



Nuevas estrategias terapéuticas para el hiperparatiroidismo secundario en diálisis (I): nuevos conceptos, nuevos tratamientos

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

Fundació Puigvert. Universidad Autónoma de Barcelona UAB. Barcelona.

RESUMEN

El hiperparatiroidismo secundario (HPS) es una complicación frecuente y precoz de la enfermedad renal crónica (ERC). La ERC es hoy un factor de riesgo cardiovascular independiente y las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo son uno de sus factores inherentes modificables. En este primer artículo resumimos los cambios conceptuales recientes en pacientes en diálisis, derivados del reconocimiento y fisiopatología de la calcificación vascular, analizando las guías más actuales (K/DOQI), definiendo las implicaciones generales de la hiperfosfatemia y describiendo nuestra actitud terapéutica en relación a los captadores del fósforo. Dada la atenuación de la progresión de la calcificación vascular y sus efectos pleiotrópicos, consideramos el sevelamer como el captador de elección aunque aún no haya demostrado una mejoría en la supervivencia, limitando en cualquier caso el uso de captadores de calcio a 1.000-1.500 mg/día de calcio elemento. El carbonato de lantano es una importante alternativa terapéutica de futuro, especialmente si se aclaran los problemas de seguridad relacionados con la potencial acumulación del metal. Las sales de hierro y los más recientes colestilán y nicotinamida pueden también jugar próximamente un papel. Del eficiente control del fósforo, con una sola droga o varias en combinación, depende hoy no sólo el éxito del tratamiento del HPS sino también el control de complicaciones graves asociadas a la diálisis.

Palabras clave: **Hiperparatiroidismo secundario. Enfermedad renal crónica. Fósforo. Fosfato. Quelantes. Captadores. Sevelamer. Lantano. Diálisis.**

NEW THERAPY STRATEGIES IN SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM ON DIALYSIS (I): NEW CONCEPTS. NEW TREATMENTS

SUMMARY

Secondary hyperparathyroidism (SHP) is still an early and frequent complication of chronic renal disease (CRD). Currently, CRD is an independent cardiovascular risk factor, and calcium-phosphorus metabolism is one of the modifiable related factors. In this first article, we summarize the recent SHP treatment paradigm shift in dialysis patients, derived from the better knowledge and understanding of vascular calcification. We analyze the most recent guidelines (K/DOQI), and describe the general implications of hyperphosphatemia, as well as our therapeutic approach with phosphorus-binders. Since sevelamer additionally presents some pleiotropic effects and it attenuates the progression of vascular calcification, we consider it in the first-line of treatment despite it is not yet demonstrated a survival benefit. We also minimize the use of elemental calcium to a maximum of 1,000 to 1,500 mg/day. Lanthanum carbonate may well be an important therapeutic agent in the near future, especially if security concerns related to metal accumu-

lation are overcome. Ferric citrate, colestilan and nicotinamide may soon play a role. All these drugs, isolated or in combination, are important in the treatment of SHP since a great deal of its success and the avoidance of some dialysis-related complications depend on an efficient phosphorus control.

Key words: Secondary hyperparathyroidism. Chronic renal disease. Phosphorus. Phosphate. Binders. Sevelamer. Lanthanum. Dialysis.

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo secundario (HPS) sigue siendo una complicación frecuente y precoz de la enfermedad renal crónica (ERC)^{1,2}. Durante los últimos años hemos aprendido que, más allá de las manifestaciones variables de la osteodistrofia renal y los efectos pleiotrópicos o tóxicos de la PTH y/o vitamina D^{1,3}, las alteraciones del metabolismo mineral están relacionadas con la inaceptablemente elevada mortalidad de los pacientes en diálisis^{4,6}, especialmente los incrementos de fósforo (P), calcio (Ca), producto Ca × P y, de un modo más complejo, la PTH. El hiperparatiroidismo *primario* ha sido también reconocido como factor de riesgo cardiovascular⁷, así como el *hipoparatiroidismo relativo* en la ERC⁸. La *calcificación extraesquelética*, especialmente vascular-valvular, han sido sugeridas como el nexo común⁹⁻¹¹, aunque esta hipótesis es aún en parte especulativa. Independientemente del mecanismo intrínseco, la ERC se debe considerar como un factor de riesgo cardiovascular independiente y el metabolismo Ca-P es uno de sus factores inherentes *modificables*.

En esta presentación centraremos nuestra exposición en los pacientes en diálisis. Los niveles referidos de Ca —que deberán entenderse siempre como corregidos para los niveles de albúmina— y P se expresarán en mg/dL porque son las más habituales entre los nefrólogos de nuestro país. Los niveles de PTH corresponden a los niveles de PTH *intacta* clásicos en pg/mL.

NUEVOS CONCEPTOS: CALCIFICACIÓN VASCULAR ACTIVA

Durante los últimos años se ha producido una explosión en el interés por la calcificación¹². Asimismo, se han ilustrado en la literatura asociaciones entre osteopenia-osteoporosis y calcificación vascular, incluso en pacientes urémicos¹³. Además, se sabe que las células *endoteliales* y las células *musculares lisas* vasculares expresan el receptor de la PTH y de la vitamina D, y las endoteliales presentan incluso actividad enzimática 1- α para la síntesis

de calcitriol¹⁴, creándose así un complejo sistema local paracrina-endocrino de indudable importancia.

Sobre la fisiopatología de los distintos tipos de calcificación y los mecanismos patogénicos asociados a los procesos *activos* de calcificación referimos al lector a las contribuciones del Dr. G. London y T. Drüeke en este mismo número. Las calcificaciones no sólo emergen como factor pronóstico en los pacientes en diálisis sino que éstas pueden ser influidas con sus distintos tratamientos, pero debemos también tener en cuenta que tanto la edad como la diabetes están asociadas a un incremento de ambos tipos de calcificación y que estas poblaciones son cada vez más prevalentes en las unidades de diálisis, al igual que son más numerosos los pacientes con mayor número de condiciones comórbidas. Por todo ello no es posible asegurar que la calcificación vascular es un fenómeno nuevo y sólo relacionado al mal uso de los tratamientos del HPS^{12,15}. De todos modos, e independientemente de las causas, no hay evidencia de que la calcificación vascular sea reversible por lo que *la estrategia terapéutica sobre las calcificaciones debe comenzar por la prevención*.

CAMBIO DE ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO: GUIAS K/DOQI

Por las razones mencionadas, en los últimos años se ha producido un cambio en las preferencias y objetivos de tratamiento de la osteodistrofia renal (tabla I). Tras la Sociedad Española de Nefrología que publicó las Normas de Actuación Clínica (NAC) en 1999, y las Guías Europeas y Australianas (2000), en octubre del 2003 la National Kidney Foundation publica las K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) sobre metabolismo y enfermedad ósea en la ERC². En estas guías, los objetivos de tratamiento en pacientes en estadio 5 (< 15 ml/min/1,73 m²) se muestran en la tabla II. Incluimos en esta tabla como orientación las referencias diarias recomendadas desde el punto de vista nutricional.

Aunque estas guías americanas son ciertamente criticables, suponen el mayor esfuerzo de revisión y estandarización estructurada y sistemática realizada nunca en este campo, publicándose por primera vez

Tabla I. Cambios de estrategia de tratamiento del HPS

Actual	Previo
P como objetivo principal de tratamiento. PTH como objetivo «secundario».	PTH como objetivo principal de tratamiento
Evitar exceso de supresión de PTH (mortalidad asociada también a niveles bajos de PTH).	Tratamiento agresivo de la PTH (dudas sobre la consideración de la enfermedad adinámica del hueso como una «enfermedad»)
PTH quizá no es un buen marcador de remodelado óseo con los tratamientos del HPS (necesidad de otros marcadores más precisos?)	PTH considerada como buen marcador de remodelado óseo
Niveles estrictamente normales (incluso bajos) de calcio sérico como objetivo	Niveles altos de calcio sérico como objetivo terapéutico
Limitación uso de captadores de P con Ca	Uso agresivo de captadores de P con Ca
Uso selectivo de la vitamina D Uso preferente de los nuevos análogos	Uso liberal de la vitamina D para frenar la PTH y elevar el calcio sérico
Ca x P < 55 *	Ca x P < 72 («cifra mágica»)
Disponibilidad de nuevos fármacos: sevelamer, lantano, paricalcitol y derivados de la vitamina D, calcimiméticos y otros	Fármacos clásicos: Calcio (magnesio), aluminio, alfa-calcidol y calcitriol
Probablemente las estrategias de tratamiento debieran ser distintas en el paciente joven o anciano, aún a igualdad de datos bioquímicos	Edad irrelevante

P = Fósforo; Ca = Calcio; PTH = Hormona paratiroidea; HPS = Hiperparatiroidismo secundario.
* Ver guías de la National Kidney Foundation (tabla 2).

unos algoritmos de tratamiento más allá de las recomendaciones objetivo. Cada uno de los 4 parámetros fundamentales (P, Ca, Ca x P y PTH) puede defenderse de un modo aislado a partir de los datos de la literatura, pero la dificultad de cumplir con todos los objetivos al mismo tiempo es enorme⁵. Recientemente, en el contexto del estudio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) se muestra que sólo el 5,5% de los pacientes cumplen los 4 parámetros de las K/DOQI y el 17,8% ninguno de ellos⁵. Otro dato a destacar, bien conocido por otra parte, es el elevado porcentaje de pacientes con niveles *bajos* de PTH (casi el 50%) y que la mayoría de pacientes fuera de las recomendaciones se encuentran en los rangos *altos* de Ca y P⁵. Esta combinación de parámetros, hipercalcemia e hiperfosfatemia, tanto con disminución como con aumento de PTH, parece la más deletérea en relación al riesgo cardiovascular, al igual que todas las combinaciones con P > 5,5 mg/dL¹⁶.

En un análisis reciente, con las limitaciones pero también con las ventajas que supone el acceso a una gran base de datos de más de 40.000 pacientes en hemodiálisis, Block y cols.⁴ mostraron que los

pacientes con mayor riesgo relativo de muerte eran los pacientes con PTH *menor* de 150 pg/mL y se apreciaba también una *disminución* de la mortalidad con niveles > 300 pg/mL. Los niveles bajos de PTH se han relacionado en otros estudios no sólo con hipercalcemia por disminución de la capacidad tampón del hueso, sino también con un aumento de morbi-mortalidad en pacientes en diálisis⁸. Del mismo modo se ha descrito la presencia de una relación mortalidad-PTH en forma de J o U, con mortalidad creciente en ambos extremos^{6,8}. Sin embargo, en el análisis *multivariante*, sólo se observa un incremento de mortalidad con *niveles de PTH superiores a 600 pg/mL* y especialmente > 900 pg/mL tras ajuste por múltiples parámetros (y *sin* aumento de mortalidad para niveles de PTH < 150) (fig. 1A). Esta gran diferencia en la interpretación de resultados estadísticos se explica por encontrarse los niveles de PTH mayores entre los pacientes jóvenes, mujeres y no diabéticos⁴.

Durante estos últimos años, los notables avances en el conocimiento que se han producido pueden convertir pronto estas guías en obsoletas. La aparición de los calcimiméticos ciertamente deberán

Tabla II. Valores de referencia aconsejados en las guías K/DOQI en los pacientes con ERC y aclaramiento < 15 ml/min/1,73 m²

	K-DOQI 2003 (2)		Guías Europeas 2000
Fósforo			
Control mensual*	1,13-1,78 mmol/L (3,5-5,5 mg/dL)	evidencia	1,48-1,80 mmol/L (4,6-5,6 mg/dL)
Calcio total corregido[§]			
Control mensual*	2,10-2,37 mmol/L ^{&} (8,4-9,5 mg/dL)	opinión	2,20-2,75 mmol/L (8,8-11 mg/dL)
«Hipercalcemia»	> 2,55 mmol/L (> 10,2 mg/dL)		
Ca x P			
Control mensual*	< 4,44 mmol ² /L ² (< 55 mg ² /dL ²)	evidencia	
PTH intacta[#]			
Control trimestral*	150-300 pg/mL (15,9-31,8 pmol/L)	evidencia	85-170 pg/mL
Ingesta diaria de calcio elemental	máximo 1.500 mg (2.000 mg de todas las fuentes)		
Cantidades diarias recomendadas de Calcio y Vitamina D para la población general[§]	1.000-1.200 mg de Calcio (según edad) [§] 200-600 UI Vitamina D según edad (máximo 2.000 UI /día) [§]		

K-DOQI = Kidney-Dialysis Outcome Quality Initiative (2).

* En condiciones estables

Ca = Calcio. [§]Más en concreto se menciona que los niveles de calcio corregido deberían mantenerse en el *rango normal del laboratorio usado*, aunque con preferencia su margen bajo. El calcio puede corregirse por la albúmina sérica según la ecuación clásicamente usada en la población general (*calcio ajustado (mg/dl) = calcio medido (mg/dl) + [4,0 - Albúmina (g/dl) x 0,8]*) ó la ecuación validada en pacientes en hemodiálisis (*calcio ajustado (mg/dl) = calcio medido (mg/dl) + [0,0176 x (34 - Albúmina (g/dl))]*) (36).

P = Fósforo; PTH = Hormona paratiroidea

[#]No se hace referencia a las determinaciones de PTH «*entera*» o «*bio-PTH*» que todavía no han demostrado su superioridad ni su uso está extendido. Conversión de niveles séricos de Calcio: 10 mg/dl = 5 mEq/L = 2,5 mmol/l

Conversión niveles de P: P (mmol/L) = P (mg/dL) x 0,3229

[§] Dietary Referente Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D and Fluoride (1997). www.nap.edu. The National Academies Press

tener un impacto sobre ellas. Recientemente, del análisis estratificado (definido *a priori*) de esa misma base de datos⁴, ya los niveles de *P > 5 mg/dl* se asociaron significativamente a un aumento de mortalidad tras ajuste por múltiples variables. Los niveles *bajos* de P se asociaban a un aumento de la mortalidad, por su relación con la edad de los pacientes, pero no eran significativos tras ajuste multivariable (fig. 1B). De un modo parecido, las concentraciones de calcio sérico < 8,5 mg/dL se asociaban a mayor mortalidad como se había descrito previamente; sin embargo la corrección por la albúmina sérica y el ajuste multivariante muestran que las concentraciones de *calcio corregidas por la albúmina* presentaban un *aumento monotónico* del riesgo relativo de

mortalidad entre las distintas concentraciones de calcio (4) (fig. 1C). El *producto calcio-fósforo* (Ca x P) > 50 mg²/dL² ya se asociaba también a un aumento de mortalidad comparado con la referencia basal de 40-45 mg²/dL².

En cualquier caso, sean las guías más o menos adecuadas, precisas, con objetivos conseguibles o actualizables, el análisis combinado de estos estudios parece reforzar la idea de que el *control del P y Ca parece más importante*, en primer término, que el propio control de la PTH (nuevo «*trade-off*» terapéutico) pues la relación entre la mortalidad y P o Ca parece más consistente (o menos compleja) que la asociada a la PTH. Sin embargo, no debemos olvidar que del adecuado control de la PTH se derivará

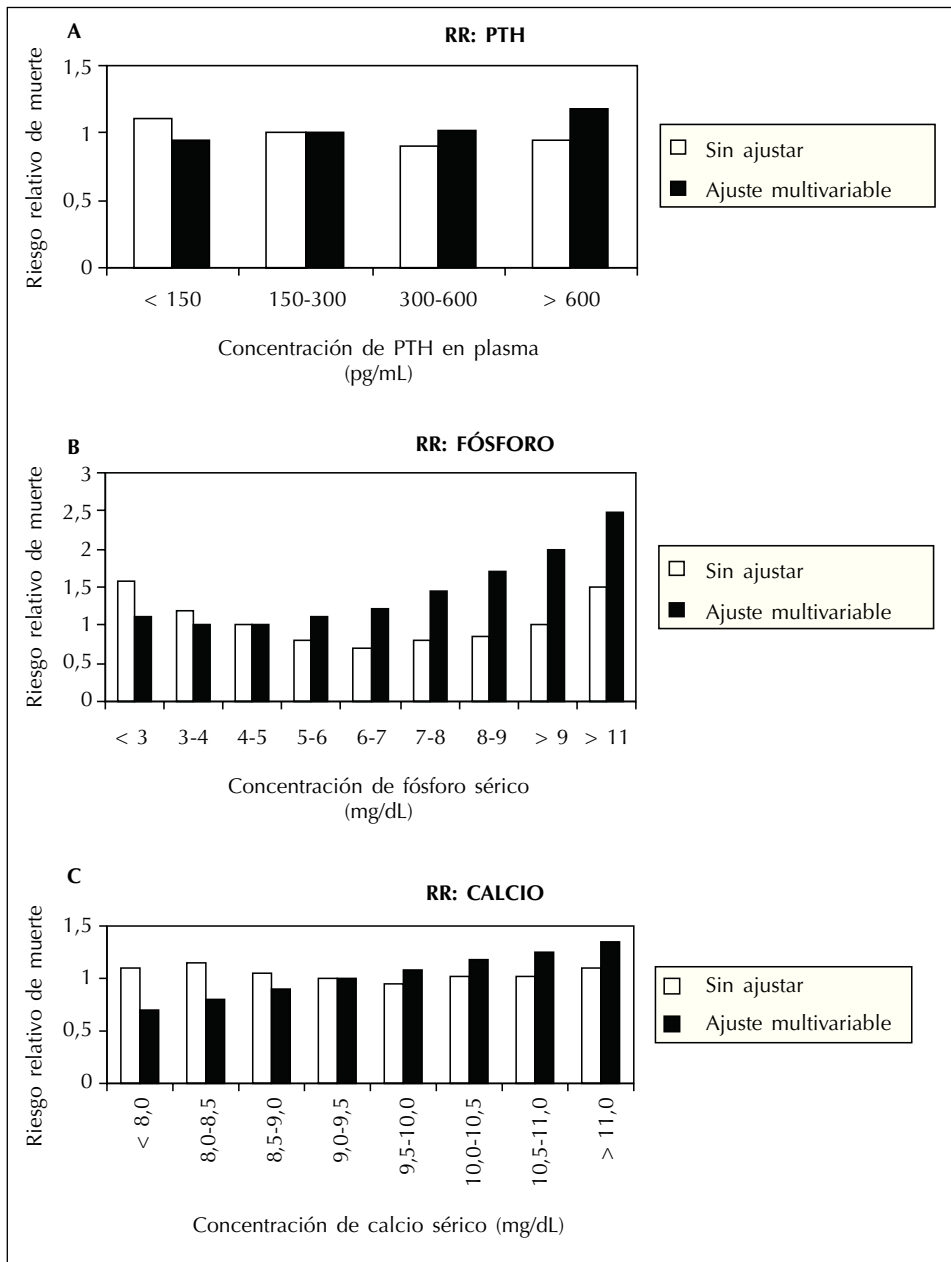


Fig. 1.—Riesgos Relativos (RR) categorizados por niveles de hormona paratiroidea (PTH) (A), fósforo (B) y calcio séricos (C). El ajuste multivariable hace referencia a ajuste por edad, sexo, raza, diabetes, años en diálisis, peso corporal, tasa de reducción de urea, albúmina sérica, creatinina, urea prediálisis, bicarbonato, colesterol, hemoglobina, ferritina y aluminio (Modificado de Block y cols.⁴).

el evitar el posible «escape tumoral» de la glándula paratiroidea que, en último término, también condicionaría la presencia de incrementos de Ca y/o P.

AVANCES TERAPÉUTICOS

De un modo genérico podemos resumir las nuevas alternativas terapéuticas más importantes en los nue-

vos *captadores de fósforo* sin calcio ni aluminio, los nuevos *análogos de la vitamina D* y, recientemente aprobados en los Estados Unidos y pronto en España, los *calcimiméticos*. Como es de suponer, siendo el sistema Ca-P un sistema tan cerrado e interrelacionado, cada uno de estos grupos farmacológicos presenta sus propias ventajas e inconvenientes. Este es el motivo fundamental por el que actualmente no existe ningún consenso claro en el tratamiento y el

nefrólogo clínico se encuentra ante dificultades para integrar toda la información. En esta primera parte presentaremos los nuevos captosres y fármacos destinados al control del P, y en la segunda nos centraremos en los otros dos grupos y una miscelánea de consideraciones. Asimismo, cada uno de estos grupos se acompañará de la información más relevante desde el punto de vista clínico como experimental que incluirá también, brevemente en función de lo conocido, el efecto de los fármacos sobre la calcificación vascular, la glándula paratiroides, el hueso, la progresión de enfermedad renal y supervivencia. La ausencia de análisis comparativos entre los distintos fármacos hace imposible establecer ningún tipo de preferencia objetiva de uno sobre otro en la actualidad. En los últimos años, no obstante, se ha visto una discreta mejoría en el cumplimiento de las K/DOQI, probablemente gracias a la extensión de su conocimiento en la comunidad nefrológica y, necesariamente, a la aparición de estos nuevos agentes⁵.

Nuevos captosres del P

Como la reducción del P en la *dieta* y la *diálisis convencional* no son suficientes para restaurar la homeostasis de P, casi siempre es necesario disminuir su absorción intestinal mediante el uso de *captosres de P*, especialmente si no queremos limitar excesivamente el aporte proteico a los pacientes (15 mg de P/g de proteína de media). En caso de considerarse la diálisis como tratamiento *activo* de la hiperfosfatemia, el aumento de la frecuencia de diálisis resulta siempre más efectiva que alargar las sesiones, especialmente las diálisis nocturnas a bajo flujo durante 5-7 días/semana¹⁷.

Según es *opinión* del Comité de expertos de las K/DOQI tanto los captosres con calcio como los captosres sin calcio ni aluminio (sevelamer u otros) pueden usarse como primera opción farmacológica en el tratamiento de la hiperfosfatemia, pudiendo además combinarse para conseguir el objetivo terapéutico. Sin embargo, si el paciente está hipercalcémico (> 10,2 mg/dL) o con niveles de PTH < 150 pg/mL es *evidencia* que no deberían prescribirse captosres con calcio. Tampoco se deberían prescribir a los pacientes que presentan calcificaciones *severas* (K/DOQI), pero creemos que hoy no deberían administrarse a ningún paciente con indicios de calcificación. La principal ventaja de los nuevos captosres de P es que permitirían controlar el P sérico sin aumentar los niveles de Ca. Debe recordarse que también es *opinión* de los mismos expertos que la dosis total de calcio elemental proporcionada por los captosres no debería sobrepasar los 1.500 mg/día, e incluyendo el calcio de la dieta u otros aportes

(cereales, leche fortificada, Resín Calcio®, etc.) no debería sobrepasar los 2.000 mg/día. Como hemos mencionado con anterioridad, si bien el objetivo terapéutico es alcanzar niveles de $P < 5,5 \text{ mg/dL}$, datos epidemiológicos recientes aconsejarían el descenso de los niveles de $P < 5 \text{ mg/dL}$ (fig. 1B)⁴.

a) *Captosres de P no metálicos: Sevelamer vs captosres con Calcio*

Sevelamer (Renagel®) es un polímero no absorbible, sin calcio ni metal, que disminuye eficazmente los niveles de P y el producto $\text{Ca} \times \text{P}$ ^{18,19}. Disminuye también los niveles de PTH, pero su efecto sobre el control bioquímico del HPS es menos consistente¹⁸⁻²⁰. En el estudio «Treat to Goal», comparando los resultados de 200 pacientes tratados con sevelamer y captosres de P basados en calcio¹⁸, los pacientes tratados con acetato o carbonato presentaron concentraciones de calcio sérico y episodios de hipercalcemia más frecuentes. El número de sujetos en el rango de PTH < 150 pg/mL era mayor, a pesar de un aumento del uso de vitamina D en el grupo tratado con sevelamer. La importancia de este estudio radica especialmente en el hecho de que sevelamer es el único captor de P (de hecho el único fármaco) que ha mostrado una atenuación de la progresión de la calcificación coronaria y aórtica en pacientes en hemodiálisis^{13,18} (posteriormente descrito a nivel valvular)¹⁰. El aumento de la calcificación observado fue del 25 y 28% a las 52 semanas de tratamiento con captosres de P basados en Ca en las arterias coronarias y aorta, respectivamente, (en comparación al 6 y 5% de los pacientes tratados con sevelamer)¹⁸.

Sevelamer es el único captor de P comercializado que disminuye significativamente el colesterol-LDL como consecuencia de su efecto secuestrador de sales biliares en el intestino^{18,19}. Ocasionalmente se han descrito aumentos en el colesterol HDL¹⁹. Además, cada vez disponemos de más información sobre los múltiples efectos pleiotrópicos de sevelamer, destacando la reducción de marcadores de inflamación, ácido úrico y parámetros de estrés oxidativo, aunque éstos deben confirmarse^{12,20a}. Se desconoce si la atenuación de la progresión de la calcificación se debe en último término a la ausencia de aporte de calcio y carga alcalina o a alguno de estos otros efectos del fármaco. La relación entre la reducción de colesterol (y quizá inflamación) con el descenso de progresión de la calcificación ha sido recientemente descrita en pacientes *no renales* tratados con estatinas²¹, pero el efecto beneficioso de éstas en el paciente renal no está aún claramente demostrado.

A nivel experimental cabe destacar que el sevelamer ha mostrado un menor depósito de calcio en el

riñón, disminución de la fibrosis y progresión de la función renal. Asimismo se ha observado una menor calcificación miocárdica, aórtica y renal en un modelo de uremia prolongado sin afectar a los niveles de colesterol²². En otros modelos experimentales, sevelamer inhibió la proliferación paratiroidea o mejoró la calcificación de la media aórtica y parámetros de osteodistrofia²³.

Los problemas más importantes asociados al sevelamer son la intolerancia intestinal, el número de comprimidos a ingerir, la asociación con acidosis metabólica y el precio del producto que limita su uso en muchos países y en determinados pacientes (medicación oral). Se ha comentado que su uso es más caro que la combinación acetato cálcico-estatina²⁰, al menos en Estados Unidos. Parte del efecto proacidótico del sevelamer se produce por la retirada de carbonato o acetato de calcio, pero es una molécula que contiene cloro por lo que puede dar lugar a acidosis metabólica *per se*, aunque no necesariamente éste debe ser un efecto negativo desde el punto de vista de la calcificación²⁴.

En algunos estudios se ha sugerido usar suplementos de calcio en los pacientes tratados con sevelamer. Sin embargo, en el único estudio comparativo a doble ciego realizado entre acetato de calcio y sevelamer (CARE = «Calcium Acetate Renagel Evaluation») ²⁰, el control de la PTH fue similar. En este estudio se comparó la eficacia de ambos captosres a doble ciego en un período limitado de 8 semanas. El acetato de calcio se mostró superior al sevelamer aunque usando 1,75 g de calcio elemento de media, que son cantidades muy superiores a las recomendadas en las guías K/DOQI y a las que en el «Treat to Goal» provocaban aumento de calcificación vascular¹⁸.

En la actualidad en nuestro hospital consideramos el sevelamer como tratamiento *captor de elección* en la mayoría de pacientes en diálisis, aunque es a menudo combinado con calcio sin sobrepasar los 1.000-1.500 mg/día. Aunque la decisión de favorecer el uso del sevelamer es discutible, y ciertamente es necesario un estudio aleatorizado prospectivo que evalúe en último término la hospitalización y/o supervivencia de los pacientes, la atenuación de la progresión de la calcificación vascular demostrada con sevelamer es un marcador subrogado lo suficientemente importante como para que consideráramos adoptarlo de primera elección incluso en el anciano (subpoblación con mayor tendencia a presentar enfermedad adinámica y calcificación vascular)²⁵.

b) Captosres de P metálicos: Lantano y otros

El *carbonato de Lantano* (Fosrenol®) es un captor de P sin calcio ni aluminio recientemente desarro-

llado y próximo a su comercialización en España en forma de comprimidos masticables. Se ha demostrado su eficacia como captor del P tanto en estudios experimentales como en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal²⁶⁻²⁸ siendo el captor de P más estudiado antes de su comercialización. En un estudio multicéntrico²⁸ y su extensión, se ha mostrado útil para controlar el P en un elevado porcentaje de pacientes tras 36 meses de tratamiento. Comparado con carbonato de calcio disminuye el número de episodios de hipercalcemia y la tendencia a producir enfermedad adinámica del hueso. En el estudio de Joy y cols.²⁶, con un diseño inusual, se mostró la indudable efectividad del lantano en comparación con placebo al menos en un período de tiempo relativamente corto con dosis de hasta 3.000 mg/día (lantano elemento). En un estudio más largo, no se apreció el desarrollo de osteomalacia en las biopsias practicadas en estos pacientes tras un año de tratamiento con una dosis media de 1.250 mg/día²⁷, observándose una reducción de las formas extremas de osteodistrofia (tanto HPS como enfermedad adinámica) sin que ningún paciente desarrollara enfermedad ósea adinámica de novo.

Aunque no ha sido descartada completamente la posibilidad de acumulación de lantano en el hueso, es de destacar que tampoco parece tóxico sobre el número y actividad de los osteoblastos en el animal experimental a diferencia del aluminio²⁹. La eliminación del lantano tiene lugar a través de la vía biliar y por transporte directo al lumen intestinal, dependiendo mínimamente de la eliminación renal³⁰. Aunque su absorción intestinal es cuantitativamente mucho menor que la del aluminio (1.200-2.000 veces menor), son detectables niveles plasmáticos del elemento³⁰. En estudios a más largo plazo en pacientes tratados con varias dosis de lantano, los niveles séricos parecían alcanzar un plateau después de 2-3 semanas de tratamiento y después se mantenían estables durante más de dos años de tratamiento continuado. Aunque parece clara su escasa toxicidad sobre el hueso y no se han objetivado problemas en el SNC en los períodos de tratamiento comentados, no existe experiencia reportada de la potencial acumulación en otros tejidos a largo plazo.

Bien tolerado en general, como todos los quelantes su efecto secundario más habitual son los síntomas gastrointestinales (similares al grupo con carbonato de calcio)²⁷. En un futuro probablemente sabremos del efecto de este novedoso captor de P sobre la calcificación vascular, paratiroides, progresión de la función renal, etc. *In vitro*, el *cloruro* de lantano tiene propiedades anticálificación/antiateroscleróticas³¹ por lo que sería importante poder disponer de datos sobre el lantano y la progresión de calcificación vascular en pacientes con ERC.

Otros captosres no metálicos como las *sales de hierro* se han usado como captosres de P en algunos estudios limitados³². A pesar de la utilidad potencial del hierro en el paciente en programa de diálisis, estos captosres parecen tener una eficacia variable, en general menor que el carbonato cálcico, sin disminuir claramente los niveles de PTH, aunque producen menos episodios de hipercalcemia como era esperable. El *colestilan (MCI-196)* es una resina de intercambio, usada como hipocolesterolemiante en Japón, que se ha mostrado útil recientemente en el tratamiento de la hiperfosfatemia en pacientes en diálisis en un estudio de sólo dos semanas³³.

Por último mencionar, que dentro de las estrategias de tratamiento de la hiperfosfatemia, fármacos como la *nicotinamida*, un inhibidor del transporte de P dependiente del sodio en el túbulo renal e intestino, ha sido utilizado recientemente en un estudio *clínico* en hemodiálisis, observándose a los 3 meses una disminución de los niveles de P, PTH y colesterol LDL, así como un aumento de los niveles de colesterol HDL³⁴. También ha sido planteada la posibilidad de diseñar drogas dirigidas a un potencial cotransportador Na-P o sensor de P en la glándula paratiroides³⁵.

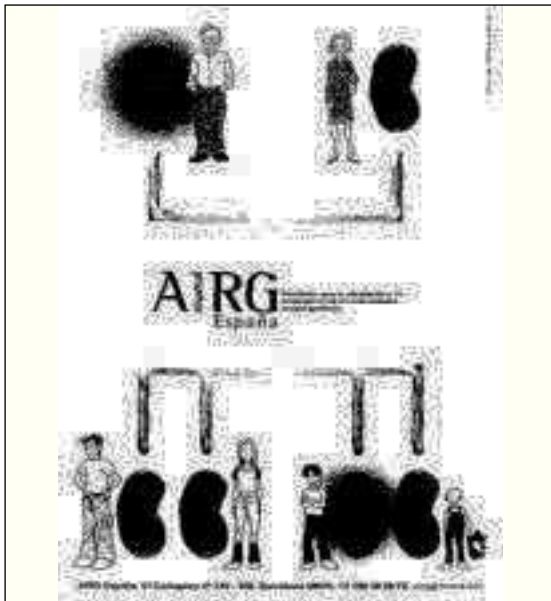
En la siguiente contribución repasaremos el papel de los nuevos análogos de la vitamina D y los calcimiméticos, entre otros aspectos del tratamiento, en el contexto global de la estrategia actual de control del HPS en la ERC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Llach F, Bover J: Renal Osteodystrophies. En: The Kidney 6ª edición (BM Brenner, ed). W. B. Saunders Company, p. 2103-2186, 2000.
2. 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.
3. Rostand SG, Druke TB: Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 56 (2): 383-392, 1999.
4. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15 (8): 2208-2218, 2004.
5. Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, Jadoul M: Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 44 (5 Supl. 3): 34-38, 2004.
6. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK: Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12 (10): 2131-2138, 2001.
7. Lundgren E, Lind L, Palmer M, Jakobsson S, Ljunghall S, Rastad J. Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery* 130 (6): 978-985, 2001.
8. Avram MM, Mittman N, Myint MM, Fein P: Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14 years of prospective observation. *Am J Kidney Dis* 38 (6): 1351-1357, 2001.
9. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, Chertow GM: Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 39 (4): 695-701, 2002.
10. Raggi P, Bommer J, Chertow GM: Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium-based phosphorus binders or sevelamer. *J Heart Valve Dis* 13 (1): 134-141, 2004.
11. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM: Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38 (4): 938-942, 2000.
12. 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): 1315-33, 2004.
13. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft FC: Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27 (3): 394-401, 1996.
14. Merke J, Milde P, Lewicka S, Hugel U, Klaus G, Mangelsdorf DJ, Haussler MR, Rauterberg EW, Ritz E: Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3. Studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. *J Clin Invest* 83 (6): 1903-1915, 1989.
15. Murphy WA Jr, Nedden Dz D, Gostner P, Knapp R, Recheis W, Seidler H: The iceman: discovery and imaging. *Radiology* 226 (3): 614-629, 2003.
16. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A: Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 15 (3): 770-779, 2004.
17. Mucsi I, Hercz G, Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Piezzos A: Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 53 (5): 1399-1404, 1998.
18. Chertow GM, Burke SK, Raggi P for the Treat to Goal Working Group: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62 (1): 245-252, 2002.
19. Hervás J, Prados D, Cerezo S: Treatment of hyperphosphatemia with sevelamer hydrochloride in hemodialysis patients: a comparison with calcium acetate. *Kidney Int* 63 (Supl. 85): S69-S72, 2003.
20. Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, Meyer MS, Simon M, Garza RO, Pelham RW, Cleveland MV, Muenz LR, He DY, Nolan CR. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: the Calcium Acetate Renal Evaluation (CARE Study). *Kidney Int* 65 (5): 1914-1926, 2004.
- 20ª. Garg JP, Chasan-Taber S, Blair A, Plone M, Bommer J, Raggi P, Chertow GM: Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on uric acid concentrations in patients undergoing hemodialysis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 52 (1): 290-295, 2005.
21. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 339 (27): 1972-1978, 1998.
22. Cozzolino M, Staniforth ME, Liapis H, Finch J, Burke SK, Dusso AS, Slatopolsky E: Sevelamer hydrochloride attenuates

- kidney and cardiovascular calcifications in long-term experimental uremia. *Kidney Int* 64 (5): 1653-1661, 2003.
23. Katsumata K, Kusano K, Hirata M, Tsunemi K, Nagano N, Burke SK, Fukushima N: Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in chronic renal failure rats. *Kidney Int* 64 (2): 441-50, 2003.
 24. 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.
 25. Lorenzo Sellares V, Torres Ramírez A: Management of hyperphosphataemia in dialysis patients: role of phosphate binders in the elderly. *Drugs Aging* 21 (3): 153-65, 2004.
 26. Joy MS, Finn WF; LAM-302 Study Group: randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis* 42 (1): 96-107, 2003.
 27. D'Haese P, Spasovski G, Sikole A, Hutchison A, Freemont T, Sulkova S, Swanepoel C, Pejanovic S, Djukanovic L, Balducci A, Coen G, Sulowicz W, Ferreira A, Torres A, Curic S, Popovic M, Dimkovic N, De Broe M: A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol™) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 63 (Supl. 85): S73- S78, 2003.
 28. Hutchison AJ: Improving phosphate-binder therapy as a way forward. *Nephrol Dial Transplant* 19 (Supl. 1): i19-24, 2004.
 29. Behets GJ, Dams G, Vercauteren SR, Damment SJ, Bouillon R, De Broe ME, D'Haese PC: Does the phosphate binder lanthanum carbonate affect bone in rats with chronic renal failure? *J Am Soc Nephrol* 15 (8): 2219-2228, 2004.
 30. Behets GJ, Verberckmoes SC, D'Haese PC, De Broe ME: Lanthanum carbonate: a new phosphate binder. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 13 (4): 403-409, 2004.
 31. Kramsch DM, Aspen AJ, Apstein CS: Suppression of experimental atherosclerosis by the Ca⁺⁺-antagonist lanthanum. Possible role of calcium in atherogenesis. *J Clin Invest* 65 (5): 967-981, 1980.
 32. Yang WC, Yang CS, Hou CC, Wu TH, Young EW, Hsu CH: An open-label, crossover study of a new phosphate-binding agent in haemodialysis patients: ferric citrate. *Nephrol Dial Transplant* 17 (2): 265-270, 2002.
 33. Kurihara S, Tsuruta Y, Akizawa T: Effect of MCI-196 (colestilan) as a phosphate binder on Hyperphosphatemia in haemodialysis patients: a double-blind, placebo controlled, short-term trial. *Nephrol Dial Transplant* 20 (2): 424-430, 2005.
 34. Takahashi Y, Tanaka A, Nakamura T, Fukuwatari T, Shibata K, Shimada N, Ebihara I, Koide H: Nicotinamide suppresses Hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 65 (3): 1099-1104, 2004.
 35. Miyamoto K, Tatsumi S, Morita K, Takeda E: Does the parathyroid «see» phosphate? *Nephrol Dial Transplant* 13 (11): 2727-2729, 1998.
 36. Clase CM, Norman GL, Beecroft ML, Churchill DN: Albumin-corrected calcium and ionized calcium in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 15 (11): 1841-1846, 2000.

NOTICIAS



1.ª Jornada de la AIRG-E

29 octubre 2005

Colegio Oficial de Arquitectos. Barcelona

PREPROGRAMA

- Presentación AIRG-E
- Las enfermedades renales hereditarias
- Poliquistosis renal autosómica dominante
- Síndrome de Alport
- Poliquistosis renal autosómica recesiva
- Cistinosis
- La insuficiencia renal crónica en la infancia
- Aspectos psicológicos del enfermo renal
- Intercambios de experiencias entre los asistentes