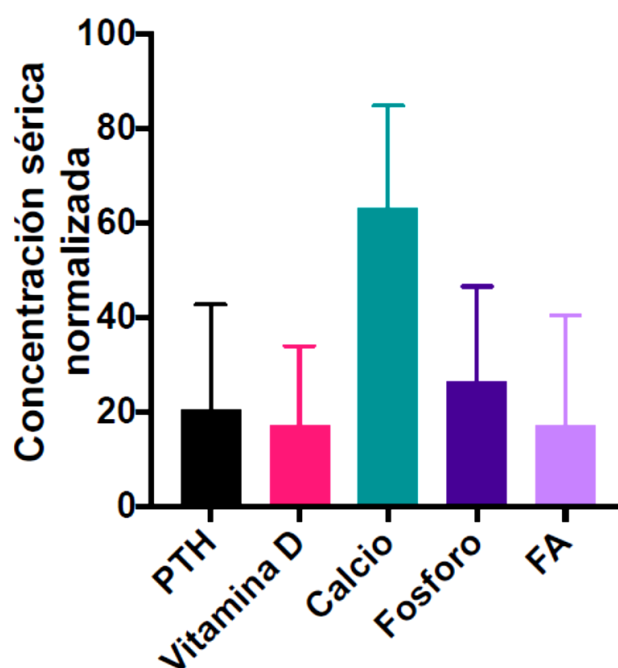
más calcificaciones vasculares mediante el método de Adragao, elevación de cifras de hormona paratiroidea, alteración del Calcio, alteración del Fósforo, deficiencia o insuficiencia de vitamina D, de tal forma que se obtuvo una prevalencia del 100% (34/34) de trastorno mineral óseo en nuestros pacientes, la frecuencia de calcificaciones vasculares fue de 85.3% (29/34), la prevalencia de enfermedad ósea de alto recambio 81.2% (13/16). La asociación calcificaciones vasculares con la edad mostro una OR 1.324 IC (1.003 a 1.7) p 0.04, la correlación de calcificaciones vasculares con Parathormona fue de OR 1.001 IC (0.9 a 1.04) p 0.3 y la correlación de calcificaciones vasculares con el tiempo en hemodiálisis arrojó OR 3.4 (0.2-46.4) p 0.4.

Tabla 1. Estadística descriptiva. Características clínicas de la población total N=34.

VARIABLE	N=34 Frecuencia (%)	N=34 $\bar{x} \pm DE$
Edad (años)		55.6 $\pm$ 15.5
Vitamina D (ng/ml)		25.3 $\pm$ 13.9
Calcio (mg/dl)		8.5 $\pm$ 0.8
Fósforo (mg/dl)		5.1 $\pm$ 2.4
Fosfatasa Alcalina (U/L)		243.6 $\pm$ 255.2
Paratohormona (pg/ml)		576 $\pm$ 580.9
Masculino	21 (62)	
Calcificaciones vasculares	29 (85.3)	
Diabetes tipo 2	16 (47.1)	
Tiempo en hemodiálisis mayor a un año	31 (91.2)	
Fármacos modificadores	16 (47.2)	
Paratohormona anormal	23 (67.6)	
Calcio anormal	19 (55.9)	
Vitamina D anormal	25 (73.5)	
Fosfatasa Alcalina anormal	26 (76.5)	
PTHi >1000	4 (11.7)	

Las concentraciones séricas medidas de PTH, Vitamina D, Calcio y Fosfatasa alcalina se muestran en el siguiente gráfico.

Enfermedad Mineral Ósea en pacientes con Hemodiálisis Hospital Regional ISSSTE, Puebla



Parametros bioquímicos de EMO

Gráfico 1. Concentración sérica de los parámetros bioquímicos de la población total.

PTH (Hormona paratiroidea) 576 ± 580.9 DE en pg/ml, Vitamina D 25.3 ± 13.9 DE en ng/ml, Calcio 8.5 ± 0.8 DE en mg/dl, Fósforo en 5.1 ± 2.4 DE en mg/dl, Fosfatasa alcalina (FA) 243.6 ± 255.2 DE en U/L.

Tabla 2. Parámetros clínicos y bioquímicos asociados con la presencia de calcificación vascular en pacientes con hemodiálisis del Hospital Regional ISSSTE Puebla de marzo a mayo 2019.

Variable	N= 34	OR (IC _{95%})	p
	Fcia (%)		
Fármacos remodeladores	12 (35)	0.2 (0.02-1.8)	0.2
Masculino	17 (50)	0.4 (0.05-3.2)	0.4
Diabetes tipo 2	15 (44)	4.2 (0.4-43.1)	0.3
Hemodiálisis	27 (79)	3.4 (0.2-46.4)	0.4
PTH anormal	19 (55)	1.1 (0.8-1.4)	0.4
Ca++ anormal	16 (47)	1 (0.8-1.4)	0.6
Vit D anormal	22 (64)	2 (0.3 a 15)	0.4
Fosfatasa Alcalina anormal	23 (68)	2.5 (0.3-18.9)	0.3

Gráfico 2. Asociación de Diabetes Tipo 2 con presencia de calcificaciones vasculares.

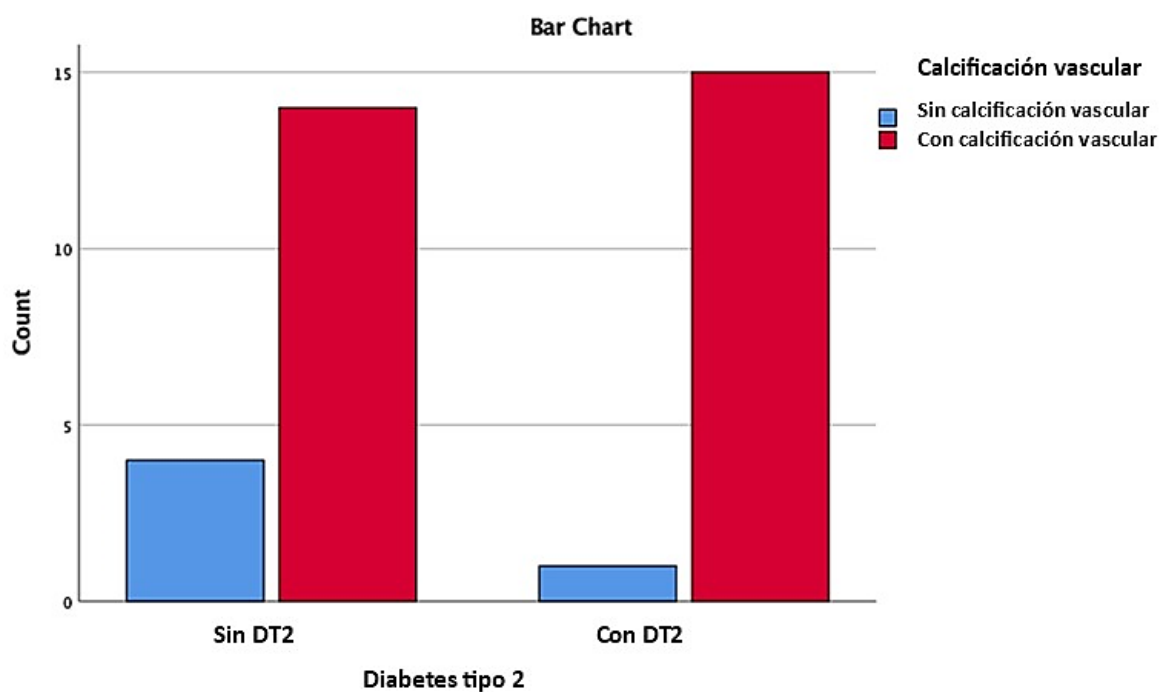


Gráfico 3. Asociación de tiempo en hemodiálisis con presencia de calcificaciones vasculares.

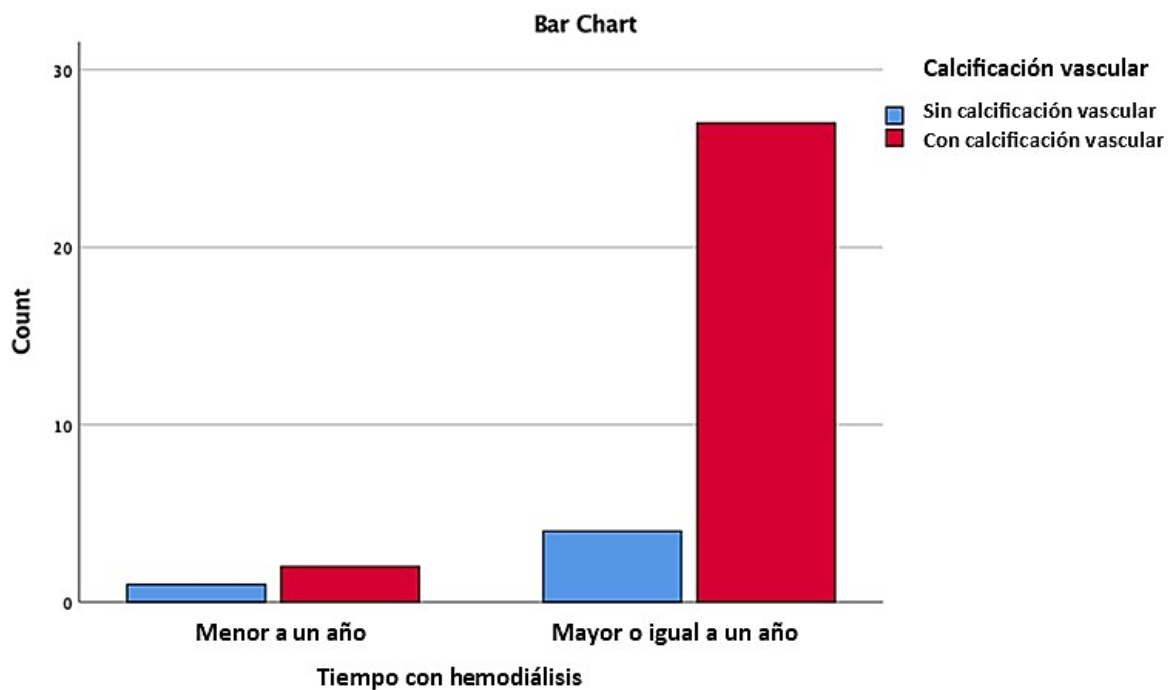


Gráfico 4. Asociación de fosfatasa alcalina con presencia de calcificaciones vasculares.

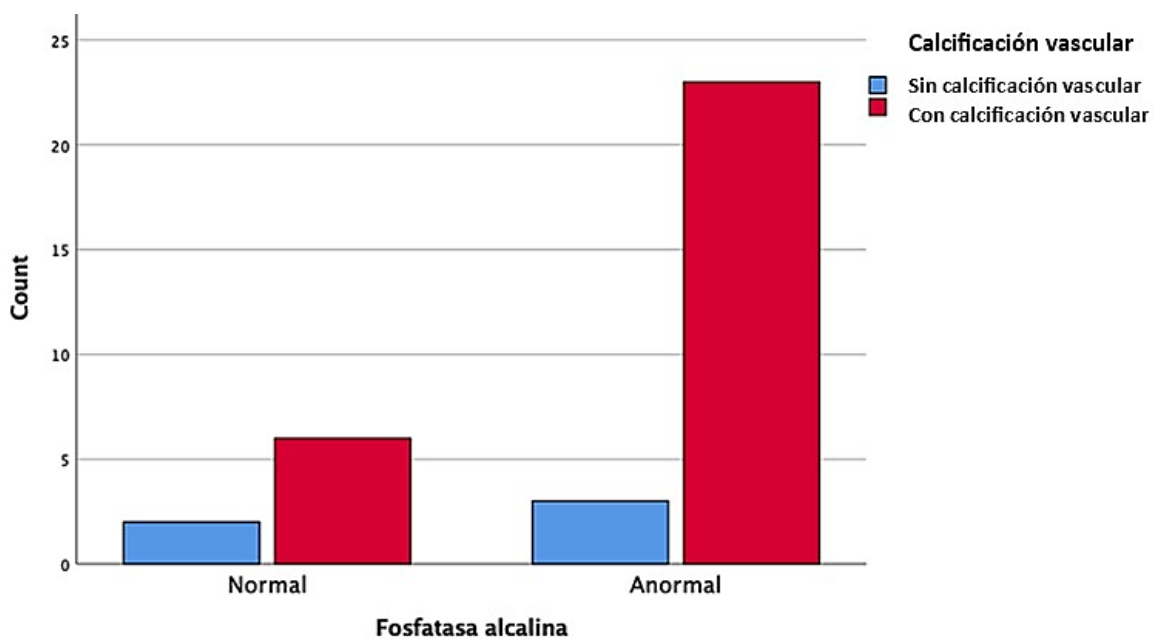


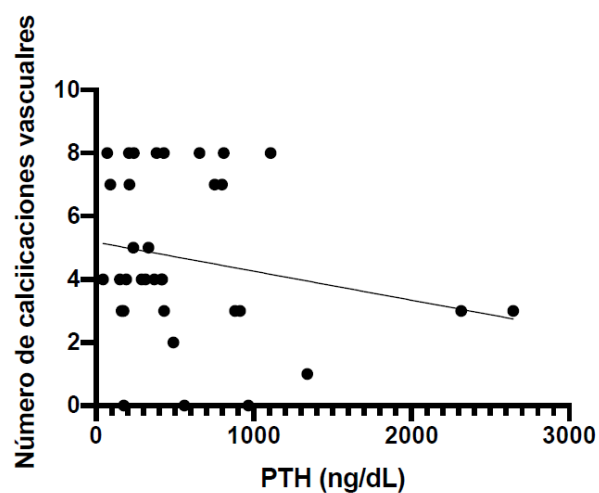
Tabla 3. Regresión logística ante la presencia de clasificación y diversas variables

Variable	OR (IC	p
Edad del paciente en años	1.324 (1.003 a 1.7)	0.04
PTH	1.001 (0.9-1.04)	0.3
Ca ⁺⁺	1.4 (0.1-17.5)	0.5
Vit D	1.2 (0.8-1.7)	0.3
Fosfatasa Alcalina anormal	1.006(0.9-1.01)	0.1

Por otra parte, se obtuvieron las siguientes correlaciones de Pearson:

- Paratohormona con numero de Calcificaciones calculadas por el método de Adragao arrojo una R 0.6 P 0.06.
- Meses en hemodiálisis con numero de Calcificaciones calculadas por el método de Adragao mostró una R -0.02, p 0.9.
- Meses en hemodiálisis con cifras de Paratohormona mostró una R -0.1 p 0.5

Gráfico 5. Correlación entre concentración de PTH con número de calcificaciones vasculares en pacientes sometidos a hemodiálisis.



$r = -0.2$, $p = 0.2$

12. DISCUSIÓN

La prevalencia de trastorno mineral óseo fue mayor a la reportada en la literatura ya que el 100% cumplió criterios para trastorno mineral óseo. Se encontró que a mayor edad existe mayor riesgo de desarrollo de calcificaciones vasculares OR 1.324 (1.003 a 1.7) p 0.04. Se ha descrito que existe una relación inversa entre calcificación vascular y disminución de la DMO, siendo que esta última presenta relación lineal con la edad (Bover, Ureña-Torres, et al., 2018), si bien en nuestra población estudiada no se realizó densidad mineral ósea podría esperarse que esta estuviera disminuida.

La presencia de mayor tiempo en hemodiálisis, Diabetes tipo 2 y las anormalidades en las cifras de fosfatasa alcalina tienden a aumentar el riesgo de desarrollar calcificaciones vasculares, sin embargo, la p no fue significativa por lo que se requiere mayor población de estudio para probarlo.

En nuestro estudio la cifra de hormona paratiroidea no mostro relación con la presencia de calcificaciones vasculares interpretadas mediante el método de Adragao, lo cual coincide con lo reportado en la literatura ya que no se ha establecido asociación entre niveles de PTH y calcificaciones vasculares (Torregrosa et al., 2011).

El tiempo de estancia en terapia sustitutiva con hemodiálisis no mostro relación con la presencia y número de calcificaciones vasculares ni con las cifras de PTHi, lo cual contrasta con lo reportado en la literatura ya que a mayor duración de diálisis (peritoneal o hemodiálisis) se observan cifras más elevadas de PTHi (Abrita et al., 2018)

En nuestra población el 11.7% presento cifras de PTHi >1000 pg/ml, resultado similar a lo reportado por el Consenso Brasileño de Paratiroidectomía (2011) del 10.7% y por Abrita (2018) del 11.8% respectivamente en pacientes en diálisis (Abrita et al., 2018).

En nuestra población existe mayor predominancia de enfermedad mineral ósea de alto recambio ya que del 47% de la población que mostro alteraciones en las cifras de hormona paratiroidea, el 81% mostraba datos de enfermedad de alto recambio por presentar cifras de PTH mayores a 450 pg/ml (Torregrosa et al., 2011). Este hallazgo concuerda con lo documentado en la bibliografía ya que el tiempo prolongado en hemodiálisis se asocia a enfermedad de alto remodelado (V. Lorenzo Sellares, 2008).

Llama la atención que, del total de los pacientes con trastorno mineral óseo de nuestra población en hemodiálisis, únicamente el 47% (16/34) se encontraba bajo tratamiento médico para dicha patología y a pesar de esto, el 100% de los pacientes bajo tratamiento se hallaban fuera de metas terapéuticas indicadas por las guías KDIGO: PTHi en el rango de 2 a 9 veces el límite superior normal, niveles séricos de Ca y fosforo normales, vitamina D mayor a 30 ng/ml. (Beto et al., 2019).

En cuanto a pacientes con cifras de PTH menores a 300 pg/dl solo el 50% (8/16) de los pacientes en tratamiento médico se encontraron dentro de la meta, situación relevante porque los pacientes con PTH entre 150 y 300 pg/dl presentan menor mortalidad (Bover, Ureña-Torres, et al., 2018). Esta situación se observa frecuentemente en otros centros médicos, ya que se ha reportado una prevalencia de pacientes con PTHi fuera de rango terapéutico de hasta el 50.5% (Abrita et al., 2018). Lo que nos lleva a la necesidad de contar con los recursos necesarios para la medición de PTH, vitamina D, Ca y P en nuestra población permitiendo así adecuar el tratamiento de forma periódica.

Una situación que puede influir en el adecuado control del fosforo y calcio es que los pacientes solo reciben 2 a 3 sesiones de hemodiálisis semanales con duración promedio de 2.5 horas, dicho motivo puede llevar a no alcanzar las metas terapéuticas, haciendo necesario el uso de quelantes de fósforo, calcio y calcitriol para lograr metas terapéuticas establecidas por la KDIGO.

13. CONCLUSIONES

13.1 Conclusión general.

En nuestra población la prevalencia de trastorno mineral óseo es mayor a la reportada en la literatura, nuestros pacientes presentan alta frecuencia de calcificaciones vasculares y predominancia de enfermedad ósea de alto recambio. El subdiagnóstico de este trastorno genera complicaciones que impactan en la morbimortalidad cardiovascular.

13.2 Conclusiones específicas.

No se encontró asociación entre cifras de hormona paratiroidea con calcificaciones vasculares.

No se demostró asociación entre el mayor tiempo en terapia de hemodiálisis con la presencia y numero de calcificaciones vasculares

Existe predominancia de trastorno mineral óseo de alto recambio en nuestro medio.

13.3 Recomendaciones

Es necesario la modificación del abordaje inicial que se les otorga a nuestros derechohabientes con la intención de diagnosticar en etapas más tempranas el trastorno mineral óseo reduciendo las complicaciones cardiovasculares derivadas. Por lo que se sugiere la toma rutinaria de niveles séricos de fosforo, calcio, PTH y vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica desde etapa clínica 3 y de acuerdo a sus resultados iniciar tratamiento médico si corresponde, cuyo objetivo será lograr las metas establecidas por la KDIGO. Así mismo se sugieren tomas subsecuentes para ajuste de tratamiento y seguimiento.

Por otra parte, se sugiere el uso de densitometría ósea en la evaluación de riesgo de fractura en pacientes en hemodiálisis y factores de riesgo asociados para osteoporosis.

13.4 Perspectivas.

Nuestra perspectiva es que estamos frente a una patología altamente prevalente en nuestros pacientes con enfermedad renal crónica KDIGO 5, sin embargo esta se encuentra infradiagnosticada, a pesar de que contamos con los recursos necesarios para hacerlo, por lo que consideramos que a partir de este estudio se podrá tomar como preámbulo para establecer los lineamientos para el abordaje inicial de los pacientes que se integran al servicio de nefrología y hemodiálisis de nuestra unidad, permitiendo un diagnóstico y tratamiento oportuno, y evitando las complicaciones como enfermedad arterial, enfermedades cardiovasculares e hiperparatiroidismo secundario severo.

14. BIBLIOGRAFÍA.

- Abrita, R. R., Pereira, B. dos S., Fernandes, N. da S., Abrita, R., Huaira, R. M. N. H., Bastos, M. G., & Fernandes, N. M. da S. (2018). Evaluation of prevalence, biochemical profile, and drugs associated with chronic kidney disease-mineral and bone disorder in 11 dialysis centers. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 40(1), 26–34. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-3527>
- Apetrii, M., Goldsmith, D., Nistor, I., Siriopol, D., Voroneanu, L., Scripcariu, D., Vervloet, M., & Covic, A. (2017). Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)—A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 12(11), e0187025. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187025>
- Beto, J., Bhatt, N., Gerbeling, T., Patel, C., & Drayer, D. (2019). Overview of the 2017 KDIGO CKD-MBD Update: Practice Implications for Adult Hemodialysis Patients. *Journal of Renal Nutrition: The Official Journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 29(1), 2–15. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.05.006>
- Bover, J., Ureña, P., Aguilar, A., Mazzaferro, S., Benito, S., López-Báez, V., Ramos, A., daSilva, I., & Cozzolino, M. (2018). Alkaline Phosphatases in the Complex

- Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders. *Calcified Tissue International*, 103(2), 111–124. <https://doi.org/10.1007/s00223-018-0399-z>
- Bover, J., Ureña-Torres, P., Laiz Alonso, A. M., Torregrosa, J.-V., Rodríguez-García, M., Castro-Alonso, C., Górriz, J. L., Benito, S., López-Báez, V., Lloret Cora, M. J., Cigarrán, S., DaSilva, I., Sánchez-Bayá, M., Mateu Escudero, S., Guirado, L., & Cannata-Andía, J. (2019). Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD (II): Therapeutic implications. *Nefrología: Publicacion Oficial De La Sociedad Espanola Nefrologia*, 39(3), 227–242. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.009>
- Bover, J., Ureña-Torres, P., Torregrosa, J.-V., Rodríguez-García, M., Castro-Alonso, C., Górriz, J. L., Laiz Alonso, A. M., Cigarrán, S., Benito, S., López-Báez, V., Lloret Cora, M. J., daSilva, I., & Cannata-Andía, J. (2018). Osteoporosis, densidad mineral ósea y complejo CKD-MBD (I): Consideraciones diagnósticas. *Nefrología*, 38(5), 476–490. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.12.006>
- Brandenburg, V. M., Verhulst, A., Babler, A., D'Haese, P. C., Evenepoel, P., & Kaesler, N. (2019). Sclerostin in chronic kidney disease-mineral bone disorder think first before you block it! *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 34(3), 408–414. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy129>
- Cavalier, E., Souberbielle, J.-C., & Delanaye, P. (2019). PTH determination in hemodialyzed patients-A laboratory perspective. *Seminars in Dialysis*, 32(6), 490–492. <https://doi.org/10.1111/sdi.12844>
- Chemello, C., Aguilera, M., Calleja-Hernández, M. A., & Faus, M. J. (2012). Efecto del seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con hiperparatiroidismo secundario tratados con cinacalcet. *Farmacia Hospitalaria*, 36(5), 321–327. <https://doi.org/10.1016/j.farma.2011.03.008>
- Cozzolino, M., & Ketteler, M. (2019). Evaluating extended-release calcifediol as a treatment option for chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-

- MBD). *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(17), 2081–2093.
<https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1663826>
- Custódio, M. R., & Custódio, M. R. (2018). CKD-MBD in Brazil: The gap between reality and the recommended guidelines. *Brazilian Journal of Nephrology*, 40(1), 4–5. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-jbn-201800010003>
- Diez, G. R., Crucelegui, M. S., Bratti, G. I., Diehl, M., & Galich, A. M. (2014). *DIAGNÓSTICO DE LAS CALCIFICACIONES VASCULARES POR MÉTODOS RADIOLÓGICOS SEMICUANTITATIVOS*. 10, 3.
- Elias, R. M., Dalboni, M. A., Coelho, A. C. E., & Moysés, R. M. A. (2018). CKD-MBD: From the Pathogenesis to the Identification and Development of Potential Novel Therapeutic Targets. *Current Osteoporosis Reports*, 16(6), 693–702.
<https://doi.org/10.1007/s11914-018-0486-0>
- Flores, A. R., Melchor-López, A., Huerta-Ramírez, S., Cerda-Téllez, F., Elizalde-Hernández, P. D., González-Andujo, A., & Valdés-Solís, E. (2015). Uso de fosfatasa alcalina como marcador alternativo a la hormona paratiroidea en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en enfermedad renal crónica. *Medicina Interna de México*, 31(6), 650–659.
- García-López, F. (2013). ¿Reduce la mortalidad y la morbilidad cardiovascular el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario con cinacalcet en pacientes en diálisis? *Nefroplus*, 5(1), 60–62.
<https://doi.org/10.3265/NefroPlus.pre2013.Aug.12205>
- Hamano, T. (2018). Mineral and bone disorders in conventional hemodialysis: Challenges and solutions. *Seminars in Dialysis*, 31(6), 592–598.
<https://doi.org/10.1111/sdi.12729>
- Integrantes, A., Alles, E., Valle, G., Filannino, M., Forrester, C., Mengarelli, A., Negri, A., Peñalba, G., Diez, L., & Urtiaga, L. (2017). *Sociedad Argentina de Nefrología 2º Consenso de metabolismo óseo-mineral 2017 RESUMEN DE BOLSILLO*.
- Jin, J.-J., Zhang, S.-L., Xu, J.-S., Cui, L.-W., Zhang, H.-R., & Bai, Y.-L. (2018). Prevalence of Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder in

- Hemodialysis Patients in Hebei, China. *Chinese Medical Journal*, 131(22), 2749–2751. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.245264>
- Ketteler, M., Block, G. A., Evenepoel, P., Fukagawa, M., Herzog, C. A., McCann, L., Moe, S. M., Shroff, R., Tonelli, M. A., Toussaint, N. D., Vervloet, M. G., & Leonard, M. B. (2017). Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: What's changed and why it matters. *Kidney International*, 92(1), 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.04.006>
- Lunyera, J., & Scialla, J. J. (2018). Update on Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder in Cardiovascular Disease. *Seminars in Nephrology*, 38(6), 542–558. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.08.001>
- Mel, E. P., & López, M. G. (2017). UTILIZACIÓN Y EFECTIVIDAD DE CINACALCET EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO SOMETIDOS A HEMODIÁLISIS. *Pharmaceutical Care España*, 19(6), 2017-19(6): 455-475.
- Orellana, J. M., Esteban, R. J., Castilla, Y. A., Fernández-Castillo, R., Nozal-Fernández, G., Esteban, M. A., García-Valverde, M., Bravo, J., Orellana, J. M., Esteban, R. J., Castilla, Y. A., Fernández-Castillo, R., Nozal-Fernández, G., Esteban, M. A., García-Valverde, M., & Bravo, J. (2016). Uso de cinacalcet para el control del hiperparatiroidismo en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. *Nefrología (Madrid)*, 36(2), 121–125. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.017>
- Ott, S. M. (2019). Renal insufficiency and bone loss. *Current Opinion in Rheumatology*, 31(4), 394–399. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000626>
- Pérez, M. J., Crespo, M., Cofan, F., Alonso-Melgar, Á., Díaz, J. M., Errasti, P., Fijo, J., Fraile, P., Gutiérrez-Dalmau, Á., Hernández, A., Jimeno, L., López, M. O., Romero, R., Sanahuja, M. J., & Sánchez, R. (2013). Enfermedad mineral ósea del trasplante renal: Clínica y diagnóstico. *Nefrología*, 4(1), 27–42. <https://doi.org/10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2013.Jan.11>

- Ruospo, M., Palmer, S. C., Natale, P., Craig, J. C., Vecchio, M., Elder, G. J., & Strippoli, G. F. (2018). Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 8, CD006023. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006023.pub3>
- Segura Torres, P., Borrego Utiel, F. J., Sánchez Perales, M. C., García Cortés, M. J., Biechy Baldán, M. M., & Pérez Bañasco, V. (2010). Eficacia del cinacalcet en el hiperparatiroidismo secundario en hemodiálisis: Análisis de los factores que influyen en su respuesta. *Diálisis y Trasplante*, 31(2), 37–41. <https://doi.org/10.1016/j.dialis.2009.12.002>
- Sekercioglu, N., Angeliki Veroniki, A., Thabane, L., Busse, J. W., Akhtar-Danesh, N., Iorio, A., Cruz Lopes, L., & Guyatt, G. H. (2017). Effects of different phosphate lowering strategies in patients with CKD on laboratory outcomes: A systematic review and NMA. *PloS One*, 12(3), e0171028. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171028>
- Shoback, D. M. (2015). Trastornos de la paratiroides y el metabolismo del calcio y el fósforo. En G. D. Hammer & S. J. McPhee (Eds.), *Fisiopatología de la enfermedad*, 8e (Vol. 1–Book, Section). McGraw-Hill Education. accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1166985822
- Sugatani, T. (2018). Systemic Activation of Activin A Signaling Causes Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9). <https://doi.org/10.3390/ijms19092490>
- Torregrosa, J.-V., Bover, J., Cannata Andía, J., Lorenzo, V., de Francisco, A. M., Martínez, I., Rodríguez Portillo, M., Arenas, L., González Parra, E., & Caravaca, F. (2011). Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (SEN-MM). *Nefrología*, 31, 3–32.
- Trujillo-Cuellar, H., Sierra-Lara, M. J. D., & Osorno-Solís, L. (2015). Alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a la enfermedad renal crónica. *Revista Medica MD*, 6(2), 152–161.

- V. Lorenzo Sellares, V. T. (2008). ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIOS III, IV Y V (NO EN DIÁLISIS). *Nefrología*, 28, 67–78.
- Vervloet, M. G., Brandenburg, V. M., & CKD-MBD working group of ERA-EDTA. (2017). Circulating markers of bone turnover. *Journal of Nephrology*, 30(5), 663–670. <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0408-8>
- Wheeler, D. C., & Winkelmayer, W. C. (2017). KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) foreword. *Kidney International Supplements*, 7(1), 1–59.

15. ANEXOS



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN: “Prevalencia de alteraciones del metabolismo mineral y óseo en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis del Hospital Regional ISSSTE Puebla en el Periodo de Marzo a mayo 2019”

Información de la Investigación:

La enfermedad renal crónica es una de las patologías más prevalentes en nuestro medio, de la cual surgen complicaciones que requieren asistencia médica frecuente. Una de las mas frecuentes es el desarrollo de **enfermedad mineral y ósea** que consiste en trastornos del metabolismo de minerales y vitaminas del cuerpo y de los huesos, generando con su progresión alteraciones como calcificación de las venas y arterias, aumento de la presión arterial, mayor riesgo de infarto cardiaco, aumento del riesgo de fracturas, etc.

En la enfermedad mineral y ósea se pueden identificar una o más de los siguientes cambios: a) alteraciones en las cifras del calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH) o vitamina D; b) anomalías en el crecimiento o fortaleza de los huesos y c) calcificaciones en venas y/o arterias, así como en otras áreas en las que no debería existir. Siendo posible su diagnóstico mediante criterios de laboratorio, biopsia de hueso (la cual no se realizará por ser un procedimiento invasivo) y la búsqueda de calcificaciones en venas y arterias mediante métodos de imagen como radiografía o ultrasonido.

La importancia de esta enfermedad es que se ha asociado a un aumento en la mortalidad y deterioro de la calidad de vida en los enfermos renales crónicos. Por lo que el objetivo del estudio es identificar a los pacientes que presentan estas alteraciones de forma temprana y posteriormente dar tratamiento con la finalidad de evitar la progresión de estas alteraciones.

El estudio consistirá en el llenado de una encuesta, que incluirá datos como nombre, número de expediente, edad, sexo, tiempo de hemodiálisis, si padece alguna otra enfermedad como diabetes. Además, se realizará una toma de muestra de sangre para su procesamiento en laboratorio, y se realizaran dos radiografías una de ambas manos y la segunda de su pelvis. Toda la información obtenida será mantenida con estricta confidencialidad por parte del investigador.

Los riesgos y complicaciones de estos procedimientos son mínimos, y se limitan a leve dolor en el sitio de punción de donde se tome la muestra de sangre y/o formación de “moretón”.

Se incluirán a todos los pacientes que se encuentren en hemodiálisis del hospital regional ISSSTE Puebla que acepten participar en el estudio.

El beneficio del estudio será obtener el diagnóstico temprano de enfermedad mineral ósea para posteriormente ser evaluado por su médico nefrólogo quien ajustará su tratamiento médico previniendo así la progresión de la enfermedad, y en caso de no presentar alteraciones en sus laboratorios se contará con cifras de base para su seguimiento y vigilancia dentro del hospital.

El estudio tomara lugar en esta unidad hospitalaria (Hospital Regional ISSSTE Puebla), en el periodo de marzo a mayo de 2018 con un total de 93 participantes.

La decisión de participar o no en este protocolo de investigación es completamente voluntaria, puede rehusarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin necesidad de expresar las razones de su decisión y sin perder los beneficios que usted posee como derechohabiente del ISSSTE (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado).

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio, ni tampoco recibirá un pago a cambio de su participación.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la carta de consentimiento informado que forma parte de este documento.

Todos sus datos están plenamente resguardados y puede consultar nuestro aviso de privacidad en el área de Investigación del Hospital Regional Puebla ISSSTE.

Investigador Responsable:

Nombre: Dra. María Lucía Sánchez González.

Tel. Cel: 2225493271

e-mail: m.l.s.g @hotmail.com

Carta Consentimiento Informado

Yo _____ he sido invitado a participar en una investigación por la Dra. María Lucía Sánchez González cuyo objetivo es determinar la prevalencia de enfermedad mineral y ósea en pacientes con enfermedad renal crónica con hemodiálisis. Me han informado de los riesgos como son dolor o formación de "moretón" en el sitio de punción de la vena para toma de muestra sanguínea. También me han informado que se me comunicará el resultado de mis estudios.

Mi médico me dio una explicación clara y leí la información sobre la investigación. Tuve la oportunidad de hacer preguntas y mis dudas han sido resueltas. Acepto voluntariamente participar en este estudio y entiendo que tengo derecho a retirarme de la investigación, sin perder mis derechos como paciente de este hospital.

Nombre del participante: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

Firma del participante: _____ Fecha: día/mes/año

Nombre del Testigo 1: _____ Parentesco: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

Firma del Testigo 1: _____ Fecha: día/mes/año

Nombre del Testigo 2: _____ Parentesco: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

Firma del Testigo 2: _____ Fecha: día/mes/año

En caso de ser necesaria notificación o bien representante legal.

Nombre del representante legal, familiar o allegado: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

Nombre y firma de quien solicito el consentimiento: _____