

2. Revisión sobre metabolismo mineral-óseo en enfermedad renal crónica

REVIEW ON MINERAL-BONE METABOLISM IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Elena Hernández García

Licenciada en Medicina por la Universidad de Granada.

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) consiste en un importante problema de salud pública con un alcance mundial. Los trastornos en la mineralización y el metabolismo del hueso están asociados a esta enfermedad. Ambos causan morbilidad y deterioro en la calidad de vida de los pacientes afectados por enfermedad renal. Dichas alteraciones generan patrones clínicos y radiológicos característicos, así como diferentes alteraciones en el hueso.

El hueso es la fuente principal de fósforo y calcio del organismo que, junto con los riñones, son los principales responsables de la regulación del metabolismo mineral y óseo. Como consecuencia de la fuerte interrelación entre ambos, ante el desarrollo de un fallo renal crónico se producen gran cantidad de manifestaciones en el sistema óseo.

Históricamente, los trastornos de mineralización y metabolismo óseo asociados a la ERC y sus diferentes manifestaciones se categorizaban en un mismo concepto llamado Osteodistrofia Renal (ODR), que incluye alteración de la estructura y composición del hueso. No obstante, resulta importante diferenciar que pueden existir alteraciones iónicas de calcio y fósforo sin una directa expresión en el hueso, así como también puede haber calcificaciones de estructuras extraesqueléticas sin alteración propia del esqueleto.

En el presente artículo se revisan y actualizan conceptos relacionados con trastornos de la mineralización y metabolismo óseos, asociados a la presencia de ERC, mostrando sus distintas manifestaciones en el hueso y organismo humano, así como el estado actual de dicha cuestión.

Palabras clave: Metabolismo mineral-óseo, alteraciones del calcio, osteodistrofia, calcificaciones, prevención, tratamiento.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a major global public health problem. Disorders in mineralization and bone metabolism are associated with this disease. Both cause morbidity and deterioration in the quality of life of patients affected by kidney disease. These alterations generate characteristic clinical and radiological patterns, as well as different alterations in the bone.

Bone is the main source of phosphorus and calcium in the body which, together with the kidneys, are mainly responsible for the regulation of mineral and bone metabolism. As a result of the strong interrelationship between the two, in the face of the development of chronic renal failure there are many manifestations in the bone system.

Historically, the mineralization and bone metabolism disorders associated with CKD and its different manifestations were categorized in the same concept called Renal Osteodystrophy (ODR), which includes alteration of bone structure and composition. However, it is important to differentiate that there can be ionic alterations of calcium and phosphorus without a direct expression in the bone, as well as there can be calcifications of extra-skeletal structures without alteration proper to the skeleton.

This article reviews and updates concepts related to disorders of bone mineralization and metabolism, associated with the presence of CKD, showing its different manifestations in the bone and human organism, as well as the current state of that issue.

Keywords: Mineral-bone metabolism, calcium alterations, osteodystrophy, calcifications, prevention, treatment.

INTRODUCCIÓN

La asociación inicial que se encuentra a lo largo de la historia entre enfermedad renal y ósea se remonta al siglo XIX¹, donde se encontró relación entre el raquitismo y la presencia de albuminuria, ya que una excreción elevada de albúmina por la orina puede conllevar la existencia de una enfermedad renal subyacente².

En ese momento no se conocían las causas de enfermedad renal crónica (ERC), ni de las alteraciones óseas secundarias a ella. En un primer momento, la atención se centró en la relación observada entre ERC y raquitismo¹. El déficit de vitamina D fue responsabilizado durante años de dicha alteración, se realizaron varios estudios, por ejemplo, comparando el raquitismo en niños celíacos, donde se comprobó la escasa respuesta de los pacientes tras administrar vitamina D. Este hecho hizo dudar del papel protagonista de la vitamina D en las lesiones óseas de estos pacientes y posteriormente se demostró que su implicación en las lesiones óseas de los pacientes no era aislada si no que existían diferentes factores que progresivamente se han ido implicando en el metabolismo mi-

neral-óseo y en la enfermedad renal, convirtiéndolo en una entidad más compleja³.

En 1943, se creó el término Osteodistrofia Renal (ODR), que fue definido por primera vez por Liu como el grupo de lesiones óseas que aparecen en presencia de ERC⁴. Tradicionalmente, la totalidad de las alteraciones del metabolismo óseo asociadas a ERC se han agrupado dentro de este término², cuya clasificación se creó a partir de los hallazgos encontrados en biopsias óseas realizadas a pacientes renales^{5,6}.

El estudio de los pacientes con ERC resultaba difícil de profundizar, debido a su supervivencia escasa que no superaba los 30 o 40 años de edad. Esta situación se modificó con el inicio del tratamiento con técnicas renales sustitutivas, que aumentaron la supervivencia de los pacientes renales y la posibilidad de investigar sobre ello⁷.

Posteriormente, en los últimos años, han sido identificadas dos dianas fundamentales para las alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a ERC, las cuales son el sistema cardiovascular y el esqueleto, estrechamente relacionadas entre sí⁸.

Las terapias renales sustitutivas con diálisis aumentaron la supervivencia de los pacientes renales⁷ permitiendo que se profundizase la investigación de las comorbilidades asociadas a la ERC y se comenzaran a realizar estudios más amplios, como el realizado en 1967 donde destacó como hallazgo radiológico principal una gran presencia de calcificaciones vasculares en paciente tratados con hemodiálisis, es decir, al aumentar la supervivencia del paciente con enfermedad renal crónica, se revelaron las calcificaciones así como un aumento de mortalidad asociado a dichas calcificaciones⁹. Como consecuencia, las causas y el posible tratamiento de las calcificaciones se convirtieron en un importante objeto de estudio.

En la actualidad, la ERC cada vez ha adquirido una mayor relevancia. En el estudio EPIRCE con un seguimiento de cuatro años, se describe la prevalencia en España de ERC en un 9.1% en mayores de 18 años y 21.4% en mayores de 65¹⁰. Respecto a la prevalencia mundial de ERC, los datos de un metaanálisis donde se recogieron datos de 44 países, la sitúan en un 13.4%, superior en mujeres (14.6% respecto al 12.8% en hombres)¹¹.

En un estudio más reciente, la prevalencia de ERC en España se situó en torno al 15%, un número más elevado de los hasta ahora descritos y similar a series estadounidenses. En cuanto a la incidencia, se describe que cada año, alrededor de 6.000 personas con insuficiencia renal progresan hasta la necesidad de seguir tratamiento sustitutivo renal, cifras que van en aumento en las últimas décadas.

La ERC aumenta de forma progresiva con el envejecimiento y se describe como más prevalente en varones, sujetos de edad avanzada y sujetos con factores de riesgo cardiovascular como: diabetes, hipertensión arterial y arterioesclerosis¹².

Se demuestra como la ERC no es una entidad aislada, sino que se interrelaciona de manera muy directa con el resto de factores de riesgo cardiovascular, clásicos y no clásicos, modificables o no modificables como el sexo o la edad, aumentando de forma progresiva según el envejecimiento, y algunas enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes y la arterioesclerosis^{10,12}. Debido al alcance del problema, en los últimos años se han realizado avances muy importantes en el estudio de la enfermedad renal y las alteraciones del metabolismo mineral-óseo, su clasificación, mecanismos de producción, opciones terapéuticas y pronóstico a corto y largo plazo, que se describen a continuación.

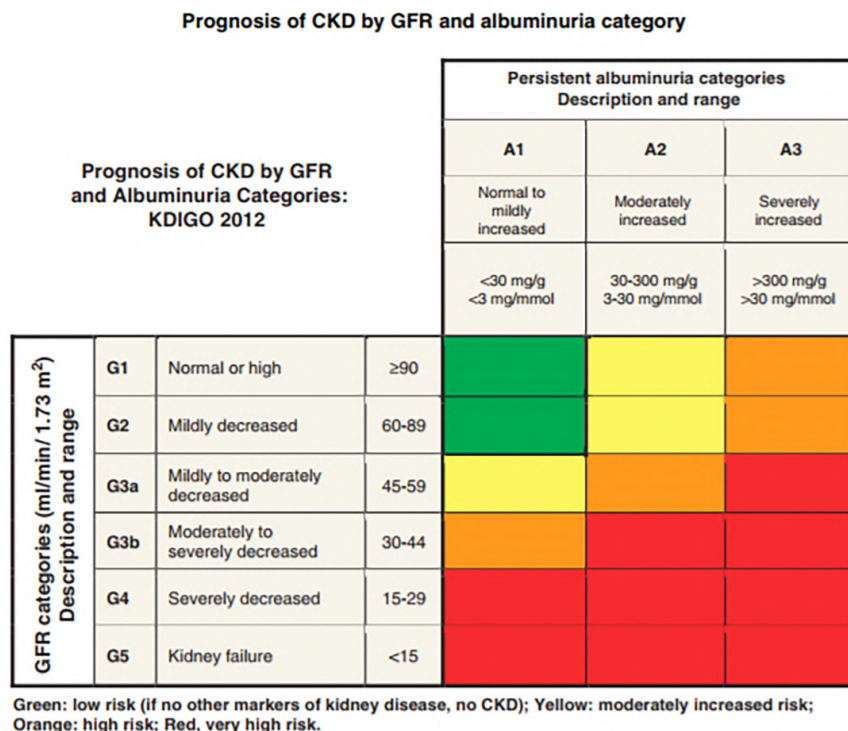


Figura 1. Estadios de enfermedad renal crónica².

ANTECEDENTES

El concepto de ERC es definido por la National Kidney Foundation y se establece una clasificación inicial que se ha modifica periódicamente siendo recogida en las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). El concepto de ERC incluye la etiología de la ERC y la existencia de albuminuria para clasificar a la ERC según su pronóstico, ya que ello determinará la posibilidad de progresión de la ERC hasta estadios más terminales².

Según estas guías, la ERC se define como “la disminución de la función renal, expresada por un Filtrado Glomerular estimado (FG), o como la presencia de daño renal de forma persistente: proteinuria, alteraciones en el sedimento o en las pruebas de imagen, durante al menos tres meses”².

Es decir, dicha definición puede referirse a daño de la estructura o de la función del riñón y debe estar mantenido en el tiempo para catalogarlo de ERC.

El FG normal se sitúa alrededor de 100ml/min, se considera ERC cuando el FG se encuentra en cifras inferiores a 60 ml/min. Dentro de la ERC, se han establecido diferentes grados que se definen según el FG y la presencia y cuantificación de albuminuria (MAB), como se describe en la figura de la página anterior². Estos estadios se traducen en el pronóstico de la ERC.

En cuanto a la asociación entre la ERC y los trastornos de la mineralización y metabolismo óseo, se han englobado clásicamente bajo el concepto Osteodistrofia Renal (ODR), que implicaba alteración de la composición y estructura del hueso⁵.

Sin embargo, resulta importante diferenciar que pueden existir alteraciones bioquímicas del fósforo y el calcio sin una expresión directa en el hueso, como también puede haber calcificaciones de estructuras extraesqueléticas sin una alteración morfológica propia del esqueleto.

Dicha clasificación, fue modificada tras la Conferencia de Controversias de ODR e incorporado en las guías KDIGO², donde el concepto ODR queda relegado únicamente para definir alteraciones de morfología ósea en la ERC, pudiendo existir alteraciones bioquímicas sin una expresión directa en el hueso⁵, así como calcificaciones extraesqueléticas sin una alteración morfológica del esqueleto, las cuales se incluyen en la clasificación que se describe a continuación.

a) Clasificación de las alteraciones del metabolismo mineral- óseo

Como consecuencia de la presencia de Enfermedad renal crónica puede producirse un profundo trastorno a nivel del metabolismo mineral y óseo donde se pueden encontrar alteraciones bioquímicas, a nivel de esqueleto y extra-esqueléticas en los pacientes con ERC, que quedan englobadas bajo el concepto “Alteraciones del Metabolismo Mineral y Óseo asociadas a Enfermedad Renal Crónica”².

Se define como una entidad multifactorial y progresiva que se produce por uno de los siguientes procesos, o la combinación de varios de ellos. La clasificación establecida es la siguiente²:

1. Alteraciones del calcio, fósforo, FGF23 (Fibroblast Growth Factor), hormona paratiroidea (PTH) y Vitamina D. Sin presencia de manifestaciones radiológicas.
2. Anomalías en el volumen, remodelado, crecimiento, mineralización, o fragilidad del esqueleto. El término Osteodistrofia Renal (ODR) hace referencia a este punto.
3. Calcificaciones, vasculares u otros tejidos.
4. Diferentes procesos relacionados con la edad como la enfermedad arteriosclerótica o la fragilidad ósea. Este apartado no está asociado con la ERC directamente, pero dichos procesos cohabitan estrechamente con ella, modificando el diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

La importancia de estos procesos se encuentra en su traducción y relevancia que presentan en los pacientes¹³. Diferentes estudios, que se desarrollarán a lo largo de esta revisión, han demostrado que los trastornos del metabolismo mineral están asociados con la mortalidad y la morbilidad de forma independiente, incluyendo: enfermedad cardiovascular, fracturas óseas, disminución de la calidad de vida y aumento de la morbimortalidad de estos pacientes¹⁴.

1. Alteraciones del calcio, fósforo, FGF 23, PTH y vitamina D.

El riñón es un órgano fundamental para la depuración de las sustancias tóxicas del organismo, entre ellos la urea o el fósforo. Además, posee otras funciones ya que se trata de un órgano endocrino, que produce hormonas como la eritropoyetina o la vitamina D. Tiene un papel crucial en la regulación del volumen corporal, así como de la presión arterial, entre otras funciones¹⁵.

Las anormalidades bioquímicas que medibles en un laboratorio ocurren de forma paralela y progresiva al deterioro del filtrado glomerular en la enfermedad renal crónica. Por ejemplo, los niveles en sangre de fósforo, calcio, vitamina D, FGF 23 o PTH, ayudan a comprender y seguir muy de cerca la evolución de la enfermedad renal.

Por ello, su alteración en la ERC puede provocar múltiples patologías secundarias asociadas. A continuación, se describen las anormalidades bioquímicas que se producen y su relación con el metabolismo mineral y óseo (calcio, fósforo, FGF 23, vitamina D o PTH), que ocurren de forma progresiva y paralela al deterioro del filtrado glomerular en la ERC¹⁶.

1. Disminución en la excreción de fósforo

El fósforo resulta un anión crucial en el metabolismo y la estructura de las células. Regula múltiples procesos enzimáticos y es un elemento esencial para los ácidos nucleicos y membranas fosfolípídicas. La hidroxiapatita es la forma en la que se encuentra el 85% del fósforo total del organismo, depositado en el hueso¹⁷. Se halla presente en diferentes alimentos, como el pescado o los lácteos, por lo que una dieta equilibrada puede aportar aproximadamente 1 gramo de fósforo diario¹⁸.

La mayor parte del fósforo procedente de la dieta, aproximadamente el 50-80%, se absorbe a nivel del tracto gastrointestinal¹⁸ y posteriormente se elimina por el riñón siendo reabsorbido en el túbulo proximal.

En niveles avanzados de enfermedad renal (aproximadamente con un filtrado glomerular en torno a 20 ml/min) la excreción de fósforo urinario disminuye, aumentando los niveles sanguíneos de fósforo circulante. Dado que el aumento de fósforo en sangre aparece cuando la ERC se encuentra avanzada, se han investigado marcadores más precoces, como el aumento de FGF-23 (fibroblast growth factor-23) plasmático, que resulta un indicador de retención de fósforo mucho más precoz, así como el aumento de la fosfaturia también es un indicador más precoz⁸.

También existen otros estudios donde se ha relacionado la presencia de albuminuria con la hiperfosfatemia demostrándose que la existencia de proteinuria puede inducir una retención relativa de fósforo a través de un aumento de la reabsorción de fósforo del túbulo proximal¹⁹.

2. Disminución de la producción de vitamina D

Este proceso ocurre en estadios más tempranos de la enfermedad que el aumento sanguíneo de fósforo^{3,8}.

La vitamina D procede en un 90% de fuentes solares, se trata de una vitamina liposoluble y, su función principal consiste en facilitar la absorción de calcio actuando a nivel intestinal y renal. Sin la existencia de la vitamina D, únicamente se absorbería en torno al 10-15% de calcio y un 60% de fósforo procedentes de la dieta²⁰.

La vitamina D necesita ser metabolizada con dos procesos de hidroxilación, la primera hidroxilación se produce a nivel hepático donde se obtiene calcifediol (25-hidroxivitamina D) y, la segunda hidroxilación se produce a nivel renal, donde se obtiene la hormona activa de la vitamina D, llamada calcitriol.

En el organismo, se encuentran receptores de calcitriol localizados en más de 30 tejidos diferentes²⁰, lo cual se traduce en un abanico muy amplio de acciones asociadas a la vitamina D.

Entre sus otras funciones, además de facilitar la absorción intestinal de calcio o fósforo, participa en la formación y mineralización de hueso jugando un papel imprescindible en el remodelado óseo^{3,20}. Actúa a nivel de la glándula paratiroides, produciendo una inhibición de la producción de PTH e induce la formación de FGF23 a nivel de las células óseas, permitiendo así la regulación de los niveles sanguíneos de calcio y fósforo²¹.

A nivel renal, es capaz de inducir reabsorción tubular de calcio, así como la expresión renal de Klotho, que resulta fundamental para el funcionamiento del proceso de eliminación de fósforo mediada por el FGF23²¹.

También posee otras acciones a nivel de la inmunidad de nuestro organismo, o la secreción de diferentes hormonas como la insulina a nivel pancreático²².

Un déficit de 25-OH vitamina D ha sido asociado de forma directa con la producción y progresión de calcificaciones vasculares, por lo que la vitamina D de forma independiente, resulta un novedoso marcador de riesgo a nivel cardiovascular²¹.

3. Aumento de la producción de FGF23

El FGF23, también llamado Fosfatonina, es una proteína sintetizada por las células del hueso que desempeña un papel relevante y temprano en todo este proceso. Para ello, debe unirse a su receptor, el Fibroblasto Growth Factor Receptor 1 (FGFR1), al cual activa. Esta unión únicamente es funcional si se expresa junto con la proteína transmembrana Klotho como complejo Klotho-FGF receptor²³.

El FGF23 o fosfatonina, regula el metabolismo del fósforo y de la vitamina D. La retención de fósforo provocada en la enfermedad renal, entre otros estímulos, induce una hipersecreción de FGF 23 en el hueso desde los estadios tempranos de la enfermedad^{23,24}, con el fin de mantener los niveles de fósforo plasmático normales.

Ese aumento de producción de FGF23 producido en la ERC favorece la excreción del exceso de fósforo por la orina²⁴, además de suprimir la síntesis de vitamina D a nivel renal, provocando así una disminución de la absorción de calcio y fósforo en el intestino. Estos elementos son claves en el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario a ERC²³.

En estudios recientes se ha demostrado que el aumento de FGF23 está asociado con aumento de la mortalidad, disfunción endotelial, hipertrofia ventricular izquierda y progresión de la ERC. Diversos estudios que han evaluado FGF-23 como factor de riesgo de efectos adversos en la ERC, concluyen que elevados niveles de FGF-23 son un factor de riesgo de forma independiente para el desarrollo de enfermedad renal terminal y para la mortalidad en todo el conjunto de la enfermedad renal crónica²⁵.

El descubrimiento de Klotho ha resultado fundamental en el estudio sobre el metabolismo mineral y óseo en la ERC, dado que el descenso de Klotho puede causar resistencia a la acción del FGF23. Además, Klotho puede inhibir el proceso de formación y desarrollo de calcificación vascular e inducir eliminación de calcio por sí solo²⁶.

4. Hipocalcemia

Un aumento de la retención de fósforo y un déficit de vitamina D producen una reducción de los niveles de calcio en la sangre por diversos motivos^{25, 27}:

- Descenso en la absorción intestinal de Calcio.
- Formación de complejos Calcio-Fósforo bloqueantes del calcio.
- Resistencia a la acción de la PTH a nivel óseo.

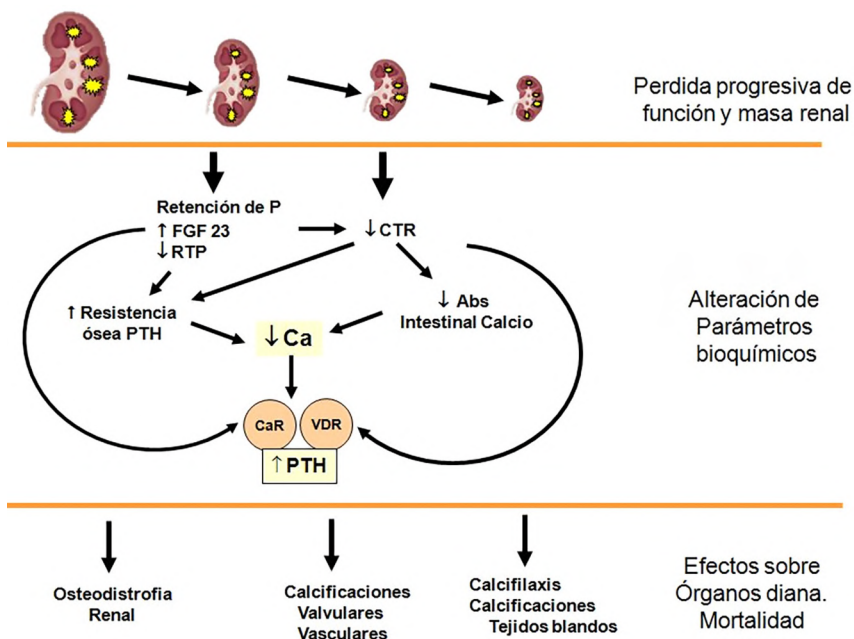


Figura 2. Evolución bioquímica según la progresión de la ERC²⁸.

5. Desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario

El déficit de vitamina D, la hiperfosforemia o la hipocalcemia, producen un aumento de la síntesis de PTH induciendo una hiperplasia de las glándulas paratiroides^{21, 25}.

La PTH es una hormona encargada de producir un aumento de los niveles sanguíneos de calcio y disminuir los niveles de fósforo con el objetivo de mantener unas concentraciones adecuadas de ambos en la sangre²⁵. El hueso es la fuente fundamental de calcio y fósforo, que posteriormente se pueden liberar en respuesta a la acción de la PTH²⁵.

Cuando el desencadenante que provoca la hiperplasia paratiroidea se mantiene de forma prolongada en el tiempo, se produce una hiperplasia nodular. En estas zonas nodulares se ha objetivado una disminución marcada de los receptores de calcio y vitamina D.

Cuando se llega a este punto, la producción de PTH por parte de las glándulas se hace autónoma provocando un hiperparatiroidismo terciario con niveles elevados de calcio y fósforo sanguíneos²⁵.

El hiperparatiroidismo moderado-severo ha sido asociado con un aumento en el riesgo relativo de mortalidad^{8, 14}. Este proceso, que finalmente lleva a la producción de las calcificaciones vasculares, queda resumido en la figura 2²⁸.

2. Osteodistrofia renal (ODR)

Esta entidad comprende el conjunto de trastornos morfológicos óseos, presentes en pacientes con ERC, según las características de la actividad metabólica del hueso⁵. La clasificación histológica se realizó a partir de biopsias óseas de pacientes renales^{5, 6}.

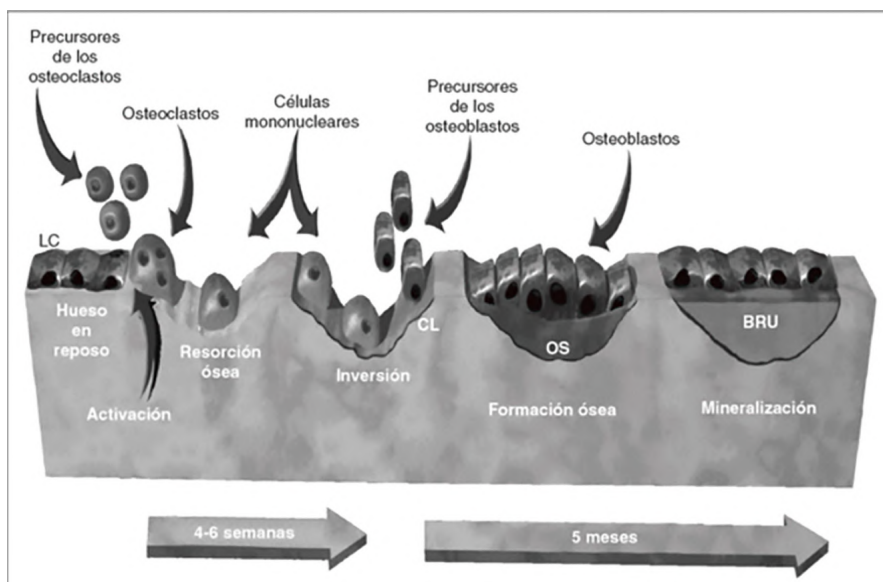


Figura 3. Remodelado óseo en condiciones normales²⁹.

- Enfermedad ósea de alto remodelado (AR): osteítis fibrosa clásica.
- Enfermedad ósea de bajo remodelado (BR): donde se distinguen dos tipos histológicos: osteomalacia y enfermedad ósea adinámica o aplásica.
- Enfermedad mixta: posee características propias de las dos previas.

Gracias a esta clasificación, que se desarrolla posteriormente, se comenzó a entender lo que ocurría en el hueso de los pacientes con ERC, comenzando la investigación sobre el remodelado óseo en la ERC.

1. Remodelado óseo normal

El remodelado óseo es la función metabólica por la que se renueva el tejido óseo²⁹. Normalmente un 15-20% de la superficie total ósea se encuentra en fase de cambio o remodelación, donde se produce un recambio o "turnover" óseo que sustituye el hueso más "viejo" propenso a lesiones por hueso nuevo con una adecuada capacidad para la resistencia mecánica²⁹.

El remodelado óseo es llevado a cabo mediante las unidades del remodelado óseo o UROs, formadas por osteoblastos, osteoclastos y precursores de ambos²⁹.

Inicialmente, se produce el reclutamiento de las UROs así como la activación de un grupo determinado de osteoclastos. En la fase de resorción, se produce un repliegue de osteoblastos lineales, quedando al descubierto una zona de superficie ósea sobre la que los osteoclastos perforan el tejido óseo más antiguo.

Posteriormente el proceso se invierte y tras el reclutamiento, los osteoblastos son activados. Finalmente, llega la fase de mineralización, en la cual se produce el depósito de cristales de hidroxiapatita que dan la forma final al hueso²⁹.

El microfragmento que se obtiene del proceso de remodelación ósea se conoce como unidad estructural ósea.

Regulación de las UROs

Se pueden encontrar diferentes factores activadores o inhibidores de la resorción del hueso, que actúan regulando a las UROs²⁹.

Factores activadores de la resorción ósea, aumentando el recambio óseo:

- PTH
- Vitamina D
- Hormona del crecimiento
- Tiroxina
- Factores mecánicos como la carga ósea.
- Otros factores como TNF, IL-6 o TGF-B.

Factores inhibidores de la resorción ósea, disminuyendo el recambio óseo:

- Estrógenos
- Calcitonina

2. Remodelado óseo en presencia de ERC

En pacientes con ERC, existen elementos clave que participan en las alteraciones características que se producen, como es la paratohormona o PTH.

En la insuficiencia renal, por diversos factores, como el exceso de fósforo, la uremia o el déficit de vitamina D se produce una resistencia ósea a la acción de la PTH, que conlleva un aumento de producción de PTH que da lugar al desarrollo de hiperparatiroidismo secundario^{21,25}.

El hiperparatiroidismo secundario se incluye en la enfermedad de alto remodelado, donde se activan un número mayor de precursores de los osteoclastos dando lugar a una mayor resorción y formación ósea⁶.

Sin embargo, en las enfermedades de bajo remodelado, el número de precursores que se activan es inferior, siendo la resorción ósea menor, con menor formación de hueso y hueso de peor calidad⁶.

Son estas diferencias en el reclutamiento de las UROs y las alteraciones que dependen del proceso de mineralización ósea, las que permiten distinguir entre enfermedad de alto y bajo remodelado óseo^{1,6}.

3. Osteodistrofia Renal: Clasificación

3.1 Sistema TMV

Esta clasificación fue publicada por las guías KDIGO con el fin de homogeneizar los criterios diagnósticos². Se clasifica en base a tres patrones histológicos como son el recambio óseo o turnover, el proceso de mineralización y el volumen del hueso^{5,30}:

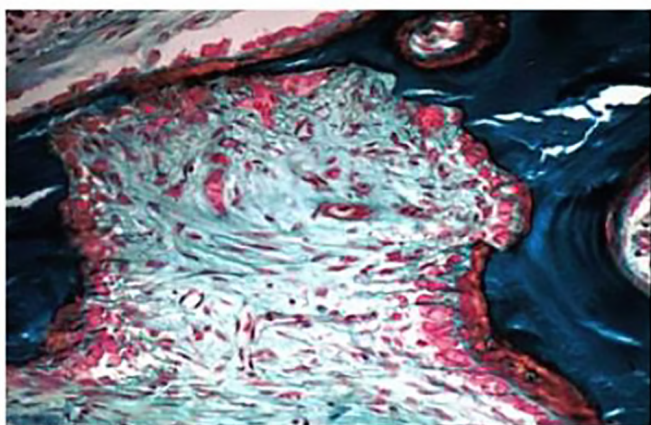
- Turnover. Hace referencia al estado del remodelado óseo, un equilibrio entre destrucción y formación de hueso.
- Mineralización. Se refiere a la eficiencia de la calcificación de colágeno durante la formación de hueso. Existen diferentes causas para un déficit de mineralización como una nutrición inadecuada, deficiencia mineral y de vitamina D, acidosis, o toxicidad producida en el hueso.
- Volumen. Cantidad de hueso por unidad de tejido. Está determinado por:
 - Factores genéticos.
 - Edad, sexo, raza.
 - Nutrición y trastornos asociados a ella.
 - Actividad neurológica, capacidad vascular, factores de crecimiento y citoquinas.
 - Estímulos mecánicos, toxicidad o efectos adversos.

3.2 Clasificación histológica

Se definen dos tipos histológicos para clasificar la ODR: alto remodelado y bajo remodelado^{1,6}.

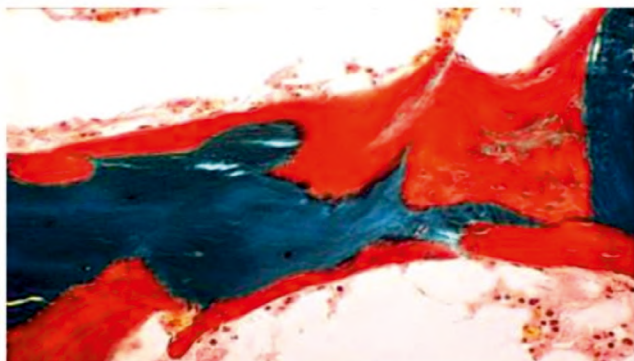
Alto remodelado

Es el tipo histológico relacionado con el hiperparatiroidismo secundario y la osteítis fibrosa clásica, que representan un espectro de anomalías con una alta activación celular^{6,30}, con un recambio medio-alto, que puede mostrar cualquier volumen óseo dependiendo de la duración de la enfermedad⁶. No presenta asociadas alteraciones en la mineralización³⁰.

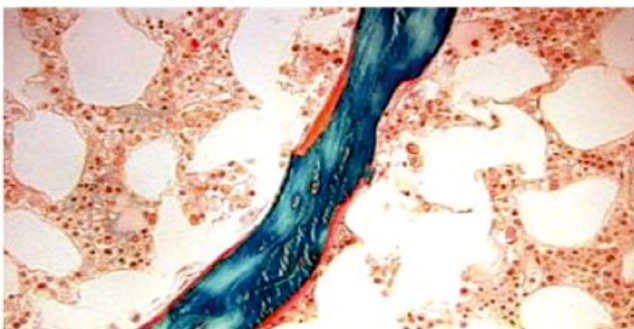


Osteítis fibrosa: actividad osteoclástica y osteoblástica con ribetes de osteoide y fibrosis peritrabecular

Figura 4. *Osteítis fibrosa*⁶.



Osteomalacia: amplios ribetes de osteoide sin actividad celular, ni fibrosis peritrabecular



Enfermedad ósea adinámica: finos ribetes de osteoide sin actividad celular, ni fibrosis peritrabecular

Figuras 5 y 6. *Osteomalacia y Enfermedad ósea adinámica*⁶.

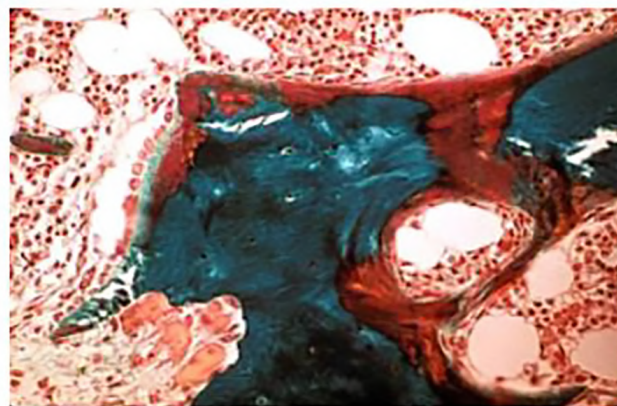
Bajo remodelado

Dentro de este apartado se encuentra la osteomalacia caracterizada por una escasa actividad celular con un déficit de mineralización⁶, y el hueso adinámico, este último asociado con escaso recambio celular, pero con una mineralización normal^{6,35}. Las formas más agresivas fueron provocadas por intoxicación de aluminio (figuras 5 y 6).

Formas mixtas

Diversos tipos que pueden compartir características de las dos anteriores⁶.

Se pueden añadir la osteoporosis/osteosclerosis y osteopenia, las cuales se refieren a cambios en la cantidad de masa ósea. No pertenecen propiamente a la ODR, pero pueden ir asociadas².



Enfermedad mixta: actividad osteoclástica y osteoblástica con fibrosis

Figura 7. *Enfermedad mixta*⁶.

4. ODR: Repercusión clínica

Formas de alto remodelado óseo

Aparecen como consecuencia de la pérdida de función renal en la enfermedad renal avanzada²³.

Se relacionan con el hiperparatiroidismo secundario⁵ ya que favorece un balance negativo de calcio y fósforo óseos, provocando su salida del hueso y aumentando su circulación sanguínea con el objetivo de mantener las elevadas concentraciones de PTH⁵.

Al igual que ocurre en la enfermedad por bajo recambio óseo, el exceso de fósforo es transferido del hueso a los tejidos blandos, provocando calcificaciones y un aumento de la mortalidad asociada^{17,25}. Esta entidad suele ser más frecuente en pacientes jóvenes, de raza negra y pacientes que lleven un tiempo prolongado en tratamiento con diálisis. La prevalencia se sitúa alrededor del 50%⁶.

Presenta las siguientes manifestaciones, aunque las formas más leves pueden cursar asintomáticas⁶:

- Dolor óseo.
- Desinserciones y rupturas tendinosas.

- Calcifilaxis
- Deformidades esqueléticas
- Fracturas patológicas.
- Prurito

Formas de bajo remodelado óseo

Fueron descritas posteriormente a las formas de AR y, a diferencia de las anteriores, no son consecuencia del avance de la ERC³⁰.

Inicialmente se asociaban a intoxicación por aluminio, siendo su expresión patológica la osteomalacia. Más tarde, se demostró que el aluminio se encontraba implicado en tan sólo un tercio de los casos³¹, por lo que su implicación se vio algo desvinculada.

Actualmente, son la forma histológica más frecuente (en torno al 50%) siendo la presentación como hueso adinámico su gran mayoría³². Esto es debido a la mayor prevalencia de factores que favorecen su desarrollo como son la edad avanzada, la diabetes o el uso inadecuado de determinados fármacos como los suplementos con vitamina D o los captores cálcicos de fósforo³¹.

Clínicamente, la enfermedad ósea con bajo remodelado, se presenta como un hipoparatiroidismo relativo con una alta carga de calcio por la dificultad de incorporarlo al hueso³², siendo transferido a tejidos blandos con el objetivo de normalizar su concentración provocando el desarrollo de calcificaciones vasculares³³.

Como característica común y principal, son huesos más frágiles con mayor riesgo de fracturas, pero en general suelen cursar de forma asintomática⁶.



Figura 8. Osteomalacia³⁴.



Figura 9. Enfermedad ósea adinámica con importante osteopenia³⁸.

3. Calcificaciones

El desarrollo de calcificaciones tanto en los vasos sanguíneos como en los tejidos blandos es un proceso activo, organizado y estrechamente regulado, semejante a la formación y mineralización de hueso³⁵. Estos cambios vasculares fueron descritos en 1863 por Virchow, que habló de ellos como un proceso de osificación con el mismo mecanismo por el que una célula ósea forma calcio en la superficie de un hueso sano³⁶.

Existen distintos tipos de calcificaciones y todas son reconocidas en el eje hueso-vaso, sean vasculares, valvulares o extra-esqueléticas³⁷, dado que la afectación ósea se relaciona de forma directa con el sistema cardiovascular. Esto convierte al hueso en un novedoso órgano endocrino capaz de producir hormonas como el FGF23³⁷.

En este apartado, se analizan los distintos tipos de calcificaciones que pueden encontrarse en pacientes con enfermedad renal crónica y su relevancia, dado que la presencia de calcificaciones vasculares, producidas como una consecuencia final de los trastornos minerales-óseos, contribuye de forma directa en un aumento de la morbi-mortalidad general, y de forma más marcada en la ERC¹⁴.

1. Calcificaciones vasculares

La enfermedad renal crónica ha sido una fuente de conocimiento sobre los mecanismos de formación, desarrollo y

progresión, así como la importancia clínica de los procesos de calcificación cardiovascular. La primera asociación entre ERC y enfermedad cardiovascular se realizó hace más de cincuenta años, pero el alcance real de este problema se ha hecho evidente hace algo más de diez años.

Las calcificaciones no son un fenómeno exclusivo de la ERC. La población cada vez es una población más envejecida y, la edad, de forma independiente es un factor de riesgo de desarrollo de calcificaciones (sin necesidad de ser un paciente enfermo renal), por ejemplo, de grandes arterias como la aorta o las válvulas cardíacas. Esto probablemente esté relacionado con la alta prevalencia de hueso adinámico en individuos ancianos³².

La aparición de calcificaciones produce rigidez del sistema circulatorio vascular con un aumento de la tensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda y empeoramiento de la circulación periférica, provocando un aumento de la mortalidad, sobre todo en individuos mayores de 60 años⁷.

Existen factores de riesgo cardiovasculares “tradicionales” como: edad, hipertensión, obesidad, tabaquismo, diabetes o hipercolesterolemia³⁸ y factores de riesgo “no tradicionales” que podrían explicar la elevada mortalidad en los pacientes con ERC^{7,14}. Entre ellos encontramos factores modificables como alteraciones de calcio, fósforo, PTH, vitamina D o FGF23/klotho^{7,14}. Los enfermos renales están expuestos de forma continua a inflamación y estrés oxidativo que acelera el proceso de calcificación vascular³⁹.

La hiperfosfatemia y alteraciones del calcio favorecen la formación de calcificaciones extraesqueléticas, las cuales son predictores independientes (factores de riesgo) de mortalidad. Es relevante que la elevación de fósforo sanguíneo, por sí sola es un factor de riesgo de mortalidad, eso ha hecho que el fósforo haya sido conocido como “el asesino silencioso”⁷.

Se han formulado diferentes teorías sobre la producción de calcificación vascular:

1. *Pérdida de los factores inhibidores de la calcificación.* En una situación normal, la existencia de los inhibidores de la calcificación impide el depósito en la pared de las arterias de calcio y fósforo inadecuado. En la ERC, los inhibidores de la calcificación como son: la proteína de glutamato de matriz, fetuina-A y pirofosfato⁴⁰, se encuentran saturados por promotores calcificantes que dañan las células musculares lisas vasculares y provocan apoptosis celular dando lugar a la calcificación⁴¹.
2. *Transformación de las células del músculo liso vascular en células osteoblasto-like.* La hiperfosfatemia induce factores osteogénicos como osteocalcina, BMP 2, Runx2 / Cb1 y Msx2⁴², produciendo cambios osteogénicos / condrogénicos en células musculares lisas del vaso que se convierten en células similares a los osteoblastos que son capaces de formar hueso.
3. *Daño vascular causado por calcio y fósforo de manera directa o indirecta.* El fósforo puede provocar cambios en la pared vascular mediante la promoción de un proceso de calcificación. Esta calcificación no es únicamente resultado de la precipitación de calcio y fósforo⁴³, sino que

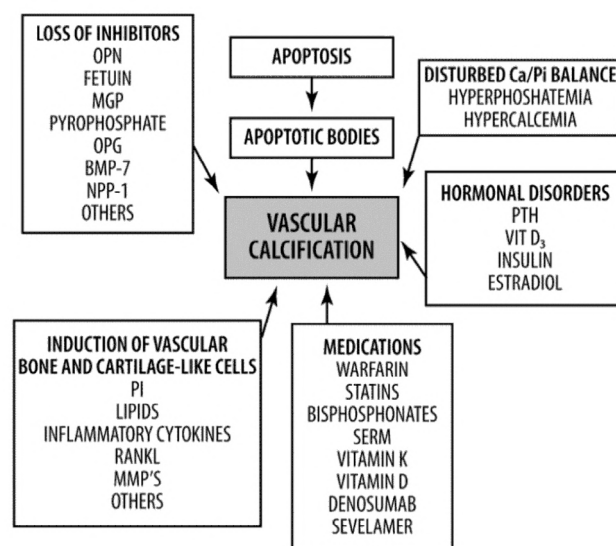


Figura 10. Etiopatogenia de la calcificación vascular⁴¹.

el exceso de fósforo, es capaz de estimular las células endoteliales para formar micropartículas que reducen la formación de células vasculares sin alteraciones, aumentan la inflamación y dan lugar a apoptosis^{44,45}.

4. *Inflamación, estrés oxidativo e incluso muerte celular de células del músculo liso vascular.* Debido a las vesículas liberadas que inducen apoptosis de la célula y los cuerpos apoptóticos que se liberan como consecuencia, se produce la calcificación extracelular mediante depósito de minerales en la matriz extracelular⁴¹.

Los niveles elevados de fósforo en medios de cultivo⁴² provocan la transformación de células de la pared vascular en células osteogénicas, capaces de producir matriz colágena y una posterior mineralización. Niveles elevados de calcio también forman un estímulo importante en la producción de calcificaciones⁴³.

El estudio de los pacientes con ERC que poseen calcificaciones vasculares, revela dos patologías diferentes que pueden superponerse entre sí, son la arteriosclerosis y la aterosclerosis.

La aterosclerosis es una enfermedad de la capa íntima de los vasos⁴⁶, es la causa más frecuente de enfermedad cardiovascular en pacientes con ERC, aunque se trata de una forma de respuesta natural al envejecimiento⁴⁶.

La arteriosclerosis afecta a la capa media de las arterias, caracterizada por endurecimiento de grandes vasos sanguíneos como la aorta, como consecuencia se produce una hipertrofia ventricular izquierda y un anormal riego coronario. La distribución de las calcificaciones y el grado de rigidez arterial que se produce, son predictores independientes de mortalidad⁴⁶. El metabolismo mineral y óseo alterado como consecuencia de la enfermedad renal puede promover y aumentar la arteriosclerosis⁴⁵.

La mayoría de pacientes con ERC presentan de forma simultánea los dos tipos de calcificación, aunque el patrón más frecuente es la arteriosclerosis con depósito mineral en la túnica media⁴⁵.

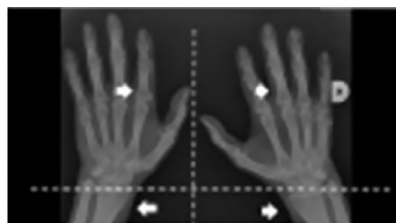
Índice de Adragao (0-8)

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



Índice de Kauppila (0-24)

Cuerpos vertebrales L1-L4

- 0: No calcificación
 - 1: Calcificación pequeña (1/3 cuerpo vertebral)
 - 2: Calcificación moderada (2/3 cuerpo vertebral)
 - 3: Calcificación grande (toda la longitud del cuerpo vertebral anterior o posterior)
- [0-3 (Anterior) + 0-3 (Posterior) por cada cuerpo vertebral] × 4 cuerpos = 0-24

Figura 11. Índice de Adragao y Kauppila⁴⁷.

Con objetivo de valorar las calcificaciones, se han desarrollado varios índices, los más usados son el índice de Adragao y el de Kauppila⁴⁷. El primero de ellos, analiza las arterias femorales, ilíacas, radiales y digitales. El segundo, compara la aorta en relación a la densidad hueso de los cuerpos vertebrales L1-L4 resultando un método sencillo ya que la aorta se encuentra cercana a los cuerpos vertebrales y permite comparar con la densidad hueso de los mismos.

En la siguiente imagen extraída y ampliada de la figura 11, se puede apreciar a nivel anterior de la columna vertebral la arteria aorta con la misma densidad que el hueso, produciéndose así la conversión de una arteria en un auténtico esqueleto.

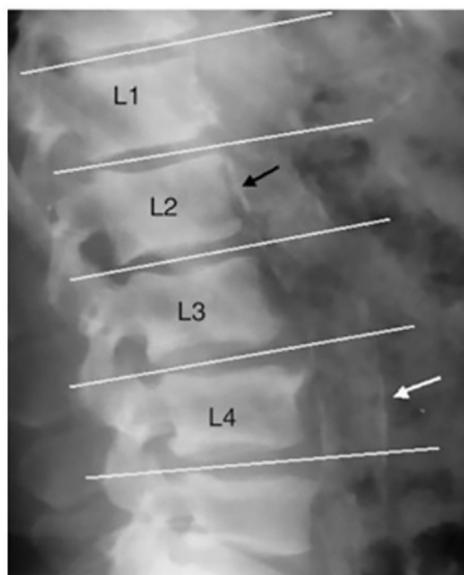


Figura 12. Índice Kauppila.

En un trabajo realizado por Gorriz⁴⁸, se demostró que la localización de las calcificaciones vasculares posee importancia, dado que las calcificaciones que se detectan por radiografías de manos y pelvis son superiores a la calcificación de la arteria aorta como predictor de mortalidad global y cardiovascular.

2. Calcificaciones de tejidos blandos

Este tipo de calcificaciones puede afectar a tejidos sanos o dañados, según afecten a un determinado tejido se distinguen las calcificaciones metastásicas y distróficas⁴¹.

Las localizaciones más frecuentes son:

- Vasculares
- Periarticulares
- Viscerales
- Valvulares
- Otras como los ojos o la piel.

En la siguiente imagen, se puede observar la válvula aórtica del corazón completamente calcificada, con la misma densidad del hueso, este hecho se ha convertido en la primera causa de cirugía valvular cardíaca:

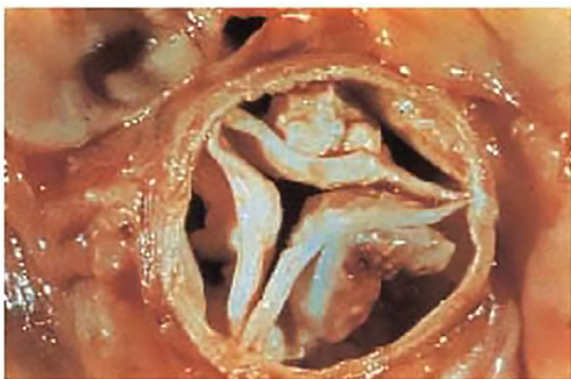


Figura 12. Válvula aórtica cardíaca calcificada⁴⁹.

3. Calcinosis tumoral

Es una complicación muy rara que apenas se observa en nuestro medio y que consiste en calcificaciones masivas de los tejidos blandos, normalmente periarticulares. La etiología no se encuentra bien establecida, aunque se ha asociado a hiperfosforemias mantenidas en el tiempo y muy severas. Existen casos de cierto grado de resolución tras mejoría en los niveles sanguíneos de fósforo⁵⁰.

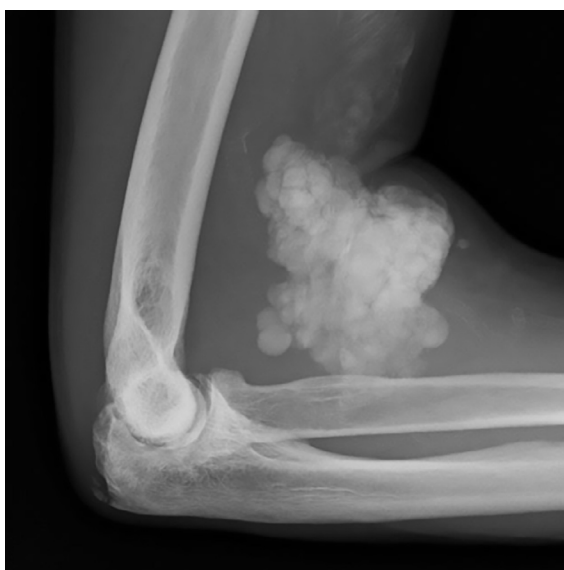


Figura 13. Calcinosis tumoral⁵⁰.

4. Calciflaxis

Es una forma de calcificación vascular distinta, que produce una necrosis debida a la calcificación de una arteria con isquemia secundaria del tejido irrigado⁵¹. Esta condición es cada vez más reconocida e informada como un factor que contribuye a la muerte en pacientes en diálisis.

La presencia de hiperparatiroidismo y elevadas concentraciones de fósforo aparecen en la mayoría de los casos publicados.

Actualmente, existen opciones terapéuticas con buenos resultados como la infusión de tiosulfato sódico y la terapia con oxígeno hiperbárico⁵¹.

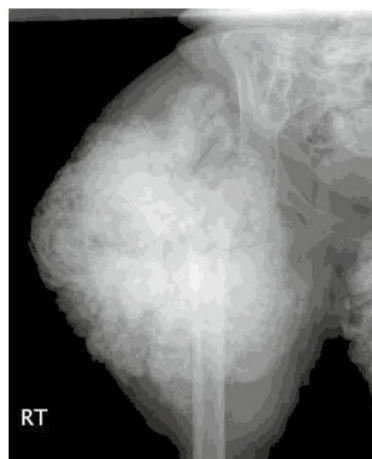
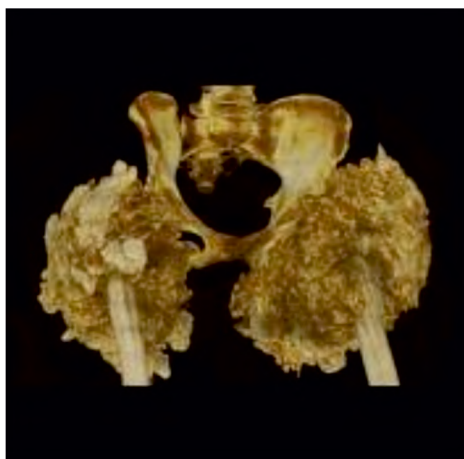
El tratamiento consiste en un programa intensivo de cuidado de las heridas, control sintomático del dolor, control de las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo (quelantes del fósforo no cálcicos, cinacalcet o paratiroidectomía), adecuación de la dosis de diálisis, trasplante renal y suspender la medicación que la favorece (anticoagulantes orales, antagonistas de la vitamina K, vitamina D, calcio...).

Se están aplicando tratamientos como el tiosulfato sódico, los bisfosfonatos y los suplementos de vitamina K, por su efecto sobre las calcificaciones vasculares. También se están aplicando oxigenoterapia y cámara hiperbárica. Es necesario un tratamiento multimodal y multidisciplinario ya que aporta mejores resultados. Actualmente, están en marcha tres ensayos clínicos importantes, con tiosulfato, con vitamina K y con SNF475, que es una formulación intravenosa de fitato.

5. Rupturas tendinosas

Pueden ser patológicas o espontáneas, ambas infrecuentes. Se han descrito varios factores de riesgo para su desarrollo: hiperparatiroidismo secundario, diabetes, obesidad, gota, enfermedades sistémicas, algunos fármacos (corticoides, estatinas o fluorquinolonas), así como una infección por virus de la hepatitis B y C.

En el caso de pacientes con ERC el factor más importante es la existencia de un hiperparatiroidismo secundario severo⁵³.



Figuras 14 y 15. Calcinosis tumoral. Disponibles en <https://radiopaedia.org/articles/tumoral-calcinosis>



Figura 16. Calcificaciones vasculares identificadas radiológicamente (izquierda). Calcifilaxis de la piel (arriba derecha). Lesión histológica compatible con calcifilaxis (abajo derecha)⁵².



Figura 15. Ruptura tendinosa que produce arrancamiento de parte del calcáneo⁵⁴.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Actualmente, las técnicas de diagnóstico han facilitado el manejo de esta enfermedad, permitiendo un diagnóstico precoz y, una posible prevención. Actualmente, las técnicas diagnósticas disponibles en el laboratorio de cualquier hospital permiten determinar con un simple análisis de sangre los niveles de todos los marcadores descritos anteriormente.

Las alteraciones bioquímicas aparecen antes en la evolución de la ERC que la sintomatología, por lo que resulta importante conocer la existencia de parámetros bioquímicos capaces de mostrarnos cuanto antes las anomalías

que llevan a un diagnóstico en fases precoces de la enfermedad mineral-ósea, sobre todo en las fases más precoces^{8,25}.

Para considerar un marcador bioquímico del metabolismo mineral y óseo como idóneo, éste debe reflejar el perfil metabólico del paciente y su determinación no puede verse influida de un modo importante por la pérdida progresiva de la función renal.

Según las guías KDIGO, los niveles de PTH en sangre son considerados un adecuado marcador de la enfermedad ósea ya que refleja el perfil metabólico del paciente y su determinación no está influida de un modo importante por la pérdida de la función renal². Gracias a este tipo de marcadores se evita la necesidad de realizar biopsias de hueso².

Resulta fundamental que el exceso de fósforo es un factor independiente de riesgo cardiovascular^{17, 18}. Las alteraciones del metabolismo del fósforo aparecen de forma precoz en la ERC, por lo que se debe evitar la sobrecarga de fósforo, no sólo por ser promotor del hiperparatiroidismo secundario, sino, además por su efecto directo sobre la salud cardiovascular, siendo un potente elemento con efectos oxidantes e inflamatorios^{18, 39} que pueden afectar a pacientes con enfermedad renal crónica incipiente e incluso, a la población general.

Como objetivo prioritario, se postula el ajuste de cifras normales de fósforo, así como de calcio. Como segundo objetivo, una vez alcanzado el primero, se procede a normalizar los valores de PTH². Para ello, existen diferentes estrategias terapéuticas disponibles:

1. Dieta baja en fósforo.
2. Fármacos para el control de la hiperfosforemia.
 - 2.1 Captadores intestinales del fósforo
 - 2.2 Activadores del receptor de la vitamina D
3. Calcimiméticos
4. Ajustar la dosis de diálisis o líquidos de diálisis
5. Paratiroidectomía

1. Dieta baja en fósforo

Las fuentes alimentarias de fósforo se encuentran en los siguientes alimentos⁵⁵:

- 60% en productos lácteos, huevos y carnes;
- 20% en cereales y legumbres
- 10% en vegetales y frutas.

Diferentes estudios, demuestran que la sobrecarga de fósforo procedente de la dieta provoca inflamación sistémica y desnutrición, calcificaciones vasculares y muerte prematura en pacientes con ERC^{39,44}.

Con una dieta donde se modere el consumo de fósforo se puede evitar su exceso¹⁸, previniendo así el compendio de desnutrición-inflamación-aterosclerosis.

Con una cuidadosa dieta donde se eviten estos alimentos o se consuman con más moderación podemos evitar el exceso de fósforo. Así, la dieta puede ser suficiente para un adecuado control de la hiperfosforemia¹⁸. Si no lo fuese, existen disponibles distintos fármacos².

2. Fármacos para el control de la hiperfosforemia

2.1 Captadores intestinales de fósforo

Su función es capturar el fósforo procedente de los alimentos, impidiendo así su absorción a nivel intestinal. Existen diferentes fármacos de este tipo disponibles, su potencia es comparable².

- Aluminio. Fue el captador más potente con diferencias significativas respecto al resto. Fue retirado del mercado por el riesgo de intoxicación y la demencia que fueron asociadas al consumo de aluminio.
- Captadores con base cálcica. El principal riesgo derivado del consumo de este grupo de fármacos es provocado principalmente por su componente principal, el calcio. Su empleo de forma abusiva ha sido relacionado con hipercalcemia y aumento de las calcificaciones vasculares. En un metaanálisis⁵⁶ se revisaron todos los ensayos aleatorios y no aleatorios realizados hasta la fecha donde se comparaban los resultados entre pacientes con ERC tomando captadores cálcicos frente a captadores no cálcicos, así concluye que los captadores no cálcicos están asociados con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas, aunque se necesitan más estudios para evaluar si la mortalidad difiere realmente entre los fármacos, e identificar las cau-

sas de ello. Dentro de este grupo, el acetato cálcico es el que ha demostrado menos calcificaciones^{56,57}. Además, existe una presentación comercial donde va asociado a magnesio, reduciendo aún más el riesgo de calcificación.

- Captadores no cálcicos. Su desarrollo se realizó con el fin de evitar este aumento de calcificaciones vasculares. Su superioridad respecto a los anteriores no ha sido completamente demostrada aún. Existen resultados contradictorios al respecto^{58,59}.

Este debate sobre cuál es el mejor tipo de captador del fósforo para los pacientes renales surgió a partir de un estudio donde se objetivó que pacientes en diálisis con importantes calcificaciones vasculares, ingerían hasta el doble de calcio que el grupo libre de calcificaciones.

En la actualidad, este debate no ha sido resuelto. Existen publicaciones numerosas que recomiendan el uso de captadores no cálcicos, así como diferentes guías europeas y americanas que, sobre todo, recomiendan individualizar el tratamiento con este tipo de fármacos y utilizar, siempre que sea posible un captador no cálcico por encima de uno de base cálcica^{57,58,59}.

Desde hace más de cincuenta años y hasta la actualidad, la retención de fósforo ha sido reconocida como uno de los puntos iniciales para el desarrollo de varias complicaciones graves asociadas a la ERC. Entre estas complicaciones no solo se encuentran el hiperparatiroidismo secundario y sus alteraciones óseas secundarias, sino que la retención de fósforo y la hiperfosfatemia están vinculadas directamente (por toxicidad del fósforo) o de manera indirecta (por aumento del FGF-23 o disminución de la vitamina D) a una elevación de la mortalidad de causa cardiovascular y global en esta población, pudiendo afectar también a la población general.

Por otra parte, la retención de fósforo está también claramente relacionada con el avance de las calcificaciones vasculares, por lo que su medición podría permitir la valoración del riesgo individual de pacientes con ERC y, además, ayudar a decidir entre las múltiples opciones terapéuticas que existen para el tratamiento del complejo mineral y óseo. En este sentido, los captadores del fósforo sin calcio (con el sevelamer como captador de referencia) podrían estar especialmente indicados en pacientes con valores disminuidos de PTH, pacientes con sospecha de enfermedad adinámica del hueso, ancianos, diabéticos, con calcificaciones, o tratados con derivados de la vitamina D o warfarina, entre otros, aunque no existe una prueba definitiva irrefutable de que esta estrategia mejore la supervivencia de estos pacientes. La combinación de captadores con calcio (bajas dosis) y sin calcio es una estrategia válida, en un intento de disminuir el coste asociado. En cualquier caso, la falta de adherencia a los captadores de fósforo, en general, es un lastre importante por el que se hace necesaria la existencia de nuevas aproximaciones terapéuticas para el control de la PTH con agentes antiparatiroides (por ejemplo, calcimiméticos), y en un probable futuro el bloqueo del transporte activo de fósforo intestinal y tubular, el bloqueo selectivo de las acciones del FGF-23 o métodos para aumentar la expresión de klotho.

Aun así, como en otras áreas de la nefrología, son estrictamente necesarios estudios clínicos aleatorizados que prueben una mejoría de los eventos clínicos en esta difícil población.

Un metaanálisis⁵⁶ ha reforzado esta recomendación al indicar que los captosres no cálcicos parecen capaces de atenuar la progresión de las calcificaciones. El problema principal es que estos estudios presentan debilidades comunes, debido al número de pacientes estudiados o qué laboratorio o marca comercial financia el estudio. Por ello ante la controversia, resulta necesario realizar nuevos estudios aleatorizados y protocolizados que puedan aclarar y demostrar la superioridad de un captor frente a otro.

Según las guías de tratamiento actuales, los captosres cálcicos siguen siendo la primera opción terapéutica por cuestiones económicas y de experiencia con el fármaco.

Recientemente, ha sido comercializado un nuevo captor del fósforo con una base de hierro, es el oxihidroxido sucroférrico que ha demostrado ser una nueva alternativa eficiente a los captosres previos. Existen estudios post-comercialización donde se ha observado un ligero aumento de la ferritina, pero puede considerarse un epifenómeno debido a las importantes necesidades de hierro y al control frecuente de este parámetro en el tratamiento de la anemia⁶⁰. Un mejor conocimiento de sus efectos secundarios ayudará a optimizar su manejo.

Las guías de tratamiento continúan recomendando los captosres cálcicos como primera opción terapéutica, debido a la economía y mayor experiencia con el fármaco².

2.2 Activadores del receptor de la vitamina D

Su indicación principal, según las guías KDIGO, es un hiperparatiroidismo secundario ya que presentan un control muy eficaz de los niveles de PTH 2, siendo paricalcitol el más usado². Estos fármacos provocan un aumento de la absorción a intestinal de calcio y fósforo, por lo que, utilizados de una forma inadecuada, pueden facilitar la existencia de hipercalcemia, así como calcificaciones y aumento de la mortalidad²⁵. Las guías KDIGO indican este tratamiento únicamente cuando exista hiperparatiroidismo secundario, siendo el paricalcitol el más usado.

2.3 Calcimiméticos

Su nombre y su función es producto de su gran similitud con el calcio. Los calcimiméticos son moléculas capaces de activar el receptor del calcio, inhibiendo la producción de PTH², provocando un descenso en los niveles de PTH y de calcio, además de inducir un ligero descenso del fósforo⁶¹.

El más utilizado es cinacalcet² que ha demostrado conseguir de forma adecuada los objetivos recomendados por las guías K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) para calcio, PTH y fósforo. Además, los datos experimentales sobre la progresión de calcificación aórtica y la aterosclerosis⁶¹ muestran un efecto neutro e incluso protector de los calcimiméticos sobre la producción de calcificaciones vasculares.

En el estudio ADVANCE⁶², ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado, se comparó la progresión de la calcificación vascular en trescientos sesenta pacientes con hiperparatiroidismo secundario tratados con cinacalcet y esteroides de vitamina D, respecto al tratamiento estándar (captosres o análogos de vitamina D). De esta forma, el estudio ADVANCE demostró que el uso de cinacalcet combinado con bajas dosis de análogos de la vitamina D, puede atenuar la progresión de las calcificaciones.

3. Ajustar las dosis de diálisis o líquidos de diálisis

Este apartado está únicamente destinado a los pacientes que se encuentran en terapia renal sustitutiva con diálisis.

La diálisis es una terapia renal sustitutiva que es capaz de sustituir parcialmente las funciones del riñón⁶³, extrayendo toxinas y exceso de líquido del paciente por métodos de difusión y convección al enfrentar la sangre del paciente, mediante membranas semipermeables, con un líquido de diálisis que posee una determinada concentración iónica. La membrana semipermeable posee poros por donde pasan las moléculas que van a ser eliminadas, así como el agua, imitando el proceso de filtración de un riñón completamente sano. Pero resulta incapaz de sustituir funciones endocrinas como la producción de eritropoyetina o vitamina D⁶³.

Se puede modificar las concentraciones del líquido de diálisis como, por ejemplo, la concentración de calcio, o la dosis de diálisis. Algunos estudios han demostrado los beneficios del control de niveles de calcio en el líquido de diálisis sobre el metabolismo del fósforo, calcio y los niveles de PTH intacta, pudiendo tratar o evitar la hipercalcemia al reducir el calcio sanguíneo de nuestro paciente⁶⁴.

Un estudio muy famoso, el London Daily/ Nocturnal Hemodialysis examinó los efectos de las sesiones de hemodiálisis sobre el metabolismo del calcio y fósforo, midiendo sus concentraciones en sangre, así como los niveles de PTH intacta. Este estudio demostró los grandes beneficios resultantes del control de niveles de calcio en el líquido de diálisis sobre la concentración de calcio sérico del paciente permitiendo así una nueva arma terapéutica.

4. Paratiroidectomía

Si a pesar del uso o combinación de las estrategias terapéuticas descritas en apartados anteriores, el hiperparatiroidismo secundario no se regula, otra posible solución es la cirugía, extirpando la glándula paratiroides y finalizando así la producción de PTH².

En conclusión, la ausencia de evidencias científicas de grado 1A en nefrología en general, y en el campo del complejo mineral y óseo en particular, no debería conducir a una actitud de nihilismo terapéutico a la espera de resultados de estudios clínicos aleatorizados. La combinación adecuada de captosres de fosfato y de agentes antiparatiroides (cinacalcet con análogos de la vitamina D) es probablemente la mejor opción clínica actual para el control de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo. Esta combinación de diferentes fármacos permitiría disminuir

las dosis de cada uno de ellos y, por tanto, sus efectos adversos. Probablemente esta estrategia permitiese también disminuir el coste absoluto del tratamiento del paciente, mejorar la relación coste/beneficio clínico y disminuir la necesidad de paratiroidectomía. En cualquier caso, nuevos estudios y nuevos fármacos contribuirán en el futuro a definir mejores estrategias terapéuticas para aumentar la supervivencia y la calidad de vida en los pacientes en diálisis.

ESTADO ACTUAL

Existe una amplia y documentada evidencia sobre los tratamientos descritos sobre su capacidad para empeorar la progresión de las calcificaciones, al menos una vez están presentes. Estos estudios han sido realizados en su gran mayoría en pacientes en diálisis ya que son los más perjudicados en este sentido debido a la propia sesión de diálisis, los pacientes están más expuestos a la inflamación y la oxidación que aumentan el riesgo de calcificación⁶⁵.

Actualmente, la tendencia es individualizar el tratamiento, iniciando el estudio de una forma más temprana y ajustar posteriormente el tratamiento en función del estado del recambio óseo del paciente², así como desarrollar una estrategia de prevención frente a las calcificaciones.

Resulta fundamental definir los tipos de pacientes y administrar a cada persona el tratamiento más adecuado basándose en los estudios que aporten evidencia científica a cada decisión. Por ejemplo, respecto a la paratiroidectomía, se encuentra indicada como último escalón terapéutico cuando nada de lo anterior funciona², pero hasta el momento no existen estudios completamente válidos publicados que hayan investigado sus consecuencias sobre la calcificación vascular.

En el trasplante de riñón, algunos estudios han demostrado que un trasplante renal exitoso que produzca una mejoría significativa de la función renal, con recuperación de las funciones tubulares y normalización de los parámetros del metabolismo mineral, es capaz de disminuir o estabilizar la progresión de las calcificaciones vasculares, aunque sin detenerla⁶⁶.

Las mejorías conseguidas con un trasplante renal exitoso por sí mismas deberían mejorar el metabolismo y el estado mineral-óseo. Sin embargo, se observa con frecuencia una elevada incidencia de hipercalcemia, hipofosforemia, osteopenia o, con menor frecuencia, necrosis aséptica ósea. Ello parece ser debido al estado de osteodistrofia renal pretrasplante, a las características del donante y del uso de fármacos inmunosupresores contra el rechazo del injerto renal⁶⁶.

Respecto a otros fármacos diferentes a los anteriormente descritos con el objetivo de detener la progresión de la calcificación vascular, existen datos preliminares sobre vitamina K, bifosfonatos o tiosulfato sódico. El déficit de vitamina K resulta común en diálisis, por lo que existen varios ensayos clínicos en marcha con el objetivo de evaluar si la suplementación con vitamina K puede ser útil en el tratamiento destinado contra las calcificaciones vascular en el paciente con ERC^{67,68}.

Los bifosfonatos han sido utilizados con éxito en el tratamiento de la calcifilaxis, y algunos bifosfonatos como el etidronato o pamidronato previenen la calcificación vascular⁶⁹, pudiendo en el caso del etidronato retrasar la progresión de la calcificación.

Actualmente ha sido aprobado un nuevo calcimimético para uso intravenoso en hemodiálisis llamado etelcalcetide⁷⁰. Hasta el momento, parece poseer mayor eficacia que cinacalcet, con efectos secundarios similares o menores. Etelcalcetide es por tanto un fármaco efectivo en la reducción de las cifras de PTH, seguro y bien tolerado en pacientes en hemodiálisis con HPT. Su administración intravenosa permite un correcto control de la enfermedad, con una disminución del número de pastillas que deben tomar los pacientes, asegurando además su administración en las unidades de diálisis, suponiendo una nueva alternativa novedosa para el tratamiento del HPT.

Dado que cada vez se conocen más las toxinas generadas por el propio metabolismo microbiano del intestino, existe además abierta una línea de investigación que intenta relacionar microbiota intestinal con alteraciones del metabolismo mineral y óseo en la ERC⁷¹.

Alrededor de 10 gramos de proteínas diarios procedentes de la dieta llegan al colon, allí las bacterias intestinales las degradan en metabolitos como amonio, tioles, fenoles o indoles. Esos desechos producidos en el colon son normalmente eliminados por las heces y la orina. Cuando el paciente sufre enfermedad renal, estos desechos se acumulan fomentando el estrés oxidativo en los osteoblastos, sobre todo, los indoles, induciendo así resistencia a la PTH con consecuencias negativas en la formación ósea, y potencian el desarrollo de hueso adinámico⁷².

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión sistemática bibliográfica sobre documentos procedentes de diferentes sociedades científicas dedicadas al estudio de la enfermedad renal crónica y sus comorbilidades y, más concretamente en las alteraciones del metabolismo mineral y óseo. Se han consultado revisiones sistemáticas, así como estudios científicos publicados, seleccionando publicaciones y artículos más relevantes sobre el tema, realizados por expertos, así como los más novedosos o actuales. Han sido analizadas diferentes bases de datos específicas y multidisciplinarias, nacionales e internacionales como Pubmed, Uptodate o Embase, además de revistas de impacto médico tales como la Revista de Nefrología divulgada por la Sociedad Española de Nefrología o la revista *Kidney International*. Se han incluido artículos y documentos originales publicados en revistas con proceso de revisión por pares disponibles en línea hasta la actualidad en inglés, castellano, francés, italiano y portugués. Se han incluido revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios originales de técnicas diagnósticas y fármacos (prospectivos o retrospectivos). Se han excluido resúmenes de congresos, artículos de opinión, casos únicos o editoriales. El tamaño de la muestra mínimo de los artículos seleccionados ha sido de 20 pacientes.

Se han seleccionado estudios que llevarán a cabo un seguimiento de los pacientes para valorar el impacto de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo a corto y largo plazo. Se excluyeron estudios con tiempos de seguimiento inferiores a 1 mes. Se consideraron también artículos sobre seguridad, fiabilidad o manejo clínico de los pacientes.

Palabras clave: Metabolismo mineral óseo, enfermedad renal, hiperparatiroidismo, enfermedad ósea adinámica.

OBJETIVOS

Los trastornos derivados de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo resultan de vital importancia en pacientes con enfermedad renal crónica, pudiendo disminuir su calidad de vida e incluso aumentar la mortalidad.

Como hipótesis se plantea tras revisar los datos publicados hasta el momento la necesidad de establecer un programa de diagnóstico inicial o cribado de las alteraciones minerales y óseas en los pacientes afectados de enfermedad renal crónica con el objetivo de evitar complicaciones posteriores.

Como objetivo principal de este trabajo se distingue describir la evolución y el estado actual de la relación entre enfermedad renal crónica y las alteraciones del metabolismo mineral y óseo secundarias a ella, además de su tratamiento y posible prevención en el momento actual.

Como objetivos secundarios se encuentran valorar la repercusión de esta cuestión en el paciente afecto de enfermedad renal crónica y analizar posibles estrategias futuras para elaborar un plan de prevención.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Según los registros epidemiológicos revisados, la relevancia de la ERC y sus comorbilidades íntimamente relacionadas, como las alteraciones del sistema cardiovascular o del metabolismo mineral y óseo, es cada vez mayor¹¹.

La ERC está definida como un factor independiente de riesgo cardiovascular⁸, por lo que conocer con exactitud su prevalencia en la población general resulta fundamental y es necesario establecer estrategias que permitan una detección temprana de la enfermedad para prevenir y retrasar su progresión una vez que se hubiese detectado.

Según datos del estudio EPIRCE¹⁰ se observa una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos en los pacientes afectados de ERC, donde se establecen factores predictores independientes de la ERC como la edad, obesidad o hipertensión. De ello, se deduce que controlando dichos factores de riesgo cardiovascular se puede controlar o retrasar la aparición y avance de la ERC. Por desgracia, pocos de estos factores son modificables. A destacar, unos de los factores modificables y susceptibles de intervención son precisamente los derivados de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo.

Debido a la importancia de determinar la prevalencia real de ERC, se realizó en 2016 un metaanálisis sobre todos los estudios observacionales publicados hasta el momento

que estiman la prevalencia de ERC respecto a la población general¹¹.

Todos los estudios que fueron incluidos en este metaanálisis utilizaron las mismas definiciones de ERC, según la definición de las guías KDIGO en 2012, y usaron determinados marcadores de gravedad como la existencia de hipertensión, diabetes, albuminuria u obesidad. Aun así, existen limitaciones en la interpretación de los resultados, a causa de la heterogeneidad de las poblaciones analizadas con importantes diferencias en la distribución por sexo y edad, a la estimación del FG con fórmulas distintas, el uso de criterios diferentes de muestreo o inclusión, y diferencias en el período de seguimiento.

A causa de las limitaciones descritas en los estudios, la prevalencia registrada de la ERC no es real, sino una estimación, pero sí se puede afirmar, aunque no sea con toda la exactitud posible, que la prevalencia de la ERC a nivel mundial es mayor cada vez¹². Es por ello que son necesarios estudios sobre prevalencia de la ERC que informen detalladamente sobre las características demográficas de dicha población, así como perfeccionar la recogida de datos previa. Además, la investigación futura debe diseñar y evaluar estrategias de intervención que puedan ser realizadas de forma precoz con objetivo de retrasar la progresión de la ERC y mejorar resultados sobre enfermedad cardiovascular.

Existe asociación independiente de los trastornos del metabolismo mineral y óseo en los pacientes con ERC con un aumento de la morbilidad y de la mortalidad^{8,73}, aumentando así la enfermedad cardiovascular con producción de calcificaciones⁴¹, aumento del riesgo de fracturas^{6,8} y disminución de la calidad de vida⁸.

Destaca una de las publicaciones consultadas⁸ con un amplio número de pacientes en programa de hemodiálisis (n = 40538), donde fueron realizadas las determinaciones de laboratorio más frecuentes utilizando un amplio rango de covariables respecto a otros estudios anteriores. Esto permitió una exploración más detallada de la relación entre trastornos del metabolismo mineral y óseo, mortalidad y morbilidad, incluyendo causas de hospitalización, confirmando los datos ya conocidos.

En este estudio se describen potentes asociaciones entre hiperfosfatemia e hipercalcemia con un mayor riesgo de muerte, así como el hiperparatiroidismo secundario que además aporta una considerable morbilidad con dolores óseos, prurito o fracturas asociadas. La hiperfosforemia y el hiperparatiroidismo se asociaron con un aumento de hospitalización por todas las causas, así como con la hospitalización englobada dentro de enfermedad cardiovascular o fracturas.

A destacar en este estudio, pocos estudios previos de pacientes en diálisis habían examinado el riesgo de fractura y de diferentes causas de hospitalización.

Respecto a sus limitaciones, la muestra del estudio quedó restringida a pacientes en programa de hemodiálisis, por lo que sus resultados no pueden ser extrapolados a pacientes con ERC que no se encuentren en hemodiálisis o en otras técnicas de TRS.

Analizando estos estudios, aunque los datos sobre cómo mantener unas concentraciones normales de calcio, fósforo o PTH serían capaces de disminuir la mortalidad o la comorbilidad es clara, realmente no se puede concluir ningún beneficio definitivo sin un ensayo de tipo intervencionista.

Otro punto clave es establecer marcadores precoces en el diagnóstico de la ERC, dado que la patogenia de las alteraciones del metabolismo mineral-óseo ocurre de forma paralela y progresiva respecto al deterioro del filtrado glomerular¹⁷. Inicialmente, la retención de fósforo provoca una hipersecreción ósea de FGF23 desde momentos tempranos de la enfermedad, el aumento de FGF23 aumenta la excreción urinaria de fósforo con el objetivo de mantener los niveles de fósforo normales²³.

Diferentes publicaciones han señalado cambios importantes en los niveles de FGF23 en pacientes con ERC, indicando que en las primeras etapas de la ERC los niveles séricos de FGF23 se elevan antes de que lo haga la PTH^{26, 27, 37}.

Un estudio publicado por el grupo de Isakova⁷⁴ muestra un grupo de pacientes con ERC con una media de FG estimado de 42,8 ml/min que presentan niveles séricos normales de fósforo, calcio y PTH, pero poseen unos niveles elevados de FGF23, además, en el mismo estudio se relaciona de forma directa FGF23 con aumento de mortalidad.

El exceso de fosfato por tanto se asocia a envejecimiento y mortalidad prematura. En el ser humano, los estudios epidemiológicos han hallado una asociación entre las concentraciones séricas de fosfato o las variables secundarias que se adaptan al exceso de fosfato (aumento del FGF-23, aumento de la PTH o disminución de la vitamina D) y la mortalidad. Sin embargo, la alteración más temprana es una disminución de Klotho renal, lo que dificulta la excreción de fosfato de forma directa o a través de la inducción de resistencia al FGF-23. Estudios preclínicos han identificado la deficiencia de Klotho y la hiperfosfatemia como factores que producen directamente envejecimiento y mortalidad prematura. Tan solo hay estudios de intervención que comparan el impacto sobre la mortalidad de diversos captadores del fosfato. En este sentido, el uso de sevelamer se asoció, en metaanálisis de ensayos clínicos, a una menor mortalidad que el uso de quelantes con calcio. Por lo tanto, se hacen muy necesarios estudios que aborden el efecto sobre la mortalidad de los captadores no cálcicos en comparación con placebo, en pacientes con ERC no en hemodiálisis.

Las técnicas de diagnóstico actuales han facilitado considerablemente el manejo de las alteraciones mineral y óseas, logrando un diagnóstico mucho más precoz y, por tanto, una posible intervención temprana con prevención de las consecuencias posteriores.

La actual tendencia considera al FGF23 como un nuevo biomarcador que indica de forma precoz la retención de fósforo, como también lo puede ser un aumento de la fracción de fósforo excretada por la orina²³.

El FGF23 puede ayudar a identificar un determinado grupo de pacientes que puede beneficiarse de un manejo algo más agresivo de las alteraciones del metabolismo mineral-óseo^{27, 37}, aunque aún no existen publicados estudios que prueben realmente el alcance de su utilidad como un

marcador precoz, por lo que su medición no se realiza de forma habitual en la práctica clínica diaria.

En referencia a otros marcadores cuya determinación es común en la práctica habitual, como son la PTH o la vitamina D, existen estudios recientes que asocian niveles bajos de vitamina D con el desarrollo y progresión de calcificaciones vasculares, por lo que el déficit de vitamina D representa por sí solo un novedoso marcador de riesgo cardiovascular²¹. El hiperparatiroidismo secundario es también considerado un marcador de aumento de mortalidad independiente¹⁸.

Respecto a la vitamina D y la PTH, aunque existe controversia sobre ello, la medición de la PTH está situado como el mejor parámetro medible del que se dispone en la actualidad², aunque se ha demostrado que cuando los niveles de PTH comienzan a alterarse, la enfermedad mineral-ósea ha conseguido establecerse, por lo que no es un marcador precoz.

Respecto a la calcificación vascular, los estudios han demostrado que las calcificaciones deben estar incluidas en la clasificación de los trastornos del metabolismo mineral², siendo reconocidas en el eje fisiopatológico hueso-vaso³, relacionándose de forma directa la afectación ósea con el sistema cardiovascular.

Se ha descrito la capacidad del fósforo como estimulador de la transformación de células de músculo liso vascular en osteoblastos, células capaces de producir una mineralización vascular²⁶. En dicho ambiente, la sobresaturación de fósforo y calcio acelera el desarrollo de calcificación vascular⁴², un proceso patológico que va asociado a un desarrollo de aumento en la rigidez arterial, tamaño del ventrículo izquierdo y mortalidad por todas las causas en los pacientes en hemodiálisis⁴⁶.

La calcificación es un proceso activo y complejo implicando a numerosos factores, aunque el motivo de su aparición continúa siendo pobremente conocido.

Existen diferentes teorías^{40, 41, 42, 43, 44} sobre el motivo de su aparición sin llegar a aclarar determinados factores como por qué determinados pacientes sometidos teóricamente a las mismas circunstancias que otros, desarrollan mayor número de calcificaciones o lo hacen con mayor velocidad. Ello es debido, con probabilidad, a que aún existen elementos implicados en la formación de calcificaciones que no se conocen, lo cual cobra especial relevancia debido a que las consecuencias derivadas sobre la mortalidad en pacientes con ERC y calcificaciones sí se han demostrado y publicado por numerosos autores calificando a las calcificaciones en la ERC como predictores independientes de mortalidad cardiovascular.

Resulta, por lo tanto, crucial desarrollar un estudio en profundidad de estos mecanismos para poder establecer una estrategia eficaz. Realizar un estudio precoz debe formar parte de los futuros protocolos y ensayos clínicos, ya que se trata de un factor de riesgo potencialmente modificable, que puede condicionar múltiples decisiones terapéuticas.

Respecto al tratamiento, existen diferentes guías de los trastornos mineral y óseos que han determinado diferen-

tes escalones terapéuticos tras reunir publicaciones y estudios con una amplia evidencia científica sobre tratamientos disponibles y la problemática de algunos para aumentar la progresión de las calcificaciones².

Estos estudios han sido realizados en su mayoría en pacientes en hemodiálisis, en gran parte debido a que son los más expuestos a un ambiente proinflamatorio durante la sesión de hemodiálisis⁶⁵.

Como objetivos prioritarios del tratamiento se han determinado los ajustes necesarios hasta normalizar los niveles de fósforo², así como mantener valores de calcio y fósforo en un rango normal. Posteriormente, como un objetivo inmediato se marca normalizar los valores de PTH.

El tratamiento ha de incluir una combinación de dieta con restricción de fósforo y fármacos como los captosres de fósforo, activadores del receptor de la vitamina D o calcimiméticos².

La tendencia actual es iniciar precozmente la intervención sobre el paciente, individualizando los tratamientos, así como establecer un plan de prevención de calcificaciones². Así, en las diferentes guías clínicas se establece como hecho fundamental la definición de los diferentes tipos de pacientes para administrar el tratamiento más adecuado a cada uno.

Inicialmente, se indica una dieta baja en fósforo, lo cual puede ser suficiente para un buen control del fósforo^{2,18}. Si no es así, se dispone de varias posibilidades farmacológicas, donde los captosres intestinales del fósforo juegan un papel inicial e importante en el tratamiento.

Respecto a los tipos de captosres divididos en cálcicos y no cálcicos, existe un extenso debate que aún no ha sido completamente resuelto sobre su elección. Distintos estudios aleatorizados en adultos en diálisis han mostrado que la progresión de las calcificaciones es modificable según la elección del captor, indicando que los captosres cálcicos pueden aumentar la progresión de calcificaciones⁵⁶. Estos resultados no son homogéneos^{57, 58} y existen varias limitaciones de estos estudios como que la población analizada de algunos estudios poseía un mayor número de factores de riesgo cardiovascular por lo que el resultado puede verse artefactado al no comparar poblaciones similares, otros estudios poseían un tamaño de muestra escaso o, en algunos casos, se utilizaron altas concentraciones de calcio en el baño de diálisis en algunos pacientes.

Un metaanálisis realizado en 2013⁵⁶ reforzó la posibilidad de disminuir la progresión de las calcificaciones vasculares con captosres no cálcicos, asumiendo que estos fármacos están asociados con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas, pero se reconoce que son necesarios más estudios que permitan identificar las causas de mortalidad y evaluar si la mortalidad realmente difiere por causa del tipo de fármaco escogido.

Existen abundantes estudios contradictorios sobre el tema^{56, 57, 58, 59}, con debilidades comunes entre ellos, producido del número de pacientes estudiados o qué marca comercial o laboratorio comercial financia el estudio. Por ello, ante la controversia y a pesar del beneficio que algunos estudios

muestran en el uso de los captosres no cálcicos frente a los cálcicos en determinados pacientes con ERC, es necesaria la realización de estudios aleatorizados y protocolizados que puedan demostrar la superioridad de un grupo de fármacos frente al otro.

Los activadores del receptor de la vitamina D son otra opción de tratamiento disponible, de la cual existen multitud de estudios donde permiten un adecuado control sanguíneo de varios parámetros fundamentales en el metabolismo mineral y óseo, pero no hay publicados ensayos clínicos aleatorizados donde se evalúe su efecto sobre la calcificación vascular en humanos o la supervivencia, por lo que aunque la experiencia clínica en grandes cohortes indican su gran beneficio a nivel del sistema mineral y óseo en pacientes con ERC, no se puede confirmar ni descartar un efecto beneficioso al respecto.

Los calcimiméticos suponen una importante arma terapéutica, los datos experimentales muestran un efecto neutro o protector sobre el desarrollo de la calcificación aórtica y la aterosclerosis en ratones⁶¹. El estudio ADVANCE⁶² demostró que administrar calcimiméticos junto con dosis bajas de análogos de la vitamina D, puede atenuar la progresión de la calcificación vascular. Aunque, de nuevo, hay que indicar que faltan estudios por realizar que aporten una mayor solidez a las decisiones.

En cuanto al trasplante renal, determinados estudios han demostrado que un trasplante renal exitoso posee capacidad de estabilizar o disminuir la progresión de las calcificaciones vasculares, sin detenerla⁶⁶.

Esta mejoría parcial de la situación mineral y ósea ha sido atribuida a diferentes causas como el estado previo del receptor, las características del donante o el uso de determinados inmunosupresores⁶⁶. Aunque es un hecho que aún se encuentra en estudio ya que existen factores de riesgo cardiovascular adicionales, existentes previamente al trasplante o que aparecen después que con seguridad desempeñan un papel fundamental.

Además, existen también diferentes líneas de investigación abiertas en la actualidad, como la que relaciona la microbiota intestinal con las alteraciones del metabolismo mineral y óseo en la ERC⁷¹, permitiendo mantener abierto un nuevo horizonte al respecto planteando que existan diferentes formas nuevas de tratamiento y dianas terapéuticas que se desconocen actualmente.

Así como diferentes estudios que han demostrado que el magnesio es capaz de prevenir eficazmente la calcificación vascular asociada con la enfermedad renal crónica regulando los genes osteoblásticos que potencialmente conducen a la calcificación, así algunos captosres de fósforo con base de magnesio pueden ser de mayor utilidad respecto a otros quelantes en la prevención de calcificaciones⁷⁵.

En resumen, el desarrollo de la calcificación vascular se compone de un fenómeno tardío y secundario, evitable, y que viene precedido por los procesos descritos. Ello resulta un objetivo claro de actuación en Atención Primaria en la prevención de las calcificaciones al actuar sobre la enfermedad desde los estadios más precoces.

Sin embargo, al no existir una suficiente evidencia disponible, no es posible un cribado generalizado de calcificaciones, aunque sí parece claro que los pacientes que padecen ERC que han desarrollado calcificaciones precisan un seguimiento más estrecho, pudiendo beneficiarse de ciertas actuaciones dirigidas a controlar factores de riesgo cardiovascular con un control adecuado de la tensión arterial o diabetes, un mayor control del fósforo, menor administración de fármacos potencialmente calcificantes.

Es necesario de forma inicial conocer el estado del paciente respecto a las calcificaciones, dado que permitirá realizar un tratamiento más individualizado escogiendo la mejor opción terapéutica. Esta evaluación inicial podría realizarse con técnicas radiológicas con una medición realizada mediante el índice de Adragao o de Kauppila. Para ello, aún son necesarios más estudios que confirmen estos datos permitiendo elaborar planes de prevención y tratamiento más eficaces.

CONCLUSIONES

- La ERC es un problema de salud pública con una prevalencia cada vez mayor.
- Los pacientes con ERC presentan un riesgo muy elevado de enfermedad cardiovascular y de muerte prematura, no siempre asociado a aterosclerosis.
- La ERC aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad respecto a población general.
- Las comorbilidades asociadas a la ERC, como son el trastorno del metabolismo mineral y óseo, aumentan también dicho riesgo.
- Las alteraciones del metabolismo mineral y óseo ocurren de forma paralela y progresiva a la ERC.
- Las calcificaciones vasculares forman parte del complejo de alteraciones del metabolismo mineral y óseo.
- Las calcificaciones son un fenómeno secundario y tardío.
- Las calcificaciones vasculares y su progresión son predictores independientes de hospitalización, eventos cardiovasculares y morbimortalidad, también en pacientes con ERC incluso antes de iniciar la diálisis.
- Se debe establecer marcadores precoces en el diagnóstico de la ERC para mayor prevención y tratamiento.
- La existencia de calcificaciones está asociada a eventos cardiovasculares y a un aumento de la mortalidad en estos pacientes.
- Las calcificaciones son un factor de riesgo modificable, por lo que pueden ser objetivo de prevención.
- La progresión de las calcificaciones puede aumentar con determinados fármacos, otros fármacos parecen atenuarla.
- La valoración de las calcificaciones vasculares debería realizarse en cualquier paciente donde el conocimiento de su presencia podría influir en la toma de decisiones terapéuticas.

- La falta de ensayos clínicos con intervención y la complejidad de los pacientes con ERC para realizar ensayos clínicos convierte en difícil poder establecer estrategias claras, por falta de evidencias basadas en este tipo de estudios.
- Las nuevas guías KDIGO recomiendan la detección de calcificaciones vasculares o valvulares mediante radiografía simple, ecocardiografía o incluso TAC, y que aquellos pacientes a los que se detecte calcificación vascular o valvular por cualquier método sean considerados como de elevado riesgo cardiovascular, y que es razonable utilizar dicha información para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral.
- La tendencia es individualizar el tratamiento a cada paciente.
- Los pacientes con calcificaciones precisan un seguimiento más estrecho y podrían beneficiarse de intervenciones para controlar sus factores de riesgo cardiovascular.
- Son necesarios más estudios que demuestren los datos anteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lucas RC. On a form of late rickets associated with albuminuria, rickets of adolescents. *Lancet*. 1883; 1: 993-94
2. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder. *Kidney Int Suppl*. 2017; 7: 1–59
3. Hou YC, Liu WC, Zheng CM, et al. Role of Vitamin D in Uremic Vascular Calcification. *Biomed Res Int* 2017.
4. Liu SH, Chu HI. Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to the pathogenesis and effect of dihydrotachysterol (AT10) and iron. *Medicine*. 1943; 22: 103-161
5. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, Carvalho AB, Malluche HH, Ferreira A et al. Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histology in Patients With CKD Treated by Dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2016; 67, 4: 559-66.
6. Lorenzo V. Atlas de Osteodistrofia Renal. 2006. Disponible en: <http://www.senefro.org/modules.php?name=atlas&idsection=3&idsubsection=662>
7. Martínez Echeverría Y, Toapanta Gaibor NG, Nava Pérez N, Barbosa Martín F, Montes Delgado R, Guerrero Riscos MA. Survival of patients ≥ 70 years with advanced chronic kidney disease: Dialysis vs. conservative care. *Nefrología* 2016; 36: 283-91.
8. Kim HJ, Kang E, Oh YK, Kim YH, Han SH, Yoo TH et al. The association between soluble klotho and cardiovascular parameters in chronic kidney disease: results from the KNOW-CKD study. *BMC Nephrol*. 2018; 19, 1: 51.

9. Johnson C, Graham C. B, Curtis FK. Roentgenographic manifestations of chronic renal disease treated by periodic hemodialysis. *Am J Roentgenol.* 1967; 101: 915-926
10. Otero A, de Francisco ALM, Gayoso P, García F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología.* 2010; 30: 78-86
11. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD: Global prevalence of chronic kidney disease. A systematic review and meta-analysis. *Plos One,* 2016; 11: 7.
12. Chronic kidney disease in Spain: Prevalence and impact of accumulation of cardiovascular risk factors. Gorostidia M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Gracia A. de la Cruz JJ, Santamaría R. *Nefrología.* 2018; 38, 6: 606-15
13. Bover J, Evenepoel P, Ureña-Torres P, et al. Pro: cardiovascular calcifications are clinically relevant. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:345.
14. Pasch A, Block GA, Bachtler M, et al. Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:315.
15. Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna.* 16ª Edición. Ed. Harcourt; 2008: 881.
16. Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, et al. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int* 2014; 85:142.
17. Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. "Hyperphosphatemia of chronic kidney disease". *Kidney International.* 2008; 74, 2: 148-157.
18. Selamet U, Tighiouart H, Sarnak MJ, Beck G, Levey AS, Block G et al. Relationship of dietary phosphate intake with risk of end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease stages 3-5: The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 2016; 89, 1: 176.
19. de Seigneux S, Courbebaisse M, Rutkowski JM, et al. Proteinuria Increases Plasma Phosphate by Altering Its Tubular Handling. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:1608.
20. Kramer H, Berns JS, Choi MJ, et al. 25-Hydroxyvitamin D testing and supplementation in CKD: an NKF-KDOQI controversies report. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 499.
21. Taal MW, Thurston V, McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW. The impact of vitamin D status on the relative increase in fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014; 86, 2: 407-13.
22. Chiu KC, Chu A, Go VI, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 820-25.
23. Mace ML, Gravesen E, Hofman-Bang J, Olgaard K, Lewin E. Key role of the kidney in the regulation of fibroblast growth factor 23. *Kidney Int.* 2015; 88, 6: 1304-13.
24. Vervloet M, Cozzolino M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? *Kidney Int* 2017; 91: 808.
25. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011; 305, 11: 1119-1127
26. Nakahara T, Kawai-Kowase K, Matsui H, et al. Fibroblast growth factor 23 inhibits osteoblastic gene expression and induces osteoprotegerin in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2016; 253:102.
27. Andrukhova O, Smorodchenko A, Egerbacher M, Streicher C, Zeitz U, Goetz R et al. FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. *EMBO J.* 2014; 33, 3: 229-46.
28. Lorenzo V, Marin de Francisco AL, Torregrosa V. Alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica. *Nefrología al día.* 2012; 7.
29. Fernández-Tresguerres I, Alobera MA, Canto M, Blanco L: Bases fisiológicas de la regeneración ósea II: El proceso de remodelado. *Med oral patol oral cir bucal.* 2006; 11, 2: 151-57.
30. Ott SM. Histomorphometric measurements of bone turnover, mineralization, and volume. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3, 3: 151-56
31. Hercz G, Pei Y, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Goodman WG, Segre GV, Fenton S, Sherrard DJ. Aplastic osteodystrophy without aluminum: the role of "suppressed" parathyroid function. *Kidney Int.* 1993 Oct; 44 (4): 860-866
32. Bover J, Ureña P, Branderburg V, Goldsmith D, Ruiz C, Da Silva I et al. Adynamic bone disease: from bone to vessels in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2014; 34, 6: 626-40.
33. Martín Navarro J, Melero Martín R, Caramelo Díaz C, Pérez Villacastín B. Enfermedad ósea adinámica. *Rev Esp Enferm Metab Oseas.* 2001; 10: 178-79
34. Halty M, Caggiani M. Raquitismo vitamina D dependiente tipo I. *Arch Pediatr Urug.* 2006; 77, 2: 160-67
35. A current understanding of vascular calcification in CKD. Paloian NJ, Giachelli CM. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014; 307, 8: 891-900.
36. Virchow R. Cellular pathology. As based upon physiological and pathological histology. Lecture XVI--Atheromatous affection of arteries. *Nutr Rev.* 1989; 47: 23-25
37. Cianciolo G, Galassi A, Capelli I, et al. Klotho-FGF23, Cardiovascular Disease, and Vascular Calcification: black or white? *Curr Vasc Pharmacol.* 2018; 16: 143.
38. Lobos Bejarano JM, Brotons Cuixart C. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Primaria* 2011; 43: 668-77.

39. Demer LL, Tintut Y. Inflammatory, metabolic, and genetics mechanisms of vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014; 34: 715.
40. Viegas CSB, Santos L, Macedo AL, Matos AA, Silva AP, Neves PL et al. Chronic Kidney Disease Circulating Calciprotein Particles and Extracellular Vesicles Promote Vascular Calcification: A Role for GRP (Gla-Rich Protein). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018; 38, 3: 575.
41. Karwowski W, Naumnik B, Szczepanski M, Mysliwiec M. The mechanism of vascular calcification - a systematic review. *Med Sci Monit.* 2012; 18, 1: 1-11
42. Aghagolzadeh P, Bachtler M, Bijarnia R, et al. Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor- α . *Atherosclerosis* 2016; 251: 404.
43. Houben E, Neradova A, Schurgers LJ, Vervloet M. The influence of phosphate, calcium and magnesium on matrix Gla-protein and vascular calcification: a systematic review. *G Ital Nefrol* 2016; 33.
44. Yamada S, Tokumoto M, Tatsumoto N, Taniguchi M, Noguchi H, Nakano T. Phosphate overload directly induces systemic inflammation and malnutrition as well as vascular calcification in uremia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014; 306: 1418-28.
45. Bernelot Moens SJ, Verweij SL, van der Valk FM, et al. Arterial and Cellular Inflammation in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1278.
46. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18, 9: 1731-40.
47. Bover J, Górriz JL, Urena-Torres P, Lloreta MJ, Ruiz-García C, da Silva I, Changa P, Rodríguez M y Ballarín J. Detección de las calcificaciones cardiovasculares: ¿una herramienta útil para el nefrólogo? *Nefrología.* 2016; 36, 6: 587-96
48. Górriz JL, Molina P, Cerveron MJ. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10: 654-66
49. Tornos P. New aspects in aortic valve disease. *Rev Esp Cardiol.* 2001; 54, 1: 17-21
50. Watanabe H, Koda R, Iino N, Narita I. Uremic Tumoral Calcinosis Resolved by Improvements in Hyperphosphatemia. *Intern Med.* 2017; 56, 12: 1605-06.
51. Rogers NM, Teubner DJ, Coates PT. Calcific uremic arteriopathy: advances in pathogenesis and treatment. *Semin Dial.* 2007; 20, 2: 150-57
52. Fernandez M, Morales E, Gutierrez E, Polanco N, Hernandez E, Merida E, Praga M. Calcipylaxis: Beyond CKD-MBD. *Nefrología.* 2017; 5.
53. Malta LM, Gameiro VS, Sampaio EA, Gouveia ME, Lugon JR. Quadriceps tendon rupture in maintenance haemodialysis patients: Results of surgical treatment and analysis of risk factors. *Injury.* 2014; 45: 1970-73.
54. Ferrer Lozano Y, Oquendo Vázquez P, Morejón Trofimova Y, Díaz Torres D. Injerto tendinoso y concentración de plaquetas en ruptura inveterada de tendón de Aquiles. Presentación de un caso. *Medisur.* 2015; 13, 6: 785-94.
55. Barril-Cuadrado, G, Puchulu M, Sanchez-Tomero A. Table showing dietary phosphorus/protein ratio for the Spanish population. Usefulness in chronic kidney disease. *Nefrología.* 2013; 33: 362-371
56. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn D, Chatterley T, Dorgan M. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013; 382: 1268-1277
57. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Feb; 11, 2: 232-44.
58. Wada K, Wada Y. Evaluation of aortic calcification with lanthanum carbonate vs. calcium-based phosphate binders in maintenance hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus: an open-label randomized controlled trial. *Ther Apher Dial* 2014; 18:353.
59. Liu L, Wang Y, Chen H, Zhu X, Zhou L, Yang Y. The effects of non-calcium-based phosphate binders versus calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification and bone remodeling among dialysis patients: A meta-analysis of randomized trials. *Ren Fail.* 2014; 36: 1244-1252
60. Chazot C, Fadel B, Kareche M, Puyoo O, Jean G. Short-term effects with sucroferric oxyhydroxide in hemodialysis patients: Experience in NephroCare France. *Nephrol Ther.* 2019; 10.
61. Ivanovski O, Nikolov IG, Joki N, Caudrillier A, Phan O, Mentaverri R, Maizel J, Hamada Y, Nguyen-Khoa T, Fukagawa M, Kamel S, Lacour B, Drüeke TB, Massy ZA. The calcimimetic R-568 retards uremia-enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE^{-/-}) mice. *Atherosclerosis.* 2009; 205: 55-62
62. The ADVANCE study: A randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 1327-1339
63. Daurgidas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of dialysis, 4.^a ed. Little Brown; 2007: 25-58
64. Lindsay RM, Alhejaili F, Nesrallah G, Leitch R, Clement L, Heidenheim AP, Kortas C. Calcium and phosphate balance with quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42, 1: 24-29

65. Seras M, Martin de Fracisco AL, Piñera C, Gundin S, Garcia-Unzueta M, Kislikova M, Albines Z, Serrano M, Aries M. Sesión de hemodiálisis: la tormenta perfecta para la calcificación vascular. *Nefrología*. 2015; 35: 448- 456
66. Keyzer CA, de Borst MH, van den Berg E, et al. Calcification Propensity and Survival among Renal Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:239.
67. Caluwé R, Pyfferoen L, de Boeck K, De Vriese AS. The effects of vitamin K supplementation and vitamin K antagonists on progression of vascular calcification: Ongoing randomized controlled trials. *Clin Kidney J*. 2016; 9: 273-279
68. Siltari A, Vapaatalo H. Vascular Calcification, Vitamin K and Warfarin Therapy - Possible or Plausible Connection? *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018; 122:19.
69. Lomashvili KA, Monier-Faugere MC, Wang X, Malluche H, O'Neill W. Effect of bisphosphonates on vascular calcification and bone metabolism in experimental renal failure. *Kidney Int*. 2009; 75: 617-625
70. Cozzolino M, Galassi A, Conte F, Mangano M, Di Lullo L, Bellasi A. Treatment of secondary hyperparathyroidism: the clinical utility of etelcalcetide. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 1, 13: 679-689
71. Cigarran Guldris S, González Parra E, Cases Amenós A. Gut microbiota in chronic kidney disease. *Nefrología*. 2017; 37, 1: 1-114
72. Cozzolino M, Carugo S. Low Dialysate Calcium: Between Low Arterial Calcification and Improved Low Bone Turnover. *Blood Purif* 2016; 42:1.
73. Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA, et al. Serum calcification propensity predicts all-cause mortality in pre-dialysis CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:339.
74. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, Wahl P, Gutierrez OM, Steigerwalt S, He J, Schwartz S, Lo J, Ojo A, Sondheimer J, Hsu CY, Lash J, Leonard M, Kusek JW, Feldman HI, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA*. 2011; 305, 23: 2432-39
75. Ter Braake AD, Tinnemans PT, Shanahan CM, et al. Magnesium prevents vascular calcification in vitro by inhibition of hydroxyapatite crystal formation. *Sci Rep* 2018; 8:2069.