

“ Tratamiento de la
Hiperfosforemia integrando el
manejo de la Osteodistrofia renal
con la Protección cardiovascular”

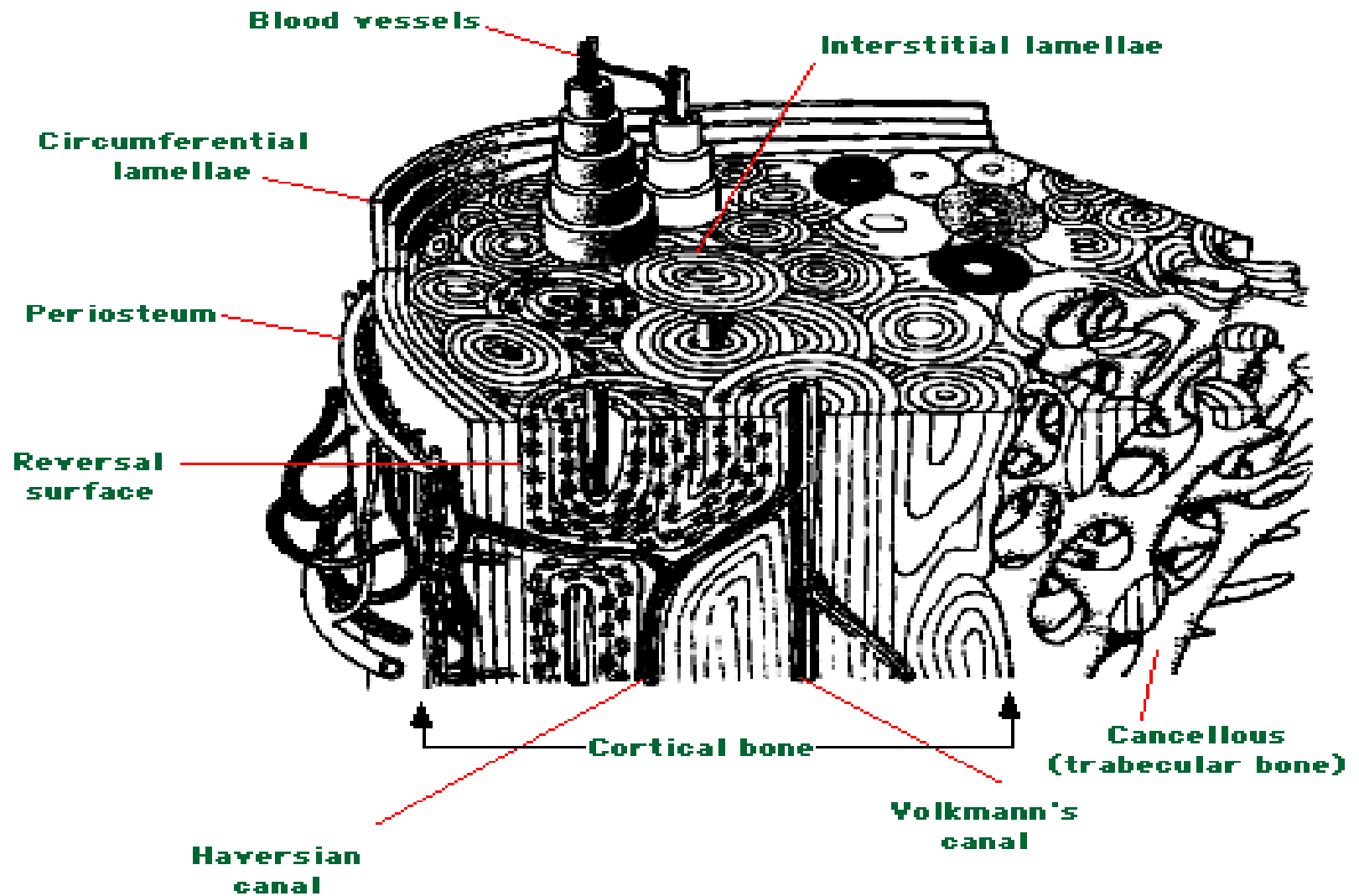
Dr. Buades Fuster
Sección de Nefrología
Hospital Comarcal de Inca
Palma de Mallorca

HUESO

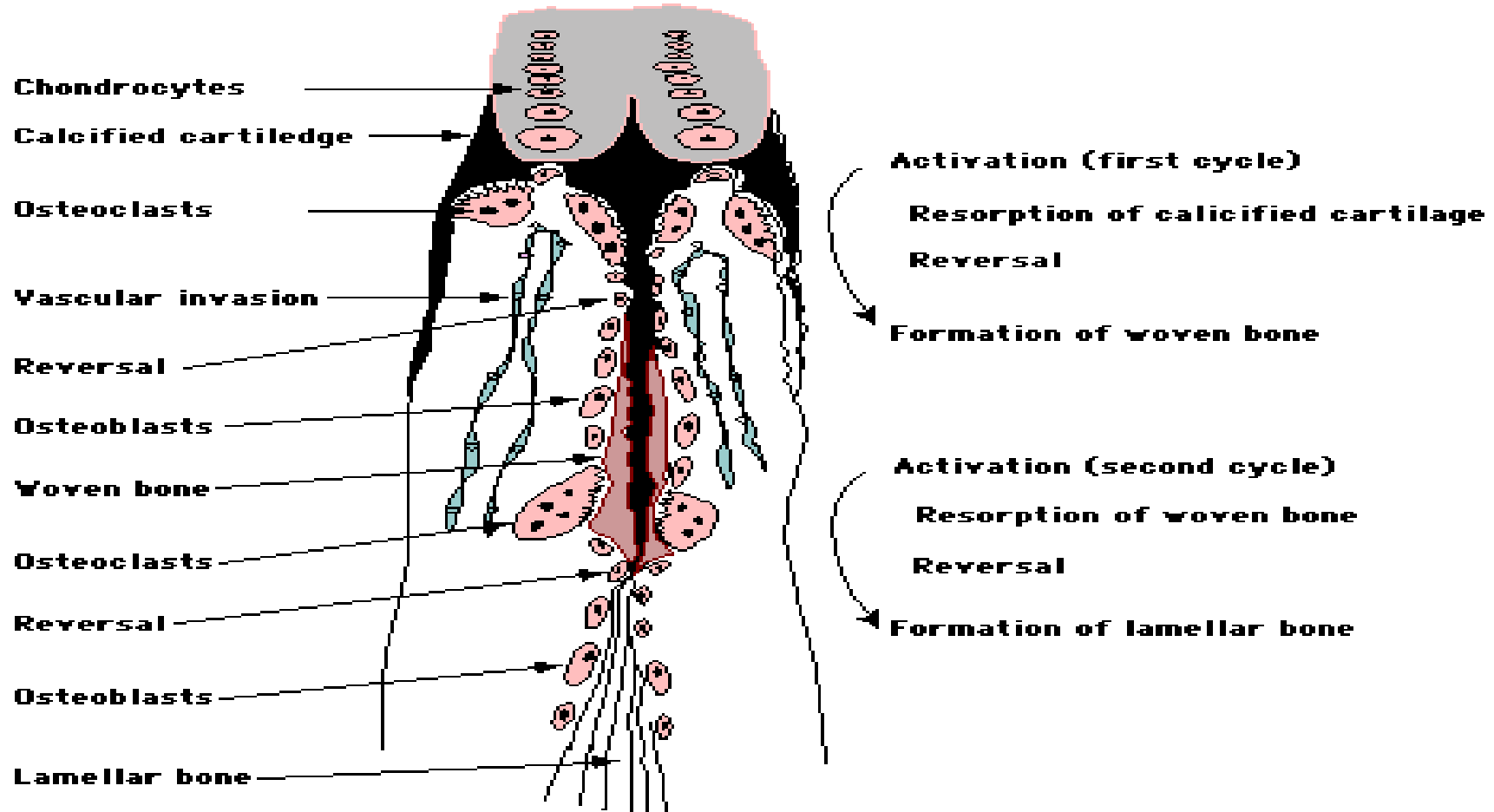
- Matriz de **colágeno** donde el ***calcio*** y el ***fósforo*** se depositan en forma de **hidroxiapatita**
- También posee:
 - Células: osteoblastos y osteoclastos
 - Otras proteínas: osteocalcina
- No órgano inerte, es metabólicamente activo y en continuo remodelado

REMODELADO ÓSEO

- El hueso normal está continuamente “remodelándose”
 - 1º se “destruye”: **osteoclastos** (RESORCIÓN)
 - 2º se “reconstruye”: **osteoblastos**
- ¿para que?
 - Reparar microfracturas
 - Modificación de la estructura en respuesta al estrés mecánico
- Deben estar perfectamente integradas para que la masa ósea no cambie



Anatomy of cortical bone Schematic diagram of diaphyseal cortical bone showing the transverse and longitudinal arrangement of osteons. (Adapted from Sandoz Pharma Ltd, Basel, Switzerland.)



Endochondral bone formation Schematic representation of endochondral bone formation. The initial phase of growth occurs through replication of chondrocytes, which then hypertrophy. The cartilage is calcified and then is partially resorbed by osteoclasts. The remaining calcified cartilage spicules can be strengthened by the formation of woven bone (WB). This primary spongiosa is removed by a second remodeling cycle, leading to the formation of the lamellar bone of the secondary spongiosa, which then can undergo further remodeling. Adapted from Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. In: Primer on the Metabolic Disease and Disorders of Mineral Metabolism, Favus, MJ (Ed), Raven

Regulación formación del hueso

- HORMONA PARATIROIDEA (PTH)
- CALCITRIOL
- OTRAS:
 - GH
 - Glucocorticoides
 - Hormonas tiroideas
 - Hormonas sexuales
 - calcitonina

HORMONA PARATIROIDEA

- La glándula paratiroidea se encuentra en el cuello, detrás del tiroides y produce una hormona llamada **PTH**
- Es la más importante reguladora de la homeostasis del calcio
- Aumenta si:
 - Baja el calcio
 - Aumenta el fósforo (aumenta su eliminación renal)
 - Disminuye el Calcitriol (1,25 OH vitamina D)
- ¿Cómo mantiene la PTH el calcio sérico en niveles adecuados?:
 - Estimulando resorción ósea: **OSTEOCLASTOS**
 - Disminuyendo eliminación renal
 - Aumentando producción renal calcitriol

CALCITRIOL: forma activa de la vitamina D

- Vitamina D:
 1. Activa en piel (sol): proVitamina D
 2. Hígado: 25 OH- Vit D
 3. Riñón: 1,25 OH. Vit D (**CALCITRIOL**)
- Aumenta absorción intestinal de calcio y fósforo
- Controla la PTH, impide su aumento excesivo

Patología ósea

- Si se produce un aumento exagerado en la formación-destrucción del hueso, se denomina ALTO REMODELADO
 - **provoca dolor y deformaciones**
- Si se produce una disminución de la formación-destrucción del hueso, se denomina BAJO REMODELADO
 - **provoca dolor y fracturas óseas**

Osteodistrofia renal

- “Es la afectación en la resistencia ósea propia de *pacientes con enfermedad renal crónica* por anomalías en la remodelado óseo, en la densidad ósea y en la arquitectura ósea”
- **Distintos tipos:**
 1. **Osteitis fibrosa**
 2. **Osteomalacia**
 3. **Enfermedad ósea adinámica**

Formas mixtas

1. Osteitis fibrosa

- Enfermedad de alto remodelado
- **Hiperparatiroidismo 2º: AUMENTO DE PTH**
- Síntomas: **dolor óseo**
- Su prevalencia se ha reducido en las últimas décadas, PERO SIGUE SIENDO UN GRAN PROBLEMA
- **¿Cómo interviene la Hiperfosforemia en el aumento de PTH?**
 - Provoca hipocalcemia
 - Disminuye formación de calcitriol (1,25- VitD)
 - Efecto directo sobre glándula Paratiroidea
- ***Resistencia ósea a la acción de la PTHi***
 - reducción receptores PTHi
- **Tratamiento de hiperparatiroidismo 2º:**
 - Control fósforo
 - Análogos vitamina D: dosis suprafisiológicas
 - Otros: calcimiméticos

2. Osteomalacia

- bajo remodelado + aumento del hueso no mineralizado (osteoides).
- **PTHi BAJA**
- Típico intoxicación por Aluminio
- Actualmente en reducción por menor uso de aluminio
- Síntomas: dolor óseo y fracturas óseas
- hipercalcemia

3. Enfermedad ósea adinámica:

- ***Es la forma más frecuente*** en los pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal
- bajo remodelado
- **PTHi BAJA** (menor de la óptima por tener resistencia a la PTH en la insuficiencia renal)
- Favorecido por:
 - Edad de los pacientes, DM ...
 - Uso de análogos de la vitamina D y quelantes cálcicos:
 - exceso supresión PTHi
- Síntomas:
 - dolor óseo y fracturas óseas
 - **Hipercalcemia**
 - **calcificaciones vasculares**



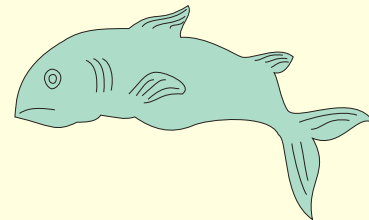
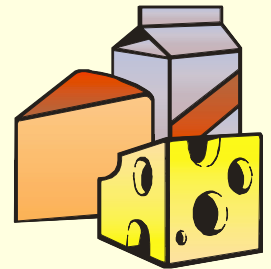
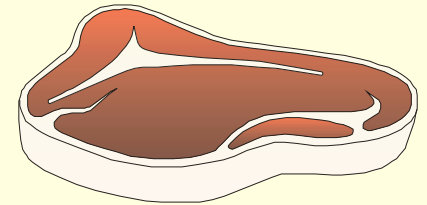
FOSFORO

¿De donde proviene el fósforo ?

El fósforo forma parte de las proteínas. Los **alimentos** ricos en proteínas, normalmente contienen mucho fósforo.

Puede encontrarse fósforo en:

- **Carne.**
- **Productos lácteos** como el queso , mantequilla, leche, yogur, helados, etc.
- **Algunos pescados**
- **Frutos secos**
- **Refrescos carbonatados**



¿Por qué se produce hiperfosforemia en la enfermedad renal crónica?

- El fósforo se elimina principalmente por vía renal
- La retención de fósforo se inicia en fases precoces de la enfermedad renal crónica, inicialmente compensado por el aumento de PTHi
- Cuando filtrado glomerular menor de 30 ml/min empieza a observarse hiperfosforemia
 - Inicio dieta baja en fósforo
 - Si insuficiente: Inicio de quelantes de fósforo
- En diálisis la hiperfosforemia es mayor

Consecuencias de la hiperfosforemia

- Hiperfosforemia + calcio alto, normal o normal-bajo: aumento **producto Ca x P**:

1. **Hiperparatiroidismo 2º**:

- Implicado directamente en el aumento de PTHrP
- Osteodistrofia renal-osteitis fibrosa

2. **Calcificaciones vasculares** metastásicas:

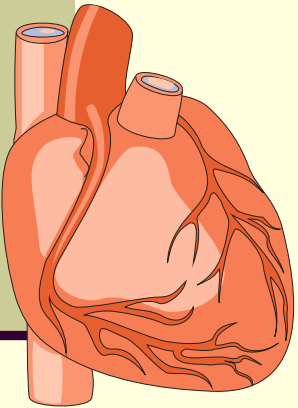
- Precipitación de fosfato cálcico en arterias, articulaciones, tejidos blandos y vísceras
- Si muy severo: **CALCIFILAXIS**: isquemia tisular, necrosis.

3. **Aumento de la Mortalidad** (Block et al):

- A partir de fósforo de 5 mg/dl, aumento de mortalidad
- por cada aumento de 1 mg/dl, aumento 23% la mortalidad

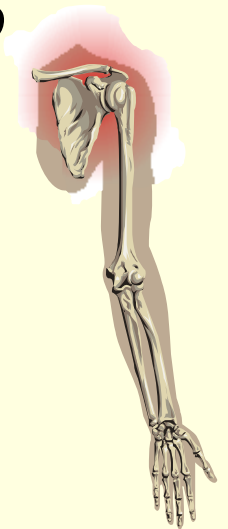
CALCIFICACIONES VASCULARES

Cuando existe un desequilibrio del calcio y el fósforo, el exceso se une para formar depósitos duros en el cuerpo:



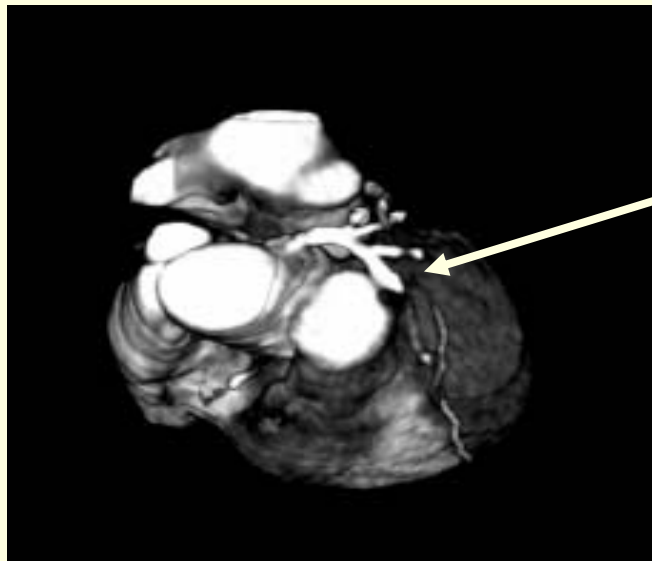
- Depósitos en **el corazón, otros órganos y vasos sanguíneos**: *los depósitos de calcio en el corazón son muy peligrosos para la vida.*

- Depósitos en las **articulaciones** que provocan mucho dolor.



¿Cuáles son las consecuencias de las calcificaciones vasculares?

Calcificación cardiaca (corazón) :

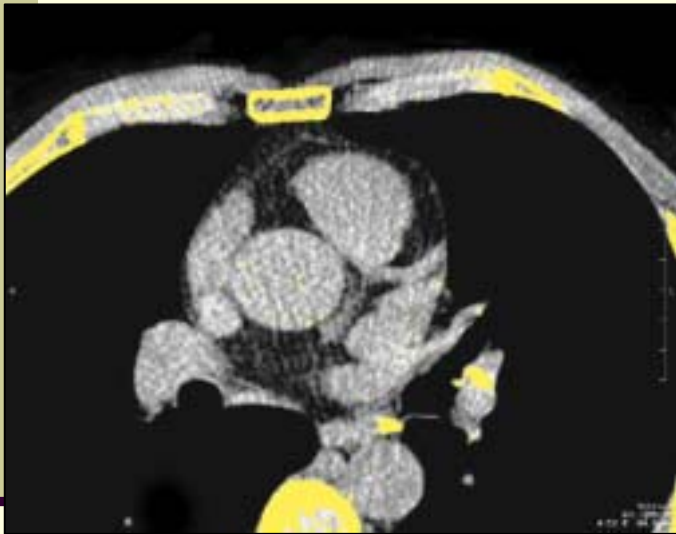


Depósitos de calcio en las arterias del corazón

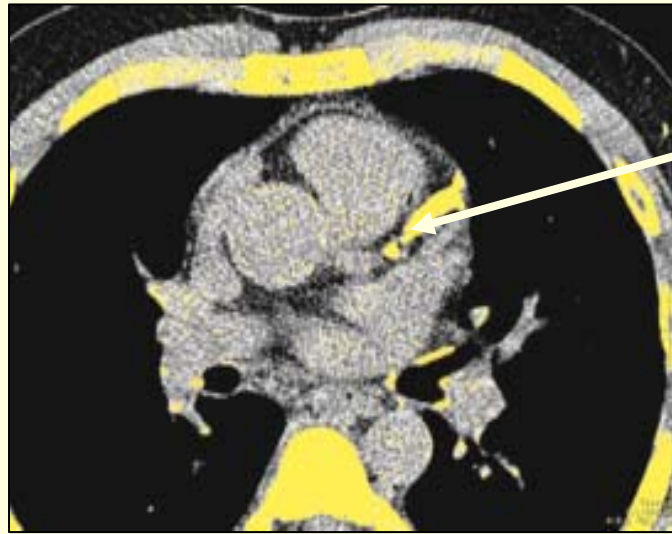
Se pueden formar depósitos de calcio en corazón y amenazar seriamente la vida del paciente.

¿Cuáles son las consecuencias de las calcificaciones vasculares?

Calcificación cardiaca (corazón):



Normal



Arteria calcificada en e corazón de una persona en diálisis

Calcificación de arterias

Se pueden formar depósitos de calcio en corazón y amenazar seriamente la vida del paciente.

¿Cuáles son las consecuencias de las calcificaciones?

Calcifilaxis

Un problema grave provocado por la calcificación de pequeños vasos sanguíneos.



¿Cuáles son las consecuencias de las calcificaciones ?



Depósitos de calcio en las articulaciones de las **manos**



Depósitos de calcio en los **pulmones**

Objetivos a cumplir según K/DOQI 2003* en Estadio 5 ERC

- PTH i entre 150-300 pg/ml (normal <65 pg/ml)
- Fósforo: entre **3.5** y **5.5** mg/dl
- Calcio corregido **8.8-9.5** mg/dl
- Producto Calcio x Fósforo < **55**
 - ¿Cómo?
 - **Dieta: 800-1000 mg/día** (restricción proteica bajo valor biológico)
 - **Diálisis**
 - **diálisis convencional:** eliminación limitada
 - **Diálisis diaria nocturna:** eliminación eficaz
 - **Quelantes del fósforo** (junto a las comidas)

* National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2003; 42 (suppl 3)

1º ENEMIGO: FOSFORO

- Evolución del tratamiento de la hiperfosforemia respecto a los quelantes del fósforo en la últimas décadas

- ***EN BUSQUEDA DEL QUELANTE DE FÓFORO IDEAL***

Década de los 70:

- Quelantes basados en Aluminio:
 - Muy eficientes, PERO:
 - **TOXICIDAD POR ALUMINIO:**
(no eliminación)
 - Enfermedad ósea (osteomalacia y enfermedad ósea adinámica)
 - Anemia
 - Encefalopatía

Quelantes de aluminio

- **“No** dosis mínima segura capaz de controlar correctamente fósforo:
 - *...Aluminio se adsorbe rápidamente y se acumula en hueso, impidiendo su aclaramiento, por lo que los efectos de la exposición al aluminio son acumulativos.*
 - *Por eso, incluso el uso de dosis bajas, intermitentes durante poco tiempo pueden tener efectos deletéreos largo plazo...*

“The Clinical impact of aluminium overload in renal failure”,
Cannata-Andía JB et al, Nephrol Dial Transplant (2002) 17
(suppl 2) 9-12

Diagnóstico toxicidad por aluminio

- Determinación aluminio sérico:
 - escaso valor excepto para evaluar exposición reciente
- Test DFO:
 - Válido para control toxicidad Al si usan hidróxido de aluminio, en conjunción con valores de PTHi
 - Baja sensibilidad y falsos negativos si suspensión OH Al más de 6 meses
- Biopsia:
 - Método de elección
 - Caro e invasivo y no siempre disponible

2º Enemigo:

ALUMINIO

Década de los 80 y 90

Quelantes basados en Calcio:

- Carbonato cálcico:
 - Requiere pH ácido (no usar si antiácidos)
- Acetato cálcico:
 - Acepta pH ácido o básico
 - Más eficaz
 - Aporta mitad de calcio
- Al aumentar calcio, inhiben PTH (en exceso?)
- Favorecen hipercalcemia
 - Sobre todo con vit D
- Dosis suprafisiológicas
 - Calcio normalmente eliminado por riñón

Balance del Calcio en hemodiálisis

- depende del calcio del baño:
 - Calcio 5 mg/dl (2,5 mEq/L):
 - balance neutro calcio
 - Calcio 7 mg/dl (3,5 mEq/L):
 - balance + 900 mg calcio
- En diálisis apenas se elimina calcio o se aporta calcio

¿A dónde va todo ese calcio?

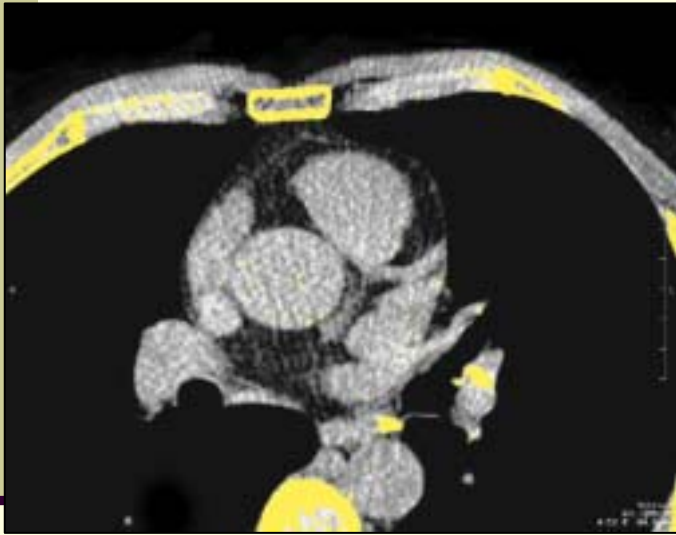
¿nuevo problema?

¿Toxicidad por Calcio?

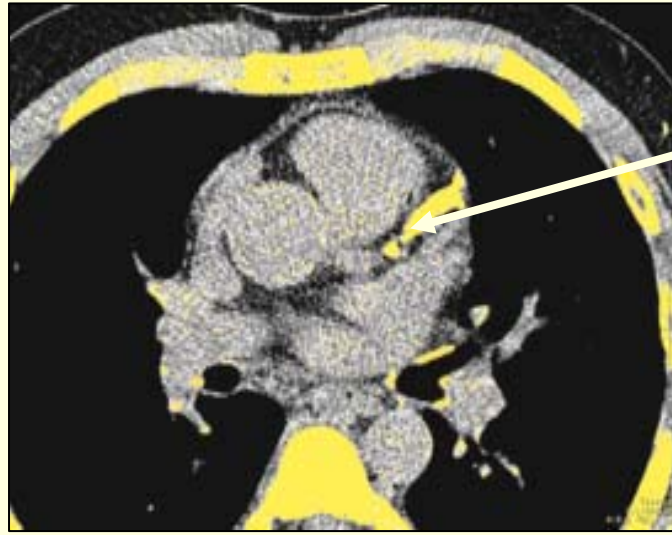
- Dosis elevadas de calcio pueden provocar un aumento de:
 - **CALCIFICACIONES AORTICAS Y GRANDES VASOS**
 - Fácilmente evidenciables con Radiografías simples o eco doppler seriados
 - **CALCIFICACIONES VALVULARES**
 - Fácilmente evidenciables con ecocardiogramas seriados
 - **CALCIFICACIONES CORONARIAS**
 - *Problema:* sólo evidentes si clínica o coronariografía como estudio pretrasplante
 - Técnicas especiales:
 - **Electron beam Scanner**
 - **TAC helicoidal**

Calcificaciones coronarias (corazón):

Imágenes con
Electron Beam Scanner
(EBCT scan)



Normal



Arteria
calcificada en e
corazón de una
persona en
diálisis

**Calcificación de arterias
coronarias**

¿Cómo se ha evidenciado?

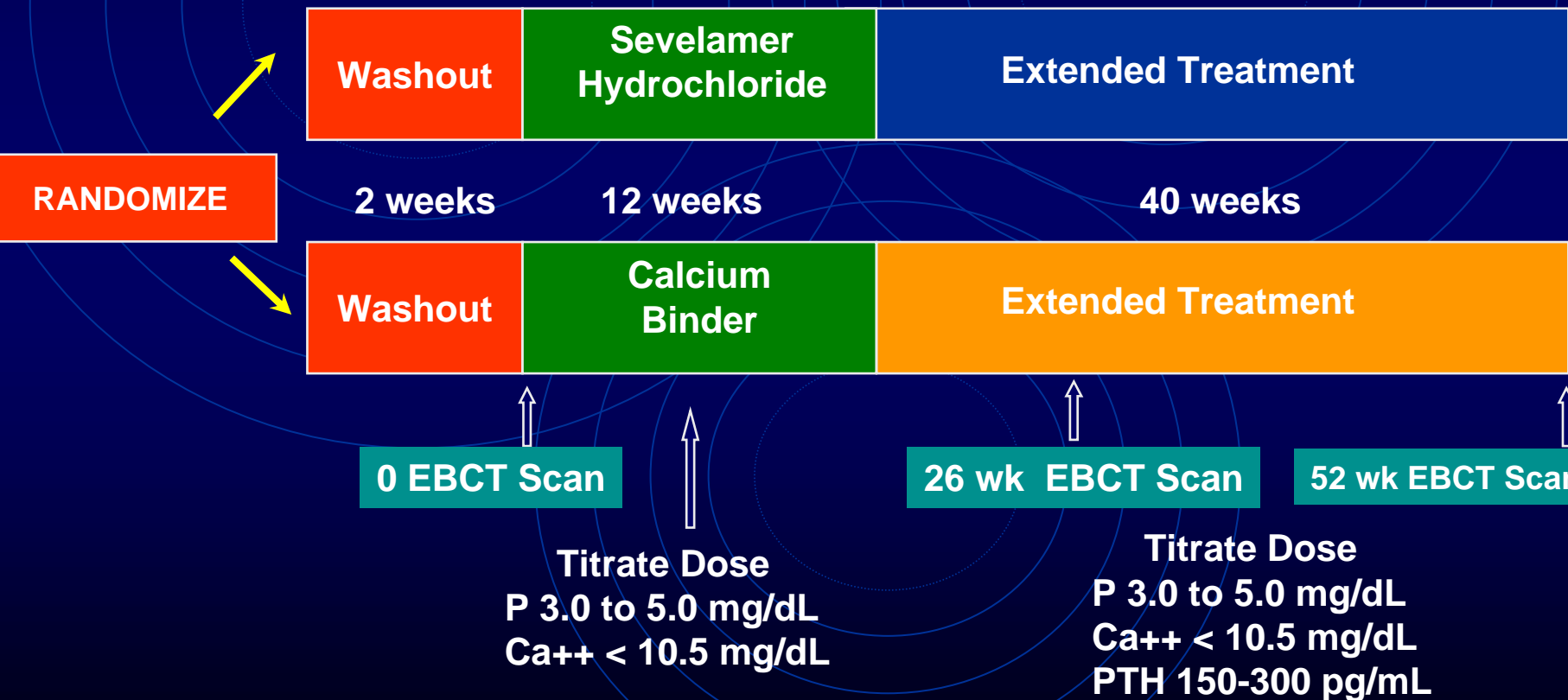
- Aparición de *artículos* sobre calcificaciones coronarias y valvulares

Sevelamer attenuates i.e. progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients.

*Chertow G.M., Burke S.K., Raggi P.
Kidney International July 2002*

Métodos

- 202 pacientes en hemodiálisis
- Sevelamer comp. 800mg vs Carbonato o Acetato Cálcico

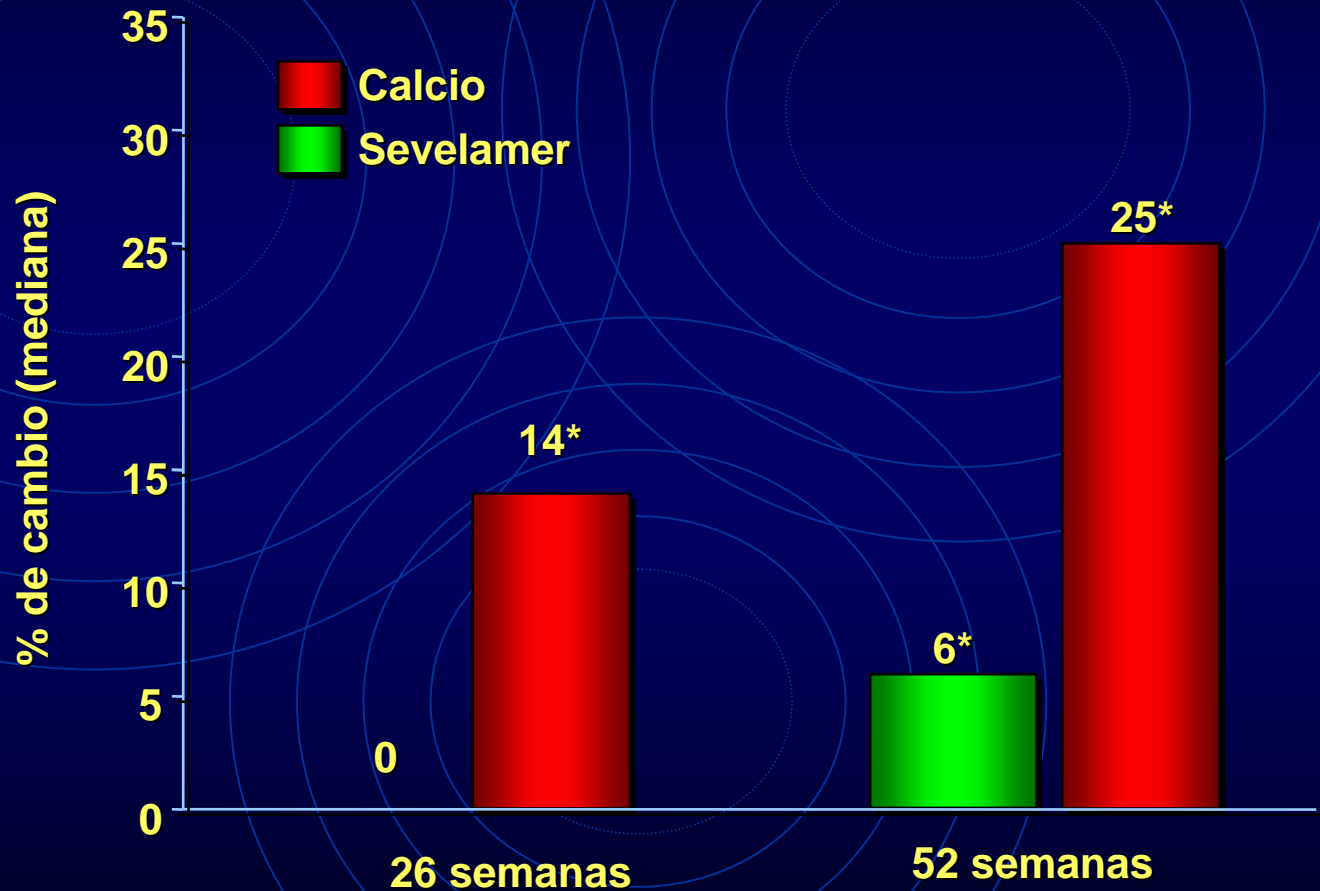


Resultados

- **Dosis media:**
 - **Renagel: 6.5g ± 2.9**
 - (8 comp. 800mg)
 - **Calcio: 4.3g ± 2.2**
- **P final:**
 - Ambos tratamientos: 5.1 mg/dL
- **Ca final:**
 - **Renagel: 9.5 mg/dL**
 - (hipercalcemia: 17%)
 - **Calcio: 9.7 mg/dL**
 - (hipercalcemia: 43%)
- **CaxP:**
 - **Renagel: 48 mg²/dL²**
 - **Calcio: 49 mg²/dL²**
- **PTH:**
 - **Renagel: 224 pg/mL**
 - **Calcio: 138 pg/mL**

Calcificaciones

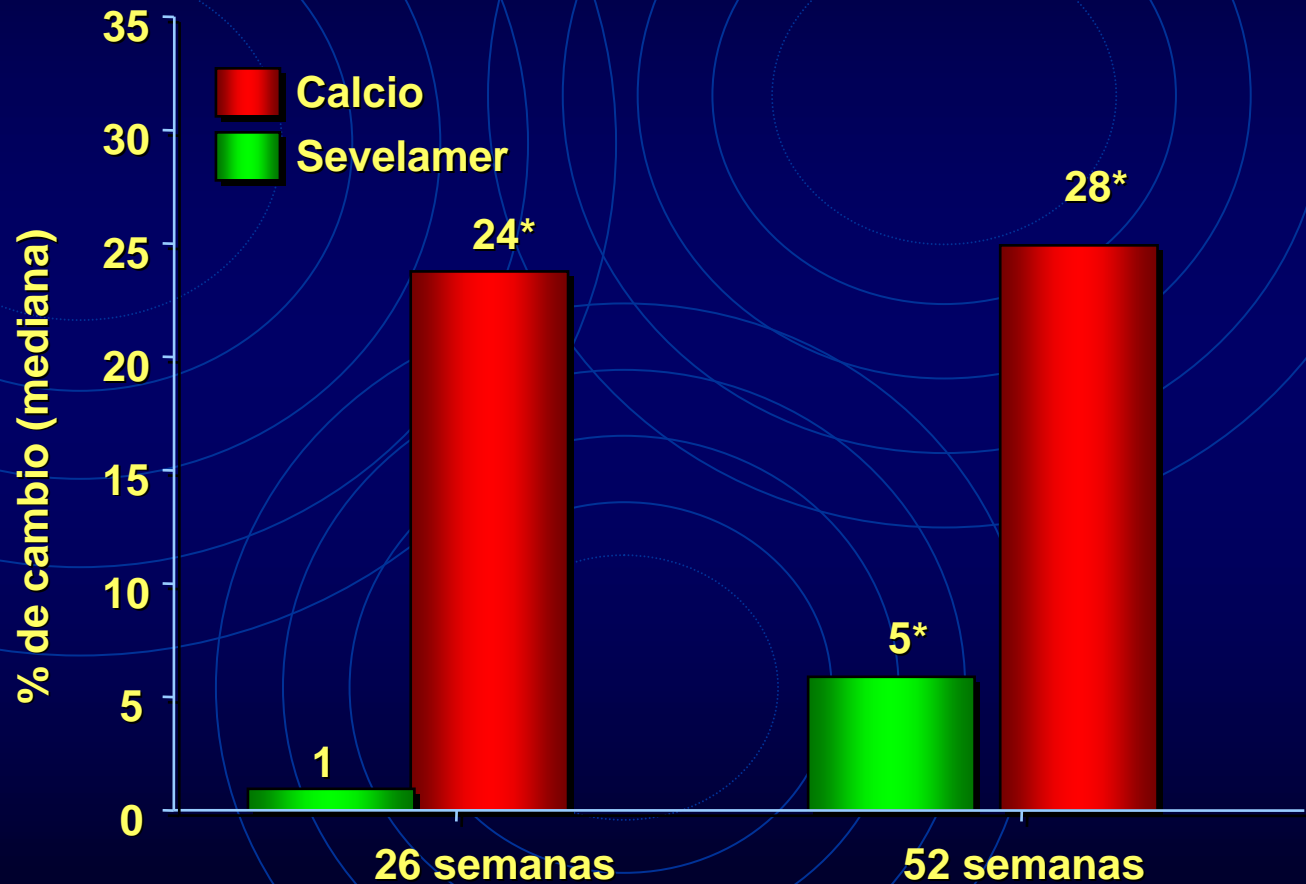
% de cambio en coronarias



*entre tratamientos $P < 0.0001$; entre tiempos $P = 0.02$.

Calcificaciones

% de cambio en aorta



*entre tratamientos $P < 0.0001$; entre tiempos $P = 0.02$.

Conclusiones del estudio:

- Sevelamer y calcio proporcionan un **control similar** sobre el fósforo y el producto CaxP.
- Pero Sevelamer con:
 - Menor incidencia de Hipercalcemia
 - Menor sobre-supresión de PTH
 - Bajando niveles de colesterol LDL.
 - Calcificaciones
 - Las calcificaciones Coronaria y Aórtica progresan significativamente en el grupo de Calcio
 - No hay progresión en el grupo Sevelamer
 - Las diferencias entre ambos tratamientos se ven en tan solo 6 meses

3° Enemigo:

CALCIO??

en exceso

¿Cuál es la dosis segura de quelantes cálcicos?

- Según las K/DOQI 2003* en Estadio 5 ERC:
 - La dosis total de calcio elemental proporcionado por los quelantes cálcicos no deberá exceder los **1500 mg al día** (evidencia y opinión)
 - La ingesta total de calcio elemental (dieta y quelantes) no debería exceder los **2000 mg de calcio elemental al día** (Opinion)
 - No debería usarse quelantes cálcicos en pacientes con:
 - **Hipercalcemia (calcio > 10,2 mg/dl)**
 - **PTHi < 100 pg/ml**
 - **Calcificaciones vasculares**

¿Cuál es la dosis segura de quelantes cálcicos?

- Las K/DOQI 2003 dicen que 1500 mg de calcio elemental es la dosis máxima, no la dosis objetivo
- 1500 mg de calcio elemental son 6 gramos de acetato cálcico (12 cp de Royen 500, 4-4-4)
- La dosis de **acetato y carbonato cálcico** utilizadas en el estudio:

“Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients”

Glenn M. Chertow, Steven K. Burke, Paolo Raggi, for the Treat to Goal Working Group, **Kidney International**, Vol 62 (2002), pp.245-252”

fue de:

4,3 +/- 1,9 gramos/día,

Ej.8 cp Royen 500 mg al día (127 mg Ca elemental)
(2-3-3)

Interrogantes sobre el calcio

- Con esa dosis se produjo **progresión** de las **calcificaciones aórticas y coronarias** con respecto a los pacientes que usaron Renagel
- Las guías K/DOQUI 2003 se realizaron antes de que se publicara este artículo
- **¿se reducirán los límites en las siguientes guías?**
- Recomendaciones nutricionales en pacientes en diálisis:
 - **La ingesta total (dieta + diálisis + suplementos debería ser de 1,2 a 1,5 gramos al día de calcio elemental)**
- Es necesario una dosis mínima **“suplemento de calcio”** ???
- ¿Cómo afectará el uso de Calcimiméticos en el uso de quelantes cálcicos?

Actualidad

- Búsqueda de quelantes de **FOSOFORO SIN:**
 - **ALUMINIO**
 - **CALCIO**

1. **Sevelamer (RENAGEL®)**

2. **Sales de Lantano**

3. Quelantes magnésicos

4. Sales férricas

5. Colestilan (Japon)

6. Nicotinamida

7. Ácido fosfonofórmico (tóxico)

Sevelamer (RENAGEL®) desde 1998

- **No absorbible**
- **Polímero catiónico que quela fósforo mediante intercambio iónico**
- **Eficacia similar a los quelantes cálcicos** (aunque en estudio CARE algo inferior)
- **mayor precio que los quelantes cálcicos**
- **Las Según las K/DOQI 2003* en Estadio 5 ERC:**
 - **También quelante de primera elección**
 - **Especialmente Indicado en pacientes que no deben usarse quelantes cálcicos :**
 - **Hipercalcemia (calcio > 10,2 mg/dl)**
 - **PTHi < 100 pg/ml**
 - **Calcificaciones vasculares**
- **Al igual que quelantes cálcicos, a algunos pacientes provocan molestias gástricas, pero poco frecuente**

Efectos “pleiotrópicos” del Selvelamer”

- **Reducen de forma muy significativa LDL colesterol**
- **Trabajos muy recientes demuestran:**
 - **Reducen ácido úrico**
 - **Reducen marcadores inflamatorios**
 - **Proteína c reactiva ...**

¿poder antiateroesclerótico?

Datos recientes de importancia clínica

- Un estudio que compara quelantes cálcicos con sevelamer demuestra que frente a lo que podría pensarse, con quelantes cálcicos se produce una reducción en la densidad del hueso trabecular
- Un estudio (DCOR), recién publicado, demuestra que el sevelamer reduce la mortalidad frente a los quelantes cálcicos, sobre todo en mayores de 65 años

Carbonato de Lantano

- Tabla de los elementos: tierras raras
- Capacidad quelante fósforo
- No efectos secundarios significativos, PERO:
 - Se puede absorber por vía gastrointestinal (aunque mínimamente) resultando en concentraciones medibles de lantano en sangre y en hígado
- Aunque no datos a largo plazo del potencial efecto de acumulación de Lantano en hueso y otros órganos, parece que puede ser bastante seguro
- Todavía no comercializado, pero está apunto

Recomendaciones actuales tratamiento de la hiperfosforemia según K/DOQI 2003:

1. Iniciar con **quelantes cálcicos** usando calcio del baño bajo
2. Si con un máximo de 1500 mg de calcio elemental al día no se controla, asociar **Sevelamer** (¿debería reducirse este límite?) y subir las dosis según necesidad
3. Usar **Sevelamer** en monoterapia si:
 1. hipercalcemia (o si Calcio > 9,5 mg/dl),
 2. PTHi menor de 100 pg/ml
 3. en pacientes con calcificaciones vasculares ???
4. Si a pesar de tratamiento combinado se produce hiperfosfatemia:
 1. Investigar si cumplimiento y si se toman con alimentos
 2. Dosis recortadas de hidróxido de aluminio?? (menos de un mes y en una sola ocasión) (o Lantano)
 3. Suspender vitamina D
 4. Diálisis diaria
 5. Calcimiméticos
 6. Paratiroidectomía

CALCIMIMÉTICOS

- MIMPARA (Cinacalcet)
- Recientemente se ha iniciado su uso en pacientes en hemodiálisis en España
- Reduce la PTH a la vez que reduce el calcio, el fósforo, el producto calcio x fósforo
- Normalmente se ha de aumentar el aporte de calcio
- Teóricamente deberían reducir las calcificaciones vasculares, pero todavía no demostrado en pacientes en hemodiálisis

¿Cambiarán estas
recomendaciones a la luz de
los nuevos datos obtenidos
sobre calcificaciones
vasculares, formación ósea y
mortalidad y aparición en
mercado de calcimiméticos?