



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL DR. IGNACIO MORONES PRIETO

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Nefrología

**Vasculopatía Urémica Calcificante en Pacientes con Enfermedad Renal Estadio 5
en Hemodiálisis y Respuesta a Denosumab**

Dr. Salvador de la Maza Domínguez

DIRECTOR CLÍNICO
Dr. Jaime Antonio Borjas García

DIRECTOR METODOLÓGICO
Dr. David Alejandro Herrera van Oostdam

Marzo 2024



Vasculopatía urémica calcificante en pacientes con enfermedad renal estadio 5 en hemodiálisis y respuesta a denosumab © 2024 Por Salvador De la Maza Domínguez.

Se distribuye bajo [Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

[International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto

Trabajo de investigación para obtener el diploma en la especialidad de Nefrología
**Vasculopatía Urémica Calcificante en Pacientes con Enfermedad Renal Estadio 5
en Hemodiálisis y Respuesta a Denosumab**

Dr. Salvador de la Maza Domínguez
CVU CONACYT: 831932; ORCID: 0000-0001-5709-0762

DIRECTOR CLÍNICO
Dr. Jaime Antonio Borjas García
ORCID: 0000-0002-1474-0283

DIRECTOR METODOLÓGICO
Dr. David Alejandro Herrera van Oostdam
ORCID: 0000-0002-7313-8022

SINODALES

Dr. Carlos Abud Mendoza
Presidente

Dr. Francisco Aranda Verástegui
Sinodal

Dr. Francisco Gerardo Alfaro Abundiz
Sinodal

Dr. José Alejandro Chevaile Ramos
Sinodal

Marzo 2024

RESUMEN

Introducción: La enfermedad renal crónica afecta hasta un 15% de la población mundial y se estima contribuye de 5 a 10 millones de muertes anualmente. Existe una relación lineal entre mortalidad cardiovascular, la reducción de la tasa de filtrado glomerular, proteinuria y albuminuria. Hasta el 85% de los pacientes con enfermedad renal estadio 5 mayores a 45 años tendrán alguna forma de enfermedad cardiovascular y experimentarán un riesgo de 20 veces mayor. Hasta el 50% de las causas de muerte en pacientes en hemodiálisis es atribuible a enfermedad cardiovascular. Las alteraciones del metabolismo mineral óseo comienzan temprano en el curso de la enfermedad y tienen como las complicaciones más temidas: fracturas y calcificación vascular; ambas entidades asociadas a un incremento en la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

Objetivo: Identificar cambios referenes a calcificación vascular 3 meses posteriores a la aplicación de denosumab.

Sujetos y Métodos: Estudio piloto descriptivo ambispectivo realizado en el Hospital Central Dr Ignacio Morones Prieto con pacientes mayores a 18 años, antecedente de enfermedad renal crónica estadio 5 en hemodiálisis, presencia de calcificación vascular demostrado por radiografía y disminución en la densidad mineral ósea demostrado por densitometría con T score menor a -1.0. Se tomaron en cuenta también los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en hemodiálisis que recibieron denosumab (por cualquier otra indicación) y tuvieran evidencia de calcificaciónv ascular. A todos los pacientes se les descartó patología bucal que contraindicara la aplicación de denosumab y se excluyeron pacientes con PTHi < 150 pg/ml.

Para determinar la media con una precisión de 0.9, se requieren de $N = 8$ pacientes. Cuando se realiza el experimento, se espera que la media verdadera tenga una confianza del 95% dentro del intervalo de confianza ($m - 0.8360 * s$, $m + 0.8360 * s$), donde m es la media muestral observada y s es la desviación estándar muestral. Las variables continuas se describieron con media y desviación estándar si su distribución fue normal ó con mediana y rangos intercuartílicos si su distribución no era normal. Las variables categóricas se describieron mediante su frecuencia y porcentaje.

Resultados y Conclusiones:

Se incluyeron en el estudio 9 pacientes en los cuales el evento adverso estuvo presente en 7 (77.8) pacientes siendo hipocalcemia el más común.

A los 3 meses de aplicado denosumab no se encontró disminución de la calcificación vascular, no existió disminución de la presión arterial y no existió una disminución significativa del uso de antihipertensivos.

ÍNDICE

	Página
Resumen	5
Índice	6
Lista de cuadros	7
Lista de abreviaturas	9
Lista de definiciones	10
Dedicatorias	12
Antecedentes	13
Justificación	21
Hipótesis	22
Objetivos	22
Sujetos y métodos	25
Análisis estadístico	31
Ética	32
Resultados	33
Discusión	41
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación	44
Conclusiones	46
Bibliografía	48
Anexo 1 (Puntaje de Adragao)	54
Anexo 2 (Puntaje de Kauppila)	55
Anexo 3 (Puntaje de Pelvis)	56

LISTA DE CUADROS

	Página
Cuadro 1. (Variables)	27
Cuadro 2. (Características iniciales)	34
Cuadro 3. (Síntomas de falla cardiaca e hiperparatiroidismo iniciales)	35
Cuadro 4. (Valoración ósea inicial)	36
Cuadro 5. (Otros laboratorios iniciales)	37
Cuadro 6. (Evento adverso)	38
Cuadro 7. (Síntomas de falla cardiaca e hiperparatiroidismo finales)	38
Cuadro 8. (Valoración ósea final).....	39
Cuadro 9. (Otros laboratorios finales).....	40
Cuadro 10. (Comparación en los niveles de fosfato).....	43

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

- **FGF-23:** Factor de crecimiento fibroblástico 23
- **mcgs:** microgramos
- **mg:** miligramos
- **mg/dl:** miligramos sobre decilitro
- **mmHg:** milímetros de mercurio
- **mMRC:** modified Medical Research Council
- **ng/ml:** nanogramos por mililitro
- **pg/ml:** picogramos por mililitro
- **UI:** unidades internacionales

LISTA DE DEFINICIONES

- **Baja densidad mineral ósea:** Tscore – 1.0 a nivel vertebral y/ó cuello femoral.
- **Calcifilaxis:** condición de hipersensibilidad sistémica inducida en la que los tejidos responden con una calcificación local.
- **Comorbilidad:** presencia de uno o más trastornos médicos mórbidos además de un trastorno primario.
- **Denosumab:** anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el activador del receptor del ligando del factor nuclear kappa beta (RANKL) con actividad antiosteoclástica.
- **Fractura patológica:** ruptura a nivel óseo secundaria a una enfermedad subyacente, sin un trauma significativo.
- **Hiperkalemia:** concentración sérica de potasio por valores encima de 5 mEq/L.
- **Hiperparatiroidismo:** exceso de hormona paratiroidea causada por un trastorno primario, secundario ó terciario.
- **Hiperparatiroidismo secundario:** secreción excesiva de hormona paratiroidea por las glándulas paratiroides en respuesta a hipocalcemia en el contexto de enfermedad renal crónica.
- **Hiperparatiroidismo terciario:** producción autónoma y excesiva de hormona paratiroidea por glándulas paratiroides hiperplásicas en respuesta a una enfermedad renal crónica prolongada y previo hiperparatiroidismo secundario.

- **Hipocalcemia grado 1:** concentración sérica de calcio entre el 8.4 mg/dl a 8 mg/dl.
- **Hipocalcemia grado 2:** concentración sérica de calcio de 7 mg/dl a < 8mg/dl.
- **Hipocalcemia grado 3:** concentración sérica de calcio de 6 a < 7 mg/dl.
- **Hipocalcemia grado 4:** concentración sérica de calcio < 6 mg/dl.
- **Hipocalcemia:** concentración sérica de calcio debajo de 8 mg/dl.
- **Puntaje de Adragao:** puntaje que evalúa la presencia de calcificaciones mediante radiografías simples, centrándose en arterias iliacas, femorales, radiales, digitales. Rango 0 a 8. Ver anexo 1.
- **Puntaje de Kauppila:** puntaje usado para cuantificar la calcificación aterosclerótica en la aorta abdominal a través de radiografías laterales de columna lumbar, asignando un puntaje de 0 a 24 basado en la severidad y extensión de las calcificaciones a lo largo de los segmentos vertebrales L1 a L4. Ver anexo 2.
- **Puntaje de pelvis:** puntaje que evalúa la presencia de calcificación vascular mediante radiografía pélvica a nivel de arteria iliaca y femoral. Rango de 0 a 4. Ver anexo 3.

DEDICATORIAS

Para mi familia quienes incondicionalmente están ahí; mis amigos, quienes hacen de mi vida momentos especiales e inolvidables; y mis maestros, quienes se presentan de muchas formas y en diferentes momentos, siempre con el fin de orientarme para lograr mis metas.

Für meine Familie, die bedingungslos da ist; meine Freunde, die mein Leben zu etwas Besonderem machen und unvergessliche Momente schaffen; und meine Lehrer, die sich auf vielfältige Weise und zu verschiedenen Zeiten präsentieren, immer mit dem Ziel, mich auf dem Weg zum Erreichen meiner Ziele zu leiten.

ANTECEDENTES

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) afecta hasta un 15% de la población mundial y se estima contribuye de 5 a 10 millones de muertes anualmente.¹

Existe una relación lineal entre la mortalidad cardiovascular, la reducción en la tasa de filtración glomerular estimada, proteinuria y albuminuria.

La enfermedad renal crónica incrementa el riesgo de un amplio espectro de enfermedades cardiovasculares.

Hasta el 85% de los pacientes con enfermedad renal estadio 5 mayores a 45 años tendrán alguna forma de enfermedad cardiovascular y experimentarán un riesgo de 20 veces mayor de muerte cardiovascular comparado con la población en general.²

La enfermedad aterosclerótica es la manifestación más frecuente de enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica en cualquier estadio. Navaneethan y colaboradores documentan como principal causa de muerte en un 35% cardiovascular en la cual dentro de ellas su manifestación más común fue enfermedad isquémica cardíaca.³

Dichas observaciones pueden ser replicadas a lo largo de diferentes poblaciones como es ejemplificado en el reporte del año 2020 en el informe anual de datos del sistema de datos renales de los Estados Unidos (USRDS) en el cual; incluyendo causas no conocidas ó específicas de muerte arritmia y paro cardíaco fueron las principales causas de muerte y aún incluyendo causas no conocidas o especificadas, arritmia y paro cardíaco fueron las principales.⁴

Existe calcificación vascular en pacientes con enfermedad renal crónica con una tasa de hasta 2 a 5 veces mayor comparada con la de pacientes sin enfermedad renal crónica de la misma edad. La calcificación arterial y el endurecimiento arterial son predictores independientes de cualquier causa de muerte en enfermedad renal estadio⁵. Nelson y colaboradores reportan en 202 pacientes con enfermedad renal crónica que la presencia de calcificación arterial disminuye la sobrevida de los pacientes; la calcificación arterial media esta asociado a mayor duración del tiempo en hemodiálisis y trastornos minerales

óseos y tiene como consecuencia una menor sobrevida en comparación a pacientes sin calcificaciones. Existe una asociación biológica, temporal y dosis respuesta entre la calcificación vascular y el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica. ⁶

La calcificación medial tiene una distribución difusa, se observa de manera laminar y en áreas con baja aterosclerosis. Es el fenotipo de calcificación vascular más común en pacientes con enfermedad renal crónica; sin embargo puede coexistir con calcificación intimal la cual obedece a factores de riesgo clásicos como son: dislipidemia, diabetes, hipertensión y tabaquismo entre otros. La calcificación medial puede llegar a tener una prevalencia de hasta un 79% en pacientes pre-diálisis en estadios 3 a 5 y aproximarse a un 100% en pacientes que inicial terapia de reemplazo renal.⁷

Los factores de riesgo recurrentes en los diferentes estudios son la mayor edad del paciente y mayor duración en la hemodiálisis; existen otros factores de riesgo asociados no consistentes en todos los estudios como son: hiperfosfatemia, altas dosis de calcio administrado al paciente, uso de calcitriol, sexo femenino, índice de masa corporal >30, diabetes, dislipidemia y alteraciones en la paratohormona intacta.⁸

Mecanismos

Las alteraciones en el metabolismo mineral óseo ocurren desde estadios tempranos de enfermedad renal crónica. Se postula que con la disminución de la tasa de filtración glomerular existe hiperfosfatemia lo cual conlleva a un aumento en el factor de crecimiento fibroblástico 23 notable desde 75 ml/min de tasa de filtrado y conforme existe una pérdida de la función renal, se es incapaz de compensar el aumento en fosfato lo cual provoca hipocalcemia, aumento en la paratohormona intacta y con tasa de filtrado glomerular de 30 ml/min aumento en el fosfato sérico.⁹

Las alteraciones en el metabolismo mineral óseo tienen un papel protagónico en el proceso de calcificación vascular el cual puede conceptualizarse con el inicio de la transdiferenciación de células musculares lisas a osteoblastos. ¹⁰

En el proceso de transdiferenciación se encuentra involucrado el fosfato quien al unirse a los simportadores sodio-fosfato 1 en las células musculares lisas produce la expresión de RUNX-2 y osteocalcina. Se sabe además que la unión de fosfato a los simportadores

sodio-fosfato 1 en monocitos y macrófagos disminuye su actividad osteoclástica. El calcio sérico a su vez induce la expresión de proteína morfogénica de hueso 2 involucrada en un aumento en los procesos de calcificación e induce una disminución de fetuina 2 y proteína de matriz GIA que de manera constitucional inhiben el proceso de calcificación. La unión de calcio y fosfato generan nanocristales dentro de las células musculares lisas los cuales producen apoptosis y dan lugar a vesículas de matriz sobre las cuales puede ocurrir más calcificación. Los niveles elevados de paratohormona se han asociado a un incremento en la hipertensión arterial sistémica además estimulan el sistema renina angiotensina aldosterona y el sistema nervioso simpático; su aumento se encuentra relacionado con disfunción endotelial y calcificación vascular.¹¹ Bleyer AJ y colaboradores demuestran disminución de calcificación carotídea y coronaria posterior a realizar paratiroidectomía en pacientes con enfermedad renal crónica.¹²

El déficit de vitamina D se encuentra asociado a una mayor inflamación por la presencia de factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6; además, existen receptores de vitamina D en células musculares lisas vasculares que inducen relajación por lo cual al estar ausente la vitamina D no existe este efecto benéfico.¹³

La disminución de mediadores anti-calcificantes, aumento de mediadores pro-calcificantes y expresión de micro ARN pro-calcificantes aunados a un estrés oxidativo, inflamación, aterosclerosis, y presencia de productos avanzados de la glucosilación conducen a la transdiferenciación de células osteocondrogénicas que forman matriz de colágeno sobre la cual el incremento de calcio y fosfato extra-celular se depositan dando lugar a la calcificación vascular.¹⁴

El RANKL soluble o asociado a membranas puede ser producido por células endoteliales al ser estimuladas por citocinas inflamatorias, células T reclutadas en los tejidos, células musculares lisas vasculares en proceso de diferenciación osteogénica ó células endoteliales en contacto con células musculares lisas vasculares que expresan CD44. La interacción de RANK-RANKL contribuye a aterosclerosis por 3 mecanismos: 1)promover la supervivencia, proliferación y migración quimiotáctica de las células endoteliales, 2)estimular la actividad de monocitos MMP-9 (involucrados en inflamación, fibrosis y enfermedad cardiovascular) y 3)promover la transdiferenciación osteogénica

que conduce a síntesis de proteínas óseas y calcificación de la matriz dentro de los vasos arteriales.¹⁵

Diagnóstico de Calcificación Vascul

Los estudios de imagen no invasivos no pueden discernir con exactitud la calcificación intimal de la calcificación media. La valoración de calcio coronario mediante tomografía usando el puntaje de Agatston es el gold standard en estudios clínicos para valorar respuesta y pronóstico.¹⁶

El calcio coronario puede usarse en pacientes con enfermedad renal crónica. Wang XR y colaboradores demuestran en un metaanálisis de 47 estudios en el cual se incluyeron 17,222 pacientes con enfermedad renal crónica y de los cuales 3,700 se encontraban en reemplazo renal que la prevalencia de pacientes pre-diálisis era de 59% y mientras que la prevalencia es mayor en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal 65 7 60% respectivamente. A 1 año post-trasplante la prevalencia de la calcificación coronaria era de 51%. En todos los grupos de este estudio, la presencia de calcificación coronaria se encontraba relacionada a mayor mortalidad por cualquier causa (HR 4.33; 95% IC 2.4-4.9), mortalidad cardiovascular (HR 3.87; 95% IC 2.06-7.26) y presencia de eventos cardiovasculares (HR 2.09; 94% IC 1.19-3.67). La calcificación coronaria y mortalidad entre terapia de reemplazo renal y diferentes subgrupos de enfermedad renal crónica fue de 4.84 vs 2.27 con $p= 0.018$ respectivamente.¹⁷

La calcificación arterial puede ser también evidente mediante radiografías. Se han establecido diferentes índices como el puntaje de Kauppila, el cual tiene un rango de 0 a 24 y mediante una radiografía lateral de abdomen que incluya la vértebra T10 hasta las primeras 2 vértebras sacras analiza los segmentos de aorta abdominal delante de las primeras 3 vértebras lumbares. Tomando en cuenta la parte anterior y posterior de la aorta calcificada otorga una calificación de 3 (3/3 de vértebra de longitud), 2 (2/3 de vértebra de longitud) y 1 (1/3 de vértebra de longitud) a cada segmento vertebral.¹⁸ La guía KDIGO tiene una recomendación 2C para usar la radiografía lateral de abdomen y detectar la presencia o ausencia de calcificación vascular como alternativa a una tomografía y la sugiere (sin una recomendación graduada) como guía para el manejo de

enfermedad mineral ósea en pacientes con enfermedad renal crónica además de otorgarle al paciente el más alto riesgo cardiovascular.¹⁹

El índice de Adragao utiliza radiografía de manos y pelvis antero-posterior, valora la presencia de calcificaciones lineales en cada sección. Analiza las calcificaciones de arterias iliacas, femorales, radiales y digitales en donde 1 corresponde a calcificación unilateral, 2 calcificación bilateral y tiene un valor máximo de 8 puntos.

Hong D y colaboradores²⁰ demuestran en un estudio transversal de 106 pacientes con edad media de 54 años, 67 meses de tiempo en hemodiálisis que una radiografía de pelvis y lateral de abdomen correlacionan bien con la calcificación coronaria. En este estudio se comparó la tomografía para valorar el calcio coronario con el sistema de radiografías: pelvis 4 puntos, abdomen 4 puntos y Kauppila con 24 puntos. Al dividir a los pacientes según sus diferentes resultados de calcio coronario, existió una correlación positiva entre el grado de calcificación coronaria, la edad, el tiempo en hemodiálisis, la prevalencia de diabetes mellitus, el puntaje abdominal de 4 y 24 puntos y el puntaje pélvico de 4 puntos. Existió consistencia entre los 3 sistemas de radiografía con tomografía coronaria por lo cual se concluye que una radiografía simple puede ser práctico para evaluar la calcificación vascular como una alternativa a una tomografía coronaria.

En el 2013 Hong D²¹ y colaboradores realizan un estudio observacional retrospectivo en el cual se incluyeron 217 pacientes en hemodiálisis con un tiempo en hemodiálisis de 46 meses. A cada uno de estos pacientes se les realizó radiografías de abdomen, pelvis y manos y se valoró mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular. Reportan 70% de calcificación vascular de la cual un 90% correspondía a calcificación abdominal aórtica y se presentaron 37 defunciones a los 26 meses. El puntaje total de calcificación vascular (incluyendo abdomen, pelvis y manos) estuvo independientemente asociado a mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular (HR 1.23, 95% IC: 1.09-1.39 y HR 1.26; 95% IC: 1.11-1.43 respectivamente). Se analizaron los resultados ajustados a diferentes modelos (modelo 1: edad y género, modelo 2: edad, enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus, hiperlipidemia e hipertensión, modelo 3: edad, fósforo, Kt/V, albúmina, PTH y duración de la diálisis, modelo 4: edad, diabetes, fósforo, albúmina, hipertensión, Kt/V y presión de pulso) encontrando que la calcificación vascular en pelvis

o manos se encuentra asociado a mortalidad por cualquier causa ajustado por factores de diálisis y la presencia de calcificación vascular tomando en cuenta los 3 territorios vasculares, esta asociado a 6 veces mayor mortalidad por cualquier causa y 5 veces mayor mortalidad cardiovascular en comparación a pacientes sin calcificación. Por lo tanto; una radiografía lateral de abdomen puede no ser superior a otras radiografías para predecir los desenlaces de los pacientes.

Denosumab en Enfermedad Renal Crónica y Calcificación Vascular

La administración de denosumab es el tratamiento de elección para pacientes con enfermedad renal crónica y disminución en la densidad mineral ósea. Es segura en pacientes con hemodiálisis; la principal preocupación al momento de administrarlo en estos pacientes es la hipocalcemia que ha sido reportado con una prevalencia desde un 15 hasta un 75% en metaanálisis.²²

Un ejemplo del efecto de denosumab en estas poblaciones es el estudio piloto prospectivo de Chien-Liang C y colaboradores ²³ en el cual incluyen 20 pacientes en hemodiálisis con Paratohormona intacta > 1000 pg/ml, T-score <1.0 y de los cuales a los 12 se les administra denosumab. El grupo tenía una edad media de 53.5 años, tenía un tiempo en hemodiálisis de 13 años, todos presentaban dolor óseo, la media de valor de paratohormona intacta fue de 1702 pg/ml, fosfatasa alcalina de 440 U/L, fosfato de 5.3 mg/dl, calcio de 10.1 mg/dl e 25 hidroxí-vitamina D 35.9 ng/ml. 8 pacientes presentaron hipocalcemia de los cuales 4 con un nadir entre 6 a 7 mg/dl (dichos pacientes no recibieron calcio previo a la administración de denosumab), ninguno presentó hipocalcemia sintomática. Posterior a la segunda semana los valores de calcio y fosfato regresaron a valores normales. El carbonato de calcio administrado al finalizar el estudio fue de 3 gramos al día y calcitriol de 1 mcg al día.

En un estudio observacional retrospectivo en 1 centro de hemodiálisis, pacientes con 8 años de duración en hemodiálisis, Suzuki S y colaboradores ²⁴ comparan la calcificación del arco aórtico mediante radiografía de torax en 58 pacientes de los cuales 28 recibieron 4 dosis de denosumab 60 mg cada 6 meses. Se destaca que la paratohormona intacta inicial en el grupo de denosumab fue de 230 pg/ml. Posterior a la primer administración de denosumab existe una disminución de calcio de 8.9 a 8.2 mg/dl y de fosfato de 6.6 a

5.3 mg/dl de la semana 1 a la cuarta semana y solo un paciente presentó hipocalcemia asintomática de 5.6 mg/dl, la paratohormona intacta aumento hasta 604 pg/ml. Posterior a la cuarta dosis de denosumab se observa la misma disminución de calcio y fosfato. Al comparar los valores basales de los pacientes que recibieron denosumab con los valores inmediatamente antes de la última administración de denosumab se observa que no existió cambios en el calcio, tampoco en paratohormona intacta ni en la fosfatasa alcalina; pero si una disminución del fosfato (6.6 a 6 mg/dl). Si se comparan los valores basales con los valores promedio de los 6 meses previos a la última administración de denosumab se encuentra una disminución del calcio (8.9 a 7.9 mg/dl), fosfato (6.6 a 5.6 mg/dl) y un aumento en la paratohormona intacta (230 a 490 pg/ml). En cuanto a los efectos en la calcificación en el arco aórtico en el grupo de pacientes con denosumab se demuestra una disminución de 24.8% a 12.5% ($p < 0.0001$) mientras que en el grupo control existió un aumento de 29.5% a 46.3% ($p < 0.0001$). El periodo necesario para disminuir la calcificación del arco aórtico fue de 2 años.

Se ha demostrado también que la calcificación vascular puede modificar su evolución natural con el uso de denosumab en un tiempo más corto. Chen CL et al ²⁵ realizaron un estudio piloto de 6 meses de duración en el Hospital General de Veteranos de Kaohsiung en Taiwán. Se incluyeron pacientes en hemodiálisis con hiperparatiroidismo secundario grave con paratohormona intacta mayor a 800 pg/ml y un T score menor a -2.5. 21 pacientes recibieron 60 mg de denosumab subcutáneo y 21 pacientes se incluyeron en un grupo control. De manera general tenían los pacientes 9.9 años de duración en la hemodiálisis, el calcio coronario valorado por Agatston fue de 2,152.5 y fueron pacientes que no usaron estatinas. En el grupo de denosumab la edad era mayor (62 años) además de tener valores mayores de fosfatasa alcalina (268 U/L), paratohormona intacta mayor (1310 pg/ml) y una densidad mineral ósea en cuello femoral y columna lumbar. En cuanto al comportamiento del calcio, se demuestra una disminución del mismo en los primeros meses con un nadir a la primera y segunda semana; 1 paciente tuvo una disminución de calcio > 8 mg/dl y 2 pacientes con una disminución de 7-8 mg/dl y < 7 mg/dl los cuales revirtieron a las 2 semanas. Ningún paciente presentó hipocalcemia sintomática. El fosfato tuvo una disminución los primeros meses con un nadir a la primera y segunda semana para posteriormente regresar a valores basales. La fosfatasa alcalina tuvo una

disminución hasta al tercer mes del estudio. El puntaje de Agatston tuvo un aumento de 187.79 ($p=0.004$) en el grupo control y en el grupo a quienes se les administró denosumab no existió un cambio significativo ($p= 0.41$). Al comparar los dos grupos de pacientes a los 6 meses se demuestra: mayor uso de calcitriol (5.54 vs 1 mcgs/semana), menor fosfato (4.3 vs 5.66 mg/dl), menor producto calcio fosfato (42.6 vs 54.3), mayor disminución en el puntaje de Agatston (-132 vs 187), incremento en la densidad mineral ósea de cuello femoral y columna lumbar (+15.2/+13.4 respectivamente) y una menor paratohormona intacta (728 vs 1031 pg/ml). Al comparar en el grupo de denosumab la paratohormona inicial y la fosfatasa alcalina se documenta una disminución en ambos (728 vs 1310 pg/ml y 110 vs 268 U/l).

JUSTIFICACIÓN

En México la enfermedad renal crónica tiene una prevalencia mayor al 12.2% y es responsable de 51.4 muertes por cada 100 mil habitantes en México. Existe un incremento estimado del 6% anual de pacientes que inician una terapia dialítica y no existe un programa nacional de salud renal que pueda ofertar trasplante renal por lo cual las complicaciones relacionadas a esta enfermedad también van en aumento.

El 50% de las causas de muerte en pacientes con terapia de sustitución renal corresponde a enfermedad cardiovascular. En pacientes en hemodiálisis los principales eventos cardiovasculares no parecen corresponder a la ruptura de una placa ateromatosa y guardan una relación directa con factores de riesgo cardiovasculares no tradicionales modificables como son: alteraciones del calcio, fósforo, factores de crecimiento fibroblástico 23, paratohormona, vitamina D entre otros. La alteración de estos factores, componentes del metabolismo mineral óseo, ocurre desde un inicio en la progresión de la enfermedad renal crónica.

Las alteraciones en el metabolismo mineral óseo tienen como fin común afección ósea y calcificación extraósea. Las fracturas en pacientes en hemodiálisis ocurren hasta 17.4 veces más y se presentan años antes en comparación a la población en general. La mortalidad asociada a una fractura es tan alta como un 64% el primer año.

La calcificación vascular es un predictor independiente de cualquier causa de muerte y de mortalidad cardiovascular.

Los tratamientos que modifiquen el metabolismo óseo tienen como fin la disminución en el riesgo de fractura y teóricamente tienen la capacidad de impactar sobre la vasculatura calcificada.

El denosumab es un medicamento eliminado por el sistema reticuloendotelial y puede ser usado sin ajuste de dosis en pacientes con enfermedad renal crónica.

Su uso en pacientes hemodiálisis ha demostrado ser seguro y beneficioso como tratamiento anti-resortivo con incremento en la densidad mineral ósea en columna lumbar

y cuello femoral pero aún no está clara su utilidad en el escenario de calcificación vascular.

No contamos en nuestro medio con un tratamiento directo y eficaz para tratar la calcificación vascular por lo cual el uso de denosumab pudiera significar una alternativa en estos pacientes.

HIPÓTESIS

La aplicación de denosumab mejorará los datos de vasculopatía urémica calcificante.

Hipotesis nula: la aplicación no mejorará los datos de vasculopatía urémica calcificante.

OBJETIVOS

Objetivo general: Identificar cambios generados, referentes a la vasculopatía urémica calcificante, a 3 meses posteriores de la aplicación de denosumab.

Objetivos específicos:

1) Identificar calcificación extraósea por medio de radiografía de manos antero-posterior, lateral de columna lumbar y antero-posterior de pelvis y calificarlo según puntajes de Kauppila, Adragao y puntuación de pelvis previo y 3 meses posterior a la aplicación de denosumab.

2) Realizar densitometría ósea de cuello femoral y en columna lumbar previo y 3 meses posterior a la aplicación de denosumab.

3) Realizar promedio de tensión arterial durante 7 días cada 8 horas previo a la aplicación de denosumab y 3 meses posteriores.

4) Realizar mediciones séricas de: paratohormona intacta, 25 hidroxivitamin D, calcio, fósforo, hemoglobina, ferritina, porcentaje de saturación de transferrina, fosfatasa alcalina, albúmina, colesterol, HDL, LDL y triglicéridos antes y 3 meses posteriores a la aplicación de denosumab.

5) Recabar de los expedientes clínicos de pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en hemodiálisis que cuenten con calcificación vascular y hayan recibido

denosumab. Se valorarán previo y 3 meses posteriores a la aplicación de denosumab: laboratorios (paratohormona intacta, 25 hidroxivitamina D, calcio, fósforo, hemoglobina, ferritina, porcentaje de saturación de transferrina, fosfatasa alcalina, albúmina, colesterol, HDL, LDL y triglicéridos), puntaje de Kauppila, Adragao y pelvis en radiografías (manos antero-posterior, lateral de columna lumbar y antero-posterior de pelvis) y densitometrías (cuello femoral y en columna lumbar). Se tomarán registros de tensión arterial solicitados en la consulta externa.

Objetivos secundarios:

- 1) Describir el tiempo previo en hemodiálisis de los pacientes en estudio
- 2) Describir las comorbilidades presentes
- 3) Describir el uso previo de estatina en los pacientes
- 4) Describir el tipo de acceso vascular presente en los pacientes.
- 5) Describir los eventos adversos posterior a la aplicación de denosumab
- 6) Describir cambios en síntomas de hiperparatiroidismo (dolor, astenia y prurito) posterior a la aplicación de denosumab.
- 7) Describir cambios en síntomas de falla cardíaca (disnea paroxística nocturna, ortopnea, tos y disnea grado 4) posterior a la aplicación de denosumab.
- 8) Valorar el cambio dosis de calcio, calcitriol, eritropoyetina y hierro administrado a los pacientes posterior a la aplicación de denosumab
- 9) Valorar el cambio en la dosis de antihipertensivos administrados a los pacientes posterior a la aplicación de denosumab.

SUJETOS Y MÉTODOS

Diseño del estudio: estudio piloto ambispectivo observacional

Lugar de realización: Hospital Central Dr Ignacio Morones Prieto

Universo de estudio: Pacientes del Servicio de Nefrología en el Hospital Central Dr Ignacio Morones Prieto

Criterios de inclusión:

- 1)pacientes mayores a 18 años.
- 2)Antecedente de enfermedad renal crónica estadio 5 en hemodiálisis
- 3)Presencia de calcificación vascular demostrado por radiografía
- 4)Disminución en la densidad mineral ósea demostrado por densitometría con T score menor a -1.0
- 5)Pacientes a quienes se les haya aplicado denosumab por cualquier otro motivo y tengan evidencia de calcificación vascular
- 6)Descartar patología bucal que contraindique la aplicación de Denosumab por el Servicio de Cirugía Maxilofacial.

Criterios de no inclusión:

- PTH <150 pg/ml

Cálculo del tamaño de la muestra: Los estudios piloto se utilizan cuando se desconoce sobre los valores anticipados de la variable del estudio, su varianza o la probabilidad de respuesta.

La manera más conveniente de diseñar un estudio piloto para calcular el valor medio de una variable aleatoria es escogiendo la exactitud (fracción de una muestra de la desviación estándar).

La relación entre el tamaño de la muestra, N, y la precisión δ es:

$$\delta = \sqrt{\frac{N-1}{\chi_{\frac{\alpha}{2}, N-1}^2}} - 1$$

Y el intervalo de confianza para la desviación estándar verdadera, σ_0 , es:

$$\sigma_0 \in \left[s \sqrt{\frac{N-1}{\chi_{1-\frac{\alpha}{2}, N-1}^2}}, s \sqrt{\frac{N-1}{\chi_{\frac{\alpha}{2}, N-1}^2}} \right]$$

En donde $\chi^2_p, N-1$ es el p-ésimo percentil de una distribución chi cuadrada con N-1 grados de libertad.

Con un intervalo de confianza del 95% y un valor de precisión de 0.9 se requieren de 8 pacientes para realizar el estudio.²⁶

Variable	Definición operacional	Independiente Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
VARIABLES PRINCIPALES				
Kaupilla 3 meses (Kaup3m)	Valoración 3 meses posterior a denosumab	0-24	NA	Cualitativa continua
Adragao 3 meses (Adrag3m)	Valoración 3 meses posterior a denosumab	0-8	NA	Cualitativa continua
Pelvis 3 meses (Pelv3m)	Valoración 3 meses posterior a denosumab	0-4	NA	Cualitativa continua
Tensión arterial promedio 3 meses (TAM3m)	Promedio de 2 mediciones al día por 7 días, 3 meses posterior a denosumab	50-100	Milímetros de mercurio	Cuantitativa continua

Anti-hipertensivo 3 meses (Anthi3m)	Referido por el paciente 3 meses posterior a denosumab	1: IECA/ARAI 2: Ca antagonista 3: Bloqueador 1 alfa 4: otro	NA	Cualitativa nominal
Otras Variables de Interés				
Sexo (S)	Fenotipo que lo caracteriza como hombre ó mujer	1: masculino 2:femenino	NA	Cualitativa dicotómica
Tiempo en hemodiálisis (THD)	Tiempo transcurrido del inicio de hemodiálisis hasta la fecha de inclusión	1 a 20	Años	Cuantitativa Continua
Comorbilidades (C)	Referido por el paciente	1:Endocrinológica 2: Cardiovascular 3:Nefrológica 4:Traumatológica 5: Reumatológica	NA	Cualitativa nominal
Uso de Estatina (EST)	Referido por el paciente	1: Sí 0: No	NA	Cualitativa dicotómica
Síntomas de falla cardiaca (SxICi)	Referidos por el paciente previo a denosumab	1: Disnea paroxística nocturna 2: Ortopnea 3:Tos 4: Disnea de mmrc 3	NA	Cualitativa nominal
Síntomas de hiperparatiroidismo (SxHPi)	Referidos por el paciente previo a denosumab	1: Dolor 2: Astenia 3:Prurito	NA	Cualitativa nominal
Tipo de Acceso vascular (VAS)	Referido por el paciente ó expediente	1:Catéter de hemodiálisis 2: Fístula arterio-venosa	NA	Cualitativa dicotómica
Peso (P)	Medido por el paciente al realizar la primera densitometría	40-200	Kilogramos	Continua
Estatura (T)	Altura del paciente al realizar densitometría	140-230	Centímetros	Continua
PTHi inicial (PTHi)	Medición previa a la aplicación de Denosumab	10-2500	Picogramos/ml	Cuantitativa Continua

25 OH vitamina D inicial (VITi)	Medición previa a la aplicación de Denosumab	5-1000	Nanogramos/ ml	Cuantitativa Continua
Calcio inicial (Cai)	Medición previa a la aplicación de Denosumab	4-15	Miligramos/ decilitro	Cuantitativa Continua
Fósforo inicial (Pi)	Medición previa a la aplicación de Denosumab	1-10	Miligramos/ Decilitro	Cuantitativa Continua
Hemoglobina inicial (Hbi)	Medición previa a la aplicación de Denosumab	3-19	Gramos/ decilitro	Cuantitativa Continua
Ferritina inicial (Ferri)	Medición previa a la aplicación de Denosumab	5-1000	Nanogramos/ miliitro	Cuantitativa continua
%Saturación de transferrina inicial (%Sati)	Medición previa a la aplicación de Denosumab	5-1000	%	Cuantitativa continua
Fosfatasa alcalina inicial (FAi)	Medición previa a la aplicación de Denosumab	5-1000	Unidades/ litro	Cuantitativa continua
Albúmina inicial (Albi)	Medición previa a la aplicación de Denosumab	1-7	Gramos/ decilitro	Cuantitativa continua
Colesterol inicial (Coli)	Medición previa a la aplicación de Denosumab	10-1000	Miligramos/ decilitro	Cuantitativa continua
HDL inicial (HDLi)	Medición previa a la aplicación de Denosumab	10-1000	Miligramos/ decilitro	Cuantitativa continua
LDL inicial (LDLi)	Medición previa a la aplicación de Denosumab	10-1000	Miligramos/ decilitro	Cuantitativa continua
Triglicéridos inicial (TGCi)	Medición previa a la aplicación de Denosumab	10-1000	Miligramos/ decilitro	Cuantitativa continua
Densitometría vertebral inicial (Denvi)	Medición previa a la aplicación de Denosumab	-5 - +2	NA	Cuantitativa continua
Densitometría cuello inicial (Denci)	Medición previa a la aplicación de Denosumab	-5 – +2	NA	Cuantitativa continua

Dosis calcio elemental inicial (DCALi)	Referido por el paciente	0-10,000	Miligramos	Cuantitativa continua
Dosis calcitriol inicial (DVITi)	Referido por el paciente	0-2	Microgramos	Cuantitativa continua
Dosis EPO inicial (DEPOi)	Referido por el paciente	0-24,000	Unidades internacionales/ mililitro	Cuantitativa continua
Dosis Hierro inicial (DFEi)	Referido por el paciente	0-300	Miligramos/ mililitro	Cuantitativa continua
Complicación (Compl)	Referido por el paciente ó en el expediente/ laboratorio posterior a denosumab	0:No 1:Sí	NA	Cualitativa dicotómica
Calcio 14 días (Ca14)	Medición 7 días posterior a denosumab	4-15	Miligramos/ decilitro	Cuantitativa continua
Fósforo 14 días (P14)	Medición 7 días posterior a denosumab	1-10	Miligramos/ decilitro	Cuantitativa continua
Síntomas de falla cardíaca 3 meses (SxIC3m)	Referido por el paciente posterior a denosumab	1: Disnea paroxística nocturna 2:Ortopnea 3:Tos 4:Disnea mmrc 3	NA	Cualitativa nominal
Síntomas de hipertiroidismo 3 meses (SxHP3m)	Referido por el paciente posterior a denosumab	1:Dolor 2:Astenia 3:Prurito	NA	Cualitativa nominal
PTHi 3 meses (PTH3m)	Medición 3 meses posterior a denosumab	0-2500	Picogramos/ mililitro	Cuantitativa continua
25 OH Vitamina D 3 meses (VIT3m)	Medición 3 meses posterior a denosumab	5-1000	Nanogramos/ mililitro	Cuantitativa continua
Calcio 3 meses (Ca3m)	Medición 3 meses posterior a denosumab	4-15	Miligramos/ decilitro	Cuantitativa continua
Fósforo 3 meses (P3m)	Medición 3 meses posterior a denosumab	1-10	Miligramos/ decilitro	Cuantitativa continua

Hemoglobina 3 meses (Hb3m)	Medición 3 meses posterior a denosumab	3-19	Gramos/ decilitro	Cuantitativa continua
Fosfatasa alcalina 3 meses (FA3m)	Medición 3 meses posterior a denosumab	5-1000	Unidades/ litro	Cuantitativa continua
Albúmina 3 meses (Alb3m)	Medición 3 meses posterior a denosumab	1-7	Gramos/ decilitro	Cuantitativa continua
Colesterol 3 meses (Col3m)	Medición 3 meses posterior a denosumab	10-1000	Miligramos/ decilitro	Cuantitativa continua
HDL 3 meses (HDL3m)	Medición 3 meses posterior a denosumab	10-1000	Miligramos7 decilitro	Cuantitativa continua
LDL 3 meses (LDL3m)	Medición 3 meses posterior a denosumab	10-1000	Miligramos/decilitro	Cuantitativa continua
Triglicéridos 3 meses (TGC3m)	Medición 3 meses posterior a denosumab	10-1000	Miligramos/ decilitro	Cuantitativa continua
Densitometría vertebral 3 meses (Denv3m)	Medición 3 meses posterior a denosumab	-5 - +2	NA	Cuantitativa continua
Densitometría cuello 3 meses (Denc3m)	Medición 3 meses posterior a denosumab	-5 - +2	NA	Cuantitativa continua
Dosis calcio elemental 3 meses (DCAL3m)	Referido por el paciente 3 meses posterior a denosumab	0-10,000	Miligramos	Cuantitativa continua
Dosis calcitriol 3 meses (DVIT3m)	Referido por el paciente 3 meses posterior a denosumab	0-2	Microgramos	Cuantitativa continua
Dosis EPO 3 meses (DEPO3m)	Referido por el paciente 3 meses posterior a denosumab	0-24,000	Unidades internacionales/ mililitro	Cuantitativa continua
Dosis hierro 3 meses (DFE3m)	Referido por el paciente 3 meses posterior a denosumab	0-300	Miligramos/ mililitro	Cuantitativa continua

Cuadro 1. Variables

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico descriptivo con las variables demográficas.

Se realizó un análisis univariado de cada una de las variables predictoras para conocer su distribución mediante qqPLOT y Shapiro-Wilk.

Las variables continuas se describieron como media y desviación estándar si su distribución fue normal ó con mediana y rangos intercuartílicos si su distribución no fue normal.

Las variables categóricas se expresaron mediante porcentaje y frecuencia.

ÉTICA

Investigación sin riesgo: la parte retrospectiva del estudio consiste en únicamente revisar los expedientes de los pacientes con criterios de inclusión a quienes ya se les administró denosumab.

Investigación con riesgo mayor al mínimo: Denosumab es un medicamento con acción a nivel de los osteoclastos. En población con enfermedad renal estadio 5 tiene como principal complicación hipocalcemia desde un 15 hasta un 75% de los pacientes que reciben el medicamento. No administrar denosumab en la población seleccionada (enfermedad renal crónica estadio 5 en hemodiálisis con baja densidad mineral ósea) aumenta el riesgo de fractura y; en caso de presentarlas conlleva a mayor mortalidad.

La propuesta de tesis no viola los principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki y su actualización en Octubre del 2013. Se esta actuando en el mejor interés del bienestar del paciente y el riesgo de muerte es mayor al presentar una fractura; administrar un medicamento de rutina (en pacientes con baja densidad mineral ósea y enfermedad renal crónica) como es denosumab aún con el riesgo que conlleva de hipocalcemia tiene mayor beneficio en la salud el paciente.

Adicionalmente, siguiendo las recomendaciones de la Norma Oficial Mexicana sobre los criterios para la ejecución de la investigación para la salud en seres Humanos publicada en el Diario Oficial de la Federación, Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en el Reclamento de la Ley en Materia de Investigación para la Salud, Capítulo Único, Título Segundo, Artículos 13, 14, 16, 17, 20 y 22.

RESULTADOS

En este estudio piloto ambispectivo observacional incluyó a un total de 9 pacientes, quienes inicialmente presentaron las siguientes características demográficas y clínicas:

Edad de 57 ± 13 años, sexo femenino en 4 (44.4%) pacientes, tiempo previo en hemodiálisis de 4 ± 7 años, peso 60 ± 10 kilogramos y estatura de 1.53 ± 0.2 metros.

Respecto a las comorbilidades: la hipertensión arterial sistémica estuvo presente en 7 (77.8%) pacientes, diabetes mellitus en 7 (77.8) pacientes y otras patologías en 3 (33%) pacientes.

Sobre los accesos vasculares para hemodiálisis, el catéter tunelizado para hemodiálisis estuvo presente en 2 (22.2%) pacientes, fístula arteriovenosa en 5 (55.5%) e injerto arteriovenoso en 2 (22.2%) pacientes.

El uso de estatinas estuvo presente en 1 (11.1%) paciente. **(Cuadro 2)**

Paciente	Edad	Sexo	Peso (kg)	Talla (m)	Tiempo HD (años)	Diabetes	Hipertensión	Estatina	Acceso vascular
1	68	F	58	1.45	4	Sí	Sí	No	Fístula AV
2	32	M	53.4	1.54	2	Sí	Sí	No	Fístula AV
3	60	F	59	1.53	10	Sí	Sí	No	Catéter
4	64	M	60	1.65	14	No	Sí	No	Injerto AV
5	62	F	75.6	1.43	3	Sí	Sí	Sí	Catéter
6	49	M	78.5	1.65	7	Sí	Sí	No	Fístula AV
7	51	F	63.8	1.53	4	Sí	Sí	No	Fístula AV
8	57	M	68	1.72	3	Sí	No	No	Fístula AV
9	40	M	NA	NA	12	No	No	No	Injerto AV

Cuadro 2. Características iniciales

Previo a la aplicación de denosumab, los síntomas de falla cardiaca incluyeron: disnea paroxística nocturna en 2 (22.2%) pacientes, ortopnea en 2 (22.2%) pacientes, tos en 4 (44.4%) pacientes y disnea de grado 4 según la escala mMRC (modified Medical Research Council) en 3 (33.3%) pacientes.

Los síntomas de hiperparatiroidismo presentes previo a la aplicación de denosumab fueron: dolor óseo en 8 (88.9%) pacientes, astenia en 5 (55.6%) pacientes y prurito en 4 (44.4%) pacientes. **(Cuadro 3)**

Paciente	DPN	Ortopnea	Tos	MMRC	Dolor	Astenia	Prurito
1	1	1	1	1	1	1	1
2	0	0	1	0	1	0	1
3	0	0	0	0	1	0	0
4	1	1	0	1	1	1	0
5	0	0	1	0	0	0	1
6	0	0	0	0	1	1	0
7	0	0	0	0	1	1	0
8	0	0	1	1	1	1	0
9	0	0	0	0	1	0	1

Cuadro 3. Síntomas de falla cardiaca e hiperparatiroidismo iniciales

Inicialmente los puntajes de calcificación vascular y densitometría ósea mostraron: Kauppila de 1 ± 3 , el puntaje de Adragao de 8 ± 0 y el puntaje de pelvis de 4 ± 0 . Densitometría a nivel vertebral de -2.1 ± 2.65 y a nivel de cuello femoral de -2.8 ± 1.55 .

La presión sistólica fue de 145 ± 32 mmHg, la diastólica de 70 ± 10 mmHg y la presión arterial media de 93 ± 10 mmHg.

El uso de antihipertensivos estuvo presente en todos los pacientes. En un inicio existió uso de 2 ± 1 anti-hipertensivos. Se utilizaron calcio antagonistas en 8 (88.8%) pacientes, prazosina en 4 (44.4%) pacientes, beta bloqueadores en 4 (44.4%) pacientes y solo 1 (11.1%) paciente con uso de isosorbide.

La dosis de amlodipino al día fue de 0 ± 10 mg, de nifedipino 9 ± 90 mg y prazosina 0 ± 3 mg.

A nivel sérico se midió paratohormona intacta de 267 ± 351 pg/ml, 25-hidroxivitamina D de 16.7 ± 10.8 ng/ml, calcio de 9 ± 0.9 mg/dl, fosfato de 4.6 ± 2.6 mg/dl y fosfatasa alcalina de 193 ± 97 U/L. **(Cuadro 4)**

Paciente	PTHi (pg/ml)	25 OH D (ng/ml)	Ca (m/dl)	Alb (g/l)	P (mg/dl)	FA (UI/L)	Kauppila	Adragao	Pel vis	DMO Vertebral	DMO Cadera	TAM (mmHg)
1	205	13.3	9.7	3.6	4.1	226	3	8	4	-4.4	-3.8	93
2	181	23.6	9.8	4	8.1	249	0	8	4	1.7	-2.8	110
3	532	13.1	9	3	4	291	1	8	4	-2.1	-3.3	110
4	312	13.03	9.2	3.6	3.3	127	15	8	4	-3	-2.4	110
5	267	16.7	8.8	3.6	4.6	152	1	8	4	-3	-3.5	90
6	583	40.07	8.4	4	4.4	193	0	8	4	-0.3	-1.3	109
7	160	7.46	8.7	3.8	5.6	115	1	8	4	-2.5	-3.1	84
8	165	23.9	9	3.5	6.9	186	6	8	4	-0.4	-1.1	91
9	2294	53.1	10.8	3.3	6.7	642	0	6	2	NA	NA	86

NA: no medido

Cuadro 4. Valoración ósea inicial

También se midió a nivel sérico hemoglobina de 10.3 ± 3.07 g/dl, ferritina de 923 ± 1260 ng/ml, porcentaje de saturación de transferrina de $18.1 \pm 31.1\%$, albúmina de 3.6 ± 0.3 g/dl, colesterol total de 127 ± 51 mg/dl, HDL de 43 ± 11 mg/dl, LDL de 57 ± 25.7 mg/dl y triglicéridos de 111 ± 62.7 mg/dl. **(Cuadro 5)**

Paciente	Hb (g/dl)	% Sat	Ferritina (ng/ml)	Col (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TGC (mg/dl)
1	13.2	52.8	2340	127	64	44.8	104
2	13.7	NA	418	124	56	57	37
3	7.1	15.6	1080	NA	NA	NA	NA
4	10.9	33.3	829	150	46	57.4	114
5	9.5	31.5	923	176	40	77.6	154
6	9.13	NA	NA	113	40	51	111
7	8.1	18.1	801	163	43	72.6	118.7
8	12.2	49.2	2500	110	43	47.7	43.3
9	10.3	NA	1810	209	37	130	272

NA: no medido

Cuadro 5. Otros laboratorios iniciales

La dosis de calcio elemental al día fue de 600 ± 600 mg, de calcitriol 0.25 ± 0.25 mcgs, de eritropoyetina 8000 ± 4000 UI por semana y de hierro 100 ± 100 mg por semana.

Se presentó un evento adverso posterior a la aplicación de denosumab en 7 (77.8%) pacientes. El evento adverso más común fue la hipocalcemia, presente en 7 (77.8%) pacientes. De estos, 3 pacientes entre 6 a 7 mg/dl, y 1 paciente con menos de 6 mg/dl. De los 7 pacientes con hipocalcemia, 2 pacientes presentaron dolor muscular, 1 debilidad y 1 parestesias en los miembros inferiores. Uno de los pacientes refirió haber suspendido el carbonato de calcio vía oral.

Es importante mencionar que 4 pacientes con hipocalcemia fueron asintomáticos, 2 de ellos con calcio de 6.5 mg/dl.

Se registró hiperkalemia en 2 (22.2%) pacientes. En un caso, la hiperkalemia fue de 7 mEq/l tras no asistir a una sesión de hemodiálisis.

Existió anemia grave en 2 (22.2%) pacientes.

En el mismo paciente (11.1%) se produjeron neumonía e infarto agudo miocárdico que ocasionó defunción. **(Cuadro 6)**

Paciente	Ca (m/dl)	P (mg/dl)	Dolor	Debilidad	Otro
1	6.5	2	1	1	Hiperkalemia
2	6.2	7.8	0	1	No
3	7.8	3.7	0	0	No
4	9	2.1	0	0	No
5	7.5	2	0	0	No
6	6.5	2.9	0	0	No
7	7.3	4.9	1	0	No
8	5.3	6.8	1	0	No
9	9.4	2.8	0	0	Hiperkalemia

Cuadro 6. Evento adverso

Tres meses posteriores a la aplicación de denosumab se observó lo siguiente:

La disnea paroxística nocturna se presentó en 4 (44.4%) pacientes, ortopnea en 4 (44.4%) pacientes, tos en 2 (22.2%) pacientes y disnea grado 4 según mMRC en 5 (55.6%) pacientes.

Se encontró dolor óseo en 3 (33.3%) pacientes, astenia en 5 (55.6%) pacientes y no se encontró prurito en ninguno de los pacientes. **(Cuadro 7)**

Paciente	DPN	Ortopnea	Tos	MMRC	Dolor	Astenia	Prurito
1	1	1	0	1	1	0	0
2	1	1	1	1	0	1	0
3	0	0	0	1	0	0	0
4	1	1	0	1	1	1	0
5	0	0	0	0	0	1	0
6	0	0	0	0	0	1	0
7	0	0	0	0	0	0	0
8	1	1	1	1	1	1	0
9	0	0	0	0	0	0	0

Cuadro 7. Síntomas de falla cardiaca e hiperparatiroidismo finales

En cuanto a la calcificación vascular final, el puntaje de Kauppila fue de 1 ± 3 , Adragao 8 ± 0 y el puntaje de pelvis de 4 ± 0 . La densitometría ósea fue a nivel vertebral de -2.1 ± 2.05 y a nivel femoral de -2.5 ± 1.55 .

La presión arterial sistólica fue de 140 ± 12 mmHg, la presión arterial diastólica de 70 ± 13 mmHg y la presión arterial media de 95 ± 13 mmHg.

El número de antihipertensivos usados fue de 2 ± 1 . El uso de calcio antagonistas estuvo presente en 8 (88.9%) pacientes, prazosina en 5 (55.6%) pacientes, betabloqueadores en 1 (11.1%) paciente y ningún otro antihipertensivo fue usado.

La dosis de amlodipino final fue de 0 ± 10 mg, de nifedipino de 0 ± 90 mg y de prazosina 1 ± 3 mg.

El valor final de la paratohormona intacta fue de 452 ± 416 pg/ml, de 25-hidroxi-vitamina D de 18.8 ± 4.7 ng/ml, calcio de 9 ± 2.2 mg/dl, fosfato de 4.9 ± 3.8 mg/dl y fosfatasa alcalina de 133 ± 14.3 U/L. **(Cuadro 8)**

Paciente	PTHi (pg/ml)	25 OH D (ng/ml)	Ca (m/dl)	Alb (g/l)	P (mg/dl)	FA (UI/L)	Kauppila	Adragao	Pelvis	DMO Vertebral	DMO Cadera	TAM (mmHg)
1	158	18.4	9	3.7	2.4	127	3	8	4	-4.2	-3.8	86
2	14.1	19.9	12.6	4	7.8	209	0	8	4	-1.5	-2.5	103
3	551	15.2	8.9	NA	6.8	164	1	8	4	-2.1	-3.3	93
4	452	18.8	8.4	2.9	3	98	15	8	4	-3	-2.4	106
5	482	14.8	8.9	3.8	2.2	151	1	8	4	-3	-3.5	90
6	595	36.5	8.1	4.2	4.2	114	0	8	4	-0.3	-1.3	119
7	27.6	13.4	11.1	4.4	7.5	133	1	8	4	-2.4	-3.1	89
8	135	19.7	9	NA	5.6	126	6	8	4	-0.4	-1.1	95
9	1641	38.5	11.4	NA	4.9	945	0	6	2	NA	NA	97

NA: No medido

Cuadro 8. Valoración ósea final.

El valor final de la hemoglobina fue de 8.5 ± 1.4 g/dl, ferritina de 773 ± 1147 ng/ml, porcentaje de saturación de transferrina de 34.4 ± 14.3 %, , albúmina de 3.7 ± 0.5 g/dl, colesterol total 140 ± 40 mg/dl, HDL 42 ± 11 mg/dl, LDL 73.7 ± 44.6 mg/dl y triglicéridos 127 ± 85.4 mg/dl. **(Cuadro 9)**

Paciente	Hb (g/dl)	% Sat	Ferritina (ng/ml)	Col (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TGC (mg/dl)
1	11.2	25.4	2070	169	56	73.7	158
2	8.5	34.4	773	112	42	39.8	225
3	4.8	14.5	NA	136	76	36.3	70.3
4	7.1	17.5	953	101	23	30	144
5	9	21.7	735	159	41	74.2	127
6	8.4	36	1920	140	42	84.4	72.6
7	8.1	44.4	1130	161	47	95	96.5
8	9.5	37.4	NA	121	52	59.4	49.3
9	14.6	34.9	NA	237	32	146	296

NA: No medido

Cuadro 9. Otros laboratorios finales

La cantidad final de calcio elemental fue de 600 ± 900 mg, de calcitriol de 0 ± 0.25 mcgs, eritropoyetina 8000 ± 4000 UI y hierro 100 ± 100 mg.

Al comparar los resultados iniciales y finales no existió diferencia en calcificación vascular: Kauppila p 0.894, Adragao p 0.637 y puntaje de pelvis 0.637.

No existieron cambios significativos en la densitometría nivel vertebral p 0.517 y cadera p 0.167.

No existió diferencia entre la presión arterial de inicial y la final, presión arterial sistólica p 1.00, diastólica p 1.00 y media p 0.548.

No existió disminución entre el uso de antihipertensivos p 1.00.

No existieron cambios significativos en los niveles de paratohormona final p 0.548, 25 hidroxivitamina D p 0.905, calcio p 0.515, fosfato p 0.548 y fosfatasa alcalina p 0.381.

En cuanto a los demás laboratorios tampoco existió un cambio estadísticamente significativo (hemoglobina p 0.905, ferritina p 0.896, saturación de transferrina p 0.262, colesterol p 0.905, HDL p 0.120, LDL p 0.262 y triglicéridos p 0.714).

DISCUSIÓN

En las características iniciales de nuestros pacientes destaca una media de 4 años de tiempo previo en hemodiálisis lo cual es concordante con la presencia de calcificación vascular en otros estudios. Zhang H y colaboradores²⁷ documentan progresión de calcificación vascular a nivel coronario, aorta abdominal y válvulas cardiacas en un transcurso de 4 años; es importante mencionar que junto con un aumento en la calcificación existió también incremento en la mortalidad por cualquier causa HR 1.97 (95% IC, 1.16-3.33).

Todos los pacientes se encontraban con niveles bajos de 25 hidroxivitamina D, este hallazgo es esperado en más del 80% de los pacientes.²⁸

La inhibición de 1 alfa hidroxilasa por FGF-23 a nivel renal es la principal causa de la deficiencia de 1,25 dihidroxivitamina D (la forma activa de la vitamina D); además, debido a la uremia existe a nivel osteoblástico una conversión de 25 hidroxivitamina D a 1,25 hidroxivitamina D lo cual regula de manera positiva la producción de FGF-23.²⁹

El evento adverso más común presentado en nuestro estudio fue hipocalcemia presentado por el 77.8% de los pacientes; dicho hallazgo es consistente con lo reportado por Gopaul A y colaboradores²² en su meta-análisis. En nuestro estudio no hubo casos de osteonecrosis de mandíbula como evento adverso; se describe en población con osteoporosis una frecuencia de cuatro casos por 10,000 pacientes (0.04%).³⁰

Dolor musculoesquelético estuvo presente en 3 pacientes posterior a la aplicación de denosumab; aunque dicho síntoma podría ser explicado por la presencia de hipocalcemia también presentada. Dolor musculoesquelético de 7 a 14 días posterior a la aplicación de denosumab es presentado hasta en un 5% de los pacientes.²⁸

En nuestro estudio, no observamos diferencias significativas en la calcificación vascular ni en la disminución de la presión arterial tras la administración de denosumab. Sin

embargo, es destacable que los rangos intercuartílicos de la presión arterial sistólica mostraron una mayor amplitud inicialmente, con una presión arterial sistólica inicial de 145 ± 32 mmHg en comparación con una presión arterial sistólica final de 140 ± 12 mmHg. Además, en un paciente fue posible retirar un medicamento antihipertensivo (isosorbide).

No se encontró un aumento en la densitometría ósea medida en cuello femoral ó a nivel vertebral

Existió un aumento final en el fosfato sérico de los pacientes de 4.6 ± 2.6 mg/dl a 4.9 ± 3.8 mg/dl; dicho aumento no tiene una significancia estadística pero es necesario recalcar que a los 14 días de haber aplicado el denosumab existió en todos los pacientes una disminución de fosfato misma que no fue mantenida solo en dos pacientes; lo cual hace que dicha disminución no sea apreciado. **(Cuadro 10)**

Paciente	Fosfato inicial (mg/dl)	Fosfato 14 días (mg/dl)	Fosfato final (mg/dl)
1	4.1	2	2.4
2	8.1	7.8	7.8
3	4	3.7	*6.8
4	3.3	2.1	3
5	4.6	2	2.2
6	4.4	2.9	4.2
7	5.6	4.9	*7.5
8	6.9	6.8	5.6
9	6.7	2.8	4.9

*Aumento en el fosfato final

Cuadro 10. Comparación en los niveles de fosfato

Al inicio del estudio 4 pacientes refirieron prurito y 3 meses posteriores a la aplicación de denosumab ningún paciente lo refería. No documentamos el inicio de un nuevo

medicamento para el prurito, tampoco un aumento en el número de sesiones ó cambio en el filtro de hemodiálisis durante nuestro protocolo. El prurito urémico se describe asociado a alteraciones en el metabolismo del calcio y fosfato además de hiperparatiroidismo y se encuentra presente hasta en 40% de los pacientes en hemodiálisis; puede afectar la calidad de vida alterando la capacidad física, calidad de sueño y reducir la habilidad para disfrutar las relaciones sociales³¹. Chou³² y colaboradores demuestran en un estudio de 37 pacientes con hiperparatiroidismo secundario en hemodiálisis la reducción de prurito (escala visual análoga de 5.5 ± 3.1 a 1.8 ± 1.5) 1 semana posterior a realizar paratiroidectomía; existió una disminución de PTHi de 1473 ± 1259 pg/ml a 33 ± 72 pg/ml, calcio de 11.1 ± 0.09 a 8.4 ± 1.4 mg/dl y fosfato de 6.5 ± 1.1 a 3.8 ± 1.4 mg/dl.

En el estudio DOPPS³³, se describe un aumento de mortalidad del 17% en pacientes con prurito moderado a extremo; sin embargo, esta asociación desapareció cuando se ajustó por la calidad de sueño.

LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

Este estudio representa la primera iniciativa en México destinada a explorar los efectos de denosumab sobre la calcificación vascular. Es imprescindible continuar con el seguimiento de los participantes de nuestra investigación para profundizar en el impacto del denosumab en el metabolismo mineral óseo en individuos con calcificación vascular en hemodiálisis.

Es de vital importancia realizar un estudio adicional en nuestra institución y establecer un seguimiento sistemático de pacientes con calcificación vascular en las consultas externas de nefrología en hemodiálisis. Esto permitirá evaluar la prevalencia de la calcificación vascular y los niveles de paratohormona intacta, abriendo el camino hacia nuevas alternativas terapéuticas. Abordar la calcificación vascular podría, a su vez, reducir significativamente la morbilidad y mortalidad en esta población.

El limitado número de participantes y el breve período de seguimiento en este estudio dificulta la obtención de diferencias estadísticamente significativas relacionadas con la vasculopatía urémica calcificante.

Las variaciones en la frecuencia de las sesiones de hemodiálisis, que no dependen de nuestra institución y a menudo son financiadas por los propios pacientes, implican que no todos los pacientes reciban el mismo número de sesiones semanalmente. Algunos incluso pueden omitir sesiones, lo que podría influir negativamente en el metabolismo óseo.

Otro desafío significativo enfrentado durante este estudio fue la comunicación con los pacientes, complicada por el limitado acceso a medios de comunicación (celulares, teléfonos fijos e internet) y por residir en comunidades distantes de la capital.

Pese a la ausencia de un tratamiento específico en este tipo de población y los retos encontrados, es posible documentar la calcificación vascular. Analizar sus factores de riesgo y explorar tratamientos alternativos podría mejorar el cuidado y comprensión de esta condición en nuestra población.

CONCLUSIONES

El evento adverso más común posterior a la aplicación de denosumab fue hipocalcemia, presente en 7 (77.8%) de los pacientes.

A 14 días de la aplicación se observó una disminución no significativa del fosfato sérico en todos los pacientes.

Existió una disminución no significativa en la presión arterial sistólica (presión arterial sistólica inicial 145 ± 32 mmHg vs presión arterial sistólica final de 140 ± 12 mmHg; $p = 1.00$) y no hubo disminución en el uso de antihipertensivos reportados por los pacientes (2 ± 1).

Es evidente posterior a la aplicación de denosumab una disminución del dolor óseo percibido por los pacientes (8, 88.9% vs 3, 33.3%) y disminución del prurito (4, 44.4% vs 0, 0.0%).

La aplicación de denosumab en pacientes en hemodiálisis no tuvo un impacto en la disminución de la calcificación vascular a 3 meses de la aplicación (Kauppila fue de 1 ± 3 , el puntaje de Adragao de 8 ± 0 y pelvis de 4 ± 0).

No existieron cambios en la densitometría a nivel vertebral y en cuello femoral 3 meses posterior a la aplicación de denosumab (-2.1 ± 2.65 y -2.8 ± 1.55 vs -2.1 ± 2.05 y -2.5 ± 1.55).

A nivel sérico existió un aumento en paratohormona de 267 ± 351 pg/ml inicial a 452 ± 416 pg/ml final. Existió un aumento en 25-hidroxivitamina D de 16.7 ± 10.8 ng/ml a 18.8 ± 4.7 ng/ml, no hubo cambios en el calcio sérico (9 ± 0.9 mg/dl vs 9 ± 2.2 mg/dl), existió un aumento del fosfato sérico de 4.6 ± 2.6 mg/dl a 4.9 ± 3.8 mg/dl. Existió una disminución de fosfatasa alcalina de 193 ± 97 U/L a 133 ± 14.3 U/L.

No hubo cambios significativos en la albúmina sérica de 3.6 ± 0.3 g/dl a 3.7 ± 0.5 g/dl. El colesterol total aumentó de 127 ± 51 mg/dl a 140 ± 40 mg/dl, no hubo cambios en el HDL sérico de 43 ± 11 mg/dl a 42 ± 11 mg/dl, el LDL aumentó de 57 ± 25.7 mg/dl a 73.7 ± 44.6 mg/dl y los triglicéridos aumentaron de 111 ± 62.7 mg/dl a 127 ± 85.4 mg/dl.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Luyckx VA, Tonelli M, Stanifer JW. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bull World Health Organ.* 2018;96(6):414-422D.
- 2.- Cozzolino M, Mangano M, Stucchi A, Ciceri P, Conte F, Galassi A. Cardiovascular disease in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(suppl_3):iii28-iii34.
- 3.- Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Jolly SE, Nally JV Jr. Cause-Specific Deaths in Dialysis-Dependent CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(10):2512-2520
- 4.- Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(4 Suppl 1):A7-A8
- 5.- London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(9):1731-1740.
- 6.- Nelson AJ, Raggi P, Wolf M, Gold AM, Chertow GM, Roe MT. Targeting Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(4):398-412. Published 2020 Apr 27.
- 7.- Nasrallah MM, El-Shehaby AR, Salem MM, Osman NA, El Sheikh E, Sharaf El Din UA. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(8):2679-2685
- 8.- García-Gómez MC, Vilahur G. Osteoporosis and vascular calcification: A shared scenario. Osteoporosis y calcificación vascular: un escenario compartido. *Clin Investig Arterioscler.* 2020;32(1):33-42

- 9.- Isakova T, Ix JH, Sprague SM, et al. Rationale and Approaches to Phosphate and Fibroblast Growth Factor 23 Reduction in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(10):2328-2339
- 10.- Gourgas O, Marulanda J, Zhang P, Murshed M, Cerruti M. Multidisciplinary Approach to Understand Medial Arterial Calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(2):363-372.
- 11.- Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res*. 2004;95(11):1046-1057.
- 12.- Bleyer AJ, Burkart J, Piazza M, Russell G, Rohr M, Carr JJ. Changes in cardiovascular calcification after parathyroidectomy in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(3):464-469.
- 13.- Orbe J, Rodríguez JA, Arias R, et al. Antioxidant vitamins increase the collagen content and reduce MMP-1 in a porcine model of atherosclerosis: implications for plaque stabilization. *Atherosclerosis*. 2003;167(1):45-53.
- 14.- Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286(5):E686-E696.
- 15.- Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular Calcification-New Insights Into Its Mechanism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2685. Published 2020 Apr 13
- 16.- Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA*. 2010;303(16):1610-1616

17.- Wang XR, Zhang JJ, Xu XX, Wu YG. Prevalence of coronary artery calcification and its association with mortality, cardiovascular events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2019;41(1):244-256.

18.- Bover J, Górriz JL, Ureña-Torres P, et al. Detection of cardiovascular calcifications: Is it a useful tool for nephrologists?. Detección de las calcificaciones cardiovasculares: ¿una herramienta útil para el nefrólogo?. *Nefrología.* 2016;36(6):587-596.

19.-Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1-59.

20.- Hong D, Ruan Y, Pu L, et al. Both pelvic radiography and lateral abdominal radiography correlate well with coronary artery calcification measured by computed tomography in hemodialysis patients: A cross-sectional study. *Hemodial Int.* 2016;20(3):399-406.

21.- Hong D, Wu S, Pu L, et al. Abdominal aortic calcification is not superior over other vascular calcification in predicting mortality in hemodialysis patients: a retrospective observational study. *BMC Nephrol.* 2013;14:120.

22.- Gopaul A, Kanagalingam T, Thain J, et al. Denosumab in chronic kidney disease: a narrative review of treatment efficacy and safety. *Arch Osteoporos.* 2021;16(1):116.

23.- Chen CL, Chen NC, Hsu CY, et al. An open-label, prospective pilot clinical study of denosumab for severe hyperparathyroidism in patients with low bone mass undergoing dialysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2426-2432

24.- Suzuki S, Suzuki M, Hanafusa N, Tsuchiya K, Nitta K. Denosumab Recovers Aortic Arch Calcification During Long-Term Hemodialysis. *Kidney Int Rep.* 2020;6(3):605-612.

- 25.- Chen CL, Chen NC, Wu FZ, Wu MT. Impact of denosumab on cardiovascular calcification in patients with secondary hyperparathyroidism undergoing dialysis: a pilot study. *Osteoporos Int.* 2020;31(8):1507-1516.
- 26.- Sorzano COS, Tabas-Madrid D, Núñez F, Fernández-Criado C, Naranjo A. Sample Size for Pilot Studies and Precision Driven Experiments. Arxiv: 1707.00222v2. 2018.
- 27.-Zhang H, Li G, Yu X, et al. Progression of Vascular Calcification and Clinical Outcomes in Patients Receiving Maintenance Dialysis. *JAMA* 2023;6(5):e2310909.
- 28.- Filipov JJ, Zlatkov BK, Dimitrov EP, Svinarov D. Relationship between vitamin D status and immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2015;29(2):331-335.
- 29.-Nguyen-Yamamoto L, Karaplis AC, St-Arnaud R, Goltzman D. Fibroblast Growth Factor 23 Regulation by Systemic and Local Osteoblast-Synthesized 1,25-Dihydroxyvitamin D. *J Am Soc Nephrol.*
- 30.- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-1956.
- 31.- Santos-Alonso C, Maldonado Martín M, Sánchez Villanueva R, et al. Pruritus in dialysis patients. Review and new perspectives. Prurito en pacientes en diálisis. Revisión de la literatura y nuevas perspectivas. *Nefrología.*
- 32.- Chou FF, Ho JC, Huang SC, Sheen-Chen SM. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg.* 2000;190(1):65-70.

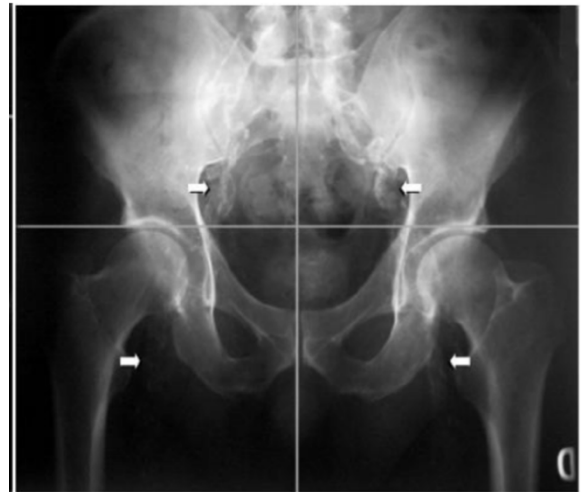
33.- Pisoni RL, Gillespie BW, Dickinson DM, Chen K, Kutner MH, Wolfe RA. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): design, data elements, and methodology. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(5 Suppl 2):7-15.

ANEXO 1. Puntaje de Adragao (0 a 8)

Toma en cuenta la presencia de calcificación (1: presente ó 0: ausente) en radiografía de pelvis y de manos y suma el resultado.

Radiografía de pelvis

- Cuadrante superior derecho 0/1
- Cuadrante superior izquierdo 0/1
- Cuadrante inferior derecho 0/1
- Cuadrante inferior izquierdo 0/1



Radiografía de manos

- Cuadrante superior derecho 0/1
- Cuadrante superior izquierdo 0/1
- Cuadrante inferior derecho 0/1
- Cuadrante inferior izquierdo 0/1



ANEXO 2. Puntaje de Kauppila (0 a 24)

Mediante radiografía lateral de columna lumbar se toma en cuenta segmentos L1 a L4 y se valora la calcificación aórtica. Se otorga la siguiente calificación de la calcificación a nivel anterior y posterior de la aorta por cada segmento.

0: no calcificación

1: calcificación 1/3 del tamaño de la vértebra

2: calcificación 2/3 del tamaño de la vértebra

3: calcificación 3/3 del tamaño de la vértebra



ANEXO 3. Puntaje de Pelvis (0 a 4)

Radiografía de pelvis

- Cuadrante superior derecho 0/1
- Cuadrante superior izquierdo 0/1
- Cuadrante inferior derecho 0/1
- Cuadrante inferior izquierdo 0/1

