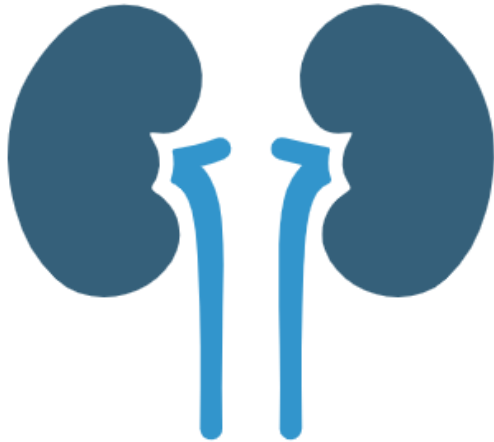


ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO-MINERAL EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC)



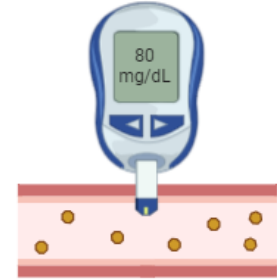
Antonio J. Pomar Pérez
R3 Análisis Clínicos CHUB

INTRODUCCIÓN

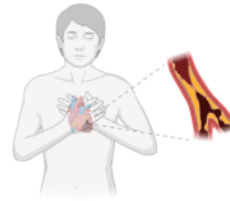
- La ERC consiste en una alteración renal estructural o funcional (sedimento, imagen, histología) > 3 meses, con o sin disminución de la filtración glomerular.
- Filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m² sin otros signos de enfermedad renal > 3 meses.
- Trasplantados renales (guías KDIGO).

FACTORES DE RIESGO	DEFINICIÓN	EJEMPLOS
De susceptibilidad	Aumenta la susceptibilidad al daño renal	Historia familiar, bajo nivel socioeconómico, bajo peso al nacer, reducción masa renal, ancianos
De iniciación	Causan en forma directa el daño renal	Diabetes, HTA, enfermedades autoinmunes, litiasis renal, tóxicos, obstrucción vía urinaria
De progresión	Causan que el daño renal progrese o avance más rápido	Proteinuria de alto grado, presión arterial no controlada, mal control glicémico, cigarrillo
De etapa terminal	Incrementan la morbi-mortalidad en falla renal avanzada	Baja dosis de diálisis, anemia, hipoalbuminemia, hiperfosfemia, referencia tardía al nefrólogo

- Se calcula que la ERC, a pesar de estar **infradiagnosticada**, afecta aproximadamente al 10% de la población adulta española y a más del 20% de los mayores de 60 años.



- HTA/Diabetes mellitus ——— 35-40% prevalencia.



- Elevada morbimortalidad (CV).

-
- Destino final común de una serie de patologías que afectan al riñón de forma crónica e irreversible.
 - Protocolos de actuación comunes e independientes de la enfermedad renal primaria.

CAUSAS

Nefropatía diabética

Enf. vascular (HTA)

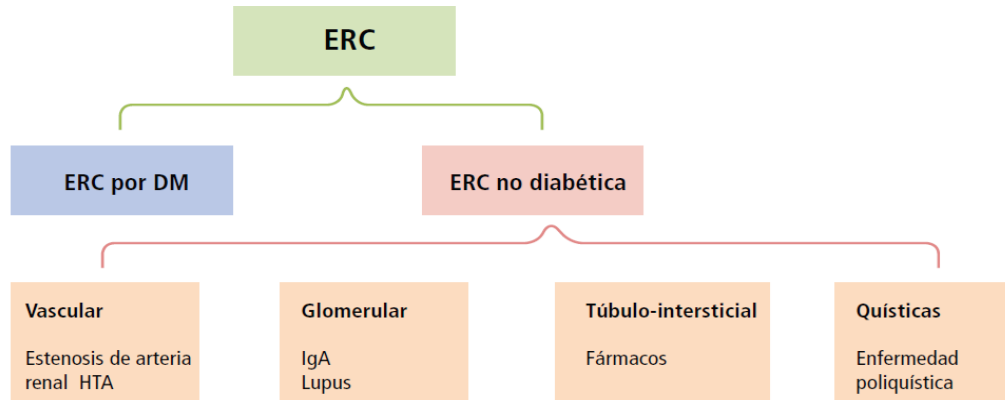
Enf. glomerular

Nefropatías

Obstrucción prolongada del tracto urinario

Infecciones

Enf. sistémicas (lupus, vasculitis, mieloma...)



MARCADORES DE DAÑO RENAL

Albuminuria / Proteinuria

Alteraciones

- Sedimento urinario
- Electrolíticas
- Estructurales histológicas
- Estructurales en pruebas de imagen

**Prognosis of CKD by GFR
and Albuminuria Categories:
KDIGO 2012**

				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Osteodistrofia renal

Alteraciones de la morfología y arquitectura óseas propias de la ERC (KDIGO).



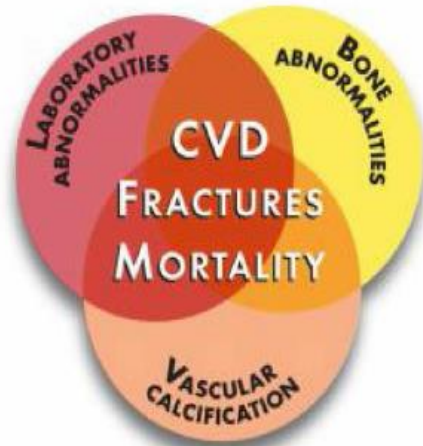
OF: Osteitis fibrosa. OM: Osteomalacia. EOA: Enfermedad ósea adinámica
OP: Osteopetrosis. OS: Osteoclerosis. ERC: Enfermedad renal crónica

Alteración óseo-mineral asociada a la ERC

Alteraciones que ocurren como consecuencias de las perturbaciones del metabolismo mineral en la ERC, como una entidad sistémica.

Se asocia a un aumento de mortalidad.

CHRONIC KIDNEY DISEASE—
MINERAL AND BONE DISORDER



CKD-MBD

- Anormalidades del Ca, P, PTH, vit D y
- Remodelado, mineralización, volumen,
- Calcificaciones CV y de tejidos blandos

Cambios en...

Llevan a...

Resultando en...

PTH

Calcio

FGF-23

Fosfato

Vit D



Calcificación vascular

Enfermedad CV



Enfermedad ósea

Riesgo fracturas



Hiperplasia paratiroides

Paratiroidectomía
Resistencia terapéutica

Regulador	Estímulo	Inhibición	Efecto óseo	Efecto renal	Efecto tracto gastrointestinal
Paratohormona	↓ Ca⁺⁺ libre ↑ Fósforo sérico	↑ Ca⁺⁺ ↑ Vitamina D ↓ Magnesio sérico	↑ Resorción ósea	↑ Reabsorción de Ca⁺⁺ en túbulo contorneado distal ↑ Síntesis de vitamina D	↑ Absorción gastrointestinal distal
Vitamina D	↑ Paratohormona (estimula la síntesis renal)		↑ Resorción ósea		↑ Absorción gastrointestinal
Calcitonina (débil)			↓ Resorción ósea	↑ Excreción renal de Ca⁺⁺	

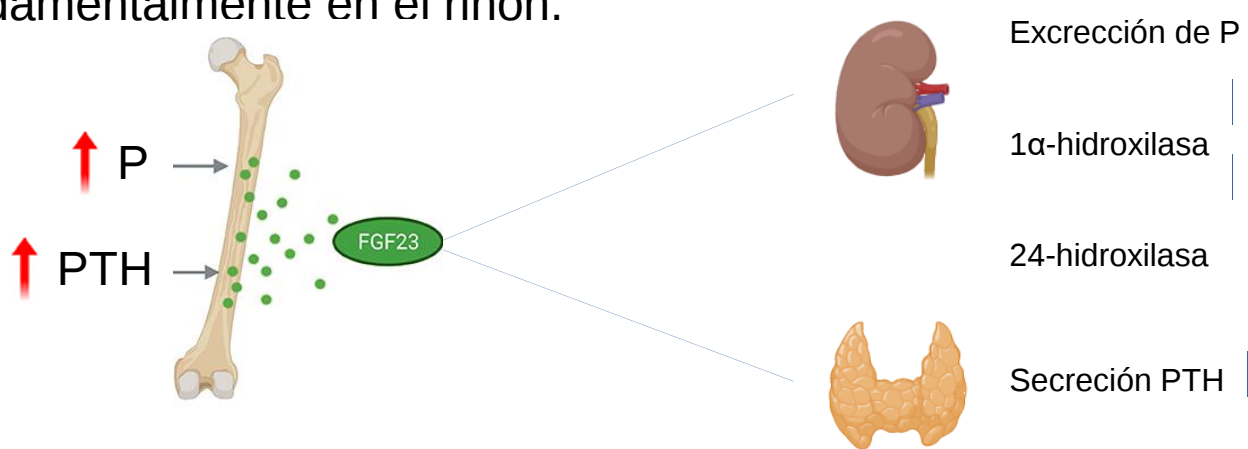
Manifestaciones clínicas de la ERC

Sistema nervioso	
Encefalopatía urémica	Dificultad de concentración, obnubilación, mioclonias, asterixis.
Polineuropatía periférica	Difusa, simétrica y principalmente sensitiva. Síndrome de las piernas inquietas de predominio nocturno
Neuropatía autonómica	Hipotensión ortostática, respuesta anormal a la maniobra de Valsalva y trastornos en la sudoración
Sistema hematológico	
Anemia	Palidez, astenia, taquicardia, angor hemodinámico
Disfunción plaquetaria	Equimosis, menorragias, sangrado prolongado después de pequeñas heridas
Déficit inmune	Inmunidad celular y humoral. Respuesta a antígenos víricos y vacunas disminuida. Número de linfocitos B reducido. Anergia cutánea.
Sistema cardiovascular	
HTA	Pericarditis
Insuficiencia cardíaca congestiva	Claudicación intermitente
Angina de pecho	Accidentes cerebrovasculares
Arritmias	
Aparato digestivo	
Anorexia	Hemorragia digestiva alta o baja
Nauseas y vómitos	Diverticulitis
Sistema locomotor	
Prurito	Trastornos del crecimiento
Dolores óseos	Debilidad muscular
Sistema endocrino	
Dislipemia	Alteraciones función sexual y reproductora
Hiper glucemia	Ginecomastia (aumento prolactina)
Hiperinsulinemia	Resistencia periférica a la insulina
Trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-base	
Hiperfosfatemia	Hiponatremia
Hipocalcemia	Hiperpotasemia
Hipermagnesemia	Acidosis metabólica

FISIOPATOLOGÍA DE LA ERC

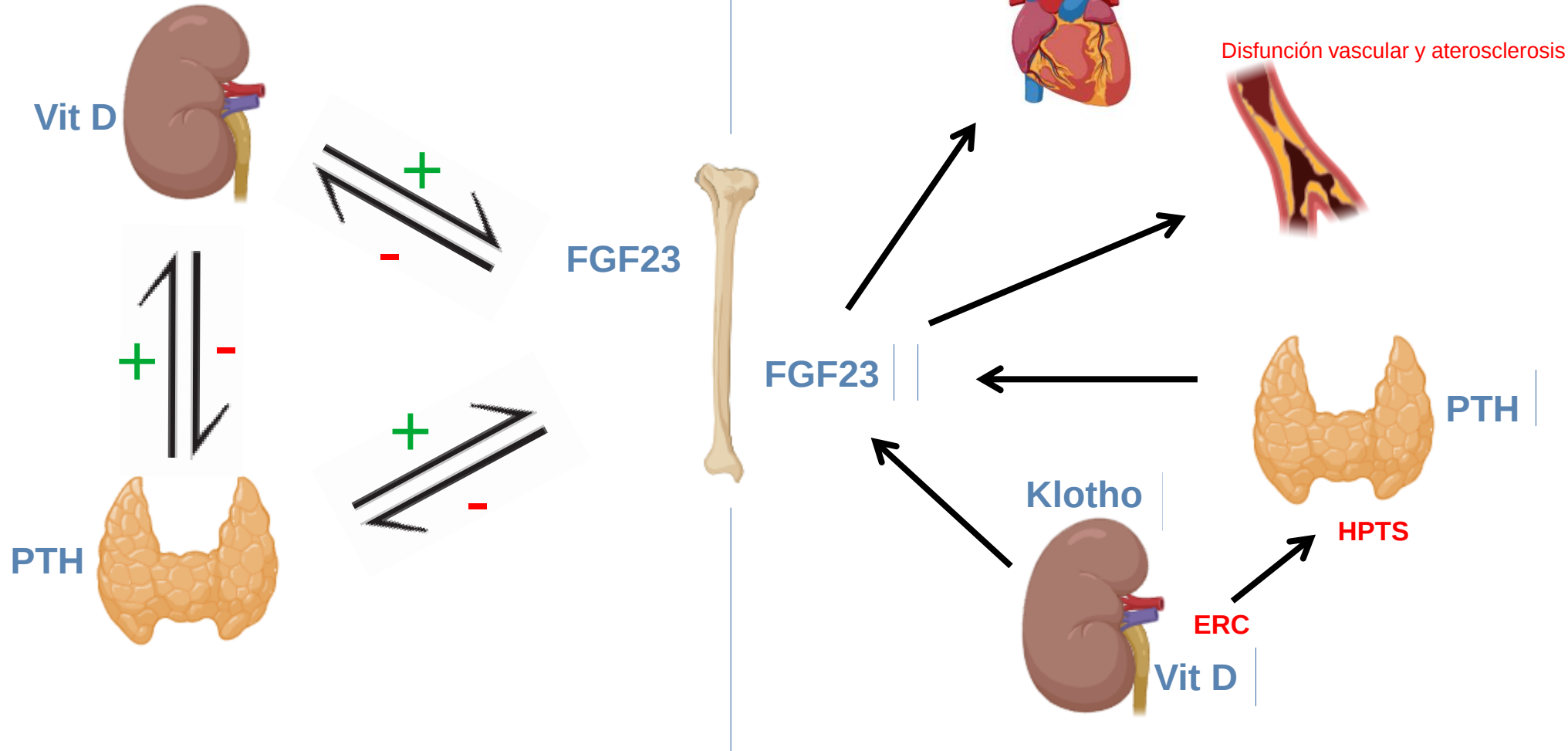
Sistema FGF-23/Klotho

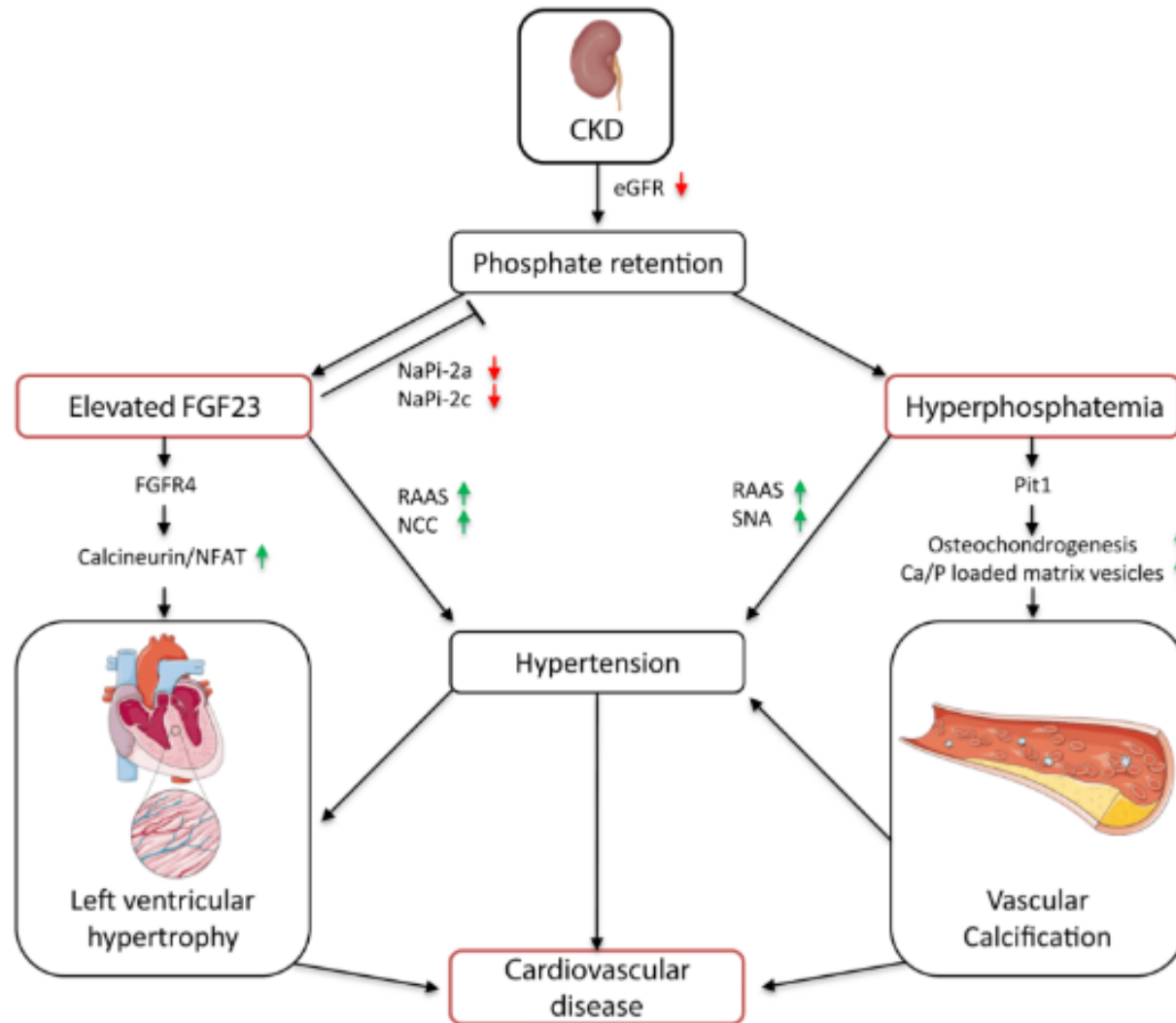
- Los factores de crecimiento fibroblásticos son una subfamilia de péptidos que ejercen efectos pleiotrópicos en procesos biológicos: **FGF-23** o fosfatonina. Su receptor es FGFR1.
- **Klotho**: proteína transmembrana necesaria para que FGF-23 se active con su receptor. Se expresa fundamentalmente en el riñón.



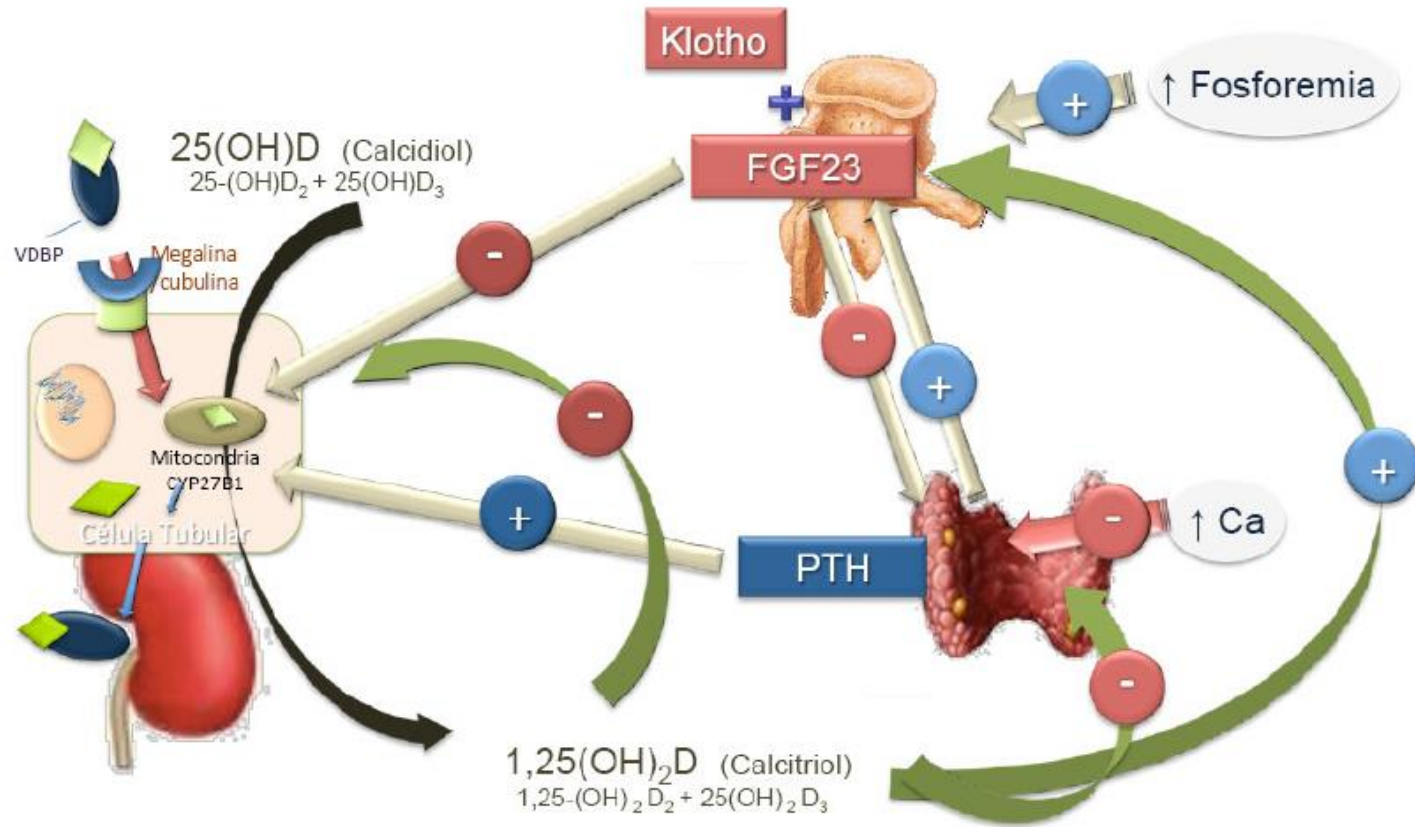
Fisiológico

Patológico

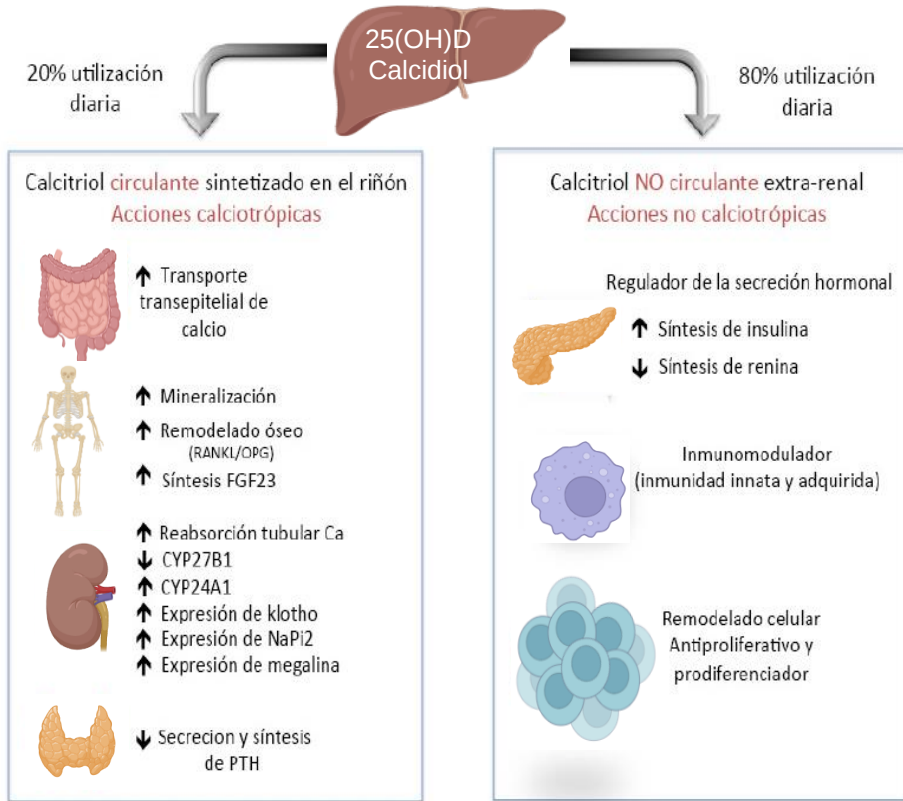




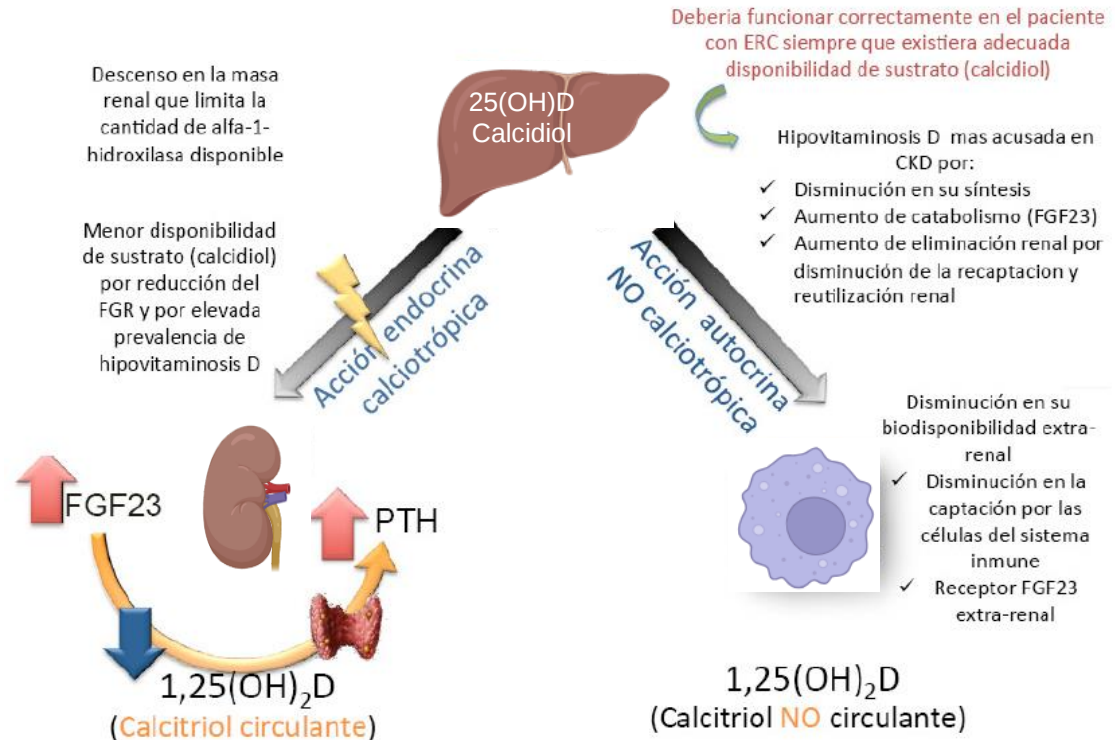
Vitamina D



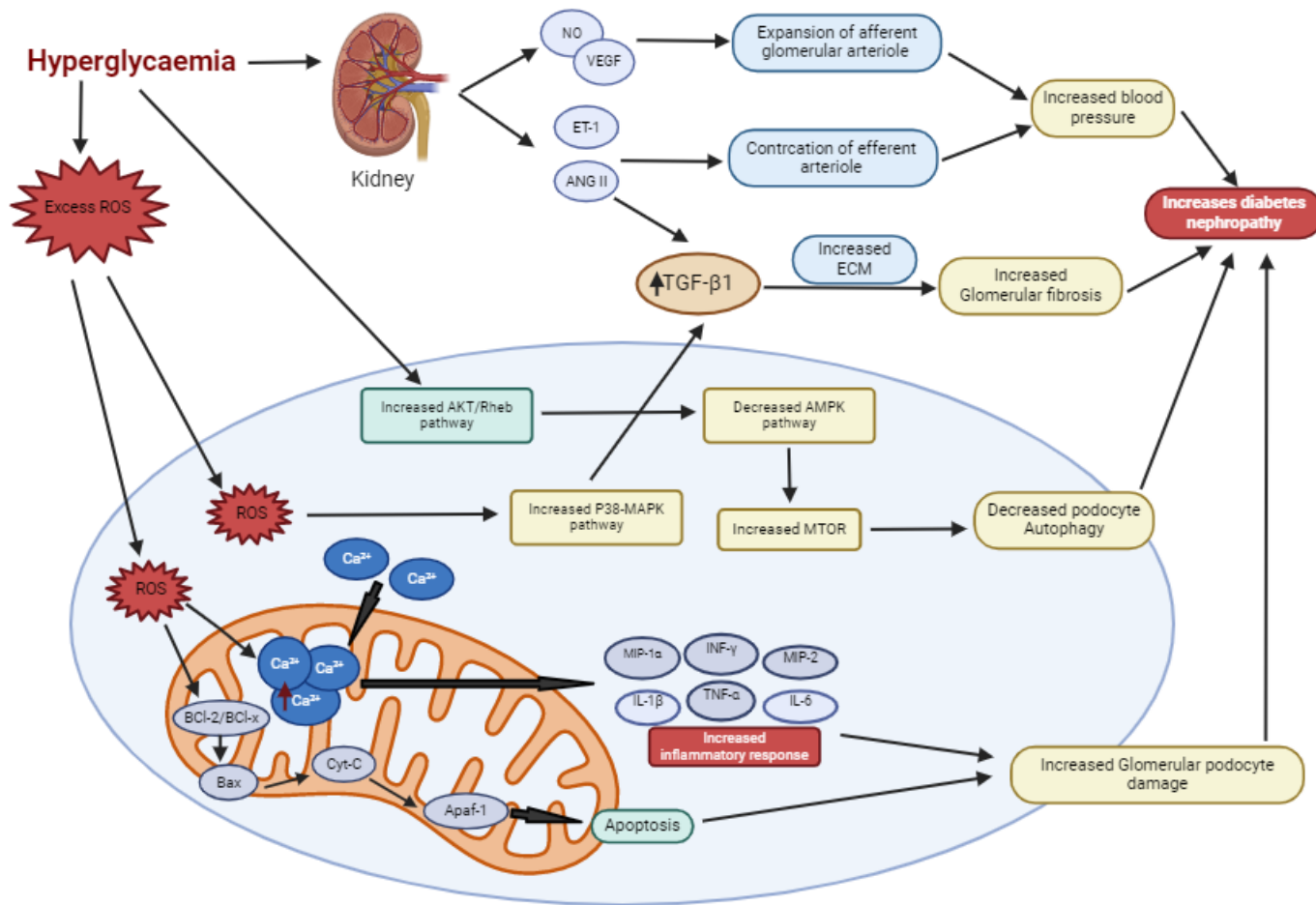
Acciones de la Vit D



Alteraciones Vit D en la ERC

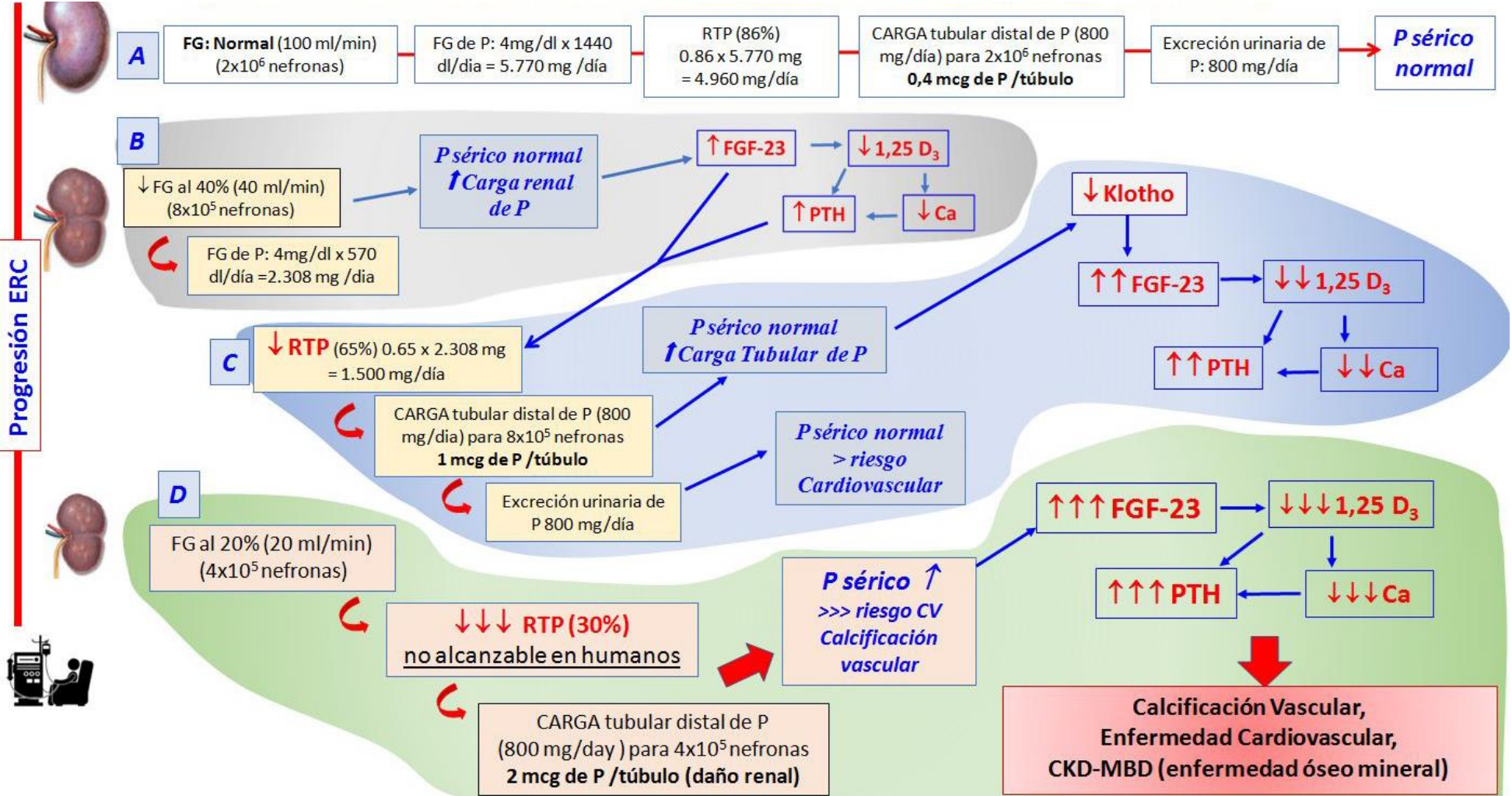


RC y diabetes



¿Qué sucede en la ERC?

- Las concentraciones plasmáticas y urinarias de **Klotho** |
- | **FGF-23**, por lo que | **vit D activa** (pérdida de masa renal funcionando y déficit de calcidiol).
- Deficiencia de vit D da lugar a **hipocalcemia** por descenso de la absorción intestinal, formación de complejos Ca-P y resistencia ósea a la PTH = | **PTH**.
- Con el deterioro de la función renal, la capacidad de excreción renal de fósforo disminuye = **hiperfosforemia**.
- El descenso de vit D, la hipocalcemia y la retención de P aumentan directamente la síntesis y secreción de PTH e inducen **hiperplasia paratiroidea (Hiperparatiroidismo 2º)**.



Receptores de la glándula paratiroides

Receptor de vit D (RVD)

- Interviene en la acción de la vit D sobre la PTH
- ERC: el número de RVD decrece, provocando resistencia de la acción inhibitoria de la vit D sobre la síntesis de PTH
- Hiperplasia = disminución de la densidad de RVD

Receptor-sensor de Ca (RSCa)

- Detecta cambios mínimos en los niveles de Ca
- Si Ca desciende, se deja de inhibir la secreción de PTH
- Hiperplasia = disminución RSCa y resistencia a la acción inhibitoria del Ca
- P elevado (+) secreción de PTH disminuyendo actividad de RSCa
- También actúa como sensor de los niveles de P

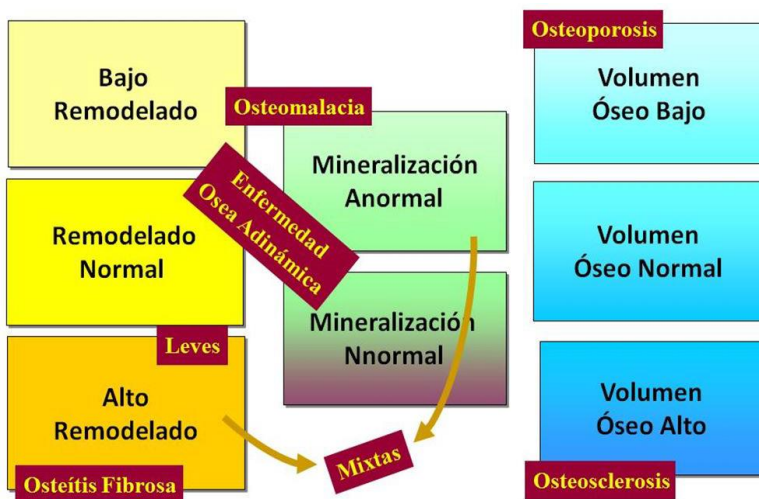
Receptor 1 de FGF (FGF-R1) y klotho

- Permiten a FGF-23 ejercer una acción inhibitoria sobre la glándula paratiroides
- Hiperplasia = disminución de FGF-R1 y klotho = resistencia de la glándula paratiroides a ser inhibida por FGF-23

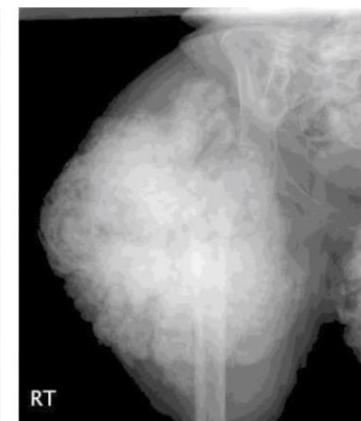
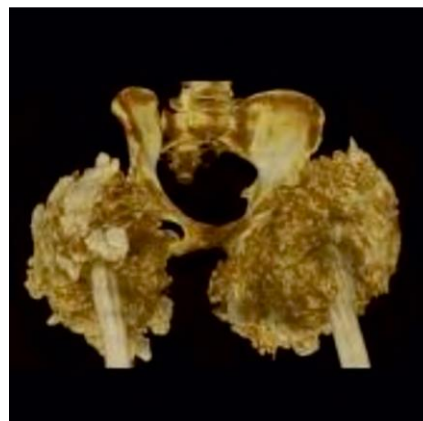
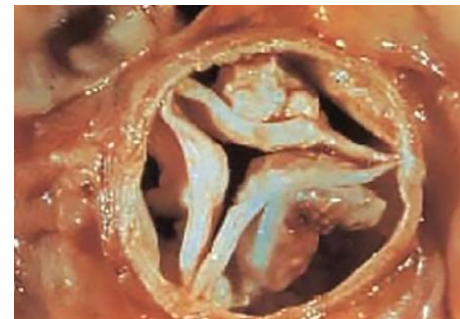
Lesiones asociadas a la ERC

ODR

1. Remodelado o "turnover"
2. Mineralización
3. Volumen óseo



CALCIFICACIONES



DIAGNÓSTICO

Técnicas de imagen

Radiología ósea y vascular
Densitometría ósea
Mamografía (calcificaciones)
Ecocardiograma (calcificaciones)
Ecografía carotídea (calcificaciones)
Etc..

Histología → biopsia ósea

- Manifestaciones clínicas: fracturas patológicas y/o dolores óseos persistentes, e inexplicados.

- Alteraciones radiológicas no explicadas por la enfermedad ósea urémica (ODR)

- Alteraciones bioquímicas incongruentes con el patrón de presentación de la ODR: **hipofosfatemia** inexplicada por causas nutricionales, **hipercalcemia** persistente no iatrogénica de etiología incierta, con PTH suprimida o valores inconcluyentes, y potencial enfermedad sistémica no etiquetada.

Todas estas circunstancias -especialmente en estadios precoces de la enfermedad- conllevan la exploración de otra enfermedad ósea de origen metabólico: enfermedades genéticas del modelado óseo, formas de raquitismo, hiperoxaluria primaria, etc...

- Eventual exposición a tóxicos de potencial efecto sobre el esqueleto (aluminio, metales pesados, etc.). Muy importante, sospecha de intoxicación aluminica en casos de deficiencias constatadas en el tratamiento de agua para hemodiálisis.

- ERC avanzada o en TRS, en casos de baja densidad ósea y fracturas patológicas, que se considere el tratamiento con agentes antiresortivos (individualizar).

Parámetros bioquímicos

Calcio y fosfato

PTH

25-(OH)-D (calcidiol)

Fosfatasa alcalina

1,25-(OH)₂-D (calcitriol)

Calciuria-fosfaturia

FGF-23

Klotho

Otros marcadores de remodelado óseo

Es más importante la tendencia de un parámetro que un valor aislado del mismo, así como su consideración conjunta con los otros parámetros del complejo CKD-MBD (calcidiol, calcificación vascular, etc...)

<u>Ca/P</u>	PTH	Calcidiol 25(OH)VitD	Calcitriol 1,25(OH) ₂ VitD	FAIc	Ca/P-uria	FGF23	Klotho	Otros
-------------	-----	-------------------------	--	------	-----------	-------	--------	-------

- Su determinación periódica (junto a PTH y FAIc) es decisiva para el manejo terapéutico del paciente.
- Idealmente debe usarse Ca iónico.

$$\text{Ca total corregido (mg/dL)} = \text{Ca total (mg/dL)} + 0.8 [4 - \text{albúmina (g/dL)}]$$

- La precisión de ambos es débil debido a las variaciones de albúmina, pH, fenómenos de hemoconcentración, y otros, presentes en pacientes en diálisis o con ERC.
- Es muy habitual la normalidad de Ca y P a expensas de la presencia de HPTS.

Ca/P	<u>PTH</u>	Calcidiol 25(OH)VitD	Calcitriol 1,25(OH) ₂ VitD	FAIc	Ca/P-uria	FGF23	Klotho	Otros
------	-------------------	-------------------------	--	------	-----------	-------	--------	-------

- Mejor correlación con lesiones histológicas del HPTS (actividad osteoblástica).
- Buen marcador de la enfermedad ósea subyacente.

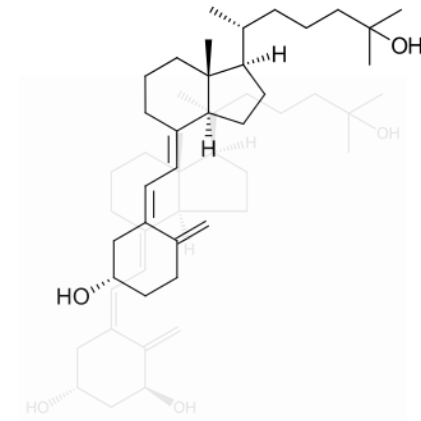
DIÁLISIS {

 - PTHi > 450-500 pg/mL = Enfermedad ósea de alto remodelado
 - PTHi < 100-120 pg/mL = Enfermedad ósea de bajo remodelado
- Niveles relativamente más altos o más bajos se correlacionan con mayor mortalidad, especialmente cardiovascular.
- Los valores deben ser considerados de forma relativa al tratamiento.

Ca/P	PTH	Calcidiol <u>25(OH)VitD</u>	Calcitriol 1,25(OH) ₂ VitD	FAIc	Ca/P-uria	FGF23	Klotho	Otros
------	-----	---------------------------------------	--	------	-----------	-------	--------	-------

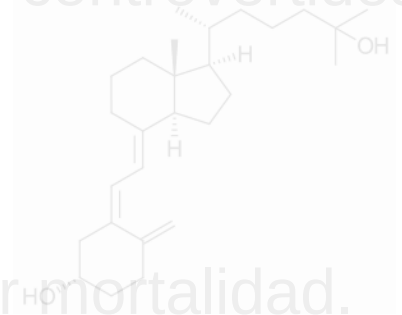
- Los niveles óptimos e insuficientes siguen siendo controvertidos.
- Suplemento nutricional si < 20 ng/mL.
- Objetivo en pacientes con ERC: 20 – 50 ng/mL.
- Valores bajos de calcidiol se asocian a una mayor mortalidad.

- No existe evidencia de que su determinación seriada sea útil para el control del paciente con ERC.

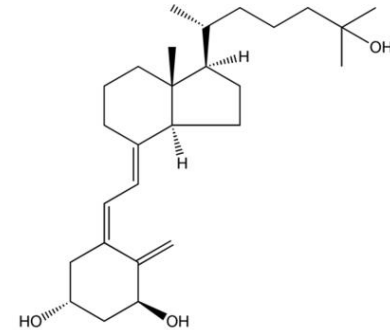


Ca/P	PTH	Calcidiol 25(OH)VitD	Calcitriol <u>1,25(OH)₂VitD</u>	FAIc	Ca/P-uria	FGF 23	Klotho	Otros
------	-----	-------------------------	--	------	-----------	-----------	--------	-------

- Los niveles óptimos e insuficientes siguen siendo controvertidos.
- Suplemento nutricional si < 20 ng/mL.
- Objetivo en pacientes con ERC: 20 – 50 ng/mL.
- Valores bajos de calcidiol se asocian a una mayor mortalidad.



- No existe evidencia de que su determinación seriada sea útil para el control del paciente con ERC.



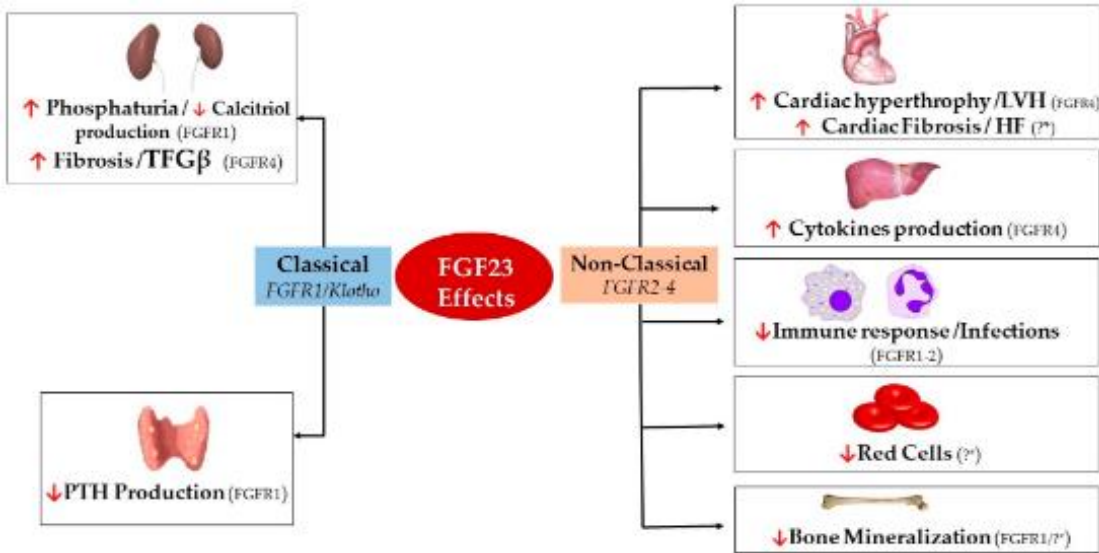
Ca/P	PTH	Calcidiol 25(OH)VitD	Calcitriol 1,25(OH) ₂ VitD	<u>FAlc</u>	Ca/P-uria	FGF23	Klotho	Otros
------	-----	-------------------------	--	--------------------	-----------	-------	--------	-------

- La medición de la FAlc junto con la PTH es el parámetro que mejor se relaciona con la tasa de recambio óseo en la ERC.
- La actividad elevada de la FAlc descende el pirofosfato sérico, importante inhibidor de la calcificación vascular.
La hemodiálisis potencia este efecto.
- La FAlc y el pirofosfato son una potencial diana de tratamiento para el complejo CKD-MBD.

Ca/P	PTH	Calcidiol 25(OH)VitD	Calcitriol 1,25(OH) ₂ VitD	FAIc	<u>Ca/P-uria</u>	FGF23	Klotho	Otros
------	-----	-------------------------	--	------	------------------	-------	--------	-------

- A lo largo de la enfermedad renal se puede producir una disminución de la capacidad excretora de Ca o P.
- Determinación seriadas ——— monitorizar la potencial sobrecarga de Ca.
- Cuanto mayor sea la carga de fósforo en relación al FG, la **fracción de excreción** aumentará, debido a la acción de **fosfatoninas** (FGF-23, FGF-7...) y **PTH**, que regulan la excreción renal de P mediante la modulación de la expresión de **transportadores Na-P** en el túbulo proximal.
- Límite máximo de la fracción de excreción / reducción del FG = **balance positivo de P**.
- Pacientes con ERC avanzada presentan una mayor concentración de fosfato sérico. Una excreción urinaria de P > 40 mg por cada mL/min/1,73m² de FG es un buen determinante de hiperfosfatemia (ej: 800 mg en pacientes con 20mL/min/1,73m² de FG).
- FG < 25 mL/min/1,73m² ---- P < 800 mg/día // FG < 15 mL/min/1,73m² ---- < 600 mg/día.
- La cantidad total de P ingerida NO se correlaciona siempre bien con la fosfaturia diaria, debido a la diferente biodisponibilidad de las diferentes fuentes de P.

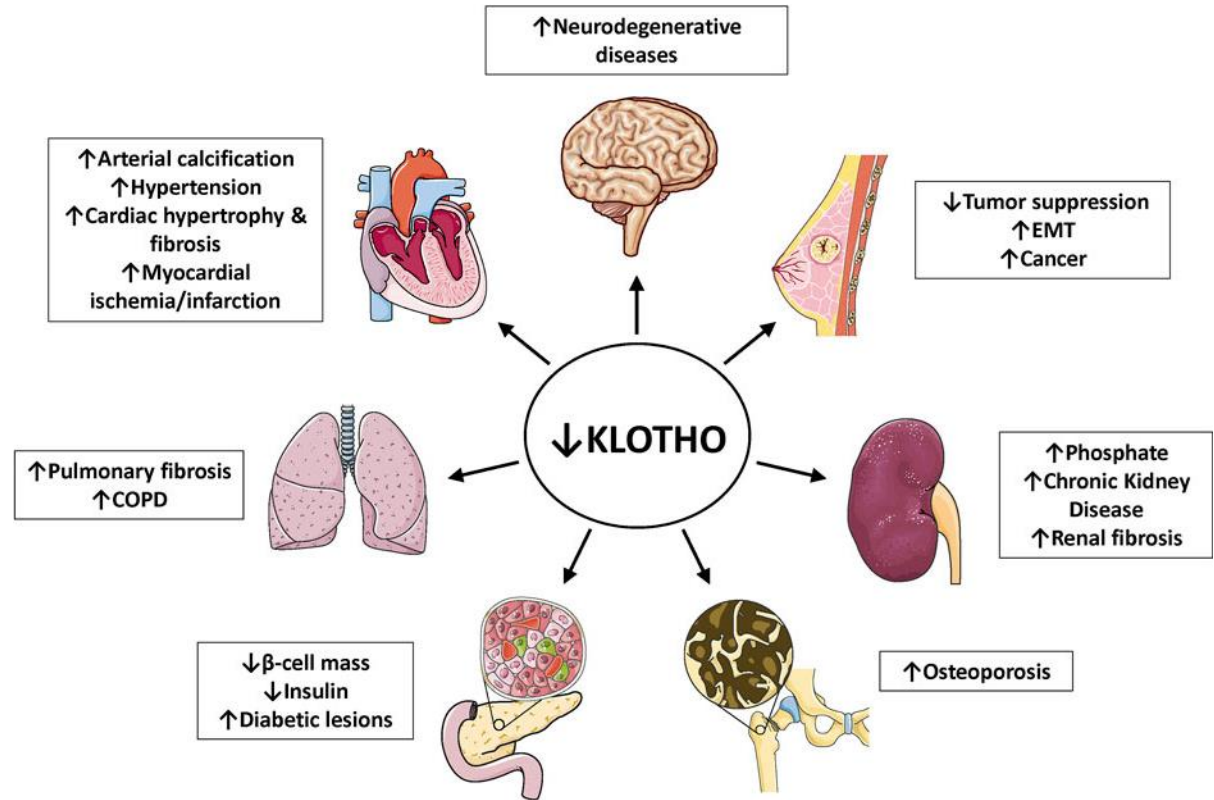
Ca/P	PTH	Calcidiol 25(OH)VitD	Calcitriol 1,25(OH) ₂ VitD	FAlc	Ca/P-uria	<u>FGF23</u>	Klotho	Otros
------	-----	-------------------------	--	------	-----------	---------------------	--------	-------



- Importante mediador en la fisiología del HPTS.
- Se asocia a la supervivencia de pacientes con ERC.
- Marcador precoz de sobrecarga de fósforo.
- Pronóstico del tratamiento del paciente con HPTS.
- Sin embargo, su medición en el ámbito clínico aún no está recomendada y se limita al diagnóstico diferencial de algunas patologías poco comunes.
- Se están estudiando nuevas fuentes o reguladores de esta fosfatonina, así como sus acciones más allá del sistema cardiovascular.

Ca/P	PTH	Calcidiol 25(OH)VitD	Calcitriol 1,25(OH) ₂ VitD	FAlc	Ca/P-uria	FGF23	<u>Klotho</u>	Otros
------	-----	-------------------------	--	------	-----------	-------	---------------	-------

- Correceptor del FGF-23.
- No existe un método de medición estandarizado.
- Por el momento sólo tiene interés en investigación.



Ca/P	PTH	Calcidiol 25(OH)VitD	Calcitriol 1,25(OH) ₂ VitD	FAlc	Ca/P- uria	FGF23	Klotho	<u>Otros</u>
------	-----	-------------------------	--	------	---------------	-------	--------	--------------

- Osteocalcina, piridolinas libres en suero, propéptidos o el telopéptido C-terminal del colágeno muestran buena correlación con la histología ósea, pero no mejoran el poder predictivo de la PTH y/o FAlc y, por tanto, su uso sistemático no está justificado.

Periodicidad de estudios bioquímicos			
Parámetro	Estadio 3-4	Estadio 5-5D	Trasplante renal
Ca / P	Cada revisión	Cada 1-2 meses	Cada revisión
PTH	Cada 6-12 meses (depende de valores)	Cada 2-3 meses	Cada 6-12 meses (depende de valores)
Fosfatasas alcalinas	Con cada determinación de PTH	Con cada determinación de PTH	Con cada determinación de PTH
Calcidiol	Cada 6-12 meses	Cada 6-12 meses	Cada 6-12 meses
Mg	Cada 6-12 meses	Cada 6-12 meses	Cada 6-12 meses

VALORES BIOQUÍMICOS RECOMENDADOS

Valores bioquímicos recomendados ^a			
Parámetro	Estadio 3-4	Estadio 5-5D	Trasplante renal
Ca mg/dL	8,4-9,5	< 9,5 ^b Aceptable hasta 8*	< 9,5 ^b Aceptable hasta 8
P mg/dL	2,5-4,5 ^c	2,5-4,5 ^c Tolerancia hasta 5	2,5-4,5 ^c
PTH pg/mL	70-110 ^d	150-(300)-450	
Calcidiol ng/mL	20-40	2x-5x-7x 20 - 40	20-40
Mg mg/dL	1,8-3	1,8-3	1,8-3
^a Valorar tendencias. ^b Evitar hipercalcemia. ^c Con medidas razonables y manteniendo nutrición adecuada. ^d No normalizar completamente con fármacos antiparatiroides (resistencia a la PTH).			

- No existen evidencias claras para aconsejar unos valores bioquímicos determinados.

- Los niveles de Ca y P se asocian con la mortalidad de los pacientes, mantener su concentración en el rango de normalidad.

- Los niveles de P se deben descender hacia la normalidad siempre que las medidas para ello sean razonables.

- Se considera que **un aumento moderado de la PTH es necesario, como mecanismo adaptativo**, para mantener una tasa de remodelado óseo normal (además de su efecto fosfatúrico y estímulo de la 1- α -hidroxilasa) ante la presencia de resistencia a su acción en la ERC.

- Los objetivos terapéuticos de las alteraciones del metabolismo óseo mineral deben adecuarse a las **características de cada paciente**, sin que se deba perseguir únicamente alcanzar determinadas concentraciones plasmáticas.

- Los tratamientos deben basarse en **determinaciones seriadas** de Ca, P y PTH (además de FAlc y calcidiol) en su conjunto y **valorando tendencias**.

- La hipocalcemia inducida por calcimiméticos en el **estadio 5D** podría resultar beneficiosa ("**evitar hipercalcemia**").

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

<u>Dieta</u>	Calcidiol	Calcio	Capt. P	Met. VitD	Calcimiméticos	Paratiroidectomía	Antirresortivos
---------------------	-----------	--------	---------	-----------	----------------	-------------------	-----------------

- La absorción digestiva va a ser uno de los principales factores determinantes de los niveles de P en sangre.

- La cantidad de P en la dieta se relaciona directamente con la cantidad de proteínas. La restricción de P muchas veces se asocia a un descenso en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. **El riesgo de malnutrición puede superar a los beneficios derivados de una menor carga de P.**

- Los cocientes **fósforo/creatinina** o **fósforo/NUU** son el mejor método de medida.

Fósforo vegetal: absorción 10-30%



Fósforo animal: absorción 40-60%



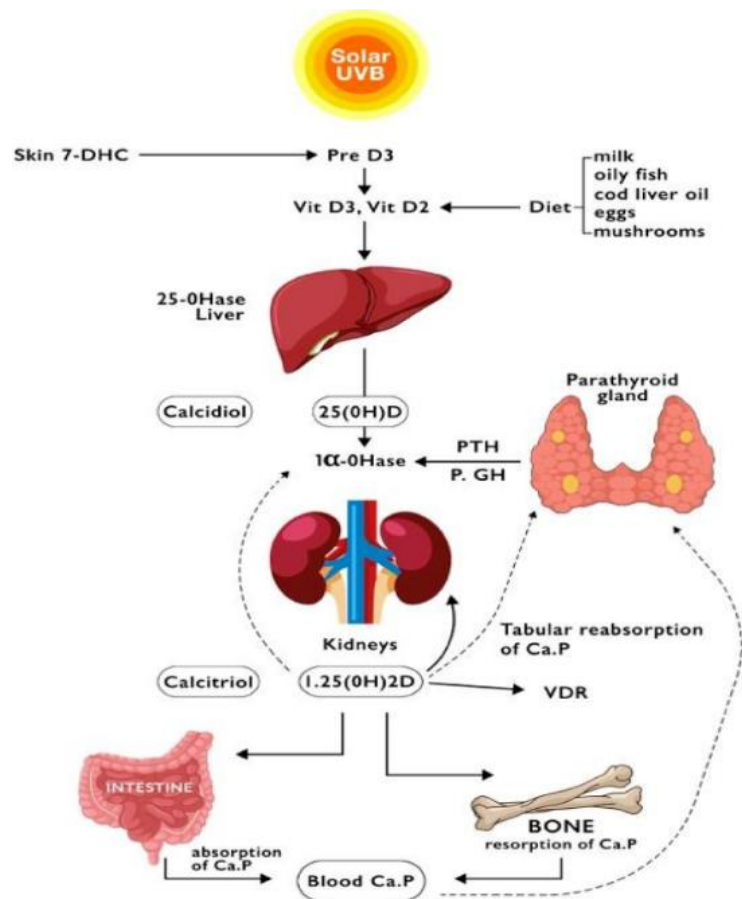
Fósforo inorgánico: absorción 100%
"Fósforo oculto"
Aditivos



ADITIVOS QUE CONTIENEN FÓSFORO
E 322
E338 , E339, E340, E341, E343
E442
E450 ,E451,E452
E541
E626 al E635

Clin J Am Soc Nephrol 5: 519–530, 2010

Dieta	<u>Calcidiol</u>	Calcio	Capt. P	Met. VitD	Calcimiméticos	Paratiroidectomía	Antirresortivos
-------	-------------------------	--------	---------	-----------	----------------	-------------------	-----------------



- Sustrato para la producción de calcitriol.

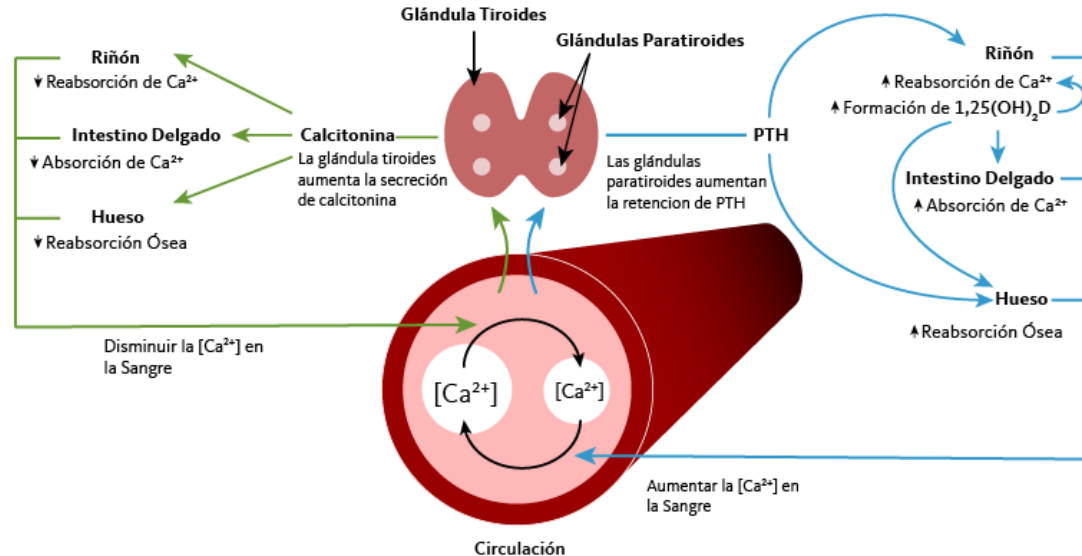
- Su déficit agrava el HPTS.

- La repleción de vit D es especialmente importante en caso de tratamiento para la osteoporosis en pacientes con ERC, al aumentar la eficacia de éste y evitar efectos secundarios indeseados como la hipocalcemia (denosumab).

- A pesar de todo, no existe acuerdo total en la necesidad de suplementación con vit D nativa en población general y pacientes con ERC, así como en los niveles objetivo.

Dieta	Calcidiol	<u>Calcio</u>	Capt. P	Met. VitD	Calcimiméticos	Paratiroidectomía	Antirresortivos
-------	-----------	----------------------	---------	-----------	----------------	-------------------	-----------------

- Es imprescindible un aporte suficiente de Ca para reducir la estimulación de la PTH.
- Los pacientes con ERC presentan una disminución de la excreción urinaria de Ca, por lo que al menos hay que evitar aportes superiores a los recomendados en la población general.



Dieta	Calcidiol	Calcio	<u>Capt. P</u>	Met. VitD	Calcimiméticos	Paratiroidectomía	Antirresortivos
-------	-----------	--------	-----------------------	-----------	----------------	-------------------	-----------------

- El tratamiento para disminuir el P debe basarse en aumentos persistentes o progresivos de la fosfatemia. **No está justificado su uso preventivo.**

Sevelámero

Carbonato de lantano

Acetato Ca + Carbonato Mg

No contiene Ca ni Al Se une al P a nivel intestinal e impide su absorción (-) calcificaciones coronarias y aórticas Mejora el perfil inflamatorio	No contiene Ca ni Al No tiene efectos 2º relevantes (-) calcificación vascular Mejora la supervivencia en comparación con captadores cálcicos	Diálisis (hipomagnesemia) Aporte de Ca y niveles de PTH El Mg podría la toxicidad del P Restringir si hipercalcemia, EOA y/o niveles de PTH persistentemente bajos
--	--	---

- No hay captor de primera elección ————— Características del paciente.
- Permiten dieta más liberal.
- Captadores de P con aluminio se deben evitar. De ser necesario: corto periodo de tiempo, controlar Al sérico.

Dieta	Calcidiol	Calcio	Capt. P	<u>Met. VitD</u>	Calcimiméticos	Paratiroidectomía	Antirresortivos
-------	-----------	--------	---------	------------------	----------------	-------------------	-----------------

- Calcitriol, paricalcitol.

- Indicados cuando la PTH aumenta de modo progresivo y persistente a pesar de la corrección de factores modificables (hiperfosfatemia, ingesta de P, hipocalcemia, déficit de vit D).

- Su uso se asocia no sólo al control del HPTS, sino también a otros efectos pleiotrópicos como la disminución de la proteinuria en pacientes diabéticos.

- **No es aconsejable la normalización completa de los niveles de PTH en la ERC, dada la presencia de hiporrespuesta o resistencia a su acción.**
Un discreto aumento de su concentración sérica puede tener acciones beneficiosas al aumentar la fosfaturia, la síntesis de calcitriol o normalizar la tasa de formación ósea.

Dieta	Calcidiol	Calcio	Capt. P	Met. VitD	<u>Calcimiméticos</u>	Paratiroidectomía	Antirresortivos
-------	-----------	--------	---------	-----------	-----------------------	-------------------	-----------------

- **Cinacalcet**: se une al RSCa de la glándula paratiroidea y lo modifica alostéricamente, aumentando su sensibilidad a las acciones del Ca extracelular.
- **Etelcalcetida**: péptido sintético que activa el RSCa, incluso en ausencia de Ca.
- Reducen los valores de PTH, calcemia, fosfatemia y FGF-23. Atenúan la progresión de la calcificación vascular y valvular.

	Calcio	Fosforo	PTH	FGF23
Calcitriol	↑↑	↑↑	↓	↑
Paricalcitol	↑	↑	↓	↑
Cinacalcet	↓	↓	↓	↓
Etelcalcetida	↓↓	↓	↓↓	↓↓

Dieta	Calcidiol	Calcio	Capt. P	Met. VitD	Calcimiméticos	<u>Paratiroidectomía</u>	Antirresortivos
-------	-----------	--------	---------	-----------	----------------	--------------------------	-----------------

- Considerar si no se consigue controlar la PTH con las medidas anteriores.

- **Síndrome del hueso hambriento** (> 25%)

- Indicaciones:

- Hiperparatiroidismo secundario severo > 6 meses.
- Hiperparatiroidismo terciario resistente a tratamiento.
- Hiperfosfatemia severa.
- Hiperparatiroidismo primario (hipercalcemia con PTH no suprimida).
- Calcifilaxis y PTH > 500 pg/mL.
- Complicaciones asociadas al HPTS (ruptura tendinosa, dolor óseo severo y anemia refractaria).

Ca, P y Mg

FAlc

Mayor riesgo < 45 años

Bisfosfonatos previo a paratiroidectomía
podrían minimizar su severidad



Dieta	Calcidiol	Calcio	Capt. P	Met. VitD	Calcimiméticos	Paratiroidectomía	<u>Antirresortivos</u>
-------	-----------	--------	---------	-----------	----------------	-------------------	------------------------

- **Bisfosfonatos**: mejoran la densidad mineral ósea (DMO) y disminuyen el riesgo de fractura. Casos de necrosis tubular, nefritis intersticial y glomerulosclerosis con administración iv, no si administración oral. Beneficio > riesgo.
- **Denosumab**: Ac monoclonal humanizado frente al receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL). Inhibe proliferación y activación de osteoclastos, disminuye resorción ósea, aumenta DMO y reduce riesgo fractura. No se elimina por el riñón, no existe restricción si disminuye el FG. Puede ocasionar hipocalcemia severa en pacientes con ERC, empeoramiento del HPTS y pérdida ósea de rebote tras su suspensión.
- **Teriparatida**: fragmento de la PTH humana. Interactúa con el receptor tipo 1 de la PTH, localizado principalmente en los osteoblastos y en las células de los túbulos renales. La terapia intermitente con teriparatida incrementa el número de osteoblastos y la consiguiente formación de hueso.

TRATAMIENTO

Estadíos 1 y 2 ————— Prevención

Estadio 3

Dieta baja proteínas (0.8 g/Kg peso/día): de origen vegetal balanceadas

25D3 si se requiere

Metabolitos activos vit. D

Calcitriol 0.25 mcg / 48 h*

Alfacalcidol 0.50 mcg / 48 h*

Paricalcitol 1 mcg / 48 h*

* Suelen ser frecuentes y aceptables las dosificaciones 2-3 veces/semana

Estadio 4-5

Dieta baja proteínas (0.8 g/Kg peso/día): de origen vegetal balanceadas

25D3 si se requiere

Captore de fósforo

Cálcicos (< 1 g/día)

Carb Sevelamer / Carb. Lantano

Oxihidróxido sucroférico

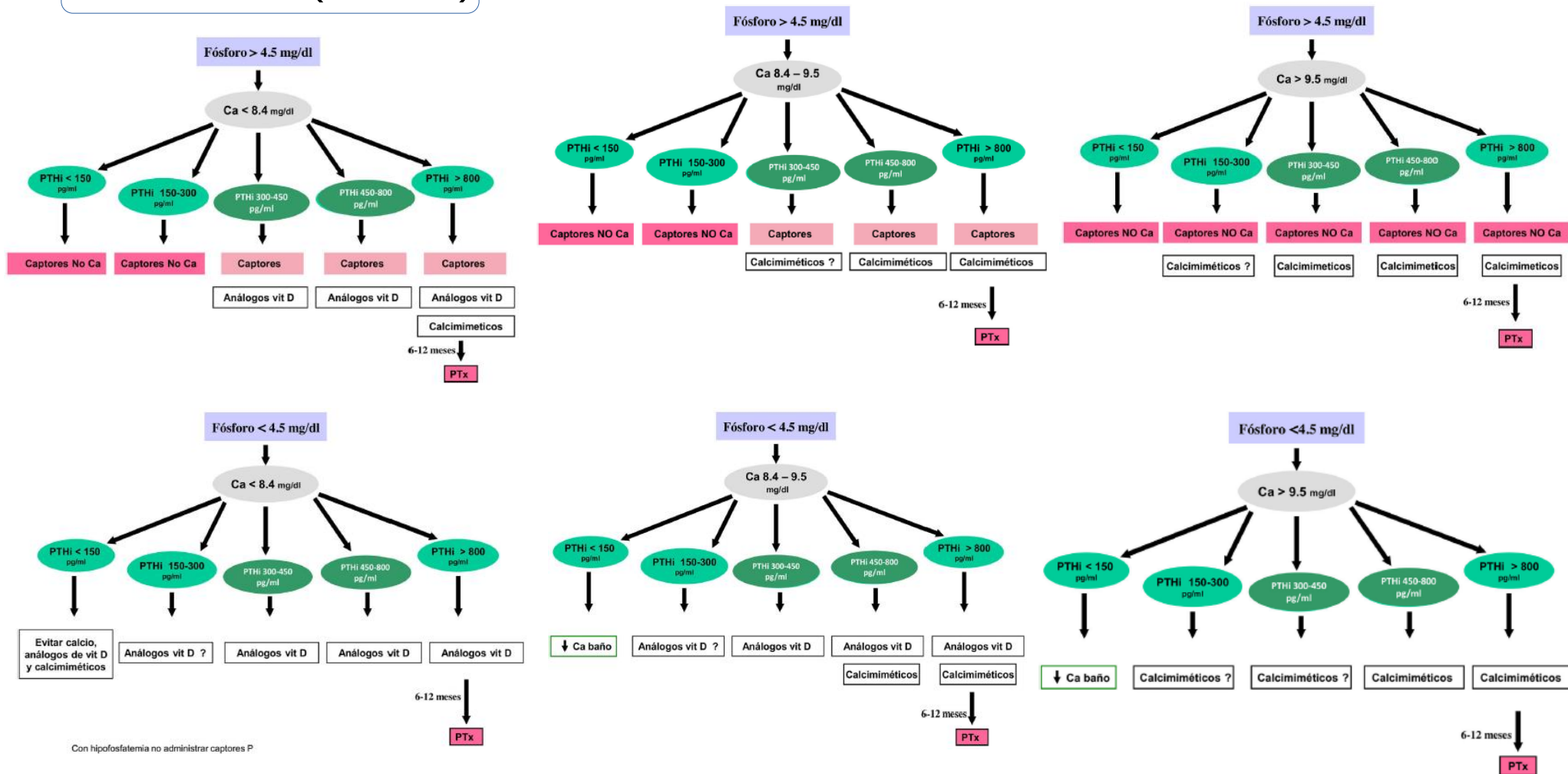
Metabolitos activos vit. D

Calcitriol 0.25 mcg / 24-48 h

Alfacalcidol 0,50 mcg / 24-48 h

Paricalcitol 1-2 mcg / 24-48 h

Estadio 5D (diálisis)



Estadio 5T (trasplante renal)

Hiperparatiroidismo persistente

FGF-23 |
Vit D |

Pérdida de masa ósea / fracturas

Inmunosupresores

Minimizar corticosteroides

Suplementos Vit D y Ca

Bisfosfonatos

Denosumab

Hormona paratiroidea

Hipercalcemia

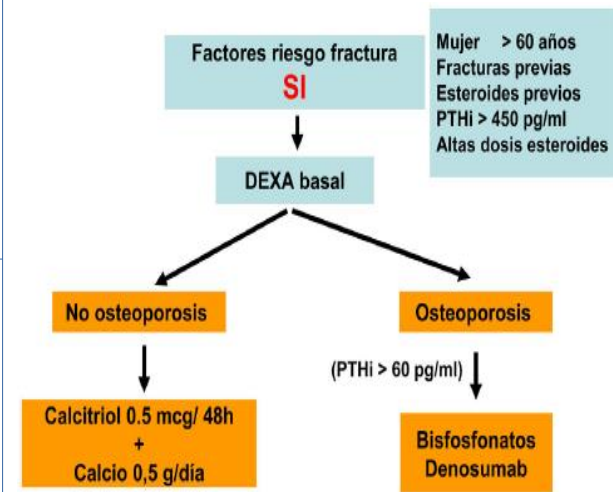
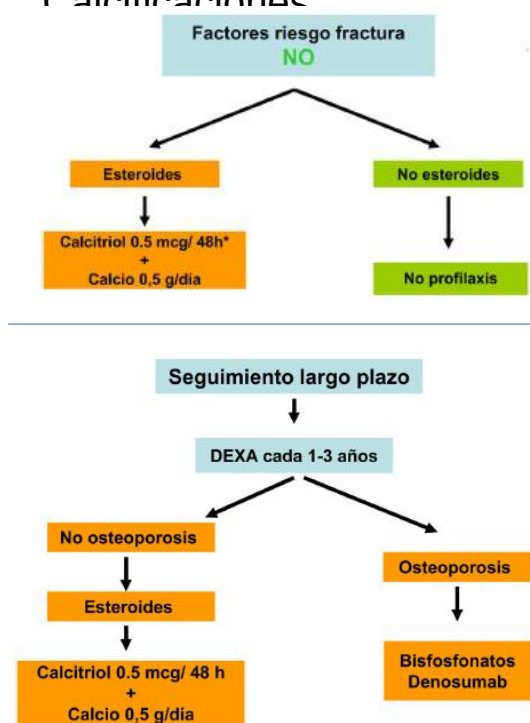
Hipofosfatemia

Deteriorio función renal

Calcificaciones

Paratiroidectomía

Calcimiméticos (cinacalcet)



CASO CLÍNICO

- Varón 34 años, ERC 3b
- Creatinina: 2,7 mg/dL
- FG: 38 mL/min
- Proteinuria: 4323 mg/día
- Mal cumplimiento dietético
- Se observa un HPTS a retención de P
- Eje “hueso-riñón”, FGF-23
- Se prescribe captor de fósforo

El incremento de FGF-23 es un marcador precoz de retención de fosfato en la ERC. Su monitorización puede orientar el tratamiento y el seguimiento de la adherencia al mismo.

Magnitud	1ª visita	2º año seguimiento	Rango referencia
calcio	9,5 mg/dL (SI: 2,37 mmol/L)	9,0 mg/dL (SI: 2,25 mmol/L)	8,5-10 mg/dL (SI: 2,1-2,5 mmol/L)
fosfato	4,3 mg/dL (SI: 1,40 mmol/L)	4,6 mg/dL (SI: 1,49 mmol/L)	2,5-4,5 mg/dL (SI: 0,81-1,45 mmol/L)
PTH intacta	43pg/mL (SI: 43 pmol/L)	225 pg/mL (SI: 225 pmol/L)	35-70 pg/mL (SI: 35-70 pmol/L)
Calcidiol	22ng/mL (SI: 55nmol/L)	24 ng/mL (SI: 60 nmol/L)	> 30 ng/mL (SI: >75 nmol/L)
FGF23 C-term	—	311,7 Ru/mL	33-96 Ru/mL

Magnitud	1º control (con captor cálcico)	2º control (con captor no cálcico)	3º control (aumento dosis lantano)	Rango de referencia
calcio	9,3 mg/dL (2,32 mmol/L)	9,0 mg/dL (2,25 mmol/L)	9,1 mg/dL (2,27 mmol/L)	8,5-10 mg/dL (2,1-2,5 mmol/L)
fosfato	4,3 mg/dL (1,39 mmol/L)	3,9 mg/dL (1,26 mmol/L)	3,8 mg/dL (1,23 mmol/L)	2,5-4,5 mg/dL (0,81-1,45mmol/L)
PTH intacta	172 pg/mL (172 pmol/L)	127 pg/mL (127 pmol/L)	87 pg/mL (87 pmol/L)	35-70 pg/mL (35-70 pmol/L)
Calcidiol	23 ng/mL (57,5 nmol/L)	26 ng/mL (65 nmol/L)	28 ng/mL (70 nmol/L)	> 30 ng/mL (>75 nmol/L)
FGF23 C-term	289,8 Ru/mL —	179,7 Ru/mL —	117,8 Ru/mL —	33-96 Ru/mL —

CONCLUSIONES

- La ERC es un problema de salud pública con una prevalencia cada vez mayor.
- La ERC aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad.
- La prevalencia en pacientes hipertensos y diabéticos es muy alta.
- Es imprescindible entender la fisiología de las hormonas responsables de preservar la salud ósea, así como de participar en la homeostasis de Ca y P.
- Las alteraciones del metabolismo óseo-mineral ocurren de forma paralela y progresiva a la ERC.
- Las calcificaciones vasculares son un fenómeno secundario y tardío, relacionado con eventos cardiovasculares e incremento de la mortalidad.
- Se deben establecer marcadores precoces en el diagnóstico de la ERC para mayor prevención y tratamiento.
- La tendencia es individualizar el tratamiento a cada paciente.

THANK YOU!

