



SOCIEDAD PERUANA DE NEFROLOGIA

Sociedad Médica Del Colegio Médico Del Perú
Registro Nacional de Instituciones Médico Científicas N° 640716-SM-01

GUÍA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO MINERAL EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

AÑO 2010.

NOMBRE DE LA ENTIDAD: Alteraciones del Metabolismo mineral y óseo en la Enfermedad Renal Crónica.

I. DEFINICIÓN

Las alteraciones del metabolismo mineral y óseo en la Enfermedad Renal Crónica - ERC (en inglés, CKD-MBD): se refiere a una o combinación de las siguientes:

1. Alteraciones de laboratorio (calcio iónico o total, fósforo, fosfatasa alcalina ósea o total, PTHi, vitamina D).
2. Alteraciones del remodelado, mineralización, volumen del hueso.
3. Presencia de calcificaciones cardiovasculares o extraóseas.

ESTADIOS DE ENFERMEDAD RENAL CRONICA

	Descripción	Filtración Glomerular (FG) (mL/min/1.73 m²)	Tratamiento
1	Daño renal con FG normal o ↑	≥90	1-5T si se trata
2	Daño renal con ↓ discreta de la FG	60-89	De un paciente
3	↓ moderada de la FG	30-59	trasplantado
4	↓ Severa de la FG	15-29	
5	Insuficiencia Renal	<15 (o diálisis)	5D si es paciente en diálisis (HD o DP)

Abreviaciones: ERC, Enfermedad Renal Crónica; FG, Filtración Glomerular; ↑, Elevación; ↓, Disminución.

II. FISIOPATOLOGÍA

La causa principal de esta alteración es la pérdida progresiva de masa y función renal (2), que ocasiona una disminución en la capacidad renal de excreción del fósforo que ingresa al organismo a través de la dieta, una disminución en la síntesis renal de vitamina D₃ (tercera hidroxilación) y de la disminución de la absorción de calcio a nivel intestinal.

De forma precoz se observa un descenso discreto pero significativo del calcitriol (1,25(OH) D₃) en pacientes con ERC, secundario a:

- Pérdida de masa renal, que ocasiona menor disponibilidad de 1-alfahidroxilasa.
- Descenso del filtrado glomerular, que conlleva disminución de la 25(OH)D₃ a nivel tubular. La 25(OH)D₃ debe ser filtrada por el glomérulo para alcanzar el túbulo contorneado proximal y allí penetrar por endocitosis dentro de la célula.
- Retención de fósforo, que disminuye la síntesis renal de Calcitriol.

El déficit de síntesis de calcitriol disminuye la absorción intestinal de calcio. Este fenómeno ocurre precozmente ya en estadios 2 y 3 de ERC. La retención de fósforo, junto al déficit de calcitriol y la enfermedad renal per se, son también responsables de la resistencia esquelética a la acción de la PTH.

El incremento de los niveles de PTH se observa especialmente con filtrados glomerulares inferiores a 60 mL/min/1,73 m².

En las glándulas paratiroides existen al menos dos receptores conocidos a través de los que se canalizan los efectos de las moléculas y hormonas que modulan tanto la síntesis y secreción de PTH como el tamaño glandular. Estos receptores son: el receptor de la vitamina D el cual con la progresión de la ERC disminuye contribuyendo a la resistencia a la acción de la vitamina D sobre la síntesis de PTH y el receptor sensor de calcio que disminuye con el desarrollo progresivo de hiperplasia paratiroidea secundaria a la ERC contribuyendo a la resistencia a la acción del calcio sobre la glándula paratiroidea por lo que deja de inhibirse la secreción de PTH.

El incremento de los valores séricos de fósforo ocurre en estadios 4 y 5 de ERC, si bien la retención de fósforo ocurre más precozmente, no siendo detectada en las determinaciones séricas.

La hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles bajos de Vitamina D, probablemente asociadas a moléculas producidas por el propio tejido renal enfermo y a disfunción de receptores de la paratohormona, producen hiperparatiroidismo y lesión de órganos blanco como esqueleto, aparato cardiovascular y tejidos blandos

Rangos objetivos de marcadores

Estadio	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Ca x P	PTHi (pg/mL)	25 D ₂ (ng/mL)
1-3	8.4-9.5	2.7 – 4.6	<55	< 65	> 30
4				< 110	
5		3.5 -5.5		150-300	

III. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

III.1 PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

- Los niveles de Ca y P tienen poca capacidad predictiva de la enfermedad ósea subyacente, sin embargo son decisivos para el tratamiento:
Es necesario ajustar los niveles de Ca a la concentración de albúmina del paciente de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Ca corregido (mg/dl)} = \text{Ca total (mg/dl)} + 0.8 [4\text{-albumina (gr/dl)}]$$

- Se aconseja la medición de niveles de 25(OH)D₂ para prevenir y tratar la frecuente insuficiencia (< 30 ng/mL) o deficiencia (< 15 ng/mL) de vitamina D en los pacientes con ERC y que define la necesidad de aportes nutricionales o suplementos de vitamina D.

- La frecuencia del monitoreo bioquímico debe ser:

Estadio	Ca	P	PTHi	25 D ₂
3	Cada 3 meses	Cada 3 meses	Cada 6-12 meses	Cada 6-12 meses
4			Cada 3 meses	
5	Mensual	Mensual		

La medición puede ser con mayor frecuencia en el caso que se inicie tratamiento

III.2. TÉCNICAS DE IMÁGENES

Una radiografía simple de manos, pelvis y columna lumbar lateral, son de utilidad la ecocardiografía y la Tomografía axial multiforme que deben realizar se en pacientes con ERC para valorar la presencia de calcificaciones vasculares.

IV. TRATAMIENTO

ESTADIOS 1-2

- **Dieta** con Fósforo entre 800-1000 mg/día y Calcio de 1000-1300 mg/día.
- **Vitamina 25(OH)D₂** Sus niveles adecuados (por encima de 30ng/mL) garantizan el sustrato necesario para la producción de 1,25(OH)²D₃. Su déficit agrava al hiperparatiroidismo secundario. Cifras séricas por debajo de 30 ng/mL requieren tratamiento:
- 25(OH)D₂ < 5 ng/mL: 50000 UI/semana x 12 semanas, seguido de 50000 UI/mes x 3 meses.
- 25(OH)D₂ entre 5-15 ng/mL: 50000 UI/semana x 4 semanas, seguido de 50000 UI/mes x 5 meses.
- 25(OH)D₂ entre 16-30 ng/mL: 50000 UI/mes x 6 meses

ESTADIO 3, 4 Y 5

- **Dieta con Fósforo** hasta 800 mg/día, si la fosfatemia es > 4.6 mg/dL. (Opinión, Grado D) y Calcio de 1000-1300 mg/día.
- **Vitamina 25(OH)D₂**. Similar a estadios 1 - 2.
- **Captore de fósforo de contenido cálcico.**
- Deben iniciarse cuando la dieta no es suficiente para mantener los niveles de fósforo y de PTHi dentro de los valores objetivo. (Opinión, Grado D) (ver cuadro de Rangos objetivos de marcadores).
- En la terapia inicial deben considerarse los captore de fósforo de contenido cálcico por ser efectivos para reducir la fosfatemia. (Nivel de Evidencia I, Grado de Recomendación A).
- Deben ser administrados inmediatamente después de las comidas principales en una a tres tomas.

- La dosis de captosres cálcicos de fósforo no debe exceder los 1500 mg/día de calcio elemental al día.
- El calcio total (dieta + captosres cálcicos de fósforo) no debe exceder los 2500 mg/día.
- No deben ser empleados con Calcio sérico > 10.2 mg/dl.

Presentaciones

- **Carbonato de calcio.**
Se dispone de comprimidos de 500 mg que contienen 200 mg de calcio elemental).
- **Citrato de calcio.**
Se dispone de comprimidos de 950 mg que contienen 200 mg de calcio elemental.
- **Captosres de fósforo de contenido no cálcico**

Hidróxido de aluminio:

- Debe ser indicado cuando no pueda emplearse captosres a base de calcio.
- La dosis recomendada es de 750 a 1500 mg/día x 2 a 6 semanas, administrado después de las comidas.
- Se recomiendan mediciones del aluminio sérico 2 veces por año, valores basales <20µg/L indican una probable ausencia de sobrecarga de aluminio, valores repetidos >60µg/L indican una sobrecarga alumínica (esto no siempre indica enfermedad ósea por aluminio) valores entre 20 - 60µg/L son de difícil interpretación. En presencia de depleción de hierro, el riesgo de incorporación tisular de aluminio es mayor, por tanto valores inferiores a los ya mencionados pueden tener un significado patológico.

Carbonato de lantano:

- Debe ser indicado cuando no pueda emplearse captosres a base de calcio.
- La dosis recomendada es de 1500 a 3000 mg divididos en tres tomas al día y administrados como tabletas masticables durante o inmediatamente después de las comidas.
- El fármaco no debe ser ingerido sin ser completamente masticado.
- Se dispondrá en el futuro como tabletas por 500, 750 y 1000 mg.

Clorhidrato de sevelamer

- Aún no tiene indicación en la etapa pre diálisis (por riesgo de acidosis) siendo esta objeto de estudio actual.
- En estadio 5, la dosis es variable de 800 mg con DAC a 2400 mg con DAC, con valores de fosforo mayor a 9.0 mg/dl.

Carbonato de sevelamer

- No disponible en el Perú, pero de uso en estadio 3,4 sin el riesgo de acidosis.

- **USO DE VITAMINA 25(OH)₂D₃** (indicada cuando los niveles de PTHi estén elevados (ver rangos objetivos de marcadores). Para su empleo se requiere tener valores de Ca y P controlados (Nivel de Evidencia I, Grado A)

CALCITRIOL

Vía Oral.

Presentación: cápsulas de 0,25 y 0,5µg

Dosis de inicio: 0,25 µg c/24h VO. En caso de normocalcemia o hipercalcemia leve reducir a 0,25µg c/48h VO.

Reajuste de dosis en 0,25µg c/2 – 4 semanas. Durante titulación medir Ca, P 2 veces por semana.

Dosis de mantenimiento: dosis media 0,5 - 1µg c/24h VO. Si Ca >10.2 o Ca x P > 55: suspender droga hasta la normalización y reiniciar a dosis menor.

Vía endovenosa (preferir esta vía en estadio 5)

Presentación: ampollas de 1µg/cc)

Dosis de inicio: 1 - 2 µg EV 3v/sem (o 0,01 a 0,02 µg/kg de peso)

Reajuste de dosis en 0,5 - 1µg cada 2 – 4 semanas. Durante titulación, medir Ca y P 2 veces por semana, Titulación el siguiente cuadro:

Disminución de PTHi	Dosis de Calcitriol EV
↓ PTH < 30%	↑ 0,5 µg
↓ PTH ≥ 30 y ≤ 60%	Mantener dosis
↓ PTH > 60%	↓ 0,5 µg

Dosis de mantenimiento: dosis media 1-4 ug/sem EV

Si Ca >10.2 o Ca x P > 55: suspender droga hasta la normalización y reiniciar a dosis menor

PARICALCITOL

Indicado para disminuir los efectos hipercalcemiantes, hiperfosforemiantes y procalcificadores del calcitriol.

Vía Endovenosa

Presentación: ampollas de 5 µg/ml

Dosis de inicio: iPTH/100

Reajuste de dosis 4 semanas (para Esquema de 3v /sem)

Guías de Dosificación	
Nivel de iPTH	Dosis de Paricalcitol
El mismo o más alto	Aumentar
Reducción < 30%	Aumentar
Reducción entre 30% y 60%	Mantener
Reducción > 60%	Disminuir
1.5 a 3 veces el límite superior normal	Mantener

Si en cualquier momento disminuyen los niveles de iPTH a menos de 150 pg/mL debe disminuirse la dosis del medicamento.

Si un paciente alcanza niveles de PTH entre 150-300pg/mL se sugiere una reducción al 20-25% de la dosis actual como mantenimiento.

- Monitoreo de Ca, P y PTH cada 2 semanas por 3 meses (Dosificación inicial) posteriormente una vez al mes por 3 meses y finalmente cada 3 meses.
- Si $Ca > 10.2$ o $Ca \times P > 55$: Dosis debe disminuirse o suspender la droga hasta la normalización y reiniciar a dosis menor

V. CALCIFICACIONES VASCULARES.

La calcificación vascular es una frecuente complicación en pacientes en Hemodiálisis, y se ha demostrado que es predictivo de la mortalidad cardiovascular, el proceso de calcificación vascular es dinámico, intervienen una serie de sustancias que actúan como inductores y otras como inhibidores.

Tipos de calcificaciones vasculares:

1. **Calcificación Arterioesclerótica**, Localizada en la **Capa Intima**. Existen elementos de necrosis celular, inflamación y depósito de lípidos.
2. **Esclerosis Monckeberg**, localizada en la capa media de las arterias, depósito amorfo de minerales en forma circunferencial involucra las células musculares lisas (vascular smooth muscle cells -**VSMC**). Es también conocida como **Calcificación Arterial Media**, es la que se observa en la ERC

Mecanismos Moleculares involucrados en Calcificaciones Vasculares

- Osteogénesis Ectópica
- Degradación de la Elastina.
- Inductores de Calcificaciones Vasculares.
- $Ca^{+2} \times P^{-2} > 55$
- Toxinas Urémicas
- Estrés Oxidativo e Inflamación
- Otros inductores
- Inhibidores Osteocondrogénesis Ectópica
- Proteínas Acido Matriz –Carboxiglutámico
- Osteopontina
- Osteoprotegerina
- Fetuina A
- Pirofosfato
- Vitamina D

Evaluación de las Calcificaciones Vasculares

- Tomografía Computada con Haz de Electrones, de uso en investigación. No disponible en nuestro medio.
- Tomografía Computada Helicoidal Multicorte, cuentan con software de score Agastone el que da severidad de calcificación coronaria. (Nivel de Evidencia A).

Score de Agastone:

Score	Significado
0	No hay placa identificable. No hay riesgo
1-10	Placa mínima. Bajo riesgo de evento cardíaco
11-100	Placa mínima definida. Probabilidad de estenosis arterial leve
101-400	Probabilidad de estenosis moderada
400	Carga de placa extensa. Al menos una estenosis importante. Seguir con estudios y/o tratamiento que el médico considere convenientes

Radiografía Simple de Abdomen Lateral:

Con una radiografía simple de abdomen lateral, se puede medir la presencia de calcificaciones vasculares obteniendo un puntaje que evidencia severidad y progresión de la calcificación. (4) Se obtiene el rango de calificación:

Scoring System for Lumbar Aortic Calcification

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

A mayor puntaje mayor grado de calcificación y riesgo de mortalidad por causa cardiovascular. (Nivel evidencia B)

Radiografía Simple de Manos y Pelvis

Esta técnica trata de predecir el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular a través de las existentes, evalúa 4 cuadrantes en radiografía de manos y pelvis. (12)



El score va de 0 a 8, más de 3 correlaciona con incremento en la mortalidad. (Nivel evidencia B)

MANEJO MÉDICO

Prevención y tratamiento de la calcificación vascular:

Dado que no se ha documentado regresión de la calcificación vascular, es necesario prevenir su aparición y enlentecer la progresión de la ya existente. (Nivel de evidencia C. opinión)

- Control de hiperfosfatemia: Se recomienda el uso de sevelamer clorhidrato o carbonato como único captor.
- Evitar balance cálcico positivo, suspendiendo el calcio como aporte y utilizando baño bajo en calcio. (< 3.5 meq/l).
- Uso de análogos de vitamina D y calcimiméticos para el control del Hiperparatiroidismo secundario si no hubiera contraindicaciones.
- Paratiroidectomía en caso de hiperparatiroidismo terciario.
- Evitar supresión extrema de la PTHi.
- Minimizar inflamación: uso de dializado ultra puro, membranas más biocompatibles

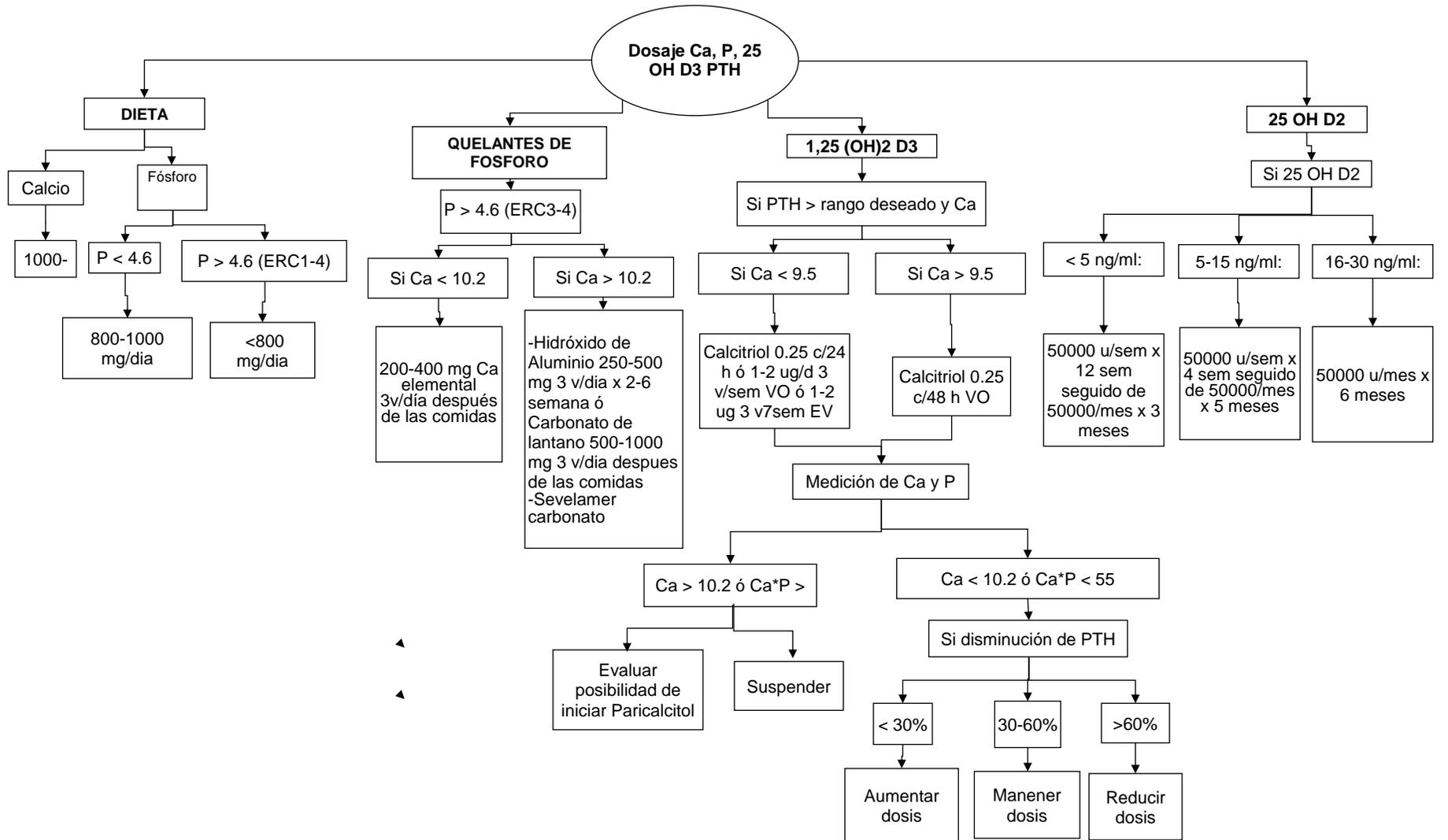
Indicaciones de Paratiroidectomía (PTX)

- Hiperparatiroidismo con hipercalcemia resistente a las alternativas médicas (fundamentalmente Calcimiméticos)
- Paciente con calcifilaxis y PTHi superior a 500 pg/mL
- También se podría aconsejar si se presentan complicaciones asociadas como ruptura tendinosa, dolor óseo severo o anemia refractaria.

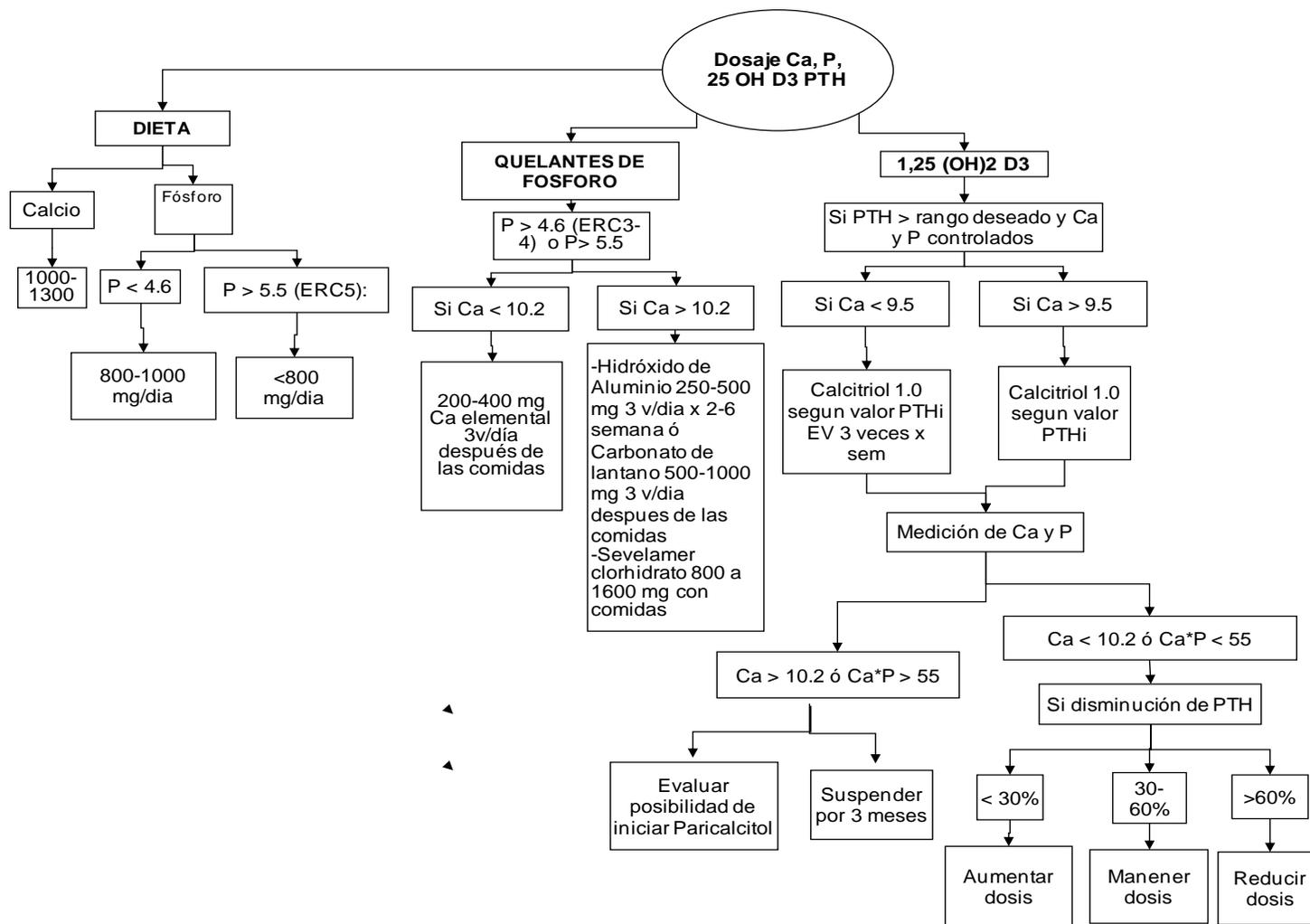
Se recomiendan técnicas de imagen previas a la Paratiroidectomía para valorar tamaño glandular, situación y sobre todo presencia de glándulas ectópicas. La asociación de Gammagrafía-MIBI y Ecografía cervical muestra una gran sensibilidad y especificidad (nivel de evidencia b).

La recurrencia del hiperparatiroidismo secundario post Paratiroidectomía se define cuando el valor de PTHi es mayor a 250 pg/ml luego de 6 meses de la cirugía y requiera en su evolución nueva PTX.

ALGORITMO DE MANEJO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO OSEO MINERAL EN PACIENTES CON ERC III a IV



ALGORITMO DE MANEJO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO OSEO MINERAL EN PACIENTES CON ERC V



VI. BIBLIOGRAFIA.

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International*. Volume 76; supplement 113; august 2009.
2. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. National Kidney Foundation. *American Journal of Kidney Diseases*. Vol 42, no 4, suppl 3, october 2003.
3. Recomendaciones de la sociedad española de nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. José-Vicente Torregrosa y col. *Nefrología* 2008.
4. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. R. Alcázar, M.^a I. Egocheaga, L. Orte y col. *Nefrología* 2008; 28 (3) 273-282.
5. Protocolo. Manejo de metabolismo óseo mineral en pacientes en diálisis. *EsSalud* febrero 2009.
6. Guía de práctica clínica del manejo de la enfermedad renal crónica en *EsSalud*. *EsSalud* febrero 2010.
7. Recomendaciones para el Manejo de las alteraciones del Metabolismo mineral y óseo de La enfermedad renal crónica En estadio 5. Grupo de Estudio de Alteraciones del Metabolismo Mineral y Óseo. Sociedad Uruguaya de Nefrología. Mayo 2008.
8. Consenso de Metabolismo Óseo-Mineral Grupo de MOM. Sociedad Argentina de Nefrología. Agosto 2009
9. Martin et al. The parathyroids in renal disease. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA (eds) *The parathyroids: basic and clinical concepts*, 2nd ed. Academic Press, New York, pp 625–634, 2001.
10. Martinez I et al Deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephron Dial Transplant* 1996; 11(Suplement 3): 22-8.
11. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. Kauppila et al *Atherosclerosis* 132 (1997) 245–250
12. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. Adragao et al *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:1480-1488
13. Cardiac Calcification in Adult Hemodialysis Patients A Link Between End-Stage Renal Disease and Cardiovascular Disease?. Paolo Raggi, et al. *JACC* Vol. 39, No. 4, 2002.
14. Valoración de las calcificaciones coronarias. P. Caro, R. Delgado, F. Dapena y A. Núñez. *Nefrología*. Volumen 27. Número 6. 2007.
15. Vitamin D Deficiency Review article. Michael F. Holick, M.D., Ph.D. *N Engl J Med* 2007;357:266-81
16. Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. CP Kovesdy^{1,2} and K Kalantar-Zadeh. *Kidney International* (2008) 73, 1355–1363
17. Utilidad de las técnicas de imagen y biomarcadores en la predicción del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica en España: Proyecto nefrona. M. Junyent, M. Martínez y col. *Nefrología* 2010;30(1):119-26

18. Fuster D, Ybarra J, Ortiz J, et al. Role of pre-operative imaging using ^{99m}Tc-MIBI and neck ultrasound in patients with secondary hyperparathyroidism who are candidates for subtotal parathyroidectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 33:467-73; 2006.
19. Llach F. The evolving pattern of calciphylaxis: therapeutic considerations. Nephrol Dial Transplant 2001; 16(3):448-451.

ANEXOS

Gradación de las recomendaciones y la evidencia

Gradación de las recomendaciones y la evidencia				
Grado de la fortaleza de la Recomendación ^a	Fortaleza	Nomenclatura	Grado de la calidad de la evidencia	Calidad de la evidencia
Nivel 1	Fuerte	"Nosotros recomendamos que"	A	Alta
			B	Moderada
Nivel 2	Débil	"Sugerimos que"	C	Baja
			D	Muy Baja