

Expertos Invitados

RESONANCIA MAGNETICA PARA EL DIAGNOSTICO DE LAS LESIONES HEPATICAS. MEDIOS DE CONTRASTE



Columnista Experto de SIIC
Dr. Jorg Gellissen

Consultant Physician MR Imaging, Luebeck, Alemania

Introducción

Las imágenes por resonancia magnética (IRM) se utilizan cada vez con mayor frecuencia en pacientes en quienes se sospechan neoplasias hepáticas primarias o secundarias. El tamaño, el número y el compromiso estructural del hígado en las metástasis hepáticas se consideran factores pronósticos principales para la supervivencia. La estadificación precisa del tumor hepático es de fundamental importancia debido a que se puede lograr supervivencia a largo plazo ya que los conceptos de terapéuticas multimodales mejoran de manera continua.

En pacientes con cirrosis, se apoya a las IRM como el método de elección para la evaluación del hígado. Aunque se han descrito características clásicas de las IRM del carcinoma hepatocelular (CHC), las pertenecientes a las imágenes de tumores benignos –como los nódulos displásicos– se solapan con aquellas de tumores malignos. En consecuencia, es importante descartar la presencia del CHC para determinar la elegibilidad de los candidatos a trasplante del órgano.¹

Con el progreso permanente de los programas de computación y del equipamiento necesario para la adquisición de imágenes, y la implementación de imágenes paralelas y de las mediadas por la respiración, se pueden lograr barridos tomográficos con cortes múltiples y con gran resolución espacial y temporal durante las imágenes secuenciales obtenidas con contención de la respiración. Las secuencias en pulsos ponderadas en T2 aportan información sobre el contenido líquido (reflejado por una elevada intensidad de señal elevada) y el contenido de hierro (reflejado por una baja intensidad de señal) y se las utiliza para mejorar la sensibilidad y especificidad, en especial luego de la administración de partículas de hierro oxidadas del sistema retículoendotelial TOPIC. Sin embargo, no es aconsejable confiar solamente en las imágenes ponderadas en T2, ya que algunas metástasis hepáticas que son quísticas (como las del cáncer de ovario) o hipervasculares (como las de los tumores de las células de los islotes pancreáticos) tienen un contenido líquido elevado y, en consecuencia, presentan una elevada intensidad de señal en estas imágenes ponderadas.

El excelente contraste intrínseco que produce el tejido en las IRM no realizadas puede aumentarse aun más mediante el empleo de medios de contraste tisulares específicos y no específicos. Según el medio de contraste (MC), se aplican protocolos optimizados para detectar las propiedades fisicoquímicas y la biodistribución de los agentes. Las imágenes ponderadas en T1 dinámicas y de fases múltiples se utilizan como protocolo para la detección y caracterización de la sospecha de lesiones hepáticas focales con una resolución espacial que resulta comparable a la tomografía computarizada (TC) moderna con detectores múltiples.

Con énfasis sobre las metástasis y el CHC, se pueden diferenciar distintos grupos de MC de acuerdo con sus efectos de contraste, biodistribución y propiedades fisicoquímicas.^{2,3}

Medios de contraste para las imágenes del hígado

- MC no específico, extracelular, distribuido dentro del espacio extracelular (EEC).
- MC específicos de tejido (o compartimentos), que evalúan y analizan los hepatocitos, el sistema retículo-endotelial (principalmente las células de Kupffer del hígado, los ganglios linfáticos y el bazo) y el conjunto (*pool*) sanguíneo (bajo investigación).

MC no específicos, extracelulares

Preparaciones

La unión del gadolinio a los complejos hidrofílicos de quelatos evita que el gadolinio forme partículas coloidales que serían fagocitadas por el sistema retículo-endotelial y detiene la toxicidad del gadolinio libre. Aparte del Gd-DTPA (gadopentotato de dimeglumina), un compuesto iónico que se halla disponible desde hace más de diez años, se encuentran en el mercado diversas preparaciones más nuevas como Gd-DOTA (gadoterato meglumina), Gd-DTPA-DMA (gadodiamida), Gd-HP-DO3A (gadoteriol), Gd-DO3 A-butrol (gadobutrol) y Gd-DTPA-bis-metoxietilamida (gadoversetamida) [tabla 1]. Las cuatro últimas no son compuestos iónicos. Sin embargo, en comparación con los MC basados en rayos X, no existen diferencias significativas entre los MC iónicos y no iónicos para las IRM en cuanto a la seguridad y tolerabilidad (tasa global de efectos colaterales < 2% con inclusión de todos los efectos indeseables). A pesar de la aprobación y disponibilidad limitadas de algunos de estos MC, se los emplea frecuentemente empleados debido a su practicidad.

Tabla. 1: Agentes de contraste utilizados para las RM abdominales y hepáticas

Acrónimo	Genérico	Nombre comercial ®	Compañía	Disponibilidad
No específico (ECS)				
Gd-DTPA	Gadopentotato dimeglumina	Magnevist	Schering, Berlex	Mundial
Gd-DOTA	Gadoterato meglumina	Dotarem	Guerbet S.A.	Europa Occidental – Australia
Gd-DTPA-BMA	Gadodiamida	Omniscan	GE Healthcare	Europa Occidental - EE. UU, Australia
Gd-HP-DO3A	Gadoteriol	ProHance	Bracco	Europa Occidental - Australia, Japón
Gd-DO3A-butrol	Gadobutrol	Gadovist	Schering	Alemania, Suiza, Australia, EE. UU (fase III) Japón (fase III)
Gd-DTPA-bis-metoxietilamida	Gadoversetamida	OptiMARK	Mallinckrodt Medical	EE. UU, Australia
Específicas para los hepatocitos				
MnDPDP	Mangafodipir trisódico	Teslascan	GE Healthcare	Europa Occidental, EE. UU.
Gd-BOPTA	Gadobenato dimeglumina	MultiHance	Bracco	Europa Occidental, Australia, Japón
Gd-EOB-DTPA	Gadoxetato	Eovist / Primovist	Schering, Berlex	Europa Occidental, EE. UU, Japón (pendiente)
Específicas del SRE				
AMI-25	Ferumoxidas	Endorem/ Feridex I.V.	Advanced Magnetics, Guerbet S.A., Berlex, Semi Lostaló	Europa Occidental, EE. UU, Japón, Argentina, Brasil, Corea del Sur, Israel, China
SH U 555	Ferucarbotran	Resovist	Schering	Europa Occidental, Japón EE. UU (fase III)

Biodistribución

Luego de la inyección por vía intravenosa, el MC se distribuye rápidamente dentro del espacio

intersticial. Las imágenes dinámicas rápidas ponderadas en T1 bidimensionales y tridimensionales (multifásicas) permiten la visualización de estructuras vasculares y parenquimatosas, delineando diferencias en la vascularización, las diferentes fases en la perfusión de los órganos, y de la tasa de distribución del MC entre el espacio intersticial normal y el tejido patológico.

Características de las imágenes

Las imágenes de fases múltiples aportan patrones de realce que ayudan a la detección y caracterización de lesiones hepáticas focales:

A) La fase dominante de la arteria hepática es el conjunto de datos más importante cuando se emplea un quelante del gadolinio extracelular y no específico. Es crucial capturar el primer pasaje o el realce del lecho capilar de los tejidos durante esta fase. La demostración de gadolinio en las arterias hepáticas y en las venas porta, y su ausencia en las venas hepáticas son puntos o marcas fidedignos. Esto resulta de importancia debido a que muchas de las lesiones focales, en especial las metástasis y el CHC son perfundidas principalmente por las arterias hepáticas. En el hígado, la obtención de imágenes tempranas en la etapa de "arterias hepáticas solas" disminuye la capacidad de reconocer los patrones distintivos de las metástasis y del CHC. En las imágenes ponderadas en T1 durante la fase dominante de la arteria hepática se pueden observar patrones típicos de realce en diversos tipos de lesiones: los quistes no presentan realce, los hemangiomas muestran con frecuencia realce periférico de tipo nodular en forma de anillo discontinuo, los adenomas no hemorrágicos y la hiperplasia nodular focal presentan un realce intenso y uniforme, en las metástasis se observa realce en anillo, y los CHC muestran un realce difuso y heterogéneo. La capacidad de utilizar esta información para definir lesiones tan pequeñas como de 1 cm puede ser única para las IRM. Las metástasis hepáticas han sido clasificadas como *hipovasculares* (como por ejemplo, las del cáncer de colon o del carcinoma de células transicionales), *hipervasculares* (tumores de las células de los islotes, cáncer de mama y carcinoma de células renales), o *cercanas a la isointensidad* (en referencia a la lesión cuyo realce que es muy semejante al del parénquima hepático). En raras ocasiones las metástasis hepáticas pueden pertenecer a esta última categoría en las imágenes ponderadas en T1 con MC o sin él y en las imágenes con ponderación en T2, por lo que pueden escapar a la detección.

b) Fase correspondiente a la vena porta, adquirida entre los 45 y 60 segundos posteriores al inicio de la inyección de gadolinio. En esta fase se obtiene el realce máximo del parénquima del hígado, por lo cual las lesiones hipovasculares como los quistes, las metástasis hipovasculares y el tejido cicatrizal, se observan con mayor claridad como regiones con un menor refuerzo o realce.

C) La fase venosa hepática o intersticial puede adquirirse entre 90 segundos y 5 minutos luego de la administración del MC. Las características de realce tardío de las lesiones hepáticas focales pueden ayudar en la definición, como el lavado periférico o heterogéneo del contraste en las metástasis hepáticas o el refuerzo de las cicatrices centrales de la hiperplasia nodular focal, así como el llenado sucesivo de los hemangiomas. El realce central tardío aporta información más precisa sobre el grado de necrosis en comparación con las imágenes ponderadas en T2 y las ponderadas en T1 de multifase temprana. El uso simultáneo de técnicas que permiten la supresión del tejido graso es esencial para mejorar la demostración de estos hallazgos.

MC específicos para los hepatocitos

Existen dos tipos diferentes de MC que tienen como blanco los hepatocitos.

Preparaciones

El gadobenato dimeglumina (Gd-BOPTA) y el gadoxetato dimeglumina (GD-EOB-DTPA) son derivados químicos de Gd-DTPA en los cuales el grupo carboxilo está reemplazado por una rama lipofílica. Esto permite que los compuestos sean reconocibles en la membrana plasmática del hepatocito.

Un compuesto con características farmacocinéticas diferentes es el mangafodipir trisódico (Mn-DPDP).

Biodistribución de los derivados del gadolinio

Existen mecanismos de transporte específicos para la captación de este MC hacia el interior de los hepatocitos. Mediante transportadores de aniones orgánicos (TAO), los MC son trasladados hacia el espacio intracelular, donde son metabolizados y excretados en la bilis (del 2% al 10% para Gd-

BOPTA; del 45% al 55%, en el caso de Gd-EOB-DTPA), o eliminados a través de la filtración glomerular. En consecuencia, estos MC podrían describirse como "trifásicos", con una fase de distribución intravascular, una hepatocitaria (de almacenamiento hepatocelular) y una de eliminación biliar o renal. Además, la inyección rápida permite la realización de estudios comparables a los efectuados con quelatos de Gd.

Biodistribución del manganeso

Se cree que el complejo MnDPDP es transportado hacia el hepatocito y degradado en el plasma. Se presume además que el manganeso libre es transportado, de manera selectiva, hacia el interior del hepatocito. Se puede observar captación en el páncreas, corazón y en otros órganos. El manganeso libre intracelular y plasmático se elimina tanto por vía biliar (50%) como renal, pancreática y por la mucosa gástrica. Este agente se administra en forma de infusión intravenosa lenta, de un minuto de duración.

Características de las imágenes

Por lo general, el mejor contraste entre el parénquima hepático y la lesión se observa durante la fase de almacenamiento en el hígado (aproximadamente entre 20 y 120 minutos posteriores a la inyección). Debido a la falta de hepatocitos, las metástasis presentan, de manera característica, ausencia de realce, mientras que se observa realce en los tumores hepatocelulares benignos o malignos. Esta característica depende del grado de diferenciación del tumor. Los nódulos regenerativos en la cirrosis pueden tener un realce variable, lo que puede obstaculizar la diferenciación entre lesiones benignas y potencialmente malignas. La distinción entre las lesiones que contienen hepatocitos y las que no los contienen podría tener una importancia limitada, debido a que la diferenciación entre lesiones benignas y malignas es crucial.

MC específicos del sistema retículo-endotelial

Preparaciones

Los disponibles en el mercado son el ferucarbotran y las ferumoxidas. En ambas preparaciones, el núcleo de óxido de hierro cristalino (con un diámetro de entre 4 a 5 nm) está cubierto por dextrans (en el caso de las ferumoxidas) o de carbodextrán (para el ferucarbotran), con un tamaño resultante de entre 50 a 150 nm y de 40 a 80 nm, respectivamente.

Biodistribución

Luego de la administración (en el caso de las ferumoxidas, se infunden en un período de 30 minutos mientras que el ferucarbotran puede emplearse en bolo), las partículas son fagocitadas en 8 a 15 minutos por el sistema retículo-endotelial del hígado (80%), bazo (12%), ganglios linfáticos y médula ósea. Estas partículas se agrupan en los lisosomas del sistema retículo-endotelial. La elevada concentración resultante de partículas superparamagnéticas conduce a los diferentes efectos de sensibilidad responsables de la pérdida significativa de intensidad de señal en las imágenes ponderadas en T1 y T2. Luego de algunos días, en los cuales el efecto de realce puede seguir observándose, las partículas se degradan y el núcleo de hierro ingresa en la vía metabólica normal de este elemento.

Características de las imágenes

La principal característica de las imágenes de las partículas de óxido de hierro superparamagnético (SPIO, por sus siglas en inglés) es el acortamiento considerable y marcado de los tiempos de relajación de T1 y T2, lo que provoca una pérdida sustancial de intensidad de señal en ambas ponderaciones. En imágenes por *gradiente de eco* ponderadas en T1, puede observarse un incremento temporario en las intensidades de las señales, de un grado comparable a los MC extracelulares no específicos de tipo gadolinio. La explicación de este efecto es la presencia de una baja concentración de partículas circulantes dentro de los vasos y de una fracción de SPIO más pequeñas, llamadas USPIO (*ultrasmall SPIO* = partículas SPIO ultrapequeñas).^{3,4}

En el hígado normal y en el tejido tumoral que contiene células de Kupffer (adenoma hepatocelular, hiperplasia nodular focal, carcinoma hepatocelular bien diferenciado) existe una pérdida más o menos fuerte de la intensidad de señal luego de la administración de SPIO. Por el contrario, la intensidad de señal de las lesiones que no contienen células de Kupffer no se altera. Sin embargo, se puede observar un realce positivo debido al efecto T1 durante la obtención de

imágenes dinámicas en lesiones hipervascularizadas (por ejemplo, hemangiomas, metástasis hipervascularizadas).

Detección y caracterización del CHC y de las metástasis

A pesar de la publicación de diversos informes, todavía resulta contradictorio si las IRM realizadas con ferumoxida o con Gd-DTPA son óptimas para la detección de metástasis o de CHC, en especial en pacientes con cirrosis.

Carlos y col. (2002)⁵ documentaron que las IRM dinámicas logradas con la administración de gadolinio y con la presentación de un tiempo de lavado venoso es el predictor más significativo de malignidad en comparación con el valor de alfa-fetoproteína (*odds ratio* [OR]; 9.2 contra 3.2, respectivamente), y del número de lesiones presentes (OR, 1.5). Este dato fue similar al informado por Ito y col. (2004),⁶ quienes informaron que la presencia de un lavado central rápido luego del refuerzo temprano de la lesión con Gd-DTPA y que el realce coronal alrededor de la lesión son altamente específicos y que constituyen hallazgos diagnósticos de los CHC hipervasculares. Shimizu y col. (2003)⁷ evaluaron lesiones hepáticas pequeñas con IRM dinámicas y reforzadas con Gd en pacientes con cirrosis y detectaron que hasta el 72% de estas lesiones pequeñas con refuerzo inicial fueron consideradas como seudolesiones definitivas debido a la presencia de derivaciones (*shunting*) o de nódulos displásicos.

Con el empleo de ferumoxidas, la elevada intensidad de señal de las estructuras vasculares en relación con la intensidad de la señal del hígado puede provocar resultados falsamente positivos. Durante la evolución de los CHC a partir de los nódulos displásicos, la pérdida del número y de la función de las células de Kupffer dentro de la lesión se produce en forma gradual. Así, los CHC bien diferenciados pueden contener un número similar de estas células al presente en el parénquima hepático normal. En consecuencia, en estas lesiones se puede observar una captación similar de ferumoxidas. Por otro lado, la captación de estas últimas en el parénquima hepático no maligno puede verse alterada de manera considerable en la fibrocirrosis difusa y confluyente.⁸

La comparación del rendimiento diagnóstico entre las IRM dinámicas reforzadas con Gd-DTPA y las realizadas con ferumoxidas para el CHC no detectó diferencias significativas en cuanto a la sensibilidad (94.1% contra 95.3%, respectivamente; $p > 0.05$), al compararse las imágenes obtenidas de 86 CHC comprobados mediante anatomía patológica y estudio de seguimiento.⁹

Además, la sensibilidad y especificidad para la detección de CHC con IRM realizadas con ferumoxidas y Gd fueron dependientes de la presencia de fibrosis (leve, moderada, grave) y del tamaño de la lesión (menor a 1.5 cm o mayor a este valor). Las IRM reforzadas con Gd fueron independientes en términos de la tasa de detección de CHC con diferentes estadios de fibrosis mientras que las imágenes reforzadas con ferumoxidas mostraron una dependencia con una tasa de detección menor de CHC en pacientes con cirrosis en un estadio más avanzado.

La precisión de las IRM reforzadas con gadolinio y de alta resolución espacial, dinámicas y tridimensionales para las metástasis hepáticas demostró ser semejante a las imágenes reforzadas con SPIO. Ambas técnicas superaron el desempeño de la tomografía computarizada dinámica con cortes finos y múltiples.¹⁰

Una técnica con doble contraste podría mejorar la sensibilidad de las IRM para la detección de CHC. De esta manera, el incremento en el contraste entre el hígado normal y el parénquima tumoral observado en las imágenes ponderadas en T2 luego de la administración de SPIO puede continuarse con IRM dinámicas y reforzadas con gadolinio, para provocar un aumento en la intensidad de la señal y en el contraste entre el hígado y la lesión de aquellas anomalías hipervasculares observadas en las imágenes ponderadas en T1. Sin embargo, la sensibilidad de las imágenes con doble contraste para la detección del CHC menor de 1 cm es, hasta el momento, decepcionante.¹¹

Mientras que las imágenes dinámicas ponderadas en T1 obtenidas luego de la administración de ferucarbotran –en lugar de las imágenes más tardías que se logran con ferumoxidas– ayudan para la definición de las lesiones hepáticas focales, dichas imágenes provocan un incremento menor en la intensidad de la señal en comparación con las imágenes reforzadas con Gd-DTPA y por lo general no permiten la reconstrucción de los vasos a partir de la obtención de datos para imágenes tridimensionales.¹²

Las IRM dinámicas con empleo de quelatos de gadolinio demostraron ser satisfactorias para la adecuada definición de las imágenes. El empleo del Gd-DTPA, menos costoso, en un protocolo estándar tiene la ventaja de permitir que los estudios se completen rápidamente sin latencia para

la fagocitosis de partículas. Además, los protocolos con ponderación en T1 dinámicos con cortes finos y con una relación señal-ruido y contraste elevados, permiten la visualización exacta del compromiso vascular, de la anatomía vascular y segmentaria y de la extensión u origen de los tumores extrahepáticos, así como la visualización de la diseminación hacia los ganglios linfáticos del abdomen superior, en un único estudio. Las ferumoxidas o el ferucarbortran podrían ser útiles para descartar focos adicionales de CHC pequeños o de metástasis cuando se planean procedimientos de resección hepática o de terapéuticas multimodales y cuando el tamaño de la lesión es de importancia fundamental.

Los quelatados del gadolinio específicos para los hepatocitos (Gd-BOPTA y Gd-EOB-DTPA) posibilitan la diferenciación entre lesiones hepáticas y no hepáticas, y de una mayor tasa de detección de lesiones malignas de pequeño tamaño durante la fase de distribución intravascular y la fase de almacenamiento hepatocelular. Durante la fase de eliminación biliar, las imágenes tridimensionales con cortes finos y con ponderación en T1 aportan información funcional acerca de la excreción biliar y exceden el valor de la colangiorresonancia realizada con imágenes ponderadas en T2 sensibles a los líquidos.¹³ Durante la fase de perfusión (entre 60 a 90 segundos luego de la inyección del material de contraste), se espera que las características de realce dinámico observadas luego de la inyección de Gd-EOB-DTPA sean similares a las halladas con Gd-DTPA. En la etapa hepatobiliar (de 1.5 minutos a 4 horas luego de la inyección), las imágenes realizadas con Gd-EOB-DTPA producen una mejoría dependiente de la dosis en la tasa de detección de metástasis, CHC y hemangiomas en comparación con las imágenes no reforzadas y las realizadas con Gd-DTPA ($p < 0.05$).¹⁴

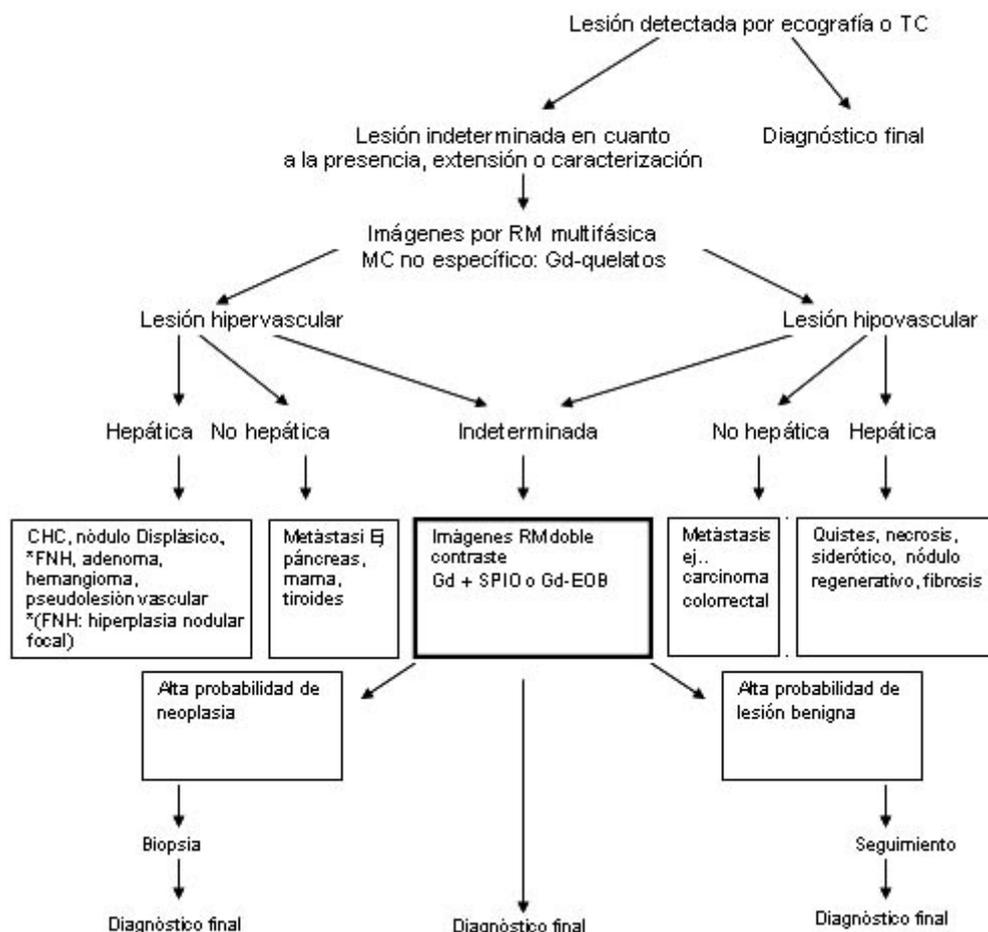
Para la detección de CHC pequeños, los estudios efectuados con imágenes reforzadas con Gd-BOPTA mostraron un mejor desempeño diagnóstico que las obtenidas con ferumoxidas, mientras que la administración de estas últimas provocó un aumento en la sensibilidad para la detección de metástasis hepáticas en comparación con las imágenes obtenidas con la administración de Gd-BOPTA.^{15,16} El valor diagnóstico de Mn-DPDP para la detección y definición de las imágenes hepáticas focales es polémico. Los estudios que informan acerca de la superioridad de este tipo de imágenes en comparación con la tomografía helicoidal y las IRM no contrastadas se contradicen con los trabajos que informaron equivalencia entre las imágenes obtenidas con Mn-DPDP y tomografía helicoidal.¹⁷ Estudios propios no hallaron cambios significativos del contraste entre el hígado y la lesión antes y después del empleo de Mn-DPDP para la definición de lesiones hepáticas focales.¹⁸

Sinopsis

Según la necesidad de detección, localización y caracterización de las lesiones hepáticas focales en pacientes con cirrosis o sin ella, se establecieron diferentes vías diagnósticas para el seguimiento de las imágenes hepáticas por medio de la resonancia magnética. En este sentido, el empleo de gadolinio continúa desempeñando el papel principal en las IRM contrastadas de primera elección para el hígado, y es muy probable que este tipo de imágenes aporte un resultado casi integral para la planificación de terapéuticas multimodales más complejas. La validación, localización y extensión de una imagen neoplásica sospechosa son fundamentales. Si la lesión es de origen hepático o no, tiene, habitualmente, una importancia limitada. Por este motivo, se elaboraron diferentes MC para abarcar esta cuestión y para el recuento preciso de las lesiones, sin perder la detección de CHC y metástasis pequeñas. La exclusión o la definición de imágenes malignas pequeñas en la cirrosis, donde las seudolesiones podrían semejar neoplasias es otra de las áreas sobre MC específicos en las IRM.

Nuestro abordaje institucional y las vías diagnósticas evolucionaron junto con el advenimiento de nuevos medios contrastados. Su biodistribución y sus propiedades fisicoquímicas se resumen en la figura 1.

Figura 1: Algoritmos diagnósticos en las imágenes de RM con contraste de lesiones hepáticas sospechosas de cáncer



BIBLIOGRAFÍA

1. Teefey SA, Hildeboldt CC, Dehdashti F et al. Detection of primary hepatic malignancy in liver transplant candidates: prospective comparison of CT, MR imaging, US, and PET. *Radiology* (2003) 226:533-542.
2. Helmlinger T, Semelka RC. New contrast agents for imaging of the liver. *Magn Reson Imaging Clin N Am* (2003) 9:745-66.
3. Helmlinger TK. Contrast agents for body MRI. Syllabus 13th scientific meeting Int'l society for magnetic resonance in medicine (2005), Mira Digital Publishing.
4. Gellissen J, Axmann C, Prescher A et al. Extra- and intracellular accumulation of ultrasmall superparamagnetic iron oxides (USPIO) in experimentally induced abscesses of the peripheral soft tissues and their effects on magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* (1999) 17 (4):557-567.
5. Carlos RC, Kim HM, Hussain HK et al. Developing a prediction rule to assess hepatic malignancy in patients with cirrhosis. *AJR* (2002) 180:893-900.
6. Ito K, Fujita T, Shimizu A et al. Multiarterial phase dynamic MRI of small early enhancing hepatic lesions in cirrhosis or chronic hepatitis. *AJR* (2004) 183:699-705.
7. Shimizu A, Ito K, Koike S et al. Cirrhosis or chronic hepatitis: Evaluation of small (<2-cm) early-enhancing hepatic lesions with serial contrast-enhanced dynamic MR imaging. *Radiology* (2003) 226:550-555.
8. Mori K, Scheidler J, Helmlinger T et al. Detection of malignant hepatic lesions before orthotopic liver transplantation: accuracy of ferumoxides-enhanced MR imaging. *AJR* (2002) 179(4):1045-51.
9. Simon G, Link TM, Wörtler K et al. Detection of hepatocellular carcinoma: comparison of Gd-DTPA and ferumoxides-enhanced MR imaging. *Eur Radiol* (2005) 15:895-903.
10. Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA et al. Liver metastases in candidates for hepatic resection: Comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* (2005) 26: [Epub ahead of print].

11. Bhartia B, Ward J, Guthrie JA et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic livers: double-contrast thin-section MR imaging with pathologic correlation of explanted tissue. *AJR* (2003) 180(3):577-84.
12. Reimer P, Balzer T. Ferucarbotran (Resovist): a new clinically approved RES-specific contrast agent for contrast enhanced MRI of the liver: properties, clinical development, and applications. *Eur Radiol* (2002) 13:1266-1276.
13. Stroszczynski C, Gaffke G, Gnauck M et al. Current status of MRI diagnostics with liver-specific contrast agents. Gd-EOB-DTPA and Gd-BOPTA. *Radiologe* (2004) 44:1185-1191.
14. Vogl TJ, Schwarz W, Blume S et al. Preoperative evaluation of malignant liver tumors: comparison of unenhanced and SPIO (Resovist)-enhanced MR imaging with biphasic CTAP and intraoperative US. *Eur Radiol* (2003) 13:262-272.
15. Kim YK, Lee JM, Kim CS. Gadobenate dimeglumine-enhanced liver MR imaging: value of dynamic and delayed imaging for the characterization and detection of focal liver lesions. *Eur Radiol* (2004) 14:5-13.
16. Del Frate C, Bazzocchi M, Morteletti KJ et al. Detection of liver metastases: comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced and ferumoxides-enhanced MR imaging examinations. *Radiology* (2002) 225 (3):766-772.
17. Bartolozzi C, Donati F, Cioni D et al. Detection of colorectal liver metastases: a prospective multicenter trial comparing unenhanced MRI, MnDPDP-enhanced MRI, and spiral CT. *Eur Radiol* (2004) 14:14-20.
18. Helmlinger TK, Laubenberger J, Rummeny E et al. MRI characteristics in focal hepatic disease before and after administration of MnDPDP: discriminant analysis as a diagnostic tool. *Eur Radiol* (2002) 12(1):62-70.

● LA HIPERFOSFATEMIA Y SU RELACION CON LA MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA



Columnista Experto de SIIC
Dr. Walter Guillermo Douthat

Adjunto de Nefrología. Jefe de la Sección Metabolismo Oseo y Mineral, Córdoba, Argentina

Introducción

Millones de personas en todo el mundo padecen trastornos relacionados con la función renal, mientras que la prevalencia de insuficiencia renal crónica terminal (IRC) con necesidad de acceder al tratamiento con diálisis y trasplante está en ascenso. Tanto la diabetes como la hipertensión arterial son dos de las etiologías que más contribuyen a la presencia creciente de la IRC.

A pesar del avance en el conocimiento sobre la fisiopatogenia de la enfermedad renal y del mayor desarrollo tecnológico alcanzado en diálisis, la mortalidad de los pacientes con IRC, especialmente relacionada con trastornos cardiovasculares, continúa siendo elevada, particularmente en personas de edad avanzada, con diabetes y largo tiempo en diálisis.^{1,2} Estudios epidemiológicos muestran que la enfermedad cardiovascular en pacientes con IRC se manifiesta a menor edad y con mayor gravedad, en comparación con aquellos con función renal normal, y representa cerca del 50% de las muertes de los pacientes con IRC terminal. Foley y col. mostraron que la mortalidad de causa cardiovascular de los pacientes con IRC en diálisis es superior que en aquellos con función renal normal, independientemente de la raza y el sexo, y que esta diferencia es más marcada cuando más joven es la población, siendo cerca de 100 veces superior en la segunda y tercera décadas de la vida.³ Además de los factores de riesgo tradicionales para enfermedades cardiovasculares, en presencia de IRC aparecen otros relacionados con el estado urémico como la hiperfosfatemia, la sobrecarga de calcio, el incremento del producto fosfocálcico y el hiperparatiroidismo secundario⁴ (tabla 1).

Tabla 1: Factores predisponentes de enfermedad cardiovascular en pacientes con y sin uremia.

UREMIA	Edad Sexo masculino Hipertensión Diabetes Hábito de fumar Hipercolesterolemia Hiperhomocisteinemia Sedentarismo Predisposición genética Obesidad	TRADICIONALES
	Incremento de Volumen, Anemia inflamación, Malnutrición Trastornos del Metabolismo Mineral Hiperfosfatemia Elevado producto fosfo-cálcico Hiperparatiroidismo Sobrecarga con calcio Tratamiento con vitamina D	

El estudio de la enfermedad cardiovascular en la IRC es materia de creciente interés y en constante investigación. Se demostró que existe una estrecha relación entre la muerte de pacientes con IRC en diálisis, las calcificaciones cardiovasculares y de tejidos blandos y los trastornos del metabolismo fosfocálcico, lo que ha orientado las investigaciones hacia este campo de la nefrología en busca de soluciones a un problema que influye marcadamente en la supervivencia de dicha población.

Calcificaciones cardiovasculares

Una de las consecuencias más temidas de la hiperfosfatemia, el elevado producto fosfocálcico y el hiperparatiroidismo secundario, son las calcificaciones cardiovasculares manifestadas como depósitos de calcio en las arterias coronarias, válvulas cardíacas, miocardio, carótida, aorta y pequeños vasos periféricos, esta última conocida como arteriopatía urémica calcificante (calcifilaxis) (figura 1). El depósito de calcio en las estructuras cardíacas se relaciona con un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares como el infarto de miocardio, las arritmias, la enfermedad valvular y la insuficiencia cardíaca congestiva.^{4,5}

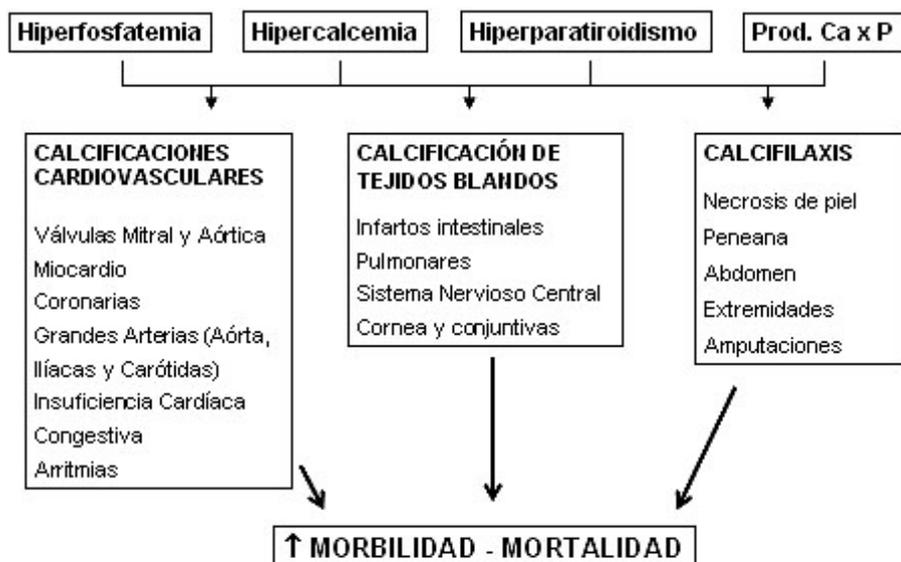


Figura 1: Esquema propuesto para el desarrollo de las calcificaciones extraóseas en IRC y sus consecuencias.

Calcificaciones vasculares

Estas involucran habitualmente las paredes de las arterias grandes y medianas, respetando las venas. Cuando el calcio se deposita en la íntima arterial lo hace sobre placas ateroscleróticas inflamadas, como se observa frecuentemente en la aorta, ilíacas, carótidas y coronarias (foto 1).⁶ Las microcalcificaciones de la íntima se producen a más temprana edad en pacientes con IRC respecto de aquellos con función renal normal.⁷ En pacientes diabéticos tratados con diálisis y de edad avanzada se observa mayor prevalencia de compromiso de la íntima y media de las arterias aorta, radial e ilíacas que comprometen la perfusión de los principales órganos toracoabdominales y los miembros inferiores.⁸

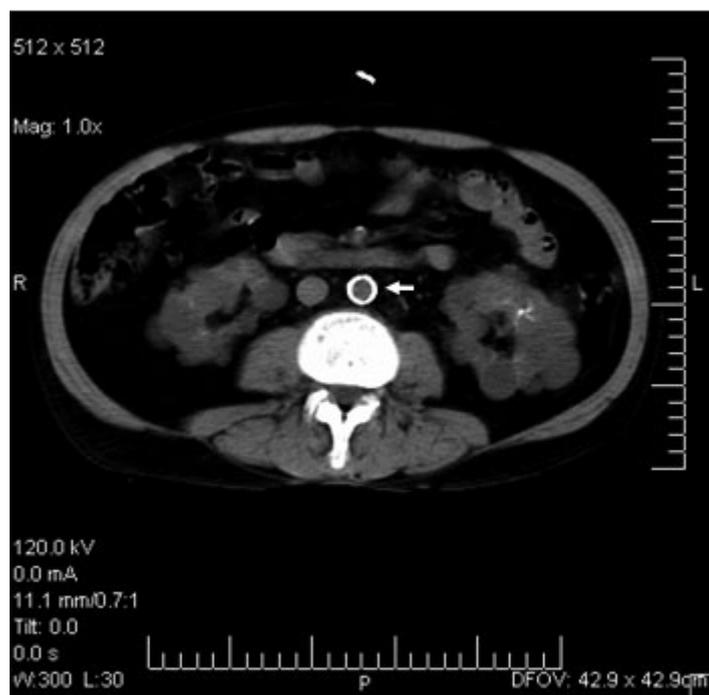


Foto 1: Tomografía axial computada abdominal de un paciente de 46 años con IRC en tratamiento con hemodiálisis desde 5 años atrás que muestra calcificación de todo el diámetro de la arteria aorta (flecha).

Si bien las placas ateroscleróticas calcificadas son comunes en la IRC, la lesión vascular más frecuentemente encontrada es la esclerosis de la media arterial que involucra la lámina elástica interna, conocida como "esclerosis de Mönckeberg". Estudios de biología celular en medio urémico muestran que la esclerosis arterial es un proceso activo análogo a la formación ósea, donde diversos genes que habitualmente son expresados por los osteoblastos también se expresan en las células del músculo liso vascular. Así, diversas proteínas de la matriz ósea que intervienen en el proceso de remodelado óseo, como la osteocalcina, la proteína Gla y la osteopontina, se encuentran en la pared vascular calcificada. Otro elemento que apoya el concepto de la transformación ósea de las paredes vasculares es que el calcio depositado lo hace predominantemente como cristales de hidroxapatita (fosfato de calcio) de manera análoga a la matriz ósea.⁹ De esta manera las células del músculo liso vascular sufren una transformación fenotípica que facilita la mineralización vascular convirtiendo el proceso en una verdadera osificación.^{10,11}

Calcificación de las arterias coronarias

El depósito de calcio en las coronarias es poco común cuando sus paredes son normales, por lo general aparece en presencia de aterosclerosis y es considerado una parte integral de la placa aterosclerótica. Braun y col.¹² comunicaron que la gravedad de las calcificaciones coronarias, medidas con angiografía coronaria; es de 2.5 a 5 veces mayor en pacientes con IRC en diálisis con respecto a aquellos con enfermedad cardíaca y función renal normal. Si bien las causas de las calcificaciones vasculares en la IRC están siendo intensamente investigadas, existe una estrecha relación con factores como la "dosis" provista de diálisis, la hiperfosfatemia, el producto fosfocálcico y la terapia con vitamina D (tabla 1). Goodman y col.,⁷ utilizando tomografía computarizada de haz de electrones (*electron-beam computed tomography*), como un método semicuantitativo para medir las calcificaciones coronarias, compararon la prevalencia de calcificaciones coronarias en pacientes jóvenes en diálisis con respecto a personas sanas. Ninguno de los 23 pacientes estudiados con IRC en diálisis y edad menor de 20 años evidenciaron calcificaciones, mientras que 14 de 16 pacientes de entre 20 y 30 años presentaban calcificaciones con diferentes grados de gravedad. Comparados con el grupo de pacientes sin calcificaciones, los que tenían depósitos de calcio en las coronarias tenían mayor edad, tiempo de permanencia en diálisis, fosfatemia, producto fosfocálcico e ingesta diaria de calcio. Diez pacientes que fueron seguidos durante una media de 20 ± 3 meses mostraron una progresión de las calcificaciones llegando prácticamente a duplicarse.⁷ Por el contrario, solamente 3 de 60 sujetos con función renal normal tenían calcificaciones, lo que demuestra que el depósito de calcio en las coronarias es común y progresivo en personas jóvenes con IRC en tratamiento dialítico.⁷ Otros autores demostraron que la afección coronaria es precoz en la IRC y comienza antes de la llegada a diálisis. Según datos del Medicare, un 60% de los pacientes con IRC pre-terminal son derivados para diagnóstico de enfermedad cardiovascular y un 70% para enfermedad cardíaca aterosclerótica. De tal manera que al momento de comenzar la diálisis una sustancial mayoría de los pacientes, sino todos, tienen ya sus coronarias enfermas.¹³

Los pacientes con IRC y enfermedad coronaria tienen un mal pronóstico, tal como lo demostraron Wright y col., sobre 3 106 pacientes con infarto agudo de miocardio, la mortalidad fue del 2% en pacientes con función renal normal, del 6% cuando existía disfunción renal leve, del 14% si era moderada, del 21% en la grave y del 30% en la IRC terminal.¹⁴

Calcificaciones valvulares

Tanto la válvula aórtica como la mitral pueden calcificarse en la IRC; su frecuencia es 8 veces superior con respecto a la población de la misma edad con función renal normal.¹⁵ La calcificación valvular de pacientes en diálisis se caracteriza por su rápida progresión hacia la disfunción valvular, su correlación con las calcificaciones coronarias y miocárdicas y el incremento de complicaciones como la insuficiencia cardíaca, isquemia coronaria, arritmias, estenosis valvular, endocarditis y tromboembolismo.

Hiperfosfatemia

La hiperfosfatemia es un trastorno con elevada prevalencia en pacientes con IRC tratados con diálisis.¹⁶ A pesar del esfuerzo de pacientes, nutricionistas y nefrólogos para obtener niveles de fosfatemia adecuados, entre el 40% y el 60% de los pacientes en diálisis presentan niveles de

fósforo sérico superiores a 5.5 mg/dl.¹⁷ Las causas más comúnmente relacionadas con este trastorno son la elevada ingesta de alimentos que contienen fosfato, una prescripción inadecuada de diálisis, de captadores orales del fósforo y vitamina D y el tipo de remodelado óseo (tabla 2).¹⁸ Los niveles elevados de fósforo tienen una gran responsabilidad en la aparición del hiperparatiroidismo secundario.¹⁹ Desde los estadios tempranos de la IRC, cuando el filtrado glomerular disminuyó a 30-59 ml/min (estadio 3), se producen cambios adaptativos en el eje paratiroides-riñón que permiten mantener el incremento de la fosfatemia casi imperceptible en base a una mayor secreción de hormona paratiroidea. En esta etapa, el fósforo sérico causa precipitación del calcio en los tejidos blandos, disminución de la salida de calcio del hueso por una mayor resistencia ósea a la acción de la PTH e inhibición de la enzima 1alfa-hidroxilasa renal, llevando a una disminución de los niveles de calcitriol, todo esto contribuye a la aparición de hipocalcemia.¹⁹ Recientes datos sugieren un efecto directo del fósforo sobre la producción de PTH independientemente de los niveles de calcio y vitamina D.²⁰ El hiperparatiroidismo resultante disminuye la reabsorción tubular proximal de fosfato e incrementa la fosfaturia, permitiendo mantener la fosfatemia en niveles normales.

Tabla 2: Causas de hiperfosfatemia y elevado producto fosfo-calcico.

Eficacia limitada de las diálisis.
Ingesta elevada de fosfato (> 1200 mg/día).
Ingesta proteica (> 1,2 g/kg/día).
Limitación en el uso de captadores orales del fosfato:
Hipercalcemia
Intolerancia digestiva
Costo
Administración de vitamina D.
Uso de captadores del fosfato con calcio.
Elevada concentración del calcio del dializado.
Hiperparatiroidismo secundario.

Este equilibrio se rompe cuando la tasa de filtrado glomerular continúa descendiendo y la capacidad renal de excretar el exceso de fosfato se ve sobrepasada, haciéndose manifiesta la hiperfosfatemia. Si bien los otros factores como la deficiencia o la insuficiencia de vitamina D, la hipocalcemia y la resistencia ósea a la acción de la PTH contribuyen a la aparición del hiperparatiroidismo, ninguno de ellos parece tener la relevancia de la hiperfosfatemia. Para Ganesh y col.,²¹ el fósforo sérico se comporta como una cardiotoxina, de tal manera que niveles de fosfatemia superiores a 6.5 mg/dl y del producto fosfo-calcico mayores de 72 mg²/dl² predisponen a calcificaciones cardiovasculares.

Papel de la dieta y de la diálisis en la hiperfosfatemia

La restricción de la ingesta de fosfato en perros con IRC lleva a una disminución de los niveles de hormona paratiroidea y previene la aparición de hiperparatiroidismo secundario sin modificaciones en los niveles de calcio y de calcitriol.²² Similares resultados se vieron en estudios clínicos en pacientes con IRC en los que la restricción del fosfato dietario disminuyó los niveles de hormona paratiroidea de manera independiente del calcio y del calcitriol.²³ Es evidente que la ingesta de fosfato desempeña un papel fundamental en la aparición del hiperparatiroidismo secundario desde los estadios tempranos de la IRC. Otro efecto adicional de la restricción del fosfato dietario es el retraso de la progresión de la IRC y prevención del daño renal. Si bien no se conocen los mecanismos por los cuales el fosfato interviene en la función renal, se especula que los menores niveles de fósforo séricos previenen la aparición de calcificación del parénquima renal y las alteraciones hemodinámicas.²⁴

Sin embargo, la restricción de la ingesta de fosfato con los alimentos tiene una eficacia limitada para controlar la hiperfosfatemia, ya que una disminución en el contenido dietario de fosfato puede

comprometer el estado nutricional, particularmente en lo referente a la ingesta proteica. La eliminación del fosfato con diálisis es también limitada debido a que la mayor parte del fosfato inorgánico es intracelular. La cantidad de fosfato removido en una sesión de hemodiálisis es cercana a los 800 mg, es decir de 2 400 mg en las tres diálisis de la semana, mientras que cada cambio de líquido en diálisis peritoneal remueve alrededor de 300 a 400 mg (2 100-2 800 mg a la semana). Si la ingesta diaria de fosfato con los alimentos ronda los 1 000 a 1 200 mg y de éstos el 60% se absorbe a nivel intestinal, significa que semanalmente ingresarán al organismo con los alimentos entre 4 200 y 5 000 mg de fosfato, lo que implica que la diálisis solo removerá entre 40% y 50% del fosfato absorbido.²⁵ Una "dosis inadecuada" de diálisis en cuanto a la duración de la sesión, tipo de membrana y calidad del acceso vascular, entre otros factores, puede limitar aun más la eliminación del fosfato. Uno de los limitantes más importantes para la eliminación del fosfato durante la diálisis es que solamente el 0.02% del fosfato corporal total se encuentra a nivel plasmático, por lo que la mayor parte del fosfato eliminado en una sesión de diálisis se realiza en la primera hora del tratamiento. Muczi y col.²⁶ compararon la eliminación de fosfato utilizando durante 6 meses hemodiálisis convencional de 12 horas semanales vs. un tratamiento intensivo de 6 sesiones semanales de 8 horas con menor flujo sanguíneo, de agua y superficie de las membranas. Cuando los pacientes fueron tratados en forma intensiva presentaron menores niveles de fosfatemia a pesar de haber suprimido prácticamente la utilización de calcio como captosres orales y duplicado la ingesta de fósforo con los alimentos.²⁷

Quelantes orales del fosfato

Las limitaciones de la dieta y de la diálisis obligan a buscar alternativas para controlar la hiperfosfatemia. Durante las dos primeras décadas de tratamiento con diálisis, el uso de captosres orales del fosfato conteniendo aluminio fue una solución para este problema debido a la eficacia del aluminio para unirse con el fosfato de los alimentos a nivel intestinal y evitar su absorción.²⁸ Las sales de aluminio son probablemente los más potentes captosres intestinales de fosfato, bien toleradas y solubles a cualquier pH, a diferencia de las de calcio cuya solubilidad aumenta a pH mayor de 5. Desafortunadamente, en los finales de la década del '70 se confirmó que la utilización de aluminio en altas dosis y por tiempo prolongado producía su acumulación en los tejidos óseo, nervioso, hematopoyético y paratiroideo produciendo trastornos clínicos graves como anemia microcítica, osteomalacia, hipoparatiroidismo y trastornos neurológicos conocidos como demencia dialítica, responsable de numerosas muertes de pacientes en diálisis, razón por la cual prácticamente se dejó de utilizar.²⁹⁻³² Su absorción intestinal se ve facilitada cuando el aluminio se ingiere junto con sales de citrato, lo que puede agravar la intoxicación. Otro de los mecanismos responsables de la intoxicación con aluminio es la contaminación de los líquidos de diálisis que producirá el ingreso del aluminio al plasma, de manera proporcional a su concentración en el baño de diálisis.²⁹ De esta manera, las principales formas de prevenir la intoxicación por aluminio de los pacientes de diálisis es limitar la cantidad ingerida y controlar los niveles del agua utilizada para diálisis.²⁹⁻³¹

Debido a esto, una buena alternativa para el tratamiento de la hiperfosfatemia es la utilización de los captosres orales de fosfato en base al calcio. Tanto el carbonato como el acetato de calcio son eficaces para tal fin. En un estudio prospectivo y abierto mostramos que el acetato de calcio presenta similar eficacia como captor del fosfato usando aproximadamente la mitad de dosis de calcio elemental.³³ Independientemente del tipo de compuesto de calcio utilizado, la cantidad necesaria de calcio para controlar la hiperfosfatemia es sustancialmente elevada. Si se utiliza carbonato de calcio la dosis puede estar entre 4 y 10 g/día, lo que equivale a 2 a 5 g de calcio elemental. Como la absorción intestinal es proporcional a la dosis utilizada, altas dosis de calcio producirán un balance corporal positivo (tabla 3). Según las normas K/DOQI (*kidney disease outcomes quality initiative*) provistas por la *National Kidney Foundation*, como una guías prácticas para el manejo de los trastornos del metabolismo mineral en la IRC, la ingesta diaria de calcio no debe superar los 1 500 mg diarios como medicamento y los 2 000 mg sumado a lo ingerido con los alimentos.²⁷ De esta manera se limitaría la posibilidad de aparición de hipercalcemia y el depósito de calcio en los tejidos, aunque acotaría la eficacia del calcio oral para prevenir o tratar la hiperfosfatemia. Una alternativa interesante es la utilización del sevelamer, un captor oral del fosfato libre de aluminio y calcio que demostró ser eficaz para disminuir los niveles de fosfato sérico en la población con IRC en hemodiálisis.³⁴ Un beneficio adicional del sevelamer es la demostración de la disminución de los niveles de colesterol total y colesterol LDL, con lo cual

además bajaría el riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica.³⁴ Otras sales como las de magnesio, hierro o lantano se encuentran en diferentes fases de estudio como captadores orales del fosfato.

Tabla 3: Carga aproximada de calcio de un paciente en hemodiálisis.

Ingresos	Calcio (mg/sem)
Como captadores del fósforo (3 x día)	9400 +
Concentración en el líquido de diálisis (3 x sem)	450 +
Calcio ingerido con la dieta	5600 =
Total ingresado	15450
Absorción intestinal del 20%	3090
<hr/>	
Egresos	
Excreción intestinal	50
Total acumulado	3040

El papel del nefrólogo en el control de la hiperfosfatemia

Winkelmayer y col. mostraron que el cuidado de los pacientes con IRC por parte de los nefrólogos, antes del ingreso a diálisis, se asocia con un mayor uso de métodos de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del metabolismo fosfocálcico y con una disminución del 35% en el riesgo de muerte.³⁵ Sin embargo, ¿cuánto podemos hacer los nefrólogos para mejorar el perfil del metabolismo fosfocálcico de nuestros pacientes? Es una pregunta aún difícil de responder. El estudio multicéntrico, observacional, *Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study* (DOPPS),^{36,37} realizado sobre 17 236 pacientes de diálisis pertenecientes 307 centros de 7 países entre 1996 y 2001, describió el estado del metabolismo mineral y permitió conocer en qué medida los valores estaban dentro de los niveles recomendados por las normas K/DOQI²⁷ y EBPG (*European Best Practice Guidelines for Haemodialysis*)³⁸ (tabla 4). Para una fosfatemia recomendada de 3.5 a 5.5 mg/dl, el 8% de los pacientes estaban por debajo, y el 52% por encima, del rango recomendado. Para una calcemia de 8.4 a 9.5 mg/dl el 50% superaba este valor. El 44% presentaba el producto fosfocálcico por encima de 55 mg²/dl², mientras que para un nivel sugerido de PTH entre 150 y 300 pg/ml, el 51% se encontraba por debajo de esta cifra y el 27%, por encima.^{36,37}

Tabla 4: Niveles bioquímicos sugeridos por las normas K/DOQI.

FOSFORO (mg/dl)	3,5 – 5,5
CALCIO (mg/dl)	8,4 – 9,5
CALCIO x FOSFORO (mg² / dl²)	< 55
PTH (pg/ml)	150 - 300

Sin embargo, lo más llamativo del estudio DOPPS fue que demostró que la mayoría de los valores del metabolismo mineral estaban por fuera del rango recomendado, ya que sólo el 4.6 % de los pacientes cumplía con los 4 valores simultáneamente, mientras que el 20.7% de no cumplía

ninguno de los criterios sugeridos.³⁶ El estudio DOPPS demuestra claramente la dificultad que existe para mantener a los pacientes en diálisis dentro de los valores recomendados por las normas sobre manejo de los trastornos del metabolismo mineral, siendo necesario un esfuerzo mayúsculo por parte de los profesionales y los pacientes para alcanzar los objetivos del metabolismo mineral.

Recientemente realizamos una encuesta sobre diferentes aspectos de los trastornos del metabolismo mineral, en 80 centros de diálisis de Argentina, donde recibían tratamiento dialítico 4 512 pacientes, lo cual representa cerca del 24% de los centros y del 34% de los pacientes de Argentina, hacia 1999. Un dato más que llamativo fue que ante la pregunta acerca de cuál es el nivel de fosfato sérico que pretenden alcanzar los nefrólogos en sus pacientes, en aquellos centros donde los nefrólogos pretendían que sus pacientes tuviesen una fosfatemia entre 5.5 y 6.5 mg/dl (10.1% de los casos) presentaban un mayor porcentaje de pacientes con niveles de fósforo sérico por encima de 6 mg/dl y el valor medio de fosfatemia encontrado entre ellos era significativamente superior con respecto a aquellos centros donde el nivel de fosfatemia pretendido estaba por debajo de 5.5 mg/dl (figura 2). De esta manera, existiría una relación directa entre lo que considera el nefrólogo como "fosfatemia adecuada" y la fosfatemia obtenida en sus pacientes.³⁹

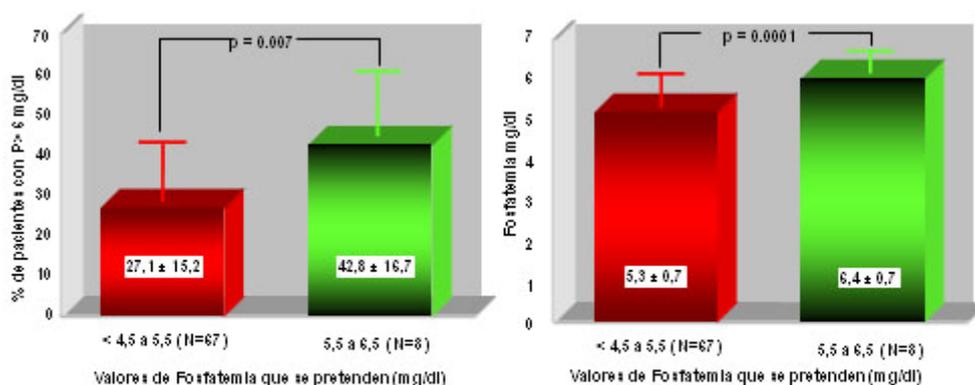


Figura 2: valor del concepto de "fosfatemia adecuada" por parte del nefrólogo. Cuando los nefrólogos pretenden un valor de fosfatemia mayor el porcentaje de pacientes y la media de fosfato es superior.

Hiperfosfatemia y calcificaciones cardiovasculares

Aunque las calcificaciones cardiovasculares pueden aparecer en pacientes con función renal normal, su prevalencia aumenta drásticamente en presencia de insuficiencia renal e incide no sólo en la morbilidad de esta población, sino que afecta notablemente su mortalidad.

Block y col., utilizando datos de los principales registros de pacientes en diálisis de los Estados Unidos (*US Renal Data System*), demostraron que la hiperfosfatemia y el producto fosfocálcico representan un factor de riesgo independiente de muerte para pacientes en hemodiálisis.¹⁷ Cuando la fosfatemia es mayor de 7.9 mg/dl, el riesgo relativo de muerte es un 39% superior respecto de niveles de fósforo entre 2.5 y 6.5 mg/dl. De la misma manera, cuando el producto fosfocálcico es mayor de 72 mg²/dl², el riesgo de muerte es un 34% superior en comparación con un producto fosfocálcico entre 42 y 52 mg²/dl².¹⁷ A pesar de la clara asociación entre hiperfosfatemia y mortalidad de la población en diálisis, el mecanismo fisiopatogénico aún no está aclarado. Resultados similares fueron descritos en el estudio DOPPS, en el que niveles elevados de calcio, fósforo, producto fosfocálcico y PTH se asociaron en forma independiente con muerte por causa cardiovascular de pacientes en diálisis.³⁷ Estos pacientes tienen un incremento del riesgo de recibir una paratiroidectomía 4 veces superior que aquellos pacientes con PTH dentro del rango esperado. El estudio DOPPS permitió conocer el uso inapropiado de vitamina D, ya que demostró que era subutilizada en 34% de los pacientes que presentaban PTH elevada, mientras que la recibía 46% de los pacientes con hipoparatiroidismo, en quienes la vitamina D está contraindicada. Tal vez lo que más llamó la atención es el uso erróneo de los captadores de fosfato en base a calcio, los que fueron administrados a un 77% de pacientes con niveles bajos de fosfato y no eran utilizados por un 18% de pacientes con hiperfosfatemia.³⁷ La utilización inadecuada de vitamina D y sales de calcio está descrita como uno de los factores de riesgo más importantes para las calcificaciones

vasculares.

Numerosos estudios relacionan la hiperfosfatemia y el elevado producto fosfocálcico con las calcificaciones cardiovasculares y de tejidos blandos.^{18,40} Esta hipótesis está sustentada en el conocimiento de que la normalización de los niveles de fósforo sérico previene o revierte la aparición de la mayor parte de los depósitos extraóseos de calcio. La disminución de la fosfatemia por medio de captadores orales de fósforo y un agresivo tratamiento dialítico resulta en la movilización de los depósitos tumorales, conjuntivales o periarticulares de fosfato de calcio en la forma de hidroxapatita.⁴¹ Una evolución similar se observa luego de un trasplante renal exitoso.⁴² Recientes estudios experimentales en ratas urémicas mostraron que el descenso de los niveles de fosfato, producto fosfocálcico y PTH con el uso de sevelamer previene la calcificación de la capa media de la aorta y de tejidos blandos como riñones y estómago.⁴³ Similares resultados se demostraron en humanos, en los cuales el sevelamer disminuyó la progresión de las calcificaciones aórticas y coronarias en relación con una caída de la fosfatemia, del producto fosfocálcico y del colesterol LDL.⁴⁴ Comparados con pacientes tratados con sevelamer, aquellos que utilizaron captadores orales del fosfato en base a calcio sufrieron un incremento progresivo de las calcificaciones cardiovasculares, medido mediante tomografía computarizada de haz de electrones.³⁴

Mecanismo de las calcificaciones vasculares en presencia de fosfato

Recientes estudios demostraron el efecto del fosfato sobre el mecanismo de la calcificación vascular, lo que provee una luz a efectos de entender las causas de las calcificaciones metastásicas. Una hipótesis atractiva para esta asociación es demostrada mediante estudios *in vitro*, con cultivos de células de músculo liso vascular, las que en presencia de un medio rico en fosfato (2.0 mmol/l) forman depósitos de bioapatita, pero no cuando este medio es pobre en fosfato (1.4 mmol/l).⁴⁵ Dicha formación de bioapatita es inhibida si se bloquea la actividad del cotransportador Na-Pi Pit-1. Esto demuestra que la precipitación del calcio en la pared vascular es un proceso celular activo en lugar de un efecto "metastásico" pasivo donde el fosfato tiene un papel fundamental.⁴⁵

El incremento de la concentración de fosfato intracelular contribuye a la aparición de cambios en la expresión de genes reguladores de la actividad de las células del músculo liso y a la aparición de cambios fenotípicos similar osteoblastos como son la expresión del factor *cbfa-1* (factor de transcripción central), de fosfatasa alcalina, osteocalcina, osteopontina y la formación de vesículas de matriz ósea.^{45,46} El factor *cbfa-1* regula la expresión de osteocalcina, uno de los genes específicos de osteoblastos. Chen y col. mostraron que el b-glicerofosfato y el suero urémico inducen calcificación de las células de músculo liso vascular bovino a través de la expresión de osteopontina por un mecanismo mediado por fosfatasa alcalina y la actividad del cotransportador Na-Pi Pit-1.⁴⁷ Más recientemente, se demostró que deficiencias en los niveles circulantes de inhibidores de la calcificación vascular, como la fetuina-A (glucoproteína alfa-2 de Heremans-Smith) y la proteína Gla de la matriz ósea, incrementarían la presencia de calcificaciones vasculares en pacientes urémicos.⁴⁸ La fetuina-A es un potente inhibidor de la formación de hidroxapatita, presenta actividad antiinflamatoria e incrementa la fagocitosis de cuerpos apoptóticos; estos mecanismos serían importantes para prevenir los depósitos vasculares de calcio. Modelos de ratones *knock-out* para fetuina-A presentan graves calcificaciones de los tejidos blandos.⁴⁸

Conclusiones

La mortalidad de la población en diálisis disminuyó en los últimos años, pero este avance no ha sido proporcional al de los conocimientos científicos y al desarrollo tecnológico de las terapias de reemplazo de la función renal. La muerte por causas cardiovasculares son las más frecuentes en esta población y su asociación con las calcificaciones extraóseas se encuentran entre sus principales causas. Diversos estudios demuestran claramente que los niveles elevados de fosfato, calcio, producto fosfocálcico y PTH tienen un papel fundamental en el desarrollo de las calcificaciones cardiovasculares y tienen una relación directa con la mortalidad de la población en diálisis. La *National Kidney Foundation* y la *European Renal Association*, a través de las normas K/DOQI y EBPG, respectivamente, establecieron las pautas para un manejo correcto de estos trastornos, sin embargo, estudios a gran escala como el DOPPS demostraron que existen marcadas dificultades para cumplir estas metas. Mediante una encuesta multicéntrica mostramos que el

nefrólogo tiene un papel fundamental en la lucha para el control de la hiperfosfatemia con el fin de disminuir el riesgo de muerte de los pacientes en diálisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. US Renal Data System: USDRS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United State, Bethesda; MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2003.
2. Szczech L, Lazar I. Projecting the United State ESRD population: Issues regarding treatment of patients with ESRD. *Kidney Int* 66 (Suppl 90): S3-S7, 2004.
3. Foley R, Parfrey P, Sarnak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32 (Suppl 3): 112-119, 1998.
4. Ounibi W, Nolan D, Ayus J. Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease: A century-old phenomenon. *Kidney Int* 62 (Suppl 82): S73-S80, 2002.
5. Rostand G, Tilman D. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 56: 383-392, 1999.
6. Wong N, Abrahamson D, et al. Detection of coronary artery calcium by ultrafast computed tomography and its relation to clinical evidence of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 73: 223-227, 1994.
7. Goodman W, Goldin J, Kuizon B, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342: 1478-1483, 2000.
8. Sakata N, Noma A, Yamamoto Y, et al. Modifications of elastin by pentosidine is associated with the calcification of aortic media in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1601-1609, 2003.
9. Bostrom K, Watson K, Horn S, et al. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 91: 1800-1809, 1993.
10. McCullough P, Soman S. Cardiovascular calcification in patients with chronic renal failure: Are we on target with this risk factor? *Kidney Int* 66 (Suppl 90): S18-S24, 2004.
11. Goldsmith D, Ritz E, Covic A. Vascular calcification: A stiff challenge for the nephrologist. Does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int* 66: 1315-1333, 2004.
12. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, et al. Electronic beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 27: 394-401, 1996.
13. Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 12: 718-723, 1997.
14. Wright R, Reeder G, Herzog C, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: A high risk combination. *Ann Intern Med* 137: 563-570, 2002.
15. London G, Panner B, Marchais S, Guerin A. Calcification of the aortic valve in dialyzed patients. *J Am Soc Nephrol* 11: 778-783, 2000.
16. Delmez J, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: Its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 19: 303-317, 1992.
17. Block G, Hulbert-Shearon T, Levin N, Port F. Association of serum phosphorous and calcium x phosphorous product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 31: 607-17, 1998.
18. Block G, Port F. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 35: 1226-1237, 2000.
19. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Role of phosphorous in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 37 (Suppl 2): 54-57, 2001.
20. Dusso A, Pavlopoulos T, Naumovich L, et al. p21 (WAF1) and transforming growth factor-alpha mediate dietary phosphate regulation of parathyroid cell growth. *Kidney Int* 59: 855-865, 2001.
21. Ganesh S, Stack A, Levin N, et al. Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12: 2131-2138, 2001.
22. Lopez-Hilker D, Dusso A, Rapp N, et al. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 259: 432-437, 1990.
23. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 97: 2534-2540, 1996.
24. Barsotti G, Giannoni A, Morelli E, et al. The decline of renal function slowed by very-low phosphorus intake in chronic renal patients following a low nitrogen diet. *Clin Nephrol* 21: 54-59, 1984.
25. Hsu C. Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure? *Am J Kidney Dis* 29: 641-649, 1997.
26. Muczi I, Hercz G, Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 53: 1399-1404, 1998.
27. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42 (Suppl 3): S1-S201, 2003.
28. Emmett M. A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure. *Kidney Int* 66 (Suppl 90): S25-S32, 2004.
29. Douthat W, Acuña G, Fernández Martín JL, Serrano M, González Carcedo A, Canteros A, Menéndez Fraga P, Cannata J. Exposición al aluminio y calidad del baño de diálisis: repercusión sobre los niveles de aluminio sérico. *Nefrología* 14(6): 695-700, 1994.
30. Cannata J, Douthat W, Acuña G, Fernández Martín JL. Aluminum toxicity: the role of prevention. *Life Chemistry Reports* 11: 207-213, 1994.
31. Douthat W, de Arteaga J, Garay G, Canteros A, Cannata J, Massari P. Niveles de aluminio en el agua de centros de

- diálisis de la provincia de Córdoba, Argentina. *Nefrología Latinoamericana* 5: 11-16, 1998.
32. Douthat W, Acuña Aguerre G, Fernández Martín JL, Mouzo R, Cannata Andía JB. Treatment of aluminium intoxication: a new scheme for desferrioxamine administration. *Revista: Nephrol Dial Transplant* Vol 9:1132-1135, 1994.
33. Douthat W, Giraudo L, Martínez Colombres C, Aguirre E, Capra R, de Arteaga J, Massari P: Eficacia y tolerancia del acetato vs carbonato de calcio como quelantes del fósforo en pacientes en diálisis. *Nefrología Latinoamericana* 4:274-279, 1997.
34. Chertow G, Raggi P, Chasan-Taber S, et al. Determinant of progressive vascular calcification in haemodialysis patients: *Nephrol Dial Transplant* 19:1489-1496, 2004.
35. Winkelmayr W, Levin R, Avorn J. The nephrologist's role in the management of calcium-phosphorous metabolism in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 63:1836-1842, 2003.
36. Young E, Akiba T, Albert J, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 44 (Suppl 2):34-38, 2004.
37. Young E, Albert J, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The dialysis outcomes and practice patterns study. *Kidney Int* 67:1179-1187, 2005.
38. Kessler M, Canaud B, Pedrini L, et al. The EBPG expert group on haemodialysis. European best practice guidelines for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Suppl 17):1-111, 2002.
39. Douthat W, Alles A, Marinovich S, Tirado S, Peñalba A. Importancia del Concepto "Fosfatemia Adecuada" como Factor de Riesgo de Hiperfosfatemia. *Nefrología* 23 (Supl 2):95-99, 2003.
40. Llach F. Hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients: Pathophysiological consequences: *Kidney Int* 56 (Suppl 73):S31-S37, 1999.
41. Kim S, Golstein M, Szabo T, Pierratos A. Resolution of massive uremic calcinosis with daily nocturnal home hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 41:12, 2000.
42. Alfrey A. The role of abnormal phosphorous metabolism in the progression of chronic kidney disease and metastatic calcification. *Kidney Int* 66 (Suppl 90):S13-S17, 2004.
43. Kutsumata K, Kusano K, Hirata M, et al. Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in chronic renal failure rats. *Kidney Int* 64:441-450, 2003.
44. Chertow G, Burke S, Raggi P, et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62:245-252, 2002.
45. Giachelli C, Jono S, Shioi A, et al. Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis* 38:34-37, 2001.
46. Floege J. When man turns to stone: Extraosseous calcification in uremic patients. *Kidney Int* 65:2447-2462, 2004.
47. Chen N, O'Neill K, Duan D, Moe S. Phosphorous and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 62:1724-1731, 2002.
48. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 112:357-366, 2003.