

# Osteoporosis en la enfermedad renal crónica

MARTÍNEZ FERRER A

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. València

Correspondencia: Dra. Àngels Martínez Ferrer - Servicio de Reumatología - Hospital Universitario Doctor Peset de València - Avda. Gaspar Aguilar, 90 - 46017 València

✉ martinez\_angfer@gva.es

## INTRODUCCIÓN

La osteoporosis (OP) y la enfermedad renal crónica (ERC) aumentan con el envejecimiento de la población, condicionando un aumento exponencial de la incidencia de fracturas y sus consecuencias. Es conocido que la ERC tiene un importante impacto en la salud ósea, como queda reflejado en el concepto clásico de “osteodistrofia renal” (ODR). Actualmente se considera que el término de ODR debería ser usado exclusivamente para definir las lesiones histológicas observadas en la biopsia ósea de pacientes con ERC, uno de los componentes del complejo “Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder” (CKD-MBD), abarcando anomalías

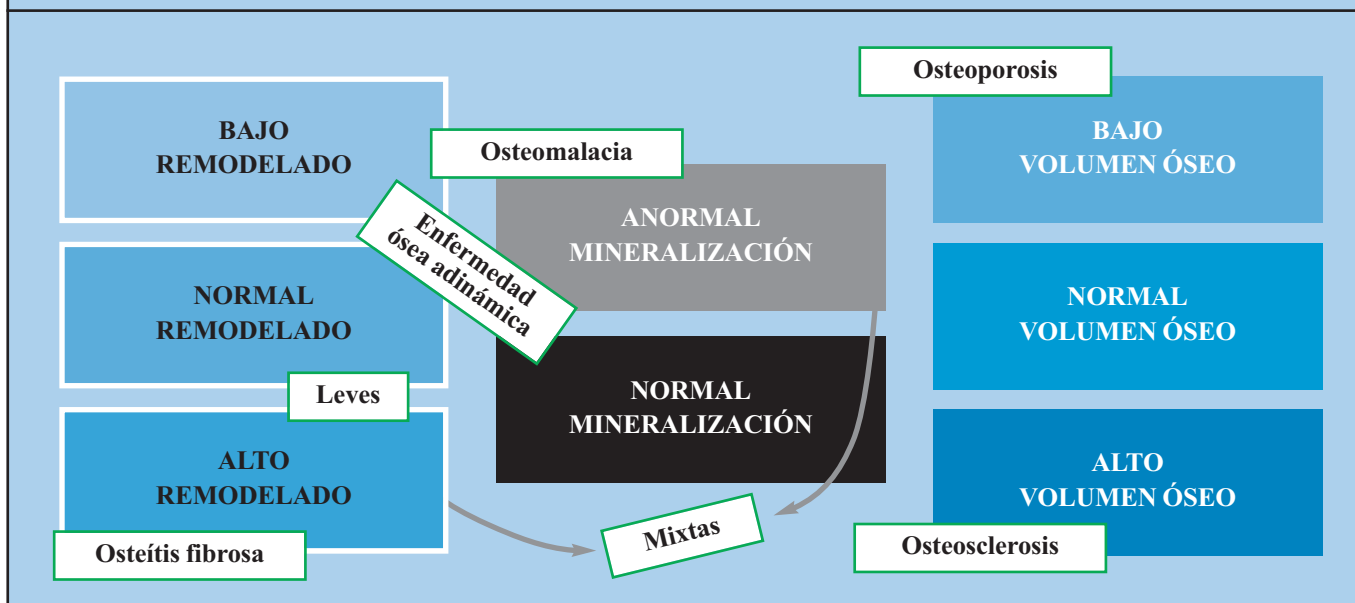
des en la tasa de recambio, la mineralización y el volumen óseo. La ODR incluye enfermedades de alto remodelado, como la osteítis fibrosa consecuen- cia del hiperparatiroidismo secundario, de bajo remodelado, como la osteomalacia o la enfermedad ósea adinámica (EOA) y formas mixtas (Figura 1)<sup>1</sup>. Por otra parte, en la OP existe una disminución de la masa ósea y una alteración de la microarquitectura sin un defecto específico en la mineralización, la celularidad o el recambio óseo.

La presencia de fracturas tiene un impacto negativo en el pronóstico de los pacientes con ERC aumentando el número de hospitalizaciones y la mortalidad<sup>2,3</sup>.

Del mismo modo, la incidencia de fractura de cadera aumenta de manera inversa a la evolución del filtrado glomerular (FG) estimado, habiéndose observado un riesgo relativo frente a controles sanos de 2,12 cuando este es inferior a 60 ml/min y de 2,32 cuando está por debajo de 45 ml/min. Estos valores se duplican en pacientes con FG por debajo de 15, mientras que, en la población de pacientes en diálisis, al menos un 50% ha sufrido una fractura por fragilidad ósea. Cabe destacar que varios estudios longitudina- les han confirmado la existencia de una relación independiente entre la alteración de la función renal y la pérdida acelerada de densidad mineral ósea (DMO) con la edad.

FIGURA 1

CLASIFICACIÓN DE LA OSTEODISTROFIA RENAL. ALTERACIONES EN EL REMODELADO, MINERALIZACIÓN Y EL VOLUMEN ÓSEO  
Adaptación de Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica<sup>1</sup>



El mecanismo por el cual la ERC aumenta el riesgo de fractura no está claramente establecido, habiéndose postulado distintos mecanismos. En primer lugar, la edad, dado que con ella aumenta tanto el riesgo de OP como el de ERC. Por otro lado, el efecto de la propia ERC en la calidad y la microestructura ósea, englobados en el concepto de la ODR, junto con factores urémicos intrínsecos específicos de la ERC que afectan a las propiedades mecánicas óseas. Otros factores relacionados con la ERC podrían afectar a la salud ósea de los pacientes, como el déficit de vitamina D, la malnutrición, el hipogonadismo, la hiperprolactinemia y el mayor de riesgo de caídas por empeoramiento de la función neuromuscular (sarcopenia, neuropatía periférica, miopatía, fármacos psicoactivos...). Estas condiciones podrían explicar por qué el riesgo de fractura está aumentado en los pacientes con ERC, incluso en edades más jóvenes que en la población general.

El objetivo de este capítulo es revisar, desde un punto de vista práctico, el manejo de la OP en los pacientes con ERC. En primer lugar, describiremos el concepto y la clasificación de la OP en los pacientes con ERC. A continuación, revisaremos el posicionamiento de las guías clínicas respecto al papel de las técnicas de imagen y de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo en la evaluación del riesgo de fracturas. Por último, analizaremos el tratamiento en diferentes estadios de la ERC, incluyendo los tratamientos antirresortivos y anabólicos.

## OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La OP se definió, por consenso internacional, como una enfermedad ósea sistémica caracterizada por una disminución de la masa ósea y una alteración de la calidad del hueso, circunstancias que conllevan un aumento de la fragilidad ósea y del riesgo de fracturas. Los cambios cualitativos agrupan a todos aquellos factores ajenos a la masa ósea, incluyendo la microarquitectura, el grado de recambio óseo y la mineraliza-

ción, así como el acúmulo de microfracturas (Figura 2)<sup>4</sup>.

El conjunto de alteraciones sistémicas del metabolismo óseo y mineral que acompaña a la ERC engloba anomalías bioquímicas, calcificaciones vasculares y alteraciones óseas, clásicamente conocidas como ODR. En presencia de ERC es importante diferenciar la OP de las otras formas de presentación de ODR, ya que éstas también pueden cursar con una baja masa ósea y asociarse con una mayor fragilidad ósea. Para el diagnóstico diferencial disponemos de pruebas de imagen y de marcadores bioquímicos del remodelado óseo que permiten analizar los cambios cualitativos óseos, aunque la histomorfometría ósea continúa siendo el patrón oro para evaluar el recambio óseo y las otras dimensiones de la ODR.

## EVALUACIÓN DEL RIESGO DE FRACTURA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

### Identificar factores de riesgo de fractura

Estudios epidemiológicos demuestran que los pacientes con ERC presentan, además de los factores de riesgo clásicos para las fracturas, factores de riesgo específicos como la duración de la enfermedad renal, la presencia de hiperparatiroidismo o la historia de trasplante renal.

Las caídas en relación con pérdida de fuerza son otra causa frecuente de fracturas en los pacientes con ERC. Entre los factores implicados se han descrito la malnutrición, la inactividad, la miopatía y la neuropatía urémica. Por ello, es importante en estos pacientes estimar el riesgo de caída, valorando entre otros factores:

- Antecedentes de caídas en el último año.
- Deterioro cognitivo, funcional (fuerza y equilibrio) o sensorial (visual).
- Consumo de determinados fármacos (por ejemplo, antidepresivos, benzodiazepinas, antipsicóticos y/o anti-histamínicos H1).
- Obstáculos en el hogar.
- Incontinencia urinaria que obligue a levantarse durante la noche.

### Herramientas de predicción de riesgo

Para valorar el riesgo de fracturas, la combinación de los datos clínicos con la DXA mejora la sensibilidad de la predicción. Se han elaborado varios instrumentos a tal fin, como el FRAX<sup>®</sup>, la escala del Garvan Medical Research Institute y el QFracture Index. Los tres tienen una capacidad discriminatoria similar pero su rendimiento es moderado. El FRAX<sup>®</sup> es el más extendido a nivel mundial. Lamentablemente, la adaptación de este último a España ha sido inadecuada e infraestima el riesgo de fractura, sobre todo de fracturas osteoporóticas mayores. Además, FRAX<sup>®</sup> no incluye en su algoritmo a la ERC, por lo que se supone que el uso de esta escala subestimaría el riesgo de fractura en estos pacientes, especialmente en ERC avanzada.

### Medida de densidad mineral ósea por DEXA

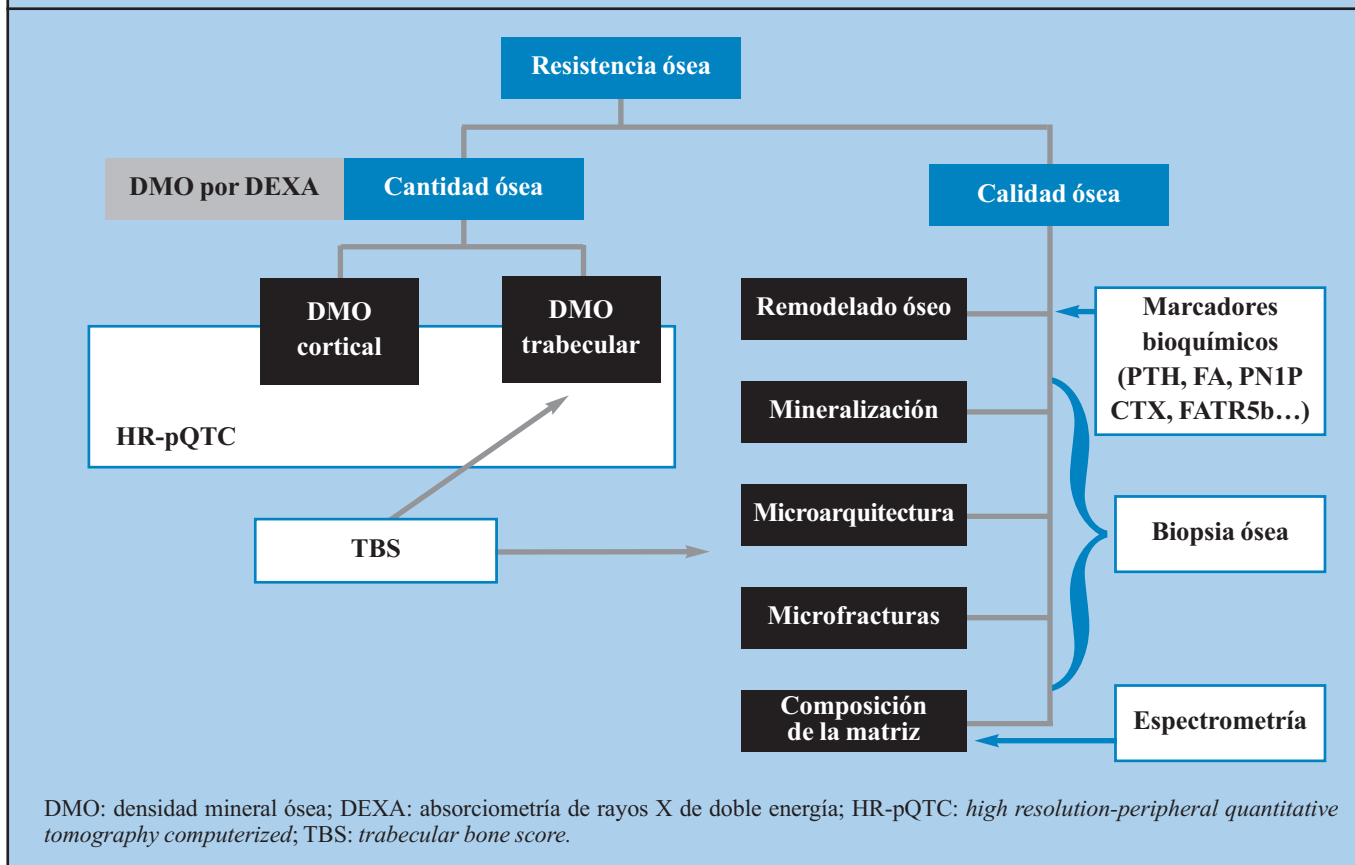
La medición de la DMO mediante DEXA es una determinación útil para el diagnóstico de OP densitométrica, así como en la estimación del riesgo de fractura y la monitorización de la respuesta terapéutica. El riesgo de fractura se evalúa basándose en el valor más bajo calculado mediante DEXA en la columna lumbar, la cadera total o el cuello del fémur. Realmente, la OP u osteopenia densitométrica es una medición de baja masa ósea que determina un mayor riesgo para sufrir una fractura por fragilidad. Según la ISCD (*International Society for Clinical Densitometry*), en ausencia de factores de riesgo o de antecedentes de fractura se debe realizar la medición de la DMO, en todas las mujeres >65 años y en los hombres >70 años. Sin embargo, teniendo en cuenta que en la ERC las fracturas se presentan a una edad más temprana (aproximadamente 10 años antes), la guía de la Sociedad Española de Nefrología sugiere realizarla en las mujeres >50 años y en los hombres >65 años con ERC en estadios 3-5D, y en pacientes receptores de trasplante renal<sup>1</sup>.

El intervalo de tiempo que debe transcurrir antes de la realización de una nueva densitometría en el seguimiento

FIGURA 2

DETERMINANTES DE LA RESISTENCIA ÓSEA Y MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Adaptado de *Recent advances in the noninvasive diagnosis of renal osteodystrophy*<sup>4</sup>



de un paciente debe establecerse teniendo en cuenta su situación clínica. Si el paciente presenta valores de DMO cercanos a OP, puede repetirse el estudio en 2-3 años. En los pacientes tratados, el primer control puede realizarse en 1-2 años y los sucesivos en 2-4 años.

Estudios prospectivos publicados recientemente confirman el valor predictivo de la DMO para el riesgo de fractura en pacientes con ERC en estadios avanzados, hecho que ha motivado que las últimas guías *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* del 2017 recomienden la medición de la DMO en pacientes con ERC en estadios 3-5D con alteraciones del metabolismo óseo-mineral o factores de riesgo para OP si los resultados pueden influir en las decisiones terapéuticas<sup>5</sup>.

Cabe recordar que, en pacientes con hiperparatiroidismo, el tercio distal del radio es más representativo de los cambios en el hueso cortical, por lo que la

ISCD recomienda esta localización para la medición de la masa ósea en pacientes con ERC.

Otras limitaciones de la DEXA son la incapacidad de distinguir la DMO del hueso cortical y trabecular, así como la sobreestimación de la DMO en la columna lumbar por la presencia de artrosis, escoliosis y calcificaciones de la aorta abdominal, muy prevalentes en los pacientes con ERC.

Respecto al *Trabecular Bone Score (TBS)*, herramienta que analiza la microarquitectura trabecular ósea en la columna lumbar, un estudio reciente observó que los pacientes con ERC en estadios 3-5 con un valor de TBS por debajo de la mediana (<1.277) presentaron un mayor riesgo de fractura a los 5 años que aquellos con valores por encima de la misma, independientemente de la DMO. Hallazgos similares se han descrito en pacientes trasplantados.

### Marcadores bioquímicos de remodelado óseo

En general, la utilidad clínica de los marcadores bioquímicos del remodelado óseo en pacientes con ERC no está establecida. La mayoría de estos marcadores tiene excreción renal. Se ha sugerido que los más útiles en población con enfermedad renal son la fosfatasa alcalina ósea (FAo) y el propéptido aminoterminar del procolágeno tipo I (PINP) como marcadores de formación ósea y la fosfatasa ácida tartrato-resistente 5b (FATR 5b) como marcador de resorción.

Si bien se han realizado numerosos estudios para valorar el papel de los marcadores de remodelado óseo en la predicción de fracturas en pacientes con insuficiencia renal, los resultados no son concluyentes.

En pacientes en diálisis se ha observado una relación entre valores más elevados de FAo y PINP con la pérdida de

DMO, así como una correlación de los marcadores de resorción FATR-5b y NTX con una baja DMO.

Publicaciones más recientes, sugieren la utilidad de nuevos marcadores como el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) o la esclerostina en estos pacientes. El FGF-23 podría ser un marcador de mineralización ósea, estando su expresión ósea aumentada en la ERC en estadios 2-5 e inversamente relacionada con la acumulación osteoide. El FGF-23 en los pacientes con ERC en estadios 1-4 se ha relacionado de forma negativa con la DMO.

En la práctica clínica, en ausencia de biopsia ósea, los mejores marcadores continúan siendo la hormona paratiroidea (PTH) y la FAo, aunque su valor predictivo es limitado. Valores extremos de PTH generalmente traducen valores extremos de remodelado óseo en pacientes en diálisis, de manera que una PTH inferior a 2 veces el límite bajo de la normalidad o 600 pg/ml se asocia a signos de osteítis fibrosa. De la misma forma, se ha observado que estos valores extremos de PTH se relacionan con una masa ósea más baja y con fracturas. Desafortunadamente, la capacidad de los valores de la PTH para predecir la histología ósea subyacente es menos discriminatoria cuando son intermedios. En estos casos, la combinación de PTH >200 pg/ml y FAo >20 ng/ml excluye con una alta especificidad la presencia de remodelado normal o bajo.

En cuanto a las concentraciones plasmáticas de 25-OH-vitamina D óptimas en la ERC para prevenir las fracturas, es un aspecto controvertido. Se ha descrito que valores de calcidiol <20 ng/ml se relacionaban con una reducción del remodelado óseo.

En cualquier caso, son necesarios estudios prospectivos para valorar el papel de estos marcadores del remodelado óseo en la predicción de fracturas y en la monitorización del tratamiento anti-osteoporótico en la ERC.

### Biopsia ósea

Aunque la biopsia ósea es la técnica de referencia para el diagnóstico de la ODR, solo se recomienda cuando pueda influir en la toma de decisiones terapéuticas.

Debemos tener en cuenta que es una prueba invasiva, que para su realización y procesamiento requiere de material y personal especializado. Todo ello hace que se utilice de forma muy limitada en la práctica clínica. En este sentido, las últimas guías KDIGO, considerando la creciente experiencia en el tratamiento de la OP en pacientes con ERC, baja DMO y alto riesgo de fractura, indican que la imposibilidad para realizar una biopsia ósea no justifica el no tratar con antirresortivos a los pacientes con alto riesgo de fractura.

### TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

#### Criterios para indicar el tratamiento de la osteoporosis

En pacientes con ERC en estadios 1-3 sin alteraciones del metabolismo óseo-mineral se aconseja tratar como en la población general. En estadios 3-5 con alteraciones del metabolismo óseo-mineral las guías KDIGO de 2009 recomendaban realizar una biopsia ósea antes del tratamiento con antirresortivos, sin embargo, en la última actualización de 2017, se recomienda la medición de la DMO y dejan a criterio del facultativo la indicación del tratamiento. Por ello, aunque en ciertas situaciones es recomendable realizar una biopsia ósea, no debe ser una condición limitante para iniciar el tratamiento en pacientes con alto riesgo de fractura.

#### Intervenciones no farmacológicas

- Actividad física: varios estudios han demostrado que la práctica de ejercicio físico se relaciona con una disminución del riesgo de presentar una fractura osteoporótica. Aunque no se ha establecido el mejor tipo de ejercicio; lo importante es adecuarlo a la situación clínica de cada paciente.
- Evitar el hábito tabáquico y el consumo excesivo de alcohol.
- Prevención de las caídas.

#### Suplementos de calcio y vitamina D

Aunque en la población general se recomienda la suplementación con calcio y vitamina D como tratamiento coadyuvante de la OP, estas medidas no han demostrado que por sí solas disminuyan

el riesgo de fractura. Además, algunas publicaciones han sugerido su asociación con un aumento de nefrolitiasis y enfermedad cardiovascular. En los pacientes con ERC, el objetivo es mantener la calcemia en el límite inferior del rango normal, y no se recomienda el uso de suplementos en pacientes con un aporte adecuado en la dieta (en torno a 800-1000 mg/día). Por otro lado, el uso de quelantes cálcicos del fósforo se ha asociado con la progresión de las calcificaciones vasculares, lo que ha motivado que las nuevas guías KDIGO<sup>5</sup> recomienden la restricción de su uso, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo como hipercalcemia, EOA, calcificaciones vasculares o valores bajos de PTH.

La eficacia de la administración aislada de vitamina D sobre las fracturas y el riesgo de caídas es controvertida. En general, se recomienda la corrección de su déficit, en especial en tratamiento coadyuvante, ya que podría mejorar la mineralización ósea y prevenir casos de osteomalacia.

#### Agentes antirresortivos

**Bisfosfonatos:** Los bisfosfonatos (BFs) son eliminados por el riñón mediante filtración y secreción tubular proximal activa. Los datos de seguridad de los BFs en pacientes con insuficiencia renal son limitados debido a que en la mayoría de los ensayos clínicos de seguridad y eficacia de los BFs orales, la ERC era un criterio de exclusión<sup>6</sup>. Sin embargo, algunos análisis post-hoc de los ensayos clínicos con alendronato y risedronato, observaron que muchos participantes presentaban algún grado de disminución de la función renal (estadios 3-4). Estos subanálisis no registraron diferencias en cuanto a la aparición de eventos renales adversos ni en su eficacia para aumentar la DMO y disminuir la incidencia de fracturas respecto de los participantes sin ERC. Posteriormente, estudios prospectivos realizados en pacientes con ERC estadios 2-4 demostraron que los BFs orales no son nefrotóxicos y la tasa de reducción de fracturas es similar a la de los pacientes con función



renal normal. Los datos disponibles con BF's endovenosos son muy escasos. Si bien los BF's endovenosos están contraindicados en ERC grave (ClCr <30 mL/min), parecen seguros cuando el FG >30-35 mL/min. Los datos publicados sugieren que el daño renal podría estar relacionado con la concentración máxima del fármaco, por lo que se recomienda disminuir la dosis y aumentar la tasa de infusión.

Además de su efecto beneficioso en la salud ósea, se ha sugerido que los BF's podrían tener un potencial efecto protector sobre la calcificación vascular.

**Denosumab:** Aunque el denosumab es una opción atractiva en los pacientes renales dada su ausencia de metabolización renal, la experiencia clínica en pacientes con ERC grave todavía es limitada. En un análisis post-hoc del ensayo FREEDOM estratificado por el grado de función renal en estadios 3-4, el denosumab resultó ser eficaz en el aumento de la DMO, reduciendo la fractura vertebral incidente, sin mostrar cambios en la creatinina ni en el calcio plasmático, ni aumentar la tasa de eventos adversos, incluyendo la calcificación aórtica o los eventos cardiovasculares<sup>7</sup>. Ahora bien, algunos estudios han observado la aparición de hipocalcemia, sobre todo en pacientes en hemodiálisis, por lo que se recomienda la monitorización frecuente de la calcemia, especialmente suplementando con vitamina D, aportes de calcio, calcitriol o uso de calcio alto en el líquido de diálisis. Además, se ha asociado a una elevación reversible de la PTH.

**Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos:** Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM), raloxifeno y bazedoxifeno, podrían ser una alternativa a los BF's en mujeres postmenopáusicas con ERC. Estudios realizados con raloxifeno en postmenopáusicas con ERC estadio 3 demuestran que reduce el riesgo de fractura vertebral de forma similar a las pacientes con función renal normal. Lo datos en ERC estadio 4 y 5 son bastante

limitados. Además, se desconoce el riesgo de trombosis en pacientes con ERC.

**Agentes osteoanabólicos: teriparatida (PTH 1-34 humana recombinante):** Un análisis post-hoc en pacientes con ERC estadios 1-3 demostró que el uso de teriparatida aumenta la DMO y disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, sin diferencias entre los pacientes con o sin insuficiencia renal<sup>8</sup>. No se observó diferencias en la aparición de efectos adversos renales y, a pesar de que se ha descrito hipercalcemia e hipercalciuria, no aumentó el riesgo de nefrolitiasis. Datos procedentes de un estudio post-hoc realizado con mujeres postmenopáusicas japonesas con ERC en estadios 4-5 tratadas con teriparatida no observó ningún aumento en la incidencia de efectos adversos y, aunque no fue posible evaluar la eficacia en reducción de las fracturas, sí se detectó un aumento de la DMO y del P1NP. Algunas series de casos de EOA confirmada por biopsia ósea han mostrado un aumento de la formación ósea mediante el uso de teriparatida. Aunque se observa un rápido descenso de la DMO en el año siguiente a la suspensión del fármaco, el efecto antifractura se mantiene durante 1-2 años más.

Conviene recordar que el hiperparatiroidismo secundario debe ser corregido antes de iniciar el tratamiento con teriparatida, ya que podría producir resistencia a la acción esquelética de la PTH.

**Romozumab:** Romozumab (RMab) es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la esclerostina, inhibidor de la vía Wnt responsable de la formación de hueso. RMab estimula así la formación e inhibe la resorción ósea (a diferencia de los agentes osteoanabólicos clásicos).

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, si bien las pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe]: de 15 a 29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o que se someten a diálisis pueden presentar un mayor riesgo de hipocalcemia por lo que los datos de seguridad en estas pacientes son limitados.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con ERC tienen mayor riesgo de fractura que la población general y su presencia ensombrece su pronóstico al aumentar la morbilidad y la mortalidad. Es importante evaluar el riesgo de fractura en todos los pacientes con ERC, considerando la presencia de factores de riesgo de OP, las alteraciones del metabolismo óseo-mineral asociadas a la ERC y la medición de la DMO cuando esté indicado. Los fármacos antirresortivos y anabólicos disponibles pueden utilizarse en pacientes con ERC de forma eficaz y segura, aunque siempre de manera individualizada. Son necesarios estudios prospectivos aleatorizados con pacientes con alteraciones del metabolismo óseo-mineral que avalen su uso generalizado en los pacientes con ERC.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andía J, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-MM) Nefrología, 2011;31 (suppl 1):3-32.
- 2.- Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fractures among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2013;85:166-73.
- 3.- Castro-Alonso C, Pomes J, Del Amo-Conill M, et al.; on behalf of the investigators of OSER-CE 2 Study. Prognostic significance of vertebral fractures in the survival of chronic kidney disease patients stages 3-5 not on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30 (Suppl 3):iii211.
- 4.- Moorthi RN and Moe SM. Recent advances in the noninvasive diagnosis of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2013; 84: 886-94.
- 5.- KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Suppl.* 2017;7:1-59.
- 6.- Wilson LM, Rebolz CM, Jirru E, Liu MC, Zhang A, Gayleard J, Chu Y, Robinson KA. Benefits and Harms of Osteoporosis Medications in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;166(9):649-58.
- 7.- Broadwell A, Chines A, Ebeling PR, Franek E, Huang S, Smith S, Kendler D, Messina O, Miller PD. Denosumab Safety and Efficacy Among Participants in the FREEDOM Extension Study With Mild to Moderate Chronic Kidney Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(2):397-409.
- 8.- Miller PD, Schwartz EN, Chen P, et al. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int.* 2007;18:59-68.