

RECOMENDACIONES PARA EL
MANEJO DE LAS ALTERACIONES DEL
METABOLISMO MINERAL Y OSEO DE
LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
EN ESTADIO 5

**Grupo de Estudio de Alteraciones del Metabolismo
Mineral y Óseo**



SOCIEDAD URUGUAYA DE NEFROLOGÍA



*CATEDRA DE NEFROLOGIA
HOSPITAL DE CLINICAS
FACULTAD DE MEDICINA*

Mayo 2008

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL Y OSEO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN ESTADIO 5

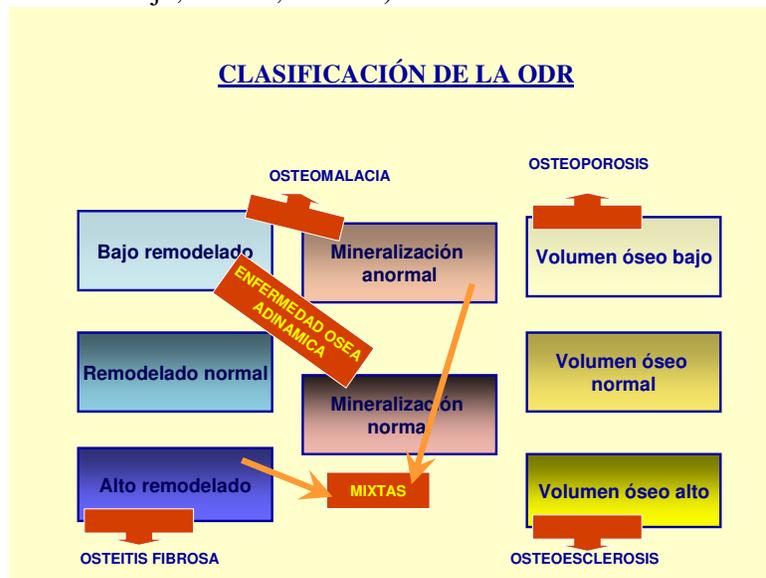
Dra Laura Fajardo, Dra Inés Olaizola, Dra Asunción Alvarez, Dra Alicia Petraglia, Dra Carolina Mimbacas, Dra Hena Caorsi, Dr Pablo Ambrosioni

Las recomendaciones que aquí se expresan son el fruto de una revisión extensa y actual de la literatura y de la opinión del grupo de estudio de la Sociedad Uruguaya de Nefrología y la Cátedra de Nefrología de la Facultad de Medicina.

En los últimos 3 años se han implementado nuevas definiciones y clasificaciones de las alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica (ERC), aplicables en adultos con IFG < 60 ml/min/1.73 m² y en niños con IFG < 89 ml/min/1.73 m².

La Fundación Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ha propuesto las siguientes definiciones (1, 2):

- ❖ Alteraciones del metabolismo mineral y óseo en la ERC (en inglés, CKD-MBD): se refiere a una o combinación de las siguientes:
 - I. Alteraciones de laboratorio (calcio iónico o total, fósforo, fosfatasa alcalina ósea o total, PTHi, vitamina D).
 - II. Alteraciones del remodelado, mineralización, volumen del hueso.
 - III. Presencia de calcificaciones cardiovasculares o extraóseas.
- ❖ OSTEODISTROFIA RENAL: Se propone utilizar éste término exclusivamente para definir alteraciones de la *morfología ósea* en los pacientes con ERC. Su diagnóstico positivo se realiza por punción biopsica ósea (PBO). Permite categorizar patología ósea según la clasificación histomorfológica TMV, teniendo en cuenta: T (turnover o recambio: bajo, normal, elevado), M (mineralización: normal o anormal), V (Volumen óseo: bajo, normal, elevado).



Modificado de Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (3).

ESTADIO 5

El tratamiento médico de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo es abordado habitualmente a partir del estadio 3 al 5 de la ERC. Existen mayor grado de evidencias y publicaciones en los estadios más avanzados, particularmente en el estadio 5, por lo que nos referiremos a dicha etapa (3,4).

VALORES OBJETIVO RECOMENDADOS

1. Calcio

Diversos estudios clínicos han demostrado correlación entre niveles de calcemia > 9.5 mg/dl y mortalidad, siendo en el estudio DOPPS significativa cuando la calcemia es > 11.4 mg/dl ($p < 0.05$, RR 1.22) (5).

Los niveles de calcio total pueden verse afectados por la concentración de albúmina de la sangre. Si nos guiamos por el calcio total, es recomendable ajustar a la albuminemia con la siguiente fórmula:

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

Valor óptimo de calcemia corregida en diálisis es 8.4 a 9.5 mg/dl (6).

El calcio iónico es el biológicamente activo, por lo que varios autores proponen que es aconsejable guiarse con calcio iónico: 1.1 a 1.3 mmol/l (7).

La concentración de calcio expresada en mg/dl puede ser convertida a mmol/l dividiéndola entre 4, y a mEq/l dividiéndola entre 2.

La frecuencia de su medición puede ser quincenal, mensual o bimensual, variando la frecuencia de control según si existe tratamiento concomitante con vitamina D. Se sugiere que la extracción sea realizada prediálisis en la segunda diálisis de la semana.

NOTA: Recordar que la calcemia no refleja el balance de calcio.

2. Fósforo

El fósforo plasmático es considerado factor de riesgo de calcificación vascular y valvular y además de morbimortalidad cardiovascular. En el estudio ya citado, se demuestra correlación *significativa* de mortalidad con niveles de fósforo plasmático inferiores a 3.5 mg/dl ($p < 0.05$, RR 1.23) y superiores a 6.5 mg/dl ($p < 0.01$, RR 1.28) (5).

Valor óptimo: 3.5 a 5.5 mg/dl (1.1 a 1.8 mmol/l) (6)

La concentración de fósforo expresada en mg/dl puede ser convertida a mmol/l dividiéndola entre 3.1.

La frecuencia de su medición puede ser quincenal, mensual o bimensual, variando la frecuencia de control según si existe tratamiento concomitante con vitamina D y según los valores habituales del paciente.

Se sugiere que la extracción sea realizada prediálisis en la segunda diálisis de la semana.

3. Producto P x Ca

Tiene menor valor como marcador de riesgo aislado que la calcemia o la fosforemia, ya que es el producto de dos variables que biológicamente se comportan en sentido inverso.

De todos modos, sí es un factor relevante en tanto se le considera un indicador de riesgo de precipitación mineral en tejidos blandos.

Se recomiendan valores $< 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$; valores superiores a $60 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ se han asociado con mayor mortalidad, siendo esta relación significativa cuando es $> 65 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($p < 0.01$, RR 1.28) (5).

4. PTH intacta

Las pautas K/DOKI establecen que el rango de PTHi normal es entre 150 y 300 pg/ml. (6). Sin embargo, un estudio de Quarles del año 1992 correlacionando histología ósea con niveles de PTHi, mostró la existencia de un remodelado óseo normal con rangos más amplios de PTHi, entre 150 y 500 pg/ml. (8). Por otro lado, otro estudio reciente que compara histología ósea con PTHi medida por estudios de segunda generación, confirman que el 88% de los pacientes con PTHi entre 150 y 300 pg/ml tienen enfermedad de bajo recambio (9), por lo que la consideramos un buen marcador de enfermedad ósea de bajo o elevado remodelado, si sus niveles son inferiores a 120 pg/ml o superiores a 450 pg/ml respectivamente.

A los efectos del manejo clínico y conductas terapéuticas, se le considera PTHi normal si sus valores se encuentran entre 200 y 400 pg/ml, alta si su valor es superior a 400 pg/ml y baja si su valor es inferior a 200 pg/ml.

En Uruguay se dispone de dos técnicas para medir PTHi: radioinmunoanálisis y quimioluminiscencia. Los niveles de PTHi en pg/ml pueden ser expresados en pmol/l multiplicándolos por 0.11.

Nuevas técnicas de medición de PTH de segunda generación, que sólo detectan fragmentos 1-84 (PTH bio intacta), tal vez modifiquen estos rangos considerados como aceptables. Estas nuevas técnicas no detectan fragmentos 7-84 que sí son detectados por técnicas de 1ª generación y que tienen efectos opuestos a la PTH sobre el hueso, contribuyendo a la enfermedad ósea adinámica. Esto resulta en que las concentraciones medidas de PTH son 40 % a 50% inferiores a los valores determinados por estudios de 1ª generación.

De todos modos, la mayor parte de la información de la que se dispone actualmente correlaciona la histomorfometría ósea y la evolución con la PTHi medida con estudios de 1ª generación.

La frecuencia recomendada de medición de PTHi es cada 6 meses; y cada 3 meses en los casos siguientes: tratamientos con vitamina D, baño bajo en Calcio, estadios avanzados de hiperparatiroidismo secundario (HPTS).

5. Fosfatasa alcalina total

Es sintetizada en el hígado y por osteoblastos en el hueso. En ausencia de alteraciones hepáticas, es un marcador de formación ósea. Sus valores se elevan en el HPTS y en casos de osteomalacia carencial.

Se recomienda realizar su medida cada 6 meses y según variaciones en cada situación clínica.

6. Vitamina D: 25 (OH) vit D

Varios trabajos que han estudiado los rangos de vitamina D adecuados en estos pacientes han sugerido que se mantengan niveles entre 30 y 40 ng/ml a los efectos de que los niveles de PTHi se ubiquen en rangos aceptables (10).

7. Aluminio

Su depuración depende de la excreción renal, por lo que su ingesta en etapa de diálisis puede determinar acumulación en órganos como hueso, glándula paratiroidea, SNC y médula ósea. Tener presente que también ha sido descrita su acumulación en pacientes en etapa predialítica y en transplante renal.

Los principales síntomas de intoxicación severa por aluminio son: neurológicos (disartria, alteraciones de conciencia, demencia, convulsiones), osteomusculares (dolores óseos, debilidad muscular proximal, fracturas); anemia microcítica sin déficit de hierro, hipercalcemia en ausencia de vitamina D o HPTS severo.

Las vías de contaminación por aluminio más frecuentes son: oral, por el uso de quelantes de fósforo con aluminio, y por el agua de diálisis y/o dializado.

Niveles:

El aluminio basal en plasma debe ser $< 20 \mu\text{g/l}$, reflejando la magnitud de la carga de aluminio reciente y el potencial de acumulación.

El aluminio plasmático $> 60 \mu\text{g/l}$ tiene una especificidad de 86% y un valor predictivo de 76% de enfermedad ósea vinculada al aluminio (11).

Se recomienda medir aluminemia en plasma anualmente; en aquellos pacientes que reciben medicación con aluminio, se debería dosificar en plasma cada 3 meses.

En el Uruguay no se realiza actualmente aluminemia por no contar con recursos adecuados. Por este motivo, tampoco se realiza test de deferroxamina (DFO). El diagnóstico de intoxicación por aluminio lo confirmamos por punción biopsica ósea (PBO) en función del porcentaje de aluminio depositado en el frente de mineralización y su repercusión sobre las células y la dinámica del hueso.

Se recomienda realizar EEG en aquellos pacientes en los cuales se sospeche compromiso encefálico, buscando el patrón típico de descargas multifocales de actividad lenta u ondas delta.

Se aconseja monitorizar aluminio en agua de diálisis cada 3 meses, y su valor debe ser inferior a $2 \mu\text{g/l}$. Por otro lado, es recomendable realizar su dosificación en el dializado, pero actualmente no disponemos en nuestro país de una técnica adecuada para su medición.

TÉCNICAS DE IMAGEN

1) **Dirigidas a detectar Glándulas Paratiroideas:** éstas técnicas permiten identificar y ubicar las glándulas (incluyendo supernumerarias o ectópicas), valorar respuesta al tratamiento médico, y junto con parámetros clínicos y humorales son útiles en la evaluación previo a la paratiroidectomía (PTX).

- **Ecografía:** la presencia al menos de 1 glándula mayor de 1cm de diámetro, o que su aspecto sugiera una hiperplasia nodular, implica elevada posibilidad de refractariedad al tratamiento con pulsos de vitamina D. Con el doppler color se puede determinar la densidad y velocidad de flujo de vasos sanguíneos (12). La ecografía permite localizar la glándula para tratamiento con inyección percutánea de etanol o calcitriol.

- **Centellograma paratiroideo con sestamibi-Tc99 (MIBI):** permite visualizar glándulas paratiroideas en la mayoría de los pacientes con PTHi mayor de 800 pg/ml. Comparando con hallazgos quirúrgicos, la sensibilidad para detectar glándulas paratiroideas normotópicas es del 50% y la especificidad es del 100%. La sensibilidad aumenta a 100% cuando se trata de glándulas remanentes en pacientes previamente paratiroidectomizados y ectópicas. Debido a esto, está indicado en el estudio de las recidivas y persistencias en las que se plantea la reintervención quirúrgica.

La captación del MIBI se relaciona estrechamente con los niveles de PTHi y el tipo histológico de proliferación celular paratiroidea (hiperplasia nodular). La inhibición de la captación paratiroidea con calcitriol (test de inhibición) podría ayudar a identificar glándulas con actividad autónoma no supresible con derivados de la vitamina D (12, 13).

2) **Rx óseas** (manos, cráneo, acromio clavicular, pelvis): muestra signos tardíos de ODR. No deben realizarse en forma sistemática, salvo en pacientes sintomáticos. En estos casos permite detectar signos de resorción subperióstica (HPTS), geodas (amiloidosis Beta2), líneas de Looser-Milkman (osteomalacia).

Dada la correlación hallada entre la presencia de calcificaciones vasculares y mortalidad en estos pacientes, se sugiere realizar **Rx de manos y pelvis** para su detección, con aplicación del score según sectores arteriales calcificados: arterias radiales, digitales, ilíacas, femorales. El score ≥ 3 se correlaciona con mayor mortalidad. Se recomienda realizar 1 vez al año (14).

Complementa su valoración, la **RX de abdomen lateral**, detectando posibles fracturas vertebrales y calcificación de aorta lumbar en sector anterior y posterior, la cual se ha correlacionado con la velocidad de onda de pulso. (15, 16).

Se recomienda realizar una vez al año.

3) **Otros exámenes:** Para valorar calcificaciones vasculares: ecocardiograma (presencia de calcificaciones valvulares); eco doppler carotídeo (medida del espesor de la pared arterial); eco doppler arterial de MMII; medida de rigidez arterial mediante velocidad de onda de pulso, la cual ha demostrado con equipos adecuados y en manos entrenadas, ser un fuerte predictor de mortalidad en estos pacientes (normal 5 a 6 m/s) (17).

4) Otras técnicas

EBCT (tomografía por emisión de electrones): estudio de elevado costo, pero muy útil para detectar, cuantificar y seguir evolución de las calcificaciones vasculares. Se evalúa según el Score de Agatston: área de la placa calcificada x coeficiente de densidad cálcica.

Angio TAC: permite estudiar el árbol vascular en su conjunto.

Tomografía helicoidal: es útil para detectar calcificaciones coronarias.

Densitometría ósea (DEXA): la medida de la densidad ósea en la cortical del radio distal se correlaciona con riesgo de fractura y con los niveles de PTHi en pacientes con ERC. Pero no aportan datos sobre el tipo de ODR.

Punción Biópsica Ósea (PBO): permite estudio histomorfométrico. No se recomienda de rutina para la evaluación de enfermedad ósea vinculada a las alteraciones del metabolismo mineral en estos pacientes.

Se realiza en la cresta ilíaca, previo doble marcaje con tetraciclina. El marcaje con tetraciclina se realiza según el siguiente esquema: 20 mg/k/día de tetraciclina v/o durante 3 días consecutivos; luego de un intervalo de 10 días, se indica segunda serie de igual dosis de tetraciclina por 3 días. La PBO se realiza a los 3 a 5 días de finalizado el segundo marcaje.

Sus indicaciones más aceptadas son:

- ◆ Fracturas patológicas o dolor óseo inexplicable
- ◆ PTHi elevada con FA normales
- ◆ Hipercalcemia asociada a dolores óseos y PTHi en rangos aceptables
- ◆ Sospecha de intoxicación aluminica
- ◆ Previo a PTX en pacientes que han tenido exposición significativa al aluminio
- ◆ Calcificación vascular progresiva o calcinosis tumoral y PTHi < 450 pg/ml

En suma: los estudios a solicitar para screening y valoración del disturbio mineral y ODR en estos pacientes son:

1. Ca, P, FA, PTHi
2. RX de pelvis y manos
3. Rx de abdomen lateral
4. Ecocardiograma

TRATAMIENTO

En la última década, el uso en el paciente en diálisis de suplementos de sales de calcio, captadores con calcio y calcitriol para controlar la hipocalcemia, hiperfosforemia e HPTS, han hecho que la frecuencia de HPTS se haya reducido, y que actualmente se destaque un aumento en la prevalencia de enfermedades óseas adinámicas con elevado riesgo de fractura y calcificaciones vasculares. Estos hallazgos son los que han conducido a la revisión de los valores objetivo de PTH, así como al uso de fármacos alternativos como los análogos de la vitamina D, captadores de fósforo no cálcicos no alumínicos, calcimiméticos, y a la implementación de diálisis diaria o larga nocturna.

Para minimizar los efectos de las alteraciones del metabolismo mineral en pacientes en diálisis, especialmente a nivel extra óseo y esquelético, los niveles de fósforo, calcio y PTH deben estar dentro de los rangos recomendados anteriormente.

A. CONTROL DEL FÓSFORO

Para lograr un adecuado control del fósforo, se debe reducir la ingesta excesiva de proteínas y de alimentos que lo contienen, aunque esto en la práctica resulta bastante difícil de lograr. Por otro lado, la restricción proteica necesaria para obtener un balance negativo de fósforo (teniendo en cuenta su depuración en la hemodiálisis convencional y el uso de captadores a nivel intestinal) puede resultar en un riesgo de malnutrición proteica.

Las medidas recomendadas son:

1. **Dieta** 30 a 35 cal/k/día y 1 a 1.2 g/k/d de proteínas de las cuales 50% deben ser de alto valor biológico. En diálisis peritoneal, el aporte proteico puede ser hasta 1.4 g/k/d. El contenido de fósforo habitual en la dieta es de aproximadamente 900 mg, del que se absorben unos 300 a 400 mgr.

2. **Medidas tendientes a mejorar la depuración de fósforo en diálisis:**

-Aumento de frecuencia (3 a 4 horas, 5 a 6 días a la semana) y duración de diálisis (7 a 10 hs, 3 a 6 días a la semana), favoreciendo la eliminación del fósforo intracelular (18, 19).

-Utilización de membranas de alto transporte y de mayor superficie, con mayor clearance de fósforo (polisulfona, poliamida).

3. **Utilización de Captadores de Fósforo**

-**Cálcicos:** carbonato (40 % de calcio elemental) o acetato (25% de calcio elemental). En el Uruguay no disponemos de acetato de calcio

La dosis total de calcio aportada con los captadores cálcicos no debe superar los 1500 mg día. La ingesta total de calcio elemento, incluyendo dieta y captadores cálcicos, no debe superar los 2000 mg por día.

Indicaciones de captadores cálcicos: pueden usarse de primera elección en casos de pacientes con calcemia corregida < 9.5 mg/dl, ausencia de calcificaciones extraóseas y PTHi > 200 pg/ml.

Se debe de tener en cuenta que el uso excesivo de sales de calcio en presencia de hiperfosforemia puede llevar al depósito de calcio en tejidos extraóseos, por lo que

se recomienda utilizar menores dosis o no utilizarlos en caso de calcificaciones vasculares severas, así como su suspensión en casos de arteriopatía calcificante urémica (ACU).

-Alumínicos: no es un captor a utilizar de primera elección. De utilizarse, hacerlo por períodos cortos (menos de 1 mes) y en casos de fósforo > 8 mg/dl, $P \times Ca > 70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ y sólo luego de las comidas con elevado contenido de fósforo. En caso de anemia con carencia de Fe existe mayor riesgo de absorción de aluminio, por lo que se sugiere no utilizar hasta tanto no se haya corregido la carencia férrica. No se debe administrar con sales de citrato porque aumentan la absorción de aluminio.

La PTHi < 150 pg/ml incrementa la posibilidad de toxicidad ósea por aluminio.

Recordar que antes de recurrir al uso de captores con aluminio, deben de implementarse todas las medidas que aumentan la depuración de fósforo.

-Hidroxiclورو de sevelamer: captor no cálcico no alumínico. No se absorbe desde el intestino. Tiene mínimos efectos sobre la calcemia por lo que reduce el producto $P \times Ca$. Reduce el LDL, el colesterol total y aumenta el HDL. La acidosis generada por el descenso de bicarbonato plasmático inducido por el sevelamer se contrarresta con el uso de baño de diálisis con bicarbonato. (20)

Está formalmente indicado en pacientes con calcemia corregida > 10.2 mg/dl o PTHi < 200 pg/ml e hiperfosforemia; en casos de HPTS severo; como tratamiento coadyuvante en pacientes bajo tratamiento con derivados de vitamina D e hiperfosforemia; en pacientes con riesgo de aparición de calcificaciones vasculares; en aquellos que ya la presentan y tienen riesgo de progresión (diabéticos, pacientes con mayor tiempo en diálisis, añosos); en pacientes con calcifilaxis o calcinosis tumorales.

Algunos estudios que comparan el uso de captores cálcicos y el de sevelamer, han documentado que con este último se logra un adecuado control de la fosforemia reduciendo la carga total de calcio y con ausencia o menor progresión de calcificaciones vasculares (21,22).

La dosis sugerida es de 3 a 6 comprimidos de 800 mg diarios.

En ocasiones, pueden utilizarse de manera combinada, sevelamer y captores cálcicos (con mayor ventaja en caso de acetato de calcio, que a igual captación en mg de fósforo, proporciona menor dosis de calcio que el carbonato).

El tratamiento con sevelamer en pacientes incidentes en diálisis se ha asociado a mayor sobrevida en comparación con pacientes tratados con captores cálcicos. (23) Otro estudio con pacientes en tratamiento dialítico señala este efecto especialmente en mayores a 65 años (24).

-Carbonato de lantano: captor no cálcico no alumínico. Masticable. Se absorbe poco por el intestino. Estudios a 5 años no han demostrado toxicidad ósea. A grandes dosis, se ha visto acumulación en hígado. Dosis sugerida: 750 mg 3 veces al día, con las comidas (25, 26).

B. CONTROL DEL CALCIO

1. **Dieta:** la dieta de 1 a 1.2 g/k/d de proteínas contiene 500 a 900 mg de calcio, pero se absorbe sólo el 40 a 50 %. La dosis de calcio elemental total diaria no debe ser superior a 2 g/d, incluyendo captor cálcico y dieta.
2. **Dializado:** se debe individualizar su prescripción
 - a) Ca 3 mEq/l en caso de normocalcemia y PTHi en rangos adecuados.
 - b) Ca 2.5 mEq/l: en caso de que la PTHi sea menor de 100 pg/ml (enfermedad ósea adinámica, excepto en post paratiroidectomía); hipercalcemia persistente (calcemia > 10.2 mg/dl); ACU o calcinosis tumoral no asociada a HPTS severo; necesidad de recurrir al uso de captosres cálcicos para control de hiperfosforemia y de existir hipercalcemia concomitante; uso concomitante de vitamina D; pacientes con PTHi entre 200 y 300 pg/ml, con calcificaciones vasculares y producto P x Ca elevado en quienes se pueda controlar adecuadamente el nivel de PTH.
Con el uso de dializado con 2.5 meq/l de calcio, se recomienda control con PTHi cada 3 meses ya que puede agravarse un HPTS preexistente.
 - c) Ca 1.5 a 2 mEq/l: sólo utilizar en casos de hipercalcemia severa; control con PTHi cada 3 meses ya que puede sobrevenir un HPTS.
 - d) Ca 3.5 mEq/l: sólo en casos de hipocalcemia severa, sin tratamiento con sales de calcio o vitamina D; en tratamiento con calciomiméticos y en el período post paratiroidectomía (PTX) en etapa de hambre ósea.
 - e) En diálisis peritoneal se recomiendan valores de calcio en el dializado de 2.5 mEq/l (ver numeral b).

C. CONTROL DE PTH

Las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC pueden determinar enfermedad ósea de alto o bajo recambio. Cuando se asocian a descenso de vitamina D, retención de fósforo e hipocalcemia, puede llevar a un HPTS asociado con turnover óseo elevado.

El rango óptimo es de 200 a 400 pg/ml; se deben evitar valores inferiores a 120 o superiores a 450 pg/ml. Para ello, los valores de calcio y fósforo en sangre deben estar dentro de los rangos considerados normales en este estadio.

Se sugiere mantener niveles de 25 (OH) D3 entre 30 y 40 ng/ml.

HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

◆ USO DE VITAMINA D

En caso de HPTS con PTHi superior a 400 pg/ml se debe iniciar tratamiento con vitamina D salvo contraindicaciones como hipercalcemia e hiperfosforemia. El objetivo del uso de vitamina D es lograr rangos de PTHi dentro de los recomendados. Esto se puede obtener con el uso de la vitamina D misma o con cualquiera de los derivados de la vitamina D.

Los derivados de vitamina D son compuestos farmacológicos que tienen estructura similar a la vitamina D nativa y tienen la habilidad de unirse a receptores de vitamina D (RVD). Dado que los RVD se encuentran en varios sectores del organismo, se han descrito otros efectos no relacionados con las alteraciones del metabolismo mineral: efectos sobre el sistema inflamatorio e inmunológico, el sistema renina angiotensina y sobre la proliferación celular. La activación sistémica de los RVD en caso del tratamiento con vitamina D sería en parte la responsable de la mejor sobrevida de pacientes bajo ese tratamiento (27, 28).

Se distinguen:

1era Generación:

Calcitriol 1,25(OH)₂D₃: la dosis inhibitoria sobre la glándula paratiroidea es de 0.5 a 1 µg postdiálisis, con una dosis máxima de hasta 4 µg por sesión. La vía i/v en bolo (intermitente) y la v/o son igualmente efectivas. En éste último caso, se puede administrar 0.25 a 0.5 µg/día, aunque algunos autores señalan mayor frecuencia de hipercalcemia en esta modalidad. Al inicio, la titulación de la dosis se hará con control de calcemia y fosforemia cada 15 días y luego mensual.

2da Generación:

Alfacalcidol (1 alfa hidroxivitamina D₃): Varios estudios han demostrado su efectividad tanto por la vía oral o i/v. Las dosis v/o sugeridas son 0.25 a 0.5 µg/día y por la vía i/v, 0.5 a 1 µg en bolo postdiálisis.

Doxercalciferol (1alfa hidroxivitamina D₂): Análogo de vitamina D. Tiene mayor ventana terapéutica que el calcitriol o alfacalcidol, por lo que su uso genera efectiva reducción de la PTHi, aunque no se ha demostrado claramente su menor efecto hipercalcémico comparado con calcitriol (29).

La dosis sugerida es de 4 µg i/v postdiálisis, 3 veces por semana. Se aumentará la dosis en 1 o 2 µg cada 8 semanas hasta obtener PTHi en rango objetivo, con un máximo de 18 µg semanales. En caso de utilizar la v/o, siendo ésta una presentación más accesible, se recomiendan 10 µg postdiálisis, 3 veces por semana, y aumentar dosis de a 2.5 µg cada 8 semanas, con un máximo de 60 µg/semana (30).

3era Generación

Paricalcitol (19-nor-1,25(OH)₂ vitamina D₂): Análogo de vitamina D. Al ser selectivo, tiene menor actividad en receptores de vitamina D en hueso o intestino y por lo tanto, menor efecto en elevación de calcio, fósforo y producto P x Ca.

La dosis inicial sugerida es 0.04 a 0.1 µg/k postdiálisis, con ajuste de la dosis cada 2 a 4 semanas según modificaciones de la PTHi, hasta obtener PTHi objetivo. Otro esquema de cálculo de dosis inicial es según el nivel de PTHi, considerando PTHi/80 o PTHi/120 (31).

El esquema de titulación de la dosis sugerido es según el porcentaje de descenso de PTHi: si la PTHi se mantiene elevada o aumenta, o si disminuye < 30%, aumentar la dosis de paricalcitol en 2 a 4 µg cada 2 a 4 semanas; si la PTHi disminuye entre un 30 y 60 %, mantener igual dosis de paricalcitol; si la PTHi disminuye > 60 %, reducir dosis de 2 a 4 µg durante 2 a 4 semanas (32).

Estudios en pacientes en diálisis habrían demostrado efectiva reducción de la PTHi y mejor sobrevida con el uso de paricalcitol que con calcitriol (33, 34).

Los niveles de fósforo se deben mantener por debajo o iguales a 5.5 mg/dl y los de calcio por debajo de 9.5 mg/dl. Se debe suspender la vitamina D si la PTHi es inferior a 200 pg/ml. Se aconseja reducir la dosis o suspender transitoriamente si la calcemia es > 10.2 mg/dl y/o

fosforemia > 6 mg/dl: en estos casos, ajustar los captosres y reiniciar en una dosis menor cuando los valores de calcio y fósforo estén en rangos aceptables.

◆ CALCIMIMETICOS

Son compuestos que actúan a nivel de los receptores de calcio de las glándulas paratiroides, aumentando su sensibilidad al calcio extracelular. Esto resulta en supresión de la secreción de PTH con niveles normales de calcio extracelular. No interfiere con los niveles de calcio o fósforo, aunque en ocasiones puede verse descenso de calcemia o fosforemia. No hay datos del beneficio a largo plazo sobre el hueso (35).

Cinacalcet:

No iniciar si la calcemia corregida es < 8.4 mg/dl.

Dosis recomendada: 30 mg/día, vía oral. Efectos secundarios principales: náuseas y vómitos, que pueden controlarse con descenso de la dosis.

La reducción pico de PTHi ocurre a las 2-6 hs de administrada la dosis.

Se recomiendan controles semanales de calcemia y fosforemia; control de PTHi a la primer semana, y luego cada 30 días.

Titulación: titular la dosis de cinacalcet cada 2 a 4 semanas, con dosis secuenciales de 60, 90, 120 y 180 mg en única dosis diaria, hasta obtener niveles de PTHi 150 – 300 pg/ml.

Puede usarse sólo o en combinación con vitamina D y/o captosres de fósforo.

En caso de calcemia < 7.5 mg/dl, reducir o suspender calciomiméticos y asociar o aumentar dosis de vitamina D (36).

◆ PARATIROIDECTOMIA

Indicaciones:

- HPTS severo, con PTH i > 800 pg/ml
- HPTS severo con hipercalcemia y/o hiperfosforemia refractario al tratamiento médico
- Calcifilaxis y PTHi > 500 pg/ml
- Rotura tendinosa y PTHi > 500 pg/ml
- Dolores óseos, articulares y prurito severos, con PTH i > 500 pg/ml

NOTA: Considerar PBO previo a PTX en casos de sospecha de intoxicación por aluminio.

Técnica: Recomendamos la técnica subtotal 7/8, especialmente en caso de paciente joven en lista de espera para trasplante renal. Se recomienda criopreservación de tejido paratiroideo.

Reposición de calcio en el postoperatorio de una paratiroidectomía

La ablación de las glándulas paratiroides hiperplásicas produce un hipoparatiroidismo con hipocalcemia postoperatoria. La misma se instala generalmente en las primeras 24 a 48 horas y su magnitud depende de la cantidad de tejido paratiroideo remanente en el caso de una paratiroidectomía subtotal, siendo más precoz y más severa en la paratiroidectomía total.

Se recomienda determinar la calcemia cada 8 horas en las primeras 48 horas.

El aporte de calcio se hará inicialmente por vía intravenosa con gluconato de calcio o cloruro de calcio. Se propone el siguiente esquema de reposición:

- a) Si la calcemia total corregida es igual o mayor de 8 mg/dl o calcio iónico > 1.05 mmol/l, no hacer aporte de calcio para no inhibir la función paratiroidea residual.
- b) Si la calcemia total corregida es entre 7 mg/dl y 8 mg/dl o calcio iónico entre 0.86 y 1.05 mmol/l, aportar 2 gr de gluconato de calcio i/v en infusión en suero glucosado al 5% a pasar en 4 horas por vía venosa periférica.
- c) Si la calcemia total corregida es menor de 7 mg/dl o calcio iónico < 0.86 mmol/l, aportar 4 gr de calcio i/v en infusión en suero glucosado al 5% a pasar en 4 horas por vía venosa periférica.

NOTA:

- *Contenido de calcio en 1 ampolla de 10 ml de gluconato de calcio es 4.8 mEq y en 1 ampolla de 10 ml de cloruro de calcio es de 13.6 mEq.*
- *Considerar riesgos de flebitis en el caso de utilizar mayores cantidades de calcio por vía endovenosa, optando en este caso por la administración por vía venosa central.*
- *En casos de HPTS severo con importantes lesiones óseas, y con el objetivo de evitar hipocalcemia severa post operatoria e intensa hambre ósea, se puede administrar en el preoperatorio 2 µg de calcitriol postdiálisis en los 15 días previos a la PTX (verificando que no exista hipercalcemia).*

En diálisis, se recomienda administrar 4 gr de gluconato de calcio en 4 hs (1gr/hora) hasta estabilización de la calcemia.

Cuando el paciente retome la vía oral se administrará progresivamente calcio v/o según la tolerancia, de 2 a 4 gr/día y se comenzará con derivados de la vitamina D por vía oral en dosis bajas (ej.: calcitriol 0.5 µg /día).

En el postoperatorio inmediato se debe controlar el potasio plasmático por el riesgo de hiperpotasemia que puede requerir hemodiálisis de urgencia. Controlar por posible hipermagnesemia.

Para evitar hipofosforemia post-paratiroidectomía, suspender captadores de fósforo; en caso de fosforemia < 2 mg/dl se podría requerir de aumento del aporte de fósforo v/o. Tener presente que el uso de sales de fósforo puede agravar la hipocalcemia.

Se recomienda control de PTHi a los 7-15 días post PTX como verificación de la eficacia del procedimiento y a los efectos del control posterior. Si la PTHi no desciende dentro de los 3 meses de la cirugía, consideramos una persistencia y se debería volver a estudiar al paciente.

- ◆ **INYECCION PERCUTANEA DE ETANOL:** técnica a utilizar si PTHi > 450 pg/ml, existe enfermedad ósea de alto recambio, fracaso de tratamiento médico previo y con contraindicación de cirugía. Las glándulas paratiroides deben ser detectables por ecografía. Debe ser realizada por técnicos con experiencia, con controles de PTHi frecuentes ya que es un procedimiento que debe hacerse en forma reiterada (37, 38).

HIPOPARATIROIDISMO

El incremento en la edad de los pacientes, la utilización de derivados de vitamina D en forma extensa y sin controles adecuados, la comorbilidad como la diabetes, la corticoterapia y la exposición al aluminio, han llevado al aumento de las formas óseas de bajo recambio. A nivel humoral, estos pacientes se caracterizan por tener niveles bajos de PTHi (menor de 120 pg/ml) y tendencia a la hipercalcemia. Pueden coexistir con calcificaciones vasculares, valvulares y/o de partes blandas, sobre todo si el producto fosfocálcico es elevado. En estos pacientes se recomienda disminuir la concentración de calcio del dializado a menos de 3 mEq/l para estimular la secreción de PTH, con monitoreo de la misma cada 3 meses.

Podemos encontrar también situaciones de hipoparatiroidismo en caso de postoperatorio de una paratiroidectomía total o subtotal en la que la masa glandular remanente sea muy escasa o se haya necrosado. Plantea un problema terapéutico con altos requerimientos de calcio oral y parenteral. En los casos en que se haya criopreservado tejido paratiroideo puede estar indicado el autoinjerto del mismo. Se recomienda utilizar baño con contenido de calcio más elevado para mejorar tolerancia de la diálisis.

INTOXICACIÓN POR ALUMINIO

En caso de confirmación de intoxicación por aluminio, se hará DFO a la dosis de 5 mg/k/semana, en dilución en 100 ml de SF o SG5%, en 30 minutos y postdiálisis de la primera diálisis de la semana. El tiempo de tratamiento será no mayor a 6 meses. En Uruguay, no contamos con recursos adecuados para dosificar aluminio en plasma, por lo que los controles serán clínicos y de PTHi.

En los pacientes en DPCA, la dosis de DFO se hará 1 vez por semana, pudiéndose utilizar la vía intraperitoneal y en el cambio nocturno.

En DPA se administrará 1 vez por semana por vía intraperitoneal, en la bolsa de mayor permanencia.

CALCIFICACIONES VASCULARES

La incidencia de mortalidad de causa cardiovascular (CV) está marcadamente elevada en pacientes con ERC en estadio 5 en comparación con la población general. Esta elevada incidencia se asocia a la presencia de factores tradicionales como la hipertensión arterial, la dislipemia, la diabetes, asociados a los específicamente vinculados a la ERC, tales como las alteraciones del metabolismo mineral y óseo, la anemia, la sobrecarga de volumen y la inflamación crónica. Todos ellos predisponen a la aparición de las calcificaciones vasculares, las cuales determinan mayor rigidez arterial y riesgo CV (39, 40).

Algunos estudios han demostrado que el 60 al 80 % de pacientes jóvenes en diálisis tienen algún grado de calcificación vascular desmedido para su edad y que ello se debería no sólo a

las alteraciones del metabolismo mineral en estos pacientes, sino también al uso de determinados tratamientos orientados a su corrección (41).

La calcificación vascular es un proceso finamente regulado, activo y sistémico, que se asemeja a la osteogénesis en el hueso y está desencadenado por un desequilibrio entre factores promotores e inhibidores de la calcificación. Entre los factores promotores, se cita la *hiperfosforemia*, la *dosis total de captadores cálcicos con la consecuente sobrecarga de calcio*, el *tiempo en diálisis*, la *diabetes*, la *inflamación crónica (citoquinas)* y el *aumento del stress oxidativo*. Entre los inhibidores, los más importantes son la *proteína Gla de la matriz (MGP)* y la *fetuinina*. El uso de warfarina impide el metabolismo y producción normal del MGP, por lo que favorecería la calcificación (42, 43).

Se puede considerar que la calcificación extra ósea es una complicación de la ODR, y se ve tanto en pacientes con patología ósea de bajo como de alto recambio.

La calcificación puede verse a nivel de la capa íntima (marcador de aterosclerosis) o de la capa media de la pared arterial, provocando en este caso rigidez arterial y disminución de la elasticidad de la pared vascular. Esta última es la más prevalente en pacientes en diálisis y se asocia a las alteraciones del metabolismo mineral (44).



Detección de calcificaciones vasculares: métodos semicuantitativos (screening): placas simples, ecocardiograma doppler y ecografía doppler de vasos de cuello. métodos cuantitativos: EBCT, tomografía helicoidal.

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.

- Control de hiperfosforemia: Se recomienda el uso de sevelamer como único captor o en asociación de pequeñas dosis de captadores cálcicos.
- Evitar balance cálcico positivo, suspendiendo el calcio como aporte y utilizando baño bajo en calcio.

- Uso de análogos de vitamina D y calcimiméticos para el control del HPTS si no hubiera contraindicaciones; PTX en caso de indicación de la misma.
- Evitar supresión extrema de la PTHi.
- Minimizar inflamación: uso de dializado ultra puro, membranas más biocompatibles
- Evitar uso de warfarina.

ARTERIOLOPATÍA CALCIFICANTE URÉMICA (ACU)

La ACU es una patología vascular que se presenta con baja frecuencia en los pacientes en diálisis pero es grave y de mal pronóstico. Implica calcificación con depósito de carbonato de apatita en la media y proliferación intimal de pequeñas arterias subcutáneas y digitales, con trombosis intraluminal y consecuente necrosis isquémica de piel y tejidos blandos.

Esto se traduce clínicamente en lesiones de piel dolorosas, que en ocasiones pueden presentarse como nódulos o placas s/c o con lesiones tipo celulitis símil. Estas lesiones, que pueden ser distales o proximales, pueden evolucionar a grandes áreas de ulceración y necrosis y son causa de elevada morbimortalidad por infección, sepsis y suspensión de plan de diálisis. Las lesiones proximales en muslo y abdomen tienen peor pronóstico (45).

Factores de riesgo son: el sexo femenino, la diabetes, la obesidad, la hipoalbuminemia, la diálisis peritoneal, la hiperfosforemia, el P x Ca elevado, el HPTS, el hipoparatiroidismo, la dosis total elevada de captadores cálcicos, el uso de altas dosis de vitamina D, la warfarina, el déficit de proteína C y S, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, y la disfunción endotelial determinando falla de mecanismos antioxidantes.

Técnicas de diagnóstico: el diagnóstico es clínico; de todos modos, se puede complementar con un *centellograma con tecnecio⁹⁹*, que evidencia hipercaptación subcutánea del marcador en zonas de placas calcificadas. No se recomienda biopsia de piel afectada o perilesional, ya que puede precipitar la agravación o aparición de la lesión y los hallazgos anatómicos patológicos pueden ser inespecíficos (46).

El tratamiento está orientado a:

- Tratamiento de las úlceras: curación tópica, tratamiento de la infección, cámara hiperbárica para elevar la concentración de oxígeno tisular y favorecer la angiogénesis y la producción de colágeno. En lesiones celulitis símil y en ausencia de lesión ulcerada, bajas dosis de prednisona se han mostrado eficaces (46).
- lograr adecuado control de P, Ca, PTHi: Suspender captadores cálcicos, recurrir al uso de sevelamer como captador del P, obtener un balance negativo de Ca con baño 2.5 mEq/l o menor, suspender vitamina D o derivados. Se buscará el control del HPTS severo (PTX, calcimiméticos) (47).
- Bifosfonatos:
 - a) pamidronato. Reduce la resorción ósea y la liberación de Ca desde el hueso, y tiene efectos anti inflamatorios sobre la pared vascular. Hay poca experiencia clínica a este respecto; en un estudio en el cual su uso fue exitoso, la dosis empleada fue de 30 mg i/v postdiálisis durante 5 hemodiálisis consecutivas (48).
 - b) alendronato: 70 mg v/o semanales.

- Thiosulfato de Na al 25%: Agente reductor, anti oxidante, y quelante de calcio. Provoca rápido alivio del dolor neurítico por su acción sobre las calcificaciones de los vasa nervorum y del endoneuro; favorece además la curación de úlceras de piel. Dosis: 12.5 a 25 mg (12 g/1.7 m²) postdiálisis a infundir durante 30 a 60 minutos o durante última hora de cada diálisis. Efectos secundarios: náuseas, vómitos, acidosis metabólica, hipocalcemia (49, 50).

CALCINOSIS TUMORAL

Las calcificaciones de partes blandas (CPB) pueden ser pequeñas o grandes, dependiendo del tiempo durante las cuales se han desarrollado, de su topografía, de su naturaleza y del mantenimiento de los factores que condicionaron su aparición. Generalmente, los grandes depósitos fueron pequeños en su inicio, excepto en caso de la calcificación de hematomas. En algunos pacientes, pequeños depósitos evolucionan inevitablemente a grandes depósitos; en caso de CPB grandes y voluminosas, éstas reciben el nombre de calcinosis tumorales (CT), ya que son calcificaciones tumorales. La definición de CT es esencialmente radiológica.

Las CT están formadas por depósitos masivos de calcio y fósforo generalmente de localización periarticular, pero no comprometen la articulación o su cápsula. Son depósitos encapsulados, rodeados por una pared gruesa fibrosa, multiloculados. Generalmente son únicas, firmes, topografiadas especialmente en zonas periarticulares, con mayor frecuencia en caderas, hombros, codos. Por lo general solitarias, pequeñas y de crecimiento lento, las CT tienen un curso progresivo, pudiendo llegar a 30 cm de diámetro. Pueden presentarse complicadas con sobreinfección o ulceradas.

Como diagnóstico diferencial de las CT, se incluyen: ACU; miositis osificante, donde generalmente existe el antecedente de injuria traumática de tejidos blandos; calcinosis cutis; calcificación metastásica, por ej, calcificación de hematoma; quiste calcificado; sarcomas; u otras neoplasias.

La patogenia de las CT es compleja. Puede ocurrir en presencia o ausencia de HPTS, con o sin elevación marcada del producto P x Ca demostrable. La hiperfosforemia y el balance positivo de calcio juegan un rol fundamental en su aparición.

En algunos casos, pueden intervenir como determinantes o coadyuvantes, defectos en la mineralización inducidos por aluminio o alteraciones del metabolismo de la vitamina D. Otros factores involucrados serían el magnesio, sobrecarga de vitamina K, alcalosis metabólica durante y luego de la sesión de diálisis, suplemento de vitamina D.

Prevención y tratamiento de la CT:

Dado que se invocan múltiples factores en la etiopatogenia de las CT, el tratamiento de la misma está dirigido a controlar los diferentes desórdenes metabólicos y de mineralización ósea que ocurren en los pacientes en diálisis.

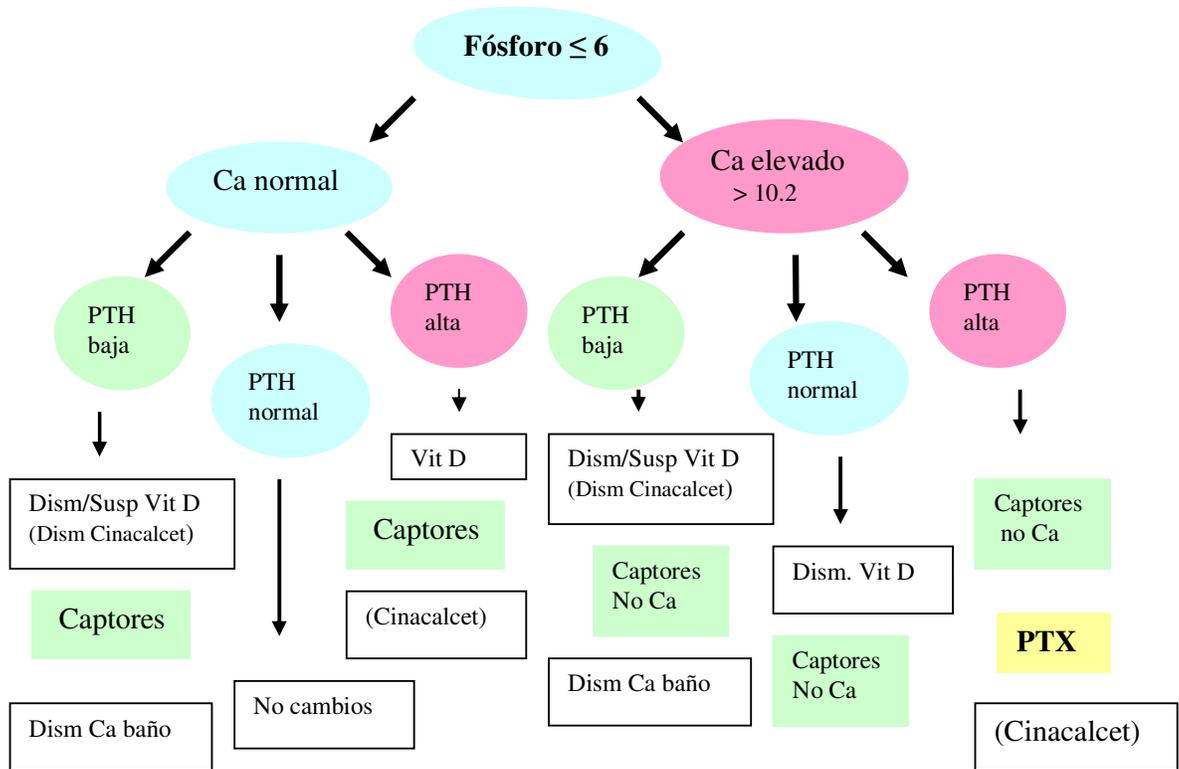
- a) Control de la hiperfosforemia: aumentar depuración de fósforo por diálisis, uso de captadores no cálcicos (51, 52).
- b) Balance negativo de calcio: Suspender captadores de fósforo con calcio y derivados de vitamina D, baño bajo en calcio (51).
- c) Control del HPTS severo con PTX, calcimiméticos.

- d) Tratamiento de la sobrecarga de aluminio.
- e) Se deberá evitar la instalación de una osteopatía adinámica; la PTHi debe mantenerse entre 200 y 400 pg/ml.

- f) Thiosulfato de Na al 25%: Agente reductor, anti oxidante, y quelante de calcio. Provoca rápido alivio del dolor neurítico por su acción sobre las calcificaciones de los vasa nervorum y del endoneuro; favorece además la curación de úlceras de piel. Dosis: 12.5 a 25 mg (12 g/1.7 m²) postdiálisis o durante última hora de diálisis. Efectos secundarios: náuseas, vómitos, acidosis metabólica, hipocalcemia (53).
- g) Pamidronato i/v: Reduce la resorción ósea y la liberación de calcio desde el hueso. No hay mucha experiencia clínica en su utilización en caso de CT, pero se ha descrito su beneficio como coadyuvante a las otras medidas señaladas, siendo en ese caso la dosis empleada de 30 mg i/v durante 3 días consecutivos (dosis única) (54) .
- h) Resección quirúrgica de CT: Se desaconseja la resección quirúrgica de la CT. En caso de practicarse la resección en grandes CT, generalmente no son completas y la evolución suele ser tórpida con infección y/o fistulización, sin desaparición de la misma. La recurrencia en estos casos es inevitable, ya que grandes masas de depósitos cálcicos son difíciles de resecar por completo.

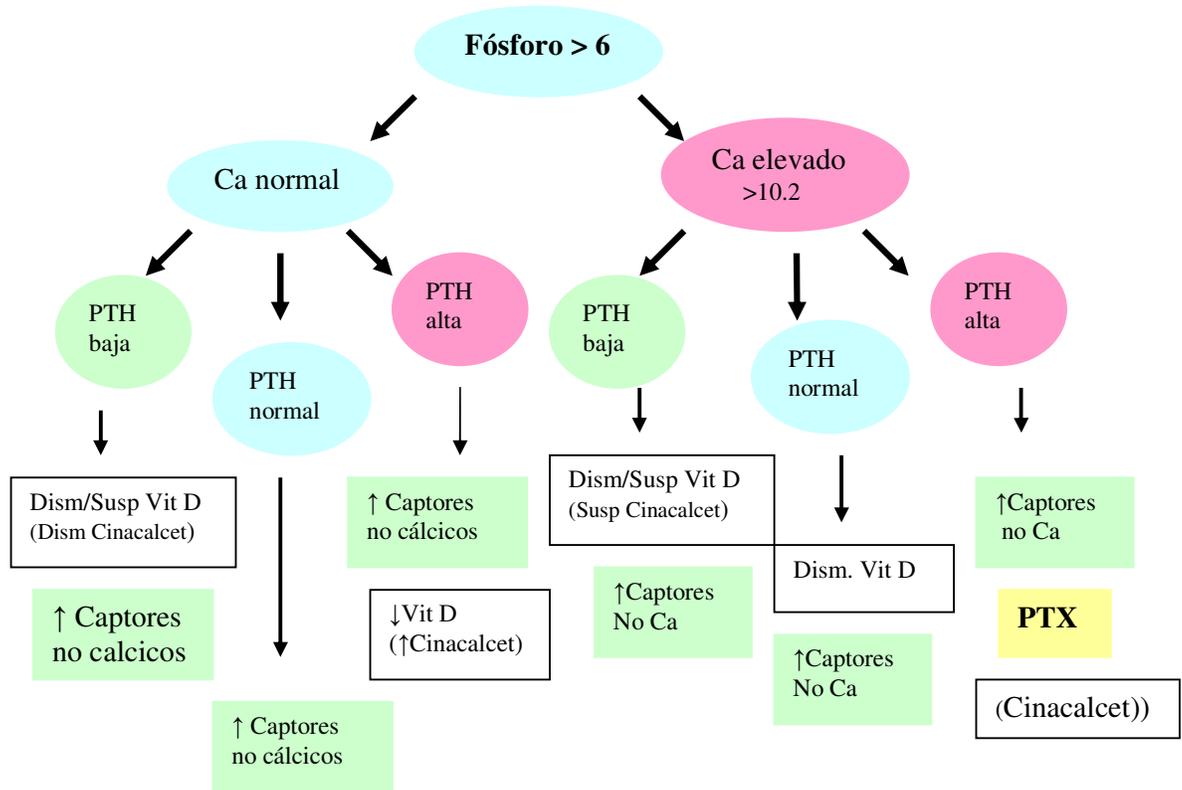
Algoritmo de tratamiento en función de la fosforemia (1)

(Modificado de Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo mineral en pacientes con enfermedad renal crónica)



Algoritmo de tratamiento en función de la fosforemia (2)

(Modificado de Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo mineral en pacientes con enfermedad renal crónica)



BIBLIOGRAFIA

1. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 69: 1945-1953, 2006.
2. Torregosa JB, Cannata Andia J, Bover J et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo mineral en pacientes con enfermedad renal crónica. Sociedad Española de Nefrología.. www.senefro.org (online)
3. Barbosa de Carvalho A, Moisés RM, Jorgetti V et al. on behalf of Sociedade Brasileira de Nefrología.. Diretrizes Brasileiras de Prática Clínica para o Distúrbio Mineral e Ósseo na Doença Renal Crônica. *JBN* 30 (1) (Supl 2): 1-42, 2008.
4. Clinical guide to the basics of bone and mineral metabolism in CKD. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). 2006.
5. Young E, Albert J, Satayathum S et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis Outcomes Patterns Study. *Kidney Int* (67): 1179-1187, 2005.
6. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Guideline 1. *Am J Kidney Dis* (42) Suppl 3: 1-202, 2003
7. Goransson L, Skadberg Ø and Bergrem, H. Albumin corrected or ionized calcium in renal failure: what to measure?. *Nephrol Dial Transplant* 20 (10): 2126-2129, 2005.
8. Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G. Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 75 (1): 145-50, 1992.
9. Barreto FC, Moysés RMA, Jorgetti V, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 73: 771-777, 2008.
10. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Guideline 7. *Am J Kidney Dis* (42) Suppl 3: 1-202, 2003
11. D'Haese PC, Clement JP, Elseviers MM et al. Value of serum aluminium monitoring in dialysis patients: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 5(1): 45-53. 1990.
12. Ambrosoni P, Olaizola I, Heuguerot C, et al. The role of imaging techniques in the study of renal osteodystrophy. *Am J Medical Sciences* 320: 90-95, 2000.
13. Olaizola I, Zingraff J, Heuguerot C, et al. [^{99m}Tc]-Sestamibi parathyroid scintigraphy in chronic haemodialysis patients: static and dynamic explorations. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1201-1206, 2000.
14. Adragao T, Pires A, Lucaset C al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1480-1488, 2004.
15. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E et al. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 71(8): 802-807, 2007.
16. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int* 70: 1623 - 1628, 2006
17. Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 99: 2434-2439, 1999.
18. Pierratos A. Effect of therapy time and frequency on effective solute removal. *Semin Dial* 14 (4): 284-288, 2001.

19. Fajardo L, Campistrús N, Ríos P et al. Phosphate evolution in patients undergoing long hemodialysis. *Kidney Int* 63 (Supl 85): S66-S68, 2003.
20. Prescribing information: Renagel. Lab Genzyme 2007.
http://www.renagel.com/docs/renagel_pi.pdf (online)
21. Chertow G, Burke SK and Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62: 245-262, 2002.
22. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J et al. Effects of sevelamer on calcium on coronary and artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 68: 1815-1824, 2005
23. Block GA, Raggi P, Bellasi A et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 71 : 438-441, 2007.
24. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL et al. Effects of sevelamer and calcium based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 72: 1130-1137, 2007.
25. Lacour B, Lucas A, Auchere D et al. Chronic renal failure is associated with increased tissue deposition of lanthanum after 28-day oral administration. *Kidney Int* 67, 1062-1069, 2005.
26. Freemont A.J. Lanthanum carbonate. *Drugs Today* 42 (12): 759-770, 2006.
27. Andress, DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int* 69(1):33-43, 2006
28. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN et al. Activated Injectable Vitamin D and Hemodialysis Survival: A Historical Cohort Study. *J Am Soc Nephrol* 16: 1115-1125, 2005
29. Frazao JM, Elangovan L, Maung HM et al. Intermittent doxercalciferol (1 α -Hydroxyvitamin D2) therapy for secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 36: 550-561, 2000.
30. Maung H, Elangovan L, Frazão JM et al. Efficacy and side effects of intermittent intravenous and oral doxercalciferol (1 α -Hydroxyvitamin D2) in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: A sequential comparison. *Am J Kidney Dis* 37 (3): 532-543, 2001.
31. Martin K, González E, Lindberg JS et al. Paricalcitol according to body weight or severity of hyperparathyroidism: a double blind - multicenter - randomized study. *Am J Kidney Dis* 38 (5)(Suppl 5): S57-S63, 2001.
32. Prescribing information: Zemplar. Lab Abbott. 2005.
<http://www.zemplar.com/zemplar/> (online)
33. Sprague SM, Llach F, Amdahl M et al. Paricalcitol versus calcitriol in treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 63: 1483-1490, 2003.
34. Teng M, Wolf M, Lowrie M et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 349: 446-456, 2003.
35. Block GA, Martin KJ, De Francisco A et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 350 (15): 1516-1525, 2004.
36. Prescribing information: Sensipar. Lab. Amgen. 2008.
http://www.sensipar.com/professional/pdf/sensipar_pi.pdf (online)
37. Fukagawa M, Kitaoka M, Tominaga Y et al. Selective percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) of parathyroid in chronic dialysis patients - the Japanese strategy. *Nephrol Dial Transplant* 14: 2574-2577, 1999.
38. Douthat WG, Orozco SE, Maino P et al. Treatment of refractory secondary hyperparathyroidism with ethanol injection: The importance of glandular volume. *Kidney Int* 63 (suppl 85): S101-S104, 2003.

39. Guerin AP, London GM, Marchais SJ et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1014-1021, 2000.
40. Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38(4): 938-942, 2001.
41. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary artery calcification in young adults with end stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342: 1478-83, 2000.
42. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 15: 2959-2964, 2004.
43. Ketteler M and Floege J. Calcification and the usual suspect phosphate: still guilty but there are other guys behind the scenes.. *Nephrol Dial Transplant* 21 (1): 33-35, 2006.
44. London GM, Guérin AP, Marchais SJ et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1731-1740, 2003
45. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 60: 324-332, 2001.
46. Fine A and Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: Risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 61: 2210-2217, 2002.
47. Llach F. The evolving pattern of calciphylaxis: therapeutic considerations. *Nephrol Dial Transplant* 16: 448-451, 2001.
48. Monney P, Nguyen QV, Henri Perroud H et al. Rapid improvement of calciphylaxis after intravenous pamidronate therapy in a patient with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2130-2132, 2004.
49. Cicone JS, Petronis JB, Embert CD et al. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis* 43 (6): 1104-1108, 2004.
50. Brucculeri M, Cheigh J, Bauer G et al. Long-term intravenous sodium thiosulfate in the treatment of a patient with calciphylaxis. *Semin Dial* 18 (5): 431-434, 2005.
51. Fernández E and Montoliu J. Successful treatment of massive uremic tumoral calcinosis with daily hemodialysis and very low calcium dialysate. *J Nephrol Dial Transplant* 9 (8): 1207-1209, 1994.
52. Pierratos A. Daily and nocturnal hemodialysis: is renal osteodystrophy better?. *World Congress of Nephrology (ASN/ISN) San Francisco, October, 2001.*
53. Papadakis J, Patrikarea A, Digenis GE et al. Sodium thiosulphate in the treatment of calcinosis tumoral in a hemodialysis patient without hyperparathyroidism. *Nephron* 72: 308-312, 1996.
54. Phanish M, Kallarackal G, Ramanan R et al. Tumoral calcinosis associated with pyrexia and systemic inflammatory response in a haemodialysis patient: successful treatment using intravenous pamidronate. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1691-1693, 2000.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LOS DESORDENES DEL METABOLISMO MINERAL Y OSEO EN PEDIATRIA

Dras. Anabella Rébora, Susana Bonelli, Virginia Ramela, Aquelina Alvarez, Cristina Verocay y Elba Nesse.

Las alteraciones en el metabolismo mineral y estructura ósea presentes en la enfermedad renal crónica, adquieren particular impacto en la edad pediátrica y adolescencia por instalarse en individuos en etapa de crecimiento y desarrollo.

A sus ya importantes y floridas manifestaciones tradicionales: las remodelaciones óseas y la alteración del crecimiento, que comprometen notoriamente la calidad de vida, se ha agregado en los últimos años, la certeza de un compromiso cardiovascular secundario que implica además un riesgo vital, constituyendo la principal causa de muerte de adolescentes y adultos jóvenes que transcurrieron su niñez en insuficiencia renal.

Destacamos a continuación algunos puntos relevantes del tema y las posibles particularidades en los pacientes pediátricos.

En niños debemos jerarquizar la importancia de la acidosis que incide directamente en el crecimiento, la posible asociación de hormona de crecimiento, la dificultad en la prescripción y aceptación de dietas pobres en fósforo debido al alto requerimiento calórico proteico de esta edad, la dificultad para realizar estudios comparativos vinculados a factores propios de la edad y al menor número de pacientes, todo lo cual lleva a que las recomendaciones sean en su mayoría a nivel de opinión. (1-3).

Estadio V

VALORES OBJETIVOS RECOMENDADOS

1- CALCEMIA

Se sugiere mantener el calcio (Ca) total corregido en el rango entre 8.8 y 9.5 mg/dl.

Los controles séricos se deben realizar con una frecuencia mensual.

2- FOSFATEMIA

Debemos adecuarla al rango apropiado para la edad. En los adolescentes entre 3.5 y 5.5 mg /dl.

En lactantes y hasta los 12 años se recomiendan valores de 4 a 6.5 mg /dl.

Los controles séricos se deben realizar con una frecuencia mensual o bimensual

3- PRODUCTO FOSFOCALCICO

Debe mantenerse por debajo de 55 en adolescentes mayores de 12 años y debajo de 65 en menores de 12 años.

4- PTH i

Se recomienda mantener sus niveles 2-3 veces por arriba del límite superior; los mismos valores sugeridos que para pacientes adultos.

En pacientes pediátricos ha aumentado el riesgo de enfermedad ósea adinámica, siendo más vulnerables los adolescentes luego del empuje puberal y pacientes en peritoneo diálisis (4, 5).

La frecuencia recomendada de medición de PTH es cada 6 meses ó cada 3 meses si se realizan tratamientos específicos con vitamina D ó se utilizan baños de diálisis bajos en calcio.

5- FOSFATASA ALCALINA

Sus valores son siempre más elevados que en los adultos (1, 2).

1-5 años	100 a 350 UI
6-12 años	60 a 450 UI
13 -20 años	40 a 180 UI

6- ACIDOSIS METABÓLICA

Dicha alteración aumenta la resorción e inhibe la formación ósea. Los niños con acidosis metabólica crónica aun sin otras alteraciones, presentan retraso del crecimiento.

El bicarbonato sérico debe ser controlado mensualmente.

En recién nacidos (RN) y lactantes el bicarbonato debe mantenerse en valores superiores a 20 mEq/l. En mayores de 2 años valores superiores a 22 mEq/l.

TÉCNICAS DE IMAGEN

Las radiografías óseas- además de las consideraciones realizadas para los pacientes adultos debemos atender especialmente las zonas de crecimiento y núcleos de osificación para determinar la edad ósea. Los signos radiológicos más frecuentes son la reabsorción subperióstica y los cambios metafisarios.

Biopsia ósea- No se realiza de rutina en la práctica clínica., reservándose para situaciones específicas:

1. Fracturas patológicas
2. Sospecha de enfermedad ósea por aluminio.
3. Hipercalcemia persistente con niveles de PTH entre 400-600 pg/ml

TRATAMIENTO

A) CONTROL DEL FOSFORO (P)

Si la fosfatemia es elevada se recomiendan las siguientes medidas:

1. Restricción de fósforo en la dieta.
2. Uso de captores de P

Quelantes cálcicos: Generalmente los niños tienen mala “compliance” para su administración. Los quelantes de fósforo que contienen calcio pueden usarse de primera línea.

El carbonato de calcio contiene 40% de calcio elemental y el citrato de calcio 25%.

La dosis total de calcio administrado no debe exceder el doble de la dosis recomendada para la edad y la ingesta total de calcio incluido en alimentos no debe exceder los 2.5 gr /día.

Si el Ca es mayor de 10.2 y PTH menor 150 se debe reducir la dosis del mismo.

Sales de Aluminio: Se recomienda evitar su uso en niños por riesgo de encefalopatía y osteopatía severa. Se pueden usar en adolescentes con mal cumplimiento de las indicaciones con fosfatemia mayor de 7 mg/dl por un periodo menor a 4 semanas.

Quelantes no cálcicos : Estudios realizados en pacientes pediátricos en diálisis peritoneal mostraron que la terapia combinada de sevelamer y vitamina D activa controlan los niveles de fosfatemia y las manifestaciones bioquímicas y esqueléticas del hiperparatiroidismo secundario (6).

Aún no se ha implementado su uso en nuestro país.

3. Modificación de la prescripción de diálisis

En hemodiálisis (HD) se recomienda aumentar el tiempo de la misma y el uso de membranas de alto transporte.

En Diálisis Peritoneal (DP) se recomienda optimizar el volumen y duración de los baños de diálisis, los baños largos permiten mejor depuración del fósforo (2, 3, 6).

B) CONTROL DE CALCIO

Dieta Aportes totales deben ajustarse según peso y edad, el balance negativo de Ca es perjudicial en la infancia.

Si $Ca > 10.2 \text{ mg/dl}$ se indica: suspender los quelantes a base de Ca y el uso de vitamina D activa hasta normalizar la calcemia. Utilizar baños con Ca 2.5 mEq/l durante 3 o 4 semanas (no disponemos en nuestro medio de baños con menor contenido en calcio).

En DP se recomienda usar baños con 2.5 mEq/l de calcio.

Si Ca <8.8 mg/dl : realizar aporte de carbonato o acetato de calcio v/o o gluconato o cloruro de calcio i/v y suplementos de vitamina D.

Utilizar baños de diálisis con concentración de Ca de 3.0 mEq/l. (2, 3, 6).

C) CONTROL DE LA ACIDOSIS

Si no se consiguen valores normales:

- aportar suplemento de HCO₃ v/o, comenzando con 1-2 mEq/kg/día
- aumentar la concentración de HCO₃ en el baño de diálisis

D) CONTROL DE PTH

Inhibidores no selectivos: Se debe iniciar tratamiento con calcitriol si los niveles de PTH son mayores a 300 pg/ml y los valores de calcio y fósforo se encuentran dentro de lo normal para la edad. La dosis de calcitriol dependerá de los niveles de PTH. La administración v/o días alternos es más efectiva para descender los niveles de PTH, pero deben evitarse altas dosis, ya que existe el riesgo de hipercalcemia.

Los controles de Ca y P al inicio o frente a cambio de dosis deben ser cada 15 días el primer mes y luego mensual.

La PTH se debe controlar en forma mensual por 3 meses y luego trimestral.

El incremento de la dosis de calcitriol en caso de que la PTH no haya descendido al menos 30% luego de 3 meses de tratamiento y el Ca y P se mantengan en rango, será del 50%.

El uso de calcimiméticos no ha sido aun aprobado en pediatría.

Dosis iniciales de calcitriol recomendadas en niños en diálisis (KDOQI)

PTH	Ca	P	Ca x P	Dosis calcitriol / sesión HD	DPdosis diaria
300-500	<10	<5.5 adolesc <6.5 lactantes - niños	< 55 < 65	0.0075 mcg/kg	0.0075 mcg/kg
>500-1000	<10	<5.5 <6.5	<55 <65	0.015 mcg/kg	0.015 mcg/kg
>1000	<10.5	<5.5 <6.5	<55 <65	0.025 mcg/kg	0.025 mcg/kg

En nuestro medio el calcitriol se comercializa en cápsulas de 0.25 mcg.

Paratiroidectomía

Debe ser considerada en casos de hiperparatiroidismo severo con enfermedad ósea clínico - radiológica refractaria al tratamiento médico (2, 3, 4, 6).

Los estudios imagenológicos de exploración pre cirugía son los mismos que los indicados para adultos (Ecografía cuello, centellograma con MIBI, TC o MRI).

Se recomienda la paratiroidectomía subtotal, o total con autotransplante, para evitar hipoparatiroidismo aunque existe mayor posibilidad de recurrencia.

Manejo perioperatorio

Administrar calcitriol las 72 hs previas a la cirugía.

Control de calcemia c/ 4-6 hs en las 24 hs postcirugía.

Si el Ca total < 7.2 mg/dl infundir gluconato de calcio 1-2 mg de Ca elemental kg /hora con el objetivo de tener un Ca iónico 1.15 -1.36 mEq/l ó Ca total de 9.2 -10.8 mg/dl.

Cuando se estabiliza se pasa a administración oral de 1-2 gr Ca elemental, 3 veces/día y calcitriol 1-2 µg/día con el objetivo de mantener el Ca iónico en rango normal

E) HORMONA DE CRECIMIENTO

Su uso está contraindicado en presencia de enfermedad ósea severa.

Para su administración se requiere: adecuada dosis de diálisis, aporte nutricional, corrección de anemia y acidosis, con valores de Ca, P y PTH dentro de los sugeridos.

En estas condiciones la hormona de crecimiento ha demostrado ser efectiva aumentando la velocidad de crecimiento y logrando una mejoría en la talla final.

F) CORRECCION QUIRURGICA DE DEFORMACIONES OSEAS

Requiere el control de la enfermedad ósea y de las alteraciones bioquímicas producidas por ella (2-3-6).

G) CONTROL DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

El control de la enfermedad ósea, es un aspecto fundamental en el control del riesgo cardiovascular, siendo necesario: evitar episodios de hiperfosforemia e hipercalcemia,

mantener producto PxCa $< 55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ en los mayores de 12 años y menor de $65 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ en los menores de 12 años para evitar calcificaciones extraóseas.

Se recomienda mantener a todos los pacientes con ácido fólico desde estadios tempranos de la enfermedad renal crónica como protección de los vasos sanguíneos, dado que disminuye los niveles sanguíneos de homocisteína, cuya relación con enfermedad coronaria en los adultos está bien establecida.

El impacto en pediatría se ha manifestado en publicaciones en que se han asociado las lesiones vasculares a alteraciones en el metabolismo del calcio y fósforo (8).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍAS

1. Wasseling K, Bakkaloglu S, Salusky I. 2008. Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children. *Pediatr Nephrol* 23: 195-207.
2. NKF K/DOQI Guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease.
3. Klaus G, Watson A, Edefonti A and col. 2006. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol* 21: 151-159.
4. Cano F, Valenzuela M, Zambrano P et al. 2004. Renal osteodystrophy in pediatric patients on dialysis peritoneal. *Adv Perit Dial* 20: 237-244.
5. Rees L. 2008. What parathyroid hormone level should we aim for in children with stage 5 chronic kidney disease; what is the evidence? *Pediatr Nephrol* 23: 179-184.
6. Salusky I, Goodman W, Sahney S et al. 2005. Sevelamer controls parathyroid hormone-induced bone disease as efficiently as calcium carbonate without increasing serum calcium levels during therapy with active vitamin D sterols. *J Am Soc Nephrol* 16: 2501-2508.
7. Gonzalez C, Delucchi B, Ángela. Guías prácticas de Osteodistrofia Renal en Pediatría: Recomendación de la Rama de Nefrología Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev. chil. pediatr.*, feb. 2006, vol.77, no.1, p.84-91. ISSN 0370-4106.
8. Sheth R, Pérez M, Goldstein S. 2003. Cardiovascular calcifications in pediatric patients receiving maintenance dialysis. *Pediatr Nephrol*. 18: 810-813.

