UNIVERSIDAD FINIS TERRAE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

EFECTIVIDAD DE LA INGESTA DE CALCIMIMÉTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE OSTEODISTROFIA RENAL EN PACIENTES ADULTOS

MARIÓN ABRIL SALAS HERNÁNDEZ

Memoria presentada a la Facultad de Medicina de la Universidad Finis Terrae, para optar al grado de Licenciada en Nutrición y Dietética.

Profesor Guía: Caterina Tiscornia González.

Santiago, Chile
2016

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Primero que todo quiero agradecer a Dios, porque Él nunca nos dará una carga que no podamos soportar y por entregarme la fuerza necesaria para lograrlo. Asimismo, quiero agradecer a las personas más importantes en mi vida, mis padres: Paola Hernández Álvarez y Luis Salas Toro; quienes siempre me han apoyado y ayudado a levantarme cuando no tenía las fuerzas para continuar. Sin su amor incondicional no sería ni la mitad de lo que soy ahora. Los amo con toda mi alma.

Además, quiero explicar el porqué de este trabajo. El área renal siempre me ha llamado la atención, puesto que es todo un mundo por descubrir. Poder entenderlo era un desafío mayor al saber que como carrera tendríamos las bases para estudiar esto con mayor profundidad, un par de meses después de iniciar esta investigación.

Hace un tiempo, una persona muy especial para mí falleció producto de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) y desde el momento en que me enteré, prometí hacer mi tesis sobre esta patología a modo de agradecimiento y también, como una lección personal al no poder ayudarla de mejor manera en el momento oportuno.

Este trabajo va dedicado especialmente para Ana Godoy Cortez (1955 - 2015), quién fue la impulsora de mi curiosidad frente a esta patología.

Por último, quiero agradecer a las personas que me han ayudado a lograr esta investigación. A mi profesor guía Pablo Cortés; quien ha tenido el conocimiento y la voluntad para orientarme hacia un buen resultado. Además, quiero agradecer a Javier Hernández, quien me ayudó cuando más lo necesitaba y a Luis Salvatierra, quien estuvo apoyándome en todo momento.

ÍNDICE

RESUMEN v

ABSTRACT vi

INTRODUCCIÓN 1

Capítulo 1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE ERC 2

Tabla 1: Clasificación según VFG en pacientes con ERC 2

Capítulo 2 SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA MUNDIAL Y NACIONAL DE ERC 3

Capítulo 3 FACTORES DE RIESGO PARA ERC 7

Factores de riesgo no modificables para ERC 7

Lupus Eritematoso Sistémico (LES) 8

Factores de riesgo modificables para ERC 8

Presión arterial (PA) 8

Proteinuria 9

Dislipidemia 9

Obesidad 10

Hiperfosfatemia 10

Hiperuricemia 11

Hiperglicemia y Diabetes 12

Capítulo 4 COMPLICACIONES DE LA ERC 13

Alteraciones en la secreción de PTH 13

Capítulo 5 COMPONENTE ÓSEO MINERAL 15

Osteoblastos 15

Osteoclastos 15

Osteocitos 16

Capítulo 6 ALTERACIONES EN EL METABOLISMO ÓSEO MINERAL 17

Calcifilaxis 17

Capítulo 7 OSTEODISTROFIA RENAL (ODR) 19

Enfermedad ósea de alto remodelado 19

Enfermedad ósea adinámica o de bajo remodelado 20

Enfermedad ósea mixta 20
Capítulo 8 DIETOTERAPIA COMO TRATAMIENTO DE ERC 21
Requerimiento proteico 21
Requerimiento glucídico 22
Requerimiento lipídico 22
Monitoreo nutricional del fósforo 22
Monitoreo nutricional del potasio 23
Capítulo 9 CALCIMIMÉTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE ODR 25
Capítulo 10 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS CALCIMIMÉTICOS 27
Capítulo 11 FARMACODINAMIA DE LOS CALCIMIMÉTICOS 29
Capítulo 12 FARMACOCINÉTICA DE LOS CALCIMIMÉTICOS 30
Absorción y distribución 30
Metabolismo y excreción 30
Capítulo 13 EFECTIVIDAD DE LOS CALCIMIMÉTICOS 31
Contraindicaciones 33
Efectos adversos de los calcimiméticos 34
CONCLUSIONES 35
BIBLIOGRAFIA **¡Error! Marcador no definido.**

RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) en Chile es una alteración fisiopatológica que ha tenido un crecimiento constante y alarmante a través del tiempo, atribuyéndose como un problema a nivel de salud pública que necesita ser atendido precozmente y a un costo exacerbado tanto para los pacientes, como su familia y el Estado. Asimismo, la ERC es una disminución progresiva de la actividad de los riñones, dónde su unidad funcional, los nefrones reducen su velocidad de filtración glomerular (VFG), adjudicándose de esta manera las etapas para la ERC que van desde el estadio 1 hasta el 5, según su grado de compromiso renal(1).

Dentro de las consecuencias deletéreas de esta enfermedad, se destacan los trastornos del metabolismo mineral óseo, donde la osteodistrofia renal es la patología histológica con mayor relevancia en esta investigación.

Existen diversos fármacos que ayudan a tratar estos desequilibrios fisiopatológicos, como los tradicionales (quelantes de fósforo, análogos de vitamina D) y los que actúan sobre los Receptores Sensibles al calcio (CaRS) llamados calcimiméticos.
El motivo principal de este trabajo es investigar bajo evidencia científica plausible la efectividad del tratamiento con calcimiméticos en la osteodistrofia renal en pacientes adultos. Por consiguiente, se revisaron todos los aspectos de la Enfermedad Renal Crónica (ERC); desde lo simple hasta lo medular con el fin de otorgar una visión completa para cualquier tipo de lector y también, para entregar herramientas de uso clínico para futuras investigaciones.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica, calcimiméticos, osteodistrofia renal, cinacalcet, hiperparatiroidismo secundario.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) in Chile is a pathophysiological alteration has been a steady and alarming increase over time, attributing it as a problem at the level of public health that needs to be addressed early and cost exacerbated for patients both as his family and the state. Also, CKD is a progressive decrease in the activity of the kidneys, where its functional unit, the nephrons reduce their glomerular filtration rate (GFR), clinching thus stages for CKD ranging from 1 to 5 according their commitment.

Among the deleterious consequences this disease, highlighting the disorders of bone mineral metabolism, where renal osteodystrophy is histologic pathology with greater relevance in this investigation.

There are several drugs that help treat these pathophysiological imbalances, such as the traditional ones (phosphorus chelators, vitamin D analogues) and those acting on Calcium Sensitive Receptors (CaRS) called calcimimetics.

The main reason of this work is to investigate under plausible scientific evidence the effectiveness of treatment with calcimimetics in renal osteodystrophy in adult patients. Therefore, all aspects of Chronic Kidney Disease (CKD) were reviewed; From the simple to the core in order to provide a complete vision for any type of reader and also to deliver tools for clinical use for future research.

Key words: Chronic renal disease, calcimimetics, renal osteodystrophy, cinacalcet, secondary hyperparathyroidism.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se ha definido por la US NKF (*National Kidney Foundation)* junto con las Guías Internacionales *KDOQI (Kidney disease Outcomes Quality Initiative)*, como un estado fisiopatológico caracterizado por la disminución progresiva de la Velocidad de Filtración Glomerular (VFG), cuya tasa desciende a <60ml/min/1,73 m^2 y/o la estancia de un daño renal por una duración mayor a 3 meses (2).

Sin lugar a dudas ésta enfermedad se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial, debido a la alta prevalencia y a las diversas complicaciones que genera. Cabe destacar que los pacientes con ERC tienen un elevado Riesgo Cardiovascular (RCV), adjudicándose como la primera causa de muerte a nivel nacional.

La ERC lamentablemente es silenciosa en sus primeras etapas, trayendo como consecuencia el sub-diagnóstico de ésta y el tratamiento muchas veces tardío, llegando como última opción a la suministración de terapias de sustitución o trasplante. A expensas de ésta se prevé un pronóstico adverso, puesto que se acumulan las complicaciones y se agravan, resultando de una progresión renal y aumento de la morbimortalidad, en especial cardiovascular.

Del mismo modo, la ERC trae consigo consecuencias deletéreas, como alteraciones bioquímicas, metabólicas u óseo metabólicas, como la Osteodistrofia Renal (ODR). Sin embargo existen diversos tratamientos para controlar la ERC para así disminuir la brecha de la progresión renal, mejorando la calidad de vida de los pacientes y aumentando su esperanza de vida.

Uno de los pilares fundamentales de esta revisión es el estudio de un tratamiento innovador, los calcimiméticos. Estos fármacos, actúan de tal forma que aumentan la sensibilidad a los receptores de calcio, disminuyendo así las elevadas concentraciones y secreciones de la Paratohormona (PTH). De esta manera se logra tratar uno de las complicaciones más devastadoras, como es la Osteodistrofia Renal (ODR) producida por un hiperparatiroidismo secundario a ERC.

Capítulo 1 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE ERC

Según la US NKF (*National Kidney Foundation)* junto con las Guías Internacionales *KDOQI (Kidney disease Outcomes Quality Initiative)*, la Enfermedad Renal Crónica (ERC) es un estado fisiopatológico caracterizado por la disminución progresiva de la Velocidad de Filtración Glomerular (VFG), cuya tasa desciende a <60ml/min/1,73 m^2 y/o la estancia de un daño renal por una duración mayor a 3 meses, es decir; la existencia de un daño persistente a través del tiempo, lo que significa que las alteraciones se presentaras de forma progresiva (1).

Esta disminución va de la mano con una serie de posibles causas como la presencia de albúmina en la sangre (albuminuria), Hipertensión Arterial (HTA), hiperglicemias constantes, anomalías en la estructura del riñón, quistes renales o riñones poliquísticos, entre otras.

Se ha estimado una clasificación para estratificar el grado de ERC en los pacientes (Tabla 1), cuyos parámetros han sido plausibles y hasta el momento son los que se utilizan por la comunidad nefrológica internacional (3). Esta clasificación depende directamente de la VFG, la cual se divide en 5 etapas o estadios, propuestos bajo ecuaciones internacionales. Las ecuaciones de *Cockcroft-Gault,* se basan en una estimación predictiva de la VFG, la que según su tasa, indicará el estadio renal en el que se encuentra el paciente.

Tabla 1: Clasificación según VFG en pacientes con ERC

Estadio	**VFG (ml/min/1,73m^2)**	**Descripción**
1	>90	VFG aumentada o normal con daño renal
2	60-89	VFG levemente disminuida con daño renal
3	30-59	VFG moderadamente disminuida
4	15-29	VFG severamente disminuida
5	<15	Falla renal terminal (Diálisis)

Capítulo 2 SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA MUNDIAL Y NACIONAL DE ERC

A lo largo del tiempo, la Enfermedad Renal Crónica (ERC) ha ido en constante aumento, adjudicándose sin lugar a dudas como un problema de salud a nivel público. La Organización Panamericana de Salud (OPS), junto con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Latino Americana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) indican que existe una prevalencia de ERC del 10% en la población mundial, tomando en consideración que hasta la fecha hay más de 7.000 millones de personas (4).

Asimismo, hasta la fecha se ha utilizado la Hemodiálisis (HD) como tratamiento depurador para ERC y éste mantiene la vida de más de un millón de personas en el planeta.

Vale la pena mencionar que la ERC posee un amplio espectro en los cuales puede ser diagnosticada, y es allí donde se ha profundizado acerca del control de los diversos parámetros y el abanico de posibilidades de hacer un correcto seguimiento de la prevalencia de ésta.

En cuanto a la situación epidemiológica del país, el Instituto Nacional de Estadísticas (INE) entrega un resultado de la población esperada para el 2015, cuya cifra asciende a 18.006.407 habitantes, de los cuales aproximadamente 9 millones son hombres y 9 millones son mujeres; y frente a estos resultados el 0,1% de la población total es la que se somete a Hemodiálisis (HD) con más de 19 mil pacientes durante ese año.

Este análisis se lleva a cabo gracias a la Sociedad Chilena de Nefrología, con la Cuenta de Hemodiálisis Crónica en Chile del Dr. Hugo Poblete, donde cabe destacar que dentro de los pacientes tratados un 27,5% son diabéticos, con un total de 813 pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) y más de cuatro mil pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2).

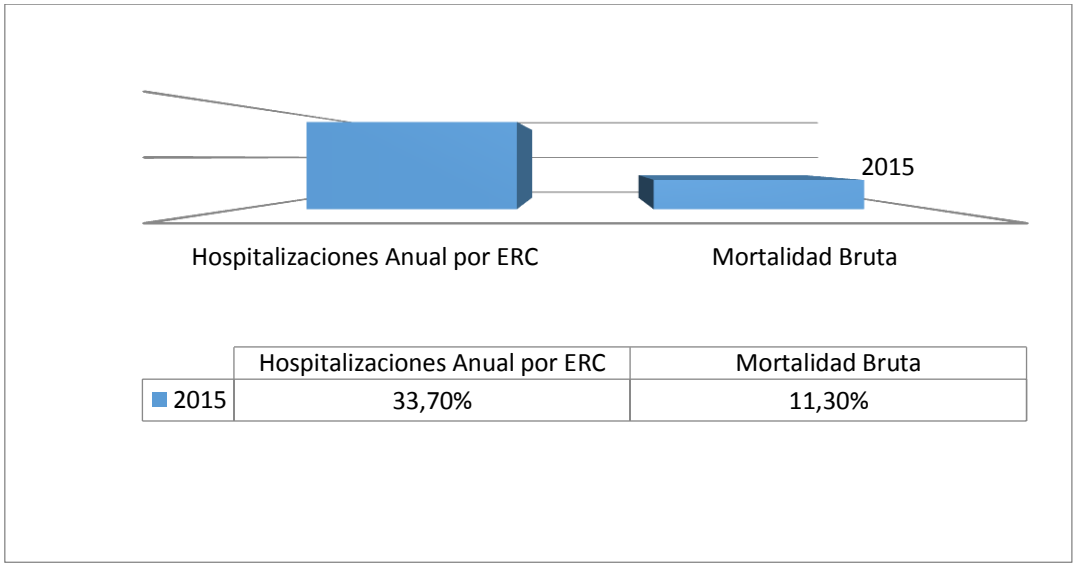
Por consiguiente, se puede evidenciar el impacto que tiene esta enfermedad mediante los indicadores de hospitalizaciones y muertes en pacientes que se sometieron a HD, donde la cifra de hospitalizaciones anuales por ERC es del 33,7% y la mortalidad bruta es del 11,3% con más de dos mil pacientes en el año 2015. Esta cifra encierra muchas posibilidades causales de muerte, puesto que de ésta, un 36% de las personas fallecidas son por

afecciones cardiacas, un 18,3% por infecciones, especialmente en los accesos vasculares para dicho tratamiento, un 10,3% por Accidentes Cerebro Vasculares (ACV) y un 9,3% por diferentes tipos de cánceres.

Desde luego hay que prestar especial atención a la tasa de muertes por afecciones cardiacas, puesto que se registraron cifras de más de 500 pacientes durante el año pasado.

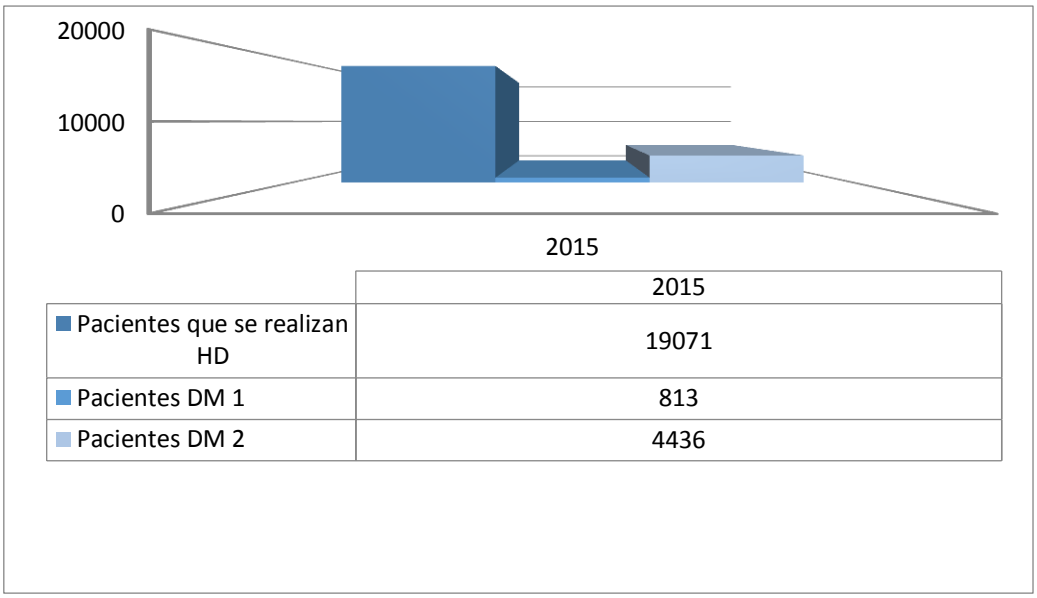
Una de las consecuencias más frecuentes de la ERC son las alteraciones óseo-metabólicas como la osteodistrofia renal, cuya prevalencia asciende anualmente, generando un aumento de hasta 20 veces de mortalidad cardiovascular, más que los eventos cardiovasculares *in situ*. Es por ello que se estima que es más probable que una persona con ERC fallezca por un evento cardiovascular que por el aumento de la progresión renal misma, confiriendo así el RCV como el mayor problema de salud pública, la primera causa de muerte nacional y el factor de mayor riesgo para esta patología (5).

En las siguientes páginas se exponen distintos gráficos y un esquema con el fin de simplificar lo anteriormente explicado.



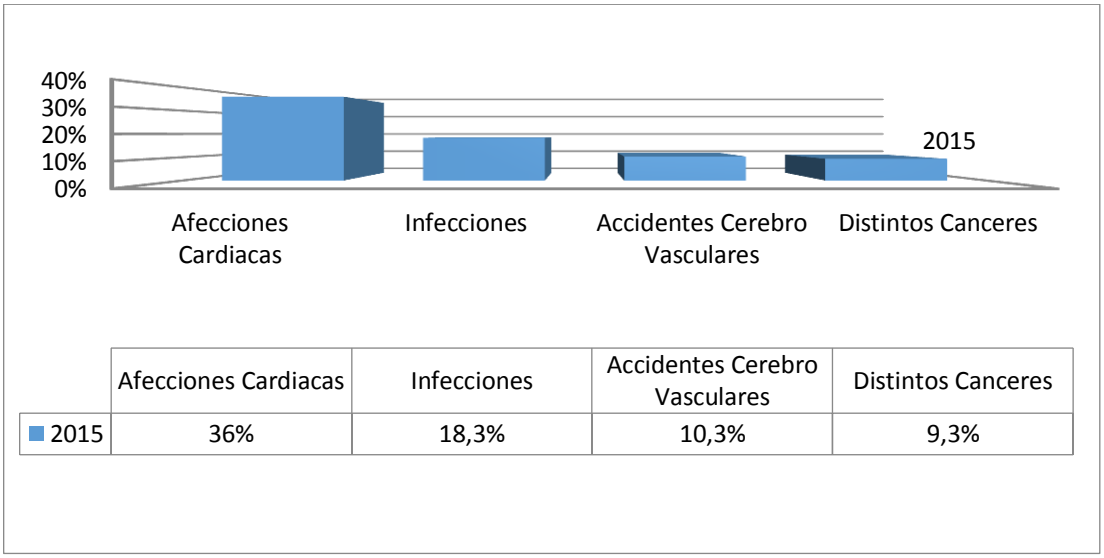
	Hospitalizaciones Anual por ERC	Mortalidad Bruta
2015	33,70%	11,30%

Figura N°1: Mortalidad versus hospitalizaciones en pacientes sometidos a HD. *Se puede observar que el índice de hospitalizaciones fue mayor que las muertes en el año 2015.*



	2015
Pacientes que se realizan HD	19071
Pacientes DM 1	813
Pacientes DM 2	4436

Figura N°2: Pacientes en HD y Diabetes Mellitus. *Durante el año 2015 se puede observar una mayor cantidad de pacientes con DMT2 que realizan terapias de sustitución renal, por sobre las cifras de pacientes con DMT1.*



	Afecciones Cardiacas	Infecciones	Accidentes Cerebro Vasculares	Distintos Canceres
2015	36%	18,3%	10,3%	9,3%

Figura N°3: Causas de muerte en pacientes sometidos a HD en Chile*. Una de las principales causas de muerte en Chile fueron afecciones cardiacas por sobre los eventos cerebrovasculares.*

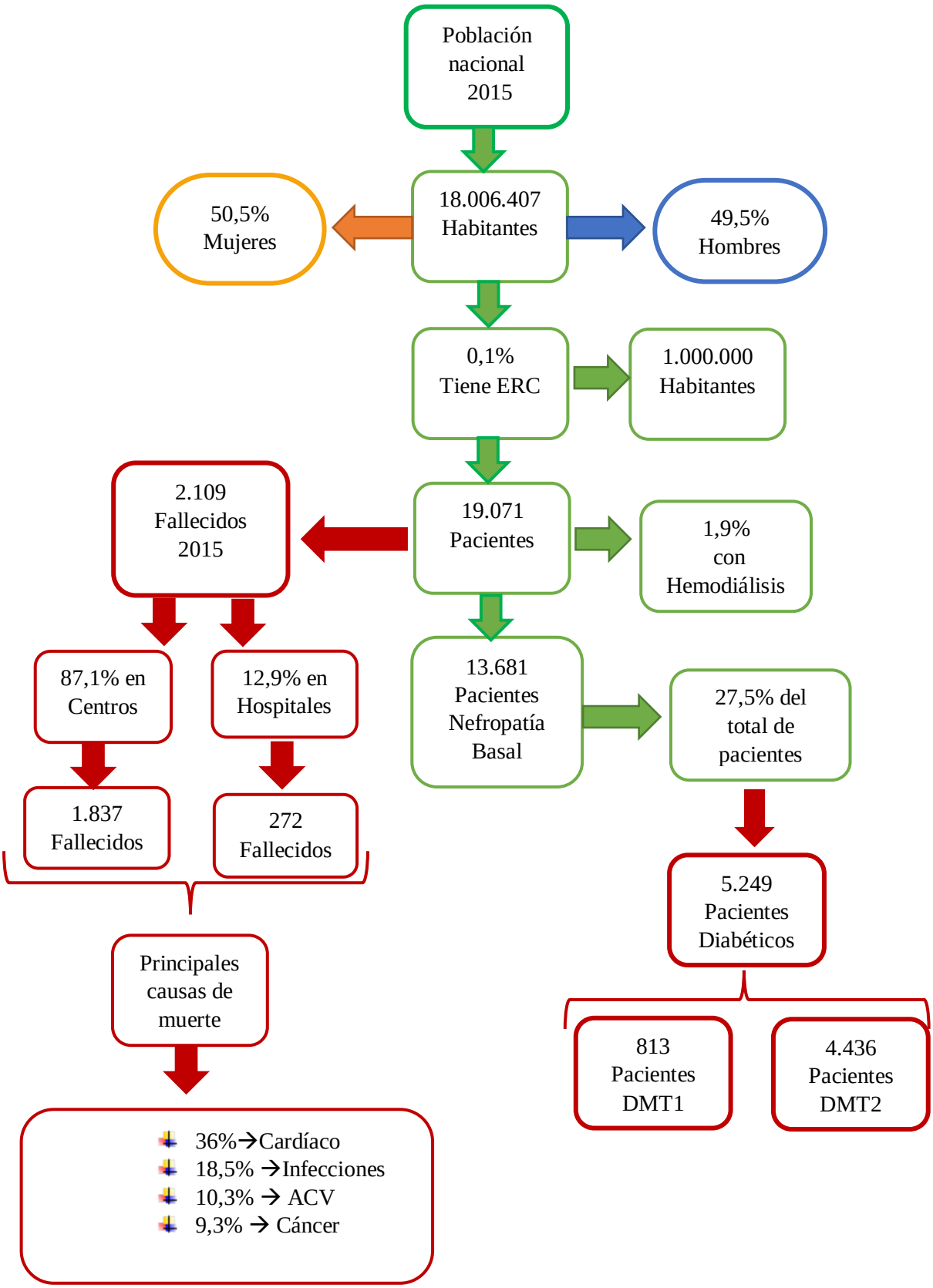


Figura N°4: Situación epidemiológica en Chile. *Se destaca que el 27,5% de los pacientes dializados son diabéticos; la mayoría de las defunciones son en centros de diálisis y que las principales causas de muerte son por afecciones cardiacas.*

Capítulo 3 FACTORES DE RIESGO PARA ERC

Si bien es sabido bajo evidencia científica plausible, que a medida que avanza la edad de las personas, su función renal declina progresivamente y de manera fisiológica.

Además, existen diversos factores predisponentes para padecer este tipo de patología, como lo son la presencia de diabetes, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), obesidad, dislipidemia, edad, raza, sexo, historia familiar de enfermedad renal en la familia nuclear e historial personal de alguna enfermedad renal aguda en el pasado.

Por consiguiente, se han dividido los diversos factores de riesgo como no modificables y modificables (6).

Factores de riesgo no modificables para ERC

El principal factor es la predisposición genética, ya sea que el paciente tenga algún familiar nuclear (Padre, madre, hermanos) con alguna enfermedad renal o que la misma persona haya acontecido con enfermedades renales agudas, como infecciones urinarias recurrentes.; o bien, que la persona tenga algún dimorfismo renal congénito, como también la aparición de poli-quistes renales, etc.

La población de raza afroamericana tiene mayor predisposición a las ERC, puesto a su alta tasa de diabetes e HTA. La desnutrición materno fetal durante el periodo de embarazo puede ser determinante a la hora de presentar esta enfermedad en un futuro, y no sólo por ésta, sino que también por Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT) como la Diabetes Mellitus (DM), la HTA y dislipidemia.

Por último, un estudio prospectivo de Francia, que se realizó más de 1.700 pacientes, demostró que el género es un factor crucial, ya que los hombres presentar más posibilidades de padecer ERC que las mujeres (7).

Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Esta enfermedad de carácter autoinmune se define como una autodestrucción de las células y tejidos sanos a expensas de una disyunción inmunitaria. Esta enfermedad en su gran mayoría provoca alteraciones en los riñones, expresada en nefritis lúpica, se adjudica como uno de los factores no modificables para la ERC.

Una investigación clínica realizada en Australia, ha estudiado a 425 pacientes con nefritis lúpica y se ha asociados directamente con un aumento de la tasa de mortalidad en pacientes con diálisis y trasplante de riñón (8). Entonces, es esperable que parte del mecanismo fisiopatológico de acción de esta enfermedad está en atacar los riñones, más aún es el aumento de la mortalidad propiamente tal.

Factores de riesgo modificables para ERC

Presión arterial (PA)

La presión arterial (PA) es la fuerza que ejerce la sangre a través de las paredes de los vasos sanguíneos con el fin de hacer que ésta circule y transporte tanto nutrientes como desechos metabólicos. Se forma por dos tipos de presiones; la presión máxima que puede ejercer el corazón en estado de sístole y la presión mínima que debe tener la sangre cuando el corazón se encuentra en diástole. Sus valores normales son de 120/80 mm de Hg. Un valor sobre 140/90, se denomina como Hipertensión Arterial (HTA) (9).

Un aumento de la PA va de la mano con la ERC, puesto que, al aumentar la presión sistólica y diastólica, paralelamente se incrementa la presión glomerular, aumentando la VFG y junto con ello, provocando que el riñón trabaje exhaustivamente para poder compensar esa alta demanda.

Por esta razón, es que existen metas dentro del cumplimiento de los parámetros esperables en estos pacientes. La presión arterial es indispensable en la salud renal, así como también la cantidad de proteínas que se eliminan por la orina.

Proteinuria

La proteinuria se define como la excreción de proteínas en la orina, cuyo valor normal en un paciente adulto es de 150 mg en un rango de 24 horas. Este marcador es clave a la hora de controlar de manera eficiente la ERC, pues su presencia por sobre los valores habituales indica que el riñón no está funcionando del todo bien, debido a la sobrecarga de éste.

Al mismo tiempo, se estudian las diferentes proteínas plasmáticas, donde la albúmina es la principal, adjudicándose con un 50 a 60% del total de éstas y formando parte del 70% de la presión oncótica. En consecuencia, valores por sobre los normales (30 mg/L) pueden conducir a una microalbuminuria, cuyo valor fluctúa entre 30 – 299 mg/L; así como también macroalbuminuria, donde los valores ascienden a >300 mg/L (10).

Por añadidura, un estudio de cohorte del año 2015 realizó una investigación con 1891 personas, donde demuestran la asociación de progresión de ERC y muerte por ésta, con la presencia de proteínas en la orina (>1,0g/día) y un mal control de estos niveles.

Paralelo a esto, también demostraron que al tener buenos niveles o al controlar y lograr disminuir los niveles de proteinuria retrasarían la progresión de la ERC, disminuyendo la incidencia de la disminución de la VFG, la estancia en diálisis y a su vez la muerte por esta patología (11).

En definitiva, la presencia de proteinuria sirve para detectar precozmente la aceleración de la insuficiencia renal y con ello, otros factores desencadenantes como la dislipidemia, los cuales son imperativos para evaluar la progresión renal.

Dislipidemia

La dislipidemia es un conjunto de alteraciones fisiopatológicas del perfil lipídico, es decir, cuando existen bajos niveles de Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL), altos niveles del Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL), altos niveles de Lipoproteínas de Muy Baja Densidad (VLDL), altos niveles de triglicéridos y colesterol total. En su conjunto constituyen un problema para la salud, puesto que aumentan el síndrome nefrótico y junto a ello la progresión renal (12).

Queda claro que es imperativo regular los niveles séricos de lípidos para establecer un control metabólico y renal como parte del tratamiento. Cabe destacar que la presencia de

dislipidemia constituye un factor importante en cuanto al riesgo cardiovascular, ya que suelen desencadenar otras patologías como la obesidad.

Obesidad

La obesidad se define como la acumulación excesiva de tejido adiposo, el cual es deletéreo para la salud, puesto que genera una pérdida de la homeostasis energética; es decir, se consume más energía de la que se utiliza.

Para determinar esta enfermedad, se utiliza una medición llamada Índice de Masa Corporal (IMC), cuya utilidad es mundialmente abalada, así pues, el IMC de una persona obesa debe sobrepasar los 30 kg/mt^2.

Es sabido que la obesidad es una de las grandes causas del Síndrome Metabólico (SM) y junto con ello del aumento del RCV. Esto se asocia directamente con la incidencia de ERC, puesto que ésta ya cuenta con una elevación del RCV, entonces las posibilidades de padecer un evento como tal son altísimas.

Además, un estudio publicado por la Sociedad Internacional de Nefrología el año 2004, ha evidenciado que existe una relación directa con el aumento del IMC y la prevalencia de ERC terminal en una evaluación que se realizó en Japón a más de un millón de personas (13).

En definitiva, así como existe una acumulación de compuestos en la obesidad, también hay micronutrientes que se almacenan de forma excesiva como es el fósforo, provocando hiperfosfemia.

Hiperfosfatemia

El fósforo es un mineral que ocupa el 85% de la masa ósea. También tiene diversas funciones tanto energéticas en la formación del ATP y en el metabolismo de nutrientes. Este mineral se almacena como fosfato y su valor sérico normal fluctúa entre 3 – 4,5 mg/dL. Cuando el fósforo se acumula por sobre los 5 mg/dL se denomina hiperfosfatemia, la cual induce estragos vasculares y en la VFG, provocando el deterioro de la función renal.

Para evitar la acumulación de este mineral se utiliza como tratamiento captores o quelantes de fósforo, los cuales pueden ser cálcicos y no cálcicos. Los quelantes se encargan de

disminuir los niveles de fósforo, de la Paratohormona (PTH), y de los lípidos séricos, contribuyendo así a la disminución de la progresión renal.

Una revisión publicada el año 2015 en la Revista de la Sociedad Española de Nefrología, ha investigado acerca de los captores de fósforo no cálcicos, puesto que se ha evidenciado que provocan menos mortalidad que los quelantes cálcicos. Los captores no cálcicos como el Sevelamer se deben consumir junto con las comidas, para que actúen de tal forma que capturen el fósforo de la dieta, evitando así su absorción intestinal y eliminándolo de forma eficaz, disminuyendo su concentración sérica (14).

Tratamientos como éste tienen un gran impacto sobre el control metabólico, ya que disminuyen el Riesgo Cardiovascular (RCV), el colesterol LDL, la inflamación, la calcificación vascular, la aterogénesis y la hiperuricemia en pacientes con ERC.

Hiperuricemia

El ácido úrico es un compuesto resultante del metabolismo de las purinas, las cuales forman parte de los ribosomas y la síntesis proteica. Las purinas tienen un alto recambio, por consiguiente, liberan ácido úrico de forma endógena, así como también exógenamente mediante la ingesta de alimentos ricos en purinas. Con respecto a los valores normales, éstos deben ser menores a 6,4 mg/dL, por ende, hablamos de hiperuricemia cuando se produce una acumulación sanguínea exacerbada, donde sus valores sobrepasan los 7 mg/dL.

Una de las causas más comunes de hiperuricemia es la disminución del aclaramiento renal, esto significa que la excreción renal se ve disminuida, acumulando así este desecho metabólico.

Una revisión publicada por la Universidad de Colorado Denver, señala que existe bastante evidencia que afirma la responsabilidad del ácido úrico sobre las prevalencias de ERC (15). No obstante, hay incertidumbre acerca de la eficacia que tiene directamente sobre la progresión del daño renal.

En síntesis, tanto la acumulación de compuestos de desechos nitrogenados, así como también de exceso de tejido adiposo, existe la hiperglicemia, factor de riesgo imperativo a la hora de diagnosticar ERC.

Hiperglicemia y Diabetes

La hiperglicemia se define como el aumento de los niveles de glucosa en sangre. Los valores normales van desde los 70 a 100 mg/dL y cuando éstos superan los 100 mg/dL se traduce a una dificultad del organismo para poder regular las cantidades de glucosa.

En efecto, estos altos niveles de glucosa en sangre son de alerta para pesquisar y diagnosticar una enfermedad incurable hasta la fecha llamada Diabetes Mellitus (DM), la cual se puntualiza como la incapacidad total del páncreas para sintetizar insulina por las células beta (DM Tipo 1); o bien como la disminución de la secreción de insulina junto con una falla en los mecanismos a nivel del receptor (DM Tipo 2).

La DM como tratamiento puede requerir insulina exógena o insulino-sensibilizadores para que se pueda transportar la glucosa desde la sangre hacia las células.

Los pacientes que están en etapas terminales de ERC generalmente tienen un mal control de la glicemia, ya que sienten que necesitan menos insulino-sensibilizadores y esto genera una falsa sensación de bienestar (16).

Cabe destacar además, que los pacientes con ERC que son sometidos a hemodiálisis y presentan nefropatía diabética alcanzan cifras por sobre el 38% a nivel nacional. Por consiguiente, es necesario ejercer un buen control metabólico sobre las glicemias para poder evitar en lo posible la progresión renal.

Capítulo 4 COMPLICACIONES DE LA ERC

Si bien hay diversos factores de riesgo que pueden desencadenar una ERC también hay complicaciones al respecto algunas tratables y otras difíciles de manejar. El aumento progresivo y alarmante del RCV constituye una de las principales complicaciones y es por ésta que se establece la mayor mortalidad.

Por consiguiente, en las etapas 3 a 5 es donde hay una mayor tasa de mortalidad por ECV, acompañada de los factores modificables y no modificables señalados anteriormente. También otros investigadores sugieren que el aumento del RCV está dado derechamente por la diminución de la VFG <60ml/min/1,73m^2 (3).

Una de las complicaciones que surgen como consecuencia de la ERC es la alteración del metabolismo óseo mineral, donde los componentes principales alterados son la PTH, vitamina D, calcio y fósforo.

Alteraciones en la secreción de PTH

Primero que todo hay que establecer de dónde proviene esta hormona peptídica, cuyo origen es en la glándula paratiroides. Ésta se ubica de modo lateral a la glándula tiroides, donde generalmente hay cuatro pequeñas unidades, un par superior y otro par inferior. En conjunto están compuestas por células acuosas, oxífilas y principales, cuya acción primordial es la secreción de la Paratohormona (PTH). Ésta es un polipéptido compuesto por 84 aminoácidos y secretada por la glándula paratiroidea, cumpliendo diversas funciones muy importantes en el metabolismo mineral (17).

Los niveles normales de PTH en sangre oscilan entre los 150 - 300 ng/ml, cuya principal tarea es la liberación de Ca y P a partir del hueso, también llamada resorción ósea; aumenta la excreción de calcio y fosfato a nivel de los riñones, generalmente mediante la excreción urinaria; estimula la producción renal de calcitriol o 1,25OH_2D_3 (componente activo de la vitamina D) (18).

Cuando los niveles de PTH son menores a 150 ng/ml, se produce la Enfermedad ósea adinámina o de bajo remodelado. Así pues, cuando los niveles son mayores a 300 ng/ml, hablamos de Enfermedad ósea de alto remodelado.

Cuando se modifican estos mecanismos, surge una alteración del metabolismo óseo mineral, produciéndose una patología llamada Hiperparatiroidismo secundario a ERC (HPTS). Sin embargo, primero hay que entender cuál es su componente celular para poder dilucidar de mejor manera los procesos fisiopatológicos de éstas (19).

Capítulo 5 COMPONENTE ÓSEO MINERAL

El tejido óseo tiene como funcionalidad generar movimientos mecánicos y servir como sostén corporal, el cual está compuesto por diversas células altamente especializadas: los osteoblastos, los osteoclastos y los osteocitos.

Osteoblastos

Los osteoblastos provienen de células madre ubicadas en la médula ósea, cuya forma poliédrica contiene organelos como el aparato de Golgi y un retículo endoplásmico rugoso de gran tamaño.

Estos componentes tienen una vida media de aproximadamente 10 semanas, donde forman parte de la superficie ósea, ejerciendo una cadena de funciones como la síntesis de fibras colágenas.

Por último, finaliza con la formación fibrosa, el osteoblasto queda dentro de ésta y a medida que transcurre el tiempo se convierte en osteocito.

Los osteoblastos tienen diversos receptores como las proteínas transmembrana, que facilitan el proceso de comunicación celular, tales como: receptores para la PTH, glucocorticoides, calcitriol, hormona del crecimiento, testosterona, progesterona y para mediadores inflamatorios como la Interleukina 1 (IL-1) y el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (FNT-α); cuya acción radica en la formación de tejido óseo. Al mismo tiempo los osteoblastos participan en la estimulación del crecimiento y maduración de los osteoclastos (20).

Osteoclastos

Los osteoclastos son células multinucleadas. Éstas tienen un promedio de vida corto que bordea las dos semanas, formando parte del 1 a 2% de la masa ósea total. Estos componentes están encargados principalmente de promover la resorción ósea, gracias a que en su superficie se encuentran adosados organelos tales como: aparato de Golgi, mitocondrias y lisosomas. Los lisosomas son imperativos en la acción que ejercen los osteoclastos, puesto que éstas acidifican la superficie ósea que se va a fagocitar, generando así la resorción del tejido óseo (21).

Osteocitos

Este componente es el que mayormente se encuentra en el tejido óseo, puesto que es 10 veces más abundante que los osteoblastos. Éstos se encuentran en la matriz del hueso ya formado, es decir el tejido óseo maduro, los cuales están rodeados por capilares con el fin de otorgar nutrición, detectar cambios y así manejar el remodelado de éste.

Los osteocitos tienen prolongaciones citoplasmáticas a su alrededor, con el fin de comunicarlas hacia otros del mismo tipo.

En otras palabras, el tejido conectivo contiene una variedad de células diferenciadas con el fin de mantener la homeostasis óseo-metabólica. No obstante, cuando este equilibrio se altera surgen enfermedades como la Osteodistrofia Renal (ODR) (20).

Capítulo 6 ALTERACIONES EN EL METABOLISMO ÓSEO MINERAL

Este tipo de alteraciones suelen ser muy comunes a la hora de pesquisar el grado de complicaciones que desencadena una ERC, puesto que no sólo ataca el metabolismo mineral óseo, sino que también la calidad de vida del paciente, su autovalencia y sobretodo porque es uno de los factores que más alto RCV generan; aumentando así la morbimortalidad cardiovascular de 10 a 20 veces sobre la media normal (22).

La Fundación KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), ha establecido un nombre más global para definir este tipo de alteraciones. Alteración óseo-mineral asociada a la ERC, puesto que ésta definición comprende todas las variaciones bioquímicas, esqueléticas y extra-esqueléticas que suceden a raíz de la ERC (23). Éstas se manifiestan por una o la combinación de las siguientes alteraciones:

- Modificaciones anormales del calcio (Ca), Fósforo (P), PTH y Vitamina D.
- Calcificaciones vasculares o de tejido blandos.
- Cambios en el remodelado, mineralización, densidad, crecimiento y/o fragilidad ósea.

Dentro de estas alteraciones está la Osteodistrofia Renal (ODR), que se define como el conjunto de afecciones sistémicas óseas que se logran observar tras anomalías del calcio (Ca), fósforo (P), paratohormona (PTH), metabolismo de la vitamina D, alteraciones en la mineralización ósea y en algunos casos calcificaciones vasculares, como la calcifilaxis.

Con respecto a las alteraciones de calcio, se habla de hipercalcemia cuando los niveles séricos de este mineral superan los 10,5 mg/dL. Por otro lado, en cuanto a la hiperfosfatemia, su concentración plasmática debe superar los 5 mg/dL.

Calcifilaxis

Esta complicación es un fenómeno complejo, cuya fisiopatología radica en la presencia calcificaciones vasculares, provocando una inflamación de los vasos sanguíneos.

La calcifilaxis se caracteriza por la acumulación de depósitos de calcio y fósforo en la capa media de los vasos sanguíneos, provocando una lesión en la capa íntima de éstos. Por tanto,

se forman trombos de fibrina, cuales se encargan de necrotizar la epidermis, ocasionando úlceras que se alojan principalmente en los extremos de pies y manos.

Esta enfermedad concomitante posee un alta tasa de mortalidad, donde la esperanza de vida de los pacientes que la padecen se reduce a aproximadamente 12 meses desde su diagnóstico (24).

Capítulo 7 OSTEODISTROFIA RENAL (ODR)

La Osteodistrofia Renal (ODR, OR o ROD por sus siglas en inglés) se define como toda alteración en el metabolismo óseo mineral, la cual surge como consecuencia de la ERC, adjudicándose como una de las asociaciones fisiopatológicas que generan mayor RCV y junto con ello una alta mortalidad por tales eventos.

Existen variados tipos de ODR: la Enfermedad ósea de alto remodelado, la enfermedad ósea adinámica o por bajo remodelado y la enfermedad ósea mixta, cuyos tratamientos consisten principalmente en la dietoterapia como eje renoprotector y adición de fármacos como los análogos de la vitamina D (Calcitriol y paricalcitol), quelantes de fosfato (Sevelamer), y calcimiméticos (Cincacalcet).

Enfermedad ósea de alto remodelado

Ésta afección surge como consecuencia de una estimulación persistente de la glándula paratiroides, llamado hiperparatiroidismo secundario de una ERC, cuyos valores ascienden los 300 ng/ml. Sumado al alto número de osteoclastos y osteoblastos, junto con la presencia de osteítis fibrosa; su mecanismo se centra en la pérdida de masa ósea por medio de la acción de los osteoclastos, los cuales realizan la osteólisis del hueso afectado (22).

Este tipo de ODR está paralelamente acompañada de otras alteraciones, tales como: hiperfosfatemia, alteración en el metabolismo de la vitamina D y afección entre la regulación de la PTH y el calcio.

Uno de los tratamientos actuales para tratar la enfermedad ósea de alto remodelado. Como consecuencia del hiperparatiroidismo son los calcimiméticos.

El Hiperparatiroidismo secundario (HPTS) surge como una respuesta adaptativa frente a alteraciones en los niveles de Ca, P y vitamina D en ERC. Del mismo modo, su mecanismo de acción cambia frente a la secreción exacerbada de PTH junto con una hiperplasia paratiroidea. Estas dos alteraciones del HPTS provocan como resultado la resorción ósea, generando calcificaciones vasculares, aumentando el RCV y también la mortalidad CV (19).

Enfermedad ósea adinámica o de bajo remodelado

En este tipo de ODR los niveles de PTH están por debajo de los 150 ng/ml, donde no hay fibrosis medular, y los números de osteoclastos y osteoblastos descienden considerablemente en comparación con la enfermedad ósea de alto remodelado. Del mismo modo, se producen alteraciones por mineralización inadecuada o deficiente como la osteomalacia y la enfermedad ósea adinámica.

La osteomalacia, a pesar de que hoy en día es raro encontrarla; se trata de un elevado número de osteoides generando como consecuencia graves fracturas. Éstas eran a causa del agua rica en aluminio, la cual se utilizaba para el tratamiento de sustitución renal. Sin embargo, gracias a la sustitución de este líquido por osmosis inversa la osteomalacia ya no es una patología con prevalencias importantes.

Por otro lado, la enfermedad ósea adinámica es la más destacada dentro de las de bajo remodelado, puesto que, si bien cursa con poca actividad celular, hay un menor efecto en cuanto la mineralizado del hueso; en palabras simples no hay un número excesivo de osteoides como es en el caso de la osteomalacia. Entonces, esta variante patológica se ve reflejada en la existencia de casos tales como osteopenia y osteoporosis, donde el hueso se vuelve cada vez más resistente a los receptores cálcicos, lo que genera como consecuencia calcificaciones vasculares. Así pues, se eleva el RCV considerablemente, como se ha explicado con antelación (25).

Enfermedad ósea mixta

En esta variante se puede observar una mineralización ósea deficiente junto con la presencia de un gran número de osteoclastos y osteoblastos y osteítis fibrosa.

Dicho de otro modo, si bien hay una mayor rigidez del hueso a expensas de la gran cantidad de osteoides que se encuentran en la matriz ósea, también hay un descenso en la mineralización, provocando fragilidad y mayor riesgo tanto de fracturas como de calcificaciones vasculares.

Capítulo 8 DIETOTERAPIA COMO TRATAMIENTO DE ERC

El tratamiento dietoterapéutico en pacientes con ERC forma parte del eje principal para poder adjudicar niveles minerales aceptables para el organismo.

Por esta razón es que, en el caso de pacientes pre-renales, el objetivo principal es retardar la progresión de la enfermedad por el mayor tiempo posible; en cuanto a los pacientes que se someten a terapias de sustitución renal, el objetivo apunta a prevenir desequilibrios nutricionales tanto por déficit como por exceso.

Asimismo, existen varios parámetros que abordar en el asesoramiento nutricional para estos pacientes. Así pues, es necesario llevar un control sobre los niveles de calcio, sodio, potasio, fósforo, balance nitrogenado, creatinina en sangre y orina, albúmina y pre-albúmina, entre otros.

Considerando que los pacientes con ERC pueden cursar con hiperkalemia, hiperfosfatemia, acidosis metabólica, balance nitrogenado negativo, pérdida de proteínas y vitaminas hidrosolubles; hay que tener en consideración el desequilibrio de la homeostasis orgánica y junto con ello la desnutrición.

Es por eso que la nutrición juega un rol protagónico, que muchas veces se presenta de modo excesivamente restrictivo, lo que puede dificultar la adherencia al tratamiento. Es por eso que la Sociedad Chilena de Nefrología, ha establecido guías nutricionales para abordar de forma integral al paciente con ERC, tanto en estadio pre renal como en terapias de sustitución.

Requerimiento proteico

Uno de los objetivos en la terapia nutricional es llevar al paciente a un balance nitrogenado positivo o neutro. Aquí es imperativo controlar la ingesta proteica del paciente, puesto que en estadio pre renal las normal KDOQI sugieren una ingesta de 0,6 – 0,75 g/kg/día; mientras que en pacientes sometidos a hemodiálisis se prescribe una dosis de 1,2 a 1,3 g/kg/día; ambas con una dosificación del 50 -70 % de proteínas de AVB.

Cabe mencionar, que los pacientes que cursan con hemodiálisis tienen una pérdida aminoacídica importante durante sus sesiones; llegando a perder entre 5 - 8 g de

aminoácidos libres y entre 4 – 5 g de aminoácidos ligados. Esto se traduce a una pérdida total entre 0,6 – 1,4 g de proteínas por cada lapso de terapia.

Para pacientes que cursan con hemodiálisis, las normas KDOQI estipulan una dosis de 1,2 a 1,3 g/kg/día de proteínas, con una selección del 60% de Alto Valor Biológico (AVB).

Requerimiento glucídico

Las indicaciones tanto para pacientes pre renales como en hemodiálisis fluctúan entre un aporte del 50 – 60% del Valor Calórico Total (VCT); adjudicando así un régimen normoglucídico. Al mismo tiempo, hay que considerar la adición de carbohidratos de tipo complejos, puesto que éstos otorgan resultados benéficos en cuanto a la regulación de las glicemias, mejoría del tránsito gastrointestinal y del perfil lipídico.

Requerimiento lipídico

En cuanto a las necesidades nutricionales lipídicas de pacientes pre renales y en hemodiálisis, se establece un régimen normolipídico. Este varía entre un 25 – 35% del VCT.

La selección del tipo de lípidos a ingerir especialmente de ácidos grasos poliinsaturados como el omega 3 y 6; son esenciales debido a sus beneficios cardioprotectores y antiinflamatorios. Estas prescripciones están dadas a causa de los cambios producidos en pacientes con ERC, puesto que tienden a cursar con hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia producto de la alteración del metabolismo lipídico.

Monitoreo nutricional del fósforo

Debido a que los pacientes con ERC tienen a presentar hiperfosfatemia, las Guías Nutricionales para la Prevención Renal estipulan una ingesta de fósforo en estadio tanto pre renal como en hemodiálisis de 8 – 10 mg/kg/día. Asimismo, según el monitoreo de los niveles de este mineral, en el caso de normalizarse la ingesta puede ascender a una dosis diaria entre 10 a 17 mg/kg con un límite de 1300 mg/día.

Cabe destacar que el aporte proteico que se indica debe ir de la mano con los límites de fósforo, puesto que 1g de proteínas es igual a 12 mg de este mineral. Considerando que hay distintos alimentos con aportes de fósforo, se tienen que evitar de sobremanera los que posean más de 200 mg de este mineral por porción; como el queso de cabra, el queso

amarillo y la leche cruda; prefiriendo lácteos como el yogurt descremado, el quesillo, la leche purita, entre otros. En cuanto a las carnes, hay que restringir las que posean más de 150 mg de fósforo como la mortadela, merluza, salmón; optando por carnes magras y huevo. Por otro lado, hay que evitar consumir de forma seguida los cereales que posean más de 100 mg de fósforo como la avena, fideos, leguminosas, alimentos de pastelería y galletas procesadas; eligiendo alimentos como el arroz, la marraqueta, el pan de molde blanco, la quínoa, entre otros.

Monitoreo nutricional del potasio

Otro mineral importante es el potasio, puesto que se ha evidenciado que los pacientes con ERC, tienden a generar hiperkalemias. Este desequilibrio puede causar estragos a nivel cardiovascular, al aumentar la contractibilidad del miocardio, aumentando considerablemente el riesgo de padecer un infarto.

Por consiguiente, la Sociedad Chilena de Nefrología adjudica una dosis diaria entre 2500 y 3000 mg. Es por ello que la técnica de desmineralización de los vegetales y frutas es muy beneficiosa al momento de la prescripción dietoterapéutica.

Se prescriben dietas pobres en este mineral, puesto que las personas con ERC, al tener una disfunción a nivel renal tienden a acumular potasio, ya que éste no se logra excretar como corresponde. Es por eso que se prescribe una restricción de frutas con más de 200 mg de K+, como las uvas, kiwi, plátano, palta, melón, damascos, entre otros; prefiriendo el consumo de piña, membrillo, manzana, pera y frutos rojos como lo arándanos, las frutillas, y las frambuesas.

En cuanto a las verduras, las que superan los 250 mg por porción como la espinaca, papa, betarraga, coliflor y champiñones; prefiriendo consumir pimentones, alcachofa, zanahoria, lechuga, pepino y repollo.

Finalmente, cabe destacar la técnica de desmineralización que los pacientes deben realizar antes de consumir este tipo de alimentos, con la finalidad de eliminar la mayor cantidad e sodio, potasio y fósforo.

La técnica consiste en picar lo más pequeño y fino posible los alimentos y dejarlos remojar por un tiempo de 12 horas previo a la cocción. Luego se debe eliminar el agua del remojo e

introducir nuevamente en agua para la cocción. A continuación, se debe cocer nuevamente cambiando el agua anterior, luego escurrir y consumir; teniendo la precaución de nunca ingerir el agua residual de las cocciones. Sin embargo, a pesar de la terapia nutricional que se puede ejercer sobre los pacientes con ERC, son necesarios además los fármacos como los calcimiméticos.

Capítulo 9 CALCIMIMÉTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE ODR

Nuestro organismo necesita regular las concentraciones séricas de calcio, las cuales están controladas por una hormona llamada Paratohormona (PTH). Esta hormona es secretada por la glándula paratiroides, la cual está estimulada mediante unos Receptores Sensibles al Calcio, también llamados CaRS.

La acción farmacológica de los CaRS se subdivide en Ligandos tipo 1 y 2. Los Ligandos tipo 1 actúan activando los CaRS cuando no hay calcio extracelular. Mientras que los Ligando tipo 2 se utilizan como activadores alostéricos, los cuales han tenido un gran desarrollo dentro del área del tratamiento para el HPTS, como lo hace el fármaco cinacalcet(26).

Cuando existe la ODR, hay una exacerbada secreción de PTH, cuyos niveles en un paciente con tratamiento de sustitución renal fluctúan entre los 150 y 300 ng/ml. Es ahí donde los calcimiméticos juegan un rol imperativo, puesto que su función es aumentar la sensibilidad de los CaRS, generando como resultado la inhibición de la secreción de PTH y regulando así los niveles séricos de este mineral (26).

En el año 2004 los calcimiméticos fueron aprobados por la U.S Food and Drug Administration (FDA), donde la molécula que protagoniza la acción farmacológica es Cinacalcet. Cabe destacar que hay dos generaciones de este fármaco.

- La primera, llamada NPS- R568; la cual si bien tuvo efectos beneficiosos en el tratamiento del Hiperparatiroidismo Secundario (HPTS). Sin embargo, éstos contaban con una menor disponibilidad y sus efectos eran poco duraderos una vez suspendida su ingesta.
- La segunda generación, llamada AMG – 073 o como su principio activo, Cinacalcet; ha demostrado tener un efecto supresor del HPTS entre el 30 – 45%.

Este medicamento cuenta con una dosis mínima de 30 a 180 mg, las cuales se deben ingerir una vez al día y junto con las comidas, dado que se ha evidenciado que el principio activo es más biodisponible con la presencia de alimentos.

Con respecto a las formas comerciales de Cinacalcet, se destacan: GESER, Mimpara y Sensipar, cuyos formatos son de 30 comprimidos, los cuales pueden ser de 30, 60 o 90 mg.

Si bien la dosis inicial es de 30 mg/día, ésta debe reajustarse cada dos o cuatro semanas, dependiendo de la respuesta terapéutica de cada paciente.

Por último, otro factor importante es el precio. En Chile el valor del calcimimético GESER de 30 comprimidos varía entre $83.399 a $146.390 (30 y 60 mg respectivamente).

Capítulo 10 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS CALCIMIMÉTICOS

Primeramente, es importante entender cómo funcionan los CaRS en situaciones fisiopatológicas como el HPTS. Los CaRS ejercen un mecanismo en la regulación de la secreción de la PTH, es decir; cuando el calcio sérico está disminuido estos receptores no se activan o actúan de forma deficiente y frente a esto, se ejerce una estimulación en las células paratiroideas con el fin de aumentar la secreción de PTH.

La PTH a su vez, se eleva a niveles séricos, debido a su exocitosis celular, provocando así el aumento en la actividad de los osteoclastos. Éstos componentes van a acidificar la matriz o diáfisis ósea, cuya acción la realizan los lisosomas para así aumentar la resorción del tejido óseo. En este proceso es donde los calcimiméticos tienen una importante tarea.

Dentro de las características de los pacientes que padecen de HP e HPTS están las alteraciones funcionales de los CaRS, pudiendo evadir el efecto esperado dentro de la farmacoterapia indicada. Sin embargo, estudios han evidenciado que a pesar de las alteraciones funcionales que puedan padecer los CaRS, no se ha dilucidado que se vuelven insensibles a los estímulos otorgados por los calcimiméticos.

Cabe destacar entonces que el calcimimético va a generar un aumento en la sensibilidad de los CaRS, los cuales al recibir un mínimo estímulo de presencia de calcio sérico van a producir una especie de *feedback* negativo hacia la PTH, cuya acción se evidencia con la disminución de la resorción ósea y niveles constantes de calcio sérico.

Cabe destacar además, que los calcimiméticos ejercen su efecto dentro de las dos a seis horas post ingesta; metabolizándose a nivel de los hepatocitos en el citocromo p-450 y con una alta tasa de unión a proteínas plasmáticas (27).

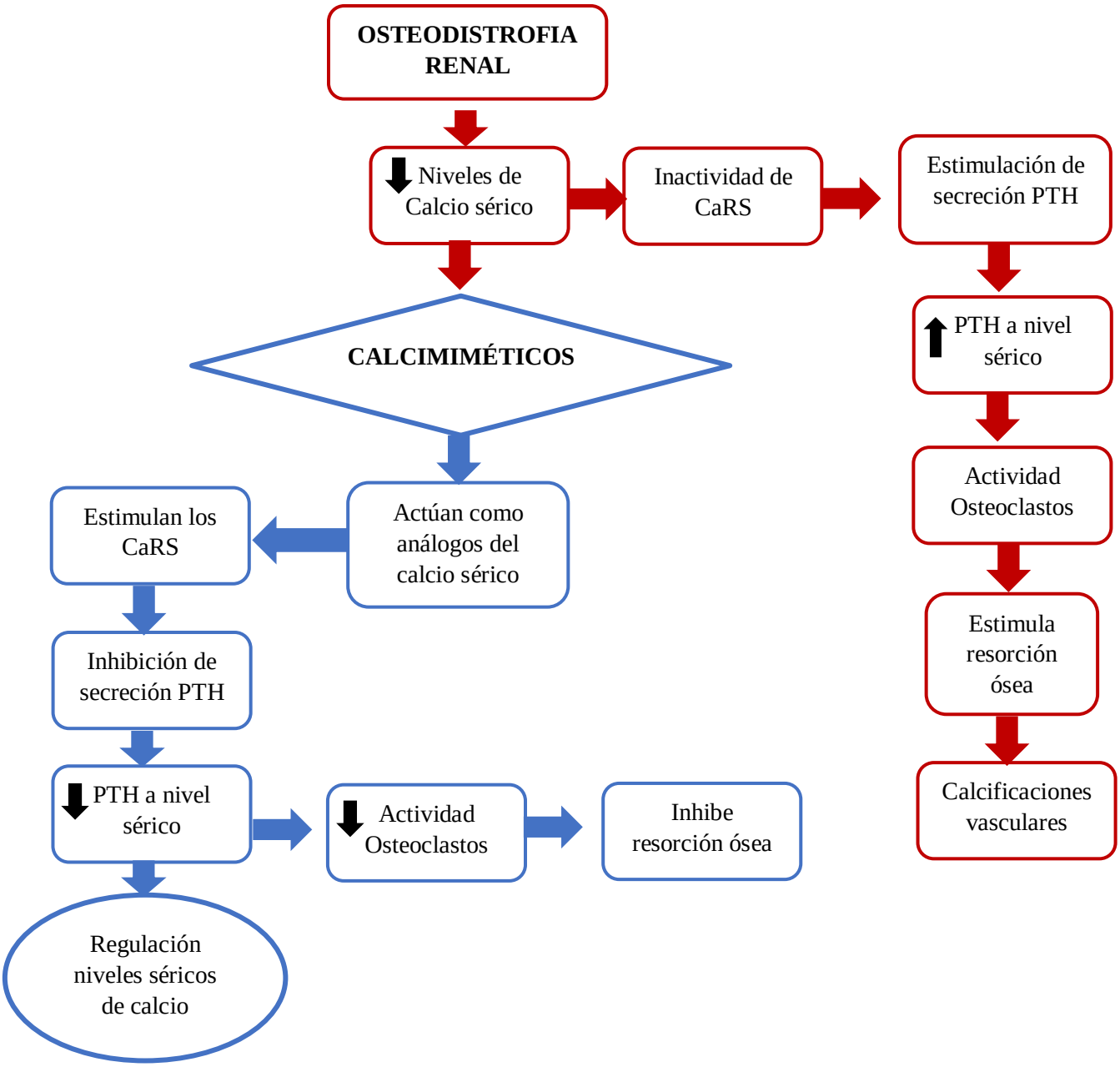


***Figura Nº5**: Mecanismo de acción entre ODR y calcimiméticos. Se establece una relación directa entre la acción fisiopatológica de la ODR y la acción farmacológica de los calcimiméticos.*

Capítulo 11 FARMACODINAMIA DE LOS CALCIMIMÉTICOS

La secreción de PTH se va a relacionar directamente con la concentración sérica de cinacalcet. Una vez ingerido el medicamento, dentro de las próximas 2 a 6 horas la secreción de PTH comienza a disminuir paulatinamente.

Cabe destacar que dentro de la primera semana desde el inicio del tratamiento farmacológico en pacientes con HPTS a ERC se pueden encontrar niveles séricos de calcio dentro del rango normal y con una concentración constante a través del tiempo.

Capítulo 12 FARMACOCINÉTICA DE LOS CALCIMIMÉTICOS

Absorción y distribución

Se establece una concentración máxima de este fármaco entre las 2 y 6 horas post ingesta. Visto que su absorción se ve considerablemente aumentada si se administra junto con las comidas, puesto que los rangos séricos máximos se elevan en un 82% cuando son ingeridos junto con comidas altas en grasas versus un 20 – 25% si son ingeridos en ayunas. Cabe mencionar que si las comidas no son altas en grasas la absorción sigue siendo alta, con un rango del 50 – 80% (28).

Una vez absorbido el fármaco, éste toma una forma bifásica; la cual tiene una vida media de 30 – 40 horas aproximadamente. Considerando que la ingesta es una vez al día, se establece que los niveles constantes de cinacalcet en sangre se logran una vez trascurrido 7 días de tratamiento.

Por añadidura, la farmacocinética de cinacalcet no cambia con los ajustes de dosis. Esto quiere decir que si un paciente ingiere un total de 30 mg versus uno que ingiere 90 mg al día, el curso temporal del medicamento seguirá siendo el mismo, donde se destaca la fuerte unión a las proteínas plasmáticas, con un rango de 93 -97% (29).

Metabolismo y excreción

Cinacalcet se metaboliza mediante el acople de enzimas, las cuales son dos principalmente: CYP3A4 y CYP1A2. A partir del acople enzimático, se oxida y se conjuga generando como resultado metabolitos inactivos.

Finalmente, este fármaco se excreta en un 80% por vía renal y un 15% aproximadamente por la expulsión fecal.

Capítulo 13 EFECTIVIDAD DE LOS CALCIMIMÉTICOS

En primer lugar, hay que destacar que existen diversos estudios, los cuales avalan la creación de este medicamento. No sólo por su efectividad farmacológica, sino que por la calidad y cantidad de efectos secundarios y su significancia dentro del tratamiento para el HPTS a ERC.

Se realizó un estudio prospectivo acerca de los efectos séricos de la utilización de calcimiméticos en 32 pacientes con ERC recién trasplantados con antecedentes de hiperparatiroidismo a expensas de altos niveles de calcio en la sangre. Para ello, se administraron 30 mg/día de Cinacalcet en los pacientes durante un periodo total de 12 meses. En consecuencia, no se logra dilucidar con exactitud el mecanismo de acción del fármaco Cinacalcet, pero sí se comprobó el efecto sobre la disminución de los niveles de PTH (30).

Una revisión sistemática publicada en enero del presente año en Canadá, demostró bajo evidencia plausible que el uso de Cinacalcet, no disminuía la brecha de la morbimortalidad por ECV, pero sí tenía un efecto favorable sobre la disminución de la incidencia de las paratiroidectomías. Sin embargo, también demostraron que este fármaco aumentaba considerablemente los síntomas adversos gastrointestinales, tales como náuseas y vómitos (31).

Por otro lado, un exhaustivo meta-análisis realizado en abril del 2013 y publicado en el Journal Plus Medicine, sentencia que Cinacalcet disminuyó la concentración de PTH en el suero y también las de calcio (IC 95%). Sin embargo se obtuvieron pocos efectos sobre los niveles de fósforo sérico (32).

Tratamientos con cinacalcet demostraron muy poca preponderancia o casi nula sobre la muerte por eventos cardiovasculares desde pacientes de estadio 3 a 5 y con diálisis (5D). También verifica que para las personas con ERC en estadio 5D hubo una reducción considerable en la tasa de la realización de paratiroidectomía quirúrgica (IC 95%). Sin embargo, para este último, no había evidencias significativas en las personas adultas con ERC en estadios 3-5.

Para sumar a las evidencias ya mencionadas con anterioridad. Una revisión publicada en el año 2006 en la base de datos Cochrane acerca del uso de calcimiméticos en pacientes con HPTS en ERC y concluye que la utilización de estos fármacos reduce la necesidad de paratiroidectomía en los pacientes adultos, pero no mejora el RCV (33).

Análogamente, un meta-análisis ha comparado la efectividad del tratamiento con cinacalcet sumado a los tradicionales como análogos de vitamina D y quelantes de fosfato. Éste ha concluido que la adición de calcimiméticos a la terapia tradicional ha llevado a mejoras significativas de los parámetros que establecen un buen control del HPTS; más que las terapias tradicionales por sí solas. Dejando en evidencia la sugerencia de la prioridad en el tratamiento con calcimiméticos por sobre los análogos de vitamina D (34).

Por otra parte, en el año 2007 un estudio realizado en Japón a un total de 144 pacientes adultos que se someten a terapia de sustitución renal, cuyos niveles de PTH superan los 300 pg/ml y de calcio sérico mayor a 9 mg/dL. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, uno que recibió calcimiméticos como tratamiento y otro que recibieron placebo; ambos por un tiempo total de 14 semanas. Los resultados están a la vista; puesto que el grupo que se sometió a terapia con calcimiméticos demostró una mejoría en los niveles séricos de PTH, disminuyendo en promedio de 606,5 a 241 pg/ml; mientras que en el grupo que recibió placebo los resultados fueron poco concluyentes desde 552 a 544 pg/ml (35).

Además, se realizó un estudio observacional y longitudinal durante 12 meses, en el cual un total de 15 pacientes con HPTS a ERC (Estadio 3 a 5). Éstos contaban con una iPTH promedio de 392,2 pg/ml con una DE de 317,6 pg/ml; una calcemia de 10,3 mg/dL con una DE de 0,55 mg/dL; y con niveles séricos de fósforo de 3,7 mg/dL. Transcurrido el año se evidenció un descenso significativo en los niveles de PTH con un promedio del 64%, con un valor medio de 141,8 pg/ml. En cuanto a los niveles séricos de calcio, éstos disminuyeron en un 9% en promedio; con un valor que desciende a 9,4 mg/dL. Sin embargo, los niveles séricos de fósforo fueron aumentando a través del tiempo en un 5% con una media de 3,9 mg/dL a los 12 meses. En definitiva, se concluye que bajo el tratamiento con cinacalcet, los niveles de calcio y PTH disminuyen, mientras que los de fósforo aumentan (36).

Considerando la efectividad de los calcimiméticos se destaca la alta adherencia a las proteínas plasmáticas por sobre el 90%, adjudicando a cinacalcet como un fármaco ampliamente biodisponible. También es necesario precisar que los niveles intactos de PTH (iPTH) fueron disminuyendo a medida que pasaban 2 a 6 horas una vez ingerido el medicamento.

Análogamente se establece que a pesar de que existen terapias farmacológicas tradicionales como los quelantes de fosfato y análogos de vitamina D; no logran superar la eficacia de los calcimiméticos.

Por otro lado, el tratamiento con cinacalcet evidenció una disminución considerable de las incidencias de paratiroidectomías, fundamento con bastante sentido, porque al haber niveles de PTH por sobre los 500 pg/ml, se establece que estos pacientes son candidatos a la extirpación de la glándula paratiroidea. Entonces si el fármaco disminuye los niveles séricos de PTH, también descenderá las probabilidades de necesitar una intervención quirúrgica.

Muchos estudios enfatizan sobre la eficacia de este fármaco sobre la disminución de los niveles de PTH y calcio; mas no se logra sobre los niveles séricos de fósforo.

Es importante recalcar que los pacientes con HPTS a ERC constituyen un elevado RCV. Es por eso que bajo el tratamiento con calcimiméticos, se pueden lograr los cambios séricos mencionados anteriormente, mas no disminuye el RCV, adjudicándolo con un problema de salud pública que va en considerable aumento.

Contraindicaciones

Si bien existen muchos beneficios cuando un paciente se somete a un tratamiento exhaustivo con calcimiméticos. Sin embargo, no siempre se puede utilizar este fármaco, dado que si el calcio corregido con la albúmina arroja niveles superiores a 8,4 mg/dL; se debe suspender el tratamiento por el elevado riesgo de que el paciente curse con una hipocalcemia (33). También ocurre lo mismo en el caso que el paciente presente niveles de PTH por sobre los 300 ng/Ml (37).

Efectos adversos de los calcimiméticos

Se ha evidenciado que los calcimiméticos, aumentan de forma considerable el riesgo de hipocalcemia en personas con ERC en todos sus estadios, puesto que se ha demostrado su efecto de reducción de la hipercalcemia. También se demuestra que surgen molestias gastrointestinales dentro de los efectos adversos a este medicamento; tales como náuseas, mareos, diarrea y vómitos (32).

Por otra parte, también se prescriben efectos como dolor en el pecho de tipo no cardíaco, hipertensión, hipocalcemia, anorexia, parestesia, erupción cutánea, mialgia y astenia. En los casos menos frecuentes se encuentran: convulsiones, hipersensibilidad cutánea. En cambio, una incidencia poco conocida es la presencia de angioedema, la cual se caracteriza por la hinchazón de la cara, labios, boca, lengua y garganta.

CONCLUSIONES

Globalmente la paratiroidectomía es uno de los tratamientos quirúrgicos más efectivos en cuanto a la supresión de la secreción de PTH. Por otro lado, los tratamientos conservadores como los análogos de vitamina D y los quelantes de fósforo no han mostrado tanta significancia sobre los cambios a nivel de secreción de PTH, como lo ha hecho este nuevo fármaco.

Después del descubrimiento del mecanismo de acción de los CaRS, se ha podido formular agentes supresores de la glándula paratiroides, bien llamados calcimiméticos. Éste fármaco, cuyo compuesto activo es cinacalcet, ha constituido una nueva manera de tratar el HPTS a ERC, provocando una revolución en el ámbito farmacológico; puesto que su mecanismo actúa de forma directa sobre la glándula paratiroides y en consecuencia sobre los niveles séricos de PTH y calcio extracelular.

Hay que considerar que, a expensas de regular eficientemente la secreción de la PTH, calcio sérico y junto con ello el HPTS se producen efectos no deseados, los cuales podrían ser mejorados para así aumentar la aceptación del fármaco. Efectos gastrointestinales como las náuseas, vómitos y diarrea si bien no son graves ni se comparan con las alarmantes complicaciones que acarrea la ERC, son molestos en cierto grado. Por lo tanto, se puede trabajar en la mejoría del medicamento.

Así pues, queda mucho por investigar, sobre todo en nuestro país, puesto que existen muy pocas o casi nulas referencias científicas plausibles al respecto. Es por ello que es imperativo contar con políticas públicas que aborden este problema de salud global, cuyo alto índice epidemiológico demuestra que es una enfermedad creciente y que lamentablemente se sub-diagnostica y cuando se diagnostica surge de forma tardía.

Por último, pero no menos importante, la carga económica asociada con la utilización de este nuevo fármaco también debe tenerse en cuenta y cualquier estudio futuro debería definir mejor la rentabilidad de su utilización, puesto que los valores por una caja están por sobre los $80.000, cifra no menor si se considera como tratamiento a largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

1 Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. American Journal of Kidney Diseases. 2001;37(1, Supplement 2):S66-S70.

2 Burin L, Jouppila K, Roos YH, Kansikas J, Buera MD. Color formation in dehydrated modified whey powder systems as affected by compression and Tg. J Agric Food Chem. 2000;48(11):5263-8.

3 Flores JC, Alvo M, Borja H, Morales J, Vega J, Zuniga C, et al. [Clinical guidelines on identification, management and complications of chronic kidney disease]. Revista médica de Chile. 2009;137(1):137-77. Epub 2009/05/01. Enfermedad renal cronica: clasificacion, identificacion, manejo y complicaciones.

4 Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2005;16(1):180-8. Epub 2004/11/26.

5 Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-y. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. New England Journal of Medicine. 2004;351(13):1296-305.

6 D'achiardi Rey R, Vargas JG, Echeverri JE, Moreno M, Quiroz GO. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. Revista Med. 2011;19:226-31.

7 Jungers P, Chauveau P, Descamps-Latscha B, Labrunie M, Giraud E, Man NK, et al. Age and gender-related incidence of chronic renal failure in a French urban area: a prospective epidemiologic study. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 1996;11(8):1542-6. Epub 1996/08/01.

8 Zhang L, Lee G, Liu X, Pascoe EM, Badve SV, Boudville NC, et al. Long-term outcomes of end-stage kidney disease for patients with lupus nephritis. Kidney international. 2016;89(6):1337-45. Epub 2016/05/12.

9 Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. Adv Exp Med Biol. 2016;22:22.

10 Escalante-Gómez C, Zeledón-Sánchez F, Ulate-Montero G. Proteinuria,fisiología y fisiopatología aplicada. Acta Médica Costarricense. 2007;49:83-9.
11 Chen C-H, Wu H-Y, Wang C-L, Yang F-J, Wu P-C, Hung S-C, et al. Proteinuria as a Therapeutic Target in Advanced Chronic Kidney Disease: a Retrospective Multicenter Cohort Study. Scientific Reports. 2016;6:26539.
12 Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. Kidney international. 2016. Epub 2016/05/12.
13 Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. Kidney international. 2004;65(5):1870-6. Epub 2004/04/17.
14 Rodríguez-Osorio L, Pazmiño Zambrano D, Gracia-Iguacel C, Rojas-Rivera J, Ortiz A, Egido J, et al. Uso del sevelamer en la enfermedad renal crónica: más allá del control del fósforo. Nefrología (Madrid). 2015;35:207-17.
15 Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, Sanchez-Lozada LG, Kang DH, Ritz E. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2013;28(9):2221-8. Epub 2013/04/02.
16 Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Diabetes mellitus and renal failure: Prevention and management. Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences. 2015;20(11):1112-20. Epub 2016/03/05.
17 Cano Sch F, Jara C A. La Osteodistrofia Renal y la Paratohormona supresora de la remodelación ósea. Revista chilena de pediatría. 2006;77:127-37.
18 Díaz-Barriga D, Hernández-Sánchez AM, Rico-Argüello Y, Ortiz-Vázquez LM, Aldana-Vergara R, Velásquez-Jones L, et al. Evaluación del metabolismo óseo pre y postrasplante renal en niños y adolescentes. Boletín médico del Hospital Infantil de México. 2013;70:116-23.
19 Drueke T, Martin D, Rodriguez M. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. Nephrology Dialysis Transplantation. 2007;22(7):1828-39.
20 Fernández-Tresguerres Hernández-Gil I, Alobera Gracia MA, Canto Pingarrón Md, Blanco Jerez L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea I: Histología y fisiología

del tejido óseo. Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet). 2006;11:47-51.

21 Arboleya L, Castañeda S. Osteoclastos: mucho más que células remodeladoras del hueso. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral. 2014;6:109-21.

22 Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2004;15(8):2208-18. Epub 2004/07/31.

23 Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, Kumar R, Leonard MB, Martin KJ, et al. KDOQI US Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). American Journal of Kidney Diseases. 2010;55(5):773-99.

24 Pérez JE, Vargas JG, Echeverri JE, Rodríguez PV, Pulido JA. Calcifilaxis y enfermedad renal crónica. Acta Med Colomb. 2011;36:149-52.

25 Salusky IB, Goodman WG. Adynamic Renal Osteodystrophy: Is There a Problem? Journal of the American Society of Nephrology. 2001;12(9):1978-85.

26 Torres MM, Martín AG. Tratamiento médico del hiperparatiroidismo primario: papel de los calcimiméticos. Endocrinología y Nutrición. 2009;56:29-34.

27 Huang VT, Haynes L, Levine H, Slade L. Glass transitions in starch, gluten and bread as measured - Dielectric spectroscopy and TMA methods. J Therm Anal. 1996;47(5):1289-98.

28 Padhi D, Salfi M, Harris RZ. The Pharmacokinetics of Cinacalcet are Unaffected Following Consumption of High- and Low-Fat Meals. American Journal of Therapeutics. 2007;14(3):235-40.

29 Slade L, Levine H, Ievolella J, Wang M. The glassy state phenomenon in applications for the food industry application of the food polymer science approach to structure function relationships of sucrose in cookie and cracker systems. J Sci Food Agric. 1993;63(2):133-76.

30 Borchhardt KA, Heinzl H, Mayerwoger E, Horl WH, Haas M, Sunder-Plassmann G. Cinacalcet increases calcium excretion in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. Transplantation. 2008;86(7):919-24. Epub 2008/10/15.

31 Sekercioglu N, Busse JW, Sekercioglu MF, Agarwal A, Shaikh S, Lopes LC, et al. Cinacalcet versus standard treatment for chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Renal Failure. 2016:1-18.

32 Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Pellegrini F, Messa P, Tonelli M, et al. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS Med. 2013;10(4):e1001436.

33 Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Strippoli GFM. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014(12).

34 Wetmore JB, Quarles LD. Calcimimetics or vitamin D analogs for suppressing parathyroid hormone in end-stage renal disease: time for a paradigm shift? Nature clinical practice Nephrology. 2009;5(1):24-33.

35 Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T, Uchida E, Tsukamoto Y, Iwasaki M, et al. Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favourable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation. 2008;23(1):328-35.

36 Orellana JM, Esteban RJ, Castilla YA, Fernández-Castillo R, Nozal-Fernández G, Esteban MA, et al. Uso de cinacalcet para el control del hiperparatiroidismo en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. Nefrología. 2016;36(2):121-5.

37 Orellana JM, Esteban RJ, Castilla YA, Fernández-Castillo R, Nozal-Fernández G, Esteban MA, et al. Uso de cinacalcet para el control del hiperparatiroidismo en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal. nefrologia. 2016;36(2):121-5.