



## *Guías K-DOQI de metabolismo fosfocálcico en insuficiencia renal crónica: objetivos de tratamiento, cumplimiento y nuevas drogas para su manejo*

A. L. Negri

Instituto de Investigaciones Metabólicas. Facultad de Medicina. Universidad del Salvador. Buenos Aires. Argentina.

### INTRODUCCIÓN

Distintos estudios de observación a largo plazo han mostrado que las anormalidades del metabolismo mineral (en el fósforo, el calcio sérico y el producto fosfocálcico) se asocian con mayor mortalidad en diálisis, especialmente cardiovascular<sup>1-3</sup>. También está bien documentado que los pacientes en hemodiálisis presentan extensas calcificaciones cardiovasculares cuando se los compara con pacientes con función renal normal con o sin enfermedad arteriosclerótica<sup>4</sup>. Estudios de observación clínica y experimentales han sugerido que el mayor riesgo de calcificaciones cardiovasculares en diálisis está relacionado con las alteraciones en el metabolismo mineral y óseo hallados en estos pacientes<sup>5,6</sup>. Sin embargo, en el momento actual no está del todo claro si efectivamente el mecanismo por el cual las alteraciones del metabolismo fosfocálcico aumentan la mortalidad cardiovascular en diálisis es a través de las calcificaciones vasculares o si lo hacen a través de otro mecanismo como por ejemplo la hipertrofia ventricular<sup>7</sup>.

### NORMAS K-DOQI DE METABOLISMO FOSFOCÁLCICO Y SU CUMPLIMIENTO

Es por ello que la National Kidney Foundation (NKF) en EE.UU. desarrolló unas guías para el mejor manejo del metabolismo mineral y óseo de los pacientes con insuficiencia renal (K/DOQI para metabolismo mineral)<sup>8</sup>. Alcanzar los objetivos de las guías K/DOQI para la enfermedad ósea y el metabolismo mineral en diálisis ha probado ser difícil con el uso

de calcitriol y análogos y los captadores de fósforo basados en sales de calcio con los métodos convencionales de hemodiálisis. Según lo demuestran los distintos estudios DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study). los resultados obtenidos para alcanzar los objetivos de las NFK/KDOQI de metabolismo mineral han sido bastante pobres<sup>9</sup>. Un modesto porcentaje de pacientes se ubicó dentro del rango de la guía para PTH (21,4% en DOPPS I, y 26,2% en DOPPS II), fósforo sérico (40,8%, 44,4%), Calcio sérico corregido por albúmina (40,5%, 42,5%), y producto fosfocálcico (56,6%, 61,4%). Los resultados no variaron dramáticamente entre países. La mayoría de los pacientes que no estaban dentro de los rangos de la guía tenían niveles elevados de fósforo sérico (51,6% en DOPPS I, y 46,7% en DOPPS II), calcio (50,1%, 48,6%), y producto fosfocálcico (43,4%, 38,6%) y bajas concentraciones de PTH (< 150 pg/mL, 52,9%, 47,5%). Fue bastante raro que los pacientes cayeran dentro de los rangos predeterminados para todos los indicadores de metabolismo mineral; 23% a 28% cayeron dentro de los rangos de la guías por lo menos para 3 mediciones y solo 4,6% a 5,5% de los pacientes estuvieron en rango para las 4 determinaciones. El riesgo de mortalidad por cualquier causa y mortalidad cardiovascular estuvo directa e independientemente asociada a cada uno de los cuatro indicadores. Este fracaso en alcanzar las metas propuestas puede explicarse por varias razones como la pobre adherencia a la dieta y a la toma de captadores de fósforo (ya sea por su costo, su palatabilidad o la cantidad de pastillas a consumir). Por otro lado, todavía no sabemos si la mejor adherencia a las recomendaciones de la NKF-K DOQI para el control del metabolismo mineral mejorará el riesgo cardiovascular, prevendrá más efectivamente las fracturas o reducirá la necesidad de paratiroidectomía quirúrgica. Esto tiene especial relevancia con la aparición reciente de medicaciones de alto costo como el sevelamer, el carbonato de lantano y el cinacalcet, los dos prime-

**Correspondencia:** Dr. Armando Luis Negri  
Instituto de Investigaciones Metabólicas  
Libertad, 836, 1 piso  
1012 Buenos Aires (Argentina)  
E-mail: negri@casasco.com.ar

ros para el tratamiento de la hiperfosfatemia y el segundo para el control de la secreción paratiroidea.

### NUEVAS DROGAS PARA EL MANEJO DEL METABOLISMO FOSFOCÁLCICO EN IRC

#### SEVELAMER

El Clohidrato de Sevelamer ha sido el primer captor de fósforo no cálcico no aluminico que ha estado disponible en distintas partes del mundo para el tratamiento de la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal crónica. Su capacidad de captación de fósforo parece ser similar a la de los captores cálcicos pero inferior a la del aluminio. Como elemento significativo el sevelamer parece proteger de las calcificaciones vasculares. En el estudio Treat to goal<sup>10</sup>, se demostró que las calcificaciones vasculares de los pacientes en diálisis podían ser prevenidas con sevelamer mejor que con captores orales que contenían calcio. En otro estudio Braun y cols., siguieron 114 pacientes adultos en hemodiálisis que fueron asignados en forma abierta y aleatorizada a recibir sevelamer o calcio carbonato por 52 semanas<sup>11</sup>. El sevelamer demostró ser un agente efectivo para el control de la hiperfosfatemia igual que el carbonato de calcio pero a diferencia de este no se asoció con calcificaciones cardiovasculares progresivas.

Otro estudio interesante con sevelamer es el DCOR (Dialysis Clinical Outcome Revisted) cuyos resultados preliminares se conocieron en un resumen presentado en la reunión de la Sociedad Americana de Nefrología (ASN) del 2005<sup>12</sup>. El estudio DCOR estuvo dirigido a demostrar la superioridad del sevelamer, no ya para alcanzar las NKF-KDOQI y prevenir las calcificaciones vasculares sino para disminuir la mortalidad cardiovascular. En ese sentido se encontró una reducción no significativa del 9% en la mortalidad total (no cardiovascular) en la población total estudiada. A pesar de ello cuando se hicieron análisis de subgrupos separadamente, se constató una caída en la mortalidad del 34% entre los tratados con sevelamer por más de 2 años o más y del 22% en pacientes de 65 años o mayores.

En otro estudio se evaluó la mortalidad por cualquier causa en 127 pacientes nuevos en hemodiálisis asignados a recibir captores de fósforo que contenían calcio o sevelamer luego de una media de seguimiento de 44 meses desde la randomización<sup>13</sup>. Este fue un objetivo secundario predeterminado de un ensayo clínico diseñado a valorar la progresión de la calcificación coronaria en las dos ramas de tratamiento. Los puntajes iniciales de calcificación fue-

ron predictores significativos de mortalidad luego del ajuste por edad raza, sexo, y diabetes con un incremento en la mortalidad proporcional al puntaje basal ( $P = 0,002$ ). La mortalidad fue significativamente más baja en el borde en los sujetos aleatorizados a sevelamer (5,3/100 pacientes año, CI 2,2-8,5) comparado con aquellos que recibieron captores cálcicos (10,6/100 pacientes año, CI 6,3-14,9) ( $P = 0,05$ ). El mayor riesgo de muerte de los pacientes tratados con captores de fósforo a base de calcio persistió luego de un completo ajuste multivariado ( $P = 0,016$ , hazard ratio 3,1, CI 1,23-7,61).

#### CINACALCET

El clorhidrato de cinacalcet ha sido recientemente aprobado por la FDA de USA y por la autoridad regulatoria Europea. La aprobación se debió especialmente a los resultados de un gran estudio aleatorizado controlado con placebo que incluyó a 741 pacientes con PTH mayor de 300 pg/ml<sup>14</sup>. Luego de un período de titulación de 30 a 180 mg de 12 semanas, los niveles de PTH descendieron a 250 pg/ml o menos en 43% de los tratados con cinacalcet contra el 5% de los pacientes tratados con placebo por 144 semanas. La reducción promedio de la PTH sérica fue de 44% y la reducción del producto Ca/P de 15% debido a reducciones en el Ca y P (-6,8% y -8,4% respectivamente).

En un estudio Spiegel y cols.<sup>15</sup> evaluaron el efecto de la introducción del cinacalcet en los algoritmos de combinaciones de medicaciones para el manejo del hiperparatiroidismo secundario (SHPT) sobre objetivos KDOQI de fósforo, calcio, y PTHi. Incluyeron 61 pacientes que fueron seguidos por una año. El 61% de los pacientes recibieron paricalcitol en algún momento de los 3 meses del período de observación. En el período de seguimiento, del 19% al 31% de los pacientes recibieron cinacalcet. Comparado con el período basal, el porcentaje de pacientes que alcanzó la meta de PTH requerida por las KDOQI se incrementó de 19,7% al 37,7% ( $p < 0,05$ ). El porcentaje de pacientes que alcanzaron los 4 objetivos de metabolismo fosfofalcico se incrementó de 14,8% al 24,6%, pero no alcanzó significación estadística.

En un post-hoc análisis de datos a largo plazo de 1.184 pacientes tratados con cinacalcet, Cunningham y cols.<sup>16</sup> mostraron que esta droga podría reducir el riesgo de paratiroidectomía (Riesgo relativo [RR] 0,07, 95% CI 0,01-0,55), fracturas (RR 0,46, 95% CI 0,22-0,95) y hospitalización por complicaciones cardiovasculares (RR 0,61, 95% CI 0,43-0,86) comparado con placebo. La mortalidad no disminuyó en forma significativa, pero si mejoró la calidad de vida (mejor funcionamiento físico y menos dolor).

## CARBONATO DE LANTANO

El lantano es el más reciente de la nueva generación de captadores de fósforo no cálcicos no aluminicos para el control de la hiperfosfatemia de al IRC. A pesar de que el lantano es un catión metálico sus efectos no son comparables a los del aluminio salvo en su potencia para captar el fósforo, que es similar. A diferencia del aluminio su vía principal de eliminación no es la renal sino la biliar. Su biodisponibilidad oral es extremadamente baja, y en los estudios clínicos hasta la fecha no se han reportado efectos tóxicos en pacientes con varios años de seguimiento<sup>17</sup>. Los efectos observados a nivel óseo se han debido a la depleción de fosfato sin signos directos de toxicidad ósea tanto en ratas como humanos. El hígado es la vía principal de eliminación del lantano que puede ser localizado en los lisosomas de los hepatocitos. Si bien existe una importante acumulación a ese nivel como ha sido demostrado en animales<sup>18</sup> no se ha detectado un efecto tóxico sobre los hepatocitos como tampoco se ha detectado un efecto tóxico del lantano a nivel del tejido cerebral<sup>19</sup>.

En un reciente estudio multicéntrico europeo<sup>17</sup>, 800 pacientes fueron aleatorizados a recibir ya sea carbonato de lantano o carbonato de calcio siendo la dosis titulada a lo largo de 5 semanas hasta alcanzar el control del fósforo sérico. Los niveles séricos de fósforo, calcio y PTH fueron seguidos a lo largo de 20 semanas. Si bien alrededor del 65% de los pacientes en cada grupo alcanzó el control del fósforo, el grupo tratado con calcio carbonato lo hizo a expensas de hipercalcemia significativa (20,2% de los pacientes vs 0,4%) siendo el producto calcio x fósforo mejor controlado con el lantano. Los pacientes que participaron en el estudio aleatorizado de 6 meses fueron elegibles para una extensión del estudio a 24 semanas, en forma abierta. Los pacientes tratados con carbonato de Lantano continuaron tomando la dosis de mantenimiento establecida (grupo «lantano continuo») y los pacientes tratados inicialmente con carbonato de calcio, cambiaron para tomar carbonato de lantano, 375-3,000 mg/día («grupo de cambio»). Los pacientes pudieron entrar también en una extensión del estudio a dos años. El porcentaje de pacientes con fósforo controlado (< o = 1,80 mmol/l) en la extensión a 6 meses fue de 63,3 para el grupo «lantano continuo» y de 58,4% para el «grupo de cambio». En la extensión a 2 años, 54,4% de los pacientes tuvieron controlado el fósforo. Luego de la discontinuación del carbonato de calcio la incidencia de hipercalcemia fue del 2,7%, comparado con el 20,2% durante la fase doble ciego. El producto calcio x fósforo se mantuvo en niveles aceptables. El carbonato de lantano fue bien tolera-

do con solo eventos adversos leves a moderados y principalmente de tipo gastrointestinal. Hasta el presente no ha habido ensayos clínicos que documenten el impacto del carbonato de lantano sobre la supervivencia, morbilidad, hospitalización y calidad de vida con este captador de fósforo.

## COLOFÓN

El uso a gran escala de estas nuevas drogas para el control del metabolismo fosfocálcico aumentaría enormemente los costes de salud, por lo que se hace cada vez más necesario llevar a cabo estudios aleatorizados que documenten el real beneficio de estas drogas en la supervivencia, hospitalización y calidad de vida de los pacientes renales crónicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Lewin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31(4): 607-17, 1998.
2. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofthun N, Lowrie EG, Chertow GM: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15(8): 2208-18, 2004.
3. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, Akizawa T, Kurokawa K, Bommer J, Piera L, Port FK: Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 67(3): 1179-87, 2005.
4. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeithler 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.
5. Giachelli CM: Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 15(12): 2959-64, 2004.
6. Chertow GM, Raggi P, Chasann-Taber S, Bommer J, Holzer H, Burke SK: Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19(6): 1489-96, 2004.
7. Achinger SG, Ayus JC: Left ventricular hypertrophy: is hyperphosphatemia among dialysis patients a risk factor? *J Am Soc Nephrol* 17: S255-S261, 2006.
8. Eknoyan G, Levin A, Levin NW: Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42: 1-201, 2003.
9. 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. 2): 34-8, 2004.
10. 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* 62: 245-252, 2002.
11. Braun J, Holzer H, Asmus HG, Holzer H, Brunkhorst R, Krause R, Schultz W, Neumayer HH, Raggi P, Bommer J: Long-term comparison of a calcium-free phosphate binder and calcium carbonate —phosphorus metabolism and cardiovascular calcification. *Clin Nephrol* 62(2): 104-15, 2004.

12. Suki W, Zabaneh R, Cangiano J, Reed J, Fischer D, Swan S, Block G, Dillon M, Blair A, Burke S: The DCOR Trial —A prospective randomized trial assessing the impact of sevelamer in Dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 16: Abstract [TH-PO7445], 2005.
13. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooiennga L, Spiegel DM: Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 71(5): 438-41, 2007.
14. Block GA, Martin 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, Rueke TB, Goodman WC: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 350: 1516-1525, 2004.
15. Spiegel DM, Casey L, Bell S, Parker M, Chonchol M: Achieving targets for bone and Mineral Metabolism: the impact of cinacalcet HCl in clinical practice. *Hemodialysis International* 10(Supl. 2): S24-S27, 2006.
16. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM: Effects of calcimimetic cinacalcet HCl on vascular disease, fracture, and health related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 68: 1793-1800, 2005.
17. Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, Asmus G, Mohamed E, Shmieder R, Backs W, Jamar R, Vosskuhler: Long-term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: results from a 3-year study. *Nephron Clin Pract* 102(2): c61-71, 2006.
18. Slatopolsky E, Liapis H, Finch J: Progressive accumulation of lanthanum in the liver of normal and uremic rats. *Kidney Int* 68(6): 2809-13, 2005.
19. Altman P, Barnett ME, Finn WF: Cognitive function in stage 5 chronic kidney disease patients on hemodialysis: No adverse effects of lanthanum carbonate compared with standard phosphate-binder therapy. *Kidney Int* 71(3): 252-9, 2007.