



Nuevas estrategias terapéuticas para el hiperparatiroidismo secundario en diálisis (II): análogos de la vitamina D y calcimiméticos

J. Bover, J. Ballarín, E. Andrés, F. Ortiz-Herbener y P. Barceló

Fundació Puigvert. Universidad Autónoma de Barcelona UAB. Barcelona.

RESUMEN

El hiperparatiroidismo secundario (HPS) sigue siendo una complicación frecuente del paciente renal. En este segundo artículo se analizarán los análogos de la vitamina D capaces de disminuir la hormona paratiroidea (PTH) pero con menor efecto sobre la absorción de calcio y fósforo intestinal. Aparte de otras ventajas observadas en el animal experimental, el paricalcitol ha demostrado una mejoría de la supervivencia en relación al calcitriol, al menos en estudios retrospectivos, por lo que lo consideramos el derivado de elección. Los calcimiméticos serán los únicos fármacos capaces de disminuir la PTH sin inducir aumentos de calcio y/o fósforo séricos. De hecho en un porcentaje notable de estos pacientes, calcio y fósforo disminuyen. Pendientes de su incorporación al mercado español, se describe la mejoría de cumplimiento de los objetivos de las guías y sus otros efectos beneficiosos en el animal experimental. Finalmente se hace mención al potencial beneficio de la acidosis metabólica leve, el uso de bisfosfonatos, el papel de la proteína morfogenética del hueso BMP-7 y la utilización de teriparatide. El futuro de la terapia del HPS probablemente pasa por el manejo independiente de calcio, fósforo (P), vitamina D y PTH, de modo que los tratamientos combinados a dosis bajas con drogas selectivas parecen más adecuados que las monoterapias secuenciales.

Palabras clave: **Hiperparatiroidismo secundario. Enfermedad renal crónica. Análogos. Vitamina D. Paricalcitol. Calcimiméticos. Cinacalcet. Diálisis. Fósforo. Acidosis.**

NEW THERAPEUTIC STRATEGIES IN SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM ON DIALYSIS (II): VITAMIN D ANALOGUES AND CALCIUM-MIMETICS

SUMMARY

Secondary hyperparathyroidism (SHP) is a frequent complication of dialysis patients. In this second article we will analyze the new vitamin D analogs, capable of decreasing parathyroid hormone (PTH) levels with a lower effect on intestinal calcium and phosphorus absorption. Among other advantages described in the experimental setting, paricalcitol shows a survival benefit in dialysis patients as compared to calcitriol, at least in retrospective studies, and thus it became our first-line vitamin D derivative. Calcimimetics are unique since they decrease PTH levels without increasing serum calcium and phosphorus. Actually, calcium and phosphorus decrease in a significant number of patients. These drugs will soon be authorized in Spain, and we describe the better achievement of K/DOQI guidelines as well as other beneficial effects observed in the experimental animal with them. Finally, we mention the potential benefit of mild metabolic acidosis, the use of

bisphosphonates, the role of bone morphogenetic protein BMP-7, and the use of teriparatide. The future treatment of SHP will probably require the independent management of calcium, phosphorus, vitamin D and PTH. Thus, low-dose combined treatments with selective drugs may prove more effective than sequential therapies.

Key words: Secondary hyperparathyroidism. Chronic renal disease. Vitamin D. Analogs. Paricalcitol. Calcimimetics. Cinacalcet. Phosphorus. Dialysis. Acidosis.

INTRODUCCIÓN

La osteodistrofia renal en general y el hiperparatiroidismo secundario (HPS) en particular siguen siendo una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica (ERC)¹. Junto a los captadores de fósforo (P), comentados en el artículo anterior, los nuevos derivados de la vitamina D y los calcimiméticos constituyen los últimos avances terapéuticos en el tratamiento del HPS. Dado que las anomalías bioquímicas y del recambio óseo comienzan muy pronto en el curso de la ERC^{1,2}, existe un gran número de estudios en marcha para el uso de estos fármacos *prediálisis* a los que no haremos referencia, centrándonos solamente en el paciente en diálisis. Finalmente sí haremos mención a tratamientos alternativos y a algunos aspectos polémicos del tratamiento del HPS.

NUEVOS DERIVADOS DE LA VITAMINA D

En la ERC no sólo existe el bien conocido déficit de causa multifactorial de la forma activa de la vitamina D (calcitriol) sino también resistencia a la acción de la misma^{1,2}. En las guías K-DOQI 2003 (Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative) (antes de la disponibilidad de los calcimiméticos) se menciona como *evidencia* que los pacientes con niveles de hormona paratiroidea *intacta* (PTH) > 300 pg/mL deberían recibir derivados activos de la vitamina D³, siempre y cuando los niveles de calcio (Ca) y fósforo (P) no estuvieran por encima de los recomendados (Ver tabla II, artículo anterior). Son bien conocidos el *calcitriol* y *alfacalcidol*, cuyo mecanismo de acción principal es la acción genómica, disminuyendo la transcripción del gen de la preproPTH¹. No obstante, estos agentes tienen una estrecha ventana terapéutica y promueven la absorción de Ca y P en el intestino, resultando éstos unos factores importantes limitantes de su uso y actividad. A pesar de que diferentes guías, como las de la Sociedad Española de Nefrología, eran cautelosas con el uso de la vitamina D ante P séricos o productos Ca × P elevados, es posible que el uso inadecuado de la vita-

mina D haya podido contribuir a aumentar el riesgo de calcificación cardiovascular o la incidencia de enfermedad ósea adinámica en los pacientes con ERC. Este hecho es también en parte debido a que el calcitriol puede suprimir directamente la actividad osteoblástica independientemente de su efecto sobre la PTH⁴.

Recientemente se han diseñado para su uso clínico cuatro análogos de la vitamina D (*paricalcitol*, *doxercalciferol*, *maxacalcitol* —22-oxacalcitriol— y *falecalcitriol*) capaces de disminuir la actividad de las glándulas paratiroides (PTH), disminuyendo la toxicidad derivada de la absorción de Ca y P intestinal al presentar una afinidad mayor por los receptores de vitamina D (RVD) paratiroides⁵. El paricalcitol disminuye tanto el crecimiento de la glándula paratiroides como la expresión de RVD en el intestino, a diferencia del calcitriol que los aumenta⁶. No se han descrito aún entre estos derivados diferencias en la expresión de canales-proteínas transportadoras de calcio epiteliales renales o intestinales. El paricalcitol ha demostrado mejorar los parámetros óseos inducidos por el HPS en el animal experimental y el 22-oxacalcitriol prevenía la glomerulosclerosis y disminuía el deterioro de la función renal residual, la calcificación coronaria y la aórtica en comparación con el calcitriol^{7,8}.

La vitamina D tiene múltiples efectos vasculares y, en exceso, ha sido considerada como una toxina vascular al promover la calcificación de la placa y aterosclerosis o la calcificación de la media, tanto en animales como en humanos⁹. En la población general, no obstante, también se ha relacionado con efectos beneficiosos sobre la elasticidad arterial y la supervivencia⁹. En pacientes en diálisis, tanto el calcitriol como el alfa-calcidol también se han relacionado con un efecto beneficioso sobre la supervivencia^{10,11}, aunque se desconozca el mecanismo íntimo de tal asociación. Estos efectos beneficiosos podrían ser debidos a alguno de los múltiples efectos que la vitamina D puede tener sobre órganos diana no clásicos (arterias, corazón, sistema inmune, sistema endocrino, sistema nervioso). También se ha descrito recientemente la relación, no causal, entre niveles bajos de calcitriol y disminución de al-

búmina plasmática, un conocido marcador subrogado de mortalidad en los pacientes en diálisis¹². Por otra parte, es de destacar en el remarcable estudio de Teng y cols.¹³, que los pacientes en diálisis tratados con *paricalcitol* presentaban una significativa mejor supervivencia que los tratados con calcitriol. Lo mismo ocurría en los convertidos de calcitriol a paricalcitol en comparación a los pacientes con la conversión inversa¹³. A pesar que se trate de un estudio retrospectivo, no controlado, en el que la asignación de los pacientes a un tratamiento u otro no era aleatorio, creemos que no se debe menospreciar dicha información. Aunque en el análisis basal de los pacientes incluidos hay pequeñas diferencias, el paricalcitol se muestra superior en casi todos los grupos de estratificación, incluyendo los distintos quintiles de Ca, P y PTH. Todos estos datos subrayan la necesidad de realizar estudios prospectivos para analizar su efecto sobre la mortalidad general y cardiovascular en particular. Recientemente, se han descrito importantes efectos diferenciales del paricalcitol y calcitriol *in vitro* sobre la célula muscular lisa vascular¹⁴, reproducidos en el animal experimental. Por estos motivos, y aunque sea una decisión criticable debido al mayor coste inicial asociado y a que no existe evidencia de nivel A al respecto, consideramos en nuestro centro el paricalcitol como el derivado de elección de la vitamina D. Independientemente, está justificado su uso preferente en pacientes con tendencia a presentar productos Ca x P elevados o dificultades de manejo de Ca, P y PTH.

El *paricalcitol* o Zemplar® (19-nor-1,25(OH)₂ vitamina D₂) es el derivado de la vitamina D más usado en los Estados Unidos y el único análogo actualmente aprobado en España. Al menos en estudios experimentales, la dosis necesaria para disminuir la PTH es menor que la dosis necesaria para aumentar la absorción de Ca y P en el intestino o movilizarlos del hueso¹⁵, por lo que parece producir menos episodios de hipercalcemia e hiperfosforemia. Sin embargo en clínica este efecto parece menos pronunciado que el presentado en el animal experimental¹⁵⁻¹⁸. Se ha utilizado con éxito en pacientes con hiperparatiroidismo resistente al calcitriol¹⁷, aunque en estos casos es recomendable la prudencia. En el estudio más importante publicado, prospectivo randomizado doble ciego¹⁶, el paricalcitol descendía de un modo más rápido y sostenido los niveles de PTH, con menos episodios de hipercalcemia y elevación del producto Ca x P que con calcitriol. También un mayor número de pacientes con paricalcitol alcanzaron el rango terapéutico prefijado (100-300 pg/ml), antes de las guías K/DOQI. Estos análogos de la vitamina D tienen cierta actividad

calcémica, observada especialmente en los pacientes hipocalcémicos en los que el calcio sube hasta niveles normales¹⁶.

Aunque son múltiples las pautas propuestas para el tratamiento con paricalcitol, se aconseja una conversión 1:3 si se convierte el tratamiento de calcitriol a paricalcitol en pacientes con PTH estable y en objetivo terapéutico según las guías. Si deseamos una disminución adicional de PTH, no conseguida previamente con calcitriol porque los niveles de Ca y/o P son límites, se aconseja entonces una conversión 1:4. Es también útil, en los pacientes que usan paricalcitol como primer derivado de la vitamina D, calcular la dosis del fármaco en microgramos a partir de los niveles de PTH en pg/mL (i.e. $\mu\text{g paricalcitol} = \text{PTH}/80$ o $\text{PTH}/100-125$ si los niveles son superiores a 800-1.000 pg/ml) o seguir las indicaciones de las K/DOQI que recomienda (*opinión*) el uso de dosis proporcionales de paricalcitol según el grado de HPS (2,5-15 $\mu\text{g IV}$)³. Se ha propuesto también su dosificación por peso corporal (0,04 $\mu\text{g/kg}$ de peso), sin haberse demostrado la superioridad de ninguno de estos métodos¹⁸. De todos modos, es necesario destacar que, más que el método usado para calcular la dosis, lo importante es tener en cuenta que la introducción del paricalcitol (o sus modificaciones de dosis) deberían acompañarse de la monitorización cuidadosa de los niveles de Ca y P (al menos cada dos semanas durante 1-2 meses) y de la PTH (una vez al mes durante 2-3 meses)³, pues los episodios de hipercalcemia e hiperfosforemia son más frecuentes una vez conseguida la frenación de la PTH. Por ello, del adecuado ajuste de dosis tras el inicio del tratamiento dependerá en gran parte la bondad terapéutica del fármaco. Cuando el paciente tiene niveles aumentados de Ca y/o P, no está absolutamente contraindicado el uso de los nuevos análogos de la vitamina D, pudiéndose valorar puntualmente su efectividad selectiva sobre la PTH en relación al Ca y al P (aunque en estas situaciones probablemente será preferible en el futuro el uso inicial de calcimiméticos o la combinación de ambos fármacos). No obstante se recomienda el buen control del Ca y P como un prerrequisito antes de empezar tratamiento con derivados de la vitamina D. Estos pacientes probablemente deberían dializarse con un Ca en el baño de 2,5 mEq/L (1,25 mmol/L) y sustituir su captor de P con calcio, si es el caso, por sevelamer. No existen experiencias reportadas del uso de paricalcitol menos de 3 días a la semana.

Como hemos mencionado, en los Estados Unidos también está aprobada la pro-hormona derivada de la Vitamina D₂ 1- α -(OH) vitamina D₂ o *doxercalciferol* por vía oral o endovenosa y, en Japón, el *fale-*

calcitriol y especialmente el *maxacalcitol* (22-oxa-calcitriol). Son análogos de la Vitamina D₃ que se han comercializado también con la teórica ventaja de producir menos hipercalcemia e hiperfosforemia que el compuesto nativo.

CALCIMIMÉTICOS

La clonación del receptor de calcio (RCa) ha permitido el desarrollo posterior de los calcimiméticos, un grupo completamente nuevo de fármacos que actúan como moduladores alostéricos de este receptor (calcimiméticos tipo II). Los primeros calcimiméticos descritos (tipo I) eran policonaciones (Mg, Al, La, Gd entre otros) que imitaban el efecto del Ca actuando como agonistas directos del RCa¹⁹. De este modo, los calcimiméticos tipo II aumentan la sensibilidad al Ca extracelular al inducir cambios en la conformación del RCa, disminuyendo la secreción de PTH y proporcionando así una novedosa posibilidad de tratamiento del HPS²⁰⁻²³. De hecho, las áreas de hiperplasia nodular de las glándulas paratiroides no sólo se han asociado a la disminución de los RVD sino también del RCa. Se ha observado asimismo que los calcimiméticos parecen retardar el desarrollo de hiperplasia paratiroidea, prevenir el desarrollo de osteodistrofia renal y aumentar la densidad mineral ósea, al menos en el animal experimental^{24,25}. De hecho, el Ca a través del RCa parece más importante que los RVD en el control o modificación de la hiperplasia paratiroidea²⁶. No obstante, existen datos experimentales que indican que la hiperplasia paratiroidea precede la infrarregulación del RCa. En el animal experimental se han descrito también efectos beneficiosos de los calcimiméticos en la progresión de la función renal, factores de riesgo cardiovascular como la presión arterial y colesterol-LDL, así como en el remodelamiento cardíaco²⁷.

Los calcimiméticos son útiles también en el control de la hipercalcemia de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, carcinoma de paratiroides y, probablemente, lo pueden ser en el tratamiento de la paratiromatosis y calcifilaxia. De hecho, parecen fármacos potentes aún en pacientes con hiperfosfatemia e HPS no controlado con captadores de P y vitamina D¹⁹.

La 1ª generación de calcimiméticos tipo II, representada fundamentalmente por el NPS R-568, ha sido abandonada debido a su baja biodisponibilidad y un perfil farmacocinético muy variable entre paciente y paciente¹⁹. De la 2ª generación, el AMG073 o *cinacalcet* es el único fármaco de esta familia actualmente aprobado por la FDA (Sensi-

par®) y próximamente será comercializado en España (*Mimpara*®). El cinacalcet se acompaña de descensos significativos de los niveles de PTH con dosis de 30-180 mg pocas horas después de su administración en pacientes con HPS²¹⁻²³, habiéndose demostrado disminuciones sostenidas de PTH de hasta 3 años²⁸. Estos estudios han sido diseñados con un elevado número de pacientes ya tratados basalmente con derivados de la vitamina D y captadores del P para controlar su HPS²¹⁻²³, pero el cinacalcet se mostró superior a placebo independientemente de las cifras de PTH, Ca, P o el uso y dosis de vitamina D en el análisis estratificado por variables. Cinacalcet se mostró asimismo efectivo en el subgrupo de pacientes que no recibían derivados de la vitamina D²².

A diferencia de los derivados de la vitamina D, en varios estudios se ha descrito no sólo la disminución de los niveles de calcio ($\approx -5,4\%$), sino también de P ($\approx -8\%$) y Ca x P ($\approx -11,5$ de media; 8-15%)²¹⁻²³. Es pues el único fármaco capaz de disminuir al mismo tiempo PTH, Ca y P (ver tabla I), por lo que podría jugar un papel, no demostrado aún, en la reducción del riesgo asociado a la calcificación extraesquelética. El mecanismo por el que puede producirse este descenso no es bien conocido, pero se ha descrito de un modo gráfico la posibilidad de que se tratara de un efecto similar al del «hueso hambriento» postparatiroidectomía o un efecto relacionado con la disminución de la reabsorción de Ca en intestino (o riñón).

El efecto secundario más frecuente del cinacalcet son las náuseas y los vómitos, recomendándose su toma con alimentos²². Es de destacar que hasta un 5% de pacientes han presentado transitoriamente calcemias < 7,5 mg/dL, raramente sintomáticas, que han requerido la modificación de las dosis de Ca y/o vitamina D, o bien la reducción de dosis-retirada del fármaco²². En un análisis reciente se objetiva que un mayor número de pacientes con cinacalcet iniciaron tratamiento con captadores de P con calcio²⁹. Requiere, mientras no tengamos una mayor experiencia con este potente fármaco, controles pe-

Tabla I. Efectos relativos de distintos tratamientos del HPS

Fármaco	Calcio	Fósforo	Ca x P	PTH
Captadores con Aluminio	-	↓↓	↓↓	↓
Captadores con Ca	↑-↑↑	↓	↓-	↓↓
Sevelamer	-	↓	↓	-↓
Calcitriol, alfacalcidol	↑↑	↑	↑	↓↓↓
Análogos de la vitamina D	↑	-↑	-↑	↓↓↓
Calcimiméticos	↓-↓↓	↓	↓	↓↓↓

riódicos de calcemia y PTH (incluso semanales y quincenales, respectivamente) especialmente con los cambios de dosis. Al parecer, una vez los niveles de cinacalcet alcanzan un nivel estable (después de 7 días en la misma dosis), los niveles de calcio permanecen constantes.

Los pacientes tratados con cinacalcet no presentaron mayor incidencia de hipotensión²², curiosamente más frecuentes en el grupo placebo. Aunque se ha observado en un pequeño número de pacientes que la densidad mineral ósea aumentó en un 10% tras tres años de tratamiento²⁸, es necesario disponer de información más precisa del efecto sobre el hueso de estos fármacos. Si bien es teóricamente posible la inducción de enfermedad adinámica derivada de la propia potencia del fármaco para suprimir la PTH, al alterar los calcimiméticos la secreción de PTH de una forma más *intermitente* que las dosis farmacológicas de vitamina D, es posible que su efecto sobre el hueso sea distinto y pueda ser incluso *anabólico*²⁷, tal y como ocurre con la secreción fisiológica *pulsátil* de la PTH, o la administración intermitente de teriparatide —ver más adelante—³⁰.

Por el momento no conocemos los efectos de los calcimiméticos sobre la calcificación o eventos cardiovasculares, pero su perfil bioquímico es prometedor y su uso está asociado a un mayor cumplimiento de los objetivos K-DOQI²⁹. Los calcimiméticos serán los fármacos de elección en pacientes con HPS severo y productos Ca x P elevados, para disminuir la toxicidad derivada del Ca y P. Además tendrán un campo más amplio de indicación puesto que podrán emplearse en el *tratamiento y prevención* del HPS siempre que los niveles de Ca y P no sean bajos.

Existe una estrecha relación entre calcio, vitamina D y cada uno de sus receptores^{31,32}. Incluso recientemente se ha clarificado la relación genómica entre la vitamina D y el RCa. Esta estrecha interrelación refleja que los calcimiméticos y derivados de la vitamina D pueden usarse en combinación, especialmente en pacientes con enfermedad avanzada. Dado que sus mecanismos de acción son completamente distintos, es probable que su uso combinado tenga efectos aditivos, como se sabe a partir de experiencias individuales aisladas. Las consideraciones económicas (es un fármaco caro) deberán balancearse con sus potenciales beneficios no sólo a corto sino también a largo plazo. A la hora de prescripción del fármaco deberemos tener en cuenta que se trata de un fármaco de administración oral (con la diferencia de reembolso que supone respecto a los fármacos administrados por vía endovenosa en diálisis).

OTRAS CONSIDERACIONES

Concentración de Calcio en el líquido de diálisis

No existe consenso sobre el uso más apropiado de calcio en el baño de diálisis^{33,34}. Quizá el más usado en España sea el de 3 mEq/L para evitar el supuesto balance negativo de calcio que deriva en empeoramiento del HPS con carbonato de calcio y bajas dosis de calcitriol con el baño de 2,5 mEq/L³⁴. En las K/DOQI se *opina* que la concentración de calcio en el baño debiera ser de 2,5 mEq/L (1,25 mmol/L), la más usada en los Estados Unidos, aunque concentraciones mayores o menores pueden estar indicadas en ciertos pacientes³. De las nuevas técnicas de diálisis es de destacar que las diálisis nocturnas pueden precisar en ocasiones de un aumento de la concentración de Ca en el baño de diálisis³⁵.

Calcidiol

Son los niveles plasmáticos de calcidiol (25-OH D₃), y no los de calcitriol, los mejores indicadores de las reservas del organismo en vitamina D. Hasta fechas recientes no se ha prestado atención a la deficiencia de vitamina D como factor de riesgo para el desarrollo de HPS en la ERC o en pacientes en diálisis³⁶, pero los expertos de las guías K/DOQI *opinan* que deben darse suplementos en pacientes *con aclaramientos > 15 ml/min/1,73 m²* si los niveles plasmáticos de calcidiol son < 30 ng/ml³.

Acidosis metabólica

En las guías K/DOQI se recomienda que el bicarbonato plasmático debería mantenerse ≥ 22 mEq/L³. De hecho, es bien sabido que el tamponamiento del exceso de hidrogeniones por el carbonato del hueso libera calcio del mismo. El pH también regula la actividad del RCa. Sin embargo, existe poca evidencia de que la mejoría de la osteodistrofia renal ocurra por la mejoría de la acidosis metabólica *per se*. Además de su impacto sobre la enfermedad ósea, la acidosis metabólica crónica del paciente renal se ha relacionado también con aspectos nutricionales (catabolismo proteico y masa muscular), inflamación y resistencia a la insulina, entre otros¹. Sin embargo, no sólo se ha demostrado un aumento de mortalidad con CO₂ sérico < 17,5 mEq/L sino también si éste era > de 25 mEq/L³⁷. De hecho, en la parte final de las sesiones de hemodiálisis la alcalosis, en un momento de presencia de altas concentraciones de

calcio iónico, podría contribuir a la calcificación metastásica³⁸. En el animal experimental, hemos demostrado que la acidosis metabólica podía proteger contra la progresión de la enfermedad renal³⁹, demostrándose posteriormente que la disminución de la precipitación de calcio en el riñón podía jugar un papel en este efecto potencialmente beneficioso de la acidosis. Por ello, la acidosis metabólica leve podría ser una respuesta adaptativa adecuada para dificultar los procesos de calcificación. En este sentido, recientemente se ha publicado la asociación *inversa* entre los niveles de bicarbonato a media semana con la ingesta proteica, albúmina y P⁴⁰, así como que una moderada acidosis prediálisis puede asociarse a un menor riesgo relativo de mortalidad y hospitalización en comparación a pacientes con bicarbonato > 24 mEq/L o con acidosis severa (< 16 mEq/L)⁴⁰.

OTROS TRATAMIENTOS

Bisfosfonatos

Como inhibidores de la resorción osteoclástica, constituyen una de las mayores controversias en el tratamiento de los pacientes con ERC con osteodistrofia renal y/o disminución de la densidad de masa ósea. Existen algunas experiencias positivas de su uso especialmente en pacientes con hipercalcemia, HPS severo o calcifilaxis⁴¹. Debe tenerse en cuenta que el uso de bisfosfonatos puede acompañarse de un aumento de los niveles de PTH, al menos a corto plazo, y hacer necesario un aumento de las dosis vitamina D. Los bisfosfonatos son buenos analgésicos

y, especialmente los nuevos aminobisfosfonatos ibandronato y alendronato, pueden inhibir procesos de calcificación arterial a dosis comparables a las que inhiben la resorción ósea, al menos en el animal experimental⁴². En este sentido es de destacar la reciente descripción de la acción inhibitoria de un bisfosfonato antiguo, el etidronato (200 mg/3 días a la semana), sobre la progresión de la calcificación aórtica en un grupo de pacientes en diálisis⁴³. Aunque estos datos reafirman el interés de estos fármacos en la ERC, se considera que hoy no es aún recomendable el uso sistemático de los mismos, al desconocerse sus efectos a largo plazo.

BMP-7

En modelos experimentales se ha visto que el tratamiento con BMP-7 (bone morphogenetic protein) normalizó estados de alto y bajo remodelado óseo y que podía jugar un papel en la progresión de la enfermedad renal y en la disminución de calcificación vascular. Todas estas acciones han sido revisadas en dos publicaciones recientes^{44,45}.

Teriparatide (fragmento 1-34 de la PTH)

Se usa actualmente en la osteoporosis por el conocido efecto *anabólico* de la PTH sobre el hueso (secretada de forma pulsátil o administrada de forma intermitente)³⁰. Parece poco indicado su uso en el contexto del HPS, al menos en esta forma molecular, aún a pesar de que pudiera tener efectos paradójicamente beneficiosos sobre la calcificación vas-

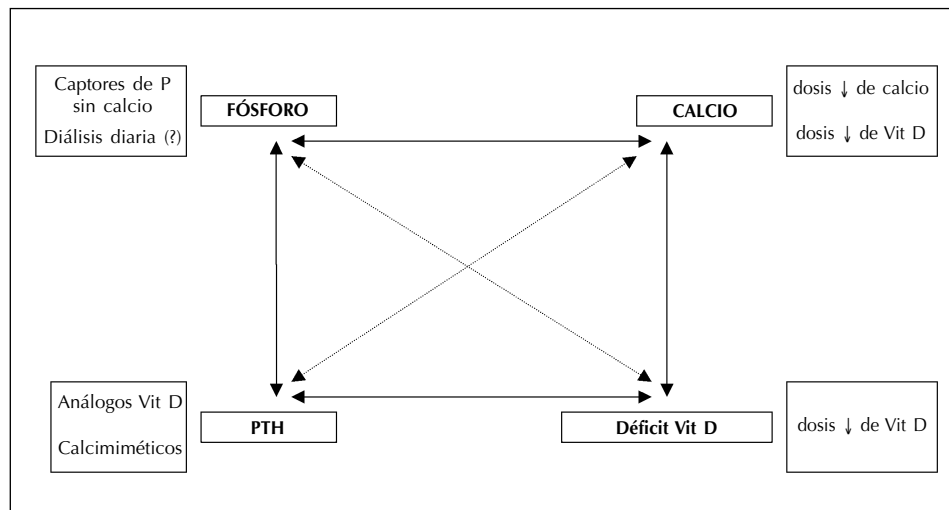


Fig. 1.—Esquema de tratamiento combinado del hiperparatiroidismo secundario con drogas selectivas. Del tratamiento no selectivo con captadores de P con calcio y calcitriol o la monoterapia secuencial al tratamiento independiente con terapias balanceadas.

cular como se muestra en algún modelo experimental⁴⁶. Sería no obstante valorable su uso en situaciones de hipoparatiroidismo, especialmente postquirúrgico.

Por todo lo comentado, y siendo pues la ERC un factor independiente de riesgo cardiovascular en el que las alteraciones del metabolismo mineral parecen contribuir, es prudente tratar *precozmente* dichas anormalidades y *prevenir* en lo posible el desarrollo de calcificaciones vasculares. Con los riesgos asociados a la hiperfosfatemia e hipercalcemia claramente extendidos entre la comunidad nefrológica, hemos aprendido que el sevelamer atenúa la progresión de la calcificación en comparación a los captadores de P con calcio, que el paricalcitol se ha asociado a una mejoría de la supervivencia y que los calcimiméticos son la única droga conocida capaz de modular de un modo directo la PTH sin afectar negativamente al Ca y P. Es por ello que el futuro de la terapia del HPS probablemente pasará por el manejo *independiente* de Ca-P-vitamina D y PTH (ver fig. 1), de modo que más que *monoterapias secuenciales*, parecen más adecuados los *tratamientos combinados* a dosis bajas con drogas selectivas, de un modo similar a las estrategias actuales que se siguen en el tratamiento de la hipertensión o en el trasplante renal. De la combinación balanceada de dichos fármacos debe seguirse no sólo el cumplimiento de unas determinadas guías sino, en último término, mejorar la calidad de vida y la supervivencia de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Llach F, Bover J: Renal Osteodystrophies. En: The Kidney 6ª edición (BM Brenner, ed). WB Saunders Company, p. 2103-2186, 2000.
2. Bover J, Rodríguez M, Trinidad P, Jara A, Martínez ME, Machado L, Llach F, Felsenfeld AJ: Factors in the development of secondary hyperparathyroidism during graded renal failure in the rat. *Kidney International* 45: 953-961, 1994.
3. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42 (4 Supl. 3): S1-201, 2003.
4. Pahl M, Jara A, Bover J, Felsenfeld AJ: Studies in a hemodialysis patient indicating that calcitriol may have a direct suppressive effect on bone. *Nephron* 71 (2): 218-223, 1995.
5. Slatopolsky E, Finch J, Brown A: New vitamin D analogs. *Kidney Int* 63 (s85): 83, 2003.
6. Takahashi F, Finch JL, Denda M, Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E: A new analog of 1,25-(OH)₂D₃, 19-NOR-1,25-(OH)₂D₂, suppresses serum PTH and parathyroid gland growth in uremic rats without elevation of intestinal vitamin D receptor content. *Am J Kidney Dis* 30 (1): 105-112, 1997.
7. Slatopolsky E, Cozzolino M, Lu Y, Finch J, Dusso A, Staniforth M, Wein Y, Webster J: Efficacy of 19-Nor-1,25-(OH)₂D₂ in the prevention and treatment of hyperparathyroid bone disease in experimental uremia. *Kidney Int* 63 (6): 2020-2027, 2003.
8. Hirata M, Katsumata K, Endo K, Fukushima N, Ohkawa H, Fukagawa M: En subtotally nephrectomized rats 22-oxacalcitriol suppresses parathyroid hormone with less risk of cardiovascular calcification or deterioration of residual renal function than 1,25(OH)₂ vitamin D₃. *Nephrol Dial Transplant* 18 (9): 1770-6, 2003.
9. Goldsmith D, Ritz E, Covic A: Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int* 66 (4): 1315-1333, 2004.
10. Marco MP, Craver L, Betriu A, Belart M, Fibla J, Fernández E: Higher impact of mineral metabolism on cardiovascular mortality in a European hemodialysis population. *Kidney Int* (Supl. 85): S111-114, 2003.
11. Shoji T, Nishizawa Y: Vitamin D and survival of hemodialysis patients. *Clin Calcium* 14 (9): 64-68, 2004.
12. Yonemura K, Fujimoto T, Fujigaki Y, Hishida A: Vitamin D deficiency is implicated in reduced serum albumin concentrations in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 36 (2): 337-344, 2000.
13. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R: Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 349 (5): 446-456, 2003.
14. Cardus A, Gallego C, Muray S, Marco MP, Parisi E, Aldea M, Fernández E: Differential effect of vitamin D analogues on the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Nefrología* (Supl. 2): 117-121, 2003.
15. Slatopolsky E, Cozzolino M, Finch JL: Differential effects of 19-nor-1,25-(OH)₂D₂ and 1α-hydroxyvitamin D₂ on calcium and phosphorus in normal and uremic rats. *Kidney Int* 62 (4): 1277-1284, 2002.
16. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Battle D: Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 63 (4): 1483-1490, 2003.
17. Llach F, Yudd M: Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 38 (5 Supl. 5): S45-S50, 2001.
18. Martín KJ, González E, Lindberg JS, Taccetta C, Amdahl M, Malhotra K, Llach F: Paricalcitol dosing according to body weight or severity of hyperparathyroidism: a double-blind, multicenter, randomized study. *Am J Kidney Dis* 38 (5 Supl. 5): S57-S63, 2001.
19. Ureña P, Frazão J: Calcimimetic agents: Review and perspectives. *Kidney Int* 63 (s85): 91, 2003.
20. Rodríguez M, Nemeth E, Martín D: The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 288 (2): F253-64, 2005.
21. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, Coburn JW, Sprague SM, Liu W, Blaisdell PW, Brenner RM, Turner SA, Martín KJ: The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 63 (1): 248-254, 2003.
22. Block GA, Martín KJ, De Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, Hercz G, Cunningham J, Abu-Alfa AK, Messa P, Coyne DW, Locatelli F, Cohen RM, Evenepoel P, Moe SM, Fournier A, Braun J, McCary LC, Zani VJ, Olson KA, Drueke TB, Goodman WG: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 350 (15): 1516-1525, 2004.
23. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S, Rosansky SJ, McCary LC, Liu W, Turner SA, Bushinsky DA: The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 14 (3): 575-583, 2003.
24. Ishii H, Wada M, Furuya Y, Nagano N, Nemeth EF, Fox J: Daily intermittent decreases in serum levels of parathyroid

- hormone have an anabolic-like action on the bones of uremic rats with low-turnover bone and osteomalacia. *Bone* 26 (2): 175-182, 2000.
25. Colloton M, Shatzten E, Miller G, Stehman-Breen C, Wada M, Lacey D, Martín D: Cinacalcet HCl attenuates parathyroid hyperplasia in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 67 (2): 467-476, 2005.
 26. Li YC, Amling M, Pirro AE, Priemel M, Meuse J, Barón R, Dellling G, Demay MB: Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets, and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. *Endocrinology* 139 (10): 4391-4396, 1998.
 27. Ogata H, Ritz E, Odoni G, Amann K, Orth SR: Beneficial effects of calcimimetics on progression of renal failure and cardiovascular risk factors. *J Am Soc Nephrol* 14 (4): 959-967, 2003.
 28. Ureña P. Clinical experience with cinacalcet HCl. *Nephrol Dial Transplant* 19 (Supl. 5): V27-33, 2004.
 29. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA, Druke TB, Cunningham J, Sherrard DJ, McCary LC, Olson KA, Turner SA, Martin KJ: Achieving NKF-K/DOQI Trade mark bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 67 (2): 760-771, 2005.
 30. Fraser WD, Ahmad AM, Vora JP: The physiology of the circadian rhythm of parathyroid hormone and its potential as a treatment for osteoporosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13 (4): 437-444, 2004.
 31. Brown AJ, Zhong M, Finch J, Ritter C, McCracken R, Morrissey J, Slatopolsky E: Rat calcium-sensing receptor is regulated by vitamin D but not by calcium. *Am J Physiol* 270 (3 Pt 2): F454-460, 1996.
 32. Garfía B, Canadillas S, Canalejo A, Luque F, Siendones E, Quesada M, Almadén Y, Aguilera-Tejero E, Rodríguez M: Regulation of parathyroid vitamin D receptor expression by extracellular calcium. *J Am Soc Nephrol* 13 (12): 2945-2952, 2002.
 33. Hou SH, Zhao J, Ellman CF, Hu J, Griffin Z, Spiegel DM, Bourdeau JE: Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *Am J Kidney Dis* 18 (2): 217-224, 1991.
 34. Fernández E, Borrás M, Pais B, Montoliu J: Low-calcium dialysate stimulates parathormone secretion and its long-term use worsens secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 6 (1): 132-135, 1995.
 35. Al-Hejaili F, Kortas C, Leitch R, Heidenheim AP, Clement L, Nesrallah G, Lindsay RM. Nocturnal but not short hours quotidian hemodialysis requires an elevated dialysate calcium concentration. *J Am Soc Nephrol* 14 (9): 2322-8, 2003.
 36. Cannata-Andía JB, Gómez Alonso C: Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 17 (11): 1875-1878, 2002.
 37. Lowrie EG, Lew NL: Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 15 (5): 458-482, 1990.
 38. Brancaccio D, Tetta C, Gallieni M, Panichi V: Inflammation, CRP, calcium overload and a high calcium-phosphate product: a «liaison dangereuse». *Nephrol Dial Transplant* 17 (2): 201-203, 2002.
 39. Jara A, Felsenfeld AJ, Bover J, Kleeman CR. Chronic metabolic acidosis in azotemic rats on a high-phosphate diet halts the progression of renal disease. *Kidney Int* 58 (3): 1023-1032, 2000.
 40. Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, Keen ML, Goodkin DA, Saito A, Akiba T, Port FK, Young EW: 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* 44 (4): 661-71, 2004.
 41. Torregrosa J, Moreno A, Mas M, Ybarra J, Fuster D: Usefulness of pamidronate in severe secondary hyperparathyroidism in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int* 63 (s85): S88, 2003.
 42. Price PA, Faus SA, Williamson MK: Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21 (5): 817-824, 2001.
 43. Hashiba H, Aizawa S, Tamura K, Shigematsu T, Kogo H: Inhibitory effects of etidronate on the progression of vascular calcification in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 8 (3): 241-7, 2004.
 44. Hruska KA, Saab G, Chaudhary LR, Quinn CO, Lund RJ, Surendran K: Kidney-bone, bone-kidney, and cell-cell communications in renal osteodystrophy. *Semin Nephrol* 24 (1): 25-38; 2004.
 45. Li T, Surendran K, Zawaideh MA, Mathew S, Hruska KA: Bone morphogenetic protein 7: a novel treatment for chronic renal and bone disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13 (4): 417-422, 2004.
 46. Shao JS, Cheng SL, Charlton-Kachigian N, Loewy AP, Towler DA. Teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] inhibits osteogenic vascular calcification in diabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem* 278 (50): 50195-50202, 2003.