



## REPORTE DE CASOS / *Case Report*

# OSTEOACTIVOS EN INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA AVANZADA: A PROPÓSITO DE UN CASO

Claudia Palumbo,<sup>1\*</sup> Armando Negri,<sup>2</sup> María Belén Zanchetta<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología de Clínica Ciudad de la Vida. <sup>2</sup> Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral, Universidad del Salvador. <sup>3</sup> Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral, Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina.

### Resumen

El propósito de la terapia en el desorden del metabolismo óseo mineral asociado a la enfermedad renal crónica (IRC) consiste en restaurar el balance mineral, y, en la osteoporosis, mantener o aumentar la masa ósea. Ambas terapias tratan de evitar la fractura ósea. La mayoría de los osteoactivos están contraindicados en la insuficiencia renal crónica avanzada (estadios 4 y 5), y las terapias son empíricas. Algunos autores opinan que sin anomalías bioquímicas del desorden del metabolismo óseo mineral asociado a la enfermedad renal crónica avanzada se podría intentar el tratamiento estándar para la osteoporosis. Antes de intentar la terapia osteoactiva se debe corregir el desorden mineral óseo que pudiera presentarse asociado a la IRC, y en la indicación del tipo de osteoactivo se sugiere seleccionar al

paciente según su estado óseo. Se aconseja que la administración de los antirresortivos se realice a dosis menores con respecto a los que tienen mejor función renal junto con aportes adecuados de calcio y vitamina D, antes y durante el tratamiento para prevenir el riesgo de severas hipocalcemia y un efecto óseo excesivo. Se presenta el caso clínico de una mujer de 65 años, con diagnóstico de osteoporosis de etiología multifactorial, fractura de pelvis, múltiples fracturas vertebrales e insuficiencia renal crónica avanzada, entre otras comorbilidades, y probable enfermedad ósea adinámica. Recibió inicialmente terapia con teriparatide y luego con denosumab, complicándose con hipocalcemia asintomática.

**Palabras clave:** osteoporosis, insuficiencia renal crónica, osteoactivos.

\* Email: [clapalumbo@intramed.net](mailto:clapalumbo@intramed.net)

## **Abstract**

### **ANTIOSTEOPOROTIC THERAPIES IN ADVANCED CHRONIC KIDNEY DISEASE**

*The purpose of therapy for the bone mineral metabolism disorder associated with chronic kidney disease is to restore the mineral balance; and to maintain or increase bone mass in osteoporosis. The goal of both types of therapy is to avoid bone fractures. Most antiosteoporotic drugs are contraindicated in advanced chronic renal failure (CRF) stages 4 and 5, and the therapies are empirical. Some authors believe that without biochemical abnormalities of the mineral bone metabolism disorder associated with advanced chronic kidney disease, standard treatment for osteoporosis could be attempted. Before attempting antiosteoporotic therapy, the bone mineral disorder that may be associated with CRF must be corrected, and in the indication of the type drug it is suggested*

*that the patient be selected according to their bone status. It is advised that the administration of anti-resorptives be performed at lower doses in individuals with poor renal function compared to those with better renal function together with adequate calcium and vitamin D, before and during treatment to prevent the risk of severe hypocalcemia, and an excessive bone effect. We present the clinical case of a 65-year-old woman with a diagnosis of osteoporosis of multifactorial etiology, pelvic fracture, multiple vertebral fractures and advanced chronic renal failure, among other comorbidities and probable adynamic bone disease. The patient received initial therapy with teriparatide and followed by denosumab administration and exhibited asymptomatic hypocalcemia.*

**Key words:** osteoporosis, chronic renal failure, antiosteoporotic drugs.

## **Introducción**

Los tratamientos para la osteoporosis y para el desorden del metabolismo óseo mineral asociado a la enfermedad renal crónica (AMO-ERC) tratan de evitar la fractura, con objetivos diferentes: el primero mantiene o aumenta la masa ósea,<sup>1</sup> el segundo restaura el balance mineral, controlando la calcemia, la fosfatemia y la paratohormona (PTHi) dentro de los rangos establecidos como normalidad, según el estadio de insuficiencia renal crónica (IRC).<sup>1</sup> Así es que cinacalcet, que reduce el riesgo de fractura en un 54%<sup>2</sup> y los metabolitos activos de la vitamina D, que mejoran la densidad mineral ósea (DMO), ambos disminuyen PTHi.<sup>2</sup> Con el avance de la IRC, la osteoporosis idiopática cambia a osteodistrofia renal, y el tratamiento se enfoca en la corrección del hiperparatiroidismo secundario, la hiperfosfatemia, la hipovitaminosis D o la acidosis metabólica crónica,<sup>1,3,4</sup> pero, en pacientes

con baja DMO y alto riesgo de fractura luego de dicho tratamiento, puede intentarse la terapia antirresortiva para la osteoporosis.<sup>4</sup> El tratamiento osteoactivo de las fracturas en la IRC avanzada (etapas 4 y 5<sup>4</sup>) no está basado en la evidencia: se consideran análisis *post-hoc* que sugieren eficacia y seguridad en los tratamientos con alendronato, risedronato y denosumab.<sup>5</sup> La ausencia de resultados contundentes en el riesgo de fractura o complicaciones cardiovasculares (o la calcificación vascular), el riesgo potencial de enfermedad ósea adinámica secundaria a la disminución de la formación de hueso por el tratamiento, y la falta del método ampliamente disponible para evaluar la eficacia del tratamiento a largo plazo, hace que su indicación sea restringida.<sup>1</sup> La mayoría de los osteoactivos están contraindicados en la IRC avanzada.<sup>3</sup> El tratamiento es de base empírica.<sup>3</sup> Sin embargo, algunos autores opinan que sin anomalías bioquímicas



de AMO-ERC podría indicarse el tratamiento estándar para la osteoporosis.<sup>6</sup> La eficacia del tratamiento a largo plazo con bifosfonatos, teriparatida, o raloxifeno en la IRC avanzada con anormalidades bioquímicas de AMO-ERC actualmente se desconoce.<sup>7</sup>

### Caso clínico

Paciente mujer de 65 años que consulta en la institución por osteoporosis severa. Posee antecedentes de amiloidosis primaria con afectación hepática, cardíaca y renal, confirmada por biopsia renal, y punción de médula ósea 3 años atrás (el diagnóstico y tratamiento se consultó en Clínica Mayo, USA), y tratada entonces con corticoides (prednisona 80 mg/día) durante un año y busulfán. Las manifestaciones renales consisten en síndrome nefrótico (proteinuria de hasta 9,6 g/día) e insuficiencia renal crónica estadio 4. Presenta además insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, hipotiroidismo y cirrosis biliar primaria. Antecedentes: menarquia a los 13 años, ciclos siempre regulares, no tuvo embarazos, menopausia a los 55 años. Hábito sedentario. Antecedentes familiares: madre fractura de ambas caderas a los 93 años.

Un año antes de la consulta había padecido cuatro fracturas vertebrales. La fractura de la vértebra dorsal 11 presentó compromiso del canal medular por retropulsión ósea requiriendo laminectomía, foraminotomía y artrodesis. Nueve meses atrás tuvo fractura de pelvis tras caída de bajo impacto, y 15 días antes de la consulta se agravó el colapso de la vértebra dorsal 7, ya existente, con hundimiento del muro posterior hacia el canal medular. Presenta lumbalgia, incurvación de la columna dorsal e intolerancia al corsé, y requiere opiáceos para el manejo del dolor.

Los laboratorios previos muestran: aumento de FAL total desde hacía 7 años, con valor 284 U/l (VR: 30-120) 14 meses antes. En el mes previo a la consulta muestra creatinemia: 1,6 mg/dl (VR 0,60-1,20), *clearance*

de creatinina 23,6 ml/minuto, TSH:4,73 mU/l (VR 0,27-4,20), FAL total 326 U/l, GOT 16 U/l, GTP 29 U/l y un mes posterior presenta FAL total 1089 U/l, FAL fracción ósea (FAO)13% (VR hasta 21,3%),calcemia 9,9 mg/dl (VR 8,8-10,5), fosfatemia: 5,1 mg/dl (VR 2,5-4,5), PTHi: 34,9 pg/ml (VR 10-65), 25 OH Vitamina D sérica 10 ng/ml (VR > 30 suficiencia), osteocalcina:77 ng/ml (VR 11-43),  $\beta$ -crosslaps séricos ( $\beta$ CTX) 839 pg/ml(VR 74-550) (Tabla 1). Luego de recibir vitamina D<sub>3</sub> 100 000 UI vía oral (vo)/semana durante cinco semanas y kinesioterapia rehabilitadora, inicia teriparatida (hormona paratiroidea humana recombinante 1-34, [rhPTH 1-34]) 20  $\mu$ g/SC/día y concomitantemente recibe calcitriol 0,5  $\mu$ g/día, vitamina D<sub>3</sub> 100 000 UI vo/mes, y 2 g de carbonato de calcio en *mousse*/día. En respuesta al breve tratamiento con teriparatida presenta gran mejoría del dolor y comienza a caminar con bastón. A los cuatro meses, deja el bastón y practica natación. Al primer mes de tratamiento, los valores osteocalcina,  $\beta$ -crosslaps séricos y FAO aumentan en un 171%,70%y84%,respectivamente,con25OH vitamina D sérica de 43,3 ng/ml, y *clearance* de creatinina de 14,8 ml/minuto (Tabla 1). Durante la terapia, las lesiones vertebrales se mantienen estables en las radiografías. A los 135 días, su nefróloga suspende teriparatida además de calcitriol, vitamina D<sub>3</sub> y carbonato de calcio, ante la dificultad en el manejo del metabolismo fosfocálcico, que se produce en el contexto de la reagudización de su IRC. En esa instancia, el *clearance* de creatinina era 12,7 ml/minuto, la fosfatemia 6,2 mg/dl, el  $\beta$ CTX sérico 1632 pg/ml y la osteocalcina 223 ng/ml (Tabla 1). Cinco días después reanuda tratamiento con calcio carbonato 1500 mg vo/día, ergocalciferol 2000 UI/semana y calcitriol 0,25  $\mu$ g/día. El laboratorio al mes siguiente muestra los valores de osteocalcina de 68,7 ng/ml, FAO 14,6% y de  $\beta$ CTX sérico 1121 pg/ml, y 25 OH vitamina D sérica 40,9 ng/ml, calcemia 10,4 mg/dl y calcio iónico 6,3 mg/dl (Tabla 1). Dos meses posteriores

a la suspensión de teriparatida, inicia denosumab 60 mg por vía subcutánea, y pocos días después realiza estudio morfométrico de columna, que evidencia dos nuevas fracturas vertebrales dorsales 4 y 5, leves, sumando seis fracturas vertebrales en total (Tabla 2). Cinco meses después de iniciar denosumab no usa corsé, sube escaleras y toma analgésicos a demanda. A los 14 meses del inicio de la terapia con denosumab efectúa laboratorio que muestra cifras de  $\beta$ CTX sérico de 862 pg/ml, de osteocalcina de 51,2 ng/ml y *clearance* de creatinina 22 ml/minuto (Tabla 1) y otro estudio morfométrico vertebral que muestra una nueva fractura en vértebra dor-

sal 6, e incremento del grado de fractura en vértebra dorsal 5, de leve a moderado (Tabla 2). Luego realiza vertebroplastia de vértebras dorsales 5, 6 y 7, sin mejoría clara. Toma calcio carbonato en *mousse* 1 g/día y ergocalciferol vo 12 000 UI/semana. Continúa con denosumab cada 6 meses y, en la cuarta dosis, un profesional le suspende calcitriol presentando hipocalcemia asintomática de 6,9 mg/dl. Reinicia calcitriol 0,5  $\mu$ g/día, calcio carbonato 1500 mg/día, ergocalciferol vo 12000 UI/semana. Seis meses después se planifica la 5.<sup>a</sup> dosis de denosumab. Posteriormente fallece por su enfermedad de base.

**Tabla 1.** Evolución de los parámetros de laboratorio con y sin tratamiento osteoactivo.

			TERIPARATIDA INICIO ↓		1 MES POSTSUSPENSIÓN ↓	DENOSUMAB INICIO ↓			
	-2m	-12d	20d	4m 15 d	5m 4d	6m 4d	10m 10d	21m	24m
FECHA	-2m	-12d	20d	4m 15 d	5m 4d	6m 4d	10m 10d	21m	24m
ANALITO (VR)									
Cr s (0,60-1,20 mg/dl)	1,6	1,59	1,69	2,30	2,23	1,93	1,5	2,19	2,11
Cl cr ml/min (> 90 l/min)	23,6		14,8	12,7	22		35	22	23
Albúmina (3.5-5.2 g/dl)			2,74		3,41	3,12		2,89	
Ca total s. (8,8- 10,5 mg/dl)		9,9	9,8	9,8	10,4	9,1	8,7	9,3	6,9
Ca i (4,5-5,20 mg/dl)					6,3	4,6		4,9	4,1
P s (2,7-4,5 mg%)		5,1	5,3	6,2			4,8		
PTHi (10-65 pg/ml)		34,9	18,3	16				26,5	
25OH D (>30 ng/ml)		10	43,3	25,8	40,9			18	
Osteocalcina (11-43 ng/ml)		77	209	223	68,7			51,2	
FAO (hasta 21,3%)		13	24	14	14,6				
$\beta$ CTXs (74-550 pg/ml)		839	1425	1632	1121			862	

VR: valor de referencia; Cr s: creatinina sérica; Ca i: calcio iónico; ClCr: *clearance* de creatinina; Ps: fosfatemia; PTHi: parathormona; FAO: fosfatasa alcalina ósea;  $\beta$ CTXs:  $\beta$ -crosslaps séricos a: año, m: meses, d: día.



**Tabla 2.** Examen vertebral semicuantitativo.

Realización del estudio		1 mes posinicio de teriparatida	2 meses postsuspensión teriparatida	14 meses posinicio de denosumab
V	D4	N	FLM	FLM
É	D5	N	FLM	FMM
R	D6	N	N	FS
T	D7	FSP	FSP	FSP
E	D8	FMA	FMA	FMA
B	D9	N	N	N
R	D10	N	N	N
A	D11	FSP	FSP	FSP
S	D12	N	N	N
	L1	FMM	FMM	FMM
	L2	N	N	N
	L3	N	N	N
	L4	N	N	N
	L5	N	N	N
RESUL-	Índice de fracturas	04/14	06/14	07/14
TADOS	Índice de deformidad	10/14	12/14	16/14

FLA: fractura leve anterior; FLM: fractura leve media; FMM: fractura moderada media; FMA: fractura moderada anterior; FSP: fractura severa posterior; FS: fractura severa. N: normal. Según la técnica semicuantitativa de evaluación de las fracturas vertebrales de Genant HK.<sup>8</sup>

### Discusión

La paciente cursa amiloidosis primaria con afectación cardíaca, hepática y renal. Esta última se manifiesta en un síndrome nefrótico con insuficiencia renal crónica oscilante entre los estadios 3 y 5. Posee múltiples fracturas vertebrales que en los estudios por imágenes se diagnosticaron debidas a osteoporosis. Esta se atribuye a etiología multifactorial, por ejemplo la edad avanzada, posmenopausia, a varios de sus trastornos comórbidos como la cirrosis biliar primaria, insuficiencia renal crónica y las terapias recibidas, especialmente corticoides en altas dosis.<sup>9</sup> La terapia con glucocorticoides típicamente reduce la superficie del hueso esponjoso, el espesor trabecular, cortical y la tasa de formación ósea, dismi-

nuye la angiogénesis, el líquido intersticial y la resistencia ósea.<sup>10</sup> En dosis altas y prolongadas (> 10 mg/día por más de 90 días) aumenta 17 veces el riesgo de fractura vertebral, pero, en los tres primeros meses después de la suspensión, el riesgo de fractura desciende notablemente,<sup>10</sup> persistiendo un mayor riesgo relativo de fractura comparados con los no tratados.<sup>11</sup>

Además, se presume la coexistencia de una lesión ósea de bajo remodelado, del tipo de enfermedad ósea adinámica,<sup>12</sup> debido a los bajos valores de la PTH para el correspondiente estadio de IRC y por los marcadores óseos bajos.<sup>12</sup>

Se indica terapia anabólica con teriparatida considerando las múltiples fracturas verte-

brales osteoporóticas para lo cual se aprobó esta droga,<sup>3,13</sup> la IRC, las terapias recibidas y el posible tipo de enfermedad ósea renal. El uso de teriparatida en la IRC avanzada puede mejorar la enfermedad ósea de bajo recambio<sup>5</sup>, en los paratiroidectomizados con hipoparatiroidismo<sup>3,5,7</sup> y en la enfermedad ósea adinámica<sup>1,3,5</sup> aumentando el recambio óseo, mejorando la DMO y la microarquitectura, y reduciendo el riesgo de fractura.<sup>5</sup> En la mujer posmenopáusica, el riesgo de fractura vertebral lo reduce en un 65%.<sup>14</sup> Su uso es *off label* en la IRC<sup>5</sup> y se contraindicaría en la enfermedad de alto recambio (hiperparatiroidismo),<sup>15</sup> que podría exacerbarla,<sup>7</sup> probablemente debido a que no haya respuesta a las dosis intermitentes de PTH 1-34 por la existencia de resistencia esquelética,<sup>5,7</sup> y, por lo tanto, los efectos anabólicos no superarían a sus efectos resortivos.<sup>7</sup> La paciente tuvo repuesta clínica al teriparatida, con franca mejoría de la sintomatología, y en el control evolutivo por laboratorio mostró aumento de los marcadores de recambio óseo.<sup>16,17</sup> Los aumentos de las cifras de la osteocalcina y de los  $\beta$ -*crosslaps* séricos corresponderían, en parte, al menor aclaramiento renal en la IRC, pero se podría estimar el porcentaje de aumento relativo de su valor basal como se tienen en cuenta a los  $\beta$ -*crosslaps* séricos para las drogas antirresortivas.<sup>18</sup> Según algunos autores, los rangos de referencia de los marcadores óseos en la población de IRC no existen, y sus valores predictivos mejoran en los extremos de sus niveles y en combinación múltiple para valorar el efecto de la terapia en el recambio óseo.<sup>15</sup> La FAO aumenta en el primer mes de tratamiento y continúa más lentamente hasta el año, y el máximo aumento observado es del 45% sobre el valor basal en las mujeres.<sup>16</sup> La determinación del valor de la FAO medida en la paciente por precipitación con lectina de germen de trigo pueda tener reacción cruzada con la isoforma dimérica hepática del orden del 15 al 20%, la cual siendo elevada por la cirrosis biliar determina que el resultado de las

mediciones de la FAO puedan estar artificialmente altas;<sup>19</sup> a pesar de ello, la FAO es muy específica<sup>19</sup> y, además, su valor supera dicho porcentaje. Entonces, el aumento de la FAL total, medido por método cinético a 37 °C, en la paciente durante la terapia puede atribuirse al aumento de la actividad de ambas isoformas, hepática y ósea.

El denosumab no debería indicarse en la enfermedad ósea de bajo remodelado<sup>3,15</sup>; sin embargo, en ausencia de niveles elevados de PTHi en la IRC existe un remodelamiento óseo aumentado desplazado hacia la etapa resortiva, donde intervienen otros factores como la acidosis y el aumento de citoquinas que favorecen la diferenciación osteoclástica y aumentan la resorción y pérdida ósea en la IRC.<sup>20</sup> En nuestro caso, además de tener en consideración esto último para su indicación, percibimos un cambio en el estado óseo hacia un recambio alto, ante la persistencia aumentada de los marcadores óseos luego de la terapia con teriparatida. La acción del denosumab es reversible sobre el recambio óseo, y esto constituye una ventaja teórica en caso de producirse un cambio en el tipo de enfermedad ósea, factible en el tiempo durante la evolución de la IRC.<sup>15</sup> Los *crosslaps* séricos con la terapia disminuyen, aun en presencia de insuficiencia renal, en todos sus estadios, y se observan descensos relativos del 65 al 85%, similar a lo que ocurre con la función renal normal,<sup>18</sup> sugiriendo que la insuficiencia renal no influye en los efectos farmacodinámicos del denosumab sobre el recambio óseo,<sup>18</sup> y la magnitud del descenso de los marcadores del recambio óseo con los antirresortivos se asocia con la reducción del riesgo de fractura.<sup>21</sup> El riesgo de padecer nueva fractura vertebral al año del tratamiento con denosumab es del 39%. La incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas es del 2,3 %, la reducción del riesgo relativo es del 68% en 36 meses de terapia, y para las fracturas vertebrales diagnosticadas clínicamente es del 69% para igual lapso.<sup>21</sup> Poco después del año de tera-



pia, la paciente presentó una nueva fractura vertebral y agravamiento de otra fractura vertebral en el estudio morfométrico; en relación con esto, el descenso de los  $\beta$ CTX séricos fue del 23%. Denosumab es un anticuerpo monoclonal (IgG), por eso no tiene eliminación renal,<sup>5</sup> y su eliminación se produce por dos mecanismos: uno, la disponibilidad del fármaco mediada por el *target* (unión del OPG al RANKL) y segundo, el catabolismo por células del sistema reticuloendotelial,<sup>22</sup> regulado por la interacción con receptores FcRns de las células fagocíticas, células endoteliales y glomerulares renales. Este mecanismo puede afectarse por el menor pH, que aumenta la vida media de IgG en suero, influenciando su distribución tisular.<sup>23</sup> En los estados de uremia, con menor pH, hay una disfunción del sistema inmune innato y disminución de la capacidad fagocítica monocítica/macrofágica,<sup>24</sup> que podría llevar a una posible acumulación de dosis,<sup>24</sup> y en consecuencia mayor incidencia de eventos adversos como la hipocalcemia.<sup>24</sup> Sin embargo, se ha informado que los parámetros de farmacocinética no difieren entre los distintos grupos de insuficiencia renal<sup>25</sup>, y no sería necesario el ajuste de la dosis<sup>25</sup> con riesgo de hipocalcemia menor del 0,1%.<sup>26</sup> La incidencia de efectos adversos no difiere en los estadios 1 a 4 de IRC,<sup>27</sup> cuando reciben suplementos de calcio y de vitamina D por vía oral.<sup>26</sup> Esto plantea la posibilidad de utilizarlo en pacientes con osteoporosis e IRC.<sup>27</sup> Otros reportan hipocalcemia presente en el 5 al 13% de los pacientes y, aunque es transitoria y asintomática, los episodios pueden ser severos en la IRC,<sup>28</sup> y en esta el 11% no adhieren al tratamiento con calcio y vitamina D;<sup>29</sup> también se reportó en los que tengan PTHi por encima de los niveles aconsejados por las guías K/DIGO 2009.<sup>25,29</sup> La supresión de la actividad osteoclástica del denosumab llevaría a la incapacidad del *pool* del calcio óseo de participar en la homeostasis del calcio, que tiene un rol principal en la IRC avanzada.<sup>29</sup> La calcemia en la IRC es más dependiente del recambio óseo

mediado por la PTH.<sup>28</sup> En la paciente, la disminución de la resorción ósea debida al denosumab, unida al déficit de vitamina D, conformó un síndrome de hueso hambriento similar que derivó en la hipocalcemia. Para evitarlo es vital la suplementación con vitamina D, como calcitriol o sus análogos, hasta llegar a los niveles séricos de la primera, mayores de 75 nmol/L y PTHi dentro de las recomendaciones KDIGO, y asegurarse la suplementación de calcio.<sup>29</sup> Se sugiere, en las primeras dos a tres semanas pretratamiento de pacientes IRC estadio 5, aumentar las dosis usuales de calcio o de vitamina D, para que los niveles de calcemia corregida por la albúmina estén en la mitad máxima del rango de referencia, o si no, disminuir la dosis de denosumab.<sup>29</sup> Los bifosfonatos no se aconsejan en la enfermedad ósea adinámica u osteomalacia.<sup>1,13</sup> Reducen la tasa de formación ósea hasta el 90%<sup>9</sup> y la mayoría evolucionan a una tasa de formación ósea baja (inferior a 20  $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{año}$ ) similar a la “enfermedad ósea adinámica” de los pacientes con IRC<sup>9</sup> llevándolos a la fragilidad y fracturas.<sup>1,13</sup> Sin embargo, este cuestionamiento no es concluyente, pues aun no hay evidencia robusta de que esto suceda en los pacientes con IRC.<sup>4</sup> Sus acciones esqueléticas en la IRC pueden ser prolongadas y excesivas<sup>6</sup> porque se acumulan significativamente en el plasma y en el hueso.<sup>2</sup> Puede contemplarse su uso en pacientes con IRC avanzada con baja DMO (*Z-score* menor de -2,5) y alta resorción ósea,<sup>6</sup> ya que se ha observado que el alendronato aumenta la DMO en columna lumbar<sup>2</sup> y reduce el riesgo de fracturas vertebrales (40 al 50%)<sup>14</sup> en la IRC estadio 4 en un grado similar al de aquellos sin función renal disminuida.<sup>1,2</sup> Algunos autores sugieren ajustar la dosis a la mitad registrada por la FDA para la terapia convencional de la osteoporosis posmenopáusica,<sup>3,6</sup> efectuar la restricción del tiempo de exposición a 2<sup>6</sup>, o 3 años<sup>3,6</sup>, y en los que tengan hiperparatiroidismo secundario realizar la suplementación con vitamina D activa (calcitriol o paricalcitol) para evitar la

hipocalcemia, y disminuir PTH.<sup>6,13</sup> Con respecto a otros tratamientos osteoactivos como la calcitonina, que produce taquifilaxia con su uso prolongado, y la escasez de datos en los pacientes con IRC, no propician su uso en la IRC.<sup>1</sup>

El raloxifeno es un anticatabólico débil. El estudio fundamental MORE evidenció poco incremento de la DMO, disminución de fracturas vertebrales y no descenso de fractura de cadera.<sup>30</sup> Los estrógenos deben usarse en dosis bajas, ya que los niveles de estradiol libre en la mujer con IRC estadio 5 se duplican por anomalías en su unión a las proteínas.<sup>13</sup> No hay estudios sobre testosterona en los hombres con IRC.<sup>13</sup>

En conclusión, en los pacientes con IRC estadios 4 y 5 con baja DMO y alto riesgo de fractura, una vez corregidas las anomalías bioquímicas por la IRC, puede intentarse la terapia con osteoactivos, teniendo en cuenta que puedan acumularse las dosis de los antirresortivos (denosumab y bifosfonatos) con consecuencias por sus excesivos efectos óseos y adversos. Además, debe manejarse con precaución la terapia con el anabolizante teriparatide.

**Conflicto de intereses:** los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: enero 2019  
Aceptado: septiembre 2019

## Referencias

1. Cunha Lima GA, Paranhos-Neto FP, Modesto Pereira GR, Perez Gomes C, Fleiuss Farias ML. Osteoporosis management in patient with renal function impairment. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014; 58(5): 530-9.
2. Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. *Kidney Int* 2008; 74(6):721-31.
3. Arboleya L. Trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica. *Reumatol Clin* 2011; 7(2):18-21.
4. Eknoyan G, Lameire N. KDIGO - Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Kidney Int Suppl* 2017; 7(1):1-59.
5. Miller PD. Chronic kidney disease and the skeleton. *Bone Research* 2014; 2:140-44.
6. Liu WC, Yen JF, Lang CL, Yan MT, Lu KC. Bisphosphonates in CKD Patients with Low Bone Mineral Density. *Scientific World J.* 2013; 1:1-12.
7. Uhlig K, Moorthi R. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113:76.
8. Genant HK, Chun YW, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1137-48.
9. Mirza F, Canalis E. Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(3):1-36.
10. Weinstein RS. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis and Osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41(3):595-611.
11. Brance ML, Plantalech L. Osteoporosis inducida por glucocorticoides: análisis de las guías internacionales de prevención y tratamiento. *Actual Osteol* 2013; 9(1):14-27.
12. Mora C, Navarro JF. Enfermedad ósea adinámica e hipoparatiroidismo relativo en la uremia. *Nefrología* 2001; XXI(1):26-40.



13. Ott SM. Therapy for patients with CKD and low bone mineral density. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 681-92.
14. Augustine M, Horwitz MJ. Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-related Protein. Analogs as Therapies for Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2013; 11(4):400-6.
15. Babayev R, Nickolas T L. Can One Evaluate Bone Disease in CKD Without a Biopsy? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23(4):431-7.
16. FORTEO FDA. Literature revised 27 FEB, 2008. Sitio web para la FDA- [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/021318s015lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021318s015lbl.pdf)
17. Sarli MA, Zanchetta MB, Rey PG, Spivacow FR. Tratamiento de la osteoporosis grave con teriparatide. *Medicina (Buenos Aires)* 2013; 73:428-32.
18. Block JA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. A Single-Dose Study of Denosumab in Patients with Various Degrees of Renal Impairment. *J Bone Miner Res* 2012; 27(7):1471-9.
19. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11(Suppl 6):S2-17.
20. Oliveri B, Wittich AC, Nadal MA, Zeni SN. Telopéptido carboxilo terminal del colágeno tipo I ( $\beta$ -CTX) sérico y compromiso óseo en la insuficiencia renal crónica. *Medicina (Buenos Aires)* 2005; 65:321-8.
21. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756-65.
22. Denosumab Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Men and Postmenopausal Women. Monografía proporcionada por el laboratorio. 2014.
23. Tabrizi MA, Tseng ChML, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today* 2006; 11(1/2):81-8.
24. Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K. Effect of uremia on structure and function of immune system. *J Ren Nutr* 2012; 22(1):149-56.
25. Báez M, Blanco García R, Alonso Suárez M, Cossio Aranibar C, Beato Coo LV. Hipocalcemia severa posdenosumab. Cartas al director. *Nefrología* 2013; 33(4):601-22
26. Papapoulos S, Chapurlat S, Libanati C, et al. Five Years of Denosumab Exposure in Women with Postmenopausal Osteoporosis: Results from the First Two Years of the FREEDOM Extension. *J Bone Miner Res* 2012; 27(3):694-701.
27. 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(81):1829-35.
28. Patompong Ungprasert WCh, Srivali N, Kittanamongkolchai W, Bischof EF. Life-threatening hypocalcemia associated with denosumab in a patient with moderate renal insufficiency. *Am J Emerg Med* 2013; 756(31):1-756.
29. Petko I. Does the Osteoporosis Dose of Denosumab Really Cause Clinically Significant Hypocalcaemia in CKD 4 and 5. *British Journal of Medicine & Medical Research* 2014; 4(2):649-59.
30. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282:637-45.