

NEFROLOGÍA Básica 2

Capítulo

26

**DESORDENES OSEOS Y MINERALES
EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

Capítulo

26

DESORDENES ÓSEOS Y MINERALES EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

DESORDENES ÓSEOS Y MINERALES EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Dr CESAR A. RESTREPO V.

Médico Internista – Nefrólogo

Profesor Asociado Universidad de Caldas

INTRODUCCION:

Desordenes óseos y minerales es el nombre recomendado actualmente por la fundación KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome (por sus siglas en Inglés)) para definir las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extraesqueléticas que se presentan como resultado del metabolismo mineral anormal en la enfermedad renal crónica (ERC). Estos desordenes están presentes en prácticamente todos los pacientes con ERC, su clasificación ha variado en el curso del tiempo, y el conocimiento de los mismos es importante para poder dar lugar a un óptimo tratamiento. El término Osteodistrofia renal se reserva actualmente solo para las alteraciones en la morfología y arquitectura ósea propios de la ERC, y que son identificados solo con la ayuda de la biopsia ósea. La comprensión de los factores que intervienen en la remodelación ósea es primordial para conocer los desordenes óseos.

FISIOLOGIA OSEA:

Dos tipos de hueso se distinguen a nivel corporal: 1- Hueso cortical, denso y compacto, constituye la parte externa de todas las estructuras esqueléticas, compren-

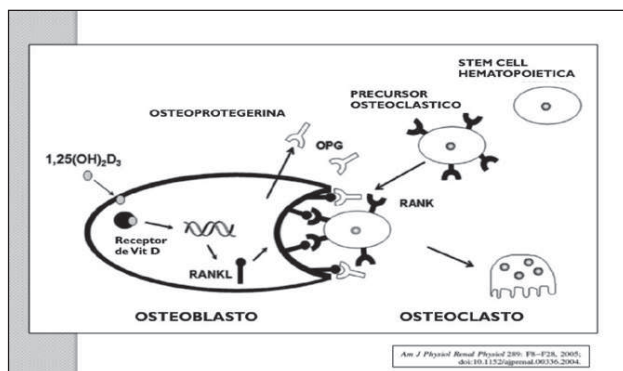
de el 80% del esqueleto, aportándole fuerza mecánica y protección. 2- Hueso trabecular o esponjoso, ubicado en el interior de los huesos largos, y en sus terminales, también en cuerpos vertebrales, porción interna de pelvis y otros grandes huesos planos, contribuye al soporte mecánico principalmente de las vertebrales, siendo metabólicamente más activo que el hueso cortical, es una fuente importante de minerales en estados de deficiencia. Cada uno de los tipos óseos anteriores se encuentra constituido de una matriz colágena (tejido osteoide) sobre la cual se depositan calcio y fósforo en forma de cristales de hidroxapatita. En la matriz colágena se presenta el proceso de conectividad ósea, el cual es un determinante de la fuerza ósea. La mayoría del esqueleto óseo está constituido por hueso remodelado, este proceso es importante puesto que le permite al esqueleto reparar microfracturas, adaptarse a factores locales, sistémicos, stress y diversas fuerzas biomecánicas soportando las cargas que en un momento dado le corresponden.

El proceso de remodelación ósea atraviesa varias etapas:

La primera es la **activación** de osteoblastos en reposo (osteocitos en la superficie ósea) o preosteoblastos en la medula ósea; estas últimas células experimentan cambio en su forma y secretan colagenasas las cuales digieren proteínas en la superficie ósea, además expresan el factor de diferenciación osteoclástica conocido también con el nombre de ligando del receptor activador del Factor Nuclear-Kappa Beta (RANKL) el cual tiene la capacidad de interactuar con un receptor del precursor osteoclasto llamado RANK, esta interacción resulta en activación, migración, diferenciación y fusión de células hematopoyéticas de la línea osteoclástica para iniciar

el proceso de reabsorción ósea. El osteoblasto posee en su superficie receptores a Paratohormona, vitamina D activa (calcitriol), glucocorticoides, hormonas sexuales, hormona del crecimiento y hormona tiroidea, los que pueden en diversas formas afectar el proceso de remodelación ósea.

La segunda etapa se conoce con el nombre de **reabsorción** y en ella los osteoclastos se unen a la superficie ósea, estas células remueven mineral y matriz a limitada profundidad de la superficie trabecular y del hueso cortical, proceso que es autolimitado sin que quede claro al momento cuales son los factores que lo detienen. Los osteoclastos gracias a la fosfatasa ácida resistente a tartrato intracelular generan hidrogeniones que son secretados por la H⁺ ATP-asa hacia el área de reabsorción, y por su capacidad de disminuir el pH local a valores menores a 5,0 inician el proceso de disolución de la hidroxiapatita y tejido colágeno. Parte del colágeno es digerido completamente a pequeñas unidades químicas resultando en la formación de piridinolina (PYD) y residuos de deoxipiridinolina (D-PYR) libres que son excretados en la orina; otra parte del colágeno es incompletamente digerido y resulta en la formación de puentes ligando cruzados de piridinolina en la región N-telopeptido que articula las cadenas alfa 1 y alfa 2 conocidos como NTX o N-telopeptidos.



Activación del osteoclasto

La tercera etapa es conocida como **reversión** e implica la aparición de monocitos y macrófagos en la superficie ósea, depositando una fina capa de material rico en glicoproteína llamado línea de cemento a la cual se adhieren los osteoblastos, ayudando la osteopontina en este proceso.

La última etapa de formación radica en el **depósito** de capas sucesivas de matriz colágena por los osteoblastos y posterior (días más tarde) mineralización, hasta que el hueso reabsorbido es completamente reemplazado, entrando posteriormente los osteoblastos a fase de reposo quedando sepultados dentro de la matriz ósea convirtiéndose en osteocitos. Los osteoblastos secretan monómeros de colágeno y proteoglicanos en la superficie de remodelación, con posterior polimerización hacia fibras grandes de colágeno y tejido osteoide. Para la mineralización ósea se requiere la presencia de fosfatasa

alcalina ósea específica, la que se encuentra unida a la membrana celular del osteoblasto, y desdobra la glucosa-6-fosfato a glucosa y fosfato, uniéndose este último al ion calcio para formar la sal fosfato de calcio que se precipita en la superficie del osteoide en forma de cristales de hidroxiapatita (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂); para la mineralización es además imprescindible la neutralización de pirofosfatos (inhibidores naturales de la precipitación de calcio y fósforo) por parte de mediadores osteoblasticos. Proteínas no colágeno en la matriz colágena fijadoras de calcio como la osteocalcina de origen osteoblastica, osteopontina y sialoproteínas óseas también participan en la precipitación del calcio.

Normalmente el proceso de reabsorción ósea y de formación ósea está acoplado de tal forma que la cantidad de hueso formado es igual a la cantidad reabsorbida.

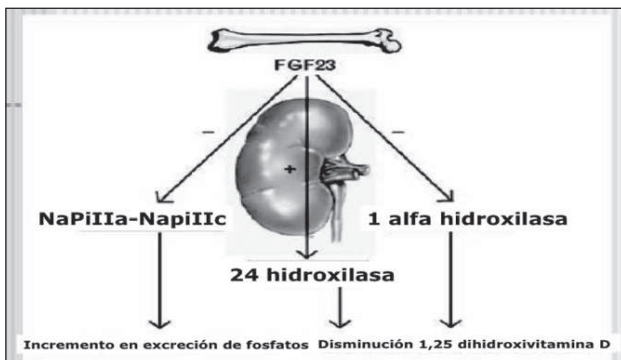
Diversas hormonas se han encontrado que pueden interferir o afectar los procesos de remodelación ósea, de estas la paratohormona generada en las glándulas paratiroides es el principal regulador de la homeostasis del calcio, manteniendo los niveles de calcio sérico al estimular la reabsorción ósea, por activar la función de los osteoclastos, aumentar la reabsorción de calcio por el túbulo renal y aumentar la producción de calcitriol renal (al activar la 1 alfa hidroxilasa), también tiene un efecto fosfatúrico al disminuir la fracción de reabsorción de fosfato filtrado en el túbulo proximal. El calcitriol (1,25 dihidroxivitamina D o 1,25 (OH)₂D) es otra hormona que afecta el metabolismo óseo al aumentar la absorción intestinal de calcio y fósforo, y en condiciones de déficit de calcio y fósforo se ha observado que también puede estimular la reabsorción ósea por estimular la osteoclastogénesis; la calcitonina inhibe la función de los osteoclastos y por lo tanto la reabsorción ósea en dosis farmacológicas, pero su función en un estado fisiológico normal probablemente es mínima. Los esteroides son esenciales para la diferenciación de los osteoblastos sensibilizando las células óseas a reguladores de la remodelación, probablemente la inhibición de la formación ósea es la mayor causa de osteoporosis inducida por esteroides y puede ser debida a inducción de apoptosis acelerada de osteoblastos y osteocitos.

PATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD ÓSEA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA:

Los desordenes óseos y minerales que acompañan la ERC son el resultado de pérdida progresiva del tejido renal y su función, como resultado de ello se presentan una serie de eventos:

El primero es la retención de fosfatos, puesto que diariamente se absorben alrededor de 1000 mg de fósforo en el intestino delgado, siendo su principal ruta de excreción la filtración glomerular, experimentando posteriormente una alta reabsorción en el túbulo proximal. Este proceso de eliminación de fosfato es muy sensible, ya que se ha notado que cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) se hace inferior a 70 ml/minuto se presenta una rápida retención de fosfato. Las consecuencias de su retención son aumento en sus niveles séricos, de

tal manera que el fosfato circulante se une al calcio sérico formando fosfato cálcico el cual tiende a precipitarse disminuyendo en forma importante las concentraciones de calcio sérico, generándose hipocalcemia relativa, la cual estimula posteriormente la liberación de Paratohormona. La hiperfosfatemia también estimula la liberación, a partir de osteoblastos y osteocitos, del Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (FGF-23), fosfatona cuyas acciones incluyen disminución en la producción de vitamina D activa (calcitriol) a nivel renal por inhibición de la 1-alfa hidroxilasa, proceso que se podría considerar como una respuesta adaptativa debido a que la vitamina D estimula la absorción intestinal de fósforo y al inhibirse sus síntesis disminuye por lo tanto la absorción de fosfatos. El FGF 23 tiene también acción fosfaturica por inhibir la reabsorción tubular proximal de fosfatos al disminuir la expresión de las proteínas transportadoras NaPiIIa y NaPiIIc.



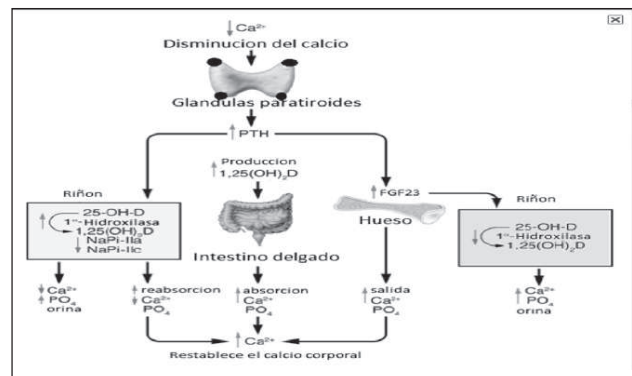
Efectos del factor de crecimiento fibroblástico 23

La disminución del tejido renal nos lleva al segundo aspecto de la patogénesis: reducción en la síntesis de la forma activa de la vitamina D. Se ha encontrado que a medida que disminuye la masa renal el proceso de hidroxilación de la 25 hidroxivitamina D (25 (OH)D) hacia su forma activa 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol) se reduce en forma significativa por reducción del contenido renal de 1-alfa hidroxilasa y de su sustrato al caer la tasa de filtración glomerular quien aporta 25 (OH)D la cual posterior a su filtración es reabsorbida en el túbulo contorneado proximal por endocitosis vía el receptor megalina. Este proceso se hace más llamativo cuando la TFG es menor a 40 ml/minuto, y su consecuencia es reducción en la absorción intestinal de calcio, lo cual genera mayor hipocalcemia.

Un tercer aspecto importante dentro de la patogénesis de la enfermedad ósea es la resistencia parcial a la acción de la forma activa de la vitamina D (1,25(OH)2D) a nivel de las glándulas paratiroides, por disminución en el número de receptores intranucleares, proceso muy importante puesto que el calcitriol tiene efecto inhibitorio de la transcripción de la paratohormona reduciendo su producción y posterior liberación hacia la circulación. Al presentarse resistencia parcial a la acción del calcitriol se requieren dosis suprafisiológicas de esta hormona para lograr frenar la liberación de la paratohormona.

El cuarto evento que se ha detectado es disminución en el número de receptores de membrana sensibles al calcio en las células principales de la glándula paratiroides, aspecto que promueve el crecimiento glandular.

La hipersecreción de la paratohormona continua siendo un evento importante en la ERC, se puede considerar un mecanismo inicialmente apropiado puesto que tiende a normalizar los niveles de calcio y fósforo plasmático, ello lo logra por aumentar la liberación de calcio y fósforo óseo gracias a su acción estimulante de los osteoclastos, estimular la actividad de la 1-alfa hidroxilasa renal y síntesis de vitamina D activa con aumento en la absorción intestinal de calcio, y finalmente disminución de la excreción de calcio urinario y aumento la excreción renal de fosfatos, proceso muy eficiente el cual permite que la fracción de fosfato filtrado que es reabsorbida en el túbulo proximal se reduzca de un valor normal del 80-95% a uno tan bajo como el 15%. El resultado final es que el paciente se encuentra con unos niveles altos de paratohormona, pero sus niveles de calcio y fósforo séricos son normales. El proceso fisiológicamente apropiado en un principio termina a largo plazo generando severas consecuencias tanto a nivel óseo como a nivel sistémico, puesto que altos niveles de calcio y fósforo sérico favorecen su precipitación en tejidos extraóseos principalmente arterias, articulaciones y otros tejidos blandos, lo que permite explicar el mecanismo a través del cual niveles elevados de paratohormona, fósforo y FGF 23 se han correlacionado con mayor morbilidad cardiovascular.



Acciones de la pth en la enfermedad renal crónica

El hiperparatiroidismo secundario es un estado de alto recambio óseo pero entre los desordenes óseos de la ERC pueden presentarse situaciones de bajo recambio de las cuales la osteomalacia y el hueso adinámico son las más conocidas. La osteomalacia es consecuencia de la intoxicación por aluminio, mineral presente en el quelante de fosfato hidróxido de aluminio, y en el agua sin procesar utilizada durante la terapia de hemodiálisis. El aluminio tiene la capacidad de depositarse en el frente de mineralización ósea, evitando los depósitos de hidroxiapatita, dándose lugar a un hueso normal en tejido osteoide pero no mineralizado y de consistencia blanda.

En el hueso adinámico el proceso de remodelación ósea se encuentra prácticamente detenido, hay baja celular

ridad, y es secundario a la pérdida de las hormonas necesarias para este proceso, principalmente una reducción significativa en los niveles de paratohormona; es por lo tanto considerado como un estado iatrogénico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

La mayoría de los pacientes con enfermedad ósea son asintomáticos, pero cuando esta es muy prolongada o se inicia en la niñez, se puede presentar debilidad, fracturas, dolores óseos y musculares, necrosis avascular y en niños deformidades óseas. En pacientes con altos niveles de calcio y fósforo, con un producto calcio x fósforo mayor de 55 hay depósito importante de calcio y fósforo a nivel extra-esquelético con riesgo de que se desarrolle aterosclerosis, calcificaciones de válvulas cardíacas, aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares y si hay calcificación de las arteriolas de la dermis se presenta isquemia tisular con necrosis dérmica, proceso conocido con el nombre de calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificante. En pacientes con hiperparatiroidismo severo o terciario se pueden detectar tumores óseos constituidos por osteoclastos, los que por su aspecto macroscópico son llamados tumores pardos.

EPIDEMIOLOGÍA:

El tipo de enfermedad ósea se ha modificado sustancialmente con el tiempo; en décadas anteriores la enfermedad que predominaba era la de alto recambio, pero en épocas recientes debido al uso indiscriminado y no controlado adecuadamente de los fijadores de fosfato con base en calcio y de la vitamina D, las entidades que más frecuentemente se observan son los estados de bajo recambio óseo.

DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO:

Diversos marcadores bioquímicos se han utilizado para evaluar la remodelación ósea, desafortunadamente sus resultados muestran con frecuencia sobre posición de sus valores en sujetos normales y en aquellos con osteoporosis. En este último grupo de pacientes no se recomiendan para hacer DIAGNÓSTICO, pero podrían tener utilidad con el fin de evaluar la respuesta terapéutica a un medicamento. Indicadores de formación ósea son la Osteocalcina, fosfatasa alcalina específica ósea y péptidos C o N-terminal de procolágeno tipo I. Indicadores de reabsorción ósea son Hidroxiprolina, fosfatasa ácida resistente a tartrato, N y C-telopeptidos ligado cruzados (cross-link), Deoxipiridinolina y piridinolina libre. En pacientes con enfermedad renal crónica a la fecha no hay estudios suficientes para recomendar su utilización rutinaria.

Para todo paciente con enfermedad renal crónica los exámenes básicos a solicitar para estudiar y monitorizar los desordenes óseos y minerales son: calcio, fósforo, albúmina, fosfatasa alcalina (no es necesaria la ósea

específica), PTH Intacta y niveles de vitamina D (25 hidroxivitamina D). La 25(OH)D se recomienda medir por que se ha detectado con frecuencia niveles séricos bajos en pacientes con ERC por baja exposición solar ó ingesta insuficiente de la misma. Insuficiencia de vitamina D se presenta cuando sus valores son inferiores a 30 ng/ml, déficit inferiores a 20 ng/ml, y toxicidad superiores a 100 ng/ml. No hay a la fecha estudios que evidencien la utilidad de periódicamente determinar los niveles de 1,25 (OH)2D. La albúmina se solicita con el fin de corregir los valores de calcio sérico totales, aunque lo ideal es solicitar niveles de calcio ionizado. Para obtener los valores de calcio corregido en presencia de alteraciones en los niveles de albúmina se utiliza la fórmula:

Calcio corregido = $(4 - \text{albúmina}) \cdot 0.8 + \text{calcio medido}$.

La PTH Intacta constituye el indicador más útil para monitorizar los desordenes óseos en pacientes con enfermedad renal crónica. Las técnicas nuevas utilizan radioinmuno-ensayo en el cual dos anticuerpos son dirigidos contra dos epítopes, uno localizado en la porción aminoterminal y el otro en la porción carboxiterminal de la paratohormona. Esta técnica no solamente detecta la hormona biológicamente activa constituida de 84 aminoácidos, si no que también detecta otros fragmentos, algunos de ellos activos siendo el más importante el fragmento carboxiterminal o 7 – 84. Ensayos de segunda generación (el Bio-intact PTH y el Whole PTH) utilizan anticuerpos que reconocen los primeros aminoácidos de la fracción aminoterminal, de tal manera que solamente miden la molécula de PTH biológicamente activa excluyendo los otros fragmentos inactivos. En la interpretación del resultado de la PTH intacta se recomienda diagnosticar bajo remodelado óseo solo cuando sus niveles son inferiores a 100 pg/ml, y alto remodelado óseo con valores superiores a 500 pg/ml.

Niveles altos de FGF 23 se han asociado con mayor morbimortalidad cardiovascular, y recientemente se propone su determinación en pacientes con ERC en etapas tempranas para dar lugar a intervenciones en el metabolismo de fosfatos que lleven a reducción de los niveles de FGF 23. Así se propone que pacientes con TFG menor a 60 ml/minuto, y niveles de FGF 23 mayores a 100 RU/ml y fósforo sérico mayor a 3,5 mg/dl sean intervenidos.

La utilidad de otros métodos diagnósticos por imágenes o de laboratorio para monitorizar el tratamiento de estos pacientes indica que son técnicas poco sensibles, entre estos se incluye la densitometría ósea y la radiología convencional. La Osteodensitometría tiene el inconveniente que fue diseñada para detectar el contenido de calcio en los huesos y no el tipo de enfermedad ósea subyacente. En pacientes con ERC el calcio óseo puede estar disminuido tanto en estados de alto como bajo recambio óseo, por lo cual no tiene ayuda para diferenciar con que tipo de alteración cursa el paciente. La presencia de calcificaciones en la paredes de grandes vasos sanguíneos es común en pacientes con ERC, y la osteodensitometría de columna puede informar resultados anormales cuando hay calcificaciones en las paredes aórticas. Se recomienda que si se va a utilizar se lleve a cabo sobre los huesos del antebrazo (radio distal

del antebrazo donde no este la fistula A-V) para evitar los falsos positivos anteriores.

La radiología convencional puede detectar por radiografía simple de abdomen, manos y pies calcificaciones vasculares, en radiografía de columna lumbosacra fracturas de cuerpos vertebrales, y en pacientes con sospecha de tumores pardos lesiones oseas de aspecto quístico.

La ecografía de cuello ha tomado recientemente gran importancia para decidir la terapia ideal a seguir principalmente en pacientes con altos niveles de PTH intacta, en los que se pueden detectar glándulas paratiroides hipertróficas, cuya respuesta a los medicamentos clásicos es nula.

BIOPSIA ÓSEA:

Es el procedimiento ideal para lograr un DIAGNÓSTICO de la lesión ósea que porta el paciente. Son indicaciones de biopsia ósea:

1. Hipercalcemia e hiperfosfatemia inexplicables
2. Fracturas patológicas con mínimo trauma o ausencia del mismo
3. Pacientes muy sintomáticos con dolores óseos difusos
4. Sospecha de enfermedad ósea por aluminio
5. Preparatiroidectomía
6. Antes del inicio de bifosfonatos.

La biopsia ósea es muy útil puesto que nos muestra como se encuentra el recambio óseo, requiere la administración de tetraciclina en dos períodos de tiempo para observar el proceso de mineralización ósea, sin embargo es costosa y compleja en su procesamiento e interpretación. Podemos encontrar estados de alto recambio u osteítis fibrosa quística, caracterizado por un aumento en la celularidad tanto de osteoblastos como de osteoclastos, zonas de activa reabsorción ósea con formación de quistes, irregular mineralización y presencia de tejido fibroso, estos hallazgos son característicos del hiperparatiroidismo secundario.

En las enfermedades de bajo recambio en la osteomalacia se aprecia celularidad normal con formación de tejido osteoide, pero sin mineralización ósea. En el hueso adinámico hay baja y poca actividad celular tanto osteoblastica como osteoclástica, baja formación de tejido osteoide e irregular mineralización.

Actualmente todo paciente al que se le practique biopsia ósea es deber del patólogo informar en ella el TMV por sus siglas en ingles que representan:

- a. **Turnover**= Recambio óseo, el que permite clasificar la alteración ósea en: 1- alto recambio óseo u osteítis fibrosa quística, 2- bajo recambio óseo.

- b. **Mineralization**= Mineralización, la cual puede ser normal en estados de alto recambio óseo y en la enfermedad ósea adinámica, o baja en la osteomalacia
- c. **Volume**= volumen óseo, puede ser: alto por osteosclerosis, bajo en osteoporosis, y finalmente normal.

TRATAMIENTO:

Las guías KDOQI (Dialysis Outcomes Quality Initiative), KDIGO y de la Sociedad Española de Nefrología proponen las siguientes metas terapéuticas:

- Para pacientes con tasa de filtración glomerular entre 15 y 60 ml/minuto: Niveles de fósforo sérico entre 2,5 y 4,5, calcio sérico entre 8,4 y 9,5, producto calcio-fósforo menor de 55 y niveles de 25 (OH)D mayores a 30 ng/ml.
- Cuando la tasa de filtración glomerular es menor a 15 ml/minuto: Niveles de fósforo sérico de 3,5 a 5,5, calcio 8,4 a 9,5 con valor máximo tolerado de 10 mg/dl, producto calcio-fósforo menor de 55 y niveles de 25 (OH)D mayores a 30 ng/ml.
- Los valores de paratohormona aceptados son diferentes para los siguientes rangos de tasa de filtración glomerular:
 - Tasa entre 30 y 60 ml/minuto, valores entre 30 y 70 pg/ml.
 - Tasa entre 15 y 30 ml/minuto, valores entre 70 a 110 pg/ml.
 - Tasa de filtración menor a 15 ml/minuto, valores entre 150 y 300 pg/ml. (Para KDIGO entre 2 y 9 veces el valor normal)

Para pacientes con estadios 1 y 2 de ERC no se recomiendan terapias, excepto las dirigidas a la enfermedad de base que genere el daño renal crónico.

Las recomendaciones que a continuación se anotan están dirigidas a pacientes con estadios 3 a 5, y siempre con el objetivo de obtener las metas terapéuticas anotadas previamente.

Puesto que el fósforo elevado es el principal factor que desencadena todas las complicaciones óseas y extraóseas, reducir sus niveles séricos es una de las metas más importantes. Restringir la toma de fósforo en la dieta a un valor menor de 800 mg al día (cifra la cual es aceptable para el paladar) debe ser la etapa inicial, ello se logra con disminuir la ingesta de proteínas a valores entre 0,8 a 0,9 gr/kg/día, pero una vez que se inicia la terapia dialítica debe modificarse a 1-1,2 gr/kg/día para compensar sus pérdidas en el dializado. Dietas cuya base proteica son los vegetales, y a valores de 1200 mgs de fosfato oral logran disminuir los valores de fósforo sérico y FGF 23 comparativamente a igual valor de fosfato oral de origen animal. La explicación a esta última observación podría ser la menor relación fosfato/proteína de los granos y el alto contenido de fosfato en forma

de fitato, el que es de poca absorción intestinal en los mamíferos.

La segunda etapa terapéutica sería tratar de eliminar el fósforo por el tubo digestivo, para ello se utilizan diversos fijadores de fosfatos en la luz intestinal. Diversos grupos terapéuticos al respecto han surgido, todos ellos se deben administrar con las comidas con el fin de fijar el fósforo presente en ellas. El más antiguamente utilizado fue el hidróxido de aluminio, un fijador bastante eficiente, pero con el problema de que generaba acumulación de aluminio principalmente a nivel óseo y cerebral, dando como complicaciones osteomalacia, dolores óseos y musculares, anemia microcítica y demencia, de ahí que actualmente se recomienda poco su utilización. Pacientes con altos valores de fósforo y calcio sérico pueden necesitar su utilización, recomendándose limitar su uso a 8 semanas, o vigilar sus niveles séricos siendo aceptable valores entre 20 a 60 ugs/litro, y DIAGNÓSTICO de sobrecarga de aluminio mayores de 60 ugs/litro. Las sales de calcio constituyen el segundo grupo terapéutico de las cuales el carbonato de calcio y el acetato de calcio son las más recomendadas, logran eficientemente disminuir los niveles de fósforo sérico, pero tienen el problema de que parte del calcio utilizado se absorbe aumentando sus niveles plasmáticos, lo que obliga a no ser utilizados en pacientes con calcio sérico alto, sin embargo podría tener beneficios en pacientes hipocalcémicos, aunque a largo plazo y sobre todo en pacientes que reciben análogos de la vitamina D favorecerían la aparición de hipercalcemia que en presencia de hiperfosfatemia daría lugar a calcificaciones extraesqueléticas. Se recomienda no superar un valor de 1500 mg de calcio elemental como fijador de fosfato vía oral, evitando de esta manera las complicaciones previamente descritas.

El Polímero Catiónico Clorhidrato de Sevelamer tiene la capacidad de fijar fosfato en el tubo digestivo a través de intercambio iónico, también disminuye los niveles de colesterol LDL, lo cual podría ser beneficioso en esta población de pacientes con alto riesgo cardiovascular. Se ha descrito que disminuye los niveles de proteína C reactiva, la cual es una indicadora del estado inflamatorio crónico que presentan los pacientes con enfermedad renal crónica. Hay reportes opuestos en relación a su capacidad de disminuir las calcificaciones coronarias y aórticas, pero es claro que no da lugar a hipercalcemia. Su más reciente presentación carbonato de sevelamer no genera acidosis metabólica, lo cual permite su utilización en pacientes quienes no se encuentran en diálisis.

Otro fijador de fosfato es el Carbonato de Lantano, un elemento raro de la tierra que es bastante eficiente para reducir los niveles de fósforo sérico, pero tiene el inconveniente de su alto costo y acumulación hepática generando niveles 100 veces mayor que en la población normal, lo cual hace que su perfil de seguridad a la fecha sea cuestionado, aunque es considerado una buena opción de segunda línea. Hay otros productos fijadores de fosfato en el tubo digestivo como el Colestilan, compuestos ferricos y más recientemente el Ácido Nicotínico o Nicotinamida, la cual tiene la capacidad de inhibir la captación de fosfatos en el intestino delgado por inhibir

la proteína transportadora de fosfatos NaPiIIb, con el beneficio adicional de que disminuye también los niveles de triglicéridos, y en menor grado de colesterol total y LDL, al tiempo que aumenta los de HDL.

Otras terapias utilizadas para reducir los niveles de fosfatos son la hemodiálisis extendida; es importante aclarar que las hemodiálisis solo logran remover pequeñas cantidades del fósforo corporal total, puesto que durante el tratamiento hay un movimiento lento de fosfatos de los grandes almacenamientos intracelulares al extracelular que está siendo dializado durante la terapia, por lo tanto alargar el tiempo de las diálisis convencionales o usar dializadores de alta superficie generan pocos beneficios en cuanto a la remoción de fosfatos; la alternativa son la utilización de hemodiálisis extremadamente largas (de 8 a 10 horas) o hemodiálisis diarias como en la hemodiálisis nocturna, las cuales si logran significativamente reducir los niveles de fósforo sérico.

En pacientes en los cuales se utilizan las medidas anteriores, pero a pesar de ello los niveles de PTH Intacta y FGF 23 (generadores de alta morbimortalidad cardiovascular y progresión de ERC) continúan en valores séricos muy altos, es necesario utilizar otras medidas terapéuticas que permitan reducir significativamente sus valores al rango recomendado, estas alternativas son vitamina D activa (calcitriol), activadores del receptor de la vitamina D y los calcimiméticos. Los activadores del receptor de la vitamina D pueden ser no selectivos, como el Alfacalcidol (1 α (OH)D3) y Doxercalciferol (1 α (OH)D2) o selectivos entre los que se incluyen el 22-Oxacalcitriol (o Maxacalcitol en Japon) y el Paricalcitol (19-nor-1,25(OH)2D2), actúan principalmente por unirse al receptor intracitoplasmático de la vitamina D en las glándulas paratiroides, inhibiendo la transcripción de la paratohormona y de esta manera reduciendo sus niveles séricos.

El inconveniente de la vitamina D activa (calcitriol) y los activadores no selectivos es que estimulan la absorción tanto de calcio como de fósforo a nivel intestinal generando hipercalcemia e hiperfosfatemia, de ahí que su administración está restringida a aquel grupo de pacientes a los cuales previamente se ha logrado reducir sus niveles de calcio y fósforo a valores normales. Los nuevos activadores selectivos como el Paricalcitol y Oxacalcitriol podrían tener un menor efecto sobre los receptores intestinales, y de esta manera generar menor hipercalcemia e hiperfosfatemia. El calcitriol se utiliza en dosis de 0,25 a 0,5 ugs/día y entre los análogos de la vitamina D el paricalcitol 1 a 2 ugs cada 24 a 48 horas (PTH menor a 500 pg/ml 1 ug/día, mayor a 500 2 ugs por día).

Es importante no confundir la prescripción de análogos de la vitamina para el propósito anterior, con los requerimientos de vitamina D en pacientes que desarrollan bajos niveles séricos (menores a 30 ng/dl) en cuyo caso la administración de 300 a 800 UI/día para un máximo de 4000 UI/día de vitamina D3 (colecalciferol) o D2 (ergocalciferol) se hacen necesarios.

Los calcimiméticos son agentes que incrementan la sensibilidad de los receptores de la glándula parati-

roides al calcio. El único actualmente comercializado es el Cinacalcet, el cual se administra vía oral y logra muy eficientemente reducir los niveles de paratohormona, sin que aumente los valores de calcio y fósforo sérico, por el contrario una de sus complicaciones es generar hipocalcemia, de ahí que al ser utilizado debe de ser idealmente acompañado de un análogo de la vitamina D. La dosis inicial recomendada es de 30 mgs al día con ajustes cada 2 a 4 semanas para una dosis máxima de 180 mgs por día en una sola dosis.

Actualmente se consiguen dializados bajos en calcio tanto para diálisis peritoneal como hemodiálisis. Son utilizados idealmente en pacientes quienes recibiendo sales de calcio desarrollan hipercalcemia, lo que permite su continuidad con posterior aumento de sus dosis y reducción en los valores de fósforo y paratohormona.

Podemos resumir las recomendaciones terapéuticas de los desordenes óseos y minerales del paciente con enfermedad renal crónica de acuerdo a los valores séricos que presenten de calcio, fósforo y PTH Intacta en la siguiente forma:

- Paciente con paratohormona (PTH) normal (dependiendo de su TFG), fósforo mayor a 5,5 y calcio normal solo dieta baja en fosfatos. Si a pesar de ello no se reduce el fósforo en 3 meses adicionar un quelante de fosfato oral como carbonato de calcio, vigilar PTH cada 4 meses, puesto que valores inferiores a 100 pg/ml sugieren inducción de bajo recambio óseo.

-Pacientes con cifras elevadas de PTH y con fósforo mayor a 5,5 y calcio menor de 9,5 utilizar fijadores de fosfato basados en calcio. Se recomienda por su fácil adquisición el carbonato de calcio a una dosis máxima de 1500 mg de calcio elemental al día.

-Paciente con PTH elevada, fósforo mayor de 5,5 y calcio mayor a 9,5 optar por administrar Sevelamer y como segunda opción Lantano. En caso de que no se puedan obtener estos productos el Hidroxido de aluminio una cucharada con las dos comidas principales por un máximo de 8 semanas, o un periodo mayor pero determinando frecuentemente niveles séricos de aluminio asociado a dieta baja en fosfatos es una buen alternativa.

Para todos los grupos anteriores se debe evaluar la respuesta a la terapia midiendo los niveles de calcio, fósforo y parathormona. Si la parathormona se hace menor de 300 pg/ml no se requiere una terapia adicional, conservar la actual midiendo los niveles de PTH Intacta cada 3 a 4 meses. Si los niveles de parathormona persisten mayores a 300 pg/ml la conducta a seguir depende de los valores de calcio y fósforo séricos. Calcio y fósforo elevados se debe iniciar un calcimimético (cinacalcet), calcio y fósforo normales iniciar vitamina D activa (cal-

citriol) o uno de sus activadores no selectivos. Es probable que en pacientes que desarrollen hipercalcemia los activadores selectivos de la vitamina D tengan un perfil mas beneficioso.

Los Bifosfonatos se están recomendando actualmente para el tratamiento de pacientes con osteoporosis, pero en pacientes con ERC es imprescindible la practica de biopsia ósea para obtener su DIAGNÓSTICO. Solo el Ibandronato posee un perfil de seguridad satisfactorio para ser utilizado en ERC, podría también ser utilizado en estados de alto recambio óseo y calcifilaxis para inhibir la actividad osteoclástica y ayudar a controlar transitoriamente el alto producto calcio-fosforo.

HIPERPARATIROIDISMO REFRACTARIO:

Se considera que existe esta patología cuando las cifras de paratohormona son mayores a 800 pg/cc, si se acompañan de un calcio sérico alto se le da el nombre de hiperparatiroidismo terciario. Esta patología es consecuencia de hiperplasia nodular de la glándula paratiroides, la cual se acompaña de alteración en la sensibilidad al calcio y vitamina D con el desarrollo de autonomía funcional, el tratamiento en estos pacientes es solo con Cinacalcet, y en ausencia de respuesta a esta terapia paratiroidectomía. La practica de ecografía de cuello con detección de glándulas paratiroides con hiperplasia nodular podría obviar la utilización de terapias costosas, puesto que indica refractariedad a las terapias clásicas.

Son indicaciones actuales de paratiroidectomía: 1- hipercalcemia severa no iatrogénica resistente a alternativas medicas (fundamentalmente calcimimeticos). 2- pacientes con calcifilaxis y PTH intacta mayor a 500 pg/ml quienes no respondan rápidamente a calcimimeticos o Bifosfonatos.

Refractariedad al tratamiento con Cinacalcet ha sido reportada recientemente en pacientes en hemodiálisis y pos trasplante renal, en ellos ha sido la característica la presencia de hiperplasia nodular de glándulas paratiroides.

Existen varias técnicas de paratiroidectomía como son la paratiroidectomía subtotal, paratiroidectomía total con autotransplante en antebrazo (la mas recomendada) y la paratiroidectomía total; esta ultima tiene el riesgo de generar severo hipoparatiroidismo con sus complicaciones. También existen técnicas percutáneas como son la inyección de Etanol bajo guía ecográfica y mas recientemente y probablemente mas segura la inyección de calcitriol en las glándulas paratiroides también bajo guía ecográfica. Estas ultimas intervenciones solo resultan en nuestra experiencia útiles en pacientes con una a máximo dos glándulas hipertróficas y detectadas por ecografía de alta resolución.

REFERENCIAS:

TORREGOSA J V, BOVER J, CANNATA ANDIA J, ET AL.; Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo oseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-MM). *Nefrología* 2011; 31 (Suppl 1): 3-32.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION; K/DOQI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;421-201.

MOE SM, DRUEKE TB, BLOCK GA, ET AL.; KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorders. *Kidney Int* 2009; suppl (113): S1-130.

JUPPNER H.; pHosphate and FGF-23. *Kidney Int* 2011; 79 (suppl 121): S24-S27.

PALMER SC, HAYEN A, MACASKILL P ET AL.; Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risk of death and cardiovascular disease in individual with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 1119-1127.

RODRIGUEZ VILLAREAL I, ORTEGA O, GALLAR P, ET AL.; Características clínicas y bioquímicas de pacientes en predialisis con respecto a los niveles de 25 hidroxivitamina D. *Nefrología* 2011; 31: 185-191.

KAZAMA JJ.; Bone histology in chronic kidney disease-related mineral and bone disorders. *Ther Apher Dial* 2011; 15 (suppl 1): 23-25.

ISAKOVA T, WAHI P, VARGAS G, ET AL.; Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79: 1370-1378.

MOE SM, ZIDEHSARAI MP, CHAMBERS MA, ET AL.; Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 257-264.

RESTREPO VALENCIA C A, CRUZ J.; Efectividad y seguridad del ácido nicotínico en el tratamiento de la hiperlipidemia asociada a hiperfosfatemia en pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008; 28: 61-66.

RESTREPO CA, SANTACRUZ D, CASTILLO CE, CHACÓN JA.; Detección de hiperplasia de paratiroides por ultrasonografía y correlación con signos clínicos y de laboratorio en pacientes con enfermedad renal crónica. *Rev Colomb Radiol* 2011; 22: 3341-3347.

STUBBS JR, WETMORE JB.; Does it matter how parathyroid hormone levels are suppressed in secondary hyperparathyroidism?. *Semin Dialysis* 2011; 24: 298-306.

GOTO S, KOMABA H, MORIWAKI K, ET AL.; Clinical efficacy and cost-effectiveness of Lanthanum carbonate as second-line therapy in hemodialysis patients in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 1375-1384.

RESTREPO CA, MANJARRES G.; Controversia en relación con el uso de bifosfonatos en pacientes con enfermedad renal. *Acta Med Colomb* 2009; 34: 176-184.

HIRAI T, NAKASHIMA A, TAKASUGI N, YORIOKA N.; Association of nodular hyperplasia with resistance to Cinacalcet therapy for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2010; 14: 577-582

OKADA M, TOMINAGA Y, IZUMI K, ET AL. TERTIARY HYPERPARATHYROIDISM RESISTANT TO CINACALCET TREATMENT. THER APHER DIAL 2011; 15 (Suppl 1): 33-37.

RESTREPO VALENCIA C A, MANJARRES IGLESIAS G. FRACASO DE LA HORMONA SINTETICA PARATIROIDEA (TERIPARATIDA) EN EL TRATAMIENTO DEL HIPOPARATIROIDISMO POSTQUIRURGICO. MED UIS 2011; 24: 101-108.