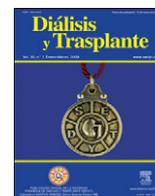




Diálisis y Trasplante

www.elsevier.es/dialis



Revisión

Diagnóstico y tratamiento de las alteraciones oseominerales asociadas a la enfermedad renal crónica

Neus Rodríguez Farré^a, Isabel Jiménez Torrecilla^a, Carlos Méndez Landa^b, Cristina Canal Girol^a, María Jesús Lloret Cora^a, Maitane Del Pozo Echezarreta^a, Joselyn Reyes Bahamonde^a, Nadia Ayaresh Fierro^a, Helena Marco Rusiñol^a, Armando Aguilar Alonso^b, Juan Pablo Baas Cruz^b, María Teresa Olaya Pérez^a, Rosario Montañés Bermúdez^a, Pedro Trinidad Ramos^b, José Aurelio Ballarín Castan^a y Jordi Bover Sanjuán^{a,*}

^a Fundació Puigvert, Universitat Autònoma de Barcelona, Catalunya, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Siglo XXI, México D.F., México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de septiembre de 2009

Aceptado el 11 de enero de 2010

On-line el 19 de abril de 2010

Palabras clave:

Enfermedad renal crónica
Alteraciones oseominerales asociadas a la enfermedad renal crónica
Calcimiméticos
Paricalcitol
Sevelamer
Lantano
Calcificaciones vasculares

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) se asocia a un incremento de la morbimortalidad. En la actualidad, a los factores de riesgo tradicionales se han unido otros no tradicionales, como las alteraciones del metabolismo mineral, como posible factor contribuyente a dicho aumento desproporcionado de mortalidad.

Estas alteraciones oseominerales asociadas a la ERC han sido definidas con la presencia de uno o más de los siguientes factores: 1) alteraciones bioquímicas (calcio, fósforo, parathormona y/o vitamina D); 2) presencia de anomalías en la biopsia ósea, y/o 3) calcificaciones vasculares (CV) o en otros tejidos blandos.

En los últimos años se han diseñado nuevas terapias para el control de las alteraciones bioquímicas, entre ellas destacan sevelamer, carbonato de lantano, activadores selectivos del receptor de la vitamina D y los calcimiméticos.

La importancia del sevelamer recae en la atenuación de la progresión de las CV y en la mejoría de la supervivencia en ciertos grupos de pacientes en programa crónico de hemodiálisis. El carbonato de lantano disminuye efectivamente los niveles séricos de fósforo, pero debido a su corta experiencia, los resultados a largo plazo aún son poco conocidos. No obstante, existen datos preliminares retrospectivos sobre beneficios de supervivencia con su uso.

Los activadores selectivos del receptor de la vitamina D, como el paricalcitol, poseen efectos diferenciales sobre las CV respecto al calcitriol, y se asocian también a un aumento de la supervivencia de los pacientes con ERC. Los calcimiméticos son muy útiles para alcanzar los propósitos de las guías de práctica clínica y sus resultados a largo plazo se están evaluando en varios estudios prospectivos pendientes de finalizar.

De hecho, resulta importante considerar que el tratamiento de las alteraciones oseominerales asociadas a la ERC debería ser evaluado idealmente mediante estudios prospectivos con los distintos fármacos antedichos, y es posible que la combinación de varios fármacos para el tratamiento de dicha entidad pueda ser superior a la monoterapia.

© 2009 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Diagnosis and treatment of chronic kidney disease-bone mineral disorder

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is associated with increased morbidity and mortality. In addition to traditional cardiovascular risk factors, other non-traditional factors have been described in this population. Thus, several mineral metabolism disturbances seem to contribute to the disproportionately high mortality rate.

Chronic kidney disease-bone mineral disorder (CKD-MBD) has recently been defined as a systemic entity manifested by either one or a combination of the following factors: 1) biochemical abnormalities (calcium, phosphorus, parathormone and/or vitamin D metabolism), 2) abnormalities in bone biopsy; and/or 3) vascular or other soft tissue calcifications.

In recent years, new therapies have been designed to control this entity, such as sevelamer, lanthanum carbonate, selective activators of vitamin D receptor and calcimimetics. The importance of sevelamer lies in its ability to attenuate progression of vascular calcifications and improve survival, described at least in

Keywords:

Chronic kidney disease
Chronic kidney disease-bone mineral disorder
Calcimimetics
Paricalcitol
Sevelamer
Lanthanum
Vascular calcifications

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jbover@fundacio-puigvert.es (J. Bover Sanjuán).

certain groups of patients undergoing hemodialysis. Lanthanum carbonate effectively reduces serum phosphorus levels but because this drug was recently introduced, long-term outcomes are still not completely known. Nevertheless, preliminary retrospective data indicate survival benefits associated with its use.

Selective activators of vitamin D receptor, such as paricalcitol, affect vascular calcifications differently from calcitriol, and have also been associated with increased survival in patients with CKD. Calcimimetics are highly useful for achieving the traditional goals of treatment guidelines and their long-term results are currently being evaluated in several ongoing prospective studies. Thus, although the various treatments of CKD-MBD should ideally be evaluated prospectively, the combination of several drugs can reasonably be considered to be superior to monotherapy.

© 2009 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La medición precoz del filtrado glomerular en los estudios realizados a la población general está fuertemente recomendada, especialmente en determinados grupos de riesgo, que incluyen actualmente a los pacientes con patología vascular^{1,2}. Varios estudios epidemiológicos han demostrado que la enfermedad renal crónica (ERC), incluso en etapas más precoces, se asocia a mayor riesgo de mortalidad, principalmente a expensas de la afectación cardiovascular de dichos pacientes. A pesar de la alta prevalencia de factores clásicos de riesgo cardiovascular en pacientes con ERC (hipertensión arterial, diabetes mellitus, etc.), otros factores de riesgo *no tradicionales*, entre los cuales destacan las alteraciones oseominales asociadas a la ERC (AOM-ERC), parecen contribuir al aumento inesperado de la tasa de muerte cardiovascular en dicha población³ (tabla 1).

En este artículo revisaremos los diferentes procedimientos diagnósticos de las AOM-ERC y aquellos factores que pueden tener influencia en el uso de las distintas terapias específicas que se consideran.

De la osteodistrofia renal a las alteraciones oseominales asociadas a la enfermedad renal crónica

Las guías *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* recientemente han sugerido una modificación en el sistema de clasificación y en la definición de la patología ósea asociada a la ERC^{4,5}, ya que el término *osteodistrofia renal* pasa a usarse sólo para la descripción de las alteraciones morfológicas óseas que tienen lugar en la ERC^{4,5}. Ello requiere de la práctica de una biopsia ósea que en clínica es ahora infrecuente. Por dicho motivo, el término *osteodistrofia renal* debería ser usado únicamente para la definición de la patología ósea asociada a la ERC, quedando incluida como un simple componente más dentro del nuevo síndrome definido como AOM-ERC. Las AOM-ERC representan pues una afectación sistémica definida por la presencia de uno o varios de los siguientes factores: 1) anomalías en los niveles séricos de calcio (Ca), fósforo (P), parathormona (PTH) o del metabolismo de la vitamina D; 2) calcificaciones vasculares (CV) o en otros tejidos blandos, y 3) anomalías en el recambio óseo, la mineralización, el volumen, el crecimiento lineal o la amplitud del hueso.

Biopsia renal y el sistema turnover, mineralización y volumen

A pesar de que la biopsia renal no está recomendada generalmente como parte del estudio por realizar en pacientes con AOM-ERC, permanece como herramienta diagnóstica en pacientes seleccionados^{4,5}.

La interpretación histológica entraña ciertas dificultades; con la finalidad de minimizarlas, se ha diseñado el sistema turnover, mineralización y volumen basado en estos tres parámetros histológicos principales.

Alteraciones analíticas y biomarcadores de la alteración oseominal asociada a la enfermedad renal crónica

El estudio analítico inicial debe incluir niveles séricos de PTH, Ca iónico o Ca corregido, P, fosfatasa alcalina y bicarbonato.

Hormona paratiroidea

A pesar de alguna controversia, los niveles circulantes de PTH «intacta» son el mejor marcador del recambio óseo; principalmente debido a que la mayoría de la información clínica y sobre la histomorfometría del hueso se ha hallado a través de estudios realizados con la medición de PTH «intacta». La variabilidad entre dichos estudios es muy amplia⁴⁻⁷, y la especificidad de la PTH es baja, especialmente para valores intermedios⁸. Por todo ello, hay iniciativas nacionales e internacionales que intentan solventar dichos problemas^{5,9}. Los nuevos ensayos que detectan la PTH 1-84 (PTH total o «entera») ya están disponibles y aumentarán progresivamente en aceptación; sin embargo, su uso rutinario todavía no está aceptado^{7,9,10}. Diferentes estudios han demostrado un incremento de la mortalidad en pacientes con niveles alterados de PTH, bien sean altos o bajos^{3,11}; sin embargo, no hay una relación causal directa e inequívoca entre la PTH y las lesiones cardiovasculares, aunque la PTH clásicamente ha estado relacionada con diversos efectos sistémicos más allá del metabolismo óseo⁴.

Tabla 1

Factores de riesgo no tradicionales asociados a la morbimortalidad en los pacientes con enfermedad renal crónica y/o en terapia renal sustitutiva

Sobrecarga crónica de volumen
Activación del sistema renina-angiotensina y del sistema nervioso simpático
Estrés carbonilo y oxidativo
Alteración del balance óxido nítrico/endotelina
Acumulación de productos avanzados del proceso final de glucosilación
Anemia y estados de hipercoagulabilidad
Disminución del número de las células progenitoras endoteliales
Reducción de los capilares renales y cardíacos
Albuminuria
Presencia de una fístula arteriovenosa
Síndrome de malnutrición-inflamación crónica-ateromatosis
Adipoquinas
Hiperhomocistinemia
Alteraciones del sueño
Menopausia precoz
Nihilismo terapéutico (uso infrecuente de betabloqueantes, estatinas, aspirina)
Derivación tardía al servicio de Nefrología
Biocompatibilidad de las membranas de diálisis
Tratamiento inmunosupresor utilizado en el trasplante renal
<i>P, Ca, producto Ca x P y hormona paratiroidea</i>
<i>Deficiencia o insuficiencia de vitamina D (niveles séricos de 25-OH-vitamina D)</i>
<i>Aumento de la calcificación vascular y valvular</i>
<i>Rigidez arterial</i>
<i>Velocidad de la onda del pulso y presión de pulso</i>

En cursiva las entidades directamente relacionadas con las alteraciones del metabolismo oseominal.

Ca: calcio; P: fósforo.

Calcio y fósforo

Los niveles séricos de Ca y P se asocian a mayor tasa de mortalidad objetivada en varios estudios observacionales^{3,11}. Además, es importante tener en cuenta que la normalidad en los niveles de Ca y P no excluye la presencia de una importante alteración oseomineral.

Otros biomarcadores

Varios biomarcadores han sido analizados en pacientes con ERC, entre ellos destacan la fosfatasa alcalina (total o la específica del hueso), los niveles plasmáticos de bicarbonato y calcidiol (25-OH-vitamina D), el fibroblast growth factor-23, la fetuina-A o la osteoprotegerina. La fosfatasa alcalina, junto con la PTH, podría ser útil en la predicción del recambio óseo e incluso en la predicción de la mortalidad^{5,11,12}.

Algunas sociedades científicas recomiendan la determinación de los niveles de calcidiol^{6,10} desde que estos se han asociado a la supervivencia no solo en pacientes de la población general, sino incluso en pacientes en terapia renal sustitutiva¹³.

La determinación seriada de los niveles plasmáticos de bicarbonato está recomendada; sin embargo, el objetivo terapéutico por alcanzar no es evidente y se sabe que un discreto grado de acidosis se asocia a una mejoría de la supervivencia y quizá a una protección de la CV^{14,15}.

Otros biomarcadores, como el fibroblast growth factor-23, la fetuina-A y la osteoprotegerina, son de utilidad actual sólo para fines de investigación y aún tienen grandes dificultades, no sólo técnicas, para su uso en la práctica clínica.

Técnicas de imagen para el estudio de las calcificaciones

Las técnicas de imagen deberían estar incluidas en la evaluación inicial de las AOM-ERC^{5,10}. El desarrollo de nuevas técnicas de imagen con mayor sensibilidad está extendiendo su uso en la práctica clínica, de tal manera que pueden ejercer una mayor influencia sobre las decisiones terapéuticas.

Radiografías óseas

Las radiografías de las manos, la pelvis y abdominal lateral representan en la actualidad una valiosa y poco costosa herramienta de cribaje para la detección de calcificaciones extraesqueléticas, especialmente las CV y las calcificaciones coronarias¹⁶⁻¹⁸.

La presencia y extensión de las calcificaciones a nivel coronario se puede predecir a partir de la evaluación semicuantitativa de los test radiológicos^{16,17} puesto que existe una correlación positiva entre el incremento del riesgo de mortalidad y la mayor presencia de CV y coronarias¹⁶⁻¹⁸.

Actualmente, la Sociedad Española de Nefrología recomienda la realización de al menos una serie radiográfica (p. ej. radiografías de manos, pelvis y lateral de abdomen) para la evaluación de la presencia de CV en pacientes con ERC⁷.

Densidad mineral ósea

Además de la densitometría clásica que mide la densidad mineral ósea (DMO), ésta puede medirse también mediante tomografía computerizada cuantitativa, técnica útil para la evaluación de la diferenciación de la cortical ósea y el hueso trabecular, pero apenas utilizada. Varios estudios han demostrado que la densitometría a nivel distal del radio predice el riesgo de fractura y se correlaciona con los niveles de PTH¹⁹. Sin embargo, nosotros no recomendamos la medición rutinaria de la DMO,

excepto en trasplantados renales, puesto que la correlación de la DMO con el riesgo de fractura en la población con ERC es inconsistente¹⁹. Además, la densitometría, sin una consideración amplia de la patología ósea subyacente, puede resultar muy engañosa, ya que la alteración de la DMO puede estar causada por entidades «puestas» (p. ej. hiperparatiroidismo y enfermedad ósea adinámica). Además, la práctica rutinaria de densitometrías podría inducir al uso de una inapropiada terapia antiosteoporótica¹⁹.

Detección y cuantificación de las calcificaciones vasculares

Obviamente, la tomografía computerizada y la tomografía por emisión de electrones son exploraciones complementarias más precisas y con mayor sensibilidad para el seguimiento de las CV en comparación con la radiografía simple. Actualmente, su aplicación en la práctica clínica no está justificada, sin embargo, podrían ser una herramienta útil para la monitorización de la progresión de las CV y el asesoramiento posterior sobre las diferentes estrategias terapéuticas por realizar sobre dichas CV²⁰.

Otras técnicas de imagen

La ecocardiografía es una herramienta fácil de usar para la detección de las calcificaciones valvulares²¹. La ecografía carotídea revela la presencia de calcificaciones en la placa ateromatosa y es útil para la medición del grosor de la capa íntima-media. Existe una relación entre el aumento del grosor de la capa íntima-media carotídea, la presencia de calcificaciones carotídeas y el aumento del riesgo de calcificaciones valvulares; la asociación entre calcificaciones valvulares y coronarias también ha sido descrita¹⁷.

Finalmente, la importancia de la medición de la rigidez arterial mediante la velocidad de la onda del pulso o la medición de la presión del pulso está viendo aumentado su reconocimiento²². El aumento de la presión del pulso es un signo indirecto de incremento de rigidez vascular.

La rigidez arterial aumenta a medida que el filtrado glomerular disminuye²³, y no solo se asocia a la CV, sino que también es considerado como factor predictor independiente de mortalidad de cualquier causa y de causa cardiovascular²².

Una revisión de técnicas y tecnología para la evaluación y el seguimiento de las CV fue presentada por Bellasi et al en el Congreso Internacional de Nefrología por Internet 2007 (disponible en: <http://www.cin2007.uninet.edu/en/trabajos/show/30.html>).

Terapias específicas en la alteración oseometabólica asociada a la enfermedad renal crónica

Las investigaciones recientes y los nuevos tratamientos disponibles han contribuido a dar una nueva forma al paradigma del tratamiento de las AOM-ERC más allá del control de la PTH. De acuerdo con muchos grandes estudios retrospectivos, las AOM-ERC se asocian a un gran impacto en la mortalidad y la morbilidad en los pacientes en diálisis^{3,11,19}. Las CV y su progresión no son exclusivas de la ERC y se han relacionado con otros factores, como la edad, el sexo, la diabetes mellitus, entre otras, pero también con el estadio de la enfermedad renal, el tiempo en diálisis así como las anomalías y los tratamientos del metabolismo mineral^{24,25}.

Por tanto, a pesar de que las recomendaciones dadas por diferentes sociedades solo están basadas en gran parte en la opinión de expertos, el efecto de diferentes drogas en los

parámetros de laboratorio, las CV y la supervivencia creemos que puede condicionar la elección de tratamientos específicos.

Control de la hiperfosfatemia

La educación dietética en pacientes con ERC sobre una ingesta sin aditivos industriales con moderada restricción proteica y un cociente P/proteínas reducido permite un control al menos moderado de la hiperfosfatemia con potenciales repercusiones sobre la morbimortalidad de estos pacientes^{26,27}. Sin embargo, los quelantes constituyen una piedra angular del control del P en pacientes con ERC, tal y como hemos revisado recientemente²⁶. Los quelantes de P basados en aluminio y Ca disminuyen los niveles plasmáticos, pero no están exentos de problemas. Incluso el uso de aluminio oral ha sido relacionado con toxicidad^{4,28}.

Las dosis de quelantes de P cálcicos se han relacionado con un riesgo de hipercalcemia, una supresión excesiva de PTH y una progresión de las CV²⁰. El sevelamer se ha estudiado ampliamente y ha demostrado ser efectivo en reducir el P, el Ca x P así como los niveles de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, entre otros efectos pleiotrópicos²⁹. En los estudios Treat to Goal y Renagel in New Dialysis Patients^{21,22} se observó una progresión significativa de las CV en el grupo con quelantes de P cálcicos en comparación con sevelamer. La contribución del efecto proacidificante del sevelamer puede haber jugado un papel preventivo^{15,30}. Es importante considerar que ningún paciente con «score» de Ca inferior a 30 medido por tomografía por emisión de electrones progresó, mientras que los pacientes con un «score» de Ca superior a 30 progresaron en ambos brazos del estudio²¹, aunque de una manera más rápida y mostrando una progresión más severa en los que recibieron quelantes cálcicos. Estos estudios confirman las recomendaciones previas en las cuales los quelantes cálcicos deberían ser evitados, al menos por pacientes con evidencia de calcificaciones severas⁶. Algunos consideramos que no es necesario esperar hasta que aparezcan calcificaciones severas para limitar este grupo de quelantes siempre que consideraciones económicas, como las que habría que tener en algunos países, jugaran sólo un papel relativo. Los quelantes sin Ca o aluminio podrían ser recomendados también como primera línea de tratamiento para pacientes con hipercalcemia y/o PTH baja^{6,8}. Sin embargo, en el estudio CARE 2, Qnibi et al³¹ describieron que no existen diferencias significativas en la progresión de las CV entre los pacientes tratados con acetato de Ca o sevelamer cuando se obtuvo control adecuado del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad con atorvastatina en el grupo de Ca en una población con una gran prevalencia en diabetes. Estos resultados son contradictorios, especialmente considerando que en algunos estudios prospectivos la atorvastatina no atenúa las CV, por lo que existe aún un notable debate acerca de los resultados de estos estudios^{32,33}.

Los efectos del sevelamer en la supervivencia son también controvertidos¹⁸. En pacientes en hemodiálisis no existió diferencia entre todas las causas de mortalidad en el grupo de sevelamer comparado con el grupo de pacientes con quelantes cálcicos en el estudio Dialysis Clinical Outcomes Revisited³⁴ así como tampoco se encontraron diferencias en tres análisis sistemáticos realizados recientemente tras los resultados de dicho estudio³⁵⁻³⁷. Sin embargo, en un subgrupo de pacientes del estudio Dialysis Clinical Outcomes Revisited mayores de 65 años, el sevelamer se asoció a una reducción significativa en todas las causas de mortalidad en aquéllos tratados durante un tiempo superior a los dos años (análisis post-hoc)³⁴. En el estudio Renagel in New Dialysis Patients, los datos sugieren que tienen mayores beneficios en la supervivencia aquellos pacientes tratados con sevelamer²⁰. El análisis multivariado no se ajustó al tratamiento

con vitamina D a pesar de que en algunos estudios los grupos de sevelamer recibieron más vitamina D. Consecuentemente, los beneficios en la supervivencia descritos, así como el coste-beneficio del sevelamer, continúan siendo un enorme tema de controversia²⁹.

Estudios clínicos recientes han descrito que el carbonato de lantano disminuye de manera efectiva los niveles de P, disminuyendo así la incidencia de hipercalcemia significativa sin una excesiva supresión de PTH. El hecho de ser masticable y el bajo número de tabletas por dosis, comparado con el sevelamer, parece que puede mejorar el cumplimiento del tratamiento³⁸. Sin embargo, el impacto en CV y el riesgo cardiovascular no es conocido, aunque existen resultados preliminares que muestran también beneficios en estas variables³⁹.

La combinación de varios quelantes de P puede ser necesaria para mantener los nuevos objetivos de P inferior a 5 mg/dl¹⁰. Nuevas formulaciones y nuevos quelantes del P estarán disponibles próximamente también para su uso no sólo en diálisis, sino también en prediálisis. En este último caso, los desórdenes en el metabolismo óseo mineral pueden influir no solo en la supervivencia, sino también en la progresión de la enfermedad renal³⁰. Independientemente, debemos tener en cuenta que el problema de adherencia al tratamiento es especialmente relevante en los pacientes con ERC y parece afectar de un modo significativo la toma de quelantes⁴⁰.

Control del hiperparatiroidismo secundario y otros efectos

Derivados de la vitamina D y activadores selectivos del receptor de vitamina D

Como se ha comentado antes, los niveles de calcidiol han sido relacionados, entre otros, con beneficios en la supervivencia, tanto en la población general como en pacientes en diálisis^{13,41}. Al igual que otros autores, nosotros hemos observado que la deficiencia de vitamina D es muy común entre los pacientes con ERC^{42,43}. Las formas clásicas de vitamina D, como el calcitriol o el α -calcidiol, han mostrado ser útiles para suprimir la PTH además de mejorar la supervivencia, observándose así en estudios retrospectivos⁴⁴.

Muchos son los efectos pleiotrópicos que han sido atribuidos a la vitamina D para justificar estos efectos beneficiosos⁴⁵. Sin embargo, fundamentalmente el calcitriol causa con frecuencia episodios de hipercalcemia e hiperfosfatemia debido a su estrecho margen terapéutico⁴. Algunos modelos experimentales y algunos casos clínicos, fundamentalmente pediátricos, han mostrado un incremento de la CV con el uso de derivados de vitamina D⁴⁶. Los activadores selectivos de los receptores de la vitamina D (ASRVD), siendo el paricalcitol el más conocido, tienen mayor selectividad para la glándula paratiroides⁴⁵. Con el paricalcitol se ha observado también la inducción de menos CV que las dosis equivalentes de calcitriol o doxercalciferol en estudios experimentales^{45,46}. Además, el paricalcitol endovenoso ha sido asociado a mejoría de la supervivencia de pacientes en hemodiálisis^{47,48}, incluso comparado con calcitriol⁴⁸.

Por otra parte, los derivados de vitamina D y quizá especialmente los ASRVD podrían mejorar la albuminuria y la progresión de la ERC⁴⁹. Además, el paricalcitol parece atenuar el desarrollo de alteraciones del ventrículo izquierdo, principalmente las relacionadas con la presencia de hipertrofia o disfunción diastólica⁵⁰, como ha sido demostrado en modelos experimentales y en algunos estudios preliminares, debiendo ser estos efectos examinados en humanos en ensayos clínicos que se están ahora llevando a cabo (estudios VITAL y PRIMO). Por todo ello, los ASRVD parecen tener un mejor perfil para los pacientes con ERC,

pero a expensas de un coste más elevado con respecto a los compuestos clásicos.

Calcimiméticos

El cinacalcet es un agente calcimimético que permite lograr con mayor frecuencia los objetivos terapéuticos propuestos por las guías K-DOQI, incluso en pacientes que no han logrado un control con la terapia convencional, suprimiendo la secreción de PTH, disminuyendo los niveles de Ca y en algunos pacientes también disminuyendo el P sérico^{51,52}.

Los calcimiméticos son efectivos en diferentes grados de hiperparatiroidismo, pero para lograr las metas de tratamiento sugeridas por las guías K-DOQI se observan mejores resultados si se inicia de modo precoz⁵³. Las náuseas y los vómitos son frecuentes y son dosis dependientes, pero nosotros hemos observado que la administración con la primera comida después de la hemodiálisis puede mejorar en algunos casos dichos síntomas; menos del 3% de los pacientes abandonó el estudio por esta razón⁵³.

La hipocalcemia inferior a 7,5 mg/dl es inusual y los episodios de hipocalcemia son transitorios y raramente asociados a síntomas. Sin embargo, los calcimiméticos son fármacos caros. Debido a la alta probabilidad de alcanzar los objetivos terapéuticos con los calcimiméticos, tanto nosotros como otros investigadores hemos descrito en reportes preliminares que el decremento en la necesidad de quelantes de P de alto coste puede al menos en parte compensar el coste de su adquisición^{54,55}.

En un análisis post hoc de varios estudios prospectivos, el riesgo de paratiroidectomía, fracturas y hospitalizaciones por enfermedad cardiovascular disminuyó significativamente con cinacalcet⁵⁶. Recientemente, se ha demostrado el efecto beneficioso de un calcimimético en la CV y la progresión de daño renal experimental⁵⁷. En estos momentos hay en marcha dos estudios clínicos prospectivos con objetivos finales «duros» en pacientes en diálisis (Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events and A Randomized Vascular Calcification Study to Evaluate the Effects of Cinacalcet), que analizan eventos cardiovasculares y CV. Estos estudios deben ser aplaudidos por aportar importantes recursos para averiguar si un medicamento dedicado inicialmente para el control del hiperparatiroidismo tiene efectos importantes más allá de los puros aspectos bioquímicos.

Combinación de calcimiméticos y derivados de vitamina D

Varios estudios clínicos demuestran la capacidad de los calcimiméticos para disminuir los niveles de PTH y normalizar el producto Ca x P, permitiendo así disminuir la dosis de vitamina D. Considerando que no se sabe si algunos pacientes pueden beneficiarse preferentemente con el uso de calcimiméticos o de ASRVD, existe la posibilidad de utilizar dosis bajas de ambos.

Este tipo de combinaciones de fármacos ha sido extensamente utilizado por los nefrólogos en otras patologías, como la hipertensión o la inmunosupresión en el trasplante renal, potenciándose los efectos beneficiosos de los medicamentos, actuando por diferentes vías y limitando así sus efectos adversos. La lógica de este enfoque clínico es sostenida experimentalmente por el hecho de saber que los calcimiméticos y la vitamina D pueden respectivamente incrementar la expresión del RVD y del receptor del Ca o que algunos calcimiméticos pueden proteger contra efectos potencialmente desfavorables de la vitamina D⁵⁷.

Un beneficio adicional es que el tratamiento del hiperparatiroidismo severo con calcimimético puede requerir del uso de altas dosis, lo cual puede ser menos tolerado y económicamente

Tabla 2

Aspectos terapéuticos que pueden influenciar las calcificaciones vasculares

Calcimiméticos
Bisfosfonatos
Acidosis metabólica
Quimioterapia a largo plazo con EDTA-tetraciclina
Paratiroidectomía
BMP (BMP-7/BMP-2)
Fetuina-A
Quelantes de fósforo
Antagonistas de los canales de calcio
Antagonistas de endotelina (p. ej., bosentan)
Osteoprotegerina y RANKL
Teriparatide (1-34 PTH recombinante humana)
Dosis de vitamina D/activadores selectivos de los receptores de vitamina D
Warfarina/vitamina K
Técnicas de diálisis
Trasplante

BMP: proteína morfogénica ósea; EDTA: ácido etilendiaminotetracético; PTH: parathormona; RANKL: ligando del antirreceptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$.

insostenible, mientras que un régimen combinado con dosis bajas de calcimimético y de vitamina D o ASRVD podría disminuir los efectos secundarios y ser más coste-efectivo.

Otros tratamientos

Los bisfosfonatos así como otros medicamentos han mostrado influir en la progresión de las CV²⁵. La mayoría de esta evidencia es obtenida en estudios experimentales donde ha sido demostrado que las CV (osificaciones, «fosificaciones») son un proceso mediado celularmente y regulado de forma activa, siendo así potencialmente objeto de interferencias médicas, como recientemente se ha descrito con el uso de calcimiméticos⁵⁸. Las terapias que pueden influenciar la CV son descritas en la tabla 2.

Conclusión

Conocer que las anormalidades óseas y minerales tienen un fuerte impacto en la morbilidad y la mortalidad y que las CV están directamente asociadas a complicaciones cardiovasculares en pacientes con ERC subraya la necesidad de una mejor monitorización, una detección temprana y un control de estas alteraciones.

Mientras el coste-beneficio de las nuevas terapias es objeto de intenso debate, varios medicamentos, como sevelamer, lantano, ASRVD y/o calcimiméticos, parecen ofrecer importantes ventajas clínicas sobre las otras terapias con ventanas terapéuticas más limitadas. Dependiendo de los recursos económicos, es posible que los medicamentos más caros deban ser usados preferentemente en pacientes con ciertos patrones bioquímicos o en quienes se hayan documentado CV por diferentes medios. En todo caso, la utilidad diagnóstica y pronóstica de cualquier nuevo planteamiento para la AOM-ERC necesitará ser evaluada en estudios prospectivos futuros incluyendo minuciosos estudios farmacoeconómicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, et al. On behalf of the Spanish Society of Nephrology: Recommendations for the use of

- equations to estimate glomerular filtration rate in adults. *Nefrología*. 2006;26:658–65.
2. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67:2089–100.
 3. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2208–18.
 4. Llach F, Bover J. *Renal osteodystrophies*. En: *The kidney*, Brenner BM (ed). W.B. Saunders Company, 2000. pp. 2103–2186.
 5. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO): Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006;69:1945–53.
 6. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:S1–201.
 7. Lorenzo Sellares V, Torregrosa V. Changes in mineral metabolism in stage 3, 4, and 5 chronic kidney disease (not on dialysis). *Nefrología*. 2008;28:67–78.
 8. Ferreira A, Frazão JM, Monier-Faugere MC, Gil C, Galvao J, Oliveira C, et al., Sevelamer Study Group. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:405–12.
 9. De La Piedra C, Fernández E, González Casaus ML, González Parra E. Different biological functions in PTH molecules. What are we measuring? *Nefrología*. 2008;28:123–8.
 10. Torregrosa JV, Cannata Andía J, Bover J, Caravaca F, Lorenzo V, Martín de Francisco AL, et al. Sociedad Española de Nefrología. SEN Guidelines. Recommendations of the Spanish Society of Nephrology for managing bone-mineral metabolic alterations in chronic renal disease patients. *Nefrología*. 2008;28:1–22.
 11. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;70:771–80.
 12. Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R, Rambod M, Jing J, McAllister CJ, et al. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:2193–203.
 13. Wolf M, Shah A, Gutiérrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;72:1004–13.
 14. Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, Keen ML, Goodkin DA, Saito A, et al. Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2004;44:661–71.
 15. Mendoza FJ, López I, Montes de Oca A, Pérez J, Rodríguez M, Aguilera-Tejero E. Metabolic acidosis inhibits soft tissue calcification in uremic rats. *Kidney Int*. 2008;73:407–14.
 16. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1480–8.
 17. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, Ratti C, Wildman RP, Block GA, et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;70:1623–8.
 18. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:1731–40.
 19. KDIGO. Diagnosis of CKD-MBD: Bone. *Kidney International*. 2009;76:S22–49.
 20. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;71:438–41.
 21. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int*. 2005;68:1815–24.
 22. Guérin AP, Pannier B, Métivier F, Marchais SJ, London GM. Assessment and significance of arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17:635–41.
 23. Kawamoto R, Kohara K, Tabara Y, Miki T. An association between metabolic syndrome and the estimated glomerular filtration rate. *Intern Med*. 2008;47:1399–406.
 24. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002;62:245–52.
 25. Bover J, Canal C, Pérez SG, Bosch RJ, Ballarín JA. Slowing the progression of vascular calcification in chronic kidney disease patients. *European Renal Dis*. 2007;1:18–23.
 26. Bover J, Andrés E, Lloret MJ, Aguilar A, Ballarín J. Dietary and pharmacological control of calcium and phosphate metabolism in dialysis patients. *Blood Purif*. 2009;27:369–86.
 27. Morey B, Walker R, Davenport A. More dietetic time, better outcome? A randomized prospective study investigating the effect of more dietetic time on phosphate control in end-stage kidney failure haemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2008;109:c173–80.
 28. Mohammed I, Hutchison AJ. Oral phosphate binders for the management of serum phosphate levels in dialysis patients. *J Ren Care*. 2009;35:65–70.
 29. Goldsmith DR, Scott LJ, Cvetković RS, Plosker GL. Sevelamer hydrochloride: A review of its use for hyperphosphataemia in patients with end-stage renal disease on haemodialysis. *Drugs*. 2008;68:85–104.
 30. Cozzolino M, Staniforth ME, Liapis H, Finch J, Burke SK, Dusso AS, et al. Sevelamer hydrochloride attenuates kidney and cardiovascular calcifications in long-term experimental uremia. *Kidney Int*. 2003;64:1653–61.
 31. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, He DY, Kessler PD, Díaz-Buxo JA, et al., CARE-2 Investigators. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: The Calcium Acetate Renal Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:952–65.
 32. 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:S1–30.
 33. Floege J. Calcium-containing phosphate binders in dialysis patients with cardiovascular calcifications: Should we CARE-2 avoid them? *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:3050–2.
 34. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;72:1130–7.
 35. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, Lee H, Klarenbach S, Shrive F, et al. Alberta Kidney Disease Network: Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2856–66.
 36. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder CJ, Stripplio GF. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: A systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2009;54:619–37.
 37. Manns B, Stevens L, Miskulin D, Owen Jr WF, Winkelmayr WC, Tonelli M. A systematic review of sevelamer in ESRD and an analysis of its potential economic impact in Canada and the United States. *Kidney Int*. 2004;66:1239–47.
 38. Hutchison AJ. Lanthanum and phosphate: Science, policy, and survival. *Kidney Int*. 2009;75:355–7.
 39. Wilson R, Zhnag P, Pratt R. Análisis de resultados retrospectivos de un estudio comparativo de dos años con carbonato de lantano versus tratamiento estándar. 41 reunión Anual de la Sociedad Americana de Nefrología (ASN). Noviembre 2008 (abstract).
 40. Cleary DJ, Matzke GR, Alexander AC, Joy MS. Medication knowledge and compliance among patients receiving long-term dialysis. *Am J Health Syst Pharm*. 1995;52:1895–900.
 41. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomised double blind controlled trial. *BMJ*. 2003;326:469.
 42. Craver L, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borràs M, Martín ML, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1–5—achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1171–6.
 43. Górriz JL, Bover J, Caravaca F, Barril G, Molinero LM. “OSERCE” multicenter Spanish study: Vitamin D levels in CKD stages 3–5 predialysis. AM de Francisco on behalf of the OSERCE study group. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:vi173.
 44. Marco MP, Craver L, Betriu A, Fibla J, Fernández E. Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms on mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:965–74.
 45. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: A systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int*. 2006;69:33–43.
 46. Cardús A, Panizo S, Parisi E, Fernández E, Valdivielso JM. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res*. 2007;22:860–6.
 47. Shinaberger CS, Kopple JD, Kovesdy CP, McAllister CJ, Van Wyck D, Greenland S, et al. Ratio of paricalcitol dosage to serum parathyroid hormone level and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:1769–76.
 48. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *New Eng J Med*. 2003;349:446–56.
 49. Agarwal R. Vitamin D proteinuria, diabetic nephropathy, and progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009. (pendiente de publicación).
 50. Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, Shivalingappa V, Ke Q, Chen YS, et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:16810–5.
 51. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA, et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int*. 2005;67:760–71.
 52. Bover J, Aguilar A, Baas J, Reyes J, Lloret MJ, Farré N, et al. Calcimimetics in the chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Int J Artif Organs*. 2009;32:108–21.
 53. Schaefer RM, Bover J, Dellanna F, Sanz D, Asensio C, Sánchez González MC, et al. Efficacy of cinacalcet administered with the first meal after dialysis: The SENSOR study. *Clin Nephrol*. 2008;70:126–34.
 54. Arenas MD, Rebollo P, Álvarez-Ude F, Prieto L, Gil MT, Malek T, et al. Is cinacalcet a cost-effective treatment in severe secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis? *Nefrología*. 2008;28:511–6.
 55. Bover J, Torregrosa V, Lozano J, Brosa M, Arocho R. Análisis farmacoeconómico de cinacalcet (Mimpara[®]) vs terapia tradicional en el control del metabolismo

- mineral en pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo secundario. *Nefrología*. 2007. (abstract).
56. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2005;68:1793-800.
 57. López I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E, Pérez J, Guerrero F, Martín D, et al. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extrasosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int*. 2008;73:300-7.
 58. López I, Mendoza FJ, Guerrero F, Almaden Y, Henley C, Aguilera-Tejero E, et al. The calcimimetic AMG 641 accelerates regression of extrasosseous calcification in uremic rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296:F1376-85.