



Capítulo 27

Alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica

Vicente Torregrosa Prats, Víctor Lorenzo Sellarés

1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

- 1.1. Anormalidades del calcio, fósforo, parathormona y vitamina D
- 1.2. Alteraciones en el remodelado, la mineralización, el volumen, el crecimiento o la fragilidad del esqueleto (osteodistrofia renal)
- 1.3. Calcificaciones cardiovasculares y de otros tejidos blandos

2. ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS

- 2.1. Periodicidad de los estudios bioquímicos y de imagen
- 2.2. Valores bioquímicos recomendados

3. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

- 3.1. Consideraciones generales. El tratamiento paso a paso
- 3.2. Manejo nutricional
- 3.3. Recomendaciones adicionales para el control de la hiperfosforemia
- 3.4. Calcio en el líquido de diálisis
- 3.5. Niveles de calcidiol
- 3.6. Ligantes intestinales del fósforo
- 3.7. Activadores del receptor de vitamina D (ARVD)
- 3.8. Calcimiméticos
- 3.9. Dosis de diálisis
- 3.10. Paratiroidectomía
- 3.11. Tratamiento de la calcifilaxis
- 3.12. Tratamiento de la calcinosis tumoral
- 3.13. Osteoporosis

4. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

En los últimos años se ha demostrado que las alteraciones del metabolismo mineral asociadas a la insuficiencia renal tienen dos dianas principales: el esqueleto y el sistema cardiovascular, existiendo una conexión estrecha entre ambas alteraciones. Ante este nuevo reto, el KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) coordinado por un grupo internacional de expertos ha propuesto nuevas definiciones y un sistema de clasificación que describimos a continuación.

La **clasificación de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociado a la enfermedad renal crónica** (chronic kidney disease-mineral and bone disorder [CKD-MBD]) hace referencia a todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extraesqueléticas que ocurren como consecuencia de las alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica. Se define por una, o la combinación, de las siguientes manifestaciones:

- Anormalidades del calcio (Ca), fósforo (P) (v. cap. 11), parathormona (PTH) y vitamina D.
- Alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto. El clásico término de osteodistrofia renal queda restringido a este epígrafe.
- Calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos blandos (v. cap. 28).

Conviene puntualizar que otros procesos relacionados con la edad, como la fragilidad ósea o la enfermedad arteriosclerótica, no pueden considerarse asociados directamente a la enfermedad renal crónica, pero coexisten con ella. Más aún, influyen sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los efectos de la enfermedad renal crónica sobre sus órganos diana.

1.1. Anormalidades del calcio, fósforo, parathormona y vitamina D

Las alteraciones de los parámetros bioquímicos ocurren progresivamente y en paralelo con el deterioro de filtrado glomerular, tal como se describe sucintamente a continuación (**figura 1**):

- Deficiencia de vitamina D y retención de P. La disminución de la síntesis de calcitriol — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ — ocurre precozmente, siendo detectable en el estadio 3 de la enfermedad renal crónica. La hiperfosforemia ocurre en los estadios 4 y 5 de la enfermedad renal crónica, pero en estadios más tempranos existe aumento de la fracción de excreción de P y aumento de la PTH, que constatan una sobrecarga corporal de P.
- La retención de P y la deficiencia de vitamina D causan hipocalcemia por descenso de la absorción intestinal de Ca, resistencia esquelética a la PTH y formación de complejos Ca-P.

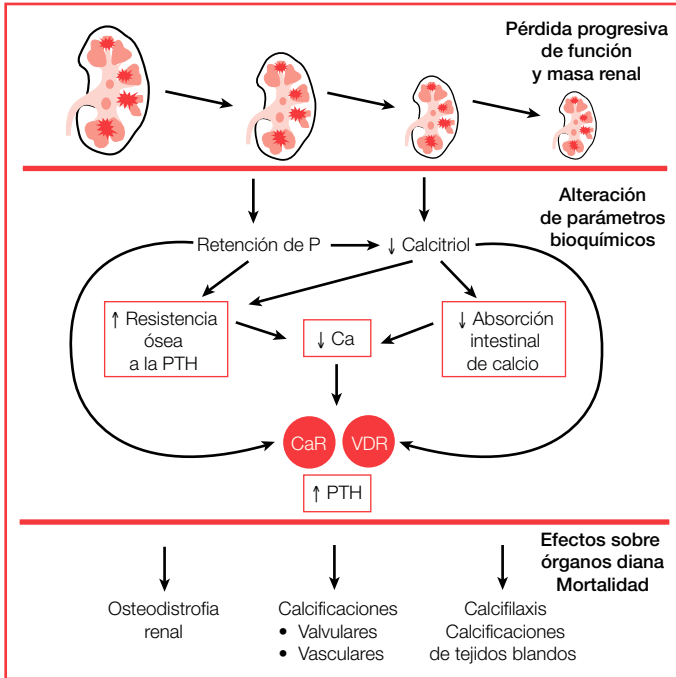


Figura 1

Efectos de la pérdida progresiva de la función y masa renal en la enfermedad renal crónica. CaR: receptor de calcio; PTH: parathormona; VDR: receptor de vitamina D.

- Asimismo, el descenso de vitamina D y la retención de P aumentan directamente la síntesis y secreción de PTH, e inducen hiperplasia paratiroidea. Las dianas sobre las que actúa el Ca y la vitamina D son el receptor-sensor de Ca y el receptor citosólico de la vitamina D, respectivamente. El P induce proliferación de células paratiroides y disminuye la expresión de los receptores de Ca y vitamina D

En la **tabla 1** se resumen los factores patogenéticos de las alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica. La consecuencia final de estas alteraciones es el aumento de la secreción y de la síntesis de PTH, así como una hiperplasia difusa paratiroidea. Cuando el estímulo de la hiperplasia es prolongado aparecen células paratiroides monoclonales que dan

Tabla 1

Factores patogenéticos de las alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica

1. Déficit de calcitriol por disminución de la masa renal.
2. Disminución de receptores de vitamina D fundamentalmente a nivel paratiroideo
3. Hiperfosforemia secundaria al descenso del filtrado
4. Resistencia esquelética a la acción de la PTH
5. Disminución de la expresión del **sensor de calcio** en paratiroides
6. Hipocalcemia debida a la disminución de la absorción intestinal de Ca por déficit de calcitriol
7. Crecimiento (proliferación) irreversible (no suprimible) de la glándula paratiroides
8. Factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23)

lugar a una hiperplasia nodular. En estas zonas nodulares se ha demostrado una disminución marcada del receptor de vitamina D. Cuando se alcanza esta situación, la producción de PTH se hace autónoma y aparece con frecuencia hipercalcemia e hiperfosforemia (hiperparatiroidismo terciario).

Más recientemente, una proteína sintetizada por el osteocito podría desempeñar un papel relevante y precoz en las alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica. Se trata de una fosfatonina, el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23), con efecto fosfatúrico y supresor de la PTH y del calcitriol, que aumenta con el descenso progresivo de la función renal, tiene receptores principalmente en la glándula paratiroidea y el riñón, y actúa a través de la proteína Klotho, que actúa como correceptor. Su déficit se asocia al incremento de calcificaciones vasculares. Es posible que en un futuro se incorpore a los algoritmos patogenéticos de las alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica, y se propone como marcador precoz de la sobrecarga de P.

1.2. Alteraciones en el remodelado, la mineralización, el volumen, el crecimiento o la fragilidad del esqueleto (osteodistrofia renal)

1.2.1. Clasificación histológica clásica

Clásicamente, la osteodistrofia renal se ha clasificado en dos tipos: de alto y de bajo remodelado. Existen también formas mixtas.

1.2.1.1. Alto remodelado: osteítis fibrosa y formas leves

Su patrón histológico es la **osteítis fibrosa**. Las formas incipientes se han denominado **formas leves**.

Su única causa en la enfermedad renal crónica es el hiperparatiroidismo secundario.

El diagnóstico histológico se establece por el aumento de la actividad celular osteoclástica y osteoblástica, con incremento de áreas resorptivas (lagunas de Howship), aparición de fibrosis peritrabecular y acelerado depósito de osteoide, a menudo no laminar. El grosor del osteoide no está aumentado, dado que la tasa de mineralización no suele afectarse. Como resultado del aumento del remodelado, aumenta la captación de tetraciclinas, con incremento en la distancia entre bandas.

1.2.1.2. Bajo remodelado: osteomalacia y hueso adinámico

1.2.1.2.1. Osteomalacia (déficit de mineralización)

Se observa baja actividad celular peritrabecular y gran acumulación de osteoide en grosor y extensión, con ausencia de osteoblastos adyacentes, así como escasa captación de tetraciclinas, con bandas que emergen muy juntas, o ausencia de captación. Las formas más graves fueron causadas por intoxicación aluminica. Hoy en día su aparición es rara, asociándose a déficit de vitamina D y bajos niveles de calcio y/o fósforo.

1.2.1.2.2. Hueso adinámico (mineralización normal)

Se observa baja actividad celular peritrabecular similar a la osteomalacia, pero sin acumulación de osteoide, ya que no hay un manifiesto defecto de mineralización, así como escasa o nula captación de tetraciclinas. Este patrón histológico se describió más tardíamente, especialmente en pacientes ancianos y diabéticos, y con mayor frecuencia en aquellos que reciben diálisis peritoneal. Cursa con niveles bajos de PTH.

1.2.1.3. Formas mixtas

Suelen ser lesiones avanzadas donde coexisten signos de alto y bajo remodelado.

La **osteosclerosis u osteoporosis/osteopenia** se definen como cambios cuantitativos de masa ósea, en función de que exista ganancia o pérdida, respectivamente. No se consideran lesiones específicas de osteodistrofia renal, sino que pueden acompañar en grado variable a las lesiones de alto y de bajo remodelado.

1.2.2. Clasificación TMV

Esta nueva clasificación, publicada por las Guías KDIGO, tiene como principal objetivo alcanzar una armonía de criterios diagnósticos. De esta forma, el informe de las biopsias óseas debe evaluar tres parámetros histológicos:

- Remodelado (*turnover*).
- Mineralización.
- Volumen óseo.

Las lesiones clásicas de osteodistrofia renal descritas previamente se redefinen utilizando estos tres criterios.

En la **figura 2** se muestra la nueva propuesta de clasificación KDIGO y las lesiones clásicas sobreimpuestas.

Una ventaja de la nueva clasificación es que clarifica los cambios histológicos en biopsias sucesivas. Mejoramiento significa progresión histomorfométrica de cualquier categoría a «normal» o «leve», y empeoramiento, lo contrario.

Desafortunadamente, las nuevas guías clínicas no proporcionan criterios histomorfométricos de clasificación.

1.2.3. Formas de alto remodelado: condicionantes y manifestaciones clínicas

Las formas de alto remodelado tienen lugar como consecuencia de la pérdida progresiva de la función renal. Su mecanismo patogénico está representado en la **figura 1**. La única causa conocida en la enfermedad renal crónica es el hiperparatiroidismo. En general, las formas de alto remodelado son más frecuentes en jóvenes, en la raza negra y en pacientes con mayor tiempo en diálisis. Aunque varía entre series, su prevalencia se sitúa en torno al 50%.

En cuanto a las **manifestaciones clínicas**:

- Las formas leves cursan asintomáticas.
- Las formas más avanzadas de osteítis fibrosa suelen mostrar alguna de las siguientes manifestaciones: dolores óseos, prurito, deformidades

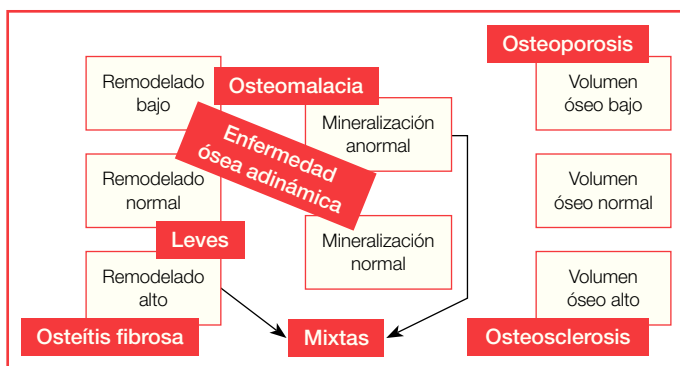


Figura 2

Nueva propuesta de clasificación KDIGO, definida por las siglas TMV y las lesiones clásicas sobreimpuestas en recuadros rojos.

esqueléticas (tórax en tonel, genu valgo), desinserciones y roturas tendinosas, calcifilaxis y fracturas patológicas.

1.2.4. Formas de bajo remodelado: condicionantes y manifestaciones clínicas

Las formas de bajo remodelado se describieron más tardíamente que las de alto remodelado, y no aparecen directamente como consecuencia de la progresión de la enfermedad renal crónica. Inicialmente se describieron de forma esporádica asociadas a la intoxicación aluminica, siendo su expresión histológica la **osteomalacia**. Con el paso del tiempo, las formas de bajo remodelado han pasado a ser la forma histológica más frecuente (aproximadamente el 50%), y se presentan en su gran mayoría como hueso adinámico. Esto es debido a que otros factores que favorecen el bajo remodelado se han añadido al propio estado urémico: mayor edad, diabetes y uso inadecuado de calcitriol y ligantes intestinales de P que contienen calcio en el tratamiento del alto remodelado. Se presentan como un hipoparatiroidismo relativo (valores orientativos de PTH < 120 pg/ml), es decir, con niveles supranormales de PTH, pero insuficientes para mantener un remodelado óseo adecuado en la enfermedad renal crónica. Se ha observado una mejoría del hueso adinámico al reducir la concentración de calcio en el dializado, estimulando la producción de PTH. La acidosis metabólica crónica también se ha asociado a esta forma histológica ósea.

En cuanto a las **manifestaciones clínicas**, en general suelen ser asintomáticas. Dado que cursan con masa ósea baja, se considera que estos huesos tienen una mayor fragilidad y, en consecuencia, un mayor riesgo de fracturas.

Es notable que ambas formas de osteodistrofia renal, de alto y de bajo remodelado, pueden facilitar el depósito extraesquelético de Ca y P. En las formas de alto remodelado, el hiperparatiroidismo favorece el balance negativo de calcio y fósforo en el hueso, especialmente en el hueso cortical. En las formas de bajo remodelado, el Ca y el P no se incorporan al hueso, que no cumple sus funciones metabólicas para mantener la homeostasis mineral. Este exceso de Ca y P disponible muy probablemente va a parar a tejidos blandos, lo que facilita el desarrollo de las calcificaciones cardiovasculares.

Conviene puntualizar que otros procesos relacionados con la edad, como el incremento de la fragilidad ósea o la enfermedad arteriosclerótica, no pueden considerarse asociados directamente a la enfermedad renal crónica, pero coexisten con ella. Más aún, influyen sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los efectos de la enfermedad renal crónica sobre sus órganos diana.

1.3. Calcificaciones cardiovasculares y de otros tejidos blandos

El patrón de calcificación en la enfermedad renal crónica terminal se caracteriza por el depósito mineral en la túnica media, en tanto que en la población general las calcificaciones que predominan son las placas de ateroma (v. cap. 28).

El incremento del P y del Ca predispone a la aparición de calcificaciones extraesqueléticas, viscerales y metastásicas, y son predictores independientes de mortalidad cardiovascular. El efecto de la PTH es más controvertido.

La prevalencia de ambas entidades está aumentando, favorecida por el uso abusivo de suplementos de calcio y activadores del receptor de vitamina D (ARVD).

La edad es un factor de riesgo de calcificaciones arteriales de grandes vasos y valvulares cardíacas, así como de calcifilaxis. Este hecho está seguramente relacionado con la dificultad de los sujetos ancianos de manejar un balance de Ca positivo secundario a la alta prevalencia de enfermedad ósea adinámica a esta edad.

1.3.1. Calcificaciones de partes blandas

Las calcificaciones de partes blandas pueden ser metastásicas (afectan a tejidos sanos) o distróficas (afectan a tejidos previamente dañados).

Las localizaciones más frecuentes son: **periarticulares** (denominadas calcinosis tumoral, por su apariencia pseudotumoral); **vasculares** (en la media de arterias de mediano calibre, y en la íntima de las placas de ateroma de los grandes vasos) y en válvulas cardíacas; **viscerales** (a nivel pulmonar, cardíaco o renal) y en otras localizaciones (oculares, cutáneas y subcutáneas, condrocalcinosis, etc.).

1.3.2. Calcifilaxis

Es una necrosis isquémica caracterizada por la calcificación de la media arterial e isquemia tisular secundaria.

Cursa con *livedo reticularis* y nódulos subcutáneos en placas violáceas, dolorosas, que representan necrosis del tejido graso. Se localiza en la dermis, la grasa subcutánea y, más raramente, el músculo. Las áreas más afectadas son: el tronco, las nalgas o la porción proximal de las extremidades.

Suelen progresar para tomar la apariencia de escaras que se infectan con frecuencia. Cuando se localiza en los dedos de manos o pies puede simular una gangrena por enfermedad aterosclerótica periférica.

Son factores de riesgo la obesidad, el sexo femenino, el uso de anticoagulantes orales y el incremento del Ca y el P.

El diagnóstico suele establecerse por las manifestaciones clínicas, pero cuando las lesiones se localizan en los dedos hay que recurrir a la histología (oclusión arterial con calcificaciones en ausencia de cambios vasculíticos).

1.3.3. Calcinosis tumoral

Es una complicación infrecuente que consiste en calcificaciones masivas metastásicas en partes blandas, habitualmente periarticulares, que afectan a grandes articulaciones. La masa tumoral está formada por el depósito masivo de cristales de hidroxapatita.

La etiología no está perfectamente establecida. Se ha asociado a hiperfosforemia grave y prolongada, con producto calcio-fósforo elevado (>70), en ocasiones como consecuencia del uso abusivo de derivados de la vitamina D.

Suelen cursar de forma asintomática, aunque se ha descrito la compresión de nervios periféricos (mediano, cubital, ciático), la limitación al movimiento articular e incluso síndrome febril asociado. El diagnóstico es básicamente clínico, por la presencia de masas tumorales duras, periarticulares y no dolorosas. Debe efectuarse el diagnóstico diferencial con tumores óseos, especialmente el osteosarcoma.

1.3.4. Roturas tendinosas espontáneas o patológicas

Ocurren con cierta frecuencia en la población anciana en diálisis. Tienen dos factores etiológicos principales: la amiloidosis por β_2 -microglobulina y el hiperparatiroidismo secundario grave. Los tendones más afectados son el de Aquiles y el cuádriceps. El cuadro clínico habitual es el de la rotura espontánea, con impotencia funcional, dolor intenso y presencia de un hematoma en la zona de rotura. El tratamiento debe ser siempre quirúrgico, dadas las pocas posibilidades de cicatrización espontánea.

2. ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS

Hoy en día este capítulo es objeto de intensa controversia, especialmente tras la publicación de las últimas guías KDIGO. A falta de un consenso definitivo, proponemos las siguientes recomendaciones simplificadas para pacientes en estadio 3 de enfermedad renal crónica o más avanzado, dado que es el área habitual de actuación del nefrólogo.

No hay duda de que la calcemia, la fosforemia y la PTH son de obligada determinación periódica. La medición de los niveles de calcidiol se recomiendan como opcionales, y los niveles de calcitriol no son de utilidad. La excreción

fraccional de P puede ser de interés en estadios precoces como marcador precoz de sobrecarga de esta molécula. Otros marcadores del remodelado óseo no mejoran la información proporcionada por la PTH. La medición de la fosfatasa alcalina suele venir en los autoanalizadores y proporciona información adicional: niveles superiores a 120 UI/l se asocian a calcificación coronaria.

2.1. Periodicidad de los estudios bioquímicos y de imagen (figuras 3 y 4)

La periodicidad de los estudios bioquímicos puede ser más frecuente si los pacientes reciben tratamiento con ARVD o calcimiméticos.

La periodicidad de las peticiones debe adecuarse a las circunstancias individuales de los pacientes (edad, precariedad clínica, beneficio potencial y capacidad de intervención, entre otras).

Las técnicas de imagen, bien sea para el estudio del hueso o del árbol cardiovascular, no tienen una periodicidad establecida. Al igual que con los estudios bioquímicos, nuestra propuesta es orientativa y debe individualizarse según criterio médico o de protocolo de inclusión en lista de espera de trasplante. La evaluación de las calcificaciones vasculares y de la geometría y la función cardíaca no tiene protocolos establecidos.

Una propuesta sencilla y posibilista es la siguiente: una radiografía de columna lateral basal aporta información ósea y de calcificaciones vasculares.

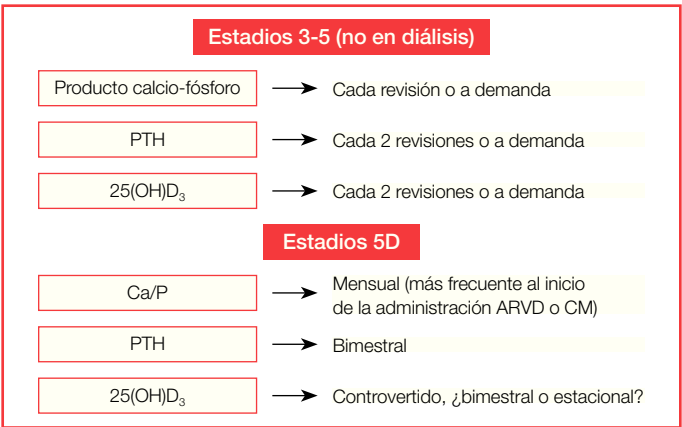


Figura 3

Periodicidad de los estudios bioquímicos. ARVD: activadores del receptor de vitamina D; CM: calcimimético; PTH: parathormona.

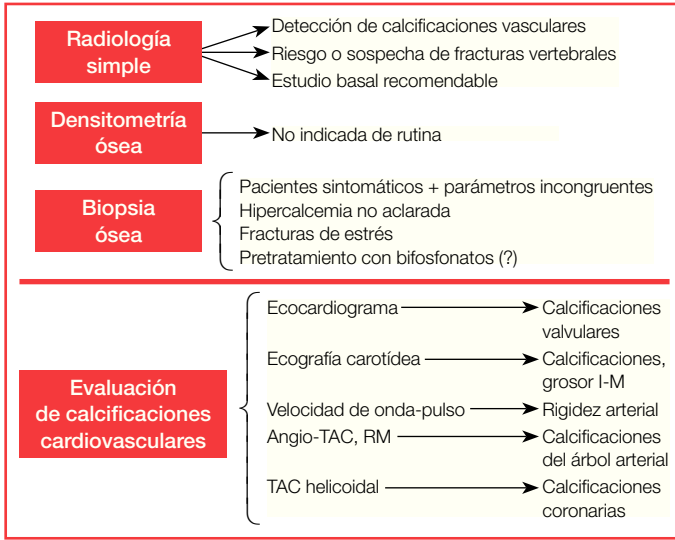


Figura 4

Técnicas de imagen e histología. I-M: íntima media; RM: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computerizada.

El ecocardiograma ofrece información sobre la geometría ventricular y la existencia de calcificaciones valvulares. La radiografía de manos y pelvis es una opción añadida que puede ser útil. La periodicidad de estos estudios es una decisión clínica e individual. Otros estudios de morfología y función cardiovascular quedan restringidos al ámbito experimental o de indicación clínica individualizada.

La indicación de biopsia ósea no tiene periodicidad (**figura 4**).

2.2. Valores bioquímicos recomendados

También los valores bioquímicos idóneos para los pacientes con enfermedad renal crónica son objeto de controversia, con independencia del estado de la enfermedad.

- Calcidiol: los niveles séricos adecuados se apoyan en las recomendaciones generales.
- Calcemia y fosforemia: la tendencia actual consiste en intentar conseguir el rango de normalidad o de referencia del laboratorio. Somos conscientes de las dificultades que esto conlleva para el P, por lo que,

siendo realistas, aconsejamos reducir el umbral alto pero sin llegar a los valores normales.

- La precisión de la calcemia aumenta corrigiendo para la albúmina sérica: añadir 0,8 mg/dl por cada 1 mg que desciende la albúmina por debajo de 4 mg/dl
- PTH: el rango de normalidad para el equipo clásico Allegro (Nichols) medido con doble anticuerpo es de 10-65 pg/ml. Las guías KDIGO recomiendan como aceptable un rango de 2-9 veces por encima del normal. Nuestra propuesta sugiere mantener cifras de 150-300 pg/ml como valores óptimos, valorar tendencias y evitar valores inferiores a 100 y superiores a 500 pg/ml.

En la **tabla 2** se presentan las ecuaciones para corregir los valores de los ensayos de PTH más comunes en España y obtener el equivalente al ensayo Allegro.

El ensayo más reciente, descrito como *whole* o BioPTH, emplea un doble anticuerpo que detecta los últimos cuatro aminoácidos de la fracción N-terminal. Determina únicamente la molécula completa, excluyendo sus fragmentos circulantes. Aunque se asume que refleja mejor la actividad biológica de la PTH, aún no ha sido validado con la histomorfometría ósea, y no se aplica fuera del ámbito experimental.

Es muy importante manejar las tendencia de los valores bioquímicos sucesivos, más que tratar valores aislados.

En la **figura 5** se describen los valores bioquímicos recomendados para los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica.

Se recomienda sistematizar la extracción de muestras, y realizarla antes de la sesión de diálisis de mitad de semana.

Tabla 2

Ecuaciones para corregir los valores de los ensayos de parathormona (PTH) más comunes en España y obtener el equivalente al ensayo Allegro

- PTH-Allegro = $0,78 \times \text{PTH de Abbot (Architect)}$ – 23,75
- PTH-Allegro = $0,83 \times \text{PTH de Bayer (Centauro)}$ – 11,6
- PTH-Allegro = $0,97 \times \text{PTH de Roche (Elecys)}$ – 15,8
- PTH-Allegro = $0,98 \times \text{PTH de Dipesa (Immulate)}$ – 18,1
- PTH-Allegro = $1,24 \times \text{PTH de Diasorin (Liaison)}$ – 29,9
- PTH-Allegro = $1,22 \times \text{PTH de Scantibodies (RIA)}$ – 12,99
- PTH-Allegro = $1,18 \times \text{PTH de Radim (RIA)}$ – 7,81

Calcidiol	→	Todos los estadios	→	>30 ng/ml
Calcio	→	Todos los estadios	→	8,4-10 mg/dl
Fósforo	→	Todos los estadios	→	2,5-4,5 mg/dl
				Tolerancia hasta 4 mg/dl en estadio 5D
Producto calcio-fósforo	→	Todos los estadios	→	<45 mg/dl
PTH	→	Valores de referencia en ensayo de doble anticuerpo: 10-65 pg/ml		
		Estadio 3	→	35-70 pg/ml
		Estadio 4-5	→	70-110 pg/ml
		Estadio 5D	→	150-300 pg/ml (evitar <100-> 500 pg/ml)

Figura 5

Valores bioquímicos recomendados para los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica. PTH: parathormona.

3. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

3.1. Consideraciones generales. El tratamiento paso a paso

El primer objetivo es mantener o llevar los valores de Ca y P a rangos normales.

El siguiente paso es llevar los valores de PTH a los rangos recomendados.

1. El primer escalón es la dieta (v. cap. 25) y optimizar la dosis de diálisis (v. cap. 24).
2. Programar la concentración de calcio en el líquido de diálisis.
3. Garantizar los niveles de calcidiol —25(HO)D₃—.
4. Control de Ca y P con ligantes del P.
5. Manejo de la PTH con ARVD y/o calcimiméticos en función del Ca, el P y la respuesta de la PTH.
6. Otras consideraciones: paratiroidectomía, incremento de la dosis de diálisis, y tratamiento de la calcifilaxis, la calcinosis tumoral y la fragilidad ósea (osteoporosis).

En las **figuras 6 a 8** se exponen los algoritmos terapéuticos recomendados, en función de las alteraciones de los parámetros bioquímicos.

3.2. Manejo nutricional

El principal objetivo de la dieta es prevenir la excesiva carga de P. La dieta no debe exceder 1 g/día de P.

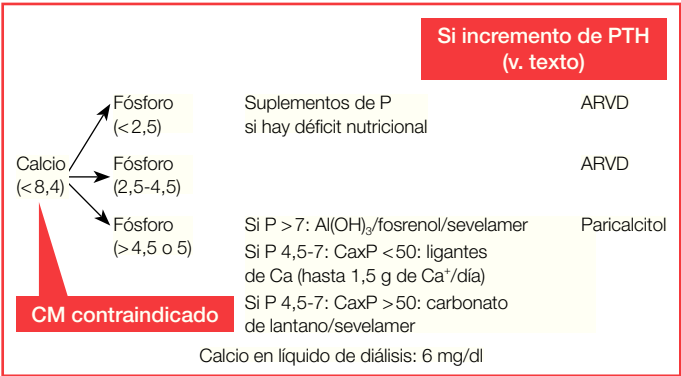


Figura 6
Algoritmos terapéuticos recomendados en función de los niveles séricos de Ca, P y PTH. ARVD: activadores del receptor de vitamina D; CM: calcimimético. Ca y P en mg/dl y PTH en pg/ml.

La ingesta de P es proporcional a la ingesta proteica. En la enfermedad renal crónica en estadios prediálisis, la dieta de restricción proteica es suficiente para conseguir una restricción razonable en la ingesta de P (v. cap. 16).

Una vez en diálisis se debe liberar más la dieta de proteínas para prevenir la desnutrición, dado el carácter catabólico de la técnica. Con las recomendaciones nutricionales para el enfermo en diálisis (v. cap. 25) se suelen requerir ligantes del P para el control de la hiperfosforemia.

3.3. Recomendaciones adicionales para el control de la hiperfosforemia

La contribución relativa de los grupos de alimentos a la ingesta total de P es: lácteos, huevos y carnes, 60%; cereales y legumbres, 20% (éstas de bajo valor biológico); vegetales y frutas, 10%. El 10% restante lo suelen constituir las bebidas alcohólicas y bebidas «blandas».

Como norma práctica hay que multiplicar la ingesta de proteína en gramos por 12-16 para obtener la ingesta de P. De forma orientativa, en los lácteos la proporción es: ± 20 mg de P/g de proteínas; le siguen los cárnicos y las legumbres, con 15-10 mg de P/g de proteína, y algo menos los pescados y mariscos.

Con las dietas estándar de restricción proteica moderada se consigue razonablemente reducir la ingesta de P por debajo de los 800 mg/día.

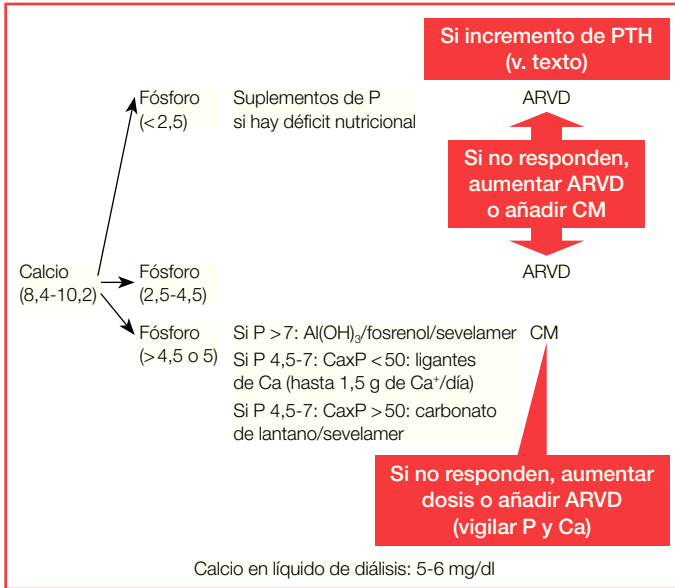


Figura 7

Algoritmos terapéuticos recomendados en función de los niveles séricos de Ca, P y PTH. ARVD: activadores del receptor de vitamina D; CM: calcimimético. Ca y P en mg/dl y PTH en pg/ml.

A esto hay que añadir los aditivos que llevan los productos conservados y que son muy difíciles de cuantificar. Los conservantes pueden aumentar la ingesta de P en 0,5-1 g/día.

En resumen, la restricción proteica propuesta como medida renoprotectora proporciona una restricción adecuada de P, y al mismo tiempo previene la desnutrición. Podemos concluir que esta estrategia antiproteinúrica y al mismo tiempo restrictiva de P es nutricionalmente segura.

3.4. Calcio en el líquido de diálisis

Ante el riesgo de calcificaciones extraesqueléticas, la concentración de $[Ca]_d$ se ha ido reduciendo. Con calcemias en rango normal es razonable empezar con $[Ca]_d$ de 5 mg/dl, aunque lo habitual en España es utilizar 6 mg/dl. Tendencias descendentes de calcio sérico, especialmente si se emplean calcimiméticos, hacen recomendable emplear $[Ca]_d$ de 6 mg/dl.

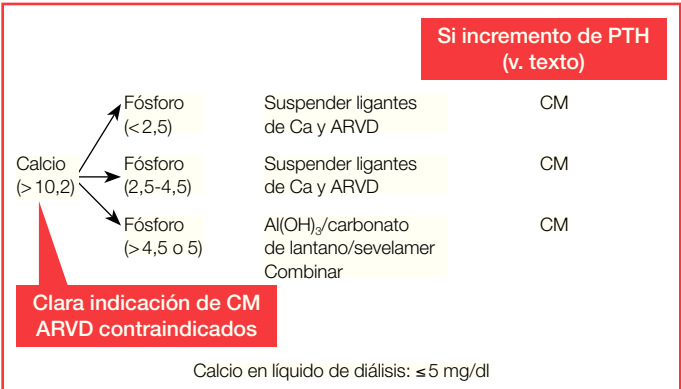


Figura 8

Algoritmos terapéuticos recomendados en función de los niveles séricos de Ca, P y PTH. ARVD: activadores del receptor de vitamina D; CM: calcimimético. Ca y P en mg/dl y PTH en pg/ml.

3.5. Niveles de calcidiol

En España se dispone de tres opciones terapéuticas:

- Vitamina D₃ (colecalfiferol): 2.000 UI/ml de solución.
- Si se precisa, hay ligantes de carbonato cálcico + colecalfiferol (400 UI por pastilla).
- Lo más sencillo es emplear calcidiol (Hidroferol®) en ampollas bebibles de 16.000 U (266 µg) cada 15 días y ajustar la dosis en función de la respuesta.

3.6. Ligantes intestinales del fósforo

Son el primer escalón terapéutico. Se considera que todos son relativamente eficaces, con distintas connotaciones terapéuticas y relación coste-beneficio variable.

3.6.1. Aluminio

Es el más eficaz, pero conlleva riesgo de intoxicación. Su uso continuado por más de 6 meses debe evitarse. El calcitriol aumenta su absorción. Es útil en hiperfosforemias resistentes con otros ligantes, con los que puede combinarse. Deben mantenerse niveles de aluminio sérico inferiores a 60 µg/l.

3.6.2. Ligantes cálcicos

Son eficaces, pero conllevan el riesgo de provocar hipercalcemia. Además, su empleo abusivo se ha asociado a incremento de calcificaciones ex-

traesqueléticas, incluso con valores de calcio sérico en el rango de la normalidad.

Se recomienda su administración, pero evitar superar dosis de Ca^{+} de 1,5 g/día. No se deben administrar si los niveles de Ca son $>10,2$ mg/dl o los de PTH <120 pg/l.

El contenido en Ca del carbonato (40%) es mayor que el del acetato (23%), y éste que el del citrato (21%). El citrato no se emplea en nuestro medio.

La eficacia quelante con menor incidencia de hipercalcemia es mayor para el acetato, seguido del carbonato y éste del citrato. En este sentido, la administración de acetato debe tener prioridad, aunque presenta mayor intolerancia digestiva.

Se ha comercializado una nueva formulación que combina carbonato cálcico e hidróxido de magnesio, prometedora en términos coste-eficacia. Hay que esperar resultados.

3.6.3. Ligantes no cálcicos

La elección debe ser individualizada. Las particularidades de cada uno se exponen a continuación.

3.6.3.1. Sevelamer (Renagel®)

Es un polímero catiónico, sin calcio ni aluminio. No se absorbe, y mejora el perfil lipídico. Tiene un elevado coste. Necesita altas dosis para lograr eficacia. No está aprobado su uso en etapas prediálisis por inducir acidosis metabólica. Son ventajas potenciales sobre los ligantes cálcicos el que no induce hipercalcemia y atenúa el desarrollo de calcificaciones vasculares.

La dosis debe individualizarse. La dosis media se sitúa en torno a 1.600 mg por comida (2 cápsulas).

3.6.3.2. Carbonato de lantano (Fosrenol®)

Muestra una potencia relativa a nivel experimental semejante al aluminio. Los resultados no son tan optimistas en la práctica clínica, y se postula que consigue una eficacia similar al sevelamer con menos comprimidos. No presenta toxicidad como el aluminio. Su metabolismo es hepático, sin toxicidad a largo plazo. Se observa frecuente intolerancia digestiva con el incremento de dosis. A nivel experimental atenúa el desarrollo de calcificaciones vasculares. Recientemente ha recibido la aprobación para su empleo en la enfermedad renal crónica sin diálisis.

La dosis debe individualizarse. La dosis media se sitúa en torno a 750 mg por comida (1 comprimido). Los comprimidos son masticables y pueden triturarse.

3.7. Activadores del receptor de vitamina D (ARVD)

Actúan sobre el receptor de vitamina D. Todos son eficaces para reducir los niveles de PTH.

En España se dispone de 3 presentaciones: $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ (Etalpar[®], presentación oral); $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ o calcitriol (presentación oral, Rocaltrol[®]; e intravenosa, Calcijex[®]); y 19-norcalcitol o paricalcitol (presentación oral e intravenosa, Zemplar[®]). La equivalencia de dosis es la siguiente: 1 µg de calcitriol = 3 µg de paricalcitol.

El paricalcitol (Zemplar[®]) induce menos hipercalcemia e hiperfosforemia, y se postulan ventajas en cuanto a sus efectos pleiotrópicos sistémicos. Su relación coste-beneficio no está establecida.

Se sugieren efectos beneficiosos óseos y extraóseos de los ARVD, pero también efectos adversos, como el riesgo de incrementar las calcificaciones vasculares. Las guías KDIGO no se inclinan por recomendar el uso preferencial de paricalcitol.

En cuanto a la dosificación, en estadios prediálisis se recomienda iniciar la administración de calcitriol en dosis de 0,25-0,5 µg, de alfacalcidol en dosis de 0,5-1 µg o de paricalcitol en dosis de 1-2 µg, cada 48 h o diarias, individualizándolas según los niveles de PTH, y ajustar la dosis en función de la respuesta. En hemodiálisis el rango de dosis es mayor, siempre en función de los niveles de PTH.

El uso de dosis bajas para favorecer los efectos pleiotrópicos (p. ej., calcitriol, 0,25-0,5 µg, o paricalcitol, 1-3 µg, por semana) en pacientes con niveles bajos de parathormona (PTH), a pesar del riesgo de inducir enfermedad ósea adinámica, es un aspecto controvertido.

3.8. Calcimiméticos

Son activadores del sensor del Ca, y aumentan la sensibilidad de la PTH a la acción del Ca extracelular.

Reducen los niveles de PTH, reducen rápidamente los niveles de Ca e inducen un ligero descenso del P en la hemodiálisis.

Son compatibles con los ARVD, y tienen un efecto sinérgico sobre la supresión de PTH.

Atenúan las calcificaciones en estudios experimentales. No hay ensayos que demuestren beneficios en términos de morbilidad y mortalidad (menor riesgo de fracturas, eventos cardiovasculares, etc.).

La dosis que se debe administrar es de 30-180 mg/día. Es frecuente la intolerancia digestiva, y se recomienda fraccionar la dosis.

3.9. Dosis de diálisis

Ante el fallo en controlar las alteraciones bioquímicas, especialmente la hiperfosforemia, el incremento de la diálisis es un recurso adicional. Las opciones consisten en aumentar el tiempo por sesión, aumentar la frecuencia e introducir técnicas de alto transporte convectivo. La más eficaz es aumentar la frecuencia, pero conlleva problemas logísticos y retención de los pacientes.

3.10. Paratiroidectomía

Las **indicaciones** de la paratiroidectomía son:

- PTH >800 pg/ml tras agotar todos los recursos farmacéuticos.
- Hiperparatiroidismo con hipercalcemia resistente
- Paciente con calcifilaxis y niveles de parathormona intacta (PTHi) superiores a 500 pg/ml.
- Complicaciones graves del hiperparatiroidismo: rotura tendinosa, dolor óseo intenso, anemia refractaria, prurito intratable.

Aspectos quirúrgicos:

- La localización preoperatoria de las glándulas en una primera cirugía no es necesaria.
- Cuando se trata de reintervenir una recurrencia suelen necesitarse tres exploraciones: la ecografía, la exploración con sestamibi y la resonancia magnética. Cuando persisten dudas se debe recurrir a la cateterización venosa selectiva.
- La paratiroidectomía total no es aconsejable por el riesgo de hipoparatiroidismo, intoxicación aluminica y hueso adinámico.
- La paratiroidectomía subtotal y la paratiroidectomía total con auto-trasplante de un fragmento paratiroideo en el antebrazo proporcionan resultados similares. La tasa de recurrencia es del 6-50% con ambos métodos, que es más frecuente en presencia de hiperplasia nodular.
- Supresión química de la paratiroides empleando inyecciones repetidas de etanol bajo control con eco-Doppler color y con aguja fina. La eficacia de esta técnica es controvertida. Requiere manos expertas.

Manejo posoperatorio:

- En casos de hiperparatiroidismo grave la hipocalcemia en el posoperatorio inmediato puede ser profunda e intensa. Se denomina «síndrome del hueso hambriento», secundario al rápido depósito de minerales en el hueso.

- Requieren importantes suplementos de Ca: 400 mg/día por vía intravenosa + 1-2 g/día por vía oral, además de calcitriol, 1-4 µg/día cuando se inicie la tolerancia.
- Se asocia a hipomagnesemia e hipofosforemia, que requieren suplementos, en especial de magnesio, que es imprescindible para corregir la hipocalcemia.
- La vigilancia de estos pacientes debe ser rigurosa, con medición de la calcemia cada 6 horas. Para prevenir este síndrome, algunos autores proponen suprimir la función de la glándula en los días previos a la paratiroidectomía con altas dosis de calcitriol (5 µg posdiálisis).

3.11. Tratamiento de la calciflaxis

Las medidas terapéuticas que han resultado eficaces, pero de forma irregular, incluyen:

- **Normalización de la calcemia, la fosfatemia y el producto fosfocálcico:** fundamentalmente con el empleo de captadores no cálcicos, bajas concentraciones de calcio en el baño de diálisis y evitar el uso de meta-bolitos activos de vitamina D.
- **Control del hiperparatiroidismo secundario** con calcimiméticos o paratiroidectomía ante la falta de una respuesta rápida a los calcimiméticos.
- **Bifosfonatos:** se pueden emplear por vía oral o intravenosa. Una dosis intravenosa de choque de ibandronato (6 mg) o pamidronato (60 mg) seguida de bifosfonatos orales (ibandronato, risedronato o alendronato) puede ser una buena alternativa.
- **Tiosulfato sódico intravenoso:** se ha mostrado altamente eficaz. Se administra como solución de tiosulfato sódico al 25%, 25 g/1.73 m² a pasar durante 1 hora al final de cada sesión de hemodiálisis. Puede combinarse con los bifosfonatos.
- **Hemodiálisis intensiva.**

3.12. Tratamiento de la calcinosis tumoral

El tratamiento consiste en un estricto control del metabolismo mineral y diálisis diaria. En casos con compresiones neurológicas secundarias se requiere la extirpación quirúrgica de la tumoración. Con un trasplante renal funcionante se produce la eliminación progresiva de las tumoraciones cálcicas hasta su desaparición.

3.13. Osteoporosis

En la enfermedad renal crónica en estadios 1-3, en los pacientes con osteoporosis y riesgo de fracturas se deben aplicar los mismos criterios terapéuticos que en la población general. En estadio 4-5D, la fragilidad ósea

puede estar asociada tanto a formas de alto como de bajo remodelado, por lo que no se pueden aplicar los mismos criterios. La falta de conocimientos hace preferible ser cauto.

En el plano teórico nos situamos ante dos escenarios, con dos posibilidades terapéuticas diferentes:

- Osteoporosis con riesgo de fractura y PTH elevada u osteítis fibrosa verificada (biopsia ósea): PTH 1-34 (Teriparatide®).
- Osteoporosis con riesgo de fractura y PTH < 120 pg/ml o hueso adinámico (biopsia ósea): bifosfonatos. Hay varios en el mercado: risedronato semanal; alendronato semanal; pamidronato, 60 mg/3 meses, y zoledronato, 4 mg en una dosis.

No hay evidencias para sentar una recomendación. La prescripción debe quedar dentro del marco experimental o decisiones individuales en casos críticos.

4. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;42:S1-201.
- KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int 2009;113(Suppl):S1-S130.
- Lorenzo V. Atlas de osteodistrofia renal. 2006 Disponible en: <http://www.senefro.org/modules.php?name=atlas&idsection=3&idsubsection=662>.
- Lorenzo V. El reto del control de la hiperfosforemia en la enfermedad renal crónica. Nefrología 2008;28(Supl. 5):3-6.
- Lorenzo V, Rodríguez Portillo M, Pérez García R, Cannata Andía J. De la osteodistrofia renal a las alteraciones del metabolismo mineral asociado a la enfermedad renal crónica: evolución de un concepto. Nefrología 2007;27:527-533.
- Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006;69:1945-53.
- Rodríguez M, Lorenzo V. Parathyroid hormone, a uremic toxin. Semin Dial 2009;22(4):363-8.
- Torregrosa JV, Cannata Andía J, Bover J, Caravaca F, Lorenzo V, Martín de Francisco AL, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. Nefrología 2008;28(Supl. 1):1-22.

