

## Algunos aspectos actuales de CKD-BMD

M. Rodríguez Portillo

Unidad de Investigación. Hospital Universitario Reina Sofía. REDINREN. Córdoba

Nefrología Sup Ext 2011;2(5):44-7

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11072

### RESUMEN

En el enfermo renal, la enfermedad cardiovascular está estrechamente relacionada con las alteraciones del metabolismo mineral. La investigación en el laboratorio nos ayuda a entender los procesos patológicos, pero no siempre genera una solución terapéutica inmediata. Determinar si una medida terapéutica es efectiva, en cuanto a mortalidad y morbilidad, supone estudios clínicos prospectivos con un número de enfermos difícilmente accesibles y un seguimiento que está limitado por la supervivencia del enfermo renal. De cualquier forma, el paciente quiere vivir más y mejor, y demanda del médico una serie de decisiones terapéuticas. El reto es tomar decisiones sin que exista evidencia de estudios clínicos que nos oriente; en este caso, hay que recopilar la información científica necesaria para razonar una estrategia específica que le sirva a un paciente en particular. En esta revisión corta hemos recogido información sobre algunos aspectos (no todos) relacionados con enfermedad renal crónica, alteraciones del metabolismo óseo (CKD-MBD): tratamiento de las calcificaciones vasculares, vitamina D, quelantes de fósforo y FGF-23.

**Palabras clave:** CKD-MBD. Calcificaciones vasculares. Calcimiméticos. Vitamina D. Quelantes de fósforo. FGF23.

### SOBRE EL TRATAMIENTO DE CALCIFICACIONES VASCULARES

Varios estudios experimentales habían demostrado que la administración de calcimiméticos a ratas urémicas reducía la calcificación vascular<sup>1-4</sup>. Recientemente, se ha publicado un estudio clínico prospectivo que evalúa la capacidad de cinacalcet de disminuir la progresión de la calcificación vascular,

**Correspondencia:** Mariano Rodríguez Portillo  
Unidad de Investigación.  
Hospital Universitario Reina Sofía.  
REDINREN, Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba.  
juanm.rodriguez.sspa@juntadeandalucia.es

### Some current CKD-BMD aspects

#### ABSTRACT

*In CKD patients cardiovascular abnormalities are closely associated to disturbances of mineral metabolism. Experimental research work helps us to understand pathogenic mechanisms do not always provide us with effective therapy. Only large clinical trials, with prolonged follow up, will allow us to draw precise conclusions regarding morbidity and mortality. This is difficult task among other reasons because renal patient's life span is limited. Nonetheless, patients deserve to live longer and with acceptable quality of life; thus, they demand from doctors therapeutic decisions. The challenge is to determine what is the best for the patient without strong clinical evidence. In this case we will have to reason the best possible care for a given patient based in scientific information. Below is a short review of some of the issues concerning CKD-MBD patients: management of vascular calcifications, Vitamin D, Phosphate binders, FGF23.*

**Keywords:** CKD-MBD. Vascular calcification. Calcimimetics. Vitamin D. Phosphate binders. FGF23.

en pacientes urémicos en diálisis<sup>5</sup>. El estudio se denomina ADVANCE (A randomized VAscular calcificatioN study to evaluate the effects of CinacalcEt). El objetivo era evaluar si un régimen de tratamiento que incluya cinacalcet y dosis bajas de análogos de vitamina D atenuaría la progresión de la calcificación de la arteria coronaria (CAC), durante un año, en comparación con el tratamiento convencional, en pacientes sometidos a hemodiálisis tratados con o sin quelantes de fósforo cálcicos. La progresión de la calcificación se determinó de acuerdo con el score Agatston. Se incluyeron pacientes con parathormona (PTH) >300 pg/ml, calcio sérico corre-

gido  $>8,5$  mg/dl, con evidencia de calcificación vascular antes de empezar el estudio. Durante el estudio no se permitió el empleo de quelantes sin calcio, el cambio del calcio en el líquido de diálisis o usar bisfosfonatos, o evitar cambios en la dosis de vitamina D. Acabaron 115 pacientes en el grupo tratado con cinacalcet y 120 en el grupo de terapia estándar. Se utilizaron 20 semanas para ajustar el tratamiento con cinacalcet y se realizaron *CT scans* a las 28 y a las 52 semanas. A pesar de la aleatorización, los niveles de fósforo sérico fueron más altos en el grupo tratado con cinacalcet que en el de terapia estándar ( $6,1 \pm 1,9$  mg/dl frente a  $5,4 \pm 1,7$  mg/dl). La administración de cinacalcet produjo un descenso en las concentraciones séricas de PTH, calcio, fósforo y del producto  $Ca \times P$ . A las 52 semanas, el grupo de cinacalcet incrementó la CAC (según el *score* Agatston) un 24 frente a un 31%, en el grupo con terapia estándar ( $p < 0,07$ ). Sin embargo, la medición del volumen de la calcificación (en vez del *score* Agatston, que mide superficie) reveló que la progresión de la calcificación fue menor en el grupo tratado con cinacalcet que en el de terapia convencional ( $p < 0,009$ ). También se observó un efecto favorable del cinacalcet en la progresión de calcificaciones en aorta torácica y válvulas aórtica y mitral. Por lo tanto, en todas las localizaciones tisulares se observó una tendencia a la menor progresión de la calcificación vascular en el régimen de cinacalcet; sin embargo, la conclusión final del estudio es que la variable principal, cambio en la puntuación de Agatston de la CAC desde el nivel basal, no alcanzó significación estadística ( $p = 0,073$ ) entre cinacalcet y terapia estándar.

### EFFECTO DIFERENCIAL DE ANÁLOGOS DE VITAMINA D SOBRE LAS CALCIFICACIONES VASCULARES. ESTUDIOS EXPERIMENTALES

Dosis excesivas de vitamina D producen calcificaciones, por su efecto hipercalcémico e hiperfosfatémico. Hay estudios experimentales *in vivo* e *in vitro* que demuestran que paricalcitol produce menos calcificación vascular que el calcitriol y algunos autores sugieren que paricalcitol previene la calcificación vascular<sup>6</sup>; este efecto no se debe al menor efecto hiperfosfatémico e hipercalcémico del paricalcitol. En un estudio de López, et al.<sup>2</sup> también se observó menos calcificación en ratas urémicas tratadas con paricalcitol que con calcitriol, y Cardús, et al.<sup>7</sup> demuestran que, *in vitro*, concentraciones crecientes de paricalcitol no inducen calcificación de células de músculo liso vascular.

### VITAMINA D, INFLAMACIÓN, CALCIFICACIÓN VASCULAR

Existe un efecto bimodal en «U» entre niveles de calcitriol y calcificación vascular<sup>8</sup>; en niños en diálisis, niveles bajos y,

también, niveles altos de calcitriol se asocian con un aumento del grosor de la pared de la carótida y con un mayor grado de calcificación vascular. También se encontró una asociación entre la calcificación vascular y el grado de inflamación medido por proteína C reactiva (PCR); quizás uno de los aspectos más interesantes de este estudio es que existe una clara correlación inversa entre los niveles de calcitriol y el grado de inflamación (PCR). En otra revisión de este mismo número, la Dra. Adriana Dusso hace un análisis detallado de la implicación de la vitamina D en la respuesta inflamatoria.

No existen orientaciones claras sobre las posibles estrategias para combatir calcificaciones vasculares: los calcimiméticos pueden ayudar, parece que es mejor paricalcitol que calcitriol, es esencial el control de fósforo con quelantes sin añadir demasiado calcio y el uso de los bisfosfonatos es tema de debate por el riesgo manifiesto de inducir hueso adinámico. Este último aspecto es revisado por el Dr. Jorge Cannata en este mismo número.

### EL CALCIDIOL EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Numerosos artículos muestran que un gran porcentaje de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen niveles bajos de 25(OH) vitamina D. Las personas de la misma edad sin ERC también tienen, frecuentemente, niveles bajos de calcidiol. Existen razones para creer que, en los pacientes con ERC, la producción hepática de calcidiol está disminuida y también puede ser que en nuestros pacientes con problemas renales la metabolización del calcidiol esté acelerada. Estudios llevados a cabo en ratas urémicas muestran un descenso en la actividad de diferentes enzimas hepáticas CYP450, que producen la hidroxilación-C-25, que da lugar la síntesis de calcidiol<sup>9</sup>. Otros autores han demostrado en ratas urémicas un aumento de la producción de la 24-hidroxilasa renal, lo que supone un incremento de la metabolización del calcitriol y del calcidiol<sup>10</sup>.

En enfermos con ERC, niveles de calcidiol  $<15$  ng/ml predicen la mortalidad de cualquier causa y la mortalidad cardiovascular<sup>11</sup>. Está justificado administrar vitamina D a los pacientes con ERC con niveles bajos de calcidiol; las Guías de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) recomiendan reponer la vitamina D cuando los niveles de calcidiol se encuentran por debajo de 20 ng/ml.

### ALGUNOS ASPECTOS ACERCA DE LOS QUELANTES DEL FÓSFORO SIN CALCIO

El enfermo con un problema renal sólo puede recibir una cantidad limitada de calcio y es necesario recurrir a los quelan-

tes que no contienen calcio. El aluminio se sigue usando, pero no se recomienda prolongar su uso más de unos pocos meses. Se han realizado trabajos que comparan la capacidad quelante del carbonato de lantano con el carbonato de sevelamer, en voluntarios sanos<sup>12</sup>. El estudio consistía en medir el fósforo en el intestino antes y después de comidas a las que se les añadió carbonato de lantano, carbonato de sevelamer o ninguno de los dos. Se realizaron lavados intestinales de manitol, para determinar con precisión el contenido de fósforo antes y después de la comida. Todos los voluntarios se sometieron a cada uno de los protocolos en días distintos y respetando días de *washout*. El resultado final fue que con carbonato de lantano la absorción intestinal neta de fósforo fue significativamente menor que con el carbonato de sevelamer (156 frente a 221 mg). Una observación interesante fue que la absorción de calcio era menor con carbonato de lantano que con carbonato de sevelamer (49 frente a 70 mg). Sin embargo, la absorción del calcitriol oral es menor con sevelamer que con lantano<sup>13</sup>.

### FACTOR DE CRECIMIENTO FIBROBLÁSTICO (FGF)-23: SU REGULACIÓN. RELEVANCIA CLÍNICA

El factor de crecimiento fibroblástico (FGF)-23 se produce en el hueso por células de estirpe osteoblástica. El fósforo y el calcitriol estimulan la producción de FGF-23 que actúa en el riñón, donde existen receptores específicos de FGF-23 que sólo son funcionales si están acoplados a la proteína klotho de membrana. La acción renal del FGF-23 es fosfatúrica, inhibición de la 1-alfa hidroxilasa y aumento de actividad 24-hidrolasa, lo cual causa inhibición de los niveles de calcitriol. El FGF-23 también actúa en las paratiroides, donde existe el receptor FGF-23-Klotho. El FGF-23 inhibe la producción de PTH, reduce la proliferación de las células paratiroides y aumenta la expresión del receptor de Ca y del receptor de la vitamina D (VDR). La acción del FGF-23 sobre las paratiroides debería prevenir el desarrollo de hiperplasia de paratiroides en la enfermedad renal; sin embargo, en paratiroides hiperplásicas de ratas urémicas y en pacientes con problemas renales con hiperparatiroidismo que han necesitado paratiroidectomía, la expresión del receptor del FGF (FGFR) y Klotho está disminuida y, por lo tanto, el FGF-23 no es capaz de realizar su acción inhibitoria en células paratiroides<sup>14</sup>. Recientemente, se han publicado datos que sugieren que la PTH estimula directamente la producción de FGF-23<sup>15</sup>.

Varios trabajos clínicos proponen al FGF-23 como predictor de una serie de efectos clínicos negativos<sup>16-21</sup>: progresión de la enfermedad renal, mortalidad en diálisis, aumento de la masa del ventrículo izquierdo, enfermedad coronaria e incluso disfunción endotelial. Cabe preguntarse si el FGF-23 es un parámetro que señala algo más que un exceso de fósforo y que determina efectos adversos sobre el sistema cardiovascu-

lar. De cualquier forma, existe un amplio campo por explorar en investigación preclínica, para determinar cómo el FGF-23 puede afectar al sistema cardiovascular.

Una pregunta clave es: ¿podría el nivel de FGF-23 señalar-nos, con más precisión que el fósforo sérico o el fósforo en orina, aquellos enfermos que necesitan más atención para prevenir sobrecarga de fósforo? Se están realizando estudios por parte de diferentes grupos, dentro y fuera de España, que nos ayudarán a contestar esta pregunta.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- López I, Aguilera-Tejero E, Mendoza FJ, Almadén Y, Pérez J, Martín D, et al. The calcimimetic R-568 decreases extraosseous calcification in uremic rats treated with calcitriol. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(3):795-804.
- López I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E, Pérez J, Guerrero F, Martín D, et al. The effect of calcitriol, paricalcitol and calcimimetic AMG 641 on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int* 2008;73(3):300-7.
- Koleganova N, Piecha G, Ritz E, Schmitt CP, Gross ML. A calcimimetic (R-568), but not calcitriol, prevents vascular remodeling in uremia. *Kidney Int* 2009;75(1):60-71.
- Ivanovski O, Nikolov IG, Joki N. The calcimimetic R-568 retards uremia-enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE<sup>-/-</sup>) mice. *Atherosclerosis* 2009;205(1):55-62.
- Raggi P, Chertow GM, Torres PU, on behalf of the ADVANCE Study Group. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(4):1327-39.
- Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2007;72(6):709-15.
- 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(6):860-6.
- Shroff R, Egerton M, Bridel M, V, Donald AE, Cole TJ, et al. A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(6):1239-46.
- Michaud J, Naud J, Ouimet D, Demers C, Petit JL, Leblond FA, et al. Dysregulation of renal vitamin D metabolism in the uremic rat. *Kidney Int* 2010;78(5):463-72.
- Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, Wolf MS, Thadhani RI. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int* 2009;76(9):977-83.

12. Martin P, Wang P, Robinson A, Poole L, Dragone J, Smyth M, et al. Comparison of dietary phosphate absorption after single doses of lanthanum carbonate and sevelamer carbonate in healthy volunteers: a balance study comparing the absorption of dietary phosphate with lanthanum carbonate or sevelamer carbonate in healthy adult volunteers. *Am J Kidney Dis* 2011;57(5):700-6.
13. Pierce D, Hossack S, Poole L, Robinson A, Van Heusen H, Martin P, et al. The effect of sevelamer carbonate and lanthanum carbonate on the pharmacokinetics of oral calcitriol. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(5):1615-21.
14. Canalejo R, Canalejo A, Martínez-Moreno JM, Rodríguez-Ortiz ME, Estepa JC, Mendoza FJ, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(7):1125-35.
15. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Many T. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;299(4):F882-9.
16. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359:584-92.
17. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2792-6.
18. Levin A. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial* 2003;16:101-5.
19. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009;119:2545-52.
20. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 2009;205:385-90.
21. Mirza MA, Hansen T, Johansson L, Ahlstrom H, Larsson A, Lind L, et al. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3125-31.