

Marcadores óseos en la insuficiencia renal crónica en hemodiálisis: un enfoque integral

Bone markers in chronic kidney failure on hemodialysis: a comprehensive approach

Mariano Forrester, Fernando Lombi, Romina Iriarte, Mauro Lampo, Matias Monkowski, Hernán Trimarchi

RESUMEN

El uso de marcadores de recambio óseo en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) para evaluar y manejar la osteoporosis es complicado debido a que muchos de estos marcadores, como el propéptido N-terminal del procolágeno tipo I y el telopéptido de enlace cruzado C-terminal del colágeno tipo I, son excretados por los riñones. Esto limita su utilidad en este contexto. Sin embargo, la fosfatasa alcalina específica del hueso (FAEH) ha mostrado ser útil, ya que no se ve afectada significativamente por la función renal y se asocia con la mortalidad y el riesgo de fracturas. Cuando se combina con la hormona paratiroidea, FAEH puede correlacionar bien con la histomorfometría de la biopsia ósea, especialmente para predecir la enfermedad ósea adinámica. La fosfatasa ácida resistente al tartrato 5b (TRACP 5b) es otro marcador prometedor en desarrollo para la evaluación de la resorción ósea. Además, nuevos marcadores como el FGF23, la esclerostina y la activina A están siendo investigados. La biopsia ósea sigue siendo el estándar de oro, pero su uso está limitado por el costo y la disponibilidad. Se necesitan más esfuerzos para desarrollar y estandarizar marcadores de recambio óseo no afectados por la función renal y para definir puntos finales de fractura y calcificación vascular.

Palabras clave: recambio óseo, enfermedad renal crónica, fosfatasa alcalina, biopsia ósea.

ABSTRACT

The use of bone turnover markers in patients with chronic kidney disease (CKD) to evaluate and manage osteoporosis is complicated because many of these markers, such as the N-terminal propeptide of procollagen type I and the cross-linked telopeptide C-terminal type I collagen, are excreted by the kidneys. This limits its usefulness in this context. However, bone-specific alkaline phosphatase (BSAP) has been shown to be useful, as it is not significantly affected by renal function and is associated with mortality and fracture risk. When combined with parathyroid hormone, BSAP can correlate well with bone biopsy histomorphometry, especially to predict adynamic bone disease. Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP 5b) is another promising marker in development for the assessment of bone resorption. Furthermore, new markers such as FGF23, sclerostin and activin A are being investigated. Bone biopsy remains the gold standard, but its use is limited by cost and availability. More efforts are needed to develop and standardize markers of bone turnover not affected by renal function and to define end points of fracture and vascular calcification.

Keywords: bone turnover, chronic kidney disease, alkaline phosphatase, bone biopsy.

Fronteras en Medicina 2024;19(2):97-101. <https://DOI.org/10.31954/RFEM/202402/0097-0101>

INTRODUCCIÓN

El estándar de oro para la evaluación del recambio óseo es la medición de la tasa de formación ósea en una muestra de biopsia ósea de la cresta ilíaca. Esto está limitado por el costo, la invasividad y la disponibilidad de experiencia local. Los marcadores plasmáticos de recambio óseo (MRO) fueron desarrollados en pacientes con osteoporosis para la predicción del riesgo de fracturas, la evaluación del cumplimiento del tratamiento y la eficacia antifractura, así como el monitoreo del descanso del medicamento bisfosfonato^{1,2}. Estos marcadores

tienen utilidades adicionales en el trastorno óseo mineral asociado a la ERC, una condición con una mayor prevalencia de enfermedad ósea adinámica altamente prevalente en los pacientes en diálisis, donde el uso de agentes antirresortivos estaría contraindicado y podría conducir a más fracturas. Por lo tanto, es de suma importancia en el manejo de pacientes con ERC distinguir entre estados de recambio óseo alto y bajo y tener la capacidad de monitorear periódicamente el estado del recambio para ajustar la terapia. Además de las fracturas por fragilidad, los MRO se han asociado con rigidez arterial y podrían ayudar a predecir la calcificación vascular, que es la principal causa de mortalidad en estos pacientes (**Figura 1**)³⁻⁵.

Dos MRO fueron señalados para estandarización por el *International Osteoporosis Foundation* (IOF) y la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC): el propéptido N-terminal del procolágeno tipo I (P1NP) y el telopéptido de enlace cruzado C-terminal del colágeno tipo I (CTX) (β -CrossLaps) se excreta por vía renal y se acumula en pacientes con ERC. P1NP es metabolizado

I. Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires

Correspondencia: Mariano Forrester. Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Perdriel 74, C1280AEB CABA, Argentina. Tel.: +54 11 4309 6400, mforrester@hbritanico.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 23/03/2024 | Aceptado: 14/05/2024

Complicaciones de la Enfermedad Renal Crónica

Autores: Samin Dolatabadi, Brooke Fallis
 Revisado por: Jessica Krahn, Meena Assad,
 Yan Yu* Juliya Hemmett*
 Traducción: Paloma Arteaga Juarez, María
 Rosario Talavera*
 * MD al momento de publicación

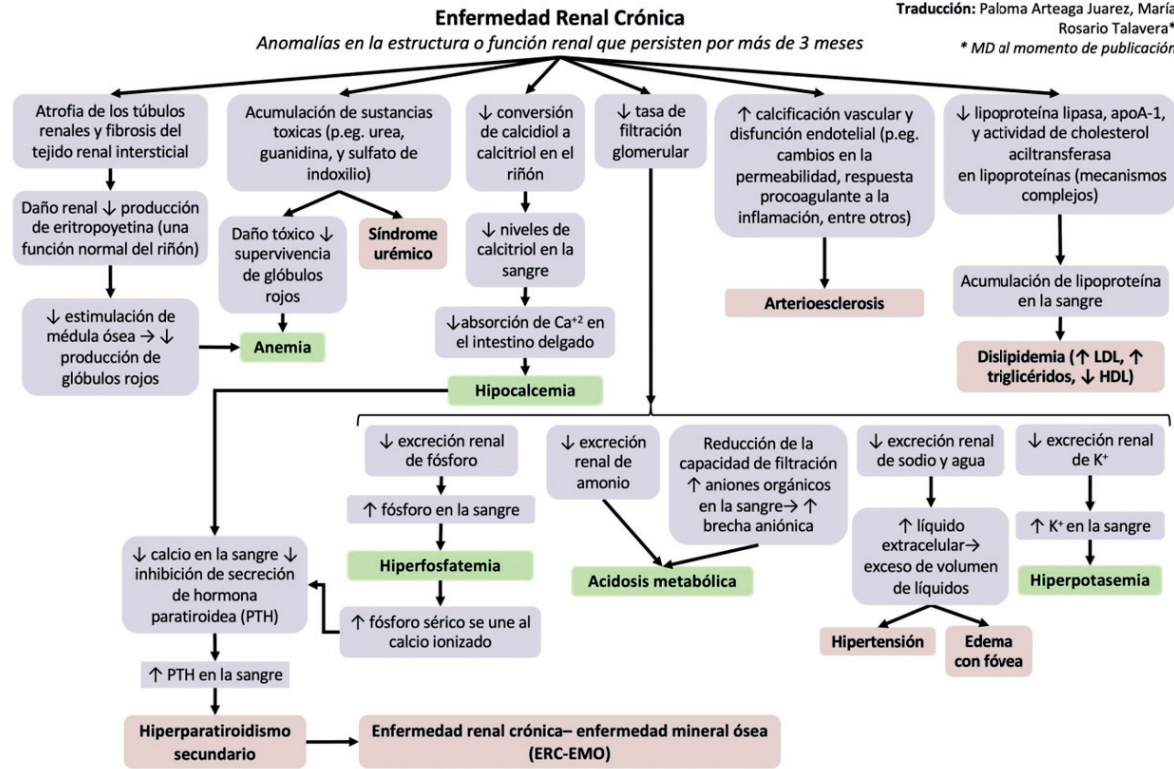


Figura 1. Complicaciones de la enfermedad renal crónica.

por el hígado; sin embargo, los fragmentos se acumulan en la ERC y, por lo tanto, el ensayo de P1NP intacto (IDS-iSYS) se ve menos afectado que el ensayo total de P1NP (Roche)⁶.

Otros marcadores no afectados en la ERC incluyen la fosfatasa alcalina específica del hueso (FAEH) y la fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP) 5b. Tanto FAEH como fosfatasa alcalina total (FAT) tienen una buena correlación con la tasa de formación ósea. (Tabla 1). Los niveles altos de hormona paratiroidea (PTH), FAT total y FAEH se asocian con un aumento de la mortalidad y la tasa de fracturas. La disminución del recambio óseo está vinculada a la calcificación vascular y también se asocia con la mortalidad. El pirofosfato inhibe la calcificación vascular mientras que la FAT aumenta la degradación del pirofosfato y por lo tanto podría ser un objetivo terapéutico importante. La disminución del recambio óseo puede desarrollarse con el sobretratamiento de dosis excesivas o una duración prolongada de agentes antirresortivos; esto plantea una preocupación con respecto al riesgo vascular en pacientes con ERC⁷⁻¹⁰.

Las guías KDIGO de 2009 recomendaron monitorear los niveles séricos de calcio, fósforo, PTH y FAT a partir de la etapa 3 de la ERC (1C), y en las etapas 4-5D de la ERC que se midiera la FAT cada 12 meses, o con

más frecuencia en presencia de PTH elevada (no clasificada). En pacientes con ERC 3-5D, las guías sugirieron que la medición de la PTH sérica o FAEH podría usarse para evaluar la enfermedad ósea, porque valores marcadamente altos o bajos predicen el recambio óseo subyacente (2B). Sin embargo, en pacientes con ERC 3-5D, no se sugirió la medición de rutina de los marcadores de recambio óseo derivados del colágeno de síntesis (como P1CP) y de descomposición (como CTX, piridinolina o deoxipiridinolina) (2C)¹¹.

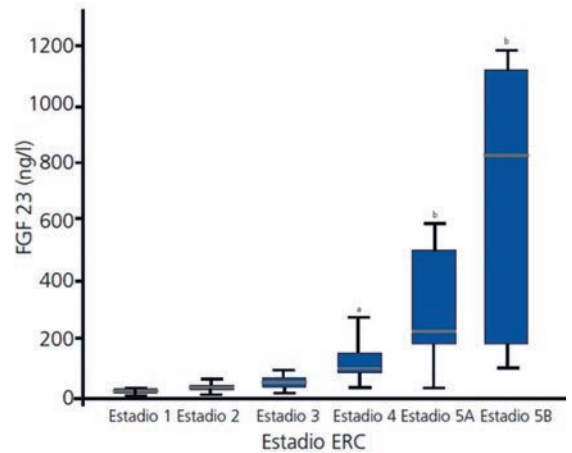
En la actualización de la práctica clínica KDIGO de 2016, no se sugirió ningún cambio en la medición de los marcadores de recambio óseo. Sin embargo, la biopsia ósea ahora se recomienda solo si el resultado afectará las decisiones de tratamiento y no se sugiere para todos los sujetos con trastorno óseo mineral asociado a la ERC antes de comenzar el tratamiento con bisfosfonatos. Por lo tanto, los MRO serán de suma importancia para excluir la enfermedad ósea adinámica antes del tratamiento antirresortivo y para evitar su desarrollo durante el tratamiento. La duración óptima de la terapia para sujetos con trastorno óseo mineral asociado a la ERC es desconocida y requiere más estudios^{12,13}.

El calcio, el fósforo y la PTH se prueban rutinariamente en pacientes con ERC para titulación de calcitriol, terapia con quelantes de fosfato y para monitorear la

Tabla 1. Marcadores bioquímicos de remodelación ósea.

Marcador	Abreviatura
Formación	
Fosfatasa alcalina ósea	FAD
Osteocalcina	OC
Propéptido carboterminal del procolágeno tipo I	PICP
Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I	PINP
Resorción	
Piridinolina y desoxipiridinolina	Pyr y Dpyr
Telopéptido carboterminal del colágeno tipo I con puentes de piridinolina	ICTP
Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I con puentes de piridinolina	NTX
Telopéptido carboterminal de la cadena alfa I del colágeno tipo I	CTX

progresión del hiperparatiroidismo secundario a terciario. La FAT total es una prueba enzimática económica, que como parte del panel hepático se realiza con frecuencia en pacientes con ERC. Mientras que la FAT circulante consiste principalmente en isoformas hepáticas y óseas, la variación biológica interindividual de la FAT es grande, del orden del 20%. Por lo tanto, una FAEH alta todavía puede resultar en un resultado de FAT total que se encuentra dentro del amplio rango normativo de 30-110 UI/l. Por otro lado, una FAT total baja sugiere el trastorno de hipofosfatasa de bajo recambio óseo que conduce a fracturas por estrés. Sin embargo, algunos estudios han encontrado que FAEH es superior en comparación con la FAT total y la PTH en la determinación del recambio óseo. La FAT tiene una vida media más larga (1-2 días) en comparación con la PTH (4 min) y tiene menos fluctuación día a día^{1-7,14}. Estrictamente hablando, la hormona paratiroidea no es un MRO ya que no está involucrada en el proceso de resorción o formación ósea, ni es un producto directo de los mismos. La liberación de PTH está regulada por una baja concentración de calcio que aumenta la actividad osteoclástica y la liberación de calcio de la matriz ósea. La PTH alta (>300 pg/ml) se asocia con un alto recambio óseo y osteítis fibrosa en la biopsia ósea, pero también se ha informado una elevación más leve en la enfermedad ósea adinámica debido a la resistencia a la PTH. Un nivel bajo de PTH (<150 pg/ml) se encuentra más probablemente en la enfermedad ósea adinámica. Las diferentes generaciones de ensayos de PTH, la falta de estandarización entre los fabricantes, la validación inadecuada del rango normativo de los fabricantes y la variación inestable de los resultados debido a la variación de lote a lote agregan complejidad a la implementación de un punto de corte de PTH clínicamente relevante. La combinación de una PTH baja (<150 pg/ml) y una FAEH baja (<27 UI/l) mejoró la especificidad para diagnos-

**Figura 2.** En la enfermedad renal crónica (ERC) existe una correlación inversa entre el estadio de ERC y el FGF23.

ticar enfermedad ósea adinámica en 103 pacientes en diálisis con resultados de biopsia ósea⁷⁻¹⁰. El telopéptido C-terminal (CTX) y otros productos de descomposición del colágeno se excretan por vía renal y, por lo tanto, están elevados en pacientes con ERC. Los resultados elevados no se correlacionan con los hallazgos de la biopsia ósea. A pesar de los valores basales altos, la concentración de CTX disminuye en un 60% después de la inyección de denosumab en la insuficiencia renal; por lo tanto, aún se puede observar un efecto del tratamiento. Sin embargo, el objetivo terapéutico óptimo en estos pacientes sigue siendo desconocido. El CTX es eliminado por diálisis y, por lo tanto, se requiere un muestreo prediálisis para el monitoreo longitudinal¹⁴. La osteocalcina es una proteína no colágena que se encuentra en la matriz ósea y el cartílago. Es un marcador de formación ósea y se elimina por vía renal. La combinación de osteocalcina (<41 ng/l) y FAEH (<23 U/l) mejoró el valor predictivo positivo para diagnosticar enfermedad ósea adinámica en una cohorte de CKD-5 al 77%. La fosfatasa ácida resistente al tartrato 5b es una enzima liberada por los osteoclastos para descomponer la matriz ósea. Por lo tanto, los niveles séricos elevados reflejan una mayor actividad osteoclástica y resorción. Los niveles se correlacionan con PTH y FAT y no se ven afectados por la función renal. Su uso está limitado por la disponibilidad de ensayos automatizados¹⁻³. Para pacientes con ERC, el marcador de formación ósea FAEH tiene la ventaja de la especificidad sobre la FAT total. El ensayo automatizado Ostase está disponible en tres analizadores; tiene una buena capacidad predictiva ya sea usado solo o combinado con PTH para enfermedad ósea adinámica y está asociado con fracturas y mortalidad. Los otros dos marcadores de formación, osteocalcina y PINP intacta, están menos disponibles y tienen datos de validación del rango normativo limitados

en pacientes con ERC. El marcador de resorción ósea TRAP5b es hasta la fecha el único marcador de resorción no afectado por la función renal. Su uso está limitado por la disponibilidad de un ensayo automatizado³.

OTROS MARCADORES

Además de los marcadores óseos clásicos de remodelación y de resorción que nos orientan a determinar la actividad ósea en la ERC, existen otras hormonas que deberíamos tener en cuenta cuando se evalúa el metabolismo mineral. Desde la acción clásica y conocida de la vitamina D y la PTH como otros jugadores de vital importancia como el FGF 23, la esclerostina, la activina A entre otros⁴⁻¹⁰.

El factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) es una hormona fosfatúrica clave en la homeostasis del fósforo. En la enfermedad renal crónica (ERC) (**Figura 2**) la disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) reduce la excreción de fósforo, lo que lleva a hiperfosfatemia. Esta estimula la secreción de FGF23 por los osteocitos, que actúa a nivel renal para aumentar la excreción de fósforo y disminuir la producción de calcitriol (1,25-dihidroxitamina D). Esto contribuye a la hipocalcemia y al hiperparatiroidismo secundario. Con respecto a la mineralización ósea, el FGF23 genera efecto negativo en la formación ósea no solo por su inhibición del calcitriol sino también por una supresión directa de la vía Wnt (canónica), inhibiendo la activación osteoblástica. El aumento de los valores de FGF23 en los pacientes ERC, principalmente en diálisis, se asocia directamente con hipertrofia ventricular izquierda y calcificación vascular, lo que aumenta los eventos cardiovasculares⁴⁻⁶.

La esclerostina, una glucoproteína producida por los osteocitos es un regulador clave de la formación ósea al inhibir la vía de señalización Wnt. En la ERC, la disfunción renal progresiva desencadena una serie de alteraciones en el metabolismo mineral y óseo, que culminan en el trastorno mineral y óseo (TMO) y contribuyen a la alta morbimortalidad cardiovascular en esta población. Los mecanismos de elevación de la esclerostina en la ERC son la hiperfosfatemia, dado que retención de fósforo estimula la secreción de FGF23, que a su vez aumenta la expresión de esclerostina en los osteocitos. La deficiencia de calcitriol aumenta la expresión de esclerostina. La inflamación crónica, común en la ERC, estimula la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α e IL-6, que inducen la expresión de esclerostina^{1,2}.

El impacto de esta hormona en la fisiopatología del metabolismo óseo mineral en la ERC es de suma importancia dado que la esclerostina inhibe la diferenciación y actividad de los osteoblastos, reduciendo la formación ósea y contribuyendo a la osteoporosis y fracturas en pacientes con ERC, también puede afectar la mineraliza-

ción ósea al interferir con la deposición de calcio y fósforo en la matriz ósea. Estudios recientes sugieren que la esclerostina podría estar involucrada en la patogénesis de la calcificación vascular en la ERC, un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular³. La identificación de la esclerostina como un factor clave en la fisiopatología del TMO en la ERC ha abierto nuevas vías terapéuticas. Los anticuerpos monoclonales contra la esclerostina, como el romosozumab, han demostrado eficacia en el aumento de la densidad mineral ósea y la reducción del riesgo de fracturas en pacientes con osteoporosis. Sin embargo, su uso en la ERC aún está en investigación debido a posibles efectos secundarios y a la necesidad de establecer dosis y regímenes de tratamiento adecuados para esta población.

La activina A es una citoquina perteneciente a la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β)⁴⁻¹⁰. Se produce en diversos tejidos, incluyendo el riñón, y desempeña un papel importante en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular, la inflamación y la respuesta inmune. En la ERC, los niveles de activina A se elevan significativamente. La disminución de la TFG en la ERC conduce a una acumulación de activina A en la circulación. La inflamación crónica, común en la ERC, estimula la producción de activina A en diversos tejidos, incluyendo el riñón⁵.

La elevación de la activina A en la ERC tiene diversas consecuencias en el metabolismo mineral y óseo. Inhibe la expresión del receptor de la PTH en los osteoblastos, lo que reduce la respuesta ósea a la PTH y contribuye al desarrollo de enfermedad ósea adinámica. Inhibe la diferenciación y actividad de los osteoblastos, reduciendo la formación ósea y contribuyendo a la osteoporosis y fracturas en pacientes con ERC. Estimula la diferenciación y actividad de los osteoclastos, aumentando la resorción ósea y contribuyendo a la pérdida de masa ósea. Y promueve la calcificación vascular al inducir la transdiferenciación de las células musculares lisas vasculares en células similares a los osteoblastos.

La identificación de la activina A como un factor clave en la fisiopatología del TMO en la ERC ha abierto nuevas vías terapéuticas. Los inhibidores de la activina A, como el sotatercept, están siendo investigados como posibles tratamientos para el TMO en la ERC^{7,8}.

CONCLUSIÓN

Los estados de recambio óseo alto y bajo están asociados con fracturas y mortalidad en pacientes en diálisis. Se requieren biomarcadores como sustitutos de la biopsia ósea, que es costosa, invasiva y un recurso limitado. Se requiere un monitoreo longitudinal de los pacientes con ERC en bisfosfonatos para evitar la supresión excesiva del recambio óseo y las fracturas por estrés. La FAT total elevada generalmente refleja un alto recambio óseo y puede usarse para monitorear la actividad osteoblástica

ca cuando la función hepática está intacta. La combinación de PTH baja y FGF23 baja mejora el valor predictivo para la enfermedad ósea adinámica. TRAP5b es un marcador potencial de resorción actualmente limitado por la disponibilidad de automatización. La identificación de la esclerostina como un factor clave en la fisiopatología del TMO en la ERC ha abierto nuevas vías terapéuticas. La activina A es un nuevo y prometedor mar-

cador del TMO en la ERC. Su elevación se asocia con diversas alteraciones en el metabolismo mineral y óseo, incluyendo resistencia a la PTH, disminución de la formación ósea, aumento de la resorción ósea y calcificación vascular. La investigación en curso sobre la activina A y su papel en el TMO en la ERC podría conducir al desarrollo de nuevas terapias para mejorar el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Evenepoel P, Meijers B, Viaene L, et al. Sclerostin: A Potential Therapeutic Target in CKD-Mineral and Bone Disorder. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:20-33.
2. Toussaint ND, Brandenburg VM. Sclerostin and the Bone-Vascular Axis in Chronic Kidney Disease. *Curr Osteoporos Rep* 2021;19:298-307.
3. Moorthi RN, Moe SM. Recent advances in the understanding and potential treatment of bone disease in CKD. *Kidney Int* 2022;101:16-30.
4. Isakova T, Gutiérrez OM, Wolf M. A clinical update on the role of FGF23 in CKD. *Kidney Int* 2011;79:1268-76.
5. Kendrick J, Quarles LD. The role of FGF23 in bone and mineral metabolism. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:440-8.
6. Wolf M. Forging forward with novel phosphate-lowering drugs in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2341-51.
7. Smith ER, McMahon LP. The role of activin A in chronic kidney disease and its potential as a therapeutic target. *Kidney Int* 2018;93:796-804.
8. Fang Y, Zhou J, Zhou X, et al. Activin A: A novel player in chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *J Bone Miner Metab* 2019;37:223-32.
9. Olauson H, Lindberg K, Amin R, et al. Increased levels of activin A in chronic kidney disease are associated with decreased bone formation and increased vascular calcification. *Kidney Int* 2012;82:1219-28.
10. Weiskirchen S, Eckes B, Weiskirchen R. Activin A: A key player in tissue repair and fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45:1889-94.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO 2009 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.
12. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:23-57.
13. Martin KJ, González EA. Prevention and control of phosphate retention/hyperphosphatemia in CKD-MBD: what is normal, when to start, and how to treat? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:440-6.
14. Ureña P, Ferreira A, Kung V, et al. Serum pyridinoline as a specific marker of collagen breakdown and bone metabolism in hemodialysis patients. *J Bone Miner Res* 1995;10:932-9.
15. Vasikaran SD, Chubb SAP, Ebeling PR, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011;22:391-420.
16. Biver E, Chopin F, Coiffier G, et al. Bone turnover markers for osteoporotic status assessment? A systematic review of their diagnosis value at baseline in osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2012;79:20-5.