

## ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA, HIPERPARATIROIDISMO Y VITAMINA D

### CHRONIC KIDNEY DISEASE, HYPERPARATHYROIDISM AND VITAMIN D

María Jimena Soutelo

#### RESUMEN

El hiperparatiroidismo secundario (HTP2) es una complicación común de la enfermedad renal crónica (ERC). La consecuencia más frecuente del HTP2 es la enfermedad ósea, pero cabe destacar que niveles elevados de PTH guardan relación directa con enfermedades extra óseas. En pacientes con diabetes y enfermedad renal debe realizarse el seguimiento y control para evitar complicaciones del metabolismo fosfocálcico y disminuir el riesgo de anemia y enfermedad cardiovascular. Los movimientos iónicos pueden observarse en etapas tempranas de la ERC. Se recomienda la medición de calcio, fósforo, PTH, FAL y vitamina D a partir de un FG <60 ml/min y suplementar con vitamina D en valores <30 ng/dl.

**Palabras claves:** hiperparatiroidismo secundario, alteraciones óseo minerales asociadas a enfermedad renal crónica, mortalidad cardiovascular, PTH, Vit D.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (103-107)

#### ABSTRACT

*Secondary hyperparathyroidism is a common complication of the chronic kidney disease (CKD). The most frequent consequence of HTP2 is bone disease, but it is worth mentioning that elevated levels of PTH correlated directly with extra bone diseases. In diabetic patients and kidney disease, a follow-up and control should be performed to avoid complications of the phosphocalcic metabolism and reduce the risk of anemia and cardiovascular disease. The ionic movements can be observed at early stages of the CKD. Calcium, phosphorus, PTH, FAL and vitamin D measurements are recommended with a GF <60ml/min and supplement with vitamin D if values are <30 ng/dl.*

**Key words:** secondary hyperparathyroidism, bone-mineral alterations associated with chronic kidney disease, cardiovascular mortality, PTH, Vitamin D.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2017; Vol. 51 (103-107)

Médica especialista en Endocrinología, Hospital Churruca Visca, Servicio de Endocrinología; miembro del Comité de Nefropatía de la Sociedad Argentina de Diabetes, CABA, Argentina

Contacto de la autora: María Jimena Soutelo  
E-mail: mjimenasoutelo@gmail.com

Correspondencia: Uspallata 3400 (C1437JCP) CABA, Argentina

Tel: (011) 47109669

Fecha de trabajo recibido: 18/08/17

Fecha de trabajo aceptado: 30/08/17

**Conflictos de interés:** la autora declara que no existe conflicto de interés

#### Hiperparatiroidismo

El hiperparatiroidismo secundario (HPT2) es una complicación común de la enfermedad renal crónica (ERC), caracterizada por la excesiva síntesis de hormona paratiroidea (PTH) e hiperplasia glandular. La consecuencia más frecuente del HTP2 es la enfermedad ósea, pero cabe destacar que niveles elevados de PTH guardan relación directa con enfermedades extra-óseas, como un incremento de mortalidad por hipertrofia ventricular y otros eventos cardiovasculares, anemia renal, disfunción inmune, inflamación, debilidad y atro-

fía muscular<sup>1</sup>. Las guías *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)*<sup>2</sup> cambiaron el concepto de "osteodistrofia renal" por "alteración ósea mineral asociada con la ERC" (EMO-ERC). El primer término queda restringido a las alteraciones morfológicas y de arquitectura obtenido por biopsia, mientras que el segundo integra todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extra esqueléticas que ocurren en la ERC<sup>2</sup>.

El objetivo de esta revisión es presentar los aspectos más actuales sobre los desórdenes mineral-óseos.

## Fisiopatogenia

### *Alteraciones óseas*

A medida que progresa la ERC disminuye la excreción renal de fósforo, la cual conlleva a su retención y estimula la producción del factor de crecimiento fibroblasto 23 (FGF-23) sintetizado por los osteocitos. El FGF-23 inhibe el cotransporte de sodio/fósforo en el túbulo contorneado proximal (TCP), incrementando la excreción de fósforo y disminuyendo la producción de calcitriol a través de la supresión de la enzima 1  $\alpha$  hidroxilasa y de la estimulación de la enzima 24 hidroxilasa que favorece su degradación. Al mismo tiempo, el descenso del FG produce disminución de la actividad de la 1  $\alpha$  hidroxilasa y genera un descenso de la reabsorción de 25 hidroxicolecalciferol por disminución de megalina a nivel de la membrana apical del TCP, provocando un descenso de calcitriol. Este descenso de calcitriol no sólo disminuye la absorción de calcio y fósforo por el intestino, también impide la inhibición de PTH al favorecer su incremento y resultando en el desarrollo del HPT2; este último estimula la excreción de fósforo, al igual que el incremento de FGF-23. Pero en etapas más avanzadas de la ERC se observa una internalización de los receptores de vitamina D (RVD), del receptor sensible al calcio (RSC) y del Klotho/RFGF-23 en paratiroides; todo esto favorece una resistencia dado que el incremento de estas sustancias no inhibiría la PTH conduciendo a un HPT 3 ó refractario<sup>3,4</sup>.

El HPT2 tiende a mantener la calcemia a expensas de la resorción subperióstica, la producción renal de calcitriol y la reabsorción tubular de calcio; dicha normocalcemia temporal se logra a expensas de las alteraciones del recambio óseo las cuales dependen de la mineralización y la actividad celular ósea. Histológicamente se observa: a) osteítis fibrosa (mineralización normal o incrementada con hiperactividad celular); b) osteomalacia (mineralización disminuida y actividad celular normal baja); c) adinamia ósea (mineralización normal

o disminuida con actividad celular baja) más frecuente en pacientes con diabetes; d) enfermedad ósea mixta (mineralización disminuida con hiperactividad celular); e) cambios mínimos (mineralización normal con actividad celular normal/alta)<sup>5</sup>.

### *Alteraciones extra-óseas*

Las calcificaciones extra-esqueléticas (CEE) son resultado del incremento de fósforo, a través de la vía RunX2, de los mediadores inflamatorios y de la uremia *per se*. Dichas alteraciones favorecen la transformación de las células musculares lisas a células de estirpe osteogénicas, las cuales producen matriz de colágeno que posteriormente se mineralizan y favorecen la calcificación del endotelio, de las válvulas cardíacas y, más infrecuentemente, de los nodos sinusal y auriculoventricular. A su vez, el incremento del FGF-23 estimula el factor de crecimiento fibroblástico-4 (FGF-4) a través de la vía FLC $\gamma$ - calcineurin NFAT, lo cual es crucial para el desarrollo de hipertrofia del ventrículo izquierdo. La vitamina D (VD) inhibe dicha vía<sup>4</sup>.

El FGF-23 también inhibe la síntesis de eritropoyetina y las células eritrocitarias, y favorece la aparición de anemia<sup>4</sup>.

Por lo expuesto, observamos que la EMO-ERC, además de ser una enfermedad del hueso, es un mecanismo promotor de enfermedad cardiovascular.

## Laboratorio

Los movimientos iónicos pueden observarse en etapas tempranas de la ERC. La acción fosfatúrica del FGF-23 mantendrá el fósforo en valores normales, el cual comenzará a elevarse cuando se pierda la acción del FGF-23 y PTH<sup>6</sup>. Se recomienda la medición de calcio, fósforo, PTH, FAL y VD a partir de un FG <60 ml/min; la frecuencia de dicha medición dependerá del paciente, de la progresión de la enfermedad y el tratamiento farmacológico, entre otros. La guía de medición se sugiere en la Tabla 1.

Estadio de ERC	Calcemia/ fosfatemia	PTH	Fosfatasa alcalina	25 OH vitamina D3
1	-----	-----	-----	-----
2	-----	-----	-----	-----
3	Cada 6-12 meses	Cada 12 meses	-----	Cada 12 meses
4	Cada 3-6 meses	Cada 6-12 meses	Cada 6-12 meses	Cada 12 meses
5	Cada 1-3 meses	Cada 3-6 meses	Cada 3-6 meses	Cada 12 meses
5D	Cada mes	Cada 3 meses	Cada 3 meses	Cada 12 meses

**Tabla 1:** Frecuencia sugerida de medición de metabolismo fosfocálcico. Adaptado y modificado de: Bellorin-Font E, et al. Nefrología 2013; 33 (Suppl 1):1-28.

Con respecto a los valores de VD existen importantes variaciones estacionales, considerándose deficiencia un valor <15 ng/dl e insuficiencia entre 15-30 mg/dl (sin acuerdo universal aún). Se recomienda suplementar con VD en valores <30 ng/dl, tomando un valor >30 ng/dl como objetivo terapéutico<sup>1,3,6</sup>. Tanto la calciuria como la fosfaturia y los marcadores de recambio óseo (de formación o de resorción) carecen de valor diagnóstico y pronóstico en los pacientes con ERC, por lo tanto no se recomienda su solicitud.

### Nuevos marcadores

Otros marcadores en investigación son la osteoprotegerina (regulador de la calcificación vascular) y FGF-23 (regula el metabolismo del fósforo y de la VD). Otros marcadores en estudio son: la osteocalcina, osteopontina, proteína GLA de la matriz, fentuína A y Klotho. Todos los marcadores mencionados no son actualmente utilizados en forma rutinaria para el diagnóstico y pronóstico de la ERC<sup>7</sup>.

### Estudios suplementarios y biopsia

La densitometría ósea (DMO) por absorciometría de rayos X de energía dual o DEXA (del inglés, *dual energy X-ray absorptiometry*) es un marcador de masa ósea. Si bien provee información sobre "cantidad de masa ósea" no evalúa calidad ósea, por lo cual en pacientes con diabetes presentaría escaso valor diagnóstico. El *score* trabecular óseo (*trabecular bone score*, TBS) mide la arquitectura ósea derivada a partir del DEXA. Así, la DMO y el TBS reflejan diferentes propiedades óseas de cantidad y calidad respectivamente.

La relación de la DMO con el riesgo de fractura en la población con ERC y DM es inconsistente. Las nuevas guías recomiendan realizar la medición de la DMO de modo sistemático en pacientes con ERC, sin embargo la toma de decisión del tratamiento no se realizará en base sólo a la DMO. La DMO es de gran utilidad para el seguimiento de la masa ósea postrasplante o para el estudio de cambios de masa ósea en el mismo paciente<sup>8</sup>.

La biopsia es el "estudio de oro" para la evaluación mineral ósea, sólo indicada para: 1) hipercalcemia e hipofosfatemia inexplicable; 2) fracturas patológicas en ausencia o con mínimo trauma; 3) enfermedad sintomática con clínica incongruente; 4) sospecha de enfermedad ósea inducida por aluminio; 5) previo a paratiroidectomía (PTx); 6) previo al uso de bifosfonatos con disminución de FG y PTH<sup>1,3</sup>.

### Metas

Las metas dependerán del estadio del FG; es importante destacar que el especialista direccionará el tratamiento en base a tendencias y no a valores absolutos. La Tabla 2 muestra las metas bioquímicas según los estadios.

Laboratorio	Estadio	Metas
Calcemia (mg/dl)	1-5	8,4-9,5 (hasta 10)
Fosfatemia (mg/dl)	1-5	2,5-4,5 (hasta 5 en diálisis)
25 (OH) VD3 (ng/ml)	1-5	>30
PTH (pg/ml)	3	35-75
	4-5	70-110
	5D	150-300 (evitar <150 ó >500)

**Tabla 2:** Metas bioquímicas según estadio renal. Adaptado y modificado de: Bellorin-Font E, et al. Nefrología 2013; 33 (Suppl 1):1-28.

## Tratamiento

En todos los estadios el objetivo será mantener niveles suficientes de 25 OHVD utilizando ergocalciferol, colecalciferol o calcitriol. Dado que el tratamiento es muy dinámico será modificable conforme a la tendencia de los valores y no sobre valores absolutos; por lo tanto, el mismo quedará a criterio del especialista.

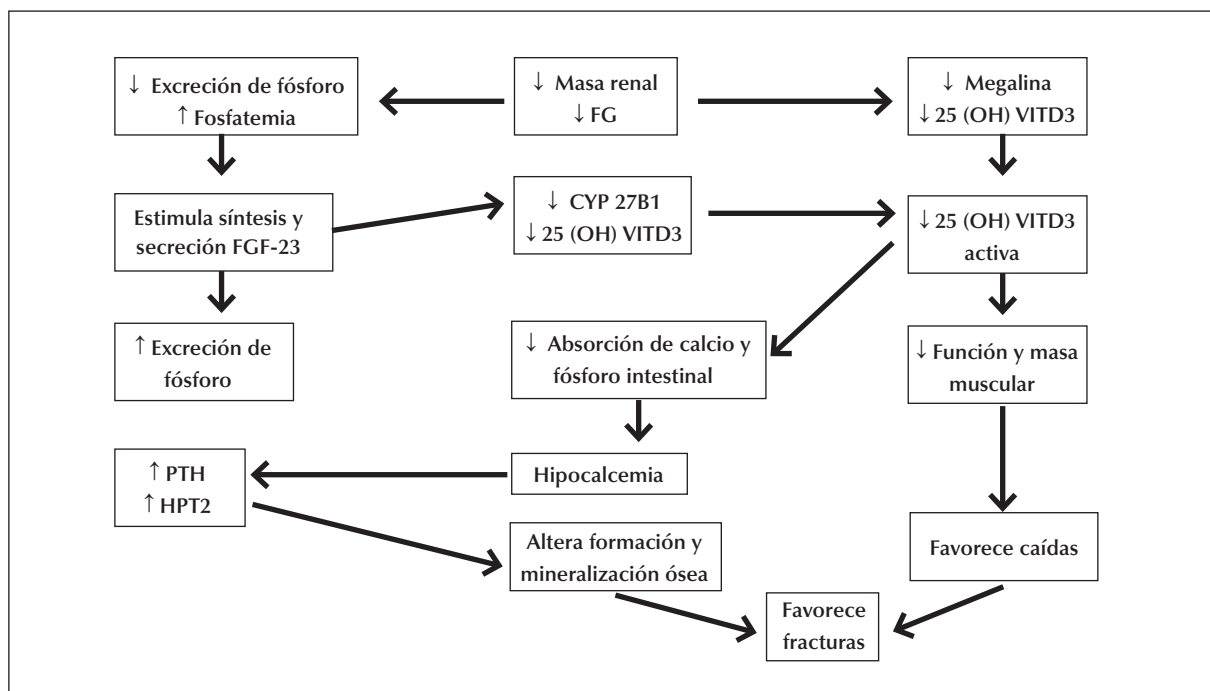
En los Cuadros 1 y 2 se sintetizan los fármacos utilizados para el tratamiento de la EMO-ERC<sup>9</sup>.

- **Hiperfosfatemia**
  - Dieta estricta
  - Quelantes con calcio (hasta 1500 mg de calcio/día)
  - Quelantes sin calcio (sevelamer)
- **Deficiencia de 25 hidroxivitaminas D**
  - Ergocalciferol
  - Colecalciferol
  - Calcitriol
- **Deficiencia de 1,25 dihidroxivitaminas D y acción anti-PTH**
  - Calcitriol oral
  - Paricalcitol oral
- **Receptores sensores del calcio**
  - Calciméticos: cinacalcet

- **Bifosfonatos**
  - Contraindicados en FG <30 ml/min.
  - Posible eficacia en pacientes con PTH normalizada y alto remodelado (confirmado con biopsia) pero no hay estudios, se acumulan y el tipo histológico puede cambiar
  - FG <60 pero >30 deberá utilizarse la mitad de dosis y con duración máxima de 3 años
  - Ácido zoledrónico, la infusión durará más de 60 min
- **Denosumab**
  - No contraindicado pues no se elimina por riñón
  - Su acción es reversible
  - Produce hipocalcemia que puede ser severa y favorecer PTH2
  - No utilizar en bajo recambio óseo o hueso adinámico
- **PTH recombinante (teriparatide)**
  - Contraindicada
  - Podría ser útil en adinámica o hipoparatiroidismo postquirúrgico pero no hay estudios
  - Puede producir hipercalcemia e hiperuricemia
- **Calcitonina**
  - No contraindicada, pero no hay estudios
- **Raloxifeno**
  - Contraindicado. El riesgo de trombosis en pacientes con ERC es desconocido
- **Estroncio**
  - Contraindicado. No hay estudios
  - El riesgo de trombosis en pacientes con ERC es desconocido
  - Se discontinuó a partir de agosto de 2017

**Cuadro 1:** Síntesis de los principales tratamientos del hiperparatiroidismo en la ERC. Adaptado y modificado de: Arboleya L. Trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica. Reumatol Clin 2011; 7 (S2):S18-S21.

**Cuadro 2:** Síntesis del manejo de fármacos de la osteoporosis en la enfermedad renal crónica. Adaptado y modificado de: Arboleya L. Trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica. Reumatol Clin 2011; 7(S2):S18-S21.



**Figura 1:** Fisiopatología de la enfermedad renal crónica y metabolismo mineral óseo.

## Conclusión

El hiperparatiroidismo, además de ser una alteración del metabolismo fosfocálcico, es una enfermedad sistémica con riesgo de ECV. Se aconseja en pacientes con diabetes que presenten FG <60 ml/min monitorear periódicamente los niveles de calcio, fósforo, PTH, FAL y calcitriol (Tabla 1). El uso de DMO estaría indicado a partir del estadio 3 de la ER<sup>10</sup>, pero tendría escaso valor diagnóstico en pacientes con diabetes y enfermedad renal. Consideramos importante tener en cuenta que todo paciente con diabetes que presente un FG <60 ml/min deberá consultar al nefrólogo y desarrollar un tratamiento conjunto para realizar el seguimiento de los trastornos relacionados con las complicaciones de la enfermedad renal, como la anemia y las alteraciones óseas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Management of secondary hyperparathyroidism: how and why? *Clin Exp Nephrol* 2017; 21 (Supl 1): S37-S45.
2. KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113:S1-S130.
3. Bellorin-Font E, Ambrosioni P, Carlini RG, et al. Comité de Metabolismo Mineral y Óseo, Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH). Clinical Practice Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Evaluation and Treatment of Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease (CKD-MBD) in Adults. *Nefrologia* 2013; 33 (Supl.1):1-28.
4. Kuro-o. M. The FGF23 and Klotho system beyond mineral metabolism. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21 (Supl 1): S64-S69.
5. Kazama JJ. Chronic kidney disease and fragility fracture. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21 (Supl 1): S46-S52.
6. Kramer H, Berns JS, Choi MJ, Martin K, Rocco MV. 25-Hydroxyvitamin D testing and supplementation in CKD: An NKF-KDOQI controversies report. *Am J Kidney Dis* 2014; 64(4):499-509.
7. Alderson HV, Ritchie JP, Green D, et al. Potential for biomarkers of chronic kidney disease-mineral bone disorder to improve patient care. *Nephron Clin Pract.* 2013; 124:141-150.
8. Jackuliak P, Payer J. Osteoporosis, fractures, and diabetes. *International Journal of Endocrinology* Vol 2014, Article ID 820615, 10. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/820615>.
9. Arboleya L. Trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica. *Reumatol Clin* 2011; 7(S2):S18-S21.
10. KDIGO 2016 Clinical Practice Guideline Update on Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of CKD-MBD.