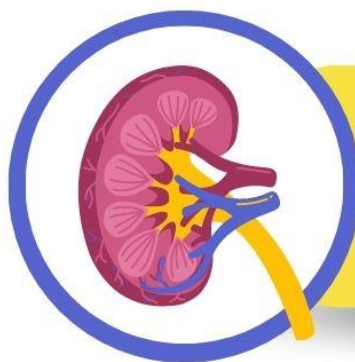


Guías de Práctica Clínica en el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica



Capítulo 8 - Trastornos minerales y óseos (TMO) en la Enfermedad Renal Crónica (ERC)

Coordinadores (Actualización 2022):

Nefrólogos:

Lucía Agustoni
Marcos Arena
Rossana Astesiano
Inés De Armas
Alejandro Ferreiro
Rodolfo Flores
Liliana Gadola
Gorgy Hidalgo
Verónica Lamadrid
Marcelo Nin
Marianela Pastore
Pablo Rios
Rosalía Rodríguez
José Santiago
Mariana Seijas
Ricardo Silvareño
Carmen Soca
Laura Solá
Mariana Sottolano

Revisores externos:

Oscar Noboa
Gabriela Ottati

ISBN: 978-9915-9563-3-6



Capítulo 8 - Trastornos minerales y óseos (TMO) en la Enfermedad Renal Crónica (ERC)

Se adaptan las Guías K-DIGO 2017: K-DIGO Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)¹ <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/2017-KDIGO-CKD-MBD-GL-Update.pdf>, **y las Guías de la European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) CKD-MBD working group, en colaboración con Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation².** <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa192>.

Prólogo

El Programa de Salud Renal (www.fnr.gub.uy), desarrollado en Uruguay desde el año 2004, tiene entre sus objetivos la promoción de la salud renal y la prevención de nefropatías, a nivel de la población, así como la difusión a los equipos de salud del país de actualizaciones en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC).

Con este propósito, desde su inicio, se han publicado Guías de Práctica clínica. La última fue publicada en el año 2013 (*Disponible en el sitio web del FNR → Programa de Salud Renal → Equipo de Salud*). Desde entonces, la Comisión Asesora de Salud Renal ha optado por realizar actualizaciones parciales, de capítulos individuales, de acuerdo a los avances en el conocimiento de la ERC, basados en la mejor evidencia científica y publicarlos en formato digital, para facilitar su difusión. Previo a la decisión de adoptar o adaptar una Guía internacional, se realizó un análisis crítico con la herramienta AGREE y se utilizó el formato internacional que incluye una valoración de la evidencia de acuerdo a la escala GRADE.

Dichas Guías son aplicables a la población adulta (salvo otra especificación), tienen en cuenta los métodos diagnósticos y la medicación disponible en el país y están basadas en la evidencia bibliográfica disponible a la fecha de aprobación, en el marco de jornadas multidisciplinarias, con participación de los usuarios.

Se destaca que estas Guías contienen directivas generales, que en ningún caso sustituyen el criterio clínico del médico tratante, en casos individuales.



Metodología

Se adoptan/adaptan las Guías de Alteraciones del Metabolismo óseo-mineral en la Enfermedad Renal Crónica KDIGO 2017 y las Guías Europeas (ERA-EDTA) ya referidas, se realiza una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados publicados en los últimos 5 años (2017-2022) al respecto, se realiza una revisión externa por nefrólogos, sociedades científicas y cátedras de especialidades afines¹ y usuarios y se anexan los comentarios pertinentes. La Guía elaborada se presenta en una reunión nacional para su revisión final y difusión (realizada el 28.10.22).

Introducción

Los TRASTORNOS DEL METABOLISMO MINERAL Y OSEO vinculados a la ERC (TMO-ERC) constituyen un síndrome clínico sistémico que se manifiesta por anomalías de los Metabolismos Mineral y Óseo y/o calcificaciones extra esqueléticas. Este síndrome se asocia a un aumento del riesgo de fracturas y de morbimortalidad de causa cardiovascular. El término de TMO-ERC es amplio e incluye al término OSTEODISTROFIA RENAL (ODR) que refiere exclusivamente a las alteraciones óseas asociadas a la ERC¹. OSTEOPOROSIS es una condición caracterizada por una baja masa ósea que conduce a fragilidad ósea y a mayor susceptibilidad de fracturas. La definición operacional de Osteoporosis incluye la DENSIDAD MINERAL OSEA (DMO), evaluada por Absorciometría de rayos X de energía dual (Densitometría Ósea) en espina vertebral y cadera, menor a -2,5 desvíos estándar (DS) del valor correspondiente a una mujer adulta joven².

8.1: Evaluación de las alteraciones bioquímicas

8.1.1: Se recomienda monitorizar los niveles séricos de calcio, fosfato, hormona paratiroidea (PTH) y actividad de fosfatasa alcalina en la enfermedad renal crónica (ERC) desde etapa 3a **(1C)**. En los niños se sugiere esta monitorización desde ERC etapa 2 **(2D)**.

8.1.2: En los pacientes con ERC3b-5D es razonable definir la frecuencia del monitoreo de los niveles séricos de calcio, fosfato y PTH según la presencia y magnitud de las anomalías y la tasa de progresión de la ERC **(Sin grado)**.

Los intervalos razonables de monitoreo serían:

- En ERC 3a-b, calcio y fosfato sérico cada 6-12 meses y PTH según los niveles basales y la tasa de progresión de la ERC.

¹ Medicina Interna, Endocrinología, Reumatología, Traumatología, Bioquímica clínica, Farmacología, Nutrición, Enfermería.



- En ERC 4, calcio y fósforo sérico cada 3-6 meses y PTH cada 6-12 meses.
- En ERC 5 (incluyendo 5D), calcio y fósforo sérico cada 1-3 meses y PTH cada 3-6 meses
- En ERC 4-5 la actividad de la fosfatasa alcalina podría determinarse cada 12 meses o con mayor frecuencia si la PTH está elevada.

En pacientes con ERC que reciben tratamiento por TMO los controles podrían ser más frecuentes para detectar tendencias de cambios bioquímicos, la eficacia del tratamiento y posibles efectos secundarios **(Sin grado)**.

8.1.3: En pacientes con ERC 3a-5D los niveles séricos de 25OH vitamina D (calcidiol) deberían medirse y la frecuencia del control definirse según los niveles basales y el tratamiento indicado **(2C)**. Se sugiere que la deficiencia e insuficiencia de vitamina D deberían ser corregidas utilizando las estrategias recomendadas para la población general **(2C)**.

8.1.4: En pacientes con ERC 3a-5D se recomienda que las decisiones terapéuticas se basen en la tendencia más que en un valor aislado, considerando la evaluación completa de los TMO **(1C)**.

8.1.5: En pacientes con ERC 3a-5D se recomienda que los valores séricos de calcio y fósforo sean evaluados en conjunto y considerados como guía de la práctica clínica, y no realizar cálculos matemáticos con dichos valores **(2D)**.

8.1.6: Se recomienda que los médicos sean informados de la metodología y los cambios en las técnicas, tipo de muestra (plasma o suero) y procesamiento utilizado por los laboratorios en las determinaciones bioquímicas en los TMO-ERC 3-5D, a fin de lograr una interpretación adecuada de los resultados **(1B)**.

8.2: Evaluación de las alteraciones óseas.

8.2.1: En los pacientes con ERC etapa 3a - 5D con evidencias de TMO-ERC, se sugiere medir la Densidad Mineral Ósea, para evaluar el riesgo de fracturas, si su resultado puede impactar en el tratamiento **(2B)**.

Comentario.

Los pacientes con ERC 3a-5D tienen mayor riesgo de fracturas que la población general, lo que se asocia a mayor morbilidad³⁻⁷. La medida de la Densidad Mineral Ósea (DMO) en pacientes con ERC ha demostrado su eficacia para predecir el riesgo de fracturas, en 4 estudios de cohortes prospectivos surgidos entre 2009 y 2017⁸⁻¹¹.



Asimismo, hay algunas evidencias de que la medida de la DMO puede predecir fracturas en niños y adolescentes¹²⁻¹³.

Las Guías ERA EDTA 2021 recomiendan medir la DMO a mujeres postmenopáusicas y a hombres mayores de 50 años con ERC y calcular el riesgo de fracturas utilizando el índice FRAX¹⁴.

8.2.2: En pacientes con ERC etapa 3a-5D es razonable realizar una BIOPSIA ÓSEA si el conocimiento del tipo de Osteodistrofia Renal puede impactar en el tratamiento **(Sin grado)**.

Comentario

La biopsia ósea es el Gold Estándar para el diagnóstico de ODR. La DMO no permite diferenciar entre osteopatía de alto y bajo recambio¹⁵. La PTH intacta (PTHi) y la Fosfatasa Alcalina óseo específica son de utilidad, pero no lo suficientemente robustas para ello¹⁶.

La Biopsia ósea puede ser útil para el diagnóstico en: fracturas inexplicables, hipercalcemia refractaria, sospecha de osteomalacia, respuesta atípica al tratamiento con PTHi elevada, y/o deterioro de la densidad ósea a pesar del tratamiento.

La biopsia ósea puede aportar en: el diagnóstico de la patología ósea, enfermedad de alto o bajo recambio (que incidiría en la decisión de iniciar o discontinuar calcimiméticos, calcitriol o análogos de la vitamina D), y/o defectos en la mineralización (por depósitos de aluminio, hipofosfatemia, déficit de vitamina D).

Las Guías KDIGO 2009¹⁵ planteaban realizar la Biopsia ósea previo al tratamiento antirresortivo en pacientes con ERC y osteoporosis, principalmente por el riesgo de que los bifosfonatos determinaran o agravaran una osteopatía de bajo recambio. Las Guías KDIGO 2017¹ removieron la indicación de la Biopsia ósea, cuya indicación debe ser evaluada para cada caso individualmente, ya que no son concluyentes las evidencias de mayor riesgo de osteopatía de bajo recambio vinculada a bifosfonatos y a Donesumab. Las Guías ERA EDTA 2021 plantean realizar biopsia ósea si se sospecha un defecto en la mineralización ósea o si el resultado de la misma puede modificar el tratamiento².

8.2.3: En pacientes con ERC etapa 3a-5D se sugiere medir PTHi o Fosfatasa Alcalina óseo específica para evaluar la enfermedad ósea, ya que valores marcadamente altos o bajos predicen el recambio óseo **(2B)**.

Comentario

En pacientes con ERC se describe una relación en "U" entre el riesgo de fracturas y los niveles de PTHi, y una relación lineal entre la fosfatasa alcalina ósea y el riesgo de fracturas¹⁶.



8.2.4: En pacientes con ERC etapa 3a-5D, se sugiere no medir de forma rutinaria los marcadores de recambio derivados de la síntesis de colágeno del hueso (como el propéptido C-terminal de procolágeno tipo I) y de ruptura (como el telopéptido reticulado de colágeno tipo I, cross-laps, piridinolina o desoxipiridinolina) **(2C)**.

8.2.5: Se recomienda medir la talla de lactantes con ERC etapa 2-5D al menos trimestralmente y evaluar el crecimiento de los niños con ERC etapa 2-5D al menos una vez al año **(1B)**.

8.3: Evaluación de las calcificaciones vasculares y valvulares.

8.3.1: En pacientes con ERC etapa 3a-5D, sugerimos solicitar radiografía de manos de frente (palmo-placa), pelvis frente y abdominal lateral para detectar la presencia o ausencia de calcificación vascular, según situación clínica, y un ecocardiograma para detectar la presencia o ausencia de calcificación valvular, con frecuencia anual. Las imágenes basadas en tomografía computarizada (si se disponen por otra indicación) son alternativas razonables **(2C)**.

8.3.2: Sugerimos calcular los scores de calcificaciones de Adragao (con radiografía de manos y pelvis) y Kauppilla (con radiografía abdominal lateral) con la información aportada por los estudios radiológicos **(Sin grado)**.

Comentario

Se ha observado una correlación directa entre la presencia de calcificaciones vasculares¹⁷⁻¹⁹ y valvulares^{20,21}, y aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en los pacientes con ERC. Los scores de calcificaciones son una herramienta clínica útil para completar la evaluación vascular, conocer el pronóstico, y planificar medidas tendientes a disminuir el riesgo de complicaciones y muerte de origen cardiovascular en esta población^{17-19,22}.

8.3.3: En pacientes en los que se sospeche la presencia de arteriopatía calcificante urémica (calcifilaxis) se sugiere realizar una radiografía de partes blandas en busca de calcificaciones de la vasculatura subdérmica **(Sin grado)**.

Comentario

La radiografía simple de partes blandas es una técnica adecuada para realizar diagnóstico de arteriopatía calcificante^{23,24} con una aceptable correlación con los hallazgos histopatológicos²⁵. Hay experiencia creciente con el uso de tomografía computada²⁶, sin suficiente cuerpo de evidencia que permita recomendarla como una técnica para uso corriente.



8.3.4: Se sugiere que los pacientes con ERC etapa 3a-5D con calcificación vascular o valvular conocida se consideren de mayor riesgo cardiovascular **(2A)**. Es razonable usar esta información para guiar el manejo de TMO-ERC **(Sin grado)**.

8.4: Tratamiento de las alteraciones del TMO-ERC dirigidos a descender los niveles séricos de Fوسفato y mantener los niveles séricos de calcio.

8.4.1: En pacientes con ERC etapa 3a-5D los tratamientos de los TMO-ERC deberán basarse en la evaluación seriada de los niveles séricos de fوسفato, calcio y hormona paratiroidea (PTH), considerados en conjunto **(Sin grado)**.

Comentario

Esta nueva recomendación incluida en la Guía K-DIGO 2017¹ se realiza para enfatizar la complejidad (variabilidad individual) e interacciones de los parámetros de los TMO-ERC.

8.4.2: En pacientes con ERC etapa 3a-5D, se sugiere descender los niveles elevados de fوسفatemia hacia el rango normal **(2C)**.

Comentario

Existe evidencia de la relación entre hiperfوسفatemia y mayor mortalidad, en pacientes con ERC etapa 3a-5 ²⁸⁻³³, incluyendo datos de la cohorte del Programa de Salud Renal ³². En ésta se observó un mayor riesgo de mortalidad asociado a niveles de Fوسفatemia ≥ 4 mg/dl³². Sin embargo, no hay evidencia basada en ensayos clínicos que demuestren que tratamientos orientados a descender los niveles séricos de fوسفato se asocian a mejor evolución. Estudios observacionales (DOPPS, ArMORR, COSMOS)^{28,29} no fueron considerados en la Guías K-DIGO 2017¹, pero sugieren que los pacientes en diálisis tratados con captadores de fوسفato tuvieron mejor supervivencia (aunque tenían también mejor estado nutricional). Al ser estudios observacionales no se pueden descartar completamente los efectos de factores confundidores. Se utiliza el término “terapia orientada a descender la Fوسفatemia”, para incluir dieta, captadores de fوسفato u otra medicación que disminuya la absorción intestinal y el tratamiento dialítico. KDIGO 2017 concluye que la excesiva exposición a calcio (en la dieta, la medicación o la diálisis) es perjudicial en todos los niveles de ERC. Los captadores cálcicos conllevan el riesgo de un aporte excesivo de calcio, por lo que su uso no sería aconsejable. Las Guías KDIGO 2017¹ destacan que: a) la asociación entre fوسفatemia y evolución no es lineal, b) no hay suficiente evidencia que demuestre la eficacia de los captadores de fوسفato en descender la fوسفatemia en pacientes con ERC 3a-4, c) la seguridad de los captadores de fوسفato en esta población no está completamente demostrada y d) no hay datos que confirmen que la restricción del fوسفato de la dieta mejore la evolución.



La revisión de ensayos clínicos publicados en los últimos 5 años (2017-2022), tampoco demuestran que el descenso de la fosfatemia impacte en el daño o supervivencia cardiovascular³³⁻³⁵. La evidencia respecto al efecto de la dieta y/o de nuevos captores de fósforo, si bien prometedora, no permite modificar los conceptos ya expresados^{36,37}. En consecuencia, no se sugiere “mantener la fosfatemia en rango normal” sino enfocarse en tratar a los pacientes con hiperfosfatemia, aunque se reconoce que la prevención podría ser valiosa en pacientes con ERC etapas 3a-5¹. En el período 2017-2022 se publicaron varios ensayos clínicos randomizados³⁷⁻⁴⁷, aunque en grupos relativamente pequeños y la mayoría en pacientes en diálisis, utilizando sevelamer⁴³, compuestos férricos⁴³⁻⁴⁷ y tenapanor³⁹⁻⁴¹. y se observó un descenso de la Fosfatemia en los grupos tratados. Chertow y col.⁴⁴ estudiaron el efecto del citrato férrico en pacientes con ERC 3-5, con similares resultados. Dado la ausencia de datos que apoyen que los esfuerzos por mantener la fosfatemia en el rango normal sea beneficioso en pacientes con ERC etapas 3a-5D, sumado a algunos posibles riesgos, el tratamiento² debería indicarse en caso de hiperfosfatemia evidente^{1,38-47}.

8.4.3: En pacientes adultos con ERC etapas 3a-5D, se sugiere evitar hipercalcemia **(2C)**. En niños con ERC etapas 3a-5D se sugiere mantener la calcemia en el rango normal apropiado para la edad **(2C)**.

Comentario

Una hipocalcemia moderada y asintomática (por ej, en el contexto de tratamiento con calcimiméticos) podría tolerarse de manera de evitar una carga de calcio inapropiada en adultos. Una hipocalcemia sintomática o severa podría beneficiarse de ser corregida, dado el riesgo de consecuencias adversas como prolongación de QT o hiperparatiroidismo. Ante estudios observacionales que asocian hipercalcemia con mayor mortalidad y mayor riesgo de eventos cardiovasculares, se cambió el nivel de evidencia de 2D a 2C en las Guías K-DIGO 2017¹.

8.4.4: En pacientes con ERC etapa 5D, se sugiere utilizar dializado con concentración de calcio entre 1.25 y 1.5 mmol/l (2.5 y 3 mEq/l) **(2C)**.

Comentario

Se han realizado estudios adicionales de mejor calidad metodológica, por lo que, a pesar de que ellos no permiten discriminar beneficios y daños entre concentraciones de calcio en el dializado entre 1.25 y 1.50 mmol/l (2.5 and 3.0 mEq/l), el nivel de evidencia en la Guías 2017 se cambió de 2D a 2C¹.

² En Uruguay, respecto a captores de fósforo, se dispone de sevelamer. Los compuestos férricos o tenapanor, no están actualmente disponibles (2022).



8.4.5: En pacientes con ERC etapas 3a-5D, la decisión de usar tratamiento para descender la fosfatemia debería basarse en una elevación progresiva o persistente de la misma **(Sin grado)**.

Comentario

Se enfatiza que el tratamiento “preventivo” para descender la fosfatemia no tiene actualmente apoyo basado en la evidencia disponible. El término amplio de tratamiento “para descender fosfatemia” se usa en lugar de agentes captadores de fosfato, dado que todos los tratamientos (dieta, captadores, diálisis) pueden ser efectivos. Ensayos clínicos en pacientes con ERC 3b-4 con Fosfatemia normal no evidenciaron beneficios de tratamiento con captadores⁴⁷, respecto a cambios en nivel de FGF23 o calcificaciones vasculares (aunque se observó descenso de fosfatemia y de fosfatemia) y se observaron diferentes efectos secundarios, según el tipo de captador utilizado (con o sin calcio), por ejemplo, sevelamer³³ o compuestos férricos⁴⁴⁻⁴⁷. Ensayos clínicos posteriores a 2017, ya mencionados, muestran que los inhibidores de la absorción intestinal de fosfato, como tenapanor³⁹⁻⁴¹ podrían utilizarse en pacientes con Fosfatemia elevada en diálisis, aunque aún no hay evidencia en pacientes con ERC no-diálisis.

8.4.6: En pacientes adultos con ERC etapas 3a- 5D que reciban captadores de fosfato, se sugiere restringir el uso de captadores cálcicos **(2B)**. En niños con ERC etapas 3a-5D, es razonable basar la elección del captador en los niveles de calcemia **(Sin grado)**.

Comentario

Evidencia reciente de Ensayos clínicos randomizados, apoyan una recomendación más general respecto de la restricción del uso de captadores cálcicos, en pacientes hiperfosfatémicos en cualquier nivel de ERC⁴⁷.

8.4.7: En pacientes con ERC etapas 3a-5D, se recomienda evitar el uso de captadores de fosfato con aluminio y en los pacientes con ERC etapa 5D evitar el dializado contaminado con aluminio, para prevenir la intoxicación **(1C)**.

8.4.8: En pacientes con ERC etapas 3a-5D, en el tratamiento de la hiperfosfatemia, se sugiere limitar la ingesta de fosfato de la dieta, sólo o en combinación con otros tratamientos **(2D)**. Es razonable considerar el origen del fosfato (animal, vegetal, aditivos) al hacer las recomendaciones dietéticas **(Sin grado)**.



Comentario

El nivel de evidencia respecto al impacto de intensificar el consejo dietético es bajo, dado que en los escasos estudios randomizados realizados se observan cambios en niveles séricos, pero no se documentan eventos vitales en la evolución. Nueva evidencia respecto a diferencias en la absorción según el origen del fosfato, ameritan una calificación adicional. Se ha reportado que la biodisponibilidad del fósforo contenido en los alimentos es variable, dependiendo si se encuentra como fosfato orgánico o inorgánico. Los alimentos provenientes de animales o plantas contienen fosfato orgánico, pero la absorción es diferente, dado que el de origen animal se absorbe un 40 a 60% y el de origen vegetal (principalmente asociado a fitatos) se absorbe 20 a 50% en el tubo digestivo humano. Además, se encuentra fosfato inorgánico en los conservantes empleados en los alimentos procesados y conservados, y la absorción del mismo es rápida^{1,37-38}.

8.4.9: En pacientes con ERC 5D, se sugiere aumentar la remoción de fosfato por diálisis, en el tratamiento de hiperfosfatemia persistente **(2C)**.

8.5: Tratamiento de las concentraciones séricas anormales de hormona paratiroidea (PTH).

8.5.1: El nivel óptimo de PTH en pacientes con ERC etapas 3a – 5 no en diálisis, es desconocido. Sin embargo, se sugiere que los pacientes con niveles de PTH intacta que presenten un aumento progresivo o que estén persistentemente por encima del límite normal superior para el ensayo empleado, sean evaluados para determinar la presencia de factores modificables que incluyen hiperfosfatemia, hipocalcemia, ingesta alta de fosfato y deficiencia de vitamina D **(2C)**.

Comentario

El grupo de trabajo de la Guía K-DIGO 2017 expresa que aumentos modestos en la concentración de PTH intacta pueden representar una respuesta adaptativa a la disminución de la función renal y por esta razón se incluyó el término “persistente” antes que “mayor al valor normal”. De la misma manera se expresa “aumento progresivo de niveles de PTH”, en vez de “por encima del límite superior”. Eso significa que la decisión de tratamiento del Hiperparatiroidismo secundario (HPTS) no debe basarse en un valor elevado aislado de PTH intacta. En particular en pacientes con ERC en etapas iniciales con PTHi elevada, con calcemia y/o vitamina D en rango normal-alto, debería descartarse la presencia de un hiperparatiroidismo primario.

En un estudio de cohorte realizado en el Programa Nacional de Salud Renal de Uruguay en pacientes con ERC etapas 3b – 4, se observó que valores de PTHi >105pg/ml y de 25 (OH) vitamina D <10 ng/ml se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas³².



De la revisión de estudios publicados entre 2017 y 2022 se concluye que se mantiene la indicación de reposición con vitamina D nativa en pacientes que presenten déficit de 25 (OH) vitamina D. En 2018, la National Kidney Foundation (NKF) sugirió administrar vitamina D nativa cuando los niveles de 25 (OH) vitamina D son inferiores a 15 ng/ml independientemente de la concentración de PTH y cuando oscilaran entre 15 y 20 ng/ml en presencia de un aumento de PTH contrarregulador⁴⁸. Tres estudios clínicos randomizados valoraron el efecto de la corrección del déficit de 25 (OH) D, y sus efectos sobre los valores de PTH y de marcadores de recambio óseo, en pacientes con ERC en etapas 3b-4. Strugnell y col. informaron que se requería alcanzar concentraciones de 25(OH)D > 50 ng/ml para reducir los niveles de PTH mediante calcifediol de liberación prolongada, sin un aumento significativo en el equilibrio de Ca-P y las concentraciones de FGF-23⁴⁹. Westerberg y Yadav también observaron que el aumento de la PTH podría suprimirse y/o disminuirse utilizando colecalciferol, además de tener un efecto sobre los marcadores de recambio óseo^{50,51}.

8.5.2: En pacientes adultos con ERC etapas 3a - 5 que no se someten a diálisis, se sugiere que no se usen de forma rutinaria calcitriol y análogos de vitamina D **(2C)**. Es razonable reservar el uso de calcitriol y análogos de vitamina D para pacientes con ERC etapas 4 - 5 con hiperparatiroidismo severo y progresivo **(Sin grado)**.

Comentario

Ensayos clínicos randomizados recientes sobre análogos de Vitamina D no observaron mejorías clínicas relevantes en los resultados en el manejo del HPT, pero sí un aumento del riesgo de la hipercalcemia¹. En las guías KDIGO 2017 el uso del calcitriol y análogos de vitamina D se restringe a pacientes con ERC etapa 4 o 5 con HPTS progresivo, grave o sintomático. El grupo de trabajo concluyó que, de iniciarse para el tratamiento del HPTS grave y progresivo, se debe comenzar con dosis bajas de calcitriol o análogos de la vitamina D, independientemente de la concentración inicial de PTH, y luego ajustar la dosis según la respuesta de la PTH y debe evitarse la hipercalcemia¹. El nivel de PTH considerado normal ha variado desde las Guías KDIGO 2009. Los estudios relacionados con la PTH en pacientes en etapa 5D, han mostrado una asociación en forma de "U" con un mayor riesgo de muerte en valores extremos de PTH. El valor de PTH que se asocia con un mayor riesgo de muerte varía entre estudios desde >400 pg/mL hasta >600 pg/mL. Por otro lado, en el extremo inferior, algunos estudios han asociado la PTH por debajo del umbral inferior recomendado por K/DOQI (<150 pg/mL) con un mayor riesgo de muerte⁵².



8.5.3: En aquellos pacientes con ERC etapa 5D que requieran tratamiento para reducir los niveles de PTH, se sugiere el uso de calcimiméticos, calcitriol, análogos de vitamina D, o la combinación de calcimiméticos con calcitriol o análogos de vitamina D **(2B)**. En la elección del fármaco se sugiere considerar la situación clínica individual y evitar hiperfosfatemia e hipercalcemia **(Sin grado)**.

Comentario

El grupo de trabajo no encontró publicaciones recientes, con un grado de evidencia suficiente, que apoyara priorizar algún tratamiento para reducir la PTH, por lo que se adoptó la sugerencia de la Guía KDIGO 2017¹. Los calcimiméticos, el calcitriol o los análogos de la vitamina D serían opciones aceptables de primera línea en pacientes con ERC etapa 5D. En pacientes con hipercalcemia, hiperfosfatemia no controlable y/o presencia o riesgo elevado de calcificaciones vasculares o valvulares, se sugiere minimizar el uso de calcitriol y análogos de la vitamina D.

Paricalcitol:

En el Uruguay, un estudio multicéntrico observó que el uso de paricalcitol es un tratamiento eficaz y bien tolerado para el control de los niveles de PTH en pacientes en hemodiálisis con HPTS con un impacto mínimo en los niveles de Ca y P séricos⁵³, que deben ser estrechamente controlados. Sin embargo, se ha descrito la agravación de calcificaciones coronarias y valvulares, que deberán ser controladas⁵⁴.

*Calcimiméticos:*³

Los fármacos calcimiméticos utilizados actualmente para el HPTS son cinacalcet, etelcalcetide y evocalcet.

De la revisión de estudios publicados entre 2017 y 2022 se destaca:

Cinacalcet:

Se publicaron 3 estudios clínicos randomizados dirigidos a examinar los efectos de cinacalcet sobre parámetros bioquímicos óseos y cardiovasculares en paciente en HD, en diferentes grados de HPTS. Al respecto de los marcadores de recambio óseo, se observó una disminución significativa de valores de PTH y de FGF-23. Llama la atención que cuando se interrumpió el tratamiento estos valores se recuperaron notablemente, lo que sugiere que se necesita un tratamiento mantenido para controlar estos trastornos⁵⁴. Sobre los efectos cardiovasculares, uno de los estudios demostró que el control del HPTS se asociaba a una reducción de la masa ventricular izquierda (VMI)⁵⁵, y otro evidenció estabilización y/o disminución de las calcificaciones vasculares⁵⁶. Como limitaciones se refiere que fueron estudios de corta duración y realizados en bajo número de pacientes.

³ En Uruguay se dispone de Cinacalcet que está registrado, pero no incluido a la fecha en el Formulario Terapéutico Nacional.



La hipocalcemia es uno de los efectos adversos más frecuentes de los calcimiméticos. Un estudio dirigido a valorar la incidencia, predictores y consecuencias terapéuticas de la hipocalcemia en pacientes tratados con cinacalcet (en el estudio EVOLVE), demuestra que puede presentarse en más del 50% de los pacientes dentro las primeras 16 semanas de tratamiento y que sus efectos son transitorios y autolimitados⁵⁵. Dentro de los predictores de hipocalcemia, se encontró que la severidad del HPTS predecía su aparición al iniciar el tratamiento con cinacalcet⁵⁷.

Tratamiento combinado:

Un estudio clínico randomizado que evaluó los efectos de cinacalcet combinado con calcitriol a dosis bajas, mostró que dicha combinación se asociaba con mayor reducción de los niveles séricos de fósforo y PTH, y mantener los niveles séricos de calcio en un rango normal⁵⁸.

8.5.4: En pacientes con ERC etapas 3a – 5D con hiperparatiroidismo severo que no respondan al tratamiento médico / farmacológico, se sugiere la paratiroidectomía **(2B)**.

Comentario

Este punto no ha tenido variaciones desde las guías publicadas en 2009.

Los principales tratamientos quirúrgicos para el HPTS incluyen la paratiroidectomía subtotal (sPTX), la paratiroidectomía total con autotrasplante (tPTX+AT) y la paratiroidectomía total (tPTX). En el Uruguay se tiene experiencia con las diferentes técnicas de paratiroidectomía desde hace aproximadamente cuatro décadas, inclusive con estudios de criopreservación glandular. La técnica más ampliamente utilizada ha sido la paratiroidectomía 7/8, y en lo posible con biopsia extemporánea (confirmación del tejido extirpado) y, en los últimos años medida de PTHi intraoperatoria.^{59,60}

Hou y col. realizaron un metaanálisis en red comparando los tres tratamientos en términos de hipocalcemia posoperatoria (o hipoparatiroidismo), recurrencia posoperatoria y reoperación. Este metaanálisis sugiere la tPTX+AT como el tratamiento quirúrgico del HPTS más eficiente y seguro con efectos adversos mínimos⁶¹. Otro estudio que analizó la base de datos del American College of Surgeons y National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP) de 2005 a 2013 sugiere que la sPTX y la tPTX+AT total tienen tasas similares de complicaciones, readmisión y mortalidad a los 30 días, pero la PTX subtotal con estancias hospitalarias menores⁶².

A consideración de este grupo de trabajo, es controvertido definir y/o recomendar cualquiera de las tres técnicas. Sin embargo, se sugiere realizar PTX, en los pacientes que lo requieran, con la técnica de mayor experiencia en los lugares donde esté disponible.



Medición de la PTH intraoperatoria (PTHio):

La monitorización de la PTHio en el HPTS es menos clara que en el hiperparatiroidismo primario. Medir la PTHio es útil para predecir la resolución del hiperparatiroidismo. Una caída en la PTHio entre un 60% a 70% desde antes de la escisión hasta 10 a 30 minutos después de la misma se ha correlacionado fuertemente con la resolución del hiperparatiroidismo. De medirse la PTH intraoperatoria, sugerimos realizarla entre los 20 y 30 min post escisión glandular^{63,64}. Dado el carácter médico quirúrgico del manejo PTX, sugerimos un protocolo de manejo pre y post operatorio que puede ser adaptado a los centros donde se realice la técnica, según sus condiciones y necesidades (Ver Anexo 1).

8.6: Tratamiento de osteoporosis y alteraciones de hormona de crecimiento.

Previo al 2009 los estudios que evaluaban el tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos excluían expresamente a pacientes con ERC. Tres estudios posteriores a 2009 demostraron mejora de la DMO y del riesgo de fracturas en pacientes con ERC y osteoporosis tratados con bifosfonatos.⁶⁵⁻⁶⁷ y en los años siguientes se ha ampliado este conocimiento⁶⁸⁻⁷³.

8.6.1: En pacientes con ERC etapa 1 y 2, con Osteoporosis y/o alto riesgo de fracturas, identificados por los Criterios de la OMS², se recomienda un manejo similar que para la población general **(1A)**.

8.6.2: En pacientes con ERC etapa 3a y 3b con PTHi en rango normal y Osteoporosis y/o alto riesgo de fracturas según criterios de la OMS², se sugiere tratamiento similar al de la población general **(2B)**.

8.6.3: En pacientes con ERC etapa 3a- 5D con TMO-ERC y Osteoporosis y/o fracturas por fragilidad, se sugiere que el tratamiento a elegir tome en cuenta la magnitud y reversibilidad de las anomalías bioquímicas y la progresión de la ERC y considere realizar una biopsia ósea previa **(2D)**.

8.6.4: En niños y adolescentes con ERC etapa 2 a 5D y déficit de estatura asociado, se recomienda el tratamiento con Hormona de Crecimiento Humana recombinante, una vez descartadas otras alteraciones: malnutrición y anomalías bioquímicas vinculadas a trastornos mineral óseos asociados a ERC **(1A)**.



Comentario

Las Guías ERA EDTA 2021 ² plantean realizar biopsia ósea solo si se sospecha un defecto en la mineralización ósea o si el resultado de la misma puede modificar el tratamiento. Los beneficios de la biopsia ósea fueron analizados anteriormente. Plantean corregir en forma permanente la acidosis metabólica y la toxicidad urémica e iniciar la corrección del hiperparatiroidismo antes de iniciar un tratamiento antirresortivo, así como reducir de peso en caso de obesidad y realizar actividad física.

Los Bifosfonatos han sido escasamente estudiados en ERC 4-5D. Se ha demostrado su efecto en mejorar la DMO, pero pueden contribuir a la progresión de la ERC y agravar una enfermedad ósea de bajo recambio, dado que disminuyen el turnover óseo. Se sugiere considerar que estas terapias son menos efectivas en las situaciones de hueso adinámico, cuando los osteoclastos no están activados

En la revisión de trabajos surgidos entre 2017 y 2022 se destacan los siguientes: Sugimoto y col⁶⁸ en un análisis post Hoc de un estudio clínico randomizado, doble ciego, fase III, en pacientes con ERC 1-3b, portadores de osteoporosis, con el fármaco RIS-OM 75, observaron seguridad y eficacia en la supresión del recambio óseo y aumento de DMO. El estudio tenía limitaciones dado que el número de pacientes en etapa 3 fue bajo, no se evaluó DMO femoral ni riesgo de fractura vertebral y el período de seguimiento fue corto. Robinson y col⁷⁰ en un estudio retrospectivo de cohorte con ERC 3b-5D, observaron que el Grupo Nuevo Bifosfonato (n=3846) matcheado con Grupo No bifosfonato (n=15478), presentaba mayor riesgo de progresión de ERC (para cambio de etapa o IRE): HR 1.14 (1.04-1.26), sin diferencias en los efectos secundarios: hospitalizaciones por IRA, sangrado digestivo e hipocalcemia. Alarkawi y col⁷¹, en un estudio de cohortes retrospectivo, con 4146 usuarios de Bifosfonatos y 86127 No usuarios de Bifosfonatos, observaron que el uso de Bifosfonatos se asoció con una disminución significativa del riesgo de muerte HR 0,92 (8%). Si presentaba antecedentes de fracturas: HR 0.80 (20%). y si presentaba ERC etapa 4 – 5: HR 0.70 (30%). Iseri y cols⁶⁹ realizaron un ensayo clínico randomizado en 3 centros japoneses, que incluyó 48 pacientes con ERC etapa 5D y osteoporosis (24 pacientes recibieron 60 mg semestral por un año de Denosumab⁴: Ac monoclonal IgG2 contra RANKL y 24 pacientes recibieron 900 mg iv de alendronato mensual por un año). Ambos tratamientos se asociaron con un aumento significativo de la DMO en la columna lumbar, a los 6 y 12 meses, no así en cabeza de fémur ni radio distal. Tanto el Denosumab como el Alendronato disminuyeron los marcadores de turnover óseo. La incidencia de efectos adversos entre ambos grupos no fue significativamente diferente, pero si se reportó un caso de hipocalcemia severa con Denosumab que se corrigió con aporte de calcio y calcitriol.

⁴ Denosumab está disponible en el país para uso en cáncer con metástasis óseas.



En contraste con los efectos antiosteoporóticos, no se observaron diferencias significativas, después de 12 meses de tratamiento, en la estructura y función vascular: score de calcificación coronaria (CACS), espesor íntima media carotídeo (CA-IMT), índice tobillo-brazo (ABI), velocidad de onda de pulso braquial-tobillo (baPWV) y dilatación mediada por flujo (FMD). Este estudio sugiere que el Alendronato y el Denosumab son opciones útiles en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes en Hemodiálisis. El estudio presenta limitaciones: número reducido de voluntarios, no se evaluó la prevención de nuevas fracturas, el corto periodo de seguimiento, y no incluyeron datos de Biopsias óseas. Otros estudios han encontrado que una supresión iatrogénica del turnover óseo con bifosfonatos no se ha asociado con peor evolución cardiovascular ni ósea^{2,72,73}.

La Guías ERA EDTA 2021², sugiere utilizar los bifosfonatos con precaución, analizando cada caso individualmente, evaluando reversibilidad, riesgos y beneficios. Sugieren analizar estas consideraciones en conjunto con el paciente, y solicitar la firma de Consentimiento Informado para iniciar este tratamiento.

El anticuerpo monoclonal DENOSUMAB⁶⁹ no presentaría riesgo de agravar la función renal, pero puede inducir severa hipocalcemia y debe administrarse en conjunto con calcio y vitamina D. Su suspensión puede determinar aumento del riesgo de fracturas vertebrales, por lo que debe indicarse por tiempos prolongados o cambiar a Bifosfonatos. Se encuentra en nuestro país para uso en cáncer con metástasis óseas.

8.7 Tratamiento de las calcificaciones vasculares

8.7.1: En pacientes con calcificaciones vasculares demostradas se sugiere un abordaje integral de la enfermedad vascular que incluya medidas de prevención secundaria (**Sin grado**).

Comentario

La correlación entre la presencia de calcificaciones vasculares y el aumento de la morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular¹⁷⁻¹⁹, sugiere que el establecimiento de medidas de prevención cardiovascular secundaria puede ser útil en esta población.

8.7.2: En pacientes con calcificaciones vasculares demostradas que requieran anticoagulación crónica, se sugiere evitar la administración de antagonistas de la vitamina K (dicumarínicos) (**Sin grado**).

Comentario

Se ha observado correlación entre el tratamiento prolongado con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K y el desarrollo de calcificaciones vasculares en pacientes con ERC avanzada^{74,75}, con conocimiento de los mecanismos patogénicos que la generan⁷⁶.



8.7.3: En pacientes con alta sospecha o demostración de arteriopatía calcificante urémica, se sugiere el control estricto de las alteraciones bioquímicas asociadas a los TMO-ERC (**Sin grado**).

Comentario

El control de los valores de fosfato, calcio y PTHi dentro de rangos objetivo disminuye el riesgo de desarrollar arteriopatía calcificante⁷⁷⁻⁸⁰.

8.7.4: En pacientes con alta sospecha o demostración de arteriopatía calcificante urémica, se sugiere incrementar la dosis de diálisis (**Sin grado**).

Comentario

Existe acuerdo en que dentro del manejo multimodal de la arteriopatía calcificante, el incremento de la dosis de diálisis puede tener beneficio⁸¹.

8.7.5: En pacientes con alta sospecha o demostración de arteriopatía calcificante urémica, es razonable la administración de tiosulfato de sodio⁵ si no existen contraindicaciones para su uso (**Sin grado**).

Comentario

Existe evidencia que sugiere una evolución más favorable de las lesiones de arteriopatía calcificante en pacientes tratados con tiosulfato de sodio intravenoso^{82,83}.

8.7.6: En pacientes con alta sospecha o demostración de arteriopatía calcificante urémica, pueden administrarse osteonatos si no existen contraindicaciones para su uso (**Sin grado**).

Comentario

Existe evidencia que sugiere una evolución más favorable de las lesiones de arteriopatía calcificante en pacientes tratados con bifosfonatos⁸³⁻⁸⁵.

8.8: Enfoque terapéutico de trastornos minerales y óseos (TMO) posterior al Trasplante renal

Los trastornos minerales y óseos (TMO) posteriormente al trasplante renal presentan características clínicas que son similares, pero distintas, a las alteraciones que ocurren previo al trasplante. La hipofosfatemia, la hipercalcemia y la hipovitaminosis D son muy frecuentes. En las últimas 2 décadas, las dosis altas de glucocorticoides son menos frecuentemente indicadas en los esquemas de inmunomodulación, lo que ha dado como resultado una densidad mineral ósea (DMO) del esqueleto central relativamente estable.

⁵ Tiosulfato está disponible para uso tópico, pero para uso intravenoso debería tramitarse la autorización para importación en MSP.



Sin embargo, continúa observándose una disminución de la DMO en el esqueleto periférico que se asocia con fracturas, que contribuyen de manera importante a la morbilidad y la mortalidad en los receptores postrasplante^{87,88,89,90,91,92}.

Evaluación de TMO post trasplante renal.

8.8.1: Inmediatamente después del trasplante renal se recomienda la medición de calcio y fosfato sérico semanal hasta que estos valores se estabilicen **(1B)**.

8.8.2: Inmediatamente después del trasplante es razonable basar la frecuencia del monitoreo de los niveles séricos de calcio, fosfato, PTH y 25-hidroxivitamina D3, en la existencia o magnitud de los trastornos existentes y la velocidad de progresión de la Enfermedad renal crónica **(Sin grado)**.

8.8.3: En pacientes con ERC etapas 1T-5T con factores de riesgo para osteoporosis, se sugiere realizar Densitometría ósea para evaluar riesgo de fractura, si los resultados podrían modificar el tratamiento **(2C)**.

Tratamiento de receptores de trasplante renal con TMO.

8.8.4: Se sugiere el tratamiento de la hipofosfatemia leve a moderada (1 – 2.3 mg/dl) mediante la corrección del hiperparatiroidismo persistente y aumentando la ingesta de alimentos ricos en fosfato **(Sin grado)**.

8.8.5: En situación de hipofosfatemia < 1 mg/dl se sugiere el aporte de suplementos orales de fosfato independientemente de la concentración de PTH o calcio. Se puede adicionar derivados de vitamina D en ausencia de hipercalcemia **(Sin grado)**.

8.8.6: En pacientes con ERC etapas 1T-5T, se sugiere el suplemento con vitamina D3 (colecalciferol) 800 a 2.000 unidades diarias si los niveles de 25-hidroxivitamina D < 30 ng/ml (si no presentan hipercalcemia) **(2D)**.

8.8.7: Se recomienda alentar a todos los receptores de trasplantes que tienen evidencia de osteoporosis a seguir los cambios de estilo de vida, similar a lo referido en la Sección 8.6. En los pacientes con ERC etapas T4-T5 con baja DMO, se sugiere igual tratamiento que el referido para ERC etapa 4-5 en dicha Sección **(2C)**.

8.8.8: Se sugiere el uso de calcimiméticos (Cinacalcet) para prevenir complicaciones en pacientes con hiperparatiroidismo persistente⁶ e hipercalcemia⁷ leve a moderada después del trasplante **(2D)**

⁶ Hiperparatiroidismo persistente: elevación > 2 veces el límite superior normal para el laboratorio de referencia.

⁷ Calcio sérico > 0.5 – 1 mg/dl que el límite superior normal.



Comentario

El tratamiento de pacientes con hiperparatiroidismo persistente **sin** hipercalcemia depende de la concentración de 25-hidroxivitamina D y demás parámetros analizados.

La hipercalcemia afecta hasta al 59%, 45% y 21% de los receptores a los 3 meses, 12 meses y 5 años, respectivamente^{93,94,95}. Datos de estudios observacionales y dos pequeños ensayos aleatorizados han observado que la administración de Cinacalcet se asoció con reducción de los niveles de PTH y de los niveles de calcio sérico, sin efectos adversos a corto plazo sobre la función del aloinjerto.^{96,97} Sin embargo, un análisis retrospectivo de un solo centro de 133 pacientes con hiperparatiroidismo después de un trasplante de riñón observó que la paratiroidectomía se asoció con una tasa más baja de falla del aloinjerto en comparación con cinacalcet (9 versus 33 por ciento, respectivamente)^{98,99}.

Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de cinacalcet tras un trasplante renal demostró que el 70 % de los participantes que recibieron cinacalcet normalizaron los niveles de calcio en comparación con solo 4% de los participantes que recibieron placebo ($p < 0.001$)⁹⁹⁻¹⁰⁰. La dosis inicial sugerida de cinacalcet para prevenir complicaciones es de 30 mg diarios. Se recomienda controlar los niveles de calcio sérico cada dos semanas y hacer ajustes de dosis a intervalos mensuales según sea necesario.

Cinacalcet puede reducir las concentraciones de tacrolimus en sangre. En un estudio de 14 pacientes con trasplante de riñón que evaluó la interacción entre cinacalcet y la terapia inmunosupresora, una semana de terapia con cinacalcet se asoció con una alteración de la farmacocinética, disminución moderada pero significativa en la exposición sistémica de tacrolimus¹⁰¹.

8.8.9: Se sugiere la paratiroidectomía como tratamiento de elección para los pacientes con hiperparatiroidismo persistente e hipercalcemia >12 mg/dl o sintomática, independientemente del nivel **(2C)**.

Comentario

El hiperparatiroidismo persistente puede ocurrir en hasta el 50% de los receptores de trasplante de riñón. Se ha asociado con fracturas, aumento de la mortalidad y disminución de la supervivencia del aloinjerto. En un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado de 30 pacientes con una concentración de calcio sérico $>10,5$ mg/dL (2,6 mmol/L), la paratiroidectomía subtotal tuvo más probabilidades de asociarse a normocalcemia a los 12 meses, en comparación con el tratamiento médico con cinacalcet (100% vs 67%)¹⁰¹⁻¹⁰⁴.



8.8.10: Se recomienda la paratiroidectomía a los pacientes con hipercalcemia significativa ($\text{Ca} > 11 \text{ mg/dl}$) prolongada (> 6 meses) desde el momento del trasplante **(Sin grado)**.

8.8.11: No está indicada una paratiroidectomía subtotal o la adición de cinacalcet para tratar PTH elevada en ausencia de hipercalcemia **(Sin grado)**.

8.8.12: El hiperparatiroidismo persistente y la hipofosfatemia severa deben tratarse antes de considerar terapias médicas adicionales para la osteoporosis **(Sin grado)**.

Tratamiento de receptores de trasplante renal con osteopenia que se consideran en alto riesgo de fractura.

8.8.12: En pacientes con filtrado glomerular $> 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ se sugiere evaluar la densidad mineral ósea (DMO) en los primeros 3 meses posteriores al trasplante renal si los pacientes reciben esteroides o presentan riesgo aumentado de osteopenia **(2D)**.

Comentario

La evaluación de la enfermedad ósea en los receptores de trasplantes de riñón se basa en el reconocimiento de **factores de riesgo y la evaluación de la densidad mineral ósea**.

Una exploración con absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) proporciona una estimación precisa, no invasiva y rentable de la DMO y puede ayudar a predecir el riesgo de fractura en los receptores de trasplantes de riñón. Varios estudios en receptores de trasplante renal han encontrado una asociación entre la osteopenia u osteoporosis demostrada en la cadera y la columna lumbar por DXA y un mayor riesgo de fractura después del trasplante. Se ha demostrado que la DMO del esqueleto periférico disminuye después del trasplante y las fracturas periféricas son el tipo de fractura más común en los receptores de trasplantes por tanto se recomienda la toma de decisiones de tratamiento basadas en evaluaciones de DMO en **todos** los sitios del esqueleto.^{104,105,106}

8.8.13: Se recomienda establecer diagnóstico de enfermedad ósea de bajo recambio utilizando la combinación de hormona paratiroidea sérica (PTHi) y fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP) **(1B)**.

Comentario

Se identifican enfermedad ósea de bajo recambio si la PTH y el BSAP séricos están en el límite inferior o por debajo del rango de referencia para la población premenopáusica proporcionado por el laboratorio específico.



Se observó que la combinación de PTHi < 79 pg/ml y la isoenzima BSAP de <12,9 mcg/l tiene un valor predictivo para la enfermedad ósea de bajo recambio del 88.9 %¹⁰⁷

8.8.14: Se sugiere el uso de antirresortivos para pacientes con osteoporosis o fracturas por fragilidad sin evidencia de enfermedad ósea adinámica **(Sin grado)**.

8.8.15: Los agentes anti-resortivos no deben usarse en pacientes con enfermedad ósea de bajo recambio **(Sin grado)**.

8.8.16: Si existe discordancia en los marcadores de recambio óseo o elevada sospecha de enfermedad ósea adinámica se sugiere realizar biopsia ósea **(Sin grado)**.

Comentario

La biopsia ósea con marcado doble de tetraciclina es el estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad ósea postrasplante en los receptores de trasplante renal. Sin embargo, las biopsias óseas no se realizan con frecuencia, ya que pocos centros tienen la experiencia para procesar y analizar adecuadamente las muestras de biopsia ósea. Las indicaciones para realizar una biopsia ósea en receptores de trasplante renal no están bien establecidas. Si es posible, debería realizarse una biopsia ósea en pacientes con osteoporosis severa, fracturas frecuentes o dolor óseo persistente para descartar una enfermedad ósea adinámica antes de iniciar el tratamiento con terapia antirresortiva.

8.8.17: Se sugiere el uso de bifosfonatos en receptores de trasplante de riñón con osteoporosis sin evidencia de enfermedad ósea adinámica **(Sin grado)**.

Comentario

La selección de un agente óptimo y las dosis iniciales es la misma para los receptores de trasplantes que para los pacientes con ERC con un filtrado glomerular comparable. El riesgo de enfermedad ósea de bajo recambio con bisfosfonatos no está claro y no se ha observado de forma consistente. El tratamiento de los receptores de trasplante renal con bisfosfonatos (pamidronato, ibandronato o risedronato)¹⁰⁸⁻¹¹³ en cuatro ensayos, (382 pacientes), en comparación con el tratamiento sin bisfosfonatos o con placebo, se asoció con una mejoría de la DMO de la columna lumbar, pero no redujo consistentemente la pérdida de DMO del cuello femoral en 12 a 24 meses. No hubo diferencias significativas en el riesgo de fracturas vertebrales entre los pacientes tratados con o sin terapia con bisfosfonatos, aunque el metanálisis no tuvo el poder estadístico suficiente para detectar una diferencia en el riesgo de fracturas en los receptores de trasplante renal.



Se informaron hallazgos similares en tres metanálisis separados de receptores de trasplante de riñón tratados con o sin bisfosfonatos. Estos estudios, encontraron que la terapia con bifosfonatos dentro de los primeros seis meses posteriores al trasplante, en comparación con el tratamiento sin bifosfonatos, mejoró la DMO de la columna lumbar y el cuello femoral. Sin embargo, el riesgo de fracturas vertebrales no fue diferente entre los grupos de tratamiento.

En una revisión sistemática de 45 ensayos controlados aleatorios y ensayos controlados cuasi-aleatorios (2698 pacientes), ninguna intervención individual (incluidos bisfosfonatos, compuestos de vitamina D, teriparatida, denosumab, cinacalcet, paratiroidectomía o calcitonina) redujo el riesgo de fractura en comparación con placebo. Sin embargo, hubo una tendencia hacia el beneficio con la terapia con bisfosfonatos administrada durante 12 meses, en comparación con el placebo (riesgo relativo [RR] 0,62, IC del 95 %: 0,38-1,01)¹⁰⁸⁻¹¹³.

8.8.18: Se sugiere el uso de Denosumab para pacientes sin enfermedad ósea adinámica con alto riesgo de fractura o que tienen disminuciones progresivas en la DMO a pesar del tratamiento del hiperparatiroidismo posterior al trasplante, la minimización del uso de glucocorticoides y la suplementación con calcio y vitamina D o no responden al tratamiento inicial con bisfosfonato **(Sin grado)**

Comentario

La evidencia que respalda el uso de denosumab en receptores de trasplante renal proviene principalmente de un ensayo controlado aleatorio y cuatro estudios de cohortes. En el ensayo aleatorizado, 90 pacientes con trasplante de riñón de *novo* fueron asignados al azar a denosumab (60 mg por vía subcutánea hasta 28 días después del trasplante y a los seis meses) o a ningún tratamiento, y todos los pacientes también recibieron calcio oral y vitamina D. En comparación con el grupo de control, denosumab mejoró la DMO a los 12 meses en la columna lumbar y la cadera total en un 5,1 y un 1,9 por ciento, respectivamente. Este estudio a corto plazo no fue diseñado para evaluar el riesgo de fractura; sin embargo, un estudio auxiliar mostró una microarquitectura ósea mejorada y una resistencia ósea estimada con denosumab. No hay datos que respalden el uso de denosumab en pacientes postrasplante con osteoporosis de aparición tardía y sin evidencia de enfermedad ósea de bajo recambio¹¹⁴⁻¹¹⁶.

8.8.19: Se sugiere que, si se suspende el denosumab, se administre una terapia alternativa (típicamente un bisfosfonato) para prevenir la pérdida ósea rápida y el aumento del riesgo de fracturas vertebrales **(Sin grado)**.

8.8.20: En pacientes con enfermedad ósea adinámica con elevado riesgo de fracturas, la PTH 1-34 humana recombinante (Teriparatida) puede ser una opción potencial **(Sin grado)**.



Comentario

En un ensayo aleatorio doble ciego, 26 pacientes con trasplante de riñón fueron tratados con inyecciones subcutáneas diarias de 20 mcg de teriparatida o placebo. La DMO del cuello femoral se mantuvo estable durante seis meses en el grupo de teriparatida, pero disminuyó significativamente en el grupo de placebo. La DMO radial y de la columna lumbar, el volumen óseo histomorfométrico y la mineralización de la matriz ósea permanecieron sin cambios en ambos grupos.^{117,118}

Comentario Anexo

Dado que publicaciones recientes sobre el efecto del aporte de vitamina D, en población sana, no han observado un claro efecto beneficioso sobre el riesgo de fracturas óseas¹¹⁹, al tiempo que alertan sobre el riesgo de calcificaciones valvulares¹²⁰ y que dosis altas (≥ 4000 U/día) se asocian con hipercalcemia¹²¹, se sugiere limitar el aporte, cuando esté indicado, a dosis diarias menores (800 a 2000 U/día).

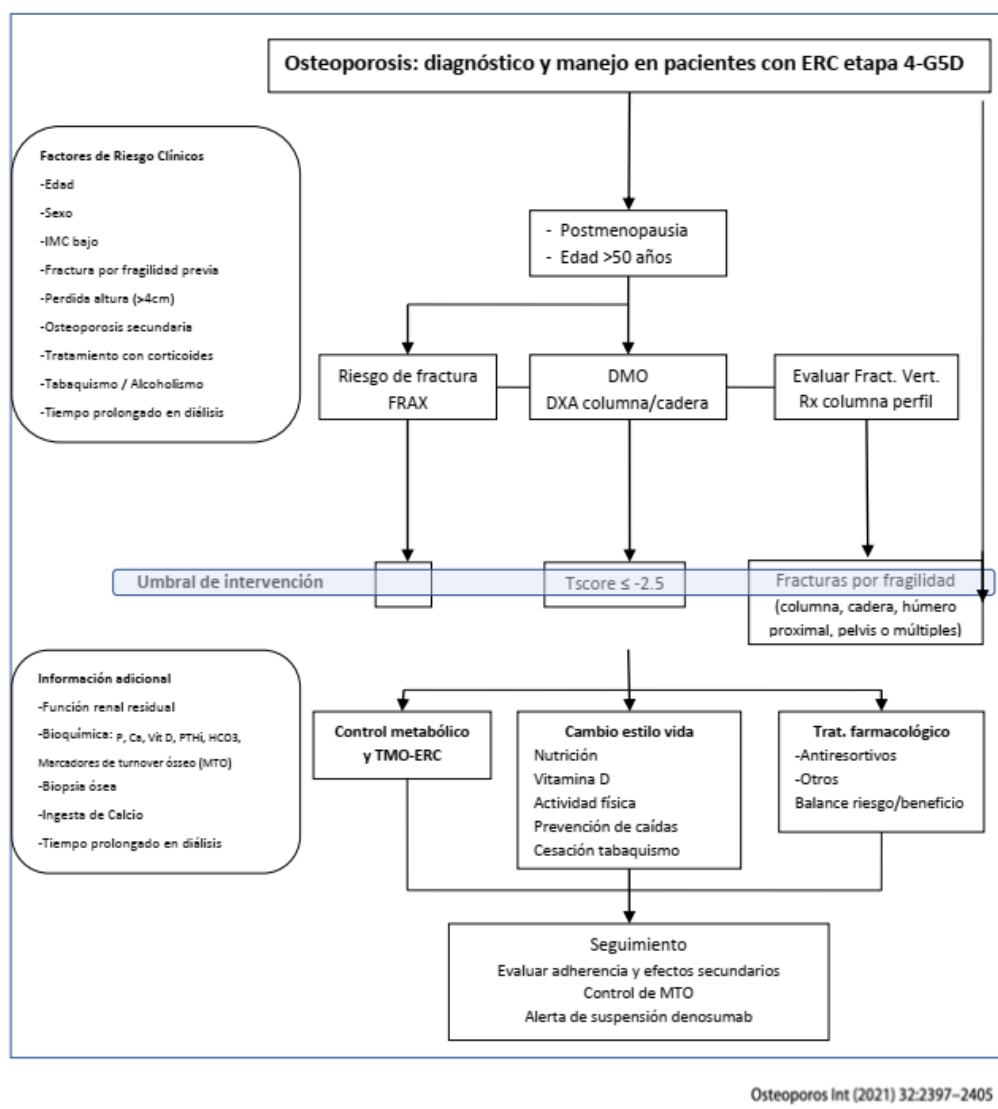
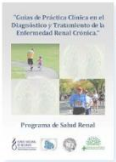


Tabla 1. Fármacos que pueden disminuir la densidad mineral ósea

Antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la serotonina
Antiepilépticos
Diuréticos de asa
Ciclosporina A
GbRH
Glucocorticoides
Heparina
Inhibidores de la bomba de protones
Inhibidores de la aromatasa
L-Tiroxina
Litio
Metotrexato
Neurolépticos
Quimioterápicos
Teofilina
Tiazolidinadionas
Vitamina A y retinoides sintéticos
Warfarina





Desorden Mineral Óseo post Tr Enfoque Terapéutico

Evaluación Bioquímica

PTHi > 150 pg/ml
Ca > 10.5 mg/dl

PTHi < 150 pg/ml
Ca > 10.5 mg/dl

Fosfato < 2.4 mg/dl

Vitamina D
< 30 ng/l

Calcimimético
*mantener
D2/D3/aRVD

Calcimimético
*mantener
D2/D3/aRVD

Suplemento
Alimentos ricos
fosfato +/-
Calcimiméticos +/-

Suplemento
Vitamina D2/D3

Monitoreo *sugerido

ERC 1-3 Tr Calcio y Fósforo sérico cada 6-12 meses; PTHi cada 6-12 meses

ERC 4 Tr Calcio y Fósforo sérico cada 3 - 6 meses; PTHi cada 6 - 12 meses

ERC 3-5 Tr Fosfatasa Alcalina cada 6-12 meses; > frecuente si aumenta PTHi

Ajustar frecuencia para monitorizar tratamientos

La dosis recomendada de Cinacalcet es entre 30 - 60 mg/día

*Cinacalcet puede reducir los niveles plasmático de Tacrolimus



Indicaciones Paratiroidectomía

Hipercalcemia prolongada/resistente

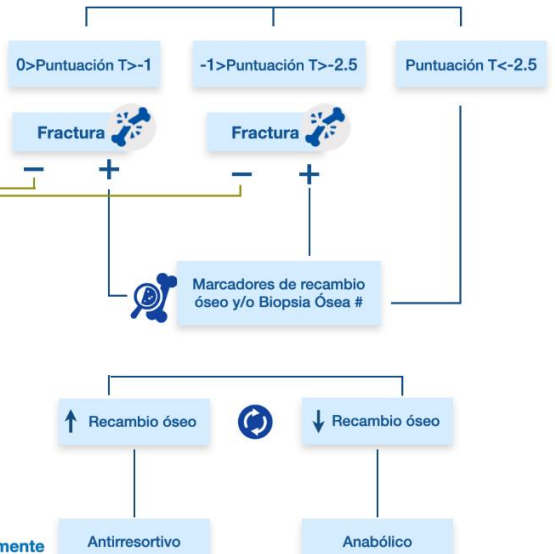
Nefrocalcinosis/Nefrolitiasis

Hiperparatiroidismo severo/resistente

3 meses post Tr

Evaluación del Riesgo de Fractura

Densidad Mineral Ósea
DXA *



*Se recomienda repetir DXA anualmente

1. Hasta alcanzar estabilidad de DMO
2. Mientras se administren anabólicos/antirresortivos

Si los marcadores de recambio son óseo discordantes o existe elevada sospecha de Enfermedad ósea adinámica se recomienda realizar biopsia ósea

Factores Riesgo

Tradicionales

Sedentarismo
Malnutrición - Obesidad
Edad/Sexo Femenino
Caucásicos
Antecedentes Osteoporosis
Fracturas columna y/o no vertebrales

Factores urémicos

Hiperparatiroidismo (HTPS)
Deficit vitamina D
Inflamación sistémica
Tiempo en diálisis
Carga de esteroides

Factores post Tr

Hiperparatiroidismo Persistente
Inmunosupresores
*Esquema esteroides
Donante cadavérico
Diabetes
FGe bajo

Intervenciones en Estilo de Vida

Ejercicio
Nutricionales
Ingesta adecuada Ca
Alimentos ricos Vit D
Prevención de caídas

M. Sallés, S.M. Gelman / Semin Fund Esp Reumatol. 2009;10(4):112-117



Guías de Práctica Clínica
en el Diagnóstico y Tratamiento
de la Enfermedad Renal Crónica



Capítulo 8 - Trastornos minerales y
óseos (TMO) en la Enfermedad Renal
Crónica (ERC)

Bibliografía

1. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017;92(1):26-36. Erratum in: *Kidney Int.* 2017;92(6):1558.
2. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, et al, European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA, and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF, European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4–G5D, *Nephrology Dialysis Transplantation* 2021; 36 (1): 42–59. By permission of Oxford University Press on behalf of the ERA-EDTA from the full-text Consensus Statement published in *Nephrology Dialysis Transplantation* at <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa192>.
3. Beaubrun AC, Kilpatrick RD, Freburger JK, et al. Temporal trends in fracture rates and postdischarge outcomes among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1461–1469.
4. Lin ZZ, Wang JJ, Chung CR, et al. Epidemiology and mortality of hip fracture among patients on dialysis: Taiwan National Cohort Study. *Bone.* 2014;64:235–239.
5. Maravic M, Ostertag A, Torres PU, et al. Incidence and risk factors for hip fractures in dialysis patients. *Osteoporos Int.* 2014;25:159–165.
6. Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:672–679.
7. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2014;85:166–173.
8. Iimori S, Mori Y, Akita W, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:345–351.
9. Naylor KL, Garg AX, Zou G, et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:646–653.
10. West SL, Lok CE, Langsetmo L, et al. Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res.* 2015;30:913–919.
11. Yencheek RH, Ix JH, Shlipak MG, et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7: 1130–1136.
12. Bianchi ML, Leonard MB, Bechtold S, et al. Bone health in children and adolescents with chronic diseases that may affect the skeleton: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2014;17:281–294.



13. Bishop N, Arundel P, Clark E, et al. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2014;17:275–280.
14. Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura (FRAX) <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp>
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney Int.* 2009;76(Suppl 113):S1–S130.
16. Jansz TT, Goto NA, van Ballegooijen AJ, Willems HC, Verhaar MC, van Jaarsveld BC. The prevalence and incidence of vertebral fractures in end-stage renal disease and the role of parathyroid hormone. *Osteoporos Int.* 2020 Mar;31(3):515–524. doi: 10.1007/s00198-019-05187-0.
17. Adragao T, Pires A, Lucas C, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1480–1488.
18. Adragão T, Pires A, Birne R, et al. A plain X-ray vascular calcification score is associated with arterial stiffness and mortality in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 997–1002.
19. Wilson PWF, Kauppila LI, O'Donnell CJ, et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation* 2001; 103: 1529–1534.
20. González-Cancela X, Parma G, Larre-Borges P, et al. Hipertrofia ventricular izquierda y valvulopatías en la enfermedad renal crónica. Prevalencia y factores de riesgo asociados. *Nefrol Latinoam* 2020; 17: 34–42.
21. Ureña-Torres P, D'Marco L, Raggi P, et al. Valvular heart disease and calcification in CKD: More common than appreciated. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 35: 2046–2053.
22. NasrAllah MM, Nassef A, Elshaboni TH, et al. Comparing different calcification scores to detect outcomes in chronic kidney disease patients with vascular calcification. *Int J Cardiol* 2016; 220: 884–889.
23. Shmidt E, Murthy NS, Knudsen JM, et al. Net-like pattern of calcification on plain soft-tissue radiographs in patients with calciphylaxis. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67: 1296–1301.
24. Bonchak JG, Park KK, Vethanayagamony T, et al. Calciphylaxis: a case series and the role of radiology in diagnosis. *Int J Dermatol* 2016; 55: e275–e279.
25. Halasz CL, Munger DP, Frimmer H, et al. Calciphylaxis: comparison of radiologic imaging and histopathology. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77: 241–246.
26. Yu Q, Liu Y, Xie X, et al. Radiomics-based method for diagnosis of calciphylaxis in patients with chronic kidney disease using computed tomography. *Quant Imaging Med Surg* 2021; 11: 4617.



27. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, et al. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:559–566.
28. Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G, et al; COSMOS group. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(9):1542-51.
29. Fernández-Martín JL, Dusso A, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, et al; COSMOS Group. Serum phosphate optimal timing and range associated with patients survival in haemodialysis: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(4):673-81.
30. Górriz JL, Molina P, Bover J, Barril G, Martín-de Francisco AL, Caravaca F, et al; en nombre de los investigadores del estudio OSERCE. Characteristics of bone mineral metabolism in patients with stage 3-5 chronic kidney disease not on dialysis: results of the OSERCE study. *Nefrología.* 2013;33(1):46-60.
31. Molina P, Molina MD, Pallardó LM, Torralba J, Escudero V, Álvarez L, et al. Disorders in bone-mineral parameters and the risk of death in persons with chronic kidney disease stages 4 and 5: the PECERA study. *J Nephrol.* 2021;34(4):1189-99.
32. Rios P, Silviriño R, Sola L, Ferreira A, Lamadrid V, Fajardo L, Gadola L. Mineral and bone disorder and long-term survival in a chronic kidney disease Grade 3b-4 cohort. *Renal Failure*, 2022, doi 10.1080/0886022X.2022.2107543.
33. Toussaint ND, Pedagogos E, Lioufas NM, Elder GJ, Pascoe EM, Badve SV, et al; IMPROVE-CKD Trial Investigators. A Randomized Trial on the Effect of Phosphate Reduction on Vascular End Points in CKD (IMPROVE-CKD). *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(11):2653-2666. doi: 10.1681/ASN.2020040411.
34. Lioufas N, Toussaint ND, Pedagogos E, Elder G, Badve SV, Pascoe E, et al; IMPROVE-CKD Writing Committee. Can we IMPROVE cardiovascular outcomes through phosphate lowering in CKD? Rationale and protocol for the IMPact of Phosphate Reduction On Vascular End-points in Chronic Kidney Disease (IMPROVE-CKD) study. *BMJ Open.* 2019; 21:9(2):e024382. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024382.
35. Merhi B, Shireman T, Carpenter MA, Kusek JW, Jacques P, Pfeffer M, et al. Serum Phosphorus and Risk of Cardiovascular Disease, All-Cause Mortality, or Graft Failure in Kidney Transplant Recipients: An Ancillary Study of the FAVORIT Trial Cohort. *Am J Kidney Dis.* 2017 Sep;70(3):377-385. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.04.014.
36. Elder, G.J., Malik, A. and Lambert, K. Role of dietary phosphate restriction in chronic kidney disease. *Nephrology*, 2018;23: 1107-1115. <https://doi.org/10.1111/nep.13188>.



37. Martins CTB, Biavo BMM, Uezima CBB, Santos JAPD, Barros CM, Ribeiro Júnior E, Troconis PC, Scavone C, Luiz M al. EPIC Trial: education programme impact on serum phosphorous control in CKD 5D patients on hemodialysis. *J Bras Nefrol.* 2017;39(4):398-405. doi: 10.5935/0101-2800.20170072
38. Sekercioglu N, Thabane L, Díaz Martínez JP, Nesrallah G, Longo CJ, Busse JW, et al. Comparative Effectiveness of Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Jun 8;11(6):e0156891. doi: 10.1371/journal.pone.0156891.
39. Block GA, Rosenbaum DP, Yan A, Chertow GM. Efficacy and Safety of Tenapanor in Patients with Hyperphosphatemia Receiving Maintenance Hemodialysis: A Randomized Phase 3 Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(4):641-652. doi: 10.1681/ASN.2018080832.
40. Block GA, Rosenbaum DP, Leonsson-Zachrisson M, Åstrand M, Johansson S, Knutsson M, et al. Effect of Tenapanor on Serum Phosphate in Patients Receiving Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Jun;28(6):1933-1942. doi: 10.1681/ASN.2016080855.
41. Johansson S, Rosenbaum DP, Knutsson M, Leonsson-Zachrisson M. A phase 1 study of the safety, tolerability, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of tenapanor in healthy Japanese volunteers. *Clin Exp Nephrol.* 2017 Jun;21(3):407-416. doi: 10.1007/s10157-016-1302-8
42. Block GA, Block MS, Smits G, et al. A Pilot Randomized Trial of Ferric Citrate Coordination Complex for the Treatment of Advanced CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(8):1495-1504. doi:10.1681/ASN.2018101016
43. Ketteler M, Sprague SM, Covic AC, Rastogi A, Spinowitz B, Rakov V, Walpen S, Floege J. Effects of sucroferric oxyhydroxide and sevelamer carbonate on chronic kidney disease-mineral bone disorder parameters in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Jul 1;34(7):1163-1170. doi: 10.1093/ndt/gfy127.
44. Chertow GM, Block GA, Neylan JF, Pergola PE, Uhlig K, Fishbane S. Safety and efficacy of ferric citrate in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease. *PLoS One.* 2017 Nov 29;12(11):e0188712. doi: 10.1371/journal.pone.0188712.
45. Koiwa F, Terao A. Dose-response efficacy and safety of PA21 in Japanese hemodialysis patients with hyperphosphatemia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, Phase II study. *Clin Exp Nephrol.* 2017 Jun;21(3):513-522. doi: 10.1007/s10157-016-1299-z. Epub 2016 Jul 7. Erratum in: *Clin Exp Nephrol.* 2017 Jun;21(3):523.
46. Sampson M, Faria N, Powell JJ; PEACH study investigators. Efficacy and safety of PT20, an iron-based phosphate binder, for the treatment of hyperphosphataemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, Phase IIb study in patients with haemodialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Jul 23;36(8):1399-1407. doi: 10.1093/ndt/gfaa116.



47. Block GA, Wheeler D, Persky M, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel M, ET et al. Effects of Phosphate Binders in Moderate CKD. *JASN* Aug 2012, 23 (8) 1407-1415; doi: 10.1681/ASN.2012030223.
48. Melamed ML, Chonchol M, Gutiérrez OM, et al. The Role of Vitamin D in CKD Stages 3 to 4: Report of a Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(6):834-845. doi:10.1053/j.ajkd.2018.06.031
49. Strugnell SA, Sprague SM, Ashfaq A, Petkovich M, Bishop CW. Rationale for Raising Current Clinical Practice Guideline Target for Serum 25-Hydroxyvitamin D in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2019;49(4):284-293. doi:10.1159/000499187
50. Westerberg PA, Sterner G, Ljunggren Ö, et al. High doses of cholecalciferol alleviate the progression of hyperparathyroidism in patients with CKD Stages 3-4: results of a 12-week double-blind, randomized, controlled study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(3):466-471. doi:10.1093/ndt/gfx059
51. Yadav AK, Kumar V, Kumar V, Banerjee D, Gupta KL, Jha V. The Effect of Vitamin D Supplementation on Bone Metabolic Markers in Chronic Kidney Disease. *J Bone Miner Res.* 2018;33(3):404-409. doi:10.1002/jbmr.3314
52. Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2019;12:263-276. Published 2019 Dec 24. doi:10.2147/IJNRD.S191156
53. Olaizola I, Caorsi H, Fajardo L, et al. Effectiveness and safety of a 6-month treatment with paricalcitol in patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. *J Bras Nefrol.* 2016;38(3):302-312. doi:10.5935/0101-2800.20160047
54. Anis KH, Pober D, Rosas SE. Vitamin D Analogues and Coronary Calcification in CKD Stages 3 and 4: A Randomized Controlled Trial of Calcitriol Versus Paricalcitol. *Kidney Med.* 2020 Jun 17;2(4):450-458. doi: 10.1016/j.xkme.2020.05.009.
55. Eddington H, Chinnadurai R, Alderson H, et al. A randomised controlled trial to examine the effects of cinacalcet on bone and cardiovascular parameters in haemodialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):106. Published 2021 Mar 23. doi:10.1186/s12882-021-02312-2
56. Susantitaphong P, Vadcharavivad S, Susomboon T, et al. The effectiveness of cinacalcet: a randomized, open label study in chronic hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Ren Fail.* 2019;41(1):326-333. doi:10.1080/0886022X.2018.1562356
57. Floege J, Tsirtsonis K, Iles J, Drueke TB, Chertow GM, Parfrey P. Incidence, predictors and therapeutic consequences of hypocalcemia in patients treated with cinacalcet in the EVOLVE trial. *Kidney Int.* 2018;93(6):1475-1482. doi:10.1016/j.kint.2017.12.014



58. Yuan F, Chen X, Wang C, Li Z, Liu H. Effect of Cinacalcet Combined with Calcitriol on the Clinical Outcome and Bone Metabolism in Patients on Hemodialysis with Severe Secondary Hyperparathyroidism. *Blood Purif.* 2018;45(1-3):73-78. doi:10.1159/000484435
59. Fernández J, Ventura J, Morelli R, et al. Paratiroidectomía (PTX) de pacientes en hemodiálisis crónica. *Nefrología Vol. XIII Suplemento 3.* 1993
60. Lista R, Sueta P, et al. Tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo secundario. Resultados preliminares de viabilidad de tejido glandular criopreservado. *Cir. Uruguay.* 2004, 74 (2) 103-11
61. Hou J, Shan H, Zhang Y, et al. Network meta-analysis of surgical treatment for secondary hyperparathyroidism. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(2):102370. doi:10.1016/j.amjoto.2019.102370
62. Anderson K Jr, Ruel E, Adam MA, et al. Subtotal vs. total parathyroidectomy with autotransplantation for patients with renal hyperparathyroidism have similar outcomes. *Am J Surg.* 2017;214(5):914–919. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.07.018
63. Steinl GK, Kuo JH. Surgical Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Kidney Int Rep.* 2020;6(2):254-264. Published 2020 Dec 30. doi:10.1016/j.ekir.2020.11.023
64. El-Husseini A, Wang K, Edon A, Saxon D, Lima F, Sloan D, Sawaya B, P: Value of Intraoperative Parathyroid Hormone Assay during Parathyroidectomy in Dialysis and Renal Transplant Patients with Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *Nephron* 2018;138:119-128. doi: 10.1159/000482016
65. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res.* 2011;26:1829–1835.
66. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, et al. Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:57–68.
67. Haghverdi F, Farbodara T, Mortaji S, et al. Effect of raloxifene on parathyroid hormone in osteopenic and osteoporotic postmenopausal women with chronic kidney disease stage 5. *Iran J Kidney Dis.* 2014;8: 461–466.
68. Sugimoto, T., Inoue, D., Maehara, M. et al. Efficacy and safety of once-monthly risedronate in osteoporosis subjects with mild-to-moderate chronic kidney disease: a post hoc subgroup analysis of a phase III trial in Japan. *J Bone Miner Metab* 37, 730–740 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00774-018-0977-1>
69. Iseri K, Watanabe M, Yoshikawa H, Mitsui H, Endo T, Yamamoto Y, et al. Effects of Denosumab and Alendronate on Bone Health and Vascular Function in Hemodialysis Patients: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 34, No. xx, Month 2019, pp 1–11 DOI: 10.1002/jbmr.3676



70. Robinson, D. E., Ali, M. S., Pallares, N., Tebé, C., Elhussein, L., Abrahamsen, B., ... & Prieto-Alhambra, D. (2021). Safety of Oral Bisphosphonates in Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease: A Binational Cohort Analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 36(5), 820-832. doi: 10.1002/jbmr.4235.
71. Alarkawi, D., Ali, M. S., Bliuc, D., Pallares, N., Tebe, C., Elhussein, L., ... & Prieto-Alhambra, D. (2020). Oral Bisphosphonate Use and All-Cause Mortality in Patients With Moderate–Severe (Grade 3B-5D) Chronic Kidney Disease: A Population-Based Cohort Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 35(5), 894-900. doi: 10.1002/jbmr.3961.
72. Samelson EJ, Miller PD, Christiansen C, Daizadeh NS, Grazette L, Anthony MS, Egbuna O, Wang A, Siddhanti SR, Cheung AM, Franchimont N, Kiel DP (2014) RANKL inhibition with denosumab does not influence 3-year progression of aortic calcification or incidence of adverse cardiovascular events in postmenopausal women with osteoporosis and high cardiovascular risk. *J Bone Miner Res* 29:450–457
73. Tanko LB, Qin G, Alexandersen P, Bagger YZ, Christiansen C (2005) Effective doses of ibandronate do not influence the 3-year progression of aortic calcification in elderly osteoporotic women. *Osteoporos Int* 16:184–190.
74. Galloway PAG, El-Damanawi R, Bardsley V, et al. Vitamin K antagonists predispose to calciphylaxis in patients with end-stage renal disease. *Nephron* 2015; 129: 197–201.
75. Elango K, Javaid A, Khetarpal BK, et al. The effects of warfarin and direct oral anticoagulants on systemic vascular calcification: A review. *Cells* 2021; 10: 1–14.
76. Nigwekar SU, Bloch DB, Nazarian RM, et al. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla protein influences the risk of calciphylaxis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1717–1722.
77. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, et al. Calcific uraemic arteriopathy (calciphylaxis): Data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 126–132.
78. Liu Y, Yang C, Yang X, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Calciphylaxis in Chinese Hemodialysis Patients. *Front Med* 2022; 9: 1–11.
79. Liu Y, Zhang X, Xie X, et al. Risk factors for calciphylaxis in Chinese hemodialysis patients: a matched case-control study. *Ren Fail* 2021; 43: 406–416.
80. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 381–387.
81. Ross EA. Evolution of treatment strategies for calciphylaxis. *Am J Nephrol* 2011; 34: 460–467.
82. Yu Z, Gu L, Pang H, et al. Sodium thiosulfate: an emerging treatment for calciphylaxis in dialysis patients. *Case Reports Nephrol Dial* 2015; 5: 77–82.



83. Salmhofer H, Franzen M, Hitzl W, et al. Multi-modal treatment of calciphylaxis with sodium-thiosulfate, cinacalcet and sevelamer including long-term data. *Kidney Blood Press Res* 2013; 37: 346–359.
84. Hooman N, Naghshi-Zadiyan R, Mehrazma M, et al. Successful treatment of calciphylaxis with pamidronate. *Iran J Kidney Dis* 2015; 9: 67.
85. Torregrosa J V., Durán CE, Barros X, et al. Tratamiento eficaz de la arteriopatía urémica calcificante con bifosfonatos. *Nefrología* 2012; 32: 329–334.
86. Torregrosa JV, Sánchez-Escuredo A, Barros X, et al. Clinical management of calcific uremic arteriopathy before and after therapeutic inclusion of bisphosphonates. *Clin Nephrol* 2015; 83: 231–234.
87. Bouqueneau A, Salam S, Delanaye P, et al. Bone Disease After Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:1282.
88. Evenepoel P, Behets GJ, Viaene L, D'Haese PC. Bone histomorphometry in de novo kidney transplant recipients indicates a greater decrease in bone resorption 1 year after transplantation. *Kidney Int* 2017; 91:469.
89. Iyer SP, Nikl LE, Nishiyama KK, et al. Kidney transplant with early withdrawal of corticosteroids: paradoxical effects on the central and peripheral skeleton. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:1331.
90. Perrin P, Kiener C, Javier RM, et al. Cambios recientes en la enfermedad renal crónica-trastornos minerales y óseos (CKD-MBD) y fracturas asociadas después del trasplante renal. *Trasplante* 2016.
91. Palmer SC, Chung EY, McGregor DO, et al. Interventions for the prevention of bone diseases in renal transplant recipients. *Cochrane Rev* 2019 Database System; 10:CD005015.
92. Pascale Khairallah¹ and Thomas L. Nickolas², Bone and Mineral Disease in the Kidney Transplant Recipients *CJASN* 17: 121–130, 2022. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.03410321>
93. Wolf M, Weir MR, Kopyt N, et al. A prospective cohort study of mineral metabolism after kidney transplantation. *Transplant* 2016; 100:184.
94. Malyszko J, Koc-Zorawska E, Kozminski P, et al. Underrecognition and underestimation of changes in calcium-phosphate balance in kidney transplant recipients. *2018 transplant process*; 50:1790.
95. Amin T, Coates PT, Barbara J, et al. Prevalence of hypercalcemia in a renal transplant population: a single center study. *Int J Nephrol* 2016; 2016:7126290.
96. Çeltik A, Şen S, Yılmaz M, et al. The effect of hypercalcemia on allograft calcification after renal transplantation. *Int Urol Nephrol* 2016; 48:1919.
97. Tillmann FP, Wächtler C, Hansen A, et al. Administration of vitamin D and cinacalcet before transplantation predicts hypercalcemic hyperparathyroidism after transplantation: a case-control study of 355 deceased-donor kidney transplant recipients over 3 years. *TransplantRes* 2014; 3:21.



98. Dulfer RR, Franssen GJH, Hesselink DA, et al. Systematic review of the medical and surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2017; 104:804.
99. Finnerty BM, Chan TW, Jones G, et al. Parathyroidectomy versus cinacalcet in the treatment of tertiary hyperparathyroidism: surgery improves renal transplant allograft survival. *Surgery* 2019; 165:129.
100. Evenepoel P, Cooper K, Holdaas H, et al. A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Transplantation* 2014; 14:2545.
101. Falck P, Vetthe NT, Asberg A, et al. Cinacalcet's effect on the pharmacokinetics of tacrolimus, cyclosporine and mycophenolate in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:1048.
102. Perrin P, Caillard S, Javier RM, et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13:2653.
103. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, et al. A randomized study comparing parathyroidectomy with cinacalcet for the treatment of hypercalcemia in kidney allograft recipients with hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:2487.
104. Moreno P, Coloma A, Torregrosa JV, et al. Long-term results of a randomized study comparing parathyroidectomy with cinacalcet for treating tertiary hyperparathyroidism. *Clin Transplant*. 2020; 34:e13988.
105. Segaud N, Legroux I, Hazzan M, et al. Changes in bone mineral density after kidney transplantation: a 2-year evaluation of a French cohort. *Osteoporos Int* 2018; 29:1165.
106. Lee ES, Lim JH, Cho JH, et al. Pre-transplant osteoporosis and osteopenia are risk factors for fractures after renal transplantation. *Transplant process* 2019; 51:2704.
107. Hansen D, Olesen JB, Gislason GH, et al. Riesgo de fractura en adultos en terapia de reemplazo renal: un estudio de cohorte nacional danés. *Trasplante Nephrol Dial* 2016; 31:1654.
108. Evenepoel P, Claes K, Meijers B, et al. Bone mineral density, markers of bone turnover, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2019; 95:1461.
109. Coco M, Pullman J, Cohen HW, et al. Efecto del risedronato sobre el hueso en receptores de trasplante renal. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1426.
110. Mitterbauer C, Schwarz C, Haas M, Oberbauer R. Efectos de los bisfosfonatos sobre la pérdida ósea en el primer año después del trasplante renal: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios. *Transplant Nephrol Dial* 2006; 21:2275.
111. Toth-Manikowski SM, Francis JM, Gautam A, Gordon CE. Resultados de la terapia con bisfosfonatos en receptores de trasplante de riñón: una revisión sistemática y metanálisis. *Trasplante Clin* 2016; 30:1090.



112. Kan SL, Ning GZ, Chen LX, et al. Eficacia y seguridad de los bisfosfonatos para la densidad mineral ósea baja después del trasplante de riñón: un metanálisis. *Medicina (Baltimore)* 2016; 95:e2679.
113. Marques IDB, Araújo MJCLN, Gracioli FG, et al. A randomized trial of zoledronic acid to prevent bone loss in the first year after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30:355.
114. Bonani M, Frey D, Brockmann J, et al. Effect of twice-yearly denosumab in preventing bone mineral density loss in de novo kidney transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplantation* 2016; 16:1882.
115. Thongprayoon C, Acharya P, Aeddula NR, et al. Effects of denosumab on bone metabolism and bone mineral density in renal transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis*. 2019
116. Bonani M, Meyer U, Frey D, et al. Effect of denosumab on peripheral compartmental bone density, microarchitecture, and estimated bone strength in de novo renal transplant recipients. *Renal blood press res* 2016; 41:614.
117. Cejka D, Benesch T, Krestan C, et al. Effect of teriparatide on early bone loss after renal transplantation. *Am J Transplantation* 2008; 8:1864.
118. Khairallah P, Nickolas TL: Management of osteoporosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 13: 962–969, 2018.
119. LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, Cook NR, Khurana B, Kim E, Cawthon PM, Bauer DC, Black D, Gallagher JC, Lee IM, Buring JE, Manson JE. Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults. *N Engl J Med*. 2022 Jul 28;387(4):299-309. doi: 10.1056/NEJMoa2202106.
120. Kassis N, Hariri EH, Karrthik AK, Ahuja KR, Layoun H, Saad AM, Gad MM, Kaur M, Bazarbashi N, Griffin BP, Popovic ZB, Harb SC, Desai MY, Kapadia SR. Supplemental calcium and vitamin D and long-term mortality in aortic stenosis. *Heart*. 2022 May 25;108(12):964-972. doi: 10.1136/heartjnl-2021-320215.
121. Billington EO, Burt LA, Rose MS, Davison EM, Gaudet S, Kan M, Boyd SK, Hanley DA. Safety of High-Dose Vitamin D Supplementation: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Apr 1;105(4):dgz212. doi: 10.1210/clinem/dgz212. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar 25;106(4):e1932.



Participantes en la Jornada de difusión y aprobación (presencial y remota)

Delegada de la Sociedad de Medicina Interna Dra Raquel Monteghirfo.

Delegados de usuarios (ATUR) Sres Fernández, Fernando; Marrero, Aldana; Sotelo, Diego; Tejera, Dorys.

Delegados de la Sociedad de Nutricionistas (AUDYN) /Escuela de Nutrición, Universidad de la República Licenciadas en Nutrición Amaro, Elizabeth; Larocca, Natalia; Talice, María;

Nefrólogos Dres Astesiano, Rosana; Baccino, Cecilia; Banchemo, María; Barboza, Paula; Bianco, Agustina; Boggia, José; Bourdillon, Adriana; Chifflet, Liliana; Cordero, Rossana; Correa, Micaela; Dell'Oca, Natalia; Desutsch, Ilse; Echeverría, Octavio; Fernández, Sofía; Ferreira, Alejandro; Ferrari, Soledad; Flores, Rodolfo; Fostik, Juan; Franco, Andrés; Gadola, Liliana; Galarraga, Ma José, Gavilán, Gabriel; Giménez, Silvana; Hidalgo, Gorky; Larrauri, Serafín; Iglesias, Sandra; Izaguirre, Luciana; Kurdian, Melania; Lecueder, Soledad; Luna, Deborah; Luzardo, Leonella; Matonte, Virginia; Nin, Marcelo; Noboa, Agustín; Noboa, Javier; Olaizola, Inés; Ottati, Gabriela; Paganini, Verónica; Parnizari, Paula; Pastore, Marianela; Rios, Pablo; Rios, Milton; Rodríguez, María Eugenia; Sanchez, Teddy; Santiago, José; Seija, Mariana; Silvareño, Ricardo; Sottolano, Mariana; Urroz, Lucía; Varela, María Fernanda; Villar, Rodrigo; Vilardo, Gonzalo.

