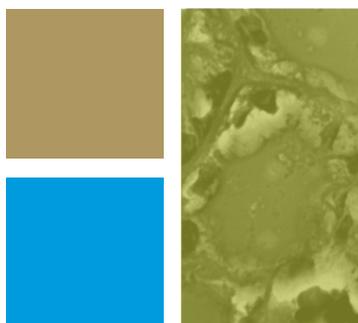
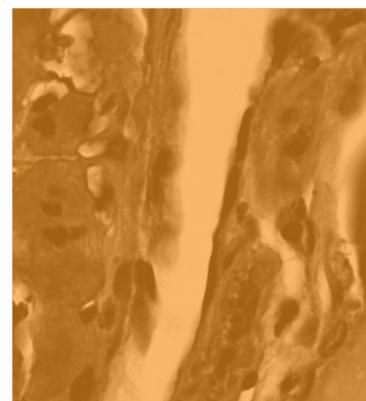
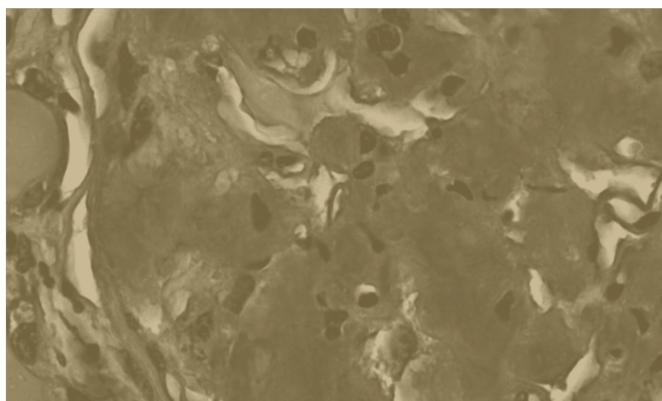
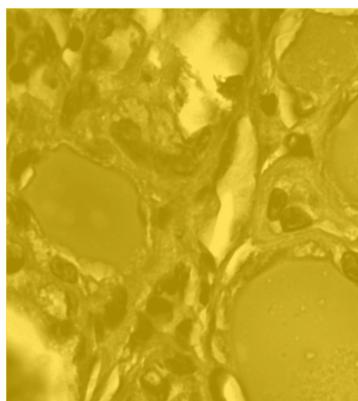
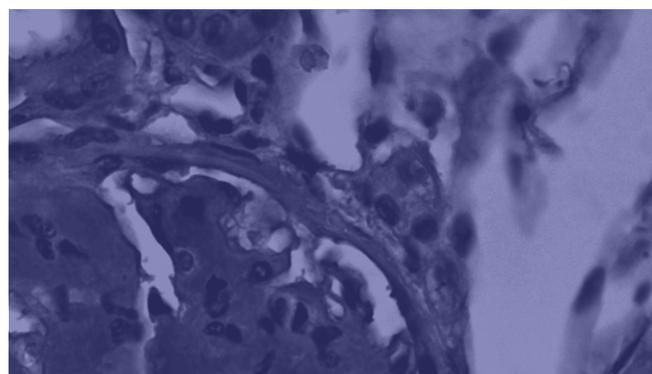
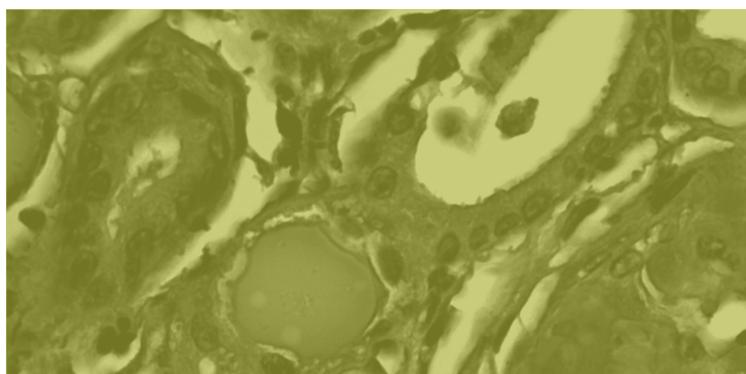


Metabolismo Óseo Mineral

NUEVAS PERSPECTIVAS Y RESULTADOS EN NEFROLOGÍA



**OSTEOPOROSIS EN EL PACIENTE
RENAL: NO TODO ES CANTIDAD,
LA CALIDAD ÓSEA TAMBIÉN
IMPORTA**

■ Dra. María Jesús Lloret Cora

Más allá del control del fósforo¹⁻⁷

El principio activo de Renvela®, el carbonato de sevelámero, **no se absorbe⁸ ni se acumula⁹**, ofreciendo un control del fosfato en sangre eficaz y seguro para pacientes en diferentes fases de la enfermedad renal.¹⁻⁶



Renvela®, tu aliado de confianza.
carbonato de sevelámero

1. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int.* 2005;68(4):1815-242. **2.** DelmezJ, Block G, Robertson J, et al. A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2007;68(6):386-91. **3.** Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. Effect of Phosphate Binders on Serum Inflammatory Profile, Soluble CD14, and Endotoxin Levels in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(9):2272-94. **4.** Rastogi A. Sevelamer revisited: pleiotropic effects on endothelial and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2013;7(6):322-42. **5.** Vlassara H, Uribarri J, Cai W, et al. Effects of sevelamer on HbA1c, inflammation, and advanced glycation end products in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(6):934-42. **6.** Floege J, Covic A, Ketteler M, et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int.* 2014;86(3):638-47. **7.** Ficha técnica de RENVELA®. Diciembre 2018. **8.** Plone MA, Petersen JS, Rosenbaum DP, et al. Sevelamer, a phosphate-binding polymer, is a non-absorbed compound. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(7):517-239. **9.** Frazão JM, Adragão T. Non-calcium-containing phosphate binders: comparing efficacy, safety, and other clinical effects. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(2):c108-19.

Renvela® 2,4 g polvo para suspensión oral

Renvela 2,4 g polvo para suspensión oral. P.V.P.: 187,21 €. P.V.P. (IVA): 194,70 €.

CN 663700. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica. Aportación reducida
VER FICHA TÉCNICA

Renvela® 800 mg comprimidos

Renvela 800 mg comprimidos recubiertos con película. P.V.P.: 140,11 €. P.V.P. (IVA): 145,71 €.

CN 663699. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica. Aportación reducida
VER FICHA TÉCNICA

Renvela® 0,8 g polvo para suspensión oral

Renvela 0,8 g polvo para suspensión oral. P.V.P.: 70,70 €. P.V.P. (IVA): 73,53 €.

CN 727319. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica. Aportación reducida
VER FICHA TÉCNICA

Metabolismo Óseo Mineral

NUEVAS PERSPECTIVAS Y RESULTADOS EN NEFROLOGÍA

Monografías coordinadas por:

Dr. Jordi Bover Sanjuán

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona).

Osteoporosis en el paciente renal: no todo es cantidad, la calidad ósea también importa

Dra. María Jesús Lloret Cora

Índice

Introducción.....	5
Cantidad ósea.....	6
Disminución de la masa ósea en la ERC.....	6
DEXA para la medición de la cantidad ósea.....	7
Indicaciones de solicitud de DEXA.....	8
Limitaciones de DEXA.....	9
Calidad ósea.....	10
Afectación de la calidad ósea en la ERC.....	10
Técnicas para evaluar la calidad ósea.....	12
Conclusión.....	15
Puntos clave.....	16
Bibliografía.....	17



Osteoporosis en el paciente renal: no todo es cantidad, la calidad ósea también importa

Dra. María Jesús Lloret Cora

Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona.

Correspondencia:

Dra. María Jesús Lloret Cora

E-mail: mjlloret@fundacio-puigvert.es

Resumen

La osteoporosis (OP) se define como la disminución en la resistencia global del hueso relacionado con un riesgo aumentado de padecer fracturas de bajo impacto y sus consecuencias deletéreas.

La resistencia ósea en el paciente viene determinada no solo por la cantidad ósea (densidad mineral ósea [DMO]) sino también por la calidad ósea: composición de la matriz, disposición de las fibras de colágeno, microarquitectura, geometría, mineralización y remodelado óseo, que determinarán la elasticidad, capacidad de reparación y propagación de *microcracks* (microfisuras), aspectos claves para evitar fracturas.

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) presentan un riesgo de fractura mayor respecto a la población general. En la "OP urémica", coexisten frecuentemente factores tradicionales (edad avanzada o hipogonadismo) que se asocian a una menor masa ósea, y factores no tradicionales específicos de la ERC (toxinas urémicas u osteodistrofia renal [ODR], entre otros) que van a suponer un impacto en la calidad ósea.

El *gold standard* para medir la DMO es la densitometría ósea por absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA, *dual energy X-ray absorptiometry*), ampliamente aceptada en población general, que en ERC también ha demostrado ser capaz de predecir el riesgo de fractura. Sin embargo, incluso en pacientes con función renal normal, un número significativo de fracturas ocurren en pacientes sin criterios densitométricos de OP, sugiriendo considerar métodos que valoren también la calidad ósea, para una valoración integral del riesgo de fractura.

Las técnicas para medir la calidad ósea están limitadas por su elevado coste o el carácter invasivo de la prueba, que ha impedido su implementación en la práctica clínica habitual. Algunos de los métodos para evaluar la calidad ósea son: la biopsia ósea (mide el volumen, la mineralización y el recambio óseo), la tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT, *high-resolution peripheral quantitative computed tomography*) (mide la microarquitectura trabecular, la porosidad cortical y los parámetros volumétricos de masa ósea) y la microindentación ósea por impacto (mide la resistencia ósea).

El objetivo de esta revisión es profundizar sobre los factores que afectan tanto a la calidad como a la cantidad ósea en la ERC y qué técnicas existen para evaluarlas.



Introducción

Los pacientes con ERC presentan un riesgo de fractura más elevado respecto a la población general, y su incidencia aumenta a medida que progresa el estadio de ERC. La incidencia de fractura de cadera en todo el espectro de ERC (ERC en estadio 3-4, diálisis y postrasplante renal) es entre 2 y 100 veces superior comparado con personas sin ERC para la misma edad y sexo¹, y no solo ocurren con mayor frecuencia, sino que se producen de forma más temprana. Se estima que un paciente en hemodiálisis (HD) que sufra una fractura de cadera, lo hará diez años antes respecto a la población general², señalando una vez más la ERC como paradigma de envejecimiento acelerado³. La prevalencia de ERC en España es del 15% y aumenta con la edad (35% por encima de los 65 años) y la OP es la enfermedad metabólica ósea más frecuente por encima de los 50 años, así que estas dos condiciones están abocadas a coexistir, convirtiéndose en un problema de salud importante para abordar en el futuro que no debería obviarse.

La mortalidad tras una fractura de cadera en un paciente en HD es 2,7 veces superior a un paciente que no realiza diálisis². Este aumento desproporcionado de mortalidad se justifica por una parte porque los pacientes que se fracturan son más frágiles, añosos y comórbidos, pero, además, porque presentan mayores complicaciones derivadas de la hospitalización por fractura: mayor tasa de infecciones, de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, mayor riesgo de sangrado, e incluso la complejidad del paciente renal puede derivar en un menor acceso al tratamiento quirúrgico. La calidad de vida tras sufrir una fractura desciende en picado, debido a la pérdida funcional, el dolor crónico y el aumento de polifarmacia. Las fracturas por fragilidad representan además un elevado coste económico, siendo la de cadera la más devastadora⁴.

La OP se define actualmente como la disminución en la resistencia mecánica global del hueso, relacionada con un riesgo aumentado de padecer fracturas de bajo impacto (caídas desde la propia altura del paciente) y sus consecuencias deletéreas⁵. La resistencia ósea no solo viene determinada por

la cantidad de hueso (DMO), medida a través de DEXA⁶, sino también por la calidad, determinada por la microarquitectura y las propiedades mecánicas del hueso⁷.

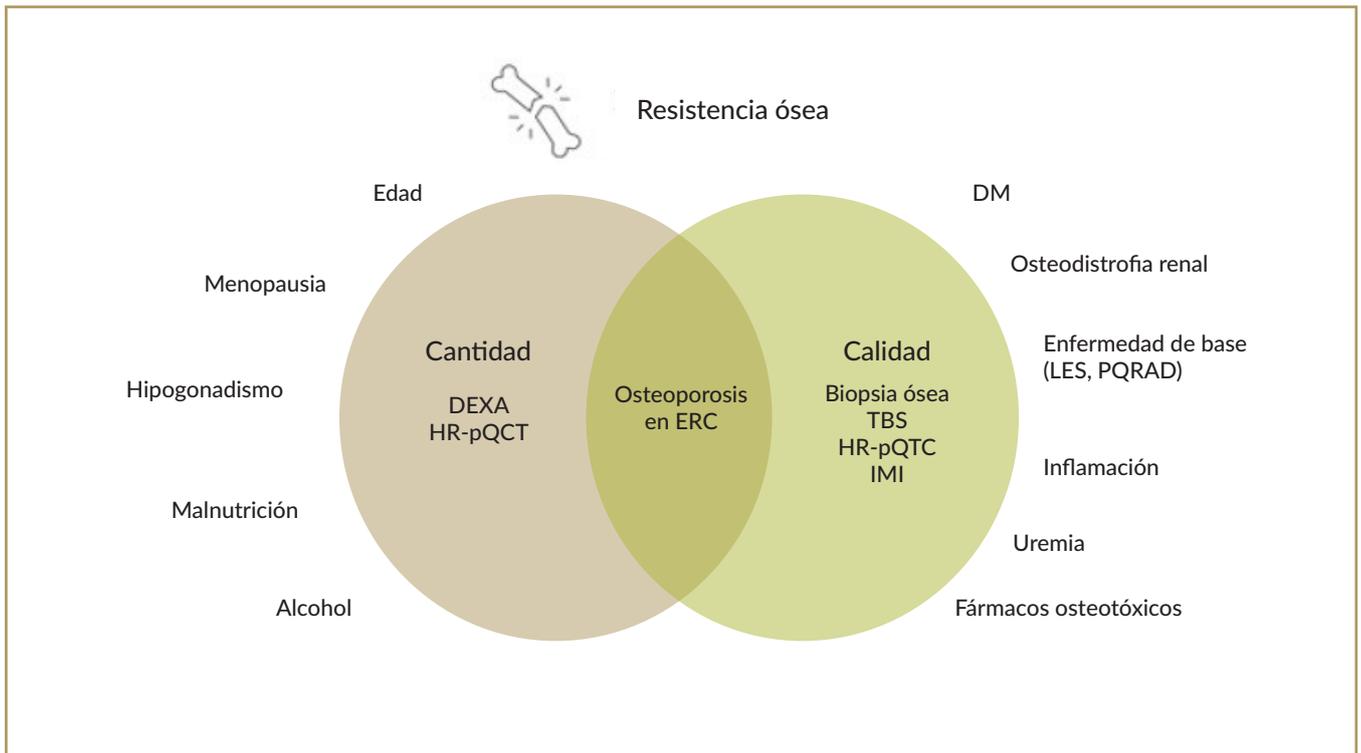
Clásicamente, la fragilidad ósea del paciente renal se ha atribuido a la ODR, y por ese motivo, las guías del *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) publicadas en 2009 no recomendaban realizar de rutina una determinación de la DMO en ERC en estadio 3-5D, ya que no podía predecir el tipo de ODR y, como consecuencia, no podría predecir el riesgo de fractura como lo haría en población general⁸. Posteriormente se publicaron varios estudios prospectivos que demostraron que la DMO en el cuello femoral se asociaba al riesgo de fractura en todo el espectro de ERC⁹⁻¹¹.

La pérdida de DMO relacionada con factores más clásicos de OP compartidos con la población general, como el envejecimiento o los factores hormonodependientes, deberían considerarse de forma independiente cuando valoramos la OP en un paciente renal. La coexistencia de factores tradicionales con factores no tradicionales específicos de la ERC (ODR, uremia, acidosis, uso de fármacos osteotóxicos, enfermedad subyacente...) conforma la "OP urémica"¹¹, donde será importante evaluar de forma global tanto la cantidad como la calidad ósea (Figura 1). Aunque cuantificar la DMO a través de la DEXA es el *gold standard* (estándar de oro) para evaluar la resistencia ósea, podría infraestimar el riesgo de fractura en el paciente renal, ya que una de las principales limitaciones es que no permite medir la calidad ósea. Poca atención, sin embargo, se ha dedicado a la valoración de la calidad ósea en la ERC¹².

Las técnicas para evaluarla son poco conocidas y presentan algunas limitaciones para aplicar en la práctica clínica diaria, y, aunque van *in crescendo*, la evidencia científica es limitada, sobre todo en el paciente renal. Por ese motivo, en esta revisión, analizaremos cuáles son los determinantes de la cantidad y la calidad ósea, describiremos qué herramientas están disponibles para cuantificarlas y qué evidencias disponemos de su uso en la ERC.



Figura 1. Factores determinantes de la resistencia ósea en la enfermedad renal crónica.



DEXA: absorciometría de rayos X de energía dual (*dual energy X-ray absorptiometry*); DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; HR-pQCT: tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (*high-resolution peripheral quantitative computed tomography*); IMI: microindentación por impacto (*impact microindentation*); LES: lupus eritematoso sistémico; PQRAD: poliquistosis renal autosómica dominante; TBS: índice de hueso trabecular (*Trabecular Bone Score*).
Fuente: autora.

Cantidad ósea

Disminución de la masa ósea en la ERC

La DMO viene influenciada por factores ambientales y genéticos, siendo esos últimos los responsables de un 50-85% de la variabilidad normal de la masa ósea¹³. El esqueleto humano está compuesto por hueso cortical y trabecular, donde las proporciones dependerán del lugar, siendo de predominio cortical en la cadera o el radio medio y trabecular en la zona lumbar. Esta consideración es importante en el paciente renal, donde frecuentemente el hueso cortical se verá más afectado¹⁴, debido a la resorción ósea por la elevación persistente de la hormona paratiroidea (PTH) en el contexto de hiperparatiroidismo

secundario, viéndose reflejado en estos casos en un aumento de las fracturas en el esqueleto periférico¹⁵.

Por otro lado, un pequeño estudio de 31 pacientes en diálisis con biopsia ósea mostró cómo los pacientes con bajo recambio presentaban más fracturas de esqueleto axial frente a los pacientes con osteítis fibrosa, donde las fracturas fueron de predominio periférico¹⁶. Esto pone de manifiesto que no solo es importante conocer la cantidad de masa ósea que disponga el individuo, sino que también es necesario saber en qué medida el tipo de hueso (cortical/trabecular) pueda estar afectado.

El remodelado óseo es un proceso donde el hueso antiguo es reemplazado por hueso nuevo. Se calcula que la renovación de todo el esqueleto puede durar aproximadamente diez años. Este proceso ocurre



en unidades de remodelado donde el reclutamiento de osteoclastos va a dar lugar a una resorción ósea, para que, tras su apoptosis, se recluten osteoblastos, dando lugar a la formación y, posteriormente, la mineralización de nuevo hueso. Los procesos de resorción y formación ósea están acoplados tanto en el espacio como en el tiempo. En el adulto joven, la cantidad de hueso reabsorbido y formado es similar, es decir, el remodelado óseo está balanceado. Con el paso de los años, este balance en el remodelado se pierde, con una inadecuada formación seguida de la resorción, dejando una progresiva pérdida de hueso estimada en 0,5-1% al año desde la mediana edad y acelerándose en la mujer después de la menopausia¹⁷.

El 35% de los pacientes con ERC son mayores de 65 años, por lo que, en la población renal, hay una esperable pérdida de masa ósea relacionada con el envejecimiento. Sin embargo, los pacientes con ERC presentan un envejecimiento prematuro y la pérdida aparece de forma precoz. En un estudio con 113 pacientes con ERC (filtrado glomerular [FG] medio de 37 mL/min), comparados con 89 controles sanos emparejados para la misma edad, observaron que la DMO era marcadamente reducida en los pacientes jóvenes con ERC^{18,19}. Los pacientes presentaban una reducción significativa de la DMO en la columna vertebral (-6,3%), el fémur (-12,1%), el antebrazo (-5,7%) y todo el cuerpo (-4,2%), en comparación con los sujetos de control. La ratio de pérdida de masa ósea no es constante, pero se ha observado que los pacientes en diálisis muestran una pérdida anual del 1,2% de la DMO en la cadera total²⁰.

Las hormonas sexuales son esenciales para la salud ósea tanto en mujeres como en hombres. La deficiencia estrogénica en la mujer es responsable de una rápida pérdida de DMO y una incidencia aumentada de fracturas tras la menopausia²¹. El déficit estrogénico conlleva un aumento de la actividad y vida osteoclástica, que da lugar a un aumento en el remodelado óseo y a un aumento de la apoptosis de los osteoblastos, conduciendo a un remodelado con balance negativo²².

El ambiente urémico puede conllevar alteraciones en la regulación hipotalámica de la secreción de gonadotropinas, toxicidad gonadal e incremento de la prolactina. Las mujeres en diálisis presentan niveles de estradiol disminuidos²³.

La menopausia precoz en la ERC se ha citado como el problema más infradiagnosticado e infra-tratado en nefrología²⁴, muchas veces ni tan siquiera queda registrado en la historia clínica. En un reciente estudio epidemiológico español donde se recogieron datos de pacientes con ERC diagnosticados de OP, la prevalencia de menopausia precoz fue del 9,4%²⁵, muy por debajo de la elevada prevalencia descrita en ERC (26%)²⁶.

Los hombres presentan un sesgo de género para el diagnóstico de OP, ya que la percepción de menor riesgo conlleva a considerarlos menos candidatos a *screening* (cribado) o realización de DEXA, aun cuando presentan un elevado riesgo de sufrir una fractura, como en el caso de la ERC o la toma crónica de corticoides. La testosterona juega un papel importante en el hueso, por estar implicada en la aromatización en estradiol²⁷.

La acidosis metabólica crónica, condición frecuente en la ERC, estimula la actividad osteoclástica e inhibe la osteoblástica, disminuyendo la DMO²⁸. Algunos fármacos comúnmente usados en el paciente renal (como diuréticos de asa, inhibidores de la bomba de protones, heparina no fraccionada o antagonistas de la vitamina K) pueden contribuir por diferentes mecanismos a una mayor fragilidad ósea. Los glucocorticoides, pilar en el tratamiento en enfermedades glomerulares y en el trasplante renal, merecen una especial atención. En la OP inducida por corticoides, se produce inicialmente un aumento de la resorción ósea al potenciar la diferenciación y maduración de los osteoclastos, posteriormente inhiben la osteoblastogénesis y promueven la apoptosis de osteoblastos y osteocitos, lo que provoca una disminución de la formación ósea durante su uso a largo plazo²⁹.

DEXA para la medición de la cantidad ósea

La DEXA es una técnica radiográfica, no invasiva, que mide el área de DMO (g/cm^2) en la cadera total, el cuello femoral, lumbar (L1/L2-L5) y el radio (ultradistal y tercio medio). La determinación de la cantidad ósea a través de la medición de DMO ha sido durante mucho tiempo el *gold standard* para evaluar la resistencia ósea dentro de la comunidad médica, ya que estudios epidemiológicos han identificado cla-



ramente que el riesgo de fractura aumenta a medida que disminuye la DMO³⁰, incluso en la ERC. Estudios prospectivos de cohortes han demostrado que la DMO es un buen predictor de fracturas periféricas y de cadera en todo el espectro de ERC en estadio 3-5D^{9,10,31}.

En 1994, la World Health Organization (WHO) definió los criterios diagnósticos de OP densitométrica a través del *T-score* (puntuación T) que expresa el número de desviaciones estándar de la DMO con respecto a una mujer joven entre 20 y 29 años (pico máximo de masa ósea) y se correlaciona con un aumento exponencial del riesgo de fractura. La osteopenia (*T-score* entre -1 y -2,5 desviaciones estándar [DE]) y la OP (*T-score* < -2,5 DE) densitométrica multiplica por 2 y por 4 el riesgo de fractura, respectivamente. La OP grave se define como un *T-Score* entre -3,5 y -4,5 DE, y la OP establecida se denomina a los pacientes que han sufrido una fractura por fragilidad con un *T-score* < -2,5 DE. El índice *Z-score* representa la desviación de masa ósea respecto al valor esperado para la edad del paciente, y se utiliza para el diagnóstico de OP en mujeres premenopáusicas o en varones < 50 años³².

La DEXA no puede diferenciar entre hueso cortical y trabecular y, como se ha indicado previamente, será la localización esquelética la que nos indicará si existe mayor afectación de un tipo de hueso u otro.

Sin embargo, las guías de práctica clínica definen la OP densitométrica como aquella que ocurre en la columna lumbar, el cuello femoral o la cadera total, sin incluir el radio, ya que no se ha demostrado que la afectación cortical del radio discrimine bien el riesgo de fractura en pacientes con ERC³³.

De forma alternativa, se puede usar la DMO medida en el tercio medio del radio o radio ultradistal para diagnosticar OP cuando la cadera y la columna lumbar no sean valorables^{32,33}, siempre teniendo en cuenta la elevada variabilidad interoperador, común en la valoración de cualquier radio. Cuando se evalúe el radio, se debe realizar en el brazo contralateral a la fístula arteriovenosa (FAV), ya que podría disminuir localmente la DMO por una relativa inmovilización del brazo de la FAV y/o un aumento del tono simpático³⁴.

Indicaciones de solicitud de DEXA

Las guías españolas de reumatología recomiendan realizar una densitometría en los siguientes casos: fracturas por fragilidad, presencia de factores clínicos (≥2) que confieran un riesgo elevado de fractura (Tabla 1), tratamiento con fármacos inhibidores de la aromatasa, antiandrogénicos o glucocorticoides, y en enfermedades asociadas a OP secundaria³³.

Tabla 1. Factores de riesgo de fractura.

Mayores (RR >2)	Menores
<ul style="list-style-type: none"> • DMO <i>T-score</i> < -2,5 DE. • Edad ≥65 años. • Sexo femenino. • Fractura previa por fragilidad (vertebral, cadera, columna, muñeca). • IMC ≤20 kg/m². • Antecedentes de fractura de cadera en familiar de primer grado. • Corticoides ≥5mg/día de prednisona o equivalente ≥3 meses. • Caídas en el último año (≥2). 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperparatiroidismo. • Trastorno de conducta alimentaria. • Malnutrición crónica o malabsorción. • Hipogonadismo o menopausia precoz (40-45 años). • Inhibidores de la aromatasa, agonistas de las hormonas liberadoras de la gonadotropinas. • Tabaquismo activo. • Consumo de >3 U alcohol/día. • DM tipo 1. • Artritis reumatoide. • Hipertiroidismo. • Inmovilización.

DE: desviaciones estándar; DMO: densidad mineral ósea; DM: diabetes *mellitus*; IMC: índice de masa corporal; RR: riesgo relativo; *T-score*: índice T. Adaptada de: Bover *et al.*³⁶.



En los pacientes con ERC en estadios leves (hasta 3a), el manejo de la OP se deberá realizar siguiendo las recomendaciones de la población general. Para el manejo de la OP en estadios más avanzados (estadio 4-5/5D), el Grupo Europeo de Osteodistrofia Renal (EUROD, *European Renal Osteodystrophy workgroup*) publicó un documento de consenso donde recomendaba considerar realizar una densitometría en mujeres postmenopáusicas y pacientes >50 años³⁵.

Debido a que el acceso a la realización de una DEXA puede ser desigual en función de los recursos de cada centro, algunos autores sugieren valorar escalas pronósticas de fractura, como la herramienta de riesgo de fragilidad ósea FRAX[®] (*Fracture Risk Assessment Tool*, disponible en: <https://frax.shef.ac.uk/FRAX/>) que está basada en factores de riesgo clínicos, para decidir a qué pacientes solicitar una DEXA. Los pacientes clasificados en riesgo intermedio (FRAX[®] ≥5% para fractura mayor osteoporótica) o alto (FRAX[®] >3% para fractura de cadera o ≥7,5% para fractura mayor osteoporótica) serían los candidatos a reevaluar el riesgo con una medición de la DMO³⁶.

Algunas guías nacionales incluso aconsejan el inicio de tratamiento antiosteoporótico sin necesidad de estudio densitométrico cuando el FRAX[®] es ≥3% para la cadera o ≥10% para una fractura mayor osteoporótica, y en mujeres postmenopáusicas y varones >50 años en tratamiento corticoideo a dosis altas o de forma crónica³³.

Limitaciones de DEXA

La DEXA presenta, sin embargo, algunas limitaciones a la hora de evaluar de forma exhaustiva el riesgo real de fractura (Figura 2). Estudios observacionales han revelado que la mayoría de las fracturas no se producen en pacientes con OP densitométrica³⁷⁻³⁹. En un estudio de 616 mujeres postmenopáusicas, tan solo en 26,9% de las fracturas ocurrían en mujeres con OP (el 16,6% presentaban una DMO normal, y el 56,5%, osteopenia)³⁷.

De estos estudios se desprende que la fragilidad ósea no solo depende de la cantidad de hueso, sino que también depende de las propiedades estructura-

les o materiales del hueso que no son captadas por la densitometría, como, por ejemplo, la microarquitectura trabecular ósea, la elasticidad, la disposición espacial trabecular o la calidad de la matriz de colágeno. Los pacientes con OP secundaria o en coexistencia con enfermedades metabólicas (diabetes *mellitus* [DM] tipo 2, virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedades hematológicas, tratados con glucocorticoides o ERC) donde la calidad ósea está frecuentemente afectada (no solo la cantidad) suponen un reto para la estratificación del riesgo de fractura, ya que el estudio basado únicamente en densitometría probablemente infraestimaré el mismo.

La presencia de calcificaciones aórticas podría sobreestimar la DMO en la zona lumbar, y eso puede suponer otra limitación de la DEXA. La calcificación cardiovascular es una condición muy prevalente en todos los estadios de la ERC, donde en condiciones urémicas, se produce una transformación activa de las células de la musculatura lisa vascular en células similares a osteoblastos^{40,41}.

Los pacientes con ERC sufren un desequilibrio entre los factores inhibidores (pirofosfatos, fetuina-A, osteoprotegerina, *Matrix-Gla protein...*) y promotores (de calcio, de fósforo [P], proteína morfogénica ósea 2, proteína morfogénica ósea 4, ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B de la calcificación cardiovascular⁴².

Estos factores no solo están relacionados con el proceso de calcificación cardiovascular, sino también con la pérdida de hueso, reforzando la idea de que el hueso y el vaso poseen vías metabólicas comunes. En población general, la pérdida de masa ósea se ha asociado a la progresión de las calcificaciones aórticas⁴³, es lo que se denomina calcificación paradójica⁴¹.

Algunos estudios han demostrado un aumento de la incidencia de calcificación vascular en presencia de un bajo recambio óseo⁴⁴ y también se ha observado una asociación entre la presencia de fracturas vertebrales y calcificaciones vasculares en pacientes en HD⁴⁵.

La radiografía lateral de abdomen (toracolumbar) es un método sencillo y económico que nos permite: en primer lugar, detectar si existe una fractura vertebral, muchas veces asintomática (morfométrica), que, aunque se trate de un diagnóstico tardío, puede alertarnos del alto riesgo de nuevas fracturas; y en



segundo lugar, detectar y cuantificar la presencia de calcificaciones vasculares (índice de Kauppila). La OP y los procesos artrodegenerativos es frecuente que coexistan en la población frágil. La artrosis lumbar o la presencia de prótesis de cadera pueden crear artefactos en la imagen de la DEXA y suponen también un obstáculo a la hora de valorar la DMO.

Debido a estas limitaciones (Figura 2) y a la importancia de considerar la calidad ósea en la valoración global del riesgo de fractura, especialmente en el paciente renal, es importante conocer y considerar otros métodos que puedan complementar a la DEXA. Existen técnicas invasivas, más clásicas, como la conocida biopsia ósea, y otras menos conocidas, mínimamente invasivas como la microindentación ósea por impacto o no invasivas: marcadores séricos de recambio óseo, HR-pQCT, índice de hueso trabecular (TBS, *trabecular bone score*), microrresonancia

magnética nuclear, análisis de elementos finitos, espectroscopia de infrarrojos por transformada de Fourier o DEXA-3D⁴⁶.

Calidad ósea

Afectación de la calidad ósea en la ERC

Uremia, turnover y calidad ósea

La pérdida de cantidad ósea aumenta la susceptibilidad para sufrir una fractura, pero esa pérdida de masa ósea sola no es suficiente para explicar las fracturas por fragilidad ni la elevada incidencia de fracturas en el paciente renal, sugiriendo que la calidad ósea juega un rol importante en dicho riesgo. La



DEXA: absorciometría de rayos X de energía dual (*dual energy X-ray absorptiometry*).
Fuente: autora.



calidad ósea viene determinada por las propiedades materiales, estructurales y mecánicas del hueso, así como por la capacidad de generar y reparar microdaños óseos (Tabla 2).

La matriz ósea presenta una estructura donde las fibras de colágeno tipo I conectan entre sí para unirse a proteínas de la matriz y cristales que puedan ser mineralizados (*crosslinks* o enlaces cruzados fisiológicos). En condiciones urémicas, la orientación de las fibras de colágeno cambia, estableciéndose uniones patológicas (*crosslinks* patológicos) que van a conllevar una unión de cristales mineralizados inmaduros⁴⁷.

En los pacientes con alto recambio óseo debido al hiperparatiroidismo secundario, se ha descrito un menor índice de mineralización de la matriz ósea, así como un menor número de *crosslinks* de fibras de colágeno maduros^{11,48}. Estos cambios en las propiedades del hueso disminuyen la elasticidad ósea, esencial para resistir y no fracturarse tras un impacto¹¹.

La elasticidad es clave para prevenir las fracturas de huesos largos, como la fractura de fémur, que generalmente ocurre cuando la fuerza se aplica de forma vertical sobre la cortical ósea. Estudios experimentales *in vivo* en ratas nefrectomizadas han demostrado una correlación inversa entre el aclaramiento de creatinina y la elasticidad ósea medida a través de análisis dinámicos mecánicos⁴⁹.

En la mayor parte de los pacientes con ERC, las fracturas de cadera ocurren como consecuencia de una caída, y las caídas son frecuentes, sobre todo en los pacientes en HD. Alrededor de un 30% de los pacientes mayores de 65 años y de un 50% de los mayores de 80 años van a sufrir al menos una caída al año⁵⁰.

Aunque el riesgo de caídas exceda el propósito de esta revisión, es importante destacar que, en la prevención de fracturas, no solo es importante considerar y abordar la resistencia ósea (calidad y cantidad), sino también todos los fenómenos asociados al riesgo de caídas (sarcopenia, atrofia y fuerza muscular, pérdida de visión y de equilibrio, hipotensión, uso de fármacos neurotrópicos...).

Se ha demostrado también que las mujeres en diálisis presentan una afectación del hueso cortical con una disminución del grosor y aumento de la porosidad cortical comparado con mujeres sanas⁵¹. La microarquitectura trabecular con menor hueso trabecular y mayor separación entre trabéculas también se ha visto afectada tanto en hombres como en mujeres con ERC comparados con población sana⁵².

La capacidad de reparación de los *microcracks* que se producen espontáneamente en el hueso determinará también la integridad mecánica de este. En los pacientes con un hueso adinámico o bajo recambio óseo, la reparación de estos *microcracks* está disminuida, y se van acumulando (igual que lo harían durante el proceso de envejecimiento) disminuyendo con el tiempo la resistencia ósea⁵³. Las alteraciones en el recambio o *turnover* óseo afectan a la calidad ósea, pero a través de mecanismos diferentes⁴⁸.

Los estados de bajo recambio, comparados con alto o normal recambio óseo, presentan alteraciones microestructurales, como menor volumen trabecular y disminución en el grosor trabecular. En cambio, los pacientes con alto recambio presentan un aumento de la porosidad y adelgazamiento del grosor cortical,

Tabla 2. Determinantes de la calidad ósea.

Propiedades del material óseo
Mineralización.
Remodelado.
Cristalización.
Disposición y <i>cross-link</i> (enlaces cruzados) de fibras de colágeno.
Distribución cortical y trabecular ósea
Microarquitectura ósea
Geometría ósea.
Porosidad y grosor cortical.
Porosidad y grosor trabecular.
Conectividad trabecular.
Composición de la matriz ósea.
Contenido de agua.
<i>Microcracks</i> (microfisuras) acumulados.
Propiedades mecánicas del hueso
Resistencia.
Elasticidad.
Capacidad de reparar <i>microcracks</i> .
Capacidad de propagar <i>microcracks</i> .

Adaptada de: Malluche *et al.*¹².



así como una disminución de la ratio de mineralización de la matriz ósea, debido a la falta de tiempo entre ciclos de remodelado, que impedirá una completa mineralización. Esta diferencia de patrón podría explicar por qué las fracturas extraaxiales (cadera) son más frecuentes en pacientes con hiperparatiroidismo, y las axiales (vertebrales) resultan más frecuentes en enfermedad ósea adinámica (EOA). La relación entre la PTH (reflejo del *turnover* o recambio óseo) y el riesgo de fractura sigue una asociación lineal en estadios precoces de ERC, pero la curva pasa a ser una J invertida en los estadios más avanzados, sugiriendo que las condiciones asociadas a una PTH disminuida (malnutrición, inflamación, paciente añoso, DM...) podrían ser *per se* las causantes del bajo *turnover* óseo, e incluso, del incremento del riesgo de fractura (independientemente de la PTH) en pacientes con EOA⁵⁴.

A nivel clínico, sin embargo, la relación entre la presentación histomorfométrica y el riesgo de fractura no está completamente establecido. Araujo *et al.* publicaron un estudio con más de 2.000 biopsias óseas, donde no se observaron diferencias en la frecuencia de fracturas entre los estados de alto y bajo recambio; en cambio, los defectos de mineralización sí que se asociaron a una mayor tasa de fracturas⁵⁵.

Fósforo, vitamina D y calidad ósea

El principal mecanismo a través del cual la hiperfosfatemia se ha considerado un factor de riesgo para la OP es por el incremento de PTH asociado⁵⁶. La hiperfosfatemia y una elevada ingesta de P estimula la esclerostina (potente inhibidor de la vía Wnt/B-catenina) que inhibe la formación y la mineralización ósea⁵⁷.

Sin embargo, también se ha demostrado que el P es esencial para la mineralización ósea⁵⁸. Los pacientes trasplantados renales que experimentan una hipofosfatemia transitoria después del trasplante presentan un retraso en la mineralización ósea⁵⁹. Los regímenes intensivos de diálisis, como la HD nocturna, también se han asociado a una disminución de los niveles de P que obligan a suspender los captores y, en ocasiones, incluso a suplementar con aportes externos de P en el líquido de diálisis. Existe incluso algún caso publicado de severa osteomalacia secundaria a la hipofosfatemia crónica⁶⁰.

El déficit de vitamina D también puede causar déficits de mineralización. Niveles de 25-hidroxivitamina D <10 ng/mL se han asociado con mayor prevalencia e incidencia de fracturas en ERC⁶¹. Las guías españolas de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) sobre el abordaje del metabolismo mineral, en su reciente actualización, sugieren mantener niveles de calcidiol >20-30 ng/mL, aunque los niveles óptimos, especialmente en caso de osteopenia y OP, serían >30 ng/mL⁶².

Enfermedades sistémicas, comorbilidades y calidad ósea

Las propias enfermedades que causan la ERC pueden *per se* afectar a la calidad ósea del paciente. La DM es la causa más común de ERC⁶³. Los niveles elevados de esclerostina, el acúmulo de productos finales de glicación avanzada, la inflamación y el estrés oxidativo, son posibles causas de afectación de la calidad ósea en estos pacientes⁶⁴.

Algunos autores sugieren la posibilidad de que lo más determinante para el riesgo de fractura en la DM no sería el diagnóstico de una EOA, sino la enfermedad causante de la misma, conllevando potenciales implicaciones en el tratamiento⁵⁴.

La poliquistosis renal autosómica dominante parece tener un fenotipo específico óseo que lo diferencia de otras etiologías renales, caracterizado por un bajo recambio óseo, una cortical ósea mejor preservada y elevados niveles de esclerostina⁶⁵. Las policistinas se expresan en múltiples tejidos y tipos celulares, incluidos los osteoblastos y los osteocitos, y están implicados como mecanosensores en el hueso⁶⁶.

Otras enfermedades inflamatorias, como el lupus eritematoso sistémico, muestran una alta tasa de fracturas vertebrales con DMO normal⁶⁷, sugiriendo una afectación de la calidad ósea. La afectación ósea es multifactorial: el tratamiento con glucocorticoides, la actividad inflamatoria, las alteraciones hormonales y el déficit de vitamina D, son los factores más determinantes⁶⁸.

Técnicas para evaluar la calidad ósea

La atención dedicada a la valoración de la calidad ósea en el paciente con ERC es escasa¹², ya que las técnicas utilizadas son poco conocidas y presentan



algunas limitaciones para aplicar en la práctica clínica diaria. La evidencia científica es limitada, pero va aumentando en los últimos años.

Biopsia ósea

El estudio histomorfométrico óseo sigue siendo el *gold standard* para el diagnóstico y clasificación de la ODR y su clasificación basada en el recambio óseo, la mineralización y el volumen óseo, descrita en 2006, con el objetivo de valorar la cantidad (volumen) y la calidad (recambio y mineralización) ósea⁶⁹.

La biopsia ósea es el único método disponible para valorar la mineralización ósea, y eso es determinante para el diagnóstico de patologías como la osteomalacia, donde la DXA va a mostrar similar DMO comparado con otro paciente con OP sin alteración en la mineralización. La biopsia ósea también va a informar acerca de las características del hueso cortical (porosidad y grosor) y arquitectura trabecular⁷⁰.

Sin embargo, es una técnica asociada a algunas limitaciones que ha dificultado su implementación en la práctica clínica habitual. Las limitaciones son: que es un procedimiento invasivo; da información en un solo punto temporal y en un solo lugar (cresta iliaca anterior); el dolor es una complicación e importante factor limitante, especialmente si se practica de modo iterativo; el análisis es complejo y el *time-consuming* (tiempo empleado) del procedimiento es elevado; y es necesario disponer de personal experto entrenado tanto para la técnica como para el análisis de la muestra. Debido a estos obstáculos, las guías KDIGO, en 2017, se actualizaron, indicando que en pacientes con ERC 3a-5D era razonable realizar una biopsia ósea si el diagnóstico del tipo de ODR iba a impactar en la decisión terapéutica⁷¹, a diferencia de las mismas guías publicadas en 2009, donde consideraban que había que realizarla en al menos cinco situaciones: fracturas inexplicadas, dolor óseo persistente, hipercalcemia o hipofosfatemia no filiada, toxicidad por aluminio y previamente al inicio de tratamientos con bisfosfonatos en pacientes con ERC y alteraciones del metabolismo óseo-mineral⁸.

En un reciente estudio, basado en el *Registro Brasileiro de Biópsias Ósseas* (REBRABO), no se demostró ninguna asociación entre el tipo de ODR y objetivos duros, como hospitalización, fracturas o muerte⁷².

El tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral asociadas a ERC es el primer escalón terapéutico en el tratamiento de la OP en el paciente renal, pero no hay suficiente evidencia que demuestre que los datos histomorfométricos o el tipo de ODR sean los principales determinantes del riesgo de fractura en CKD⁷³.

En esta línea, a diferencia de las guías KDIGO de 2009, las nuevas guías descartan la obligatoriedad de realizar una biopsia ósea en sujetos con alteraciones del metabolismo mineral candidatos a iniciar tratamiento con agentes antirresortivos, especialmente si el paciente presenta un alto riesgo de fractura⁷⁴.

Con el objetivo de intentar salvar estas barreras, se han propuesto algunas soluciones, como realizar la punción con una aguja de menor diámetro interno (<5 mm frente a 8 mm), que parece suficiente para la extracción de la muestra y reduciría el dolor asociado a la prueba^{74,75}.

Algunos autores incluso proponen la utilidad del análisis histomorfométrico únicamente cualitativo (no semicuantitativo) con el objetivo de responder a tres sencillas preguntas:

- Con el objetivo de decidir si el tratamiento de la OP debería ser con un inhibidor osteoclástico o PTH recombinante: ¿Qué tipo de recambio presenta: bajo, normal o elevado?
- Con el objetivo de excluir una osteomalacia en un paciente con dolor óseo severo y fracturas: ¿Existe un defecto en la mineralización?
- Con el objetivo de completar la información de *turnover* óseo: ¿Cómo es el volumen óseo: bajo (EOA/OP), normal (osteomalacia) o elevado (hiperparatiroidismo)?⁷⁰.

Trabecular Bone Score

El TBS es un análisis de textura de grises de la imagen lumbar obtenida a través de la DEXA que correlaciona con la microarquitectura trabecular del hueso. Un TBS >1,350 indica que la microarquitectura trabecular es densa y la estructura trabecular se encuentra bien conectada. En población general, es un predictor de fractura independiente de la DMO⁷⁶ y se ha incorporado a escalas de predicción de riesgo, como FRAX®; sin embargo, se utiliza más como elemento adyuvante a la DMO, ya que la mayoría de



las guías de práctica clínica no recomiendan aún su uso. Naylor *et al.* llevaron a cabo un estudio retrospectivo en una cohorte de 679.114 pacientes, donde demostraron que niveles bajos de TBS se asociaban de forma independiente a un 60% más de riesgo de sufrir una fractura mayor osteoporótica⁷⁷.

Sin embargo, otro estudio reciente con mayor representación de ERC (1.624 pacientes con FG de 30-60 mL/min/1,73 m²; y 441 con FG <30 mL/min/1,73 m²) concluyó que el TBS se asocia a niveles bajos de FG, pero no se evidenció ninguna asociación significativa con el riesgo de fractura⁷⁸. En cambio, el TBS ha demostrado su utilidad en la predicción del riesgo de fracturas en pacientes trasplantados renales y en HD, aunque los datos son limitados^{79,80}.

El TBS se ha asociado también a mayor número de eventos cardiovasculares y mayor mortalidad en pacientes en HD, sugiriendo que podría ser un indicador de fragilidad en esta población⁸⁰.

High-resolution peripheral quantitative computed tomography

La HR-pQCT analiza la microestructura ósea de forma no invasiva. Es importante destacar que la técnica únicamente capta imágenes del radio distal o de la tibia distal, a diferencia de la biopsia ósea, donde el material se obtiene de la cresta iliaca, huesos con diferentes características mecánicas y metabólicas, que podría justificar que las correlaciones entre ambas técnicas sean solo modestas⁸¹.

La HR-pQCT posee una resolución de aproximadamente 80 µm, por lo que permite examinar con detalle el compartimento trabecular y la porosidad cortical, así como los parámetros volumétricos de masa ósea. La HR-pQCT y la resonancia magnética se han postulado como técnicas superiores a DEXA en discriminar fracturas en los pacientes con ERC, pero la evidencia es todavía contradictoria^{82,83}, y el elevado coste ha impedido un uso extensivo de estas técnicas, limitándolas a propósitos de investigación.

Microindentación ósea por impacto

En los últimos años, se han desarrollado otras técnicas novedosas, como la microindentación por impacto (IMI, *impact microindentation*), con el objetivo de evaluar la resistencia ósea desde una perspectiva global y de una forma mínimamente invasiva, propor-

cionando información sobre los dos componentes: calidad y cantidad ósea. La IMI es una nueva técnica basada en el principio de que cuanto más profundamente penetra una sonda en la superficie ósea (reproduciendo localmente el *microcrack* mediante la separación de microfibras de colágeno mineralizado), menor es la resistencia del hueso a sufrir una fractura tras un impacto mecánico, con lo que abre la posibilidad de evaluar directamente las características mecánicas del hueso cortical *in vivo*^{84,85}.

Osteoprobe^{®86} es un dispositivo portátil y manual para realizar la técnica de microindentación por impacto (Figura 3). El dispositivo expresa el resultado de resistencia ósea como un índice de resistencia del material óseo (BMSi, *Bone Material Strength index*), que representa la relación entre la distancia que penetra la aguja-sonda en el hueso (cara anterior tibial) y la distancia que penetra en un estándar de referencia (molde de metilmetacrilato). La tolerancia y aceptación son excelentes por parte de los pacientes, y la tasa de complicaciones es mínima, lo que permite una exploración iterativa⁸⁷.

Estudios recientes indican que la IMI evalúa las propiedades del material óseo subperióstico, pero todavía se desconoce exactamente qué propiedades relacionadas con la calidad ósea está midiendo. El contenido mineral local, la nanoporosidad y el contenido de piridolina a nivel subperiosteal en la biopsia ósea transiliaca están relacionados con los valores de BMSi medidos en la tibia⁸⁸. Se ha observado también que parámetros relacionados con la calidad del contenido de la matriz orgánica (*ratio mineral to matrix*) están fuertemente asociados con el BMSi ($r = 0,735$; $p = 0,0063$)⁸⁹.

En un estudio donde se comparaba el comportamiento de BMSi en pacientes con y sin fractura (función renal normal), se observó que los valores de BMSi eran inferiores en los pacientes con fractura por fragilidad en comparación con los pacientes sin fractura, a pesar de presentar una DMO similar. La IMI podría ser de utilidad especialmente en OP secundaria (como la ERC) y trastornos óseos metabólicos donde la DMO no es el único determinante de la resistencia ósea. Así, estudios previos han evaluado la técnica de microindentación en pacientes con DM⁹⁰, hipertiroidismo e hipotiroidismo^{91,92}, acromegalia⁹³, virus de la inmunodeficiencia humana, gammapatía



Figura 3. Microindentador de mano (Osteoprobe®).



Fuente: autora.

monoclonal de significado incierto y ERC. Pérez-Sáez *et al.* publicaron previamente un estudio transversal con el objetivo de caracterizar la salud ósea, a través de DMO, TBS e IMI, en pacientes con enfermedad renal terminal que iban a ser sometidos a trasplante renal comparados con población sana. Los pacientes con enfermedad renal terminal presentaron menor masa ósea, peor índice trabecular óseo y menor índice de resistencia medida por microindentación⁹⁴. Han realizado estudios también en trasplante renal para evaluar el impacto de los corticoides en la resistencia ósea medido a través de IMI⁹⁵.

Conclusión

La OP es un estado de fragilidad ósea que implica una reducción de la resistencia ósea a sufrir una

fractura tras un trauma. La resistencia, especialmente en la ERC, viene determinada no solo por la cantidad, sino también por la calidad ósea deteriorada por la propia uremia, ODR y/o acidosis metabólica, entre otros factores. La elevada incidencia de fracturas y su impacto en la morbimortalidad nos impulsa a mejorar la valoración del riesgo de fractura en la ERC.

Más allá de la DEXA para la medición de la DMO, otras técnicas como el TBS, la HR-pQCT, la biopsia ósea o la IMI podrían complementar la valoración global e individualizada del riesgo de fractura en el paciente renal. Asimismo, el conocimiento de los factores de riesgo clínicos tradicionales y no tradicionales en la OP urémica, es fundamental para la prevención de fracturas, especialmente en el paciente en diálisis o trasplantado renal.



Puntos clave

- La resistencia ósea no solo depende de la cantidad (DMO), sino también de la calidad ósea (microarquitectura y propiedades mecánicas del hueso).
- La OP del paciente con ERC viene determinada por factores clásicos como la edad, el sexo o la malnutrición, pero también por los factores intrínsecos específicos de la ERC (ODR, uremia, acidosis metabólica e inflamación).
- El *gold standard* para medir la cantidad ósea (DMO) es la DEXA, cuyas principales ventajas son su accesibilidad y la buena correlación con fracturas. El principal inconveniente es que no mide adecuadamente la calidad ósea.
- La calidad ósea definida por la composición de la matriz, microarquitectura, geometría, mineralización y remodelado óseo, determinarán la elasticidad, la capacidad de reparación y la propagación de *microcracks*, claves para evitar fracturas.
- La biopsia ósea (mide el volumen, la mineralización y el recambio óseo), el HR-pQCT (mide la microarquitectura trabecular, la porosidad cortical y los parámetros volumétricos de masa ósea) y la IMI (mide la resistencia ósea), son algunos de los métodos para evaluar la calidad ósea. Su uso viene limitado por el elevado coste o el carácter invasivo de la técnica (biopsia ósea).
- La estimación completa del riesgo de fractura en el paciente renal debería incluir la valoración integral de la cantidad y la calidad ósea, los factores de riesgo tradicionales (riesgo relativo ≥ 2), así como del riesgo de caídas, entre otros (corticoides, etc.).



Bibliografía

- Moe SM, Nickolas TL. Fractures in Patients with CKD: Time for Action. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(11):1929-31.
- Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2014;85(1):166-73.
- Kooman JP, Kotanko P, Schols AMWJ, Shiels PG, Stenvinkel P. Chronic kidney disease and premature ageing. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(12):732-42.
- Braithwaite RS, Col NF, Wong JB. Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs. *J Am Geriatr Soc*. 2003; 51(3):364-70.
- Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;374(3):254-62.
- Klibanski A, Adams-Campbell L, Bassford T, Blair SN, Boden SD, Dickersin K, et al. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-95.
- Pearce KE. Osteoporosis is a risk factor, not a disease. *BMJ*. 2001;322(7290):862.
- 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 Suppl*. 2009;(113):S1-130.
- Iimori S, Mori Y, Akita W, Kuyama T, Takada S, Asai T, 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(1):345-51.
- Naylor KL, Garg AX, Zou G, Langsetmo L, Leslie WD, Fraser LA, et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):646-53.
- Kazama JJ, Iwasaki Y, Fukagawa M. Uremic osteoporosis. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(5):446-50.
- Malluche HH, Porter DS, Pienkowski D. Evaluating bone quality in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(11):671-80.
- Boudin E, Van Hul W. Mechanisms in endocrinology: Genetics of human bone formation. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177(2):R69-83.
- Nickolas TL, Stein EM, Dworakowski E, Nishiyama KK, Komandah-Kosseh M, Zhang CA, et al. Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res*. 2013;28(8):1811-20.
- Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2006;70(7):1358-66.
- Piraino B, Chen T, Cooperstein L, Segre G, Puschett J. Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. *Clin Nephrol*. 1988;30(2):57-62.
- Brockstedt H, Kassem M, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Age- and sex-related changes in iliac cortical bone mass and remodeling. *Bone*. 1993;14(4):681-91.
- Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999;56(3):1084-93.
- Jørgensen HS, David K, Salam S, Evenepoel P; European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA. Traditional and Non-traditional Risk Factors for Osteoporosis in CKD. *Calcif Tissue Int*. 2021;108(4):496-511.
- Malluche HH, Monier-Faugere MC, Blomquist G, Davenport DL. Two-year cortical and trabecular bone loss in CKD-5D: biochemical and clinical predictors. *Osteoporos Int*. 2018;29(1):125-34.
- Ji M, Yu Q. Primary osteoporosis in postmenopausal women. *Chronic Dis Transl Med*. 2015;1(1):9-13.
- Díaz López JB, Rodríguez Rodríguez A, Ramos B, Caramelo C, Rodríguez García M, Cannata Andía JB. Osteoporosis, estrogens, and bone metabolism. Implications for chronic renal insufficiency. *Nefrología*. 2003;23 Supl 2:78-83.
- Kramer HM, Curhan G, Singh A; HELP Study Group. Hemodialysis and estrogen levels in postmenopausal (HELP) patients: The multicenter HELP study. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(6):1240-6.
- Vellanki K, Hou S. Menopause in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(5):710-9.
- Bover J, Gómez-Alonso C, Casado E, Rodríguez-García M, Lloret MJ, Castro-Alonso C, et al. Manejo de la osteoporosis en el paciente con enfermedad renal crónica (Estudio ERCOS): un desafío en la asistencia nefrológica. *Nefrología*. 31 May 2023. [Online antes de impresión].
- Cheung KL, Stefanick ML, Allison MA, Leblanc ES, Vitolins MZ, Shara N, et al. Menopausal symptoms in women with chronic kidney disease. *Menopause*. 2015;22(9):1006-11.
- Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: is a revision needed? *J Bone Miner Res*. 2011;26(3):441-51.
- Krieger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. *Am J Physiol*. 1992;262(3 Pt 2):F442-8.
- Chotiyarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(8):437-47.
- Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005;20(7):1185-94.



31. Yenckel RH, Ix JH, Shlipak MG, Bauer DC, Rianon NJ, Kritchevsky SB, *et al.* Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(7):1130-6.
32. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom.* 2013;16(4):455-66.
33. Naranjo Hernández A, Díaz del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, *et al.* Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin.* 2019;15(4):188-210.
34. Muxí Á, Torregrosa JV, Fuster D, Peris P, Vidal-Sicart S, Solá O, *et al.* Arteriovenous Fistula Affects Bone Mineral Density Measurements in End-Stage Renal Failure Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(9):1494-9.
35. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, Haarhaus M, Javaid MK, Lafage-Proust MH, *et al.* European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(1):42-59.
36. Bover J, Ureña-Torres P, Torregrosa JV, Rodríguez-García M, Castro-Alonso C, Górriz JL, *et al.* Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD complex (I): Diagnostic considerations. *Nefrología.* 2018;38(5):459-572.
37. Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, Merriman EN, Nicholson GC, Kotowicz MA. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2006;17(9):1404-9.
38. Schuit SCE, Van der Klift M, Weel AEAM, De Laet CEDH, Burger H, Seeman E, *et al.* Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone.* 2004;34(1):195-202.
39. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, *et al.* Bone Mineral Density Thresholds for Pharmacological Intervention to Prevent Fractures. *Arch Intern Med.* 2004;164(10):1108-12.
40. Lu KC, Wu CC, Yen JF, Liu WC. Vascular calcification and renal bone disorders. *Scientific World Journal.* 2014; 2014:637065.
41. Persy V, D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol Med.* 2009;15(9):405-16.
42. Bover J, Górriz JL, Ureña-Torres P, Lloret MJ, Ruiz-García C, DaSilva I, *et al.* Detection of cardiovascular calcifications: Is it a useful tool for nephrologists? *Nefrología.* 2016;36(6): 587-96.
43. Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López JB, Gómez-Alonso C, Cannata-Andía JB. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int.* 2008;19(8):1161-6.
44. Qunibi WY, Nolan CA, Ayus JC. Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease: a century-old phenomenon. *Kidney Int Suppl.* 2002;62(82):S73-80.
45. Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C, Naves-Díaz M, Díaz-López JB, Díaz-Corte C, Cannata-Andía JB, *et al.* Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(1):239-46.
46. Asadipooya K, Abdalbary M, Ahmad Y, Kakani E, Monier-Faugere MC, El-Husseini A. Bone Quality in CKD Patients: Current Concepts and Future Directions - Part I. *Kidney Dis.* 2021;7(4):268-77.
47. Iwasaki Y, Kazama JJ, Yamato H, Shimoda H, Fukagawa M. Accumulated uremic toxins attenuate bone mechanical properties in rats with chronic kidney disease. *Bone.* 2013;57(2):477-83.
48. Malluche HH, Porter DS, Monier-Faugere MC, Mawad H, Pienkowski D. Differences in bone quality in low- and high-turnover renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23(3):525-32.
49. Iwasaki Y, Kazama JJ, Yamato H, Fukagawa M. Changes in chemical composition of cortical bone associated with bone fragility in rat model with chronic kidney disease. *Bone.* 2011;48(6):1260-7.
50. Desmet C, Beguin C, Swine C, Jadoul M; Université Catholique de Louvain Collaborative Group. Falls in hemodialysis patients: prospective study of incidence, risk factors, and complications. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(1):148-53.
51. Trombetti A, Stoermann C, Chevalley T, Van Rietbergen B, Herrmann FR, Martin PY, *et al.* Alterations of bone microstructure and strength in end-stage renal failure. *Osteoporos Int.* 2013;24(5):1721-32.
52. Bacchetta J, Boutroy S, Vilayphiou N, Juillard L, Guebre-Egziabher F, Rognant N, *et al.* Early impairment of trabecular microarchitecture assessed with HR-pQCT in patients with stage II-IV chronic kidney disease. *J Bone Miner Res.* 2010;25(4):849-57.
53. Wang Z, Norman TL. Microdamage of human cortical bone: Incidence and morphology in long bones. *Bone.* 1997;20(4):375-9.
54. Haarhaus M, Evenepoel P; European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup; Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). Differentiating the causes of adynamic bone in advanced chronic kidney disease informs osteoporosis treatment. *Kidney Int.* 2021;100(3):546-58.
55. Almeida Araújo SMH, Ambrosoni P, Santos Lobão RR, Caorsi H, Moysés RMA, Carvalho Barreto F, *et al.* The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: An overview. *Kidney Int.* 2003;63(85):S54-6.
56. González-Parra E, Bover J, Herrero J, Sánchez E, Molina P, Martín-Malo A, *et al.* Control of phosphorus and preven-



- tion of fractures in the kidney patient. *Nefrologia*. 2021; 41(1):7-14.
57. Ferreira JC, Ferrari GO, Neves KR, Cavallari RT, Dominguez WV, Dos Reis LM, *et al*. Effects of dietary phosphate on adynamic bone disease in rats with chronic kidney disease—role of sclerostin? *PLoS One*. 2013;8(11):e79721.
 58. Bhadada SK, Rao SD. Role of Phosphate in Biomineralization. *Calcif Tissue Int*. 2021;108(1):32-40.
 59. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(5):1281-7.
 60. Hanudel MR, Froch L, Gales B, Jüppner H, Salusky IB. Fractures and Osteomalacia in a Patient Treated With Frequent Home Hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2017;70(3):445-8.
 61. Ambrus C, Almasi C, Berta K, Deak G, Marton A, Molnar MZ, *et al*. Vitamin D insufficiency and bone fractures in patients on maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol*. 2011;43(2):475-82.
 62. Torregrosa JV, Bover J, Rodríguez Portillo M, González Parra E, Dolores Arenas M, Caravaca F, *et al*. Recommendations of the Spanish Society of Nephrology for the management of mineral and bone metabolism disorders in patients with chronic kidney disease: 2021 (SEN-MM). *Nefrologia*. 2023;43 Supl 1:1-36.
 63. Steenkamp R, Rao A, Fraser S. UK Renal Registry 18th Annual Report (December 2015) Chapter 5: Survival and Causes of Death in UK Adult Patients on Renal Replacement Therapy in 2014: National and Centre-specific Analyses. *Nephron*. 2016;132 Supl 1(1):111-44.
 64. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz A V, Ferrari SL, *et al*. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(4):208-19.
 65. Evenepoel P, Claes K, Cavalier E, Meijers B, Stenvinkel P, Behets G, *et al*. A distinct bone phenotype in ADPKD patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2019; 95(2):412-9.
 66. Xiao ZS, Quarles LD. Role of the polycystin-primary cilia complex in bone development and mechanosensing. *Ann NY Acad Sci*. 2010;1192(1):410-21.
 67. Li EK, Tam LS, Griffith JF, Zhu TY, Li TK, Li M, *et al*. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in Chinese women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(8):1646-52.
 68. Bultink IEM. Bone Disease in Connective Tissue Disease/Systemic Lupus Erythematosus. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(5):575-91.
 69. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, *et al*. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006;69(11):1945-53.
 70. Ferreira AC, Cohen-Solal M, D'Haese PC, Ferreira A; European Renal Osteodystrophy (EUROD), an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA. The Role of Bone Biopsy in the Management of CKD-MBD. *Calcif Tissue Int*. 2021;108(4):528-38.
 71. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(1):1-59.
 72. Carbonara CEM, Reis LMD, Quadros KRDS, Roza NAV, Sano R, Carvalho AB, *et al*. Renal osteodystrophy and clinical outcomes: data from the Brazilian Registry of Bone Biopsies - REBRABO. *J Bras Nefrol*. 2020;42(2):138-46.
 73. Torres PAU, Cohen-Solal M. Evaluation of fracture risk in chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2017;30(5):653-61.
 74. Novel-Catin E, Pelletier S, Fouque D, Roux JP, Chapurlat R, D'Haese P, *et al*. Quantitative histomorphometric analysis of halved iliac crest bone biopsies yield comparable ROD diagnosis as full 7.5mm wide samples. *Bone*. 2020;138:115460.
 75. Evenepoel P, Behets GJS, Laurent MR, D'Haese PC. Update on the role of bone biopsy in the management of patients with CKD-MBD. *J Nephrol*. 2017;30(5):645-52.
 76. Fuggle NR, Curtis EM, Ward KA, Harvey NC, Dennison EM, Cooper C. Fracture prediction, imaging and screening in osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(9):535-47.
 77. Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, Fraser LA, Jamal SA, Cadarette SM, *et al*. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014;86(4):810-8.
 78. Rampersad C, Whitlock RH, Leslie WD, Rigatto C, Komenda P, Bohm C, *et al*. Trabecular bone score in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos Int*. 2020;31(10):1905-12.
 79. Naylor KL, Lix LM, Hans D, Garg AX, Rush DN, Hodsmann AB, *et al*. Trabecular bone score in kidney transplant recipients. *Osteoporos Int*. 2016;27(3):1115-21.
 80. Yun HJ, Ryoo SR, Kim JE, Choi YJ, Park I, Shin GT, *et al*. Trabecular bone score may indicate chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) phenotypes in hemodialysis patients: a prospective observational study. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):299.
 81. Haarhaus M, Aaltonen L, Cejka D, Cozzolino M, De Jong RT, D'Haese P, *et al*. Management of fracture risk in CKD-traditional and novel approaches. *Clin Kidney J*. 2022;16(3):456-72.
 82. Jamal SA, Gilbert J, Gordon C, Bauer DC. Cortical pQCT measures are associated with fractures in dialysis patients. *J Bone Miner Res*. 2006;21(4):543-8.
 83. Bielez B, Patsch JM, Fischer L, Bojic M, Winnicki W, Weber M, *et al*. Cortical porosity not superior to conventional densitometry in identifying hemodialysis patients with fragility fracture. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171873.



84. Herrera S, Díez-Pérez A. Clinical experience with microindentation in vivo in humans. *Bone*. 2017;95:175-82.
85. Rufus-Membere P, Holloway-Kew KL, Díez-Pérez A, Appelman-Dijkstra NM, Bouxsein ML, Eriksen EF, et al. Reference Intervals for Bone Impact Microindentation in Healthy Adults: A Multi-Centre International Study. *Calcif Tissue Int*. 2023;112(3):338-49.
86. Díez-Pérez A, Bouxsein ML, Eriksen EF, Khosla S, Nyman JS, Papapoulos S, et al. Technical note: Recommendations for a standard procedure to assess cortical bone at the tissue-level in vivo using impact microindentation. *Bone Rep*. 2016;5:181-5.
87. Rufus-Membere P, Holloway-Kew KL, Díez-Pérez A, Kotowicz MA, Pasco JA. Feasibility and tolerability of bone impact microindentation testing: a cross-sectional, population-based study in Australia. *BMJ Open*. 2018;8(12):e023959.
88. Rokidi S, Paschalis EP, Klaushofer K, Vennin S, Desyatova A, Turner JA, et al. Organic matrix quality discriminates between age- and BMD-matched fracturing versus non-fracturing post-menopausal women: A pilot study. *Bone*. 2019;127:207-14.
89. Rokidi S, Bravenboer N, Gamsjaeger S, Misof B, Blouin S, Chavassieux P, et al. Impact microindentation assesses subperiosteal bone material properties in humans. *Bone*. 2020;131:115110.
90. Farr JN, Drake MT, Amin S, Melton LJ, McCready LK, Khosla S. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res*. 2014;29(4):787-95.
91. Starr JR, Tabacco G, Majeed R, Omeragic B, Bandeira L, Rubin MR. PTH and bone material strength in hypoparathyroidism as measured by impact microindentation. *Osteoporos Int*. 2020;31(2):327-33.
92. Schoeb M, Winter EM, Sleddering MA, Lips MA, Schepers A, Snel M, et al. Bone Material Strength Index as Measured by Impact Microindentation is Low in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(7):E2527-34.
93. Malgo F, Hamdy NAT, Rabelink TJ, Kroon HM, Claessen KMJA, Pereira AM, et al. Bone material strength index as measured by impact microindentation is altered in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(3):339-47.
94. Pérez-Sáez MJ, Herrera S, Prieto-Alhambra D, Vilaplana L, Nogués X, Vera M, et al. Bone density, microarchitecture, and material strength in chronic kidney disease patients at the time of kidney transplantation. *Osteoporos Int*. 2017;28(9):2723-7.
95. Pérez-Sáez MJ, Herrera S, Prieto-Alhambra D, Vilaplana L, Nogués X, Vera M, et al. Maintenance low dose systemic glucocorticoids have limited impact on bone strength and mineral density among incident renal allograft recipients: A pilot prospective cohort study. *Bone*. 2018;116:290-4.



©Sanofi y los autores

Edita: Esmon Publicidad, S.A.

Balmes 209, 3º 2ª. 08006 Barcelona

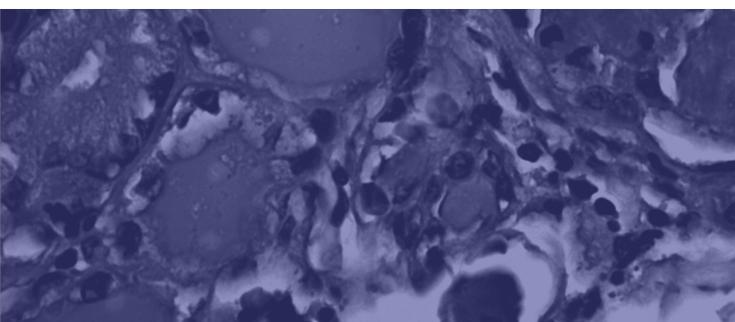
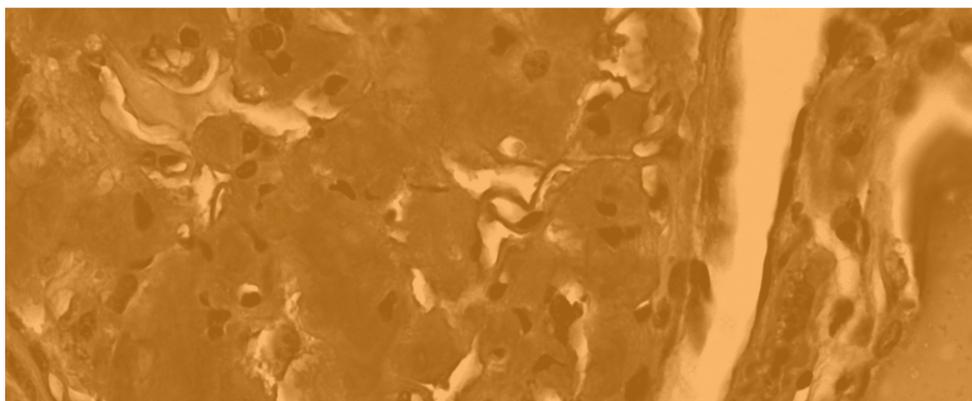
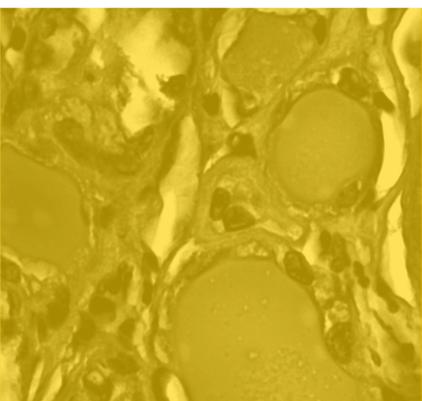
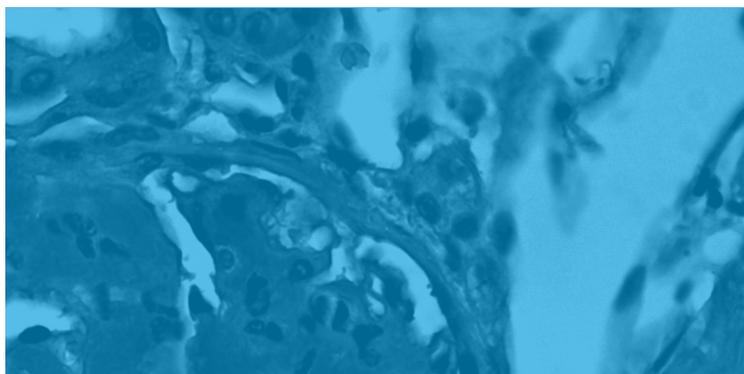
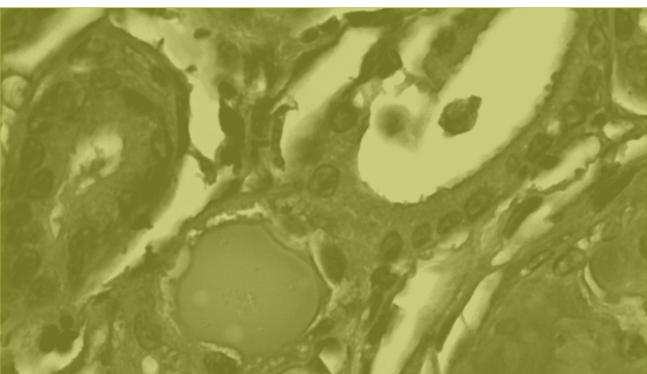
esmon@esmon.es

ISBN

Ninguna parte de esta obra, incluido el diseño de la cubierta, puede reproducirse, almacenarse o transmitirse de ninguna forma, ni por ningún medio, sea éste electrónico, químico, mecánico, óptico, de grabación o de fotocopia, sin la previa autorización escrita por parte del titular del copyright.

Actualidad Renal en Metabolismo Óseo Mineral no es responsable de las opiniones o juicios de valor expresados por los autores en esta monografía.

MOM



MAT-ES-2400317-V.1-1-Marzo 2024