

DESORDENES OSEOS Y MINERALES (DOM) EN LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA

Autores:

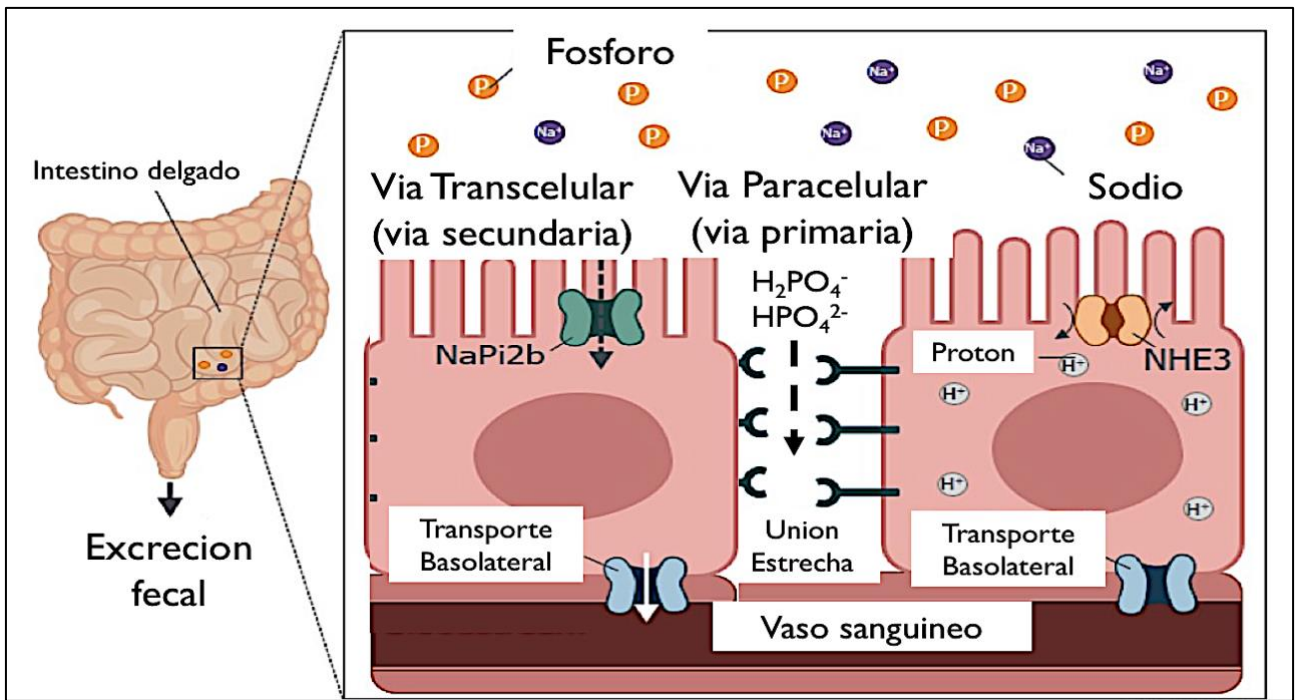
1. Dr. Cesar Augusto Restrepo Valencia. Medico Internista, Nefrólogo. Profesor Titular Universidad de Caldas
2. Dra. Mercedes Alfaro. Medico Nefróloga. Docente Corporación Universitaria Rafael Núñez Cartagena
3. Dra. Angelica Roncallo. Médico Internista, Nefróloga

DOM es un termino utilizado para definir anormalidades oseas, minerales, hormonales y calcificaciones cardiovasculares que se observan en la Enfermedad Renal Crónica (ERC). Fue creado para la elaboración de las guías KDOQI (Dialysis Outcome Quality Initiative) en el año 2003, y refrendado por las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) en el año 2006 y 2017 (1,2,3). Sus siglas en ingles son CKD-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder), y surgió con el fin de reemplazar el antiguo termino Osteodistrofia Renal, el cual comprende el conjunto de lesiones histológicas óseas que resultan de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC, y que se detectan en la biopsia ósea.

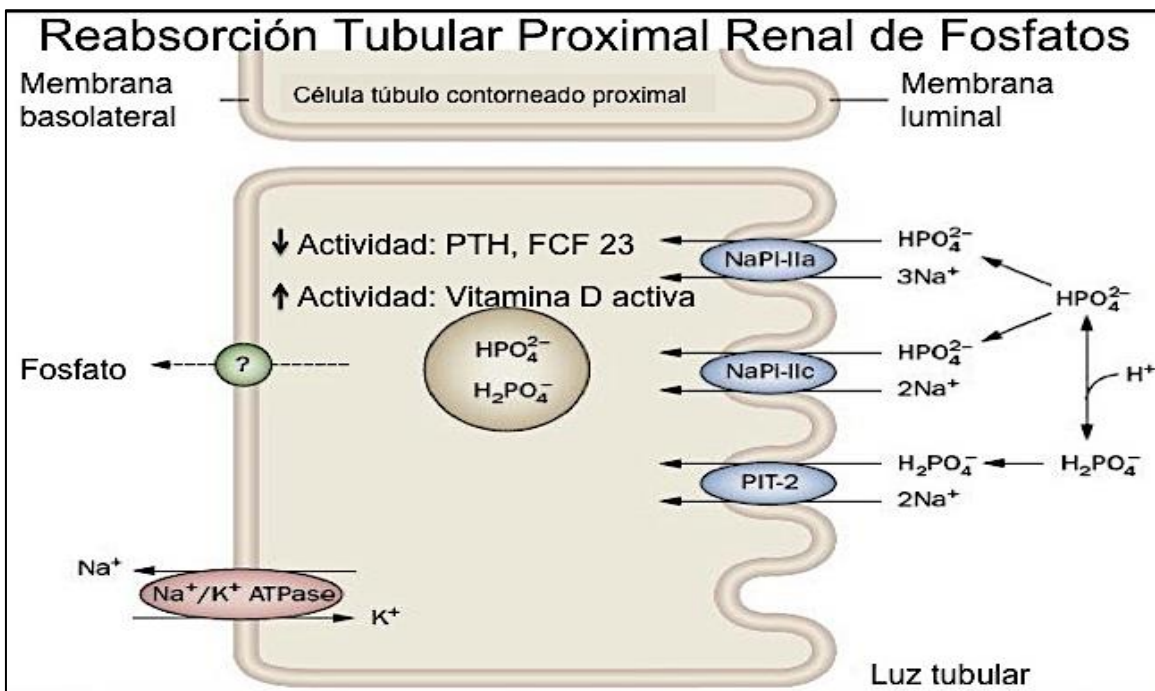
RIÑONES EN EL METABOLISMO OSEO

Los riñones intervienen el metabolismo óseo al contribuir a mantener los niveles séricos en rangos adecuados de calcio, fosforo y niveles de vitamina D activa (1,25(OH)D ó calcitriol).

Diariamente a nivel intestinal (intestino delgado) se absorben entre 500 a 1000 mgs de fosforo, en forma transcelular, sodio dependiente y saturable por acción de la proteína NaPiIIb (cuya expresión se aumenta por la vitamina D activa) y también para celular, sodio independiente, no saturable y a través de uniones estrechas entre las células epiteliales. En la absorción de fosfatos por esta ultima ruta intervienen el gradiente de concentración entre la luz intestinal y los vasos sanguíneos intestinales, a favor de la absorción. El intercambiador sodio-hidrogenión NH₃ es un contrantransportador de protones, y favorece la absorción de sodio intestinal y eliminación de hidrogeniones. Al ser activado se absorbe el catión sodio, lo cual genera un gradiente eléctrico, el cual estimula la absorción paracelular de aniones fosfatos, para restaurar la electroneutralidad de la luz intestinal.



La excreción posterior de fosforo absorbido ocurre principalmente por los riñones, y depende para ello de una adecuada filtración glomerular y reabsorción en el túbulo contorneado proximal. En este segmento nefronal las proteínas NaPiIIa y NaPiIIc son las encargadas de su reabsorción, y su actividad puede ser aumentada por la vitamina D activa, hormona del crecimiento, factor de crecimiento like-Insulina, hormona tiroidea y bajos niveles séricos de fosforo. Su actividad puede ser disminuida por la Paratohormona (PTH), fosfatinas (la mas conocida es el factor de crecimiento fibroblastico 23 (FCF 23)), glucocorticoides, péptido natriurético auricular, dopamina, acidosis metabólica, cargas de fosfatos, inhibidores de anhidrasa carbonica, tacrolimus y estrógenos (4).



En relación con el calcio, su absorción intestinal en duodeno y yeyuno proximal es alrededor de 200 mg por día. Se realiza en forma Transcelular a través de canales de calcio (TRVP6 ó también llamado CaT1 ó ECaC2), para luego unirse a calbindinas, y egresar de la célula intestinal por la acción de calcio ATP asas y proteínas contratransportadoras Na-Calcio. También hay absorción ruta Paracelular dependiente del gradiente eléctrico que se genere en la luz intestinal. La vitamina D activa (calcitriol) aumenta en un 40% la absorción de calcio intestinal, al estimular la síntesis de calbindina D y expresión de canales de calcio.

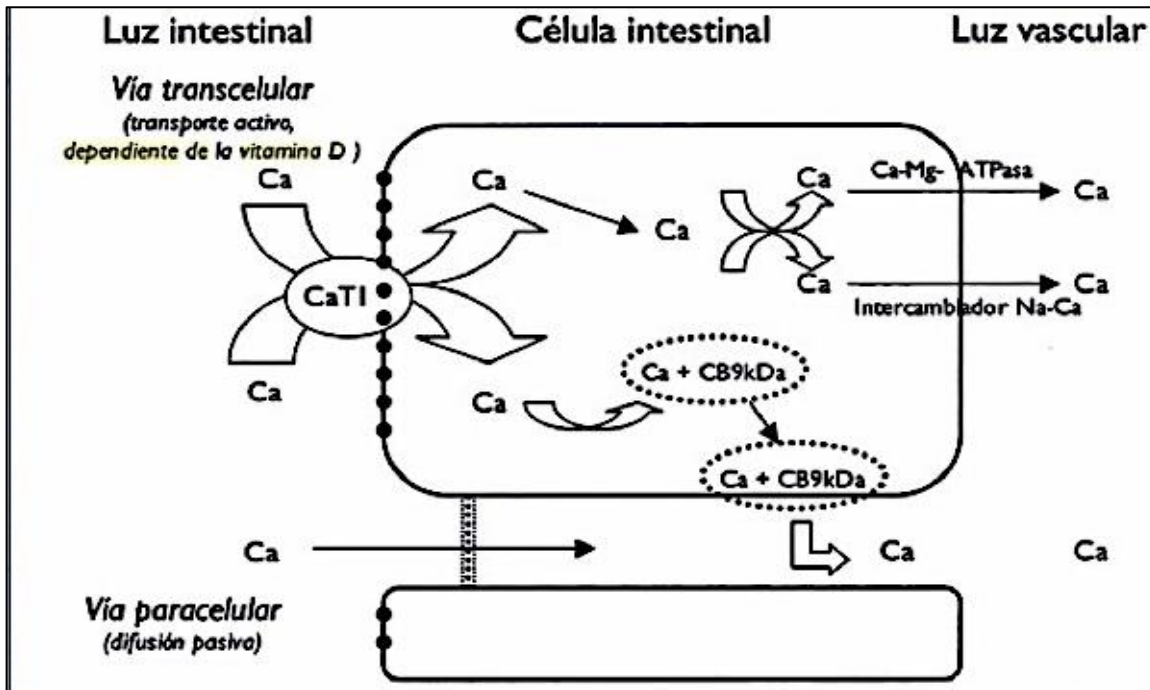
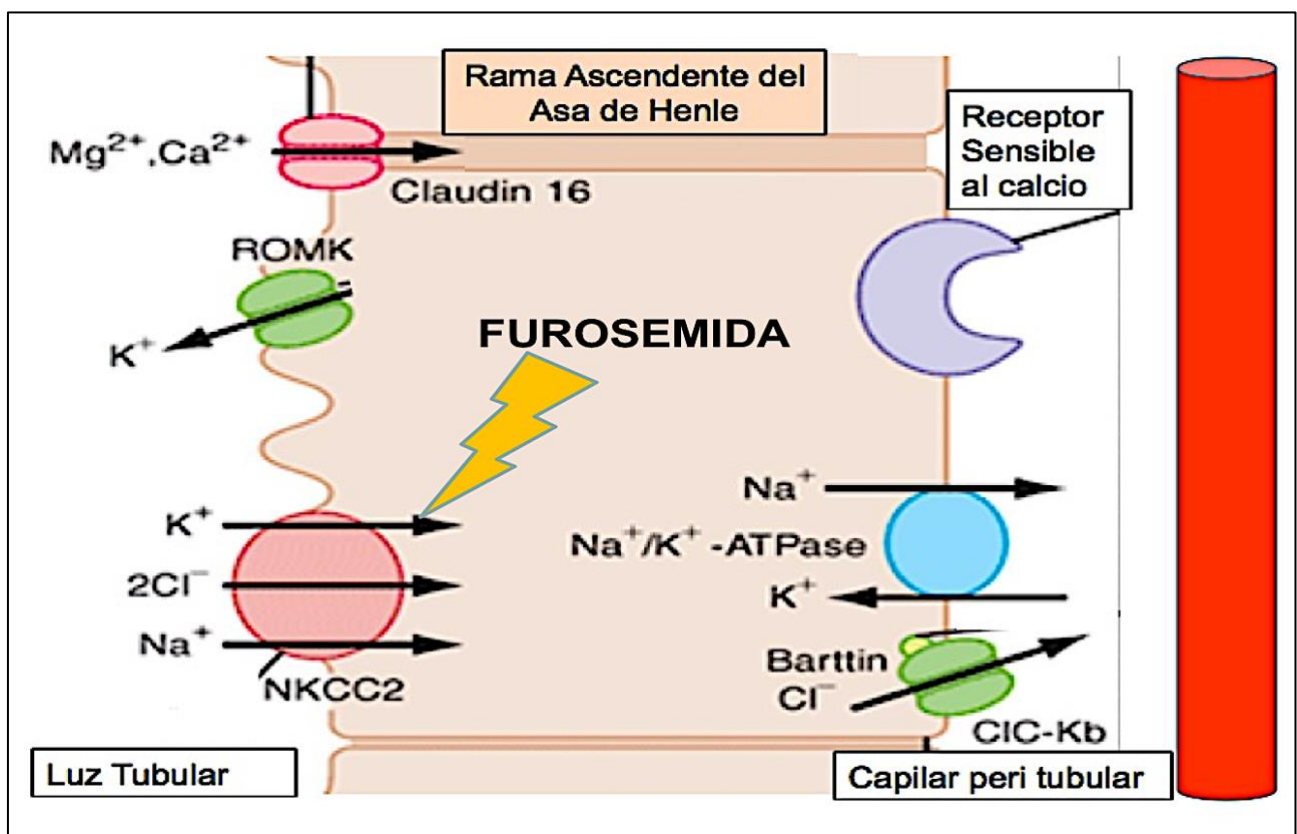


FIGURA 2-2
 Vías de transporte del calcio en el tubo digestivo (modificado de Fovus Mj et al ASBMR, 2007).
 CAT I: canal de la proteína I de transporte del calcio.
 CB9kDa: calbindina, proteína intracelular transportadora de calcio de 9 kDa.

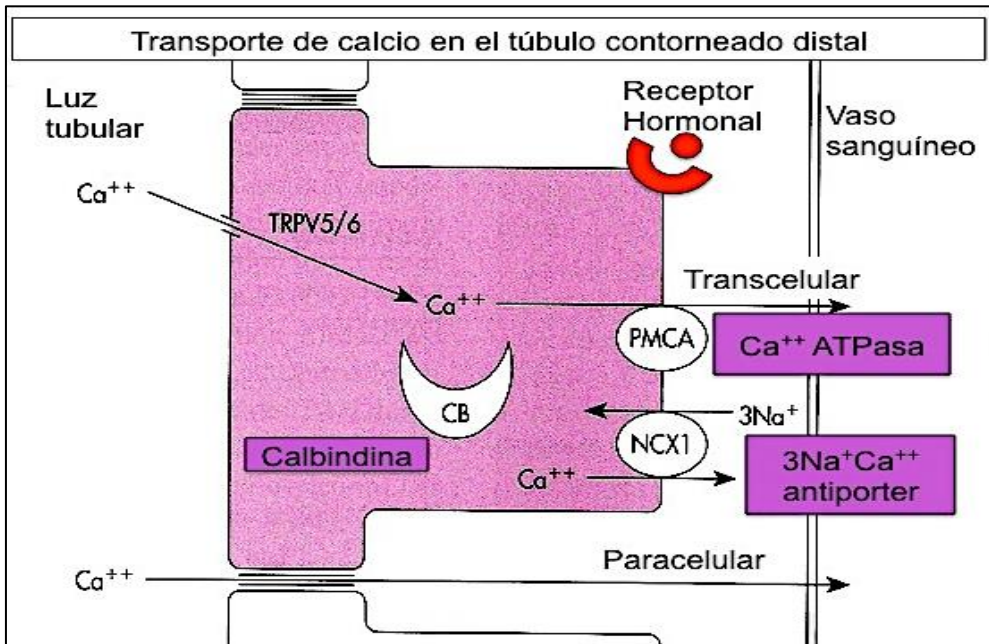
Para su eliminación el calcio debe primero ser filtrado, y luego experimenta varios sitios de reabsorción: en el túbulo contorneado proximal se reabsorbe el 70% del calcio filtrado principalmente en forma pasiva y por ruta para celular, solo el 20% es ruta transcelular por mecanismos activos semejantes a los que se observan en el asa de Henle y túbulo contorneado distal. En la rama ascendente del asa de Henle se reabsorbe el 20 % del calcio filtrado, su reabsorción es un 50% para celular, y 50% transcelular. La absorción para celular es estimulada por la electropositividad que genera el potasio, el cual en forma retrograda a través de canales específicos (rectifying outer medulla potassium (ROMK)) alcanza la luz después de que el cotransportador Na, K,2CL en la membrana luminal ha favorecido la reabsorción de estos electrolitos. En la membrana basolateral se cuenta con el receptor sensible al calcio (CaSR), quien ante bajos niveles de calcio sérico aumenta la actividad del ROMK, mientras que altos niveles de calcio sérico, generan aumento en las

concentraciones intracelulares del ácido 20 hidroxieicosatetraenoico (20-HETE), el cual inhibe el ROMK, y la actividad de la bomba NaK-ATPasa en la membrana basolateral (impidiendo que se reduzca el sodio intracelular que estimula el cotransportador Na,K,2Cl en la membrana luminal), disminuyendo la generación de la electropositividad de la luz, y la absorción de calcio. Un efecto adicional de la estimulación del receptor sensible al calcio es aumentar la actividad de la Claudina 16, proteína que reduce la permeabilidad de la ruta para celular. Los diuréticos de asa (furosemida, bumetanida, ácido etacrínico) que inhiben la proteína Na,K,2Cl y la reabsorción de sodio a este nivel evitan que se genere la electropositividad por el movimiento retrogrado de K, lo cual disminuye la reabsorción de calcio generando hipercalcemia, una medida terapéutica comúnmente utilizada para la terapia de la hipercalcemia.

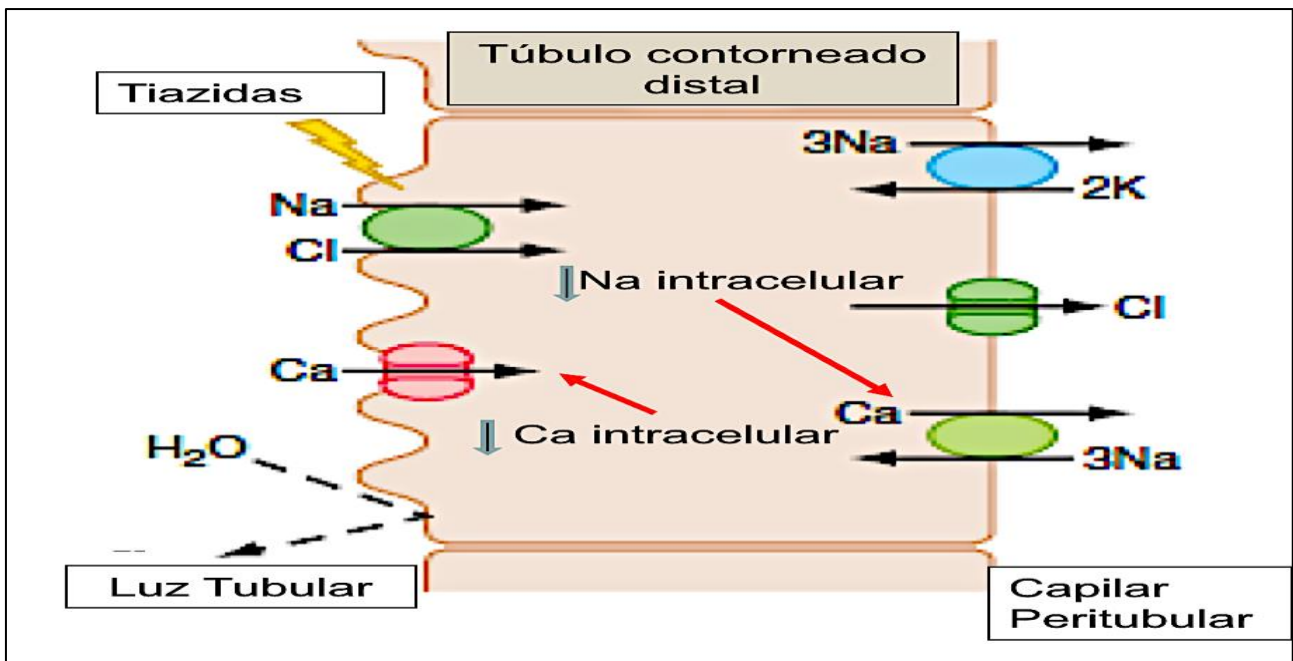


En el túbulo contorneado distal, se reabsorbe el 8-9% del calcio filtrado, ruta solo transcelular. El calcio es inicialmente transportado al interior de las células epiteliales por canales selectivos al calcio ubicados en la membrana luminal, llamados TRPV5 y TRPV6 (transient receptor potential channel V5 Y V6). Una vez en el interior se fija a la calbindina D_{28K} , quien lo transporta a la membrana basolateral en donde se une a la Calcio ATPasa (PMCa1b) y el contra transportador Na-Ca (NCX1) que lo transportan al extracelular. La PTH, vitamina D activa y estrógenos actúan a este nivel conocido como sitio hormonal de

la reabsorción de calcio, aumentando la reabsorción de calcio por estimular la expresión de proteínas transportadoras de calcio: TRPV5, calbindina-D_{28K} y NCX1 (5,6).



Los diuréticos Tiazídicos (Hidroclorotiazida, clortalidona) inhiben la proteína $NaCl$ en la membrana luminal, lo que lleva a disminución en el contenido de Na intracelular activándose la proteína Calcio- Na en la membrana basolateral, favoreciéndose el egreso de calcio, y estimulándose la absorción Transcelular de Calcio. Este último efecto se ha considerado beneficioso, y es la base para recomendar la utilización de diuréticos tiazídicos en pacientes con hipercalcemia.

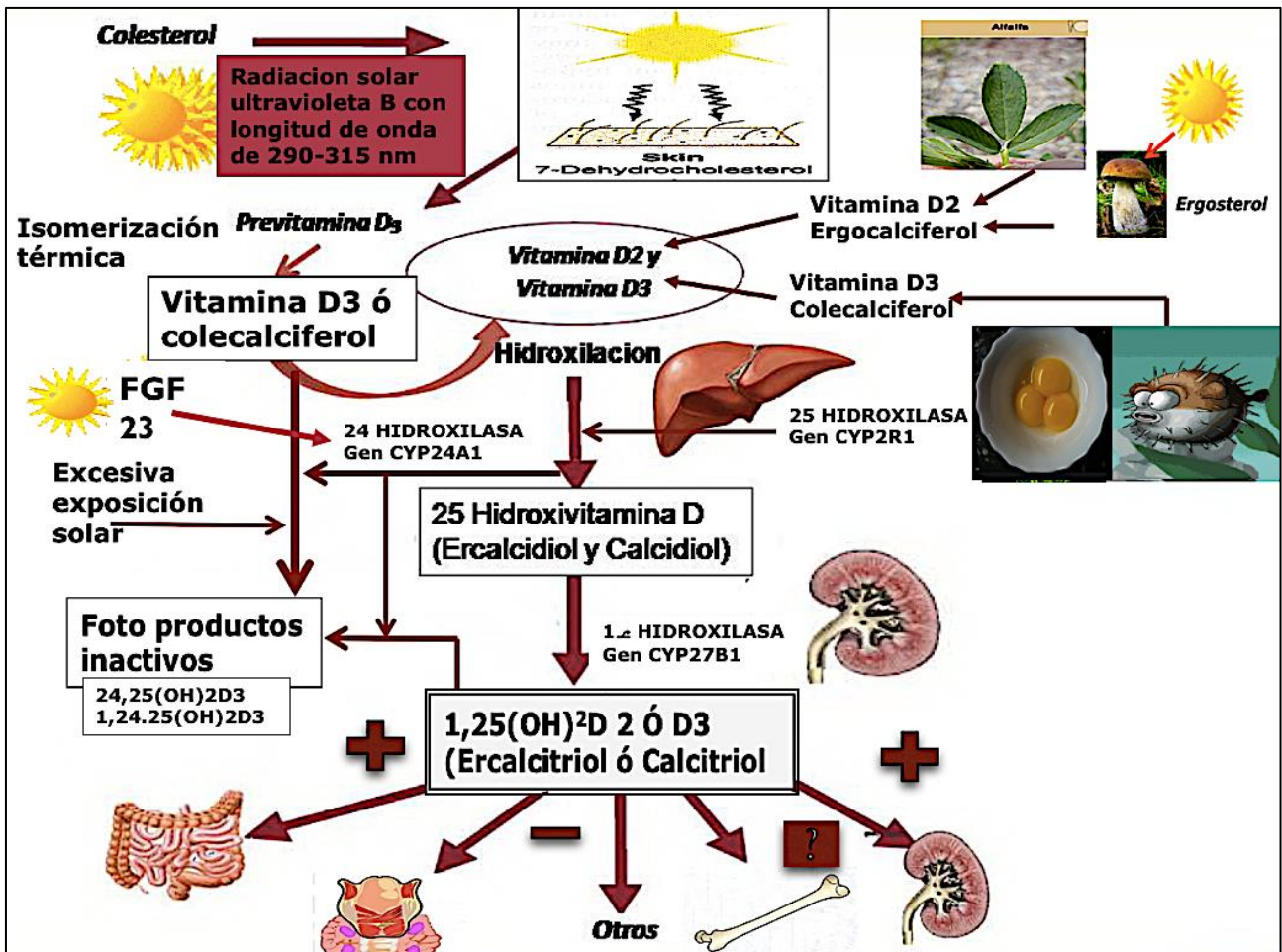


IMPORTANCIA DE LA VITAMINA D EN EL METABOLISMO DEL CALCIO Y EL FÓSFORO

La síntesis de vitamina D, se inicia con la exposición del 7 dehidrocolesterol de la piel a la luz ultravioleta, dando lugar a la pre-vitamina D₃, que luego se convierte en vitamina D₃ nativa o colecalciferol por isomerización térmica.

La exposición solar es la fuente mas económica para obtener la cantidad de vitamina D que requiere el organismo, y se logra con solo una exposición entre 10 y 30 minutos, 2 a 3 veces por semana. La exposición solar exagerada y altos niveles séricos de vitamina D 24 Hidroxilasa (estimulados por el FCF23) degradan la vitamina D₃ a foto productos inactivos. La vitamina D₃ nativa también se puede obtener en la dieta al consumir productos de origen animal como el pescado (alimentado con algas verdes), leche natural, huevos u otros alimentos enriquecidos con ella. Vitamina D₂ nativa ó ergocalciferol se obtiene de productos de origen vegetal ricos en ella como hongos expuestos al sol previos a ser cortados y alfalfa. Las dos formas de vitamina D nativa (colecalciferol y ergocalciferol) se transportan luego al hígado por la proteína fijadora de vitamina D (DBP), y experimentan su primera hidroxilación por la enzima vitamina D 25 hidroxilasa, formando la 25 hidroxivitamina D₂ Ercalcidiol (25(OH)D₂), y la 25 hidroxivitamina D₃ Calcidiol (25(OH)D₃), para luego ser transportadas a los riñones, donde son filtradas en los glomérulos, y reabsorbidas en el túbulo contorneado proximal por los receptores megalina y cubija para ser expuestas a la enzima mitocondrial vitamina D 1 alfa hidroxilasa, generándose la forma activa de la vitamina D₂ Ercalcitriol (1,25(OH)₂ D₂) ó de la vitamina D₃ Calcitriol (1,25(OH)₂ D₃) que son secretadas a los capilares peritubulares.

La actividad de la 1 alfa hidroxilasa es estimulada por la PTH, e inhibida por el FCF23, lo cual repercute en la síntesis y niveles séricos de vitamina D activa.



La vitamina D activa genera una serie de acciones importantes: 1. a nivel intestinal promueve la absorción de calcio y fósforo, 2. Inhibe en la glándula paratiroides la secreción de paratohormona, 3. En los riñones estimular la reabsorción del calcio filtrado en el túbulo contorneado distal, y 4. en los huesos facilita la maduración del osteoclasto por unirse al receptor intra-nuclear del osteoblasto promoviendo la producción del RANKL, y osteoclastogénesis, favoreciendo la reabsorción ósea y liberación del calcio (7,8).

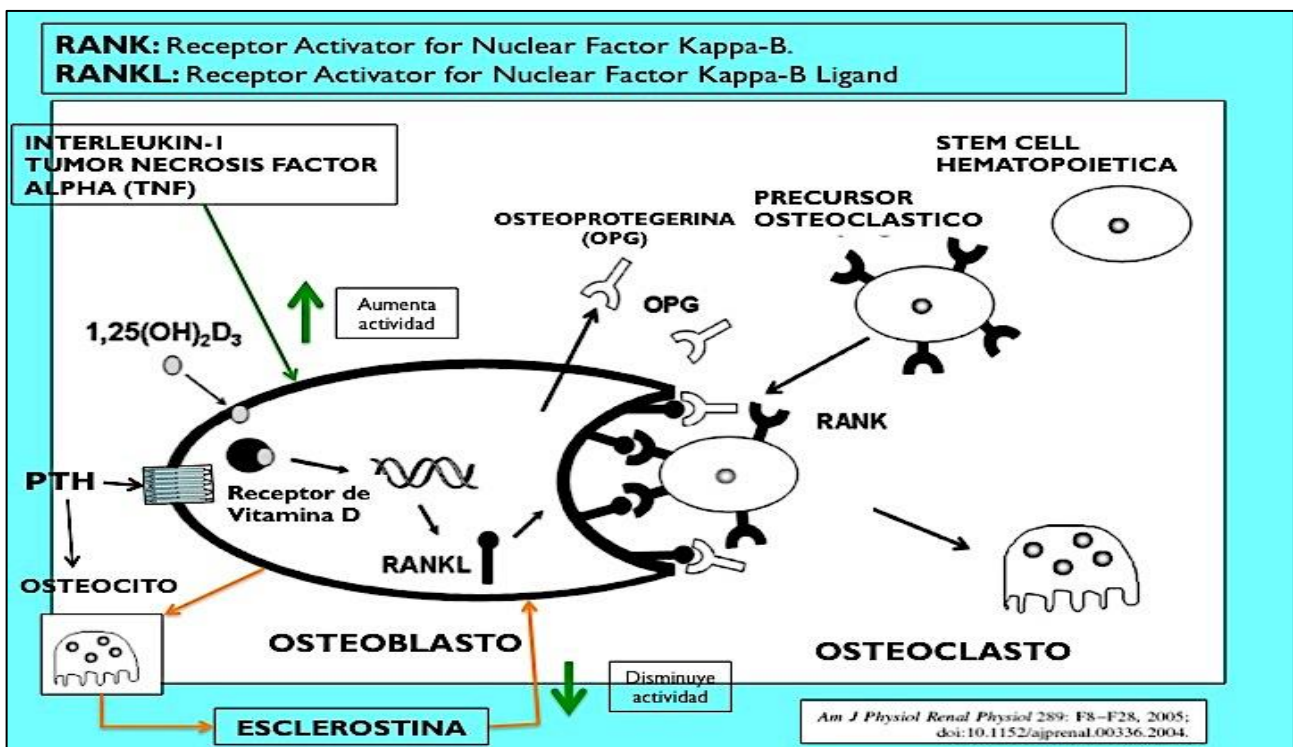
LA PARATOHORMONA EN EL METABOLISMO DEL CALCIO Y EL FÓSFORO

Las células principales de la glándula paratiroides secretan paratohormona en respuesta a pequeñas disminuciones en los niveles de calcio ionizado.

La PTH restaura los niveles de calcio séricos por: a- promover la reabsorción ósea al actuar sobre su receptor osteoblástico estimulando las síntesis de RANKL y actividad osteoclástica, liberando calcio del reservorio óseo, b- incrementando la reabsorción de calcio en el túbulo contorneado distal, al tiempo que aumenta las pérdidas urinaria de fosforo por inhibir su reabsorción en el túbulo contorneado proximal, c- aumentando la

reabsorción intestinal de calcio y fósforo al estimular la actividad de la vitamina D 1 alfa hidroxilasa en el túbulo contorneado proximal, y promover la síntesis de vitamina D activa (9).

Es importante resaltar que altos valores de PTH puede tener diferentes resultados en el metabolismo óseo. Elevación permanente de la PTH como en el hiperparatiroidismo primario y secundario favorece la reabsorción ósea por su acción directa sobre el receptor osteoblástico, lo que conlleva a estimulación en la síntesis de RANKL y actividad osteoclástica, pero elevaciones intermitentes semejantes a las que produce el teriparatide actúan preferiblemente sobre el osteocito inhibiendo la expresión de esclerostina, un factor con demostrada capacidad de inhibir la actividad osteoblástica, favoreciéndose la síntesis de tejido óseo.



La glándula paratiroides también sufre procesos de retroalimentación negativa que inhiben la secreción de PTH. Los dos principales reguladores son la vitamina D activa (calcitriol) y el calcio sérico, que actúan a través del receptor intranuclear de la vitamina D, y el receptor sensible al calcio en su superficie celular.

PATOGENESIS DE LA ENFERMEDAD ÓSEA EN LA ERC Y GENERACION DEL HIPERPARATIROIDISMO

En ella intervienen los siguientes factores:

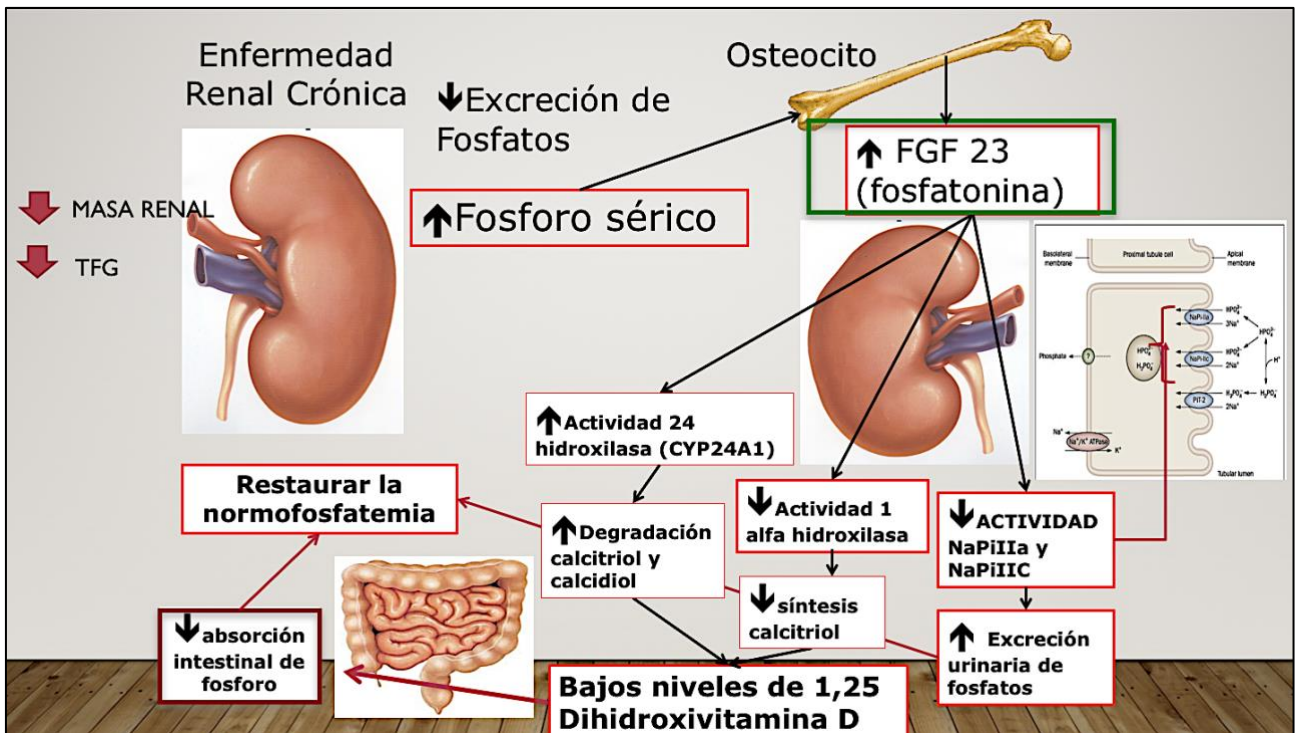
1. Retención de fosfatos absorbidos en el intestino
2. Bajos niveles circulantes de 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol)

3. Disminución en los niveles de calcio sérico
4. Alteración en la expresión de receptores de vitamina D y sensibles al calcio en la glándula paratiroides

1.Retención de fosfatos: la incapacidad renal de excretar fosfatos genera hiperfosfatemia. Esta última estimula a nivel óseo la liberación del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FCF-23) por los osteocitos, el cual tiene la capacidad de inhibir la actividad de las proteínas NaPilla y NaPillc en el túbulo contorneado proximal generando hiperfosfaturia, acción semejante a la generada por la PTH. El FCF-23 también inhibe la vitamina D 1 Alfa hidroxilasa renal, y estimula la vitamina D 25 Hidroxilasa hepática, reduciendo la producción de vitamina D activa (calcitriol), y estimulando su degradación respectivamente. Estas acciones repercuten a nivel intestinal inhibiendo la reabsorción de calcio y fósforo, colaborando en el control de la hiperfosfatemia, pero a costa de un calcio sérico bajo, que es un potente estímulo para la liberación de paratohormona.

En etapas iniciales de la ERC hay una correlación lineal entre la toma de fosfato en la dieta y su eliminación urinaria, y la excesiva toma dietaria de fosfato se contrabalancea con excreción por unidad nefronal, lográndose un balance neutral de fosfatos. En ello intervienen la secreción de los factores fosfaturicos (FCF-23 y PTH), a costa de un aumento de trabajo tubular con fosfaturia.

Prolongada sobrecarga oral de fosfatos asociada a reducción en la masa nefronal lleva a exceso de trabajo tubular y generación de lesiones tubulointersticiales. La hiperfosfatemia por lo tanto refleja el imbalance en el metabolismo del fosfato por falla renal descompensada y el desequilibrio entre absorción intestinal y excreción urinaria, y debe por lo tanto ser tratada.



2. Bajos niveles circulantes de vitamina D activa (calcitriol): son consecuencia de:

- Disminución en su síntesis por inhibición de la actividad de la enzima renal vitamina D 1 alfa hidroxilasa por el FGF23,
- Aumento de su catabolismo por la actividad de la enzima 24 Hidroxilasa hepática,
- Reducción en la masa renal, en especial de células del túbulo contorneado proximal, y
- Bajo aporte de sustratos (ercalcidiol y calcidiol).

En relación con este último punto nosotros recientemente evaluamos en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 2 a 5 sin terapia dialítica en la ciudad de Manizales (Caldas, Colombia-Sur América) los niveles de 25(OH)D totales (ercalcidiol+calcidiol). Se definieron normales valores mayores a 30 ng/mL, insuficientes entre 10 - 30 ng/mL y déficit menor a 10 ng/mL. Los resultados fueron sorprendentes en esta zona ecuatorial, al revelar que solo el 21,1 % de la población tenía niveles dentro del rango de normalidad, el 79,1 % niveles en rango insuficiente y el 8,8% en déficit (10).

Niveles de vitamina D (25(OH)D) en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 2 a 5

Vitamin D (25 (OH)D) in patients with chronic kidney disease stages 2-5

César Augusto Restrepo Valencia^{1,2}, José Vicente Aguirre Arango²

Colomb Med (Cali). 2016; 47(3): 160-66.

¹Universidad de Caldas, Manizales, Colombia
²Universidad de Manizales, Manizales, Colombia

Tabla 2. Clasificación de niveles de vitamina D según estadio.

Estadio	Déficit (Menor a 10 ng/mL)		Insuficiente (10-30 ng/mL)		Normal (>30 ng/mL)		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
2	0	0.0	8	66.7	4	33.3	12	100.0
3A	2	4.2	32	66.7	14	29.2	48	100.0
3B	9	7.3	87	70.7	27	22.0	123	100.0
4	11	8.8	90	72.0	24	19.2	125	100.0
5	7	30.4	15	65.2	1	4.3	23	100.0
Total	29	8.8	232	70.1	70	21.1	331	100.0
Chi ²	11.89		0.84		2.01			
Valor p	0.0026		0.9333		0.3660			

Relación inversa se observó entre valores de vitamina D y niveles de creatinina, fosforo, fosfatasa alcalina, PTH y proteínas en orina de 24 horas. Sin duda, un factor influyente es la tendencia a disminuir la actividad física de los pacientes con enfermedad renal crónica y la consecuente poca exposición a luz solar.

Niveles de vitamina D (25(OH)D) en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 2 a 5

Vitamin D (25 (OH)D) in patients with chronic kidney disease stages 2-5

César Augusto Restrepo Valencia^{1,2}, José Vicente Aguirre Arango²

Colomb Med (Cali). 2016; 47(3): 160-66.

¹Universidad de Caldas, Manizales, Colombia
²Universidad de Manizales, Manizales, Colombia

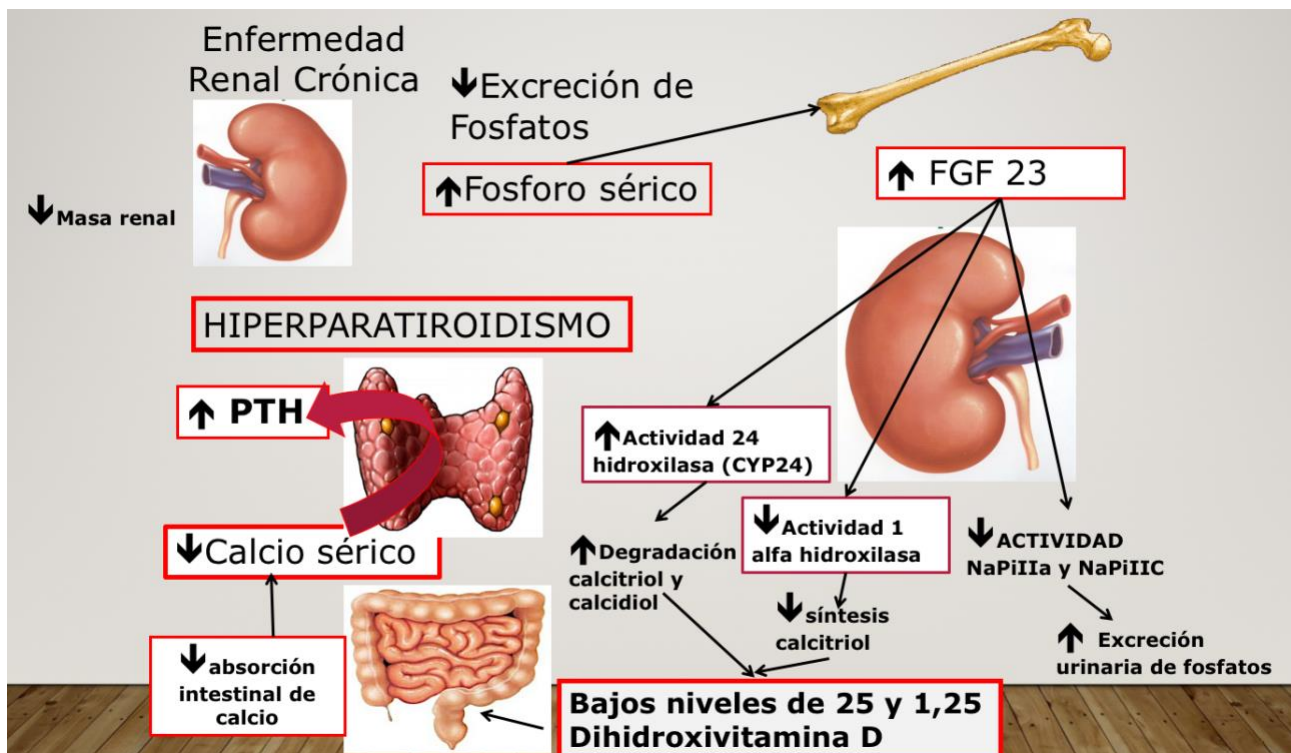
Tabla 3. Medidas descriptivas de los resultados de laboratorio de la población estudiada, de acuerdo al estadio.

Exámenes laboratorio		2		3A		3B		4		5		Prueba F	Valor p
		Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE		
Creatinina	mg/dL	0.95	0.19	1.26	0.16	1.58	0.25	2.61	0.61	4.49	0.67	46.19	0.00000
Calcio	mg/dL	9.38	0.44	9.27	0.57	9.46	0.65	9.32	0.60	9.28	0.66	1.30	0.26970
Fósforo	mg/dL	3.63	0.57	3.72	0.65	3.72	0.68	3.81	0.66	4.68	0.75	10.68	0.00000
Calcio x Fósforo		34.20	6.65	34.43	6.07	35.25	6.99	35.47	6.57	43.52	7.61	8.49	0.00000
Albúmina	g/dL	4.26	0.36	4.25	0.48	4.19	0.40	4.20	0.43	4.06	0.67	0.78	0.53642
Hormona Paratiroidea	pg/mL	45.91	17.77	62.13	31.11	77.43	46.17	11.65	71.28	215.35	139.11	30.21	0.00000
Fosfatasa Alcalina	mg/dL	96.50	41.85	88.03	35.84	113.36	51.81	116.43	61.89	133.69	46.72	3.85	0.00452
Proteínas Orina 24 horas	g	0.33	0.90	0.32	0.67	0.23	0.40	0.87	1.65	2.20	3.58	10.87	0.00000
Niveles 25(OH)D	ng/mL	26.71	6.82	26.54	9.90	24.21	9.55	23.07	9.15	17.34	8.88	4.33	0.00199
Tasa de Filtración Glomerular	mL/min	67.25	7.50	50.30	4.00	37.13	4.18	22.38	4.53	11.39	1.78	737.66	0.00000

3. Disminución en los niveles séricos de calcio: es el resultado de reducción en los niveles séricos de 1,25 (OH)₂ D, lo que conlleva a disminución de la absorción intestinal

de calcio. Es probable que la hiperfosfatemia por aumentar el producto Calcio x Fosforo favorezca la precipitación tisular de calcio contribuyendo a su generación. La Hipocalcemia promueve la síntesis y liberación de Paratohormona (PTH), quien a su vez aumenta la fosfaturia por inhibir su reabsorción tubular renal, y aumenta la reabsorción ósea con liberación de calcio. La PTH también aumenta la actividad del 1 alfa hidroxilasa renal y síntesis de vitamina D, aumentándose compensatoriamente la absorción intestinal de calcio.

Los mecanismos anteriores permiten controlar la hiperfosfatemia e hipocalcemia a expensas de altos valores de FGF 23 y PTH.

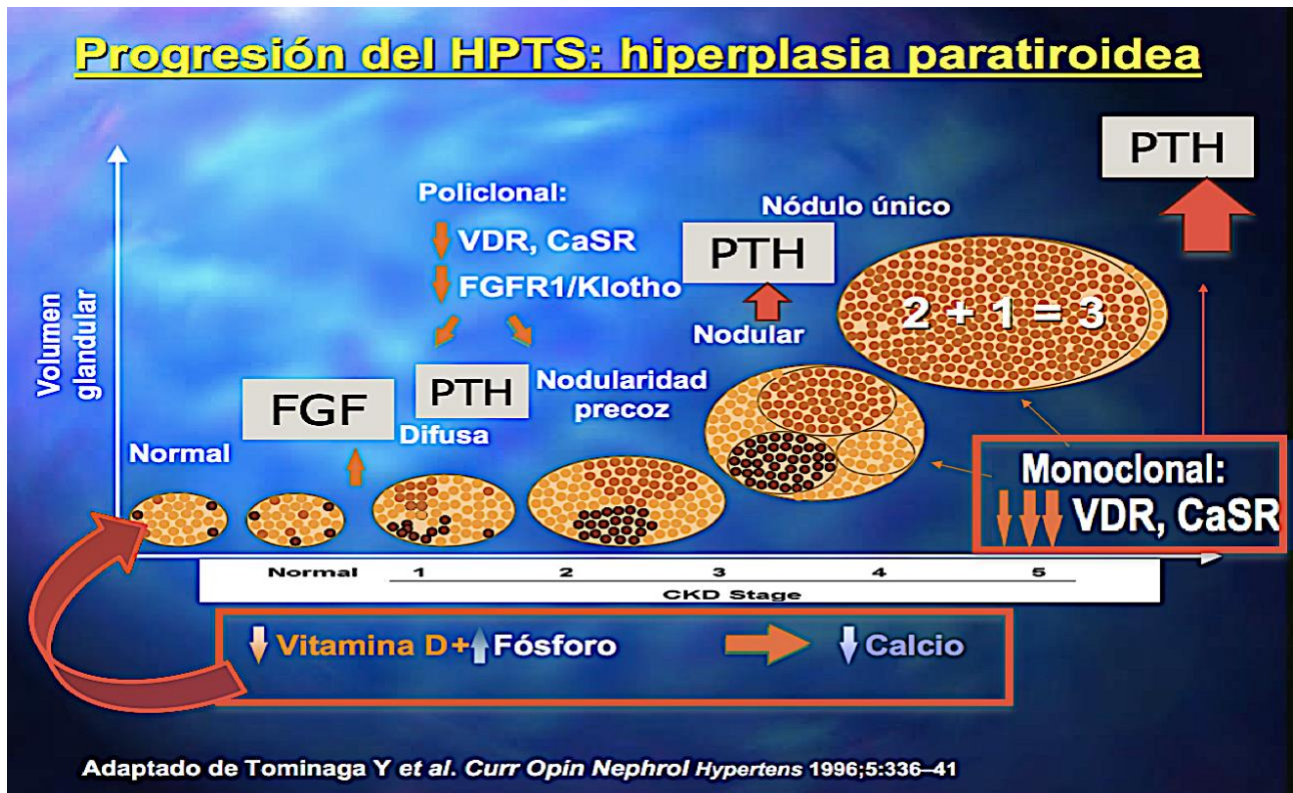


Con tasas de filtración glomerular (TFG) alrededor de 70 ml/minuto se empiezan a observar ascensos en los niveles de FGF-23 por lo que la intervención nutricional precoz es fundamental para impedir la generación de hiperparatiroidismo. Los niveles de paratohormona se elevan cuando ya la TFG desciende los 60 ml/minuto.

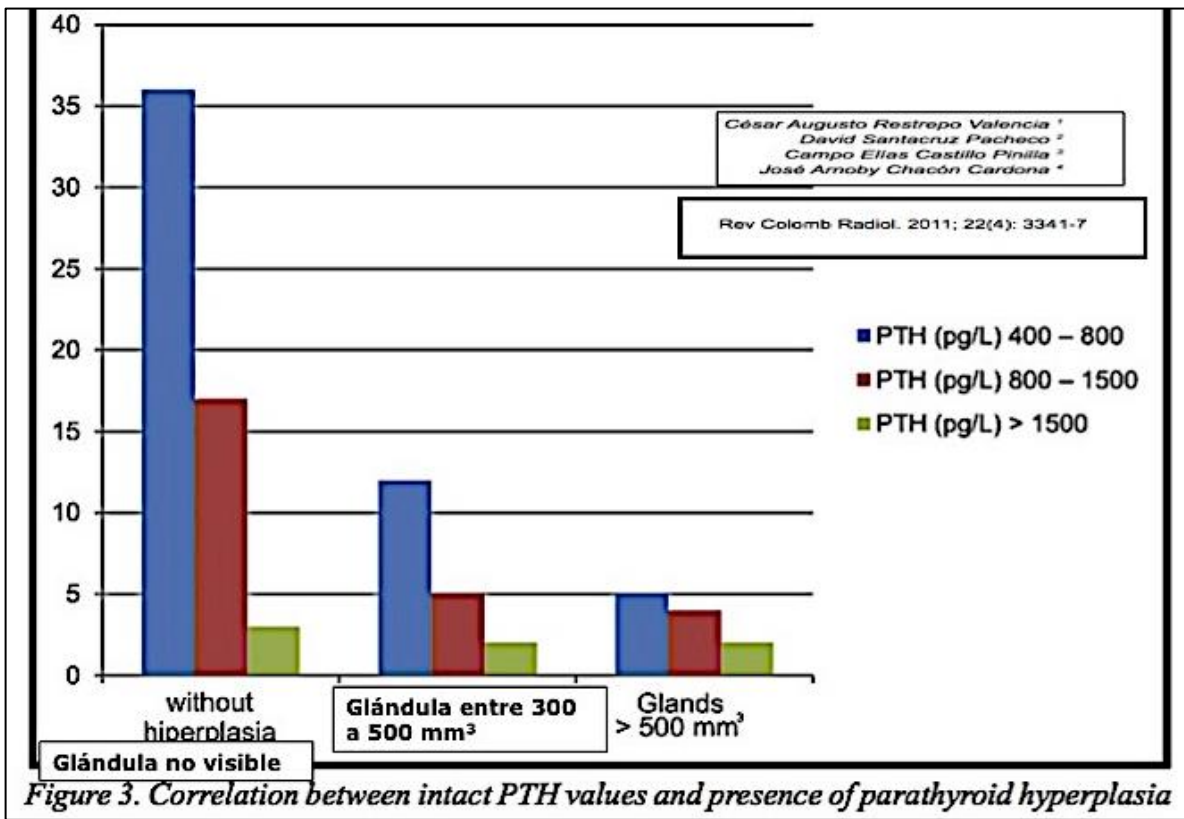
4. Alteración en la expresión de receptores de vitamina D y sensibles al calcio en la glándula paratiroides:

Alto niveles de fósforo y bajos de calcio séricos estimulan la secreción de PTH y el crecimiento de la glándula paratiroides, el cual inicialmente corresponde a una hiperplasia difusa policlonal, pero en ausencia de un manejo correcto avanza a hiperplasia nodular inicialmente múltiple, y luego única monoclonal, con reducción significativa en el número de receptores sensibles al calcio y a la vitamina D, impartándole un carácter autónomo, requiriéndose de dosis muy altas de calcio o vitamina D para bloquear la secreción de

paratohormona. En cerca del 70% de estos pacientes no hay respuesta a la terapia medicamentosa, siendo necesaria la paratiroidectomía para controlar el hiperparatiroidismo (11,12).

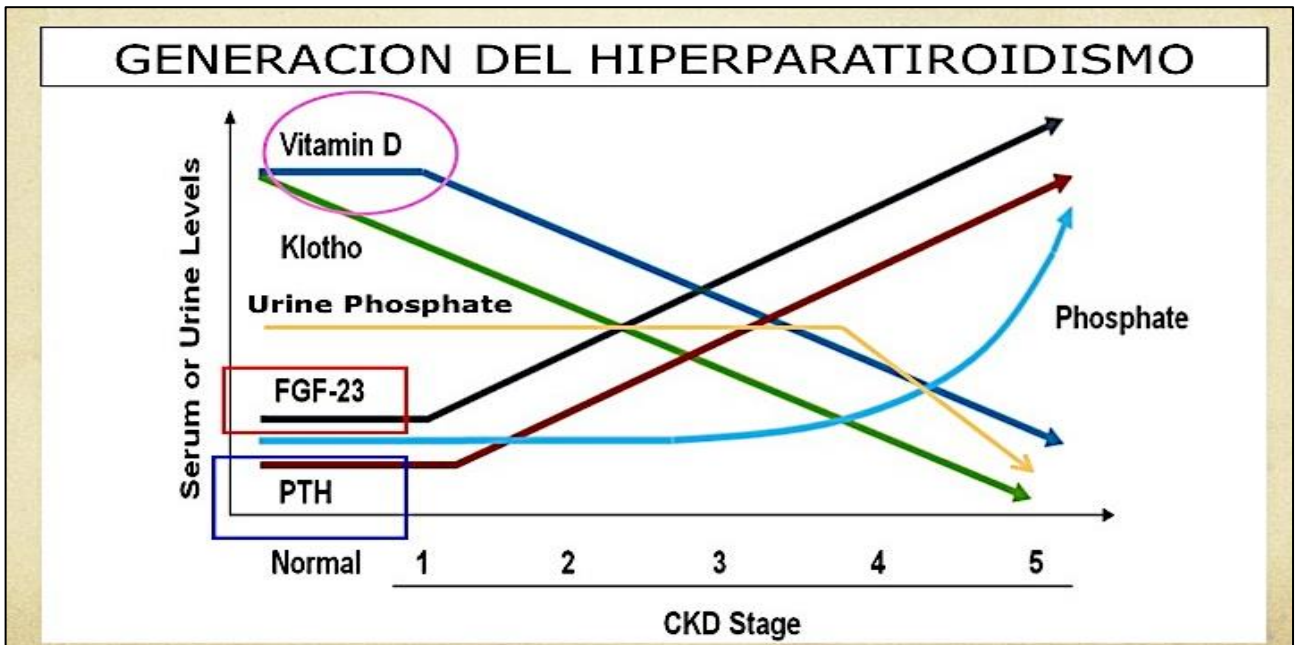


En nuestra experiencia la presencia de hiperplasia nodular no es despreciable. En un grupo de 430 pacientes con ERC en terapia dialítica, encontramos 92 con niveles de paratohormona superiores a 400 pg/mL y decidimos practicarles ecografía de cuello. Encontramos que 30 pacientes (34%) tenía glándulas paratiroides con un volumen mayor a 500 mm³, valor compatible con hiperplasia nodular, hallazgo muy importante dada la pobre respuesta de estos pacientes a la terapia clásica (13).



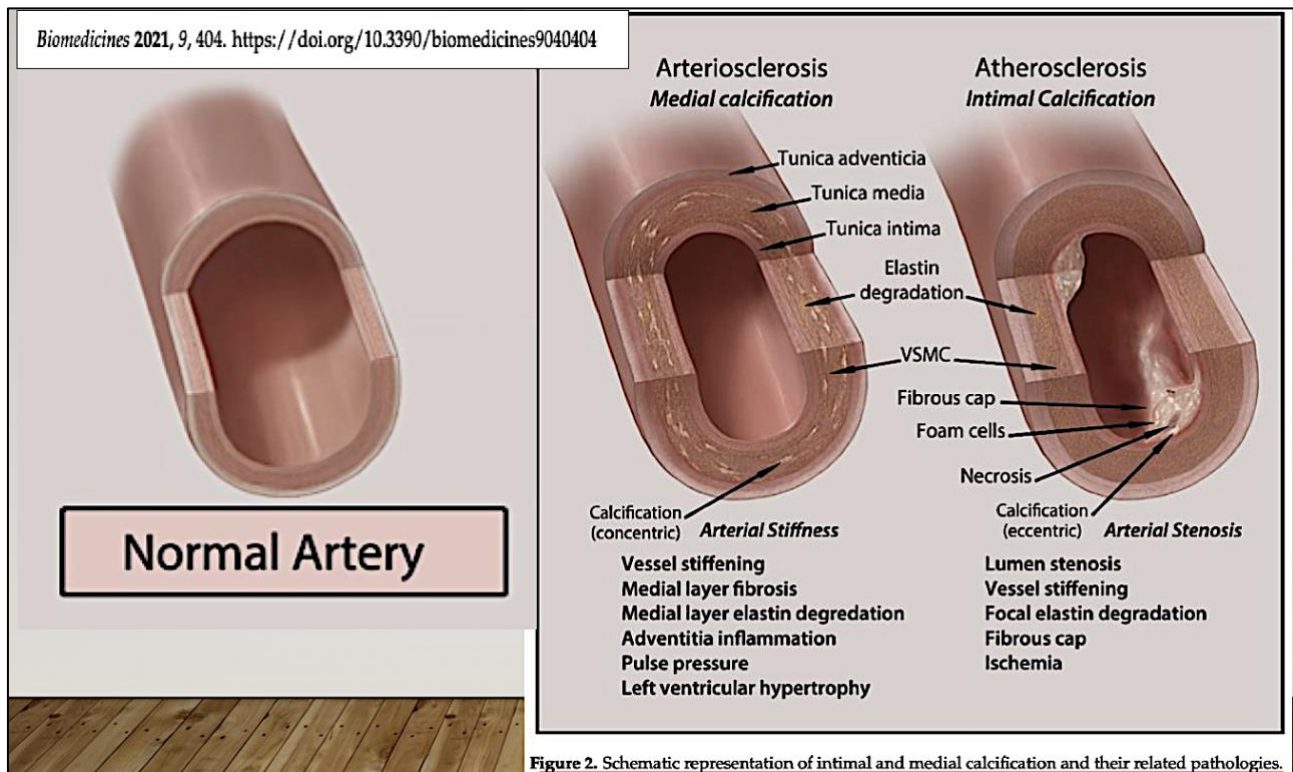
CONSECUENCIAS DE ELEVACION DE LA PTH Y FGF

El precio que se paga por controlar el fosforo sérico es la elevación del FGF-23 y la PTH.



El FGF-23 en el corazón induce hipertrofia ventricular izquierda y sus niveles séricos elevados se asocian con mayor mortalidad en pacientes que inician terapia de hemodiálisis (14,15). Los valores altos de PTH generan complicaciones cardiovasculares, puesto que dan lugar a calcificaciones de tejidos blandos al elevar el producto calcio/fósforo. La hiperfosfatemia induce cambios en el biotipo de la célula del músculo

liso vascular, promoviendo su diferenciación hacia un patrón de tipo osteoblástico lo cual favorece la formación de calcificaciones en las paredes de los vasos sanguíneos. El área comprometida por la calcificación vascular es diferente según su etiología. En pacientes con alteración en el metabolismo de los lípidos y estados inflamatorios las calcificaciones son principalmente de la capa intimal de las arterias (aterosclerosis), en cambio en pacientes con ERC y presencia de desórdenes óseos y minerales las calcificaciones son de la capa media.



MANIFESTACIONES CLINICAS DEL HIPERPARATIROIDISMO

Los pacientes presentan dolores óseos y articulares, fracturas, miopatía proximal, ruptura espontánea de tendones, retardo de crecimiento en niños, deformidades esqueléticas, prurito intenso, anemia, cardiomiopatía, tumores pardos generados por osteoclastos, calcificaciones de tejidos blandos y calcifilaxis (16).

Las calcificaciones de tejidos blandos, principalmente en las paredes de los vasos sanguíneos, genera obstrucción de estos, siendo su manifestación clínica la arteriopatía urémica calcificante o calcifilaxis, entidad que cursa con necrosis cutánea, y mal pronóstico a corto plazo como lo describimos recientemente, obteniéndose buenos resultados con la administración de tiosulfato sódico Intravenoso (17).

Arteriopatía calcificante urémica, reporte de un caso tratado con tiosulfato de sodio

Sandra Herrera Muñoz¹, Carlos A Buitrago Villa², Mario J Serna Toro³, Cesar A Restrepo Valencia⁴



Rev. Colomb. Nefrol. 2015; 2(1): 63 - 70

EVALUACION DE LABORATORIO EN EL HIPERPARATIROIDISMO

Se recomienda determinar niveles séricos de calcio, fósforo, producto calcio x fósforo, paratohormona, fosfatasa alcalina y niveles de 25(OH)D, estos últimos principalmente en pacientes que no se encuentren en terapia dialítica. La evaluación de los niveles séricos de FCF-23, cuando sea comercializado y de fácil acceso se constituye una herramienta útil en los inicios de la ERC.

OTROS ESTUDIOS

BIOPSIA ÓSEA: identifica el conjunto de lesiones histológicas ósea que resultan de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC.

En cada biopsia ósea se debe evaluar: el recambio óseo, mineralización y volumen óseo (TMV).

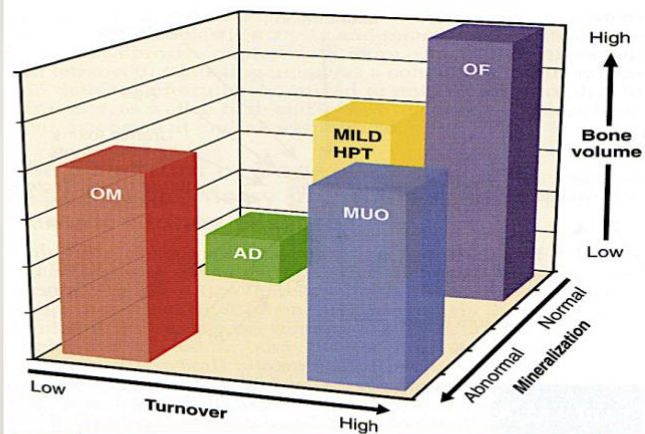
Se incluyen: 1- Osteítis fibrosa quística, 2-Osteomalacia, 3- Enfermedad ósea adinámica, 4- Enfermedad mixta (2).

TABLE 52-6

Bone Turnover, Mineralization, and Volume (TMV) Classification System for Renal Osteodystrophy

Turnover	Mineralization	Volume
Low	Normal	Low
Normal	Abnormal	Normal
High		High

From Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al: Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 69:1945-1953, 2006.



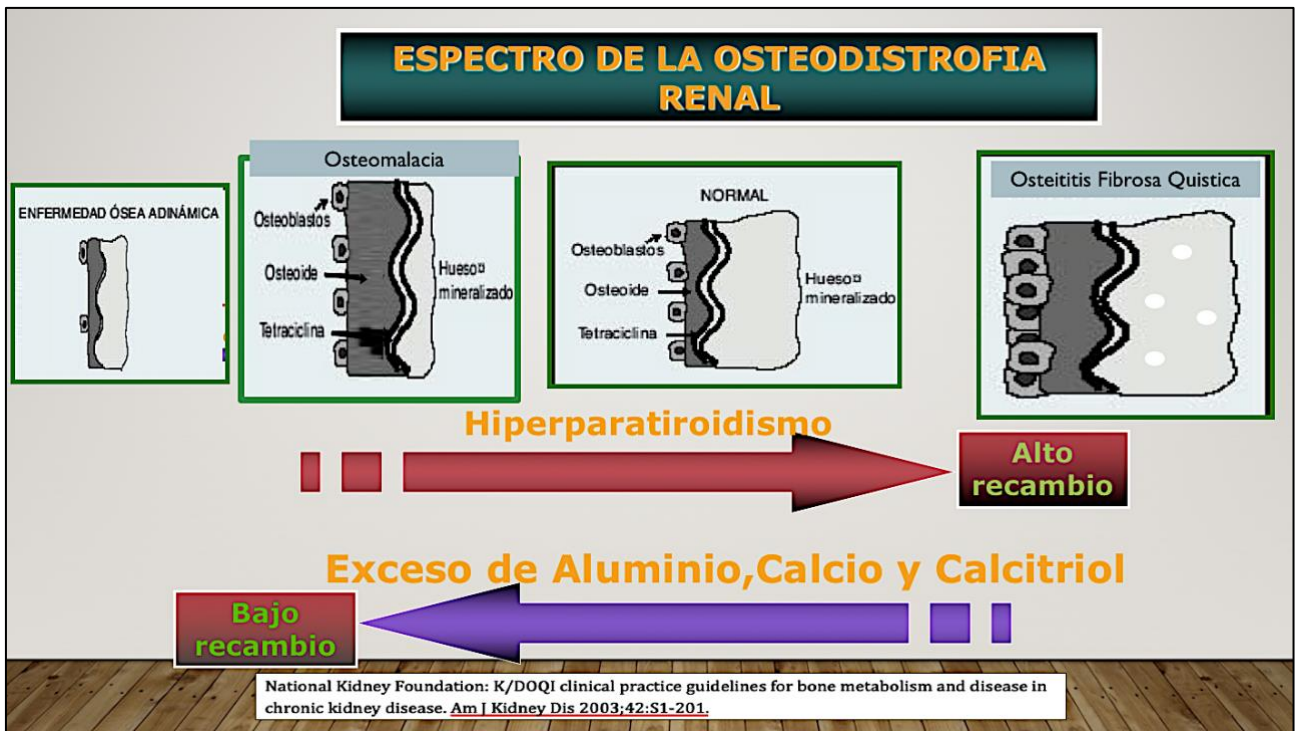
OM= OSTEOMALACIA
 AD= ADYNAMIC BONE DISEASE
 MILD HPT(HYPERPARATHYROID)
 OF= OSTEITIS FIBROSA
 MUO= MIXED UREMIC OSTEODYSTROPHY.

Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO): Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945-1953.

La Osteitis fibrosa quística es la manifestación ósea clásica del hiperparatiroidismo secundario, caracterizada por aumento en el número, y actividad de los osteoclastos y osteoblastos, con fibrosis peri trabecular en las áreas de resorción quística (indica alto recambio óseo).

La Osteomalacia corresponde a un defecto en la mineralización del nuevo tejido osteoide formado. Es causada por déficit de Vitamina D o depósito óseo de aluminio en el frente de mineralización ósea.

La Enfermedad ósea adinámica está caracterizada por un bajo recambio óseo, sin acumulación de tejido osteoide, bajo número de osteoblastos y osteoclastos. Ocurre por freno en los estimulantes de la remodelación ósea, principalmente la Paratohormona. El exceso en la prescripción de sales de calcio, y vitamina D activa son sus principales generadores. Corresponde a un estado de bajo recambio óseo



OSTEODENSITOMETRIA

Las guías KDIGO en su actualización del 2017 sugieren que en pacientes con ERC estadios 3a-5D y evidencia de DOM i/o presencia de factores de riesgo para osteoporosis se debe evaluar la densidad mineral ósea, valorándose el riesgo de fractura, lo cual podría impactar en las decisiones terapéuticas (3). El consenso Europeo para el diagnóstico y manejo de osteoporosis en ERC considera que los pacientes con ERC, mayores de 50 años, y mujeres postmenopáusicas están en alto riesgo de osteoporosis, y en ellos se debe de solicitar osteodensitometria en cadera y columna lumbar (18).


TOMOGRAFIA COMPUTARIZADA CUANTITATIVA PERIFERICA DE ALTA RESOLUCIÓN.

Estudia al hueso en 3 dimensiones, se informa en g/cm³, Se puede evaluar segmentos corticales y trabeculares en diversas regiones, informando la densidad, grosor cortical y trabecular, numero de trabeculas y separacion trabecular. Provee mayor capacidad de análisis de la microarquitectura ósea. En un estudio se observo que puede predecir en forma adecuada el riesgo de fracturas en pacientes con ERC (19).

INDICES DE CALCIFICACIONES VASCULARES: En pacientes con hiperfosfatemia persistente, y que reciben quelantes o captadores de fosfatos intestinal a base de calcio, y con hiperparatiroidismo persistente, se ha recomendado practicar diversos estudios radiológicos que permitan identificar calcificaciones vasculares, las cuales de estar

presentes clasificarían a los pacientes en un grupo de alto riesgo cardiovascular. Se puede utilizar los índices de Adragao en radiografía de pelvis y manos o el índice de Kauppila en radiografía lateral de abdomen (20,21).

Indice de Adragao



A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients

Nephrol Dial Transplant (2004) 19: 1480-1488

Teresa Adragao, Ana Pires, Carlos Lucas, Rita Birne, Luís Magalhaes, Margarida Gonçalves and ~~Acacio Pita Negro~~


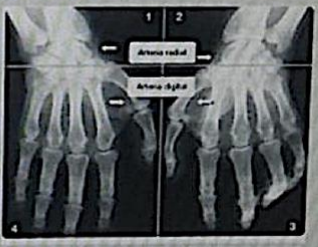
Radiografía Simple de pelvis y manos

Pelvis:

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


Manos:

- Mano derecha superior: 0/1
- Mano derecha inferior: 0/1
- Mano izquierda superior: 0/1
- Mano izquierda inferior: 0/1

La Rx de pelvis se divide en 4 cuadrantes por una línea horizontal sobre el límite superior de ambas cabezas femorales, y una línea vertical sobre la columna vertebral. La Rx de manos es dividida para cada mano por una línea horizontal sobre el límite superior de los huesos del metacarpo, y la presencia de calcificaciones es evaluada solo en arterias musculares: **Iliaca, femoral, radial y digital.** La presencia de calcificación en cada sector se cuenta como 1 presente, y 0 su ausencia, por lo tanto su resultado se reporta entre 0 a 8

Indice de Kauppila



New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study

Atherosclerosis 132 (1997) 245-250

Leena I. Kauppila ^{a,*}, Joseph F. Polak ^b, L. Adrienne Cupples ^c, Marian T. Hannan ^c, Douglas P. Kiel ^c, Peter W.F. Wilson ^{a,d}

Radiografía lateral de abdomen evalúa calcificaciones intimaes en aorta elástica de 617 participantes del estudio de osteoporosis Framingham

La severidad de las calcificaciones aórticas en la pared anterior y posterior son graduadas individualmente en una escala de 0 a 3 **para cada segmento lumbar** en forma tal que un segmento puede tener resultados de 0 a 6. Las lesiones son graduadas así: 0. no calcificaciones, 1. pequeñas y difusas, que llenan menos de 1/3 partes de la longitud de la aorta, 2. un tercio o mas, pero menos que 2/3 de la longitud de la pared de la aorta calcificada, 3: 2/3 o mas de la longitud.

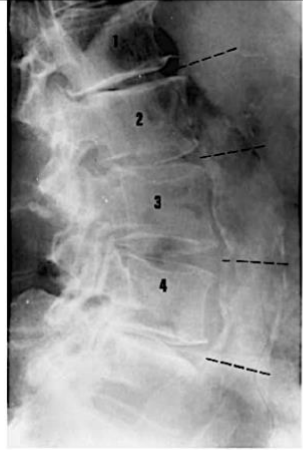


Fig. 3. Assessment of aortic calcifications segmentally from lateral lumbar radiograph, scoring 0 for aortic calcifications (both posterior and anterior) in front of L1 vertebra, 2 for calcification in the posterior wall, 1 for anterior wall in front of L2 vertebra and 3 for calcifications in front of L3 and L4 vertebrae.

Scoring System for Lumbar Aortic Calcification

	Posterior	Anterior	Sun A+P	Affected A+P	Affected A or P
L1	0	0	0	0	0
L2	2	1	3	2	1
L3	3	3	6	2	1
L4	3	3	6	2	1
			15	6	3 Total
			24	8	4 Maximum

Fig. 4. Scoring system for lumbar aortic calcifications. Scores based on findings in the 3.

1. Se informa score de segmentos lumbares afectados que va de 0-4 (4 vertebrae lumbares)
2. # de segmentos aórticos anterior y posterior que individualmente demuestren calcificaciones. El resultado va de 0-8, puesto que son 4 caras anteriores y 4 posteriores.
3. sumatoria del total de las lesiones calcificadas anteriores y posteriores graduadas que afectan a todos los segmentos. Su valor va de 0-24, puesto que el máximo por segmento sería 6 (x4=24).

METAS TERAPEUTICAS

Es importante saber hacia donde dirigir la terapia de estos pacientes con objetivos puntuales. Existen varias guías que dan recomendaciones en las metas terapéuticas con el fin de prevenir ó tratar el hiperparatiroidismo. A la fecha se considera que los valores de calcio y fosforo séricos deben llevarse a valores normales en pacientes con ERC estadios 3 a 5 con ó sin diálisis, hay controversia en la meta para la PTH. Las guías KDOQI del año 2003 (1), proponen un valor de acuerdo con el estadio de ERC: estadio 1,2 y 3, PTH ideal entre 35 a 70 pg/ml (que son los valores normales), estadio 4, 70-110, estadio 5, 150 a 300. Las guías KDIGO del año 2009 (22), proponen valores normales para los estadios 3 a 5 sin diálisis, resaltando la evaluación de los niveles de calcio, fosforo y vitamina D, y para pacientes en diálisis un valor entre 2 a 9 veces el valor normal. El estudio COSMOS, dirigido por el Dr. Cannata (23), propone para pacientes en diálisis PTH entre 168 y 674 (23). La actualización del año 2017 de las guías KDIGO indican que los valores de PTH en estadios 1 a 2 deben ser normales, y para los estadios 3a-5D se debe valorar la evolución seriada de la misma. Relatan además que en pacientes con estadios 3a-5 que no están en diálisis el valor optimo de PTH es desconocido, pero en aquellos pacientes en quienes los niveles progresivamente se eleven, o persisten por arriba del valor normal se deben intervenir los factores modificables que la alteren (3).

TRATAMIENTO

lo podemos dividir en dos grandes grupos: A- Preventivo, y B- Tratamiento del hiperparatiroidismo establecido.

A- Preventivo:

Busca evitar que se eleven los niveles de FCF-23 y de PTH, para ello la conducta más importante es controlar el fósforo que es el principal disparador de ese incremento, y simultáneamente es también importante evitar la aparición de hipocalcemia.

A1. Evitar la retención de fosfatos

Se puede logra de la siguiente forma:

- Disminuyendo el aporte de fosfatos en la dieta a 800 a 1000 mg/día.
- Disminuyendo su absorción intestinal
- Aumentando su eliminación urinaria
- Quelación intestinal de fosfatos

Restringir la ingesta de alimentos ricos en fosfatos es la etapa inicial mas importante para evitar la elevación del fosforo sérico una vez que la TFG se reduce a menos de 70 ml/minuto. El fosforo en los alimentos se encuentra en forma orgánica e inorgánica. Las principales fuentes de fosforo orgánico de origen animal son las carnes de mamíferos, aves, pescados, huevos y lácteos. De ellos se absorbe entre el 30 al 60% de su aporte. Fosforo orgánico de origen vegetal se detecta en semillas, frutos secos, legumbres, y en menores cantidades en frutas y verduras. El

fosforo orgánico vegetal viene incorporado al fitato, y los seres humanos carecen de la fitato reductasa necesaria para su hidrólisis, por lo cual su absorción intestinal es baja. El principal problema nutricional para la adherencia a dietas bajas en fosfatos esta con los fosfatos inorgánicos, de los cuales se absorbe entre el 90 a 100% de su aporte. Estos fosfatos se utilizan como aditivos de alimentos para darles color, sabor, y se encuentran en múltiples alimentos. Conocer el contenido de fosfatos, los cuales aparecen con variados nombres es muy importante para la nutricionista con el fin de poder aconsejar a los pacientes sobre los alimentos que puede consumir (24).

Una ayuda para la prescripción de la dieta puede ser mantener impreso en el consultorio la piramide de fosfatos, en la cual se describe rapidamente la clasificacion de los alimentos de acuerdo con su contenido de fosfatos (24).



Para disminuir la absorción intestinal de fosfatos podemos disminuir la actividad de la proteína cotransportadora de fosfatos la NaPillb localizada en la membrana apical de los enterocitos con nicotinamida. Nosotros para el año 2008 observamos que la intervención de pacientes dislipidémicos e hiperfosfatémicos persistentes en terapia dialítica, con acido nicotínico en dosis de 1000 mgs/día logra reducción muy significativa en los niveles de fósforo sérico y triglicéridos, constituyéndose en una herramienta valiosa para este grupo de pacientes (25).

Efectividad y seguridad del ácido nicotínico en el tratamiento de la hiperlipidemia asociada a hiperfosfatemia en pacientes con enfermedad renal crónica

C. A. Restrepo Valencia y J. Cruz

Nefrología 2008; 28 (1) 61-66

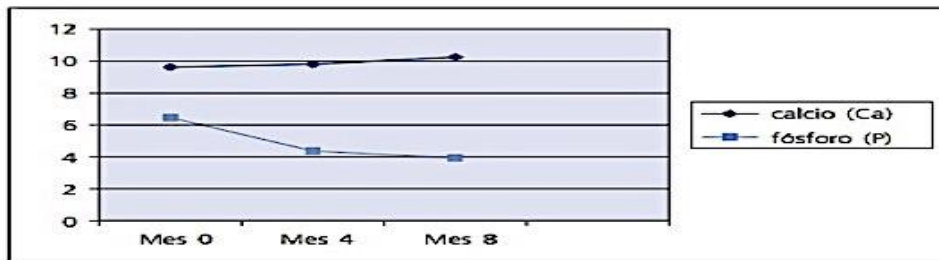


Figura 1.

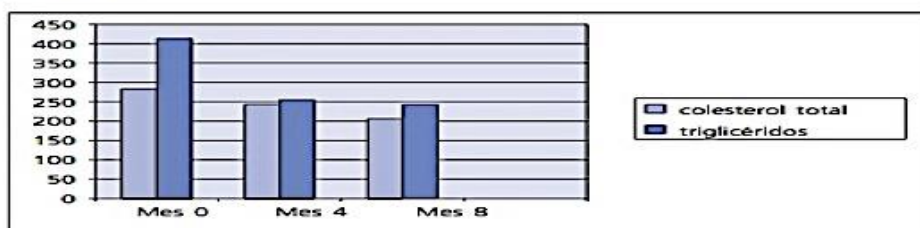
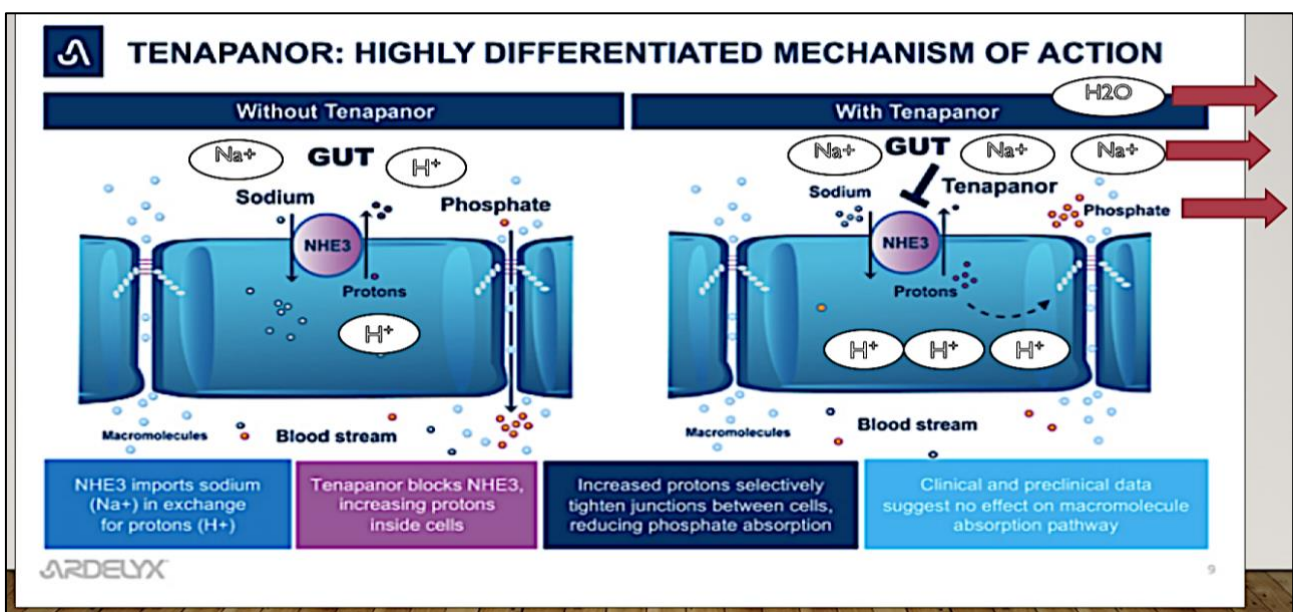


Figura 3.

Otro medicamento interesante de este grupo es el Tenapanor, un inhibidor del intercambiador Na/H⁺ el cual inhibe la absorción de sodio intestinal, evitando que se genere la electronegatividad de la luz intestinal, necesaria para la absorción para celular de fosfatos aniónicos, o por aumentar el contenido de protones en el intracelular de las células epiteliales intestinales, reduciendo el diámetro de las uniones estrechas (26).







Para aumentar la eliminación urinaria de fosfatos se ha propuesto la Indapamida, un diurético de tipo tiazídico con la capacidad de inhibir la proteína transportadora de fosfatos

en el túbulo proximal, pero no existen hasta el momento ensayos clínicos aleatorizados que demuestren su beneficio (27).

Quelar (secuestrar) es el proceso de fijar fosfatos en el intestino por utilizar captorees que favorecen su eliminación en las heces. A la fecha se cuenta con muchos captorees comercializados y en la practica clínica se dividen en quelantes ó captorees que contienen calcio y los que no lo contienen.

Quelantes con calcio son el carbonato, acetato y citrato. Son efectivos, pero requieren la utilización de 6 tabletas diarias (2 con cada comida), y el inconveniente de la absorción intestinal del calcio, con aumento en el producto calcio/fosforo y posterior precipitación en las paredes de los vasos sanguíneos generando el riesgo de calcificación de tejidos blandos, y calcifilaxis (28). Se pueden utilizar en pacientes con hiperfosfatemia acompañada de hipocalcemia.

COMPARACION DE QUELANTES DE FOSFORO CON CALCIO Y ALUMINIO DISPONIBLES ACTUALMENTE				
Quelante	Presentación	Contenido mineral	Efectividad y ventajas potenciales	Desventajas
Acetato de calcio	Cápsulas Tabletas	25 % de calcio elemental (169 mg de calcio elemental por tableta de 667 mg)	Efectivo como quelante de fósforo <u>Mayor capacidad quelante y menor absorción intestinal que el carbonato de calcio</u>	Causa potencial de hipercalcemia, riesgo de calcificaciones extraóseas y supresión de PTH, efectos adversos gastrointestinales Mayor costo que el carbonato de calcio
Carbonato de calcio	Suspensión Tabletas Cápsulas masticables	40 % de calcio elemental (<u>200 mg de calcio elemental por tableta de 500 mg</u>)	Efectivo como quelante Bajo costo Disponible fácilmente	Causa potencial de hipercalcemia, riesgo de calcificaciones extraóseas y supresión de PTH, efectos adversos gastrointestinales
<u>Citrato de calcio</u>	Suspensión Tabletas	22 % de calcio elemental	No recomendable en ERC	Aumenta la absorción intestinal de aluminio

Entre los quelantes sin calcio tenemos varios: el hidróxido de aluminio el más antiguo, es un potente captor, pero tiene el problema de que puede generar encefalopatía por aluminio, anemia microcítica y osteomalacia (un estado de bajo recambio óseo). Solo se recomienda utilizar en pacientes con hiperfosfatemia severa, y por un periodo máximo de tres meses (29).

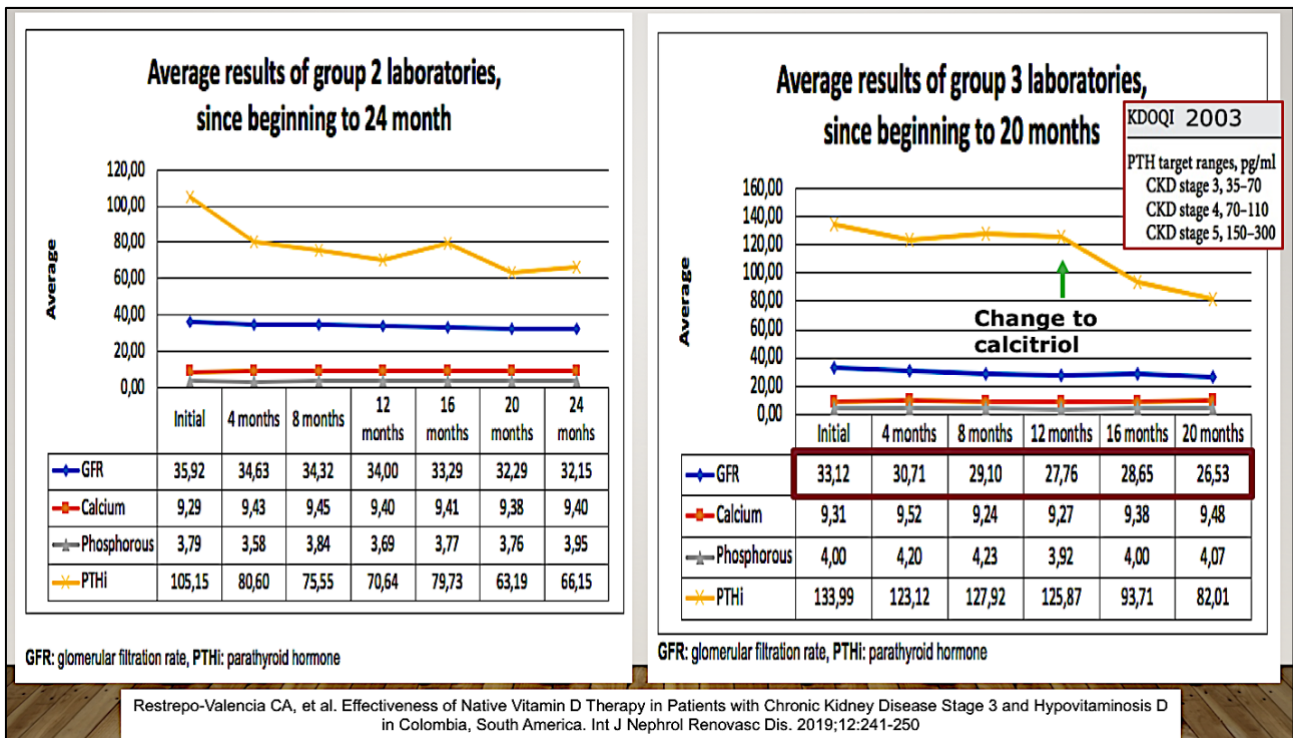
El sevelamer es un polímero libre de minerales, pero para ser efectivo requiere dosis de 6 a 9 tabletas diarias, y con reportes controvertidos en cuanto a su beneficio cardiovascular

(28). Viene en presentación de carbonato para uso en pacientes que no están en diálisis, y clorhidrato para paciente en diálisis debido a su riesgo de generar acidosis metabólica. El carbonato de Lantano es un mineral raro de la tierra que tiene las siguientes ventajas: Alta afinidad por el fósforo en un amplio rango de PH, potencia fijadora semejante al aluminio, mínima absorción gastrointestinal, mínimos niveles séricos, y es excretado en un 99% por las heces sin absorberse. Su unico inconveniente a la fecha es su alto costo, y al igual que el sevelamer se cuestiona su protagonismo en la progresion de las calcificaciones vasculares (30).

Nuevos quelantes sin calcio son el Oxihidroxido sucroferrico, Bixalomer y Chitosan.

En la elección del captor intestinal de fosfatos se debe considerar los niveles de calcio séricos. Sin son altos ó normales, ó si el paciente esta en tratamiento con vitamina D, debemos utilizar bien sean Hidróxido de aluminio por corto tiempo, sevelamer ó lantano. Para pacientes hipocalcemicos sin lugar a duda las sales de calcio son la mejor alternativa.

A2. Evitar la aparición de hipocalcemia: Para ello se recomienda valorar si hay deficiencia de 25 hidroxivitamina D y se debe suplementar cuando sea necesario, lo cual evita el déficit de sustrato y favorece la síntesis renal de vitamina D activa. En pacientes que no se encuentran en diálisis, o con Tasa de filtración glomerular (TG) superior a 30 ml/minuto si se detectan niveles bajos de 25 hidroxivitamina D y no hay hipercalcemia se debe iniciar la terapia con vitamina D nativa. La dosis recomendada se encuentra entre 1000 a 2000 UI/día de colecalciferol según el grado de deficiencia en que se encuentre el paciente. Cada 3 meses se deben de revalorar los títulos, y ajustar la dosis, hasta lograr niveles séricos normales. En pacientes con TFG menor a 30 ml/minuto la vitamina D nativa (ergocalciferol o colecalciferol) tienen poca utilidad, puesto que, a pesar de lograr niveles séricos adecuados, y evitar el déficit de sustrato, la baja masa renal evita la formación de vitamina D activa (calcitriol). Lo anterior fue demostrado en un reciente estudio que llevamos a cabo en una población de 170 pacientes tratados con colecalciferol durante 12 (Grupo1) y 24 (Grupo 2) meses, y en aquellos quienes a los 12 meses no respondieron con reducción en la PTH, siendo necesaria su conversión a calcitriol (31).



Sin lugar a duda aumentar la exposición solar es importante, pero otros factores como el tipo de piel de los pacientes, región donde habitan y factores psicosociales y laborales toman importancia (10).

B- Tratamiento del hiperparatiroidismo establecido (Secundario ó terciario).

El objetivo de la terapia en estas situaciones es llevar los niveles de paratohormona a las metas recomendadas anteriormente. Lo anterior se puede lograr de las siguientes formas:

- Disminuir la secreción de Paratohormona
- Antagonizar los efectos de la paratohormona.
- Tratamiento del hiperparatiroidismo terciario (refractario a los medicamentos clásicos)

B1: Disminuir la secreción de Paratohormona

Se logra por dos grupos de medicamentos:

. Activadores del receptor de la vitamina D en las glándulas paratiroides

Logran su efecto al aprovechar la capacidad de generar retroalimentación negativa sobre las células principales de la glándula paratiroides, actuando sobre el receptor intranuclear de la vitamina D, suprimiendo la transcripción de la PTH. Se dividen en dos grupos:

No selectivos, Calcitriol (1,25 dihidroxivitamina D3), Alfacalcidol (1 alfa (OH) D3) y Doxercalciferol (1 alfa (OH) D2), los dos últimos requieren hidroxilación hepática. El calcifediol o calcidiol es una forma de colecalciferol con 25 hidroxilación, semejante a la

hepática. Tiene el inconveniente de que requiere 1 alfa-hidroxilación renal para ejercer su función supresora en la glándula paratiroides

Selectivos, Maxacalcitol (22-Oxa-1alfa,25(OH)2D3 y Paricalcitol (19-nor-1alfa,25(OH)2D2) de uso oral ó intravenosos. Los selectivos tienen la ventaja teórica de generar menor estimulación de los receptores intestinales, dando lugar a menor absorción de calcio y fosforo, y por lo tanto baja aparición de hipercalcemia e hiperfosfatemia. De todas maneras, con este grupo de medicamentos siempre existe el riesgo de que se aumente la absorcion intestinal de calcio y fosforo, y elevar el producto Ca/P, favorecer las calcificaciones extraoseas, y disminuir la remodelacion osea generandose hueso adinamico. Tambien es importante con ellos considerar que pueden fallar en obtener sus metas terapeuticas, y ello ocurre por definicion cuando los niveles de PTH superan los valores de 600 pg/ml despues de 6 meses de tratamiento, y los valores de calcio sérico se incrementan a mas 10,2 mg/dl (32). Se resalta ademas que todos los activadores del receptor de la vitamina D aumentan los niveles de FCF 23, del cual ya describimos sus efectos colaterales. Un reciente meta-analysis analiza 10 pruebas en las cuales compara la administracion y resultados de activadores no selectivos del receptor de la vitamina D y paricalcitol. Sus resultados informan que no se detectaron diferencias significativas en los valores de calcio, fosforo séricos y episodios de hipercalcemia, tampoco en los indices de metabolismo óseo (33).

. Calcimimeticos

Actúan por fijarse al sitio alosterico del dominio transmembrana del receptor sensible al calcio de las células principales en la glandula paratiroides, aumentando su sensibilidad al calcio extracelular. La activación del receptor dispara la cascada de la protein cinasa C mitogeno activada, quien aumenta la síntesis de fosfolipasa A2 y la producción de acido araquidónico, quien finalmente reduce la síntesis y secreción de PTH. Comercialmente se cuenta en estos momentos con el Cinacalcet, en tabletas por 30, 60 y 90 mg, la dosis efectiva es alrededor de 90 mg, y dosis mas altas generan marcados efectos colaterales, sin que se produzca mayor beneficio terapéutico. Ha sido demostrado en diversos estudios que el cinacalcet logra reducir los niveles de PTH, pero también los de calcio y fosforo séricos, por lo cual es importante que se utilice solo en pacientes con niveles iniciales altos ó normales altos de calcio sérico. La reducción en los niveles de fosforo sérico es un efecto secundario de los calcimiméticos a la disminución de la PTH, lo cual lleva a menor remodelacion ósea. Esta ultima acción beneficiosa del cinacalcet puede ser el motivo por el cual reduce los niveles de FCF23 a diferencia de los activadores del receptor de la vitamina D que lo elevan (34,35).

Recientemente se demostro que el Etecalcetide un peptido sintetico compuesto de 7 D-aminoácidos que funciona como un activador del receptor sensible al calcio administrado en forma intravenosa al finalizar cada hemodialisis logra reducciones muy significativas en la PTH, FCF 23, calcio y fosforo séricos comparado con el placebo (36). En otro estudio se comparo la eficacia del etealcetide Intravenoso al finalizar la dialisis con cinacalcet oral, observandose que su efacacia terapeutica en la capacidad de reducir la PTH es semejante (37).

Sin embargo, existe un grupo de pacientes en quienes a pesar de utilizar dosis altas de activadores del receptor de la vitamina D, y calcimimeticos es imposible controlar adecuadamente el hiperparatiroidismo. En estas situaciones se debe tener en cuenta el numero de glandulas paratiroides detectadas por ecografia, y su diametro para considerar otras alternativas terapéuticas (38, 39).



Observación personal: Dr Cesar A Restrepo V.

B2. Antagonizar los efectos de la paratohormona.

Se puede lograr con dos grupos de medicamentos: **Bifosfonatos y Denosumab**

En relación a los Bifosfonatos, para el año 2009 adelantamos un estudio, en el que ha pacientes con enfermedad renal crónica en terapia dialítica, hiperfosfatemicos, con

hiperparatiroidismo y alto recambio óseo les administramos Ibandronato 150 mg cada mes por 6 meses (considerando evitar los depósitos tisulares tan prolongados de los Bifosfonatos), logrando reducciones significativas del fósforo, al inhibir la actividad osteoclástica, impidiendo que erosione el hueso, con liberación de calcio y fósforo (40).

Controversy about the use of bisphosphonates in patients with kidney disease

ACTA MEDICA COLOMBIANA VOL. 34 N° 4 - OCTUBRE-DICIEMBRE - 2009

CÉSAR AUGUSTO RESTREPO, GILBERTO MANJARRÉS • MANIZALES

En experiencia reciente de nuestro grupo de investigación, encontramos que el ibandronato administrado vía oral a dosis de 150 miligramos por mes durante seis meses en pacientes con ERC y alto recambio óseo (PTH intacta mayor de 550 pg/ml) logra una reducción estadísticamente significativa en los valores de fósforo y producto calcio x fósforo a partir de su segundo mes de administración, continuándose con una reducción progresiva hasta los seis meses siempre en rangos significativos. La ausencia de modificación en los

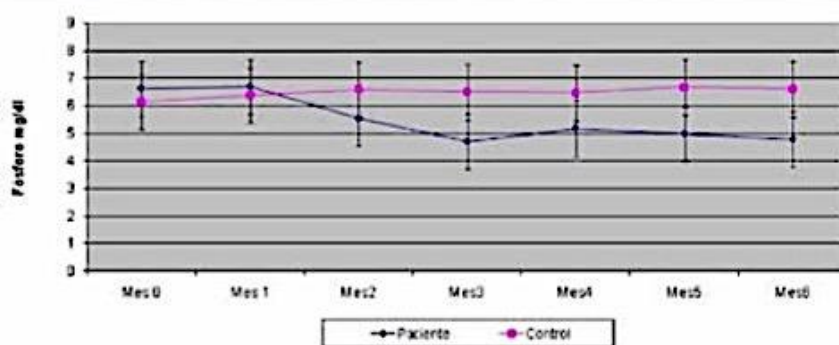



Figura 3. Variaciones en el fósforo en pacientes con ERC tratados con Ibandronato.

El denosumab es un anticuerpo monoclonal contra el RANK-ligando, con acción semejante a la osteoprotegerina, bloqueando la señal del osteoblasto hacia el precursor osteoclástico necesaria para su maduración. Su administración podría tener utilización en el hiperparatiroidismo severo frenando la reabsorción ósea, permitiendo que el osteoblasto predomine en su actividad, llevando el hueso a un estado de formación ósea acelerada con captación de calcio y fósforo, reduciéndose sus niveles séricos, situación semejante al síndrome del hueso hambriento, común en el postoperatorio de paratiroidectomias (41). Una alternativa que permitiría la utilización de denosumab y para evitar la aparición de hipocalcemia posterior, sería administrar previamente calcitriol hasta lograr niveles de calcio sérico altos.


B3. Tratamiento del hiperparatiroidismo terciario (refractario a los medicamentos clásicos)

Los pacientes con hiperparatiroidismo terciario son aquellos refractarios a la terapia con activadores del receptor de la vitamina D, y a cinalcalcet. Ello se ve cuando la hiperplasia de la glándula es nodular, y característicamente tienen un volumen mayor a 500 mm³ en la ecografía y un peso mayor a 500 miligramos. En nuestra experiencia en este grupo de pacientes la inyección de etanol al 99% directamente sobre los adenomas paratiroideos, logra un efecto significativo en la reducción en los niveles de PTH, pero el efecto benéfico esta restringido a pacientes en quienes se detecta en la ecografía un solo adenoma. En las otras situaciones en las que se detectan varias glándulas con hiperplasia uni o multinodular, hay reducción parcial de la PTH, pero la misma retorna rápidamente a sus niveles previos, e insistir en una serie de aplicaciones solo conlleva a complicaciones locales, y un estado de fibrosis que luego dificulta la paratiroidectomía quirúrgica (42).

Effectiveness of intraglandular ethanol in secondary hyperparathyroidism limited to one only hyperplastic gland					
ACTA MÉDICA COLOMBIANA VOL. 38 N°2 ~ ABRIL-JUNIO 2013					
CÉSAR A. RESTREPO, CAMPO ELÍAS CASTILLO, MARÍA FERNANDA SANZ, CONSUELO VÉLEZ • MANIZALES, CALDAS (COLOMBIA)					
					
Variable PTH Intacta	Inicial en pg/mL	30 días	60 días	90 días	120 días
Población total	1263 ± 554	1065 ± 437 (p:0.08)	989 ± 568(p:0.02)	1028 ± 643 (p:0.04)	1139 ± 749(p:0.194)
G1 (1 nódulo)	910 ± 508	693 ± 432 (p:0.04)	534 ± 426 (p:0.006)	330 ± 379 (p:0.01)	322 ± 75 (p:0.44)
G2 (2 nódulos)	1243 ± 182	1280 ± 116 (p:0.68)	1078 ± 272(p:0.32)	1253 ± 58.3 (p:0.92)	No datos
G3 (3 nódulos)	838 ± 263	1082 ± 441 (p:0.30)	847 ± 625.8(p:0.97)	1161 ± 459 (p:0.26)	1075 ± 837 (p:0.66)
G4 (4 nódulos)	1779.8 ± 470	1303 ± 385 (p:0.13)	1561.5 ± 416(p:0.38)	1538.8 ± 517 (p:0.19)	1654 ± 479 (p:0.25)
G5 (+ de 1 nódulo)	1430 ± 520	1251 ± 313(p:0.287)	1241 ± 482(p:0.25)	1378 ± 416(p:0.63)	1489 ± 591(p:0.86)

Otra opción para pacientes con hiperparatiroidismo terciario y mas de un adenoma paratiroideo en quienes esta contraindicada la paratiroidectomía quirúrgica es la administración de un activador del receptor de la vitamina D. En nuestra experiencia el paricalcitol inyectado directamente en los adenomas paratiroideos (todos simultáneamente, ó en grupos de dos) logra reducir los niveles de paratohormona

drásticamente en el curso de pocos meses (43). Su efecto a largo plazo no ha sido documentado.

Serial intranodular application of paricalcitol Is effective in the treatment of secondary refractory hyperparathyroidism?						
						ACTA MÉDICA COLOMBIANA VOL. 40 N°2 ~ ABRIL-JUNIO 2015
CÉSAR AUGUSTO RESTREPO, CAMPO ELÍAS CASTILLO, MARÍA FERNANDA SANZ • MANIZALES (COLOMBIA)						
						
Tiempo postprimera dosis	Número de nódulos	PTH intacta	Calcio	Fósforo	Calcio x Fósforo	Fosfatasa alcalina
Inicial	2,23 ± 0,5	1478,5 ± 266,615	10,695 ± 1,06447	5,21 ± 1,39513	54,758 ± 11,007	190,5 ± 38,9059
30 Días		No dato	11,17 ± 1,4582	4,82 ± 0,395221	53,490 ± 4,54018	No dato
60 Días		876 ± 301,458 P=0,0120	10,903 ± 1,91857	5,5 ± 0,588331	60,593 ± 14,9293	No dato
90 Días		No dato	10,748 ± 1,43778	5,415 ± 0,885983	58,956 ± 15,2823	148,5 ± 41,5411
120 Días		791 ± 345,586 P=0,0099	11,063 ± 1,28102	5,305 ± 0,970103	58,108 ± 8,80159	No dato
150 Días		No dato	10,948 ± 0,253295	5,605 ± 1,17236	61,247 ± 12,2231	No dato
180 Días		499,5 ± 260,463 P=0,00095	11 ± 0,424185	5,403 ± 0,729857	59,321 ± 7,20403	139,25 ± 30,5764
210 Días		No dato	11,013 ± 0,728989	6,025 ± 2,23001	65,888 ± 23,2673	No dato
240 Días		1285,75 ± 367,096 P=0,2140	10,235 ± 0,418688	4,523 ± 0,353683	46,299 ± 4,2511	180,5 ± 4,9497 N=2

Finalmente si persiste hipercalcemia ó hiperfosfatemia refractarias a todas las estrategias anteriores, prurito severo, calcifilaxis, y las glándulas paratiroides portan un volumen mayor de 1000 mm³, la mejor alternativa terapéutica es la paratiroidectomía, con la cual en nuestra experiencia se ha obtenido buenos resultados con poca morbilidad, y caída rápida, significativa y persistente en los valores de PTH (44).

Experience with surgical parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease and tertiary hyperparathyroidism

Acta Med Colomb 2018; 43: 136-141

VALENTINA SANINT, CÉSAR AUGUSTO RESTREPO, ANDRÉS IGNACIO CHALA • MANIZALES (COLOMBIA)

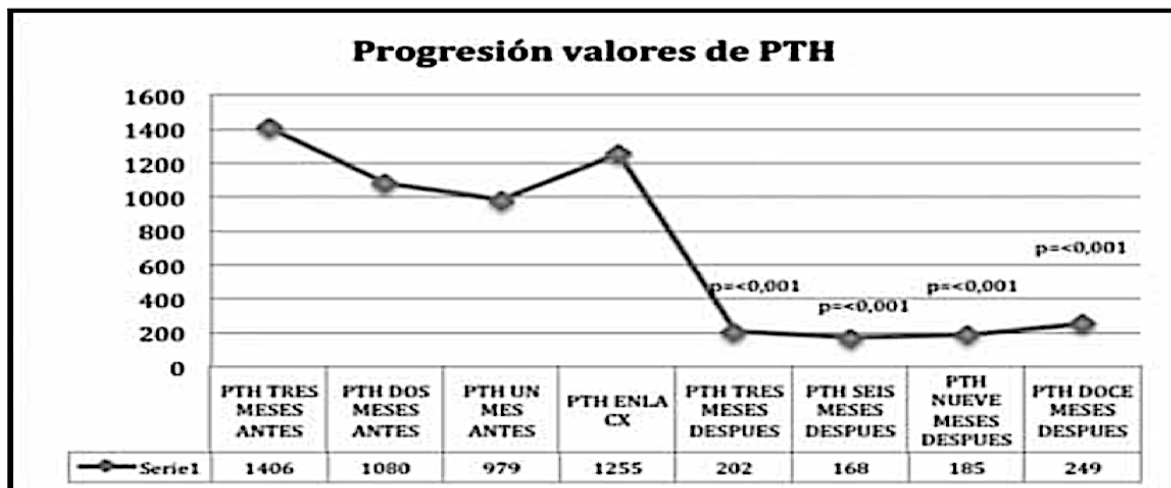


Figura 6. Evolución en los valores de PTH a lo largo del periodo de observación en pg/dL.

PAPEL DE LA VITAMINA K EN LOS DESORDENES OSEOS Y MINERALES

La vitamina K es un cofactor de la γ -glutamil carboxilasa que actúa en la carboxilación de residuos de ácido glutámico en muchas proteínas dependientes de la vitamina K y es fundamental por su habilidad de unirse al calcio; además está involucrada en la coagulación sanguínea, activa la expresión de genes que codifican proteínas implicadas en el mantenimiento de la calidad ósea y la remodelación.

Las formas de la vitamina K que se originan de manera natural incluyen la filoquinona (vitamina K₁) y una familia de moléculas llamadas menaquinonas o vitamina K₂. Existen fuentes sintéticas: la menadiona o vitamina K₃.

Los pacientes con ERC tienen niveles más bajos de vitamina K en comparación con la población general; se ha relacionado el déficit de esta con las calcificaciones vasculares, enfermedades cardiovasculares y óseas, con una mayor prevalencia de fracturas. La deficiencia funcional de vitamina K puede contribuir a una alta carga de calcificación vascular en pacientes con ERC (45,46)

Recientemente, está emergiendo una creciente evidencia sobre la interacción sinérgica entre las vitaminas D₃ y K, las cuales comparten propiedades osteo-inductivas; la suplementación de vitamina D₃ puede ser una posible diana terapéutica para recuperar la carboxilación gamma de la matriz junto con la vitamina K (45)

Ningún ensayo controlado aleatorio ha examinado los efectos de la suplementación combinada de Vitamina D3 y Vitamina K en pacientes con ERC.

Está en investigación la posibilidad de introducir suplementos de vitamina K para contrarrestar la enfermedad cardiovascular y las alteraciones óseas en los pacientes con ERC (45,46).

Bibliografía

1. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI). KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(suppl 3):S1-S170, 202
2. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al; Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):1945-53.
3. 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.
4. Biber J, Hernando N, Forster I, Murer H. Regulation of phosphate transport in proximal tubules. *Pflugers Arch.* 2009; 458 :39-52.
5. Sanchez A. Metabolismo del calcio y su regulación. En: *Fisiología Renal* por Aranalde G, Mujica G, Agüero R, Velzi D. Editorial Corpus, Buenos Aires 2015: pag 189-2016.
6. Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Calcium Channels. En *The Kidney Physiology and Pathophysiology*. Por Alpern RJ, Hebert SC. Fourth Edition. pag 1769-1783.
7. Bover J, Egido J, Fernández-Giráldez E, Praga M, Solozábal-Campos C, Torregrosa JV, et al. Vitamin D, vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia* 2015; 35: 28-41.
8. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-F28.
9. Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Disease of the parathyroid gland in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 797-809.
10. Restrepo CA, Aguirre JV. Niveles de vitamina D (25(OH)D) en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 2 a 5. *Colomb Med (Cali)* 2016; 47: 160-166.

11. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukuda M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92: 1436-1443.
12. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E, Druke TB. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 328-336.
13. Restrepo CA, Santacruz D, Castillo C, Chacon JA. Ultrasound detection of parathyroid hyperplasia and correlation with clinical and laboratory finding in patients with chronic kidney disease. *Rev Colomb Radiol* 2011; 22: 3341-3347.
14. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova et al. FGF induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011; 121: 4393-4408.
15. Gutierrez OM, Mannstadt M, Raun-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Eng J Med* 2008; 359: 584-592.
16. Sprague SM, Moe Sharon M. The case of routine parathyroid hormone monitoring. *Clin J am Soc Nephrol* 2013; 8: 313-318.
17. Herrera S, Buitrago CA, Serna MJ, Restrepo CA. Arteriolopatía calcificante urémica, reporte de un caso tratado con tiosulfato de sodio. *Rev Colomb Nefrol.* 2015; 2:63-70.
18. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, Haarhaus M, Javaid MK, Lafage-Proust MH, et al; European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA, and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Jan 1;36(1):42-59.
19. West SL, Lok CE, Langsetmo L, Cheung AM, Szabo E, Pearce D, Fusaro M, Wald R, Weinstein J, Jamal SA. Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res.* 2015 May;30(5):913-9.
20. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Goncalves M et al. A simple vascular calcification scor predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1480-1488.
21. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PWF. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis* 1997; 132: 245-250.
22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO®) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and

treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009;76(suppl 113):S1-S130.

23. Cannata-Andia JB, Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, et al; COSMOS group. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30:1542-51
24. Garcia CA, Holguin MC, Caceres D, Restrepo C. Importancia de la hiperfosfatemia en la enfermedad renal crónica, como evitarla y tratarla por medidas nutricionales. *Rev Colomb Nefrol* 2017; 4: 38-56).
25. Restrepo 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
26. Labonte ED, C. Carreras CW, Leadbetter MR, Kozuka K, Koher J, Koo-McCoy S, et al. Gastrointestinal inhibition^[SEP] of sodium-hydrogen exchanger 3 reduces phosphorus absorption and protects against vascular calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26, 1138–1149.
27. Plante GE, Lafreniere MC, Tam PT, Sirois P. Effect of indapamide on phosphate metabolism and vascular reactivity. *Am J Med* 1988; 84 (1B): 26-30.
28. Russo D, Miranda I, Ruocco C, Battaglia Y, Buonanno E, Manzi S, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int.* 2007;72(10):1255.
29. Edalat-Nejad M, Ghasemikhah R, Delavar M. Aluminum overload: still as a source of concern in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25:412-414.
30. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel DM et al. Effects of phosphate binder in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 8: 1407-1415.
31. Restrepo-Valencia CA, Aguirre-Arango JV, Musso CG. Effectiveness of Native Vitamin D Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease Stage 3 and Hypovitaminosis D in Colombia, South America. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2019 Dec 6;12:241-250.
32. Cozzolino M, Covic A, Martinez.Placencia BM, Xynos K. Treatment failure of active vitamin D therapy in chronic kidney disease: predictive factors. *Am J Nephrol* 2015; 42: 228-236.
33. Cai P, Tang X, Qin W, Ji L, Li Z. Comparison between paricalcitol and active non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol* 2016; 48: 571-584.

34. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350:1516-1525.
35. Koizumi M, Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, Fukagawa M. Cinacalcet treatment and serum FGF23 levels in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:784-790.
36. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, Drueke TB, Ketteler M, Kewarramani R et al. Effect of etecalcetide vs placebo on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *JAMA* 2017; 317: 146-155.
37. Block GA, Bushinsky DA, Sunfa C, Cunningham J, Dehmel B, Drueke TB et al. Effect of etecalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *JAMA* 2017; 317: 156-164.
38. Yamamoto M, Ogata H, Mizobuchi M, Yoshida N, Kumata-Maeta C, Koiwa F et al. Number of enlarged parathyroid glands might be a predictor of cinacalcet response in advanced secondary hyperparathyroidism. *Clin Exp Nephrol* 2012; 16: 292-299.
39. Restrepo V, CA, López Guarnizo , G., & Guido Musso, C. (2022). Evidencia de hiperplasia paratiroidea multinodular en un paciente con enfermedad renal crónica. *Revista Colombiana De Endocrinología, Diabetes & Metabolismo* , 8 (3).
40. Restrepo C A, Manjarres G. Controversia en relación con el uso de bifosfonatos en pacientes con enfermedad renal crónica. *Acta Med Colomb* 2009; 34: 176-184.
41. Dave V, Chiang CY, Booth J, Mount PF. Hypocalcemia post denosumab in patients with chronic kidney disease stage 4-5. *Am J Nephrol* 2015; 41: 129-137.
42. Restrepo CA, Castillo CE, Sanz MF, Velez C. La eficacia del etanol intraglandular en hiperparatiroidismo secundario se limita a una sola glándula hiperplásica. *Acta Med Colomb* 2013;38: 61-67.
43. Restepo CA, Castillo CE, Sanz MF. Serial intranodular application of paricalcitol is effective in the treatment of secondary refractory hyperparathyroidism. *Acta Med Colomb* 2015; 40: 125-131.
44. Sanint V, Restrepo CA. Chala A. Experiencia con paratiroidectomía quirúrgica en pacientes con enfermedad renal crónica e hiperparatiroidismo terciario. *Acta Med Colomb* 2018; 43: 136-141
45. Fusaro M, Tondolo F, Gasperoni L, Tripepi G, Plebani M, Zaninotto M, Nickolas TL, Ketteler M, Aghi A, Politi C, La Manna G, Brandi ML, Ferrari S, Gallieni M, Mereu MC, Cianciolo G. The Role of Vitamin K in CKD-MBD. *Curr Osteoporos Rep.* 2022 Feb 8:1–13.

46. Fusaro, M., Tondolo, F., Gasperoni, L. et al. El papel de la vitamina K en CKD-MBD. Curr Osteoporos Rep (2022).