

Colección

Acontecimientos Terapéuticos

Serie

Enfermedad Renal Crónica

Eficacia del Cinacalcet en la Prevención de la Arteriopatía Urémica Calcificante

RWTH Aachen University, Aachen, Alemania

Seguridad y Eficacia del Cinacalcet en el Hiperparatiroidismo Secundario Moderado a Grave

King Khalid University, Abha, Arabia Saudí

Cinacalcet en el Hiperparatiroidismo Secundario por Raquitismo Hipofosfatémico

Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca

Utilidad de las Radiografías Simples para Detectar Calcificación Vascular en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica No Dializados

Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

Cinacalcet y Riesgo Cardiovascular en Hemodiálisis

Indiana University School of Medicine, Indianapolis, EE.UU.

Efectos del Cinacalcet en Pacientes Hemodializados con Hiperparatiroidismo Secundario

Hallym University, Seúl, Corea del Sur; Catholic University of Korea, Seúl, Corea del Sur



Leonardo A. Robilo, «Sin título», arte digital, 2014.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Efecto en la Calcificación Urémica

Control del Hiperparatiroidismo Secundario

Hipofosfatemia, Caso Clínico

Calcificación Vascular en Enfermedad Renal Crónica

Hemodiálisis y Enfermedad Cardiovascular

Mejoría de la Disfunción Endotelial

Eficacia del Cinacalcet en la Prevención de la Arteriopatía Urémica Calcificante

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

The Effect of Cinacalcet on Calcific Uremic Arteriolopathy Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial

de

Floege J, Kubo Y, Parfrey P y colaboradores

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Clinical Journal of the American Society of Nephrology

10(5):800-807, May 2015

En los pacientes con enfermedad renal en estadio terminal e hiperparatiroidismo secundario moderado a grave, el tratamiento con cinacalcet disminuye el riesgo de arteriopatía urémica calcificante.

Introducción

La arteriopatía urémica calcificante (AUC) o calcifilaxis es un síndrome poco frecuente, asociado con una tasa de supervivencia al año de sólo 45%. La lesión característica de la AUC es la calcificación de la capa media de las arterias de pequeño y mediano calibre de la piel y el tejido adiposo, asociada con ulceraciones cutáneas progresivas, sumamente dolorosas. Las infecciones de las lesiones ulceradas son la causa principal de mortalidad en los pacientes con AUC. La mayoría de los casos de AUC aparece en pacientes con enfermedad renal en estadio

La dosis de cinacalcet se incrementó paulatinamente cada 4 semanas, en el transcurso de las primeras 20 semanas, y, luego, cada 8 semanas (dosis inicial de 30 mg; dosis máxima de 180 mg por día), según los niveles séricos de PTH y calcio.

El punto final primario en el EVOLVE fue el parámetro que combinó la mortalidad por cualquier causa y la incidencia de eventos cardiovasculares graves (infarto agudo de miocardio, internación por angina de pecho inestable, insuficiencia cardíaca o eventos arteriales periféricos). El accidente cerebrovascular, la necesidad de paratiroidectomía y la incidencia de fracturas clínicas fueron algunos de los resultados secundarios de valoración. El tratamiento se

fracturas o de enfermedad coronaria fueron similares en los enfermos con AUC, respecto de la totalidad de la cohorte.

La mediana de la concentración de PTH intacta, al momento de aparición de la AUC, fue de 796 pg/ml y de 410 pg/ml en los enfermos asignados a placebo y a cinacalcet, respectivamente. En el mismo orden, los niveles séricos de calcio fueron de 9.8 mg/dl y 9.7 mg/dl, en tanto que la concentración de fósforo fue de 5.8 y 6.3 mg/dl, respectivamente. Los niveles plasmáticos de la fosfatasa alcalina fueron de 98 y 190 U/l, en igual orden.

Sólo 1 de los 18 enfermos que presentaron AUC en el grupo placebo había recibido cinacalcet (30 mg, 5 meses antes del inicio de la AUC). El 46% de los enfermos (11 de 24) con AUC recibía antagonistas de la vitamina K: 9 en el grupo placebo y 2 entre los enfermos asignados a cinacalcet. Cuatro de los 24 sujetos (17%) recibían tratamiento basal con antagonistas de la vitamina K; los pacientes restantes comenzaron la terapia durante el estudio. Entre los sujetos que no presentaron AUC, la frecuencia de utilización de antagonistas de la vitamina K estuvo entre el 7.4%, en el primer año del estudio, y el 5.1%, en el tercer año.

En los modelos ajustados según las características basales, el RH de AUC para el cinacalcet, respecto del placebo, fue de 0.25 (IC 95%: 0.10 a 0.67). Los factores asociados, de manera independiente, con la AUC fueron el sexo femenino, el IMC más alto, la presión arterial diastólica más elevada, la dislipidemia y el antecedente de paratiroidectomía y tabaquismo.

Discusión y conclusión

El presente análisis, realizado en el contexto del estudio EVOLVE, mostró una tasa ajustada según la exposición global de 0.3 por 100 pacientes/años, una cifra relativamente baja, tal vez como consecuencia de la evaluación de pacientes más jóvenes, en comparación con la población general de enfermos en hemodiálisis.

terminal (ERCT), con una prevalencia estimada del 1% al 4%.

Aunque los mecanismos fisiopatogénicos de la AUC no se conocen con precisión, algunos estudios recientes sugieren que en la enfermedad participa un proceso osteogénico mediado por la proteína morfogenética ósea-2, acompañado de remodelado de la matriz extracelular del tejido subcutáneo y depósito de hidroxapatita. En diversos trabajos, la enfermedad renal crónica y la ERCT, el sexo femenino, la diabetes, la obesidad y el uso de antagonistas de la vitamina K fueron factores de riesgo de AUC. Asimismo, la AUC es más frecuente en los pacientes con hiperfosfatemia y en aquellos tratados con quelantes de fósforo basados en calcio. Los trastornos del recambio óseo que se observan en la ERCT y en el hiperparatiroidismo secundario también se asocian con AUC.

En la actualidad se desconoce si las terapias específicas para disminuir el exceso de los niveles de la parathormona (PTH) disminuyen o aumentan la incidencia de AUC. El objetivo del estudio *Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE)* fue analizar los factores de riesgo de AUC y determinar si la disminución de la concentración plasmática de PTH, mediante el tratamiento con cinacalcet, reduce la frecuencia de AUC.

Pacientes y métodos

En el EVOLVE fueron incluidos 3883 pacientes con hiperparatiroidismo secundario, tratados con hemodiálisis; los participantes fueron asignados en forma aleatoria a tratamiento con cinacalcet o a placebo, en combinación con las terapias convencionales para los trastornos óseos y minerales, asociados con la enfermedad renal crónica.

Los enfermos recibían hemodiálisis tres veces por semana y presentaban niveles séricos de PTH de 300 pg/ml o más, producto de calcio y fósforo sérico igual o superior a 45 mg²/dl² y concentración plasmática de calcio de 8.4 mg/dl o superior.

prolongó hasta por 64 meses. Durante el estudio se registraron los efectos adversos, entre ellos, la AUC (con diagnóstico clínico, pero sin confirmación histopatológica).

Para el presente estudio, el análisis estadístico se realizó en 3861 enfermos que recibieron, al menos, una dosis de cinacalcet; se tuvieron en cuenta todos los casos de AUC referidos como efectos adversos. Mediante la prueba de Gray se comparó la incidencia acumulada de AUC, en función de la supervivencia estimada, en ambos grupos. Se utilizó el modelo de regresión de riesgos de Fine-Gray para calcular el riesgo relativo (RH [*relative hazard*]) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El análisis multivariado se ajustó por las covariables basales de los pacientes. Se tuvo en cuenta un valor de p menor de 0.05 como estadísticamente significativo.

Resultados

Veinticuatro pacientes presentaron AUC: 18 asignados a placebo y 6 tratados con cinacalcet (RH no ajustado: 0.31; IC 95%: 0.13 a 0.79; p = 0.014). La mediana (percentilo 10 - 90%) de tiempo hasta la aparición de AUC fue de 1.3 años (0.2 a 4.5 años) en los enfermos asignados a placebo, en comparación con 1.8 años (0.9 a 3.1 años) en los pacientes que recibieron cinacalcet. Las tasas acumuladas de eventos (IC 95%) a los 4 años fueron del 0.011% (0.006% a 0.018%) y de 0.005% (0.002% al 0.010%), respectivamente.

En comparación con la totalidad de la cohorte del EVOLVE, los pacientes que presentaron AUC, por lo general, fueron más jóvenes y de sexo femenino, tuvieron un índice de masa corporal (IMC) más alto y, con mayor frecuencia, presentaron hipertensión arterial, diabetes y/o dislipidemia. Asimismo, el antecedente de insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica y paratiroidectomía fue más común en los pacientes que presentaron AUC. Por el contrario, la etnia, la región de origen, el esquema de tratamiento con diálisis, el tabaquismo y los antecedentes de

Hasta el presente, la estrategia terapéutica para reducir el riesgo de AUC se ha basado en la identificación y la corrección de los factores de riesgo. Si bien el número de enfermos asignados al tratamiento con cinacalcet que presentaron AUC fue muy escaso, la AUC apareció en pacientes con niveles muy altos o muy bajos de PTH, de modo que la concentración plasmática de PTH no parece ser el único factor involucrado en la fisiopatogenia de la AUC.

En conclusión, el análisis cuidadoso de los datos de seguridad y de los efectos adversos que se presentaron en el EVOLVE, el estudio aleatorizado más amplio y prolongado realizado en pacientes en hemodiálisis, confirmó que la diabetes, la obesidad y la utilización de antagonistas de la vitamina K son factores de riesgo importantes para la aparición de AUC. El riesgo se redujo entre 69% y 75% en los enfermos tratados con cinacalcet. Por primera vez, un estudio prospectivo sugiere que una estrategia terapéutica puede reducir el riesgo de AUC.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/149547

Seguridad y Eficacia del Cinacalcet en el Hiperparatiroidismo Secundario Moderado a Grave

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Tolerance and Efficacy of a Low Dose of the Calcimimetic Agent Cinacalcet in Controlling Moderate to Severe Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Patients

de

Bashir S, Omer H, Morsy M y colaboradores

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por
Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation
26(6):1135-1141, 2015

En los pacientes con enfermedad renal en estadio terminal, en hemodiálisis, el tratamiento con dosis bajas del agente calcimimético cinacalcet es eficaz y bien tolerado. Un porcentaje considerable de enfermos logra los niveles séricos esperados de parathormona intacta.

Introducción

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), tratados con diálisis, por lo general presentan hiperparatiroidismo secundario (HPTS) como consecuencia de la excreción anormal de fósforo, las alteraciones en la reabsorción de calcio y la menor hidroxilación del 25-hidroxi-colecalciferol en calcitriol, la forma activa de la vitamina D.

Aunque en condiciones fisiológicas normales, las células de la glándula paratiroides rara vez se dividen, la hipocalcemia, la deficiencia de calcitriol y la retención de fósforo, alteraciones que se presentan en la ERC, inducen la proliferación de estas células.

en el estudio *Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events* (EVOLVE), el cinacalcet no se asoció con disminuciones significativas del riesgo de mortalidad o de eventos cardiovasculares graves en los enfermos con HPTS moderado a grave, tratados con diálisis. En cambio, el análisis de la práctica clínica en Europa ha demostrado que el cinacalcet induce mejoras de los parámetros bioquímicos y permite alcanzar los niveles de fósforo, calcio, PTH intacta (PTHi) y del producto de $Ca \times P$, sugeridos por la KDOQI.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la eficacia y la seguridad del tratamiento con dosis bajas de cinacalcet para el control de los niveles de la PTHi y para evitar la paratiroi-

Resultados

Al inicio del estudio, los niveles séricos de calcio estuvieron dentro de rangos normales en todos los casos; luego de 6 meses de terapia no se observaron cambios significativos en este parámetro (2.38 y 2.25 mmol/l, respectivamente).

Al comienzo de la terapia, las concentraciones plasmáticas de fósforo estaban dentro del rango recomendado (1.62 mmol/l); se observó una disminución significativa al final del estudio (1.55 mmol/l).

La concentración sérica promedio de PTHi disminuyó, de manera considerable, al final del tratamiento (de 94.5 a 57.75 pmol/l, $p < 0.001$). En el 36% de los enfermos ($n = 9$) se lograron los niveles séricos deseados de PTHi. En 10 de los 15 pacientes (40%) que no alcanzaron la concentración plasmática esperada se comprobó un descenso significativo de la PTHi, del 16% al 53%. En el 20% de los enfermos ($n = 5$) no se produjeron cambios importantes o se comprobó un incremento de los niveles séricos de la PTHi. Un enfermo abandonó el protocolo de manera prematura por presentar efectos adversos gastrointestinales graves.

El porcentaje de reducción de los niveles séricos promedio de la PTHi, en los enfermos que alcanzaron los valores deseados, fue del 75%; en los pacientes con respuesta parcial, la PTHi se redujo en un 38%, mientras que en los enfermos que no respondieron, la concentración plasmática aumentó en aproximadamente un 6% por encima del nivel objetivo.

Discusión y conclusión

Los pacientes incluidos en el presente estudio presentaban niveles persistentemente elevados de PTHi, a pesar de la terapia convencional. El tratamiento con cinacalcet se introdujo con la finalidad de evitar o demorar la paratiroidectomía, una intervención asociada con riesgos quirúrgicos y metabólicos bien conocidos. El fármaco se vinculó con la reducción sustancial de los

La hiperplasia paratiroidea se asocia con la reducción de la expresión de los receptores para la vitamina D y de los receptores sensores de calcio (CaSR [*calcium-sensing receptors*]).

Las normas de la *Chronic Kidney Disease: Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) se crearon con la finalidad de reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con el metabolismo mineral alterado, los trastornos óseos, la toxicidad cardiovascular y la calcificación vascular y extraesquelética en los pacientes con ERC. Por el momento, estas normas representan la mejor guía para el tratamiento de los pacientes con ERC y trastornos óseos y minerales.

El objetivo principal del tratamiento consiste en lograr niveles normales de fósforo, parathormona (PTH) y calcio, mediante las modificaciones dietarias, el uso de quelantes de fósforo y de esteroides hidroxilados de vitamina D (calcitriol y alfacalcidol) o análogos sintéticos de la vitamina D (paricalcitol) y las modificaciones necesarias en el esquema de diálisis. Sin embargo, en el 10% al 30% de los enfermos en hemodiálisis por más de 10 años, que presentan HPTS grave, puede ser necesaria la paratiroidectomía.

En los últimos 10 años se introdujeron agentes calcimiméticos como una nueva opción terapéutica para controlar el hiperparatiroidismo. El factor principal que controla la secreción de PTH es la interacción entre el calcio iónico sérico y los CaSR, presentes en la membrana de las células de la glándula paratiroidea. Estos agentes aumentan la sensibilidad de los CaSR a los iones de calcio extracelular, de modo que inhiben la liberación de PTH.

Por el momento, el cinacalcet es el único agente calcimimético aprobado. En diversos estudios prospectivos y aleatorizados realizados en pacientes en hemodiálisis crónica, con HPTS leve a grave, el tratamiento con cinacalcet se asoció con reducciones de la concentración plasmática de PTH, calcio y fósforo, dependientes de la dosis. Sin embargo, los resultados de otros estudios recientes, a gran escala, cuestionaron estos beneficios. Por ejemplo,

delectomía en los pacientes con ERC e HPTS, moderado a grave, en hemodiálisis.

Pacientes y métodos

La muestra para el análisis prospectivo incluyó 25 hombres adultos con enfermedad renal en estadio terminal (ERCT), en hemodiálisis crónica durante más de 3 años, asistidos en el *Asser General Hospital*, en Abha, Arabia Saudita. Los enfermos presentaban niveles elevados y sostenidos de PTHi a pesar de la terapia con calcio, esteroides de la vitamina D y quelantes de fósforo. Los pacientes debían estar clínicamente estables y presentar HPTS moderado a grave, es decir, niveles de PTHi iguales o superiores a 50 pmol/l. Los niveles de PTH < 31.8 pmol/l (300 pg/ml), calcio sérico de 2.10 a 2.37 mmol/l, fósforo de 1.13 a 1.78 mmol/l y $Ca \times P < 4.44 \text{ mmol}^2/l^2$ son los valores promedio recomendados por la KDOQI.

Todos los pacientes estaban en hemodiálisis tres veces por semana, 4 horas por sesión. Los enfermos recibían carbonato de calcio en dosis de 600 mg a 1200 mg por vía oral, tres veces por día, calcitriol, en dosis de 0.25 mg a 1 mg, y quelantes de fósforo (sevelamer), en dosis de 800 mg, tres veces por día; además, estaban tratados con eritropoyetina recombinante por vía intravenosa luego de la diálisis.

Los pacientes recibieron 30 mg de cinacalcet por día, por vía oral, durante 24 semanas; el fármaco debía ingerirse con la comida principal, con el objetivo de reducir los efectos adversos gastrointestinales. Durante el período de estudio, el derivado de vitamina D activa se mantuvo en la dosis más baja (alfacalcidol, 0.25 µg por día). Se efectuaron determinaciones de los niveles séricos de PTHi, calcio y fósforo, antes de la hemodiálisis y aproximadamente 24 horas después de la dosis previa de cinacalcet.

La distribución de los datos se analizó con pruebas de Kolmogorov-Smirnov. Como la distribución no fue normal, se aplicó la prueba de rangos con signos de Wilcoxon (*Wilcoxon Signed Ranks test*). Los valores de $p < 0.05$ se consideraron significativos.

niveles plasmáticos de PTHi; el 36% de los enfermos alcanzó los niveles recomendados y otro 40% presentó disminuciones del 16% al 53%, respecto de los valores basales.

La hipocalcemia, las náuseas y la diarrea fueron los efectos adversos referidos con mayor frecuencia en el contexto del tratamiento con cinacalcet; en diversos trabajos, la incidencia de efectos adversos graves fue del 11% al 18%. Cabe destacar, sin embargo, que en dichas investigaciones se utilizaron dosis muy superiores a las que se indicaron en esta ocasión. En el presente estudio, los episodios de hipocalcemia fueron leves y se controlaron con ajustes en el tratamiento con calcio y suplementos de vitamina D.

En conclusión, los resultados del presente estudio sugieren que el tratamiento con dosis bajas de cinacalcet es eficaz y bien tolerado, en términos del control bioquímico del HPTS moderado a grave, en pacientes con ERC. No obstante, para establecer pautas clínicas específicas se requieren más investigaciones en las cuales se evalúen otras dosis de cinacalcet.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/149548

Cinacalcet en el Hiperparatiroidismo Secundario por Raquitismo Hipofosfatémico

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Three-Year Successful Cinacalcet Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in a Patient with X-Linked Dominant Hypophosphatemic Rickets: A Case Report

de

Grove-Laugesen D, Rejnmark L

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por

Case Reports in Endocrinology

(479641):1-5, 2014

El tratamiento con cinacalcet durante 3 años se asoció con una disminución de la parathormona en forma dependiente de la dosis, con buena seguridad y tolerabilidad, por lo que podría ser una alternativa terapéutica adecuada en individuos con hipofosfatemia ligada al X e hiperparatiroidismo secundario.

Introducción

El raquitismo hipofosfatémico familiar es un trastorno hereditario, poco frecuente, que cursa con pérdida de fosfato a nivel renal y niveles inapropiadamente bajos de calcitriol, hipofosfatemia y alteración de la mineralización ósea, que genera deformidad grave de los huesos y retraso del crecimiento desde la niñez, con piernas arqueadas y cortas. En adultos, suele aparecer osteomalacia, con dolor óseo y artralgias por las deformidades articulares y las entesopatías; también, son frecuentes los problemas dentales, como los abscesos. En general, esta enfermedad es provocada por mutaciones en los genes que afectan el metabolismo del factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF23 [fibroblast growth factor-23]), en tanto que el patrón de

Aquí se reporta el efecto del tratamiento en una paciente con HLX e hiperparatiroidismo secundario que recibió este fármaco durante 3 años.

Caso

Se presenta el caso de una mujer caucásica que recibe el diagnóstico de HLX a los 23 años, por el antecedente de piernas arqueadas y osteomalacia en la niñez, además de varios episodios de abscesos dentales, subluxación de rótula y artralgias de rodilla y cadera, junto con baja talla y aumento de lordosis lumbar. A los 22 años se observan en radiografías signos tempranos de artrosis de rodilla y cadera, por lo que la paciente es sometida a osteotomía de ambas tibias. El diagnóstico se confirma mediante

El tratamiento con cinacalcet se asocia con menores niveles plasmáticos de calcio, aunque sin síntomas de hipocalcemia, y con estabilización de la concentración de parathormona, excepto por la elevación transitoria cuando la dosis de este tratamiento se reduce a 30 mg cada 2 días (debido a una cirugía de cadera programada). La fosfatemia no se modifica considerablemente durante el tratamiento con cinacalcet y la concentración de fosfatasa alcalina aumenta significativamente en un primer momento, pero luego se estabiliza. La terapia es bien tolerada, sin efectos adversos informados.

Discusión y conclusiones

El presente es el primer caso informado de tratamiento a largo plazo con cinacalcet para el hiperparatiroidismo secundario asociado con HLX. Durante los tres años de tratamiento, los niveles de parathormona mostraron una respuesta sostenida y dependiente de la dosis al tratamiento con 30 mg o más de cinacalcet al día. Se observaron resultados similares en individuos con hiperparatiroidismo primario o insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo secundario. En un informe previo, el cinacalcet se utilizó en dosis de 60 mg diarios durante 6 meses para el tratamiento de la HLX con hiperparatiroidismo secundario; se observó normalización de la concentración de la parathormona y la calcemia, si bien se halló una tendencia al aumento de los niveles de calcio iónico. En el presente estudio, la calcemia se redujo con la administración de cinacalcet, al igual que lo informado en individuos con hiperparatiroidismo primario. En una investigación con 8 niños con HLX y niveles plasmáticos normales de calcio iónico y parathormona, una única dosis de cinacalcet (30 o 60 mg según el peso corporal del paciente), disminuyó de manera significativa los niveles de parathormona y la calcemia comparado con los niveles basales. Según los autores, es posible que el uso de análogos de la vitamina D atenúe la reducción de la calcemia asociada con la administración de cinacalcet. A pesar de lo esperado y de informes previos en los que el uso de este fármaco se relacionó con niveles mayores de fosfatemia, en el presente informe de caso, la concentración plasmática de fosfato

Tabla 1. Efecto del tratamiento con cinacalcet en los índices bioquímicos de la homeostasis del calcio en una paciente con hipofosfatemia ligada al X dominante.

Niveles plasmáticos (intervalo de confianza)	Antes del tratamiento con cinacalcet	Durante el tratamiento con cinacalcet	Valor de p
Parathormona, pmol/l (1.6 a 6.9)	9.3 ± 3.3	5.4 ± 3.2	0.03
Calcio ionizado, mmol/l (1.18 a 1.32)	1.25 ± 0.03	1.15 ± 0.04	< 0.01
Fosfato, mmol/l (0.76-1.41)	0.84 ± 0.10	0.80 ± 0.08	0.46
Fosfatasa alcalina, U/l (35 a 105)	94 ± 7	118 ± 8	< 0.001
Calcidiol, nmol/l (50 a 160)	72 ± 20	72 ± 8	0.96
Creatinina, μmol/l (45 a 90)	58 ± 2	61 ± 4	0.17

Media de los niveles plasmáticos (± desviación estándar) en los 3 años previos al inicio del tratamiento y durante los 3 años de tratamiento con cinacalcet. Los valores de p demuestran la diferencia en la media.

herencia de la forma principal de la enfermedad es dominante ligado al X, por mutaciones que inactivan el gen *PHEX*.

Para el tratamiento de este cuadro se utilizan análogos de la vitamina D y suplementos con niveles altos de sales inorgánicas de fosfato, que mejoran la osteomalacia, pero no corrigen los trastornos bioquímicos o la deformidad ósea. El tratamiento no mejora la pérdida de fosfato a nivel renal y aumenta la concentración de FGF23 y los niveles de parathormona; en hasta el 25% de los pacientes tratados se observa hiperparatiroidismo secundario, que se asocia con mayor riesgo de nefrocalcinosis e hipertensión arterial.

El cinacalcet es un calcimimético que mejora la sensibilidad del receptor sensor de calcio (CaSR [*calcium-sensing receptor*]) a la concentración extracelular de este elemento, por lo que reduce la liberación de parathormona. En individuos con insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo secundario, el uso de cinacalcet a largo plazo se asoció con control eficaz de los parámetros bioquímicos. En la hipofosfatemia ligada al X (HLX), el uso de cinacalcet a corto plazo se relacionó con menores niveles de parathormona y mayor resorción de fosfato en el riñón, pero no existe información sobre la eficacia de este agente sobre la homeostasis calcio-fosfato, a largo plazo, en esta población.

estudios bioquímicos de sangre y orina, en los que se detecta menor resorción tubular renal máxima de fosfato (0.48 mmol/l con respecto a la tasa de filtrado glomerular, con valores normales de 0.6 a 1.4 mmol/l), sin hipercalciuria, pero con niveles bajos de calcitriol (16 pmol/l, con valores normales de 24 a 158 pmol/l) en presencia de hipofosfatemia (niveles plasmáticos de fosfato de 0.6 mmol/l, con valores normales de 0.8 a 1.5 mmol/l). En una biopsia de cresta ílica se determina osteomalacia grave, con bajo remodelado óseo. La paciente recibe tratamiento con colecalciferol desde los 27 años y suplementos con fosfato (no se inició antes por mala adhesión al tratamiento); a los 29 años, el colecalciferol se cambia a alfalcidol. Después de 2 años se repite la biopsia y se constata la curación del defecto de mineralización, pero por dolores articulares es necesario realizar el reemplazo de rodilla y cadera. Se efectúa el estudio genético del gen *PHEX* y se identifica una variación heterocigota en el exón 15. La hermana y 2 hijos de la paciente también resultan positivos para la mutación. A los 53 años, la paciente presenta hiperparatiroidismo secundario después de 25 años del inicio del tratamiento con colecalciferol. Dado que la paciente tiene síntomas, se inicia tratamiento experimental con cinacalcet, en dosis de 30 mg diarios, además de la terapia que ya recibía.

se mantuvo estable, si bien la de la parathormona se redujo y no se modificó la administración de suplementos con fosfato. Según señalan los investigadores, sería útil determinar, en primer lugar, la concentración de FGF23, para evaluar si ésta se correlaciona con la fosfatemia; segundo, si el efecto del cinacalcet varía según la etiología de la hipofosfatemia; y por último, si el efecto del cinacalcet es distinto en pacientes con otras mutaciones para raquitismo hipofosfatémico familiar. El tratamiento con cinacalcet también se asoció con mayor concentración de fosfatasa alcalina y, si bien esto indicaría mejor formación de hueso (aunque no hay informes que señalan que mejore la densidad mineral ósea), existen discrepancias entre los estudios previos sobre la variación de esta enzima cuando se administran calcimiméticos.

Los autores concluyen que el tratamiento con cinacalcet durante 3 años se asocia con respuesta de la parathormona en forma dependiente de la dosis, con buena seguridad y tolerabilidad, por lo que podría ser una alternativa terapéutica adecuada en individuos con HLX e hiperparatiroidismo secundario. Se recomienda el control regular de la calcemia, dado que la hipocalcemia es un efecto adverso potencial del tratamiento; también, se debe investigar el efecto de este fármaco sobre la fosfatemia y los niveles de fosfatasa alcalina.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siic.salud.com

Acceda a este artículo en siic.salud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siic.salud.com/dato/resic.php/149546

Utilidad de las Radiografías Simples para Detectar Calcificación Vasculare en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica No Dializados

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
Vascular Calcification in Patients with Non Dialysis CKD Over 3 Years

de
Górriz J, Molina P, Jamal S y colaboradores

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por
Clinical Journal of the American Society of Nephrology
10(4):654-666, Abr 2015

Los datos de este estudio sugieren que la presencia de calcificación vascular evaluada mediante radiografías de la mano y pelvis constituye un predictor independiente y potente de mortalidad cardiovascular y por todas las causas y del período de internación en pacientes con enfermedad renal crónica no dializados.

Introducción

Existe una elevada prevalencia de calcificación vascular (CV) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) no dializados. El diagnóstico temprano de CV y el tratamiento de los factores que la promueven podría reducir la alta tasa de mortalidad cardiovascular en sujetos con ERC. La CV puede estudiarse por varios métodos como ecografía, tomografía y arteriografía. Sin embargo, la radiografía simple presenta las ventajas de ser un método simple, poco costoso y habitualmente utilizado en la práctica clínica.

Varios estudios han validado el empleo de radiografía de la aorta abdominal (puntaje de Kauppila, PK) o de las manos y pelvis (puntaje de CV simple o de Adragao, PA) como métodos más simples y asequibles que la tomografía para demostrar la presencia de CV, con buena correlación en pacientes en diálisis entre calcificación coronaria (CC) y la CV en otros territorios. En los sujetos en diá-

Mann-Whitney. Luego se llevó a cabo un análisis de regresión lineal para ajustar por potenciales confundidores. El método de Kaplan-Meier se utilizó para analizar la supervivencia global dependiente del grado de CV. Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo.

Resultados

Los datos radiográficos completos para evaluar CV mediante PA y PK estuvieron disponibles para 572 (77%) y 568 (77%) pacientes, respectivamente. Finalmente 525 pacientes (71%) estuvieron disponibles para ambos puntajes de CV. La proporción de pacientes con CV fue del 78%, y en el 47% de éstos la CV fue prominente (PA ≥ 3 , 30%; PK > 6 , 31%); el 24% de los pacientes presentó CV en las arterias radial o cubital (PA-manos ≥ 1). La proporción de sujetos con PK > 6 y PA ≥ 3 no varió con el estadio de ERC, mientras que la proporción de individuos con PA-manos

Discusión

El presente es el estudio prospectivo más largo y de mayor envergadura en evaluar el poder de la CV en la predicción de la evolución en pacientes con ERC en estadios 3 a 5 previos a la TRR. Los autores hallaron que la presencia de CV evaluada mediante radiografía de la mano y pelvis constituye un predictor independiente y potente de mortalidad cardiovascular y por todas las causas y disminución de la supervivencia libre de internación. El presente estudio mostró por primera vez el efecto negativo de la CV en localizaciones diferentes del territorio coronario.

La asociación entre la CV y el riesgo de morbimortalidad es un hallazgo frecuente en pacientes dializados. Los datos del presente estudio mostraron que esta asociación comienza en estadios tempranos de la ERC, lo que refuerza las normativas KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) que recomiendan el empleo de radiografía simple para estudiar CV en pacientes con ERC.

Al evaluar la CV mediante la combinación de PK y PA, los autores pudieron extrapolar dónde predominaba la CV: si en la tónica íntima o media del vaso. Esto se debe a que el PK evalúa la CV en una arteria elástica, como la aorta. Por tanto, es más susceptible de calcificación de la íntima. En contraste, el PA evalúa la CV en arterias musculares (radial y digital) o predominantemente musculares (ílica y femoral), que son más susceptibles de calcificación de la media. Si bien la edad, la diabetes y los niveles de fósforo parecieron ser elementos comunes asociados tanto con el PK como con el PA patológicos, esta investigación mostró el diferente valor pronóstico de ambos índices, lo que sugiere que la localización de la calcificación parece tener significación pronóstica en pacientes no dializados. Sólo el índice PA resultó un predictor independiente en el análisis multivariado. Se obtuvo mayor poder predictivo cuando se analizó el PA-manos, lo que sugiere que en pacientes con ERC no dializados la calcificación de la media presenta mayor poder pronóstico. Otros autores postularon que la elevada prevalencia de calcificación aórtica y su asociación con la edad pueden limitar su valor pronóstico para la supervivencia de pacientes dializados. El mismo razonamiento podría aplicarse a sujetos no dializados, en quienes la presencia de calcificación aórtica se relaciona con la edad y es muy prevalente. El valor pronóstico independiente que puede tener una radiografía simple de manos en detectar CV constituye el hallazgo más original del presente trabajo.

sis, se ha establecido el efecto negativo sobre la supervivencia de la CV a nivel coronario y en otras localizaciones. No obstante, en pacientes con ERC que no están en diálisis sólo se conoce el efecto a largo plazo de la CC. Por ello, los autores realizaron el estudio de Trastornos Minerales y Óseos en ERC en España (OSERCE-2) para evaluar la prevalencia de CV en pacientes con ERC no dializados, su correlación con los parámetros de metabolismo mineral óseo y su efecto sobre la mortalidad, la internación y la progresión de la insuficiencia renal luego de un período de seguimiento de 3 años.

Materiales y métodos

El estudio OSERCE-2 es un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico de una cohorte de pacientes ≥ 18 años con ERC no dializados en estadios 3 a 5 (tasa de filtrado glomerular [TFG] < 60 ml/min/1.73 m²) provenientes de 39 centros de nefrología de España.

Al inicio, todos los pacientes fueron evaluados mediante análisis de sangre, estudio de CV por radiografía de abdomen, pelvis y manos, evaluación clínica y determinación del índice tobillo-braquial. La CV fue evaluada a nivel de las arterias ilíaca, femoral, radial y digital mediante radiografía de pelvis y manos de acuerdo con el PA. Para analizar el efecto pronóstico de la localización de la CV, se realizó un análisis separado de la CV de las arterias radial y cubital (PA-manos) dado que son arterias musculares con mayor tendencia a la calcificación de la media. Las calcificaciones aórticas se evaluaron mediante radiografía de abdomen lateral. La CV se clasificó como prominente con PA ≥ 3 o PK > 6 .

Los análisis de sangre incluyeron determinación de creatinina, proteínas totales, albúmina, calcio, fósforo, parathormona (PTH), vitamina D y proteína C-reactiva. Otras determinaciones comprendieron hemograma, glucemia, colesterol, triglicéridos, proteinuria, albuminuria y ferritina. Para evaluar la progresión de la función renal, los niveles de creatinina se determinaron al inicio y a los 12, 24 y 36 meses.

El punto final primario fue la incidencia de muerte desde el período de inclusión (2009) hasta la finalización del seguimiento (2012). Los secundarios fueron las internaciones y la aparición de un punto final combinado renal (inicio de diálisis, trasplante o caída $> 30\%$ de la TFG durante el seguimiento). Para el análisis estadístico las variables continuas se expresaron como medias \pm desviación estándar o medianas. Para comparar el resto de variables se utilizaron la prueba de *chi* cuadrado, de la *t* o de la *U* de

≥ 1 fue mayor en pacientes con menor TFG. Si bien tanto el PK como el PA mostraron una correlación positiva significativa con la edad, la asociación fue más fuerte con el PK que con el PA. También presentaron correlación positiva significativa con CV el fósforo, la presión diastólica, la presión de pulso y la circunferencia de la cintura. Sólo el PA-manos tuvo correlación significativa con los niveles de PTH y la función renal.

Luego de una mediana de seguimiento de 35 meses, ocurrieron 70 fallecimientos. Las causas fueron cardiovascular (n = 25, 36%), infecciones (n = 13, 19%), tumores (n = 7, 10%), muerte súbita (n = 3, 4%) y otras (n = 8, 11%). En 14 pacientes (20%), la causa de muerte fue desconocida. El análisis no ajustado de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier mostró que la presencia de CV significativa predijo mortalidad cardiovascular y por todas las causas. Además, en el análisis ajustado por edad, el grupo con PA ≥ 3 mostró más del doble de riesgo de mortalidad por todas las causas que el grupo con PA > 3 , mientras que el riesgo aumentó 5 veces cuando la CV se evaluó mediante el PA-manos. En contraste, la CV evaluada mediante PK no predijo mortalidad. En el análisis multivariado, un PA ≥ 3 pero no un PK > 6 predijo en forma independiente la mortalidad cardiovascular y por todas las causas. Un PA-manos ≥ 1 también resultó un predictor independiente de mortalidad cardiovascular.

Por otro lado, se produjeron 297 internaciones en 174 pacientes (24%). Las principales causas fueron cardiovascular (n = 129, 43%) e infecciones (n = 52, 18%). En el análisis de Kaplan-Meier, la presencia de CV significativa presentó una supervivencia reducida libre de internación por enfermedad cardiovascular o por todas las causas. En modelos multivariados, un PA ≥ 3 pero no un PK > 6 predijo en forma independiente un período más corto libre de eventos de internación cardiovascular y por todas las causas. Un PA-manos ≥ 1 también resultó un predictor independiente de supervivencia libre de internación cuando se introdujo en modelos para internación por causa cardiovascular y por todas las causas.

Luego de 3 años de seguimiento, 271 (38%) pacientes presentaron una reducción $> 30\%$ de la TFG o iniciaron terapia de reemplazo renal (TRR). La CV no predijo el punto final combinado renal, aun cuando se estratificó por estadios de ERC. El análisis multivariado mostró que la TFG, la edad, los niveles de PTH, la proteinuria, el tabaquismo y los niveles de hemoglobina resultaron predictores independientes de progresión de ERC.

La función renal puede desempeñar un papel importante en el inicio y la progresión de la CV. En el presente estudio, la CV de las arterias musculares (radial y digital) presentó correlación significativa con la gravedad de la disfunción renal. No obstante, los autores no encontraron un efecto predictivo de la CV sobre la reducción de la TFG o el inicio de la TRR. En ninguna investigación se ha encontrado relación entre CV y progresión de disfunción renal, lo que apoya la hipótesis de que el ambiente urémico promueve CV, pero la CV no agrava, por sí sola, la ERC.

La evaluación de los trastornos minerales y óseos de la ERC como factor de mortalidad y progresión renal fue un objetivo secundario. Se confirmó a la hiperfosfatemia como factor de riesgo independiente de CV, mortalidad e internación. El fósforo podría aumentar la mortalidad cardiovascular mediante otros mecanismos diferentes a la CV como el factor de crecimiento de fibroblastos-23, que ha sido implicado en la patogénesis de la hipertrofia miocárdica y la aterosclerosis. El hiperparatiroidismo resultó un predictor independiente de progresión renal mientras que los niveles bajos de vitamina D se asociaron con mortalidad por todas las causas y enfermedad renal avanzada luego del ajuste por la edad y la TFG, respectivamente.

En conclusión, los datos de este estudio sugieren que la presencia de CV, evaluada mediante radiografía de mano y pelvis, constituye un predictor independiente de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas y del tiempo de internación en pacientes con ERC no dializados, lo que apoya lo expresado en las normativas KDIGO. Deben estudiarse territorios en los que prevalecen arterias musculares, como las arterias radial y digital, mediante radiografía de mano.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/149589

Cinacalcet y Riesgo Cardiovascular en Hemodiálisis

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIC sobre la base del artículo

Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial

de

Moe S, Chertow G, Floege J y colaboradores

El artículo original, compuesto por 13 páginas, fue editado por

Circulation

132(1):27-39, Jul 2015

El tratamiento con cinacalcet, sumado a los fármacos que se unen al fosfato y los esteroides de vitamina D, se asocia con niveles menores del factor de crecimiento fibroblástico-23 en comparación con placebo, y con menor riesgo de eventos cardiovasculares graves, insuficiencia cardíaca y muerte súbita.

Introducción

Al inicio de la insuficiencia renal crónica (IRC) se observan alteraciones en el metabolismo mineral, con mayor concentración plasmática del factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF23 [*fibroblast growth factor-23*]) y parathormona, en 70% y 30%, respectivamente, en pacientes con tasa de filtrado glomerular de 50 ml/min/1.73 m². El progreso de la enfermedad se asocia con niveles aún mayores de estas dos hormonas que, así, mantienen las concentraciones plasmáticas de fosfato y calcio dentro de límites normales. En este contexto, los niveles altos de FGF23 se correlacionaron con mayor mortalidad, progresión de la IRC, hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) y mayor riesgo de eventos cardiovasculares, en forma independiente de la concentración plasmática de fosfato, parathormona u otros factores clínicos o demográficos. Los niveles de FGF23 son 2 a 3 veces mayores cuando el paciente presenta IRC terminal y recibe diálisis, y las concentraciones más altas se relacionan con menor supervivencia e hipertrofia ventricular. En modelos en animales, esta proteína induce hipertrofia de los miocardiocitos y mayor concentración intracelular de calcio (que podría provocar la apa-

pero no modificaron el efecto del cinacalcet sobre estos resultados ($p = 0.75$ para la interacción entre la concentración de FGF23 y el tratamiento). La mediana de la concentración plasmática basal de esta proteína fue de 5555 y 5600 pg/ml en los sujetos que recibieron cinacalcet y placebo, respectivamente ($p = 0.86$); luego de 20 semanas, estos valores fueron de 2255 y 5580 pg/ml, en ese orden ($p < 0.001$). El uso de cinacalcet se asoció con una disminución considerable y mantenida de la concentración de FGF23, con una mayor proporción de individuos en este grupo con una reducción $\geq 30\%$ (64% contra 28%, respectivamente) y $\geq 50\%$ (50% contra 15%, en ese orden; $p < 0.001$ para ambas comparaciones). Este efecto fue independiente del uso de calcitriol u otros esteroides de la vitamina D; se detectó una correlación directa entre el porcentaje de cambio de FGF23 y el porcentaje de variación en los niveles de parathormona ($p < 0.001$), la calcemia corregida por albúmina ($p < 0.001$) y los niveles plasmáticos de fosfato ($p < 0.001$).

De los individuos que recibieron cinacalcet, la reducción $\geq 30\%$ en la concentración plasmática de FGF23 entre el inicio del estudio y las 20 semanas se asoció con la reducción en el riesgo

su producción. En pacientes con IRC y trastorno mineral óseo es difícil mejorar alguno de estos parámetros sin afectar otros; no obstante, ya existían indicios de que el cinacalcet, pero no el calcitriol, reducía en forma significativa la concentración de FGF23 en forma independiente de los cambios en la calcemia y la fosfatemia. El efecto sobre el FGF23 parece mayor en individuos con mayor reducción de la concentración plasmática de parathormona, calcio y fosfato.

En ratones con IRC, el uso de suplementos con calcio se asocia con mayor concentración de FGF23, pero menor de parathormona, por lo que aún no está claro si el efecto sobre la primera proteína depende en forma directa del calcio o indirectamente de la parathormona. Los menores niveles de calcemia se relacionaron con menor concentración de FGF23, lo que evita la supresión de la secreción de parathormona. La reducción en el FGF23 inducida por el cinacalcet parece relacionarse con menor incidencia de eventos cardiovasculares no asociados con la aterosclerosis, en especial la insuficiencia cardíaca y la muerte súbita, y se estima que el mecanismo involucrado es multifactorial. Se considera que el FGF23 ejercería una acción cardioprotectora directa, con inducción de la hipertrofia de los miocardiocitos y la señalización celular que activa vías fetales de crecimiento, lo que genera mayor HVI, con correlación directa con los niveles plasmáticos de esta proteína, por lo que su inhibición reduce la remodelación y la fibrosis cardíaca, con probable efecto aditivo cuando se combina con enalapril. Además, el cinacalcet parece reducir la calcificación cardíaca y arterial, lo que mejora la rigidez arterial y la poscarga cardíaca, que contribuyen con la HVI, en tanto que la activación del receptor sensor del calcio por parte de este fármaco podría ejercer un efecto directo sobre la HVI y la calcificación del músculo liso arterial, posiblemente por la presencia de mayor concentración intracelular de calcio e inducción de las vías de calcineurina y de factor nuclear de linfocitos T activados, relacionadas con arritmias e HVI. Los niveles altos de FGF23 también se correlacionaron con disfunción endotelial.

Algunas de las fortalezas del presente estudio fueron el número considerable de individuos incluidos, la diversidad de la población evaluada, el amplio espectro de gravedad del hiperparatiroidismo, la evaluación clínica detallada, el ajuste de resultados por variables basales (demográficas, clínicas y de laboratorio), el

rición de arritmias). El FGF23 es estimulado por los altos niveles plasmáticos de fosfato, parathormona, calcio y calcitriol, y se ha comprobado que el uso del calcimimético cinacalcet se asocia con menor concentración de FGF23 en pacientes en diálisis. El objetivo del presente estudio fue evaluar este fenómeno y si esto se relaciona con menor mortalidad y riesgo de eventos cardiovasculares.

Métodos

En el presente estudio se incluyeron 3883 pacientes con hiperparatiroidismo secundario (concentración de parathormona intacta ≥ 300 pg/ml), en hemodiálisis, que recibieron cinacalcet o placebo además del tratamiento estándar con calcitriol o análogos de la vitamina D y quelantes del fósforo. Se evaluó el riesgo combinado de muerte y de eventos cardiovasculares graves (infarto de miocardio, internación por angina inestable, insuficiencia cardíaca o eventos vasculares periféricos). Se determinaron las concentraciones de FGF23 y otros marcadores bioquímicos, como parathormona, calcio y fosfato, mediante métodos estandarizados, a intervalos regulares.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de *log-rank*, de regresión de riesgos proporcionales y de regresión multivariada de Cox, la prueba de Wilcoxon, los coeficientes de correlación de Pearson y la prueba de *chi* cuadrado. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$. Se evaluó el efecto de la variación en el FGF23 entre el inicio del estudio y la semana 20 en distintas variables, con identificación de los factores de confusión en el análisis univariado; los resultados se ajustaron por la concentración basal de esta proteína, el sexo, la etnia, el acceso vascular, el tabaquismo y las covariables presentes en la semana 20: edad, presión arterial, método de diálisis, antecedentes clínicos, dosis equivalentes de paricalcitol, índice de masa corporal y porcentaje de reducción del FGF23.

Resultados

De los 3883 pacientes aleatorizados, 2985 tenían determinaciones basales de FGF23 y 2602, determinaciones al inicio del estudio y a las 20 semanas. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las características basales. Se observó una correlación positiva entre la mayor concentración basal de FGF23 y el mayor riesgo de muerte o eventos cardiovasculares graves. Los mayores niveles basales de esta proteína se relacionaron con la mortalidad o con eventos cardiovasculares graves,

relativo del punto final combinado primario, mortalidad cardiovascular, la muerte súbita cardíaca, la insuficiencia cardíaca y del punto final combinado terciario de enfermedad cardiovascular (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca e internación por angina inestable). El tiempo de seguimiento fue de 4.2 (entre 1.0 y 5.0) y 3.9 (entre 1.0 y 4.6) años, con respecto al inicio del estudio y las 20 semanas, respectivamente. No se detectó una asociación significativa entre la reducción de FGF23 y la mortalidad por cualquier causa, como tampoco con los resultados relacionados con la aterosclerosis (infarto de miocardio, angina inestable, enfermedad vascular periférica y accidente cerebrovascular), fracturas y necesidad de paratiroidectomía. Cuando se evaluó un efecto $\geq 50\%$ de la reducción en los niveles de FGF23, los resultados fueron similares, con efecto más pronunciado sobre el riesgo de insuficiencia cardíaca. En los sujetos que recibieron placebo, la reducción $\geq 30\%$ en FGF23 no se relacionó con menor riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con los pacientes con una reducción $< 30\%$.

Se realizó un análisis exploratorio en el que los pacientes fueron divididos según los niveles superiores, inferiores o adecuados a los niveles ideales plasmáticos de parathormona, calcio o fosfato; este fenómeno se correlacionó con el porcentaje de cambio en la concentración de FGF23. Se detectó una asociación entre los valores menores de los ideales en los tres parámetros de medición del metabolismo mineral y mayor reducción de FGF23 en los pacientes tratados con cinacalcet.

Discusión y conclusiones

El cinacalcet reduce la concentración plasmática de parathormona y de calcio; en el presente estudio se observó, además, que su uso se asocia con menores niveles de FGF23, lo que se correlacionó con menor riesgo de mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares graves, como insuficiencia cardíaca y muerte súbita. Este hallazgo fue independiente de los factores demográficos y las comorbilidades, de la reducción de la concentración plasmática de parathormona, calcio o fosfato y de la dosis acumulativa de esteroides de vitamina D, si bien no fue posible confirmar que el efecto dependa directamente del FGF23 o de algún otro factor indirecto.

El FGF23 está relacionado con la regulación del metabolismo mineral, dado que favorece la fosfatúria, reduce la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D e inhibe la secreción de parathormona, mientras que los niveles altos de estas hormonas favorecen

control riguroso de la determinación de FGF23 y la adjudicación independiente de los resultados evaluados.

Como limitaciones, los investigadores señalan que no fue posible medir la concentración de FGF23 basal y a las 20 semanas en todos los participantes, además, sólo se determinaron los niveles de esta proteína hasta las 20 semanas, a pesar de que se detectaron eventos cardiovasculares incluso 5 años luego del inicio del estudio y se decidió no continuar las determinaciones por las altas tasas de abandono del tratamiento luego de las 20 semanas; en el grupo placebo, la reducción $\geq 30\%$ en la concentración de FGF23 se verificó en un número relativamente bajo de participantes y hubo muchas diferencias en las intervenciones que se llevaron a cabo, además del uso de cinacalcet. Además, no fue posible descartar el efecto de la respuesta en personas sanas (la reducción en el FGF23 inducida por el cinacalcet podría reflejar la participación de otros factores relacionados con resultados favorables que no pudieron ser ajustados) y, por el momento, se desconoce la meta ideal de reducción del FGF23.

Los autores concluyen que el presente análisis confirmó la asociación entre la concentración plasmática de FGF23 y la mortalidad cardiovascular y los eventos cardiovasculares en una población amplia y diversa, en hemodiálisis y con hiperparatiroidismo secundario moderado a grave. El tratamiento con cinacalcet, además de la terapia tradicional con quelantes del fósforo y los esteroides de la vitamina D, se asocia con disminución importante de los niveles de FGF23 (en general, $\geq 30\%$ y hasta $\geq 50\%$) en comparación con el uso de placebo; este fenómeno se relacionó con menor riesgo de eventos cardiovasculares graves, insuficiencia cardíaca y muerte súbita.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resic.php/149545	

Efectos del Cinacalcet en Pacientes Hemodializados con Hiperparatiroidismo Secundario

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Cinacalcet Improves Endothelial Dysfunction and Cardiac Hypertrophy in Patients on Hemodialysis with Secondary Hyperparathyroidism

de

Choi S, Lim J, Park C y colaboradores

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Nephron Clinical Practice

122(1-2):1-8, 2012

En los sujetos con insuficiencia renal crónica, hemodializados y con hiperparatiroidismo secundario, el tratamiento con cinacalcet (sin vitamina D) mejora la función endotelial, la disfunción diastólica y la hipertrofia cardíaca, mediante la disminución del estrés oxidativo y el aumento de la síntesis de óxido nítrico.

Introducción

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) tienen mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular. En los sujetos con enfermedad renal en estadio terminal (ERCT), los eventos cardiovasculares son causa del 60% al 70% de todos los decesos, un porcentaje 10 a 20 veces más alto que el correspondiente a los sujetos de la población general, comparables en edad y sexo. El estado de inflamación crónica, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, la anemia, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y los trastornos del metabolismo mineral, como la hiperfosfatemia y el hiperparatiroidismo secundario (HPS), con niveles altos, y en forma sostenida, de parathormona (PTH), son algunos de los trastornos presentes en los pacientes con ERC.

Las anomalías en la homeostasis mineral y ósea son factores de riesgo críticos de complicaciones cardiovasculares; la calcificación vascular es común en los sujetos con ERC y se asocia con morbilidad y mortalidad aumentadas. Si bien los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en la calcificación vascular todavía

El estudio abarcó una fase inicial de 16 semanas sin tratamiento, durante las cuales se realizaron las determinaciones bioquímicas basales, la fase de terapia con cinacalcet de 20 semanas, con ajuste de la dosis en función de los niveles séricos de la PTHi y el calcio y un período final de observación de otras 20 semanas. Los parámetros bioquímicos y clínicos se determinaron nuevamente al final de cada una de las etapas. Los quelantes de fósforo se administraron en las dosis recomendadas.

En las muestras de sangre se valoraron los niveles séricos de albúmina, calcio, fósforo, 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), colesterol total y colesterol asociado con lipoproteínas de alta y baja densidad, PTHi, hemoglobina y proteína C-reactiva ultrasensible (PCRus) y el hematocrito.

En cada una de las fases del estudio se efectuó ultrasonido para la valoración de la DMF en la arteria braquial derecha e izquierda del brazo dominante; simultáneamente se valoró el CAVI.

Los estudios ecocardiográficos se realizaron según las recomendaciones de la *American Society of Echocardiography*;

disminuyó a 7.4 ± 2.4 durante la administración de cinacalcet ($p < 0.01$) y aumentó nuevamente a 8.8 ± 2.7 en el período final libre de tratamiento ($p < 0.01$).

Para la mayoría de los parámetros ecocardiográficos no se comprobaron diferencias significativas entre los distintos momentos de valoración. Se verificó una mejoría significativa de la disfunción diastólica (cociente E/e' de 15.5 ± 6.4 antes del tratamiento, en comparación con 13.6 ± 6.0 durante la terapia; $p < 0.05$). Asimismo, se observaron reducciones importantes en el IMVi (162.8 ± 76.9 g/m², respecto de 138.9 ± 44.6 g/m²; $p = 0.048$). Los valores, sin embargo, volvieron a los basales, una vez que se interrumpió el tratamiento con cinacalcet.

Se constató un aumento significativo de los niveles de NOx durante el tratamiento con cinacalcet (43.5 ± 45.4 μmol/ml antes del tratamiento y 87.8 ± 53.9 μmol/ml durante la terapia; $p < 0.05$). Los niveles de NOx disminuyeron luego del tratamiento; la diferencia entre los niveles previos a la terapia y posteriores a ésta no fue significativa ($p = 0.33$). El cinacalcet se asoció con reducciones sustanciales de los niveles séricos de isoprostano F2 (0.84 ng/ml en promedio antes del tratamiento, en comparación con 0.33 ng/ml en promedio luego de la terapia; $p < 0.01$). Asimismo, los niveles de sICAM-1 disminuyeron, de manera considerable, durante la terapia con cinacalcet (226.5 ng/ml antes del tratamiento a 174.9 ng/ml en promedio, durante el tratamiento; $p < 0.05$). Todos los parámetros bioquímicos volvieron a los valores basales una vez terminado el tratamiento con cinacalcet.

Discusión

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con ERC; los trastornos en el metabolismo óseo y mineral se consideran esenciales en la etiopatogenia de la enfermedad cardiovascular en estos pacientes.

La disminución de la función renal se asocia con cambios en los niveles séricos de calcio y fósforo y en el metabolismo de la vitamina D, asociados con HPS.

La rigidez arterial, secundaria a la formación de placas ateroscleróticas y a la calcificación, motiva aumentos de la presión arterial sistólica, la velocidad de la onda de pulso y el CAVI, y disminuciones de la presión arterial diastólica y la DMF arterial. La rigidez arterial también induce hipertrofia del ventrículo izquierdo y agrava la isquemia del miocardio. La DMF es una

no se conocen con exactitud, los niveles séricos altos de calcio y fósforo tendrían un papel decisivo en este sentido.

En los pacientes con HPS, el tratamiento con cinacalcet disminuye la concentración de PTH y mejora la homeostasis del calcio y del fósforo, un efecto que no se logra con la terapia con calcitriol o los derivados de la vitamina D activa. Dos estudios demostraron que en los enfermos con ERECT en hemodiálisis (HD), el tratamiento combinado con cinacalcet y dosis bajas de vitamina D atenúa las calcificaciones cardíacas y vasculares y prolonga la supervivencia. En cambio, no se han determinado los efectos de la terapia aislada con cinacalcet sobre el estrés oxidativo y la función endotelial en el sistema cardiovascular, en pacientes con HPS en HD.

La disfunción endotelial tiene un papel decisivo en la fisiopatología de la aterosclerosis, la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca. El ultrasonido de alta frecuencia de la arteria braquial se utiliza para valorar la dilatación mediada por el flujo (DMF), dependiente del endotelio, asociada con la liberación de óxido nítrico (NO). El índice vascular cardio-tobillo (*cardio-ankle vascular index* [CAVI]) es un marcador de la rigidez de la aorta, independiente de la presión arterial. Este índice representa un factor predictivo de eventos cardiovasculares; el aumento del CAVI se vincula con la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.

En el presente trabajo, los autores analizaron los efectos del cinacalcet sobre el sistema cardiovascular, mediante la determinación de marcadores de estrés oxidativo y de la función del endotelio, en pacientes con HPS en HD.

Pacientes y métodos

La investigación tuvo un diseño prospectivo, abierto, cruzado y controlado; se llevó a cabo en un único centro. Fueron evaluados 12 pacientes de más de 18 años, con niveles séricos de PTH intacta (PTHi) > 300 pg/ml, en dos mediciones consecutivas. Los enfermos estaban en HD desde 3 meses o más antes del estudio.

Los participantes fueron tratados con cinacalcet, en dosis de 25 a 100 mg/día, pero no recibieron esteroides de la vitamina D, al menos, durante el año previo a la investigación. Se excluyeron los enfermos que habían sido tratados con cinacalcet o bifosfonatos y los pacientes con trastornos convulsivos, infecciones activas, tumores malignos o hemorragia gastrointestinal, entre otros criterios de exclusión.

la masa del ventrículo izquierdo se calculó con la fórmula de Penn, a partir del diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole, el espesor de la pared posterior del ventrículo izquierdo y el espesor del tabique interventricular. Para las comparaciones entre los enfermos se utilizó el índice de masa del ventrículo izquierdo (IMVi), según la talla, con el objetivo de minimizar la posible distorsión asociada con la expansión del volumen extracelular.

Los autores recuerdan que los nitratos son el principal producto final de la oxidación del NO; los niveles séricos son hasta 1000 veces más altos en comparación con los de los nitritos. Por ello, y como marcador de la producción de NO, se determinó la producción acumulada de ambos aniones (NOx). Como indicador del daño oxidativo del ADN y la peroxidación de lípidos se determinaron los niveles de 8-epi-prostaglandina F2-alfa (8-epi-PGF2alfa), en tanto que la disfunción endotelial se conoció a partir de los niveles de la molécula de adhesión intercelular 1 soluble (*soluble intercellular adhesion molecule-1* [sICAM]).

Las comparaciones en los parámetros bioquímicos en distintos momentos de valoración realizaron con la prueba de rangos con signos de Wilcoxon (*Wilcoxon signed ranks test*); los valores de $p \leq 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Los pacientes tenían entre 30 y 85 años; el 42% era de sexo femenino y el 25% tenía diabetes. El tratamiento con diálisis tenía una duración de 2 a 17 años. El cinacalcet, administrado durante 20 semanas, se asoció con reducciones significativas de los niveles séricos de PTHi ($p = 0.001$), calcio ($p < 0.01$) y fósforo ($p < 0.01$) y del producto de calcio x fósforo ($p < 0.05$), en comparación con los valores obtenidos antes del tratamiento. No se observaron diferencias importantes en las restantes variables bioquímicas entre el período previo al tratamiento y el posterior a éste.

Los niveles séricos de 25(OH)D durante el tratamiento disminuyeron de manera no significativa, en comparación con los valores registrados antes de la terapia, pero aumentaron significativamente en el período posterior a ésta ($p < 0.01$).

La DMF de la arteria braquial mejoró considerablemente de $8.8\% \pm 0.9\%$ a $12.8\% \pm 0.6\%$ después de 20 semanas de terapia con cinacalcet; los valores, no obstante, volvieron a los basales al final del período posterior a la terapia ($p < 0.001$). El CAVI promedio antes del tratamiento fue de 8.5 ± 2.3 ,

función dependiente del endotelio, que produce la liberación de NO y vasodilatación, y sirve como índice de la función vasomotora.

En un estudio previo, el tratamiento con cinacalcet y dosis bajas de vitamina D redujo la calcificación cardiovascular en los pacientes con ERECT, en HD. En cambio, los efectos del tratamiento exclusivo con cinacalcet sobre las funciones cardíaca y endotelial, hasta ahora no han sido evaluados en los enfermos con ERC en HD. El presente trabajo demuestra que la monoterapia con cinacalcet mejora la DMF, el CAVI, la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y la hipertrofia del ventrículo izquierdo, probablemente como consecuencia de la mayor concentración de NOx y los niveles reducidos de isoprostano F2-alfa y sICAM, indicadores de la reducción del estrés oxidativo y de la disfunción del endotelio.

En conclusión, los resultados del presente estudio indican que el clorhidrato de cinacalcet, administrado sin vitamina D, atenúa la disfunción endotelial, la disfunción diastólica y la hipertrofia cardíaca mediante la reducción del estrés oxidativo y el aumento de la producción de NO, en los enfermos en HD con HPS. Sin embargo, se requieren estudios a largo plazo, aleatorizados y controlados para confirmar estos beneficios sobre la función cardiovascular.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resiic.php/149819	



**Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)**

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
comunicaciones@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorio Raffo. Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, Marzo de 2016. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.

