



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN NEFROLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

**EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DEL CLORHIDRATO DE
SEVELAMER EN EL METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO
EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA ESTADIO 5D**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Nefrología

Louis Antonio Martínez Aguilar

Tutor: Pablo Amair Miani

Caracas, septiembre 2014

Dedicatoria

El presente trabajo de grado es un esfuerzo en el cual, directa o indirectamente, participaron muchas personas leyendo, opinando, corrigiendo, teniéndome paciencia, dándome ánimo, acompañándome en los momentos de crisis y en los momentos de felicidad. Resulta imposible mencionarlas a todas, quiero expresarles mi especial agradecimiento, traducido en las personas que a continuación menciono:

A mi Tutor el Dr. Pablo Amair, por su paciencia y apoyo incondicional en todo momento en la ejecución de este trabajo.

Al Licdo. Rafael Martínez García y la Licda. Rosemary Ramos por sus oportunas intervenciones en la construcción de este trabajo.

A mis Profesores del Post Grado especialmente al Dr. Douglas Urbina y Dr. Atahualpa Pinto, todos con su diversidad de conocimientos y temperamentos me enseñaron a amar la especialidad de Nefrología.

A mi madre, familia y amigos, con sus palabras de aliento, me acompañaron en esta aventura que significó la Especialización; de forma incondicional, entendieron mis ausencias y mis malos momentos.

A todos, por siempre.... GRACIAS!

Louis Martínez

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
METODOS	22
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	32
RECOMENDACIONES	33
AGRADECIMIENTO	34
REFERENCIAS	35
ANEXOS	45

EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS DEL CLORHIDRATO DE SEVELAMER EN EL METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIO 5D

Louis Antonio Martínez Aguilar, C.I. 8.359.097. Sexo: Masculino. E- mail: lammun1801@gmail.com Telf: 0416-6830352/0282-4243538. Dirección: Av. Miranda Edif. Vaniven, Piso 1 Apto. 3 Anaco Edo. Anzoátegui. Curso de Especialización en Nefrología;

Tutor: **Pablo Amair Miani**, C.I. 2.997.413. Sexo: Masculino. E-mail: p_amair@yahoo.com Telf: 0414-2498173/0212-9773924. Dirección: Av. Principal de Cumbres de Curumo, Edif. Araucaria, Apto. 1 B Caracas Dto. Capital. Especialista en Nefrología

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los efectos del clorhidrato de sevelamer en el metabolismo mineral y óseo en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5D en hemodiálisis. Para ello se caracterizó el tratamiento con clorhidrato de sevelamer, las características clínicas de los pacientes, para luego determinar aspectos del metabolismo mineral y óseo de éstos, se identificó la presencia de calcificaciones vasculares, valvulares, y la aparición de fracturas óseas espontáneas. También se distinguió la enfermedad de base de la enfermedad renal crónica y el registro de la existencia de enfermedad ósea y/o enfermedad cardiovascular preexistente, y la ausencia de coadministración de suplementos de calcio y/o análogos de la vitamina D, en los pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer. **Método:** El estudio fue descriptivo, retrospectivo, analítico de corte transversal. La muestra fue de 51 pacientes; para la tabulación de los datos se utilizó el Programa Excel®. **Resultados:** El sexo masculino fue el predominante en las alteraciones del metabolismo mineral y óseo. La media de edad fue 62 años $\pm$ DE 14,3; la enfermedad de base que con mayor frecuencia se encontró fue la diabetes mellitus, seguida de hipertensión arterial. Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), entre los promedios inicial y final del tratamiento, para fósforo ($p < 0,02$) y calcio por fósforo ($p < 0,03$). **Conclusiones:** El clorhidrato de sevelamer disminuyó los niveles de fósforo sin incrementar los de calcio en los pacientes hemodializados estudiados.

Palabras claves: enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5, hemodiálisis metabolismo mineral y óseo, clorhidrato de sevelamer.

EVALUATION OF THE EFFECTS OF SEVELAMER HYDROCHLORIDE IN MINERAL AND BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5D

Louis Antonio Martínez Aguilar, C.I. 8.359.097. Sexo: Masculino. E- mail: lammun1801@gmail.com Telf: 0416-6830352/0282-4243538. Dirección: Av. Miranda Edif. Vaniven, Piso 1 Apto. 3 Anaco Edo. Anzoátegui. Curso de Especialización en Nefrología;

Tutor: **Pablo Amair Miani**, C.I. 2.997.413. Sexo: Masculino. E-mail: p_amair@yahoo.com Telf: 0414-2498173/0212-9773924. Dirección: Av. Principal de Cumbres de Curumo, Edif. Araucaria, Apto. 1 B Caracas Dto. Capital. Especialista en Nefrología

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effects of sevelamer hydrochloride on bone and mineral metabolism in patients with chronic kidney disease stage 5D on hemodialysis. This treatment was characterized with sevelamer hydrochloride, clinical characteristics of the patients, and then determine aspects of mineral and bone metabolism of these, the presence of vascular calcifications, valve was identified, and the appearance of spontaneous bone fractures. The underlying disease of chronic renal disease and recording presence of bone disease and / or pre-existing cardiovascular disease, and the absence of co-administration of calcium and / or vitamin D analogs are also distinguished in patients treated sevelamer hydrochloride. **Method:** The study was descriptive, retrospective, cross-sectional analytical. The sample consisted of 51 patients; for tabulation of data on Excel ® program was used. **Results:** Males were predominant alterations in bone and mineral metabolism. The mean age was 62 years + of 14.3; the underlying disease most frequently found was diabetes mellitus, followed by hypertension. Statistically significant differences ($p < 0.05$) were observed between the initial and final mean treatment for phosphorus ($p < 0.02$) and calcium phosphate ($p < 0.03$). **Conclusions:** sevelamer hydrochloride decreased phosphorus levels without increasing calcium in hemodialysis patients studied.

Keywords: Chronic kidney disease (CKD) stage 5, and bone mineral metabolism hemodialysis, sevelamer hydrochloride.

Introducción

Actualmente, la enfermedad renal crónica (ERC) es considerada una pandemia a nivel mundial por su incremento progresivo, exponencial y los altos costos que se derivan de su atención son motivos de preocupación en los sistemas de salud pública y en Venezuela esta realidad no es diferente, un número importante de pacientes se encuentra afectado por este problema.

Desde que fue descrito el primer caso de ERC, hasta nuestros días, se ha ampliado mucho el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes en esta patología. Se ha propuesto y aplicado una gran variedad de alternativas terapéuticas dirigidas a controlarlos, sin que al momento se haya podido evitar la progresión de esta enfermedad.

Cuando la ERC progresa hasta llevar la tasa de filtración glomerular a 15 cc/min o menos significa que se encuentra en el estadio 5, y se comprometen seriamente las funciones de los riñones en el control del equilibrio hidroelectrolítico, ácido básico, la excreción de productos nitrogenados, así como la producción de hormonas como la eritropoyetina, del metabolismo del calcio y del fósforo, y en esta etapa reciben tratamiento sustitutivo de la función renal, para lo cual existen 3 modalidades, tratando en este estudio los pacientes en hemodiálisis crónica.

La alteración del metabolismo mineral y óseo constituye un desorden sistémico consecuencia de la ERC, caracterizado por la presencia de una o de la combinación de anormalidades de la hormona paratiroidea (PTH), calcio y fósforo, especialmente hiperfosfatemia, la cual esta asociada a la aparición de calcificaciones extraesqueléticas (vasculares y valvulares) y la aparición de lesiones óseas incluyendo fracturas espontáneas y por tanto al incremento de la morbi mortalidad en el grupo de pacientes en hemodiálisis.

El clorhidrato de sevelamer es un polímero no absorbible que actúa a nivel intestinal como un quelante de fosfato que evita o disminuye la absorción de la carga de fosfato de la dieta y es utilizado en el control de la hiperfosfatemia. Es un

fármaco, libre de calcio y disminuye por tanto las complicaciones que se derivarían de un producto calcio x fósforo elevado. En Venezuela, se ha utilizado este medicamento desde el año 2008, en un amplio número de pacientes pero se han realizado pocos estudios relacionados con este problema.

En esta investigación se evaluaron los efectos del clorhidrato de sevelamer en el metabolismo mineral y óseo en un grupo de 51 pacientes, distribuidos en 3 centros de hemodiálisis ubicados en Caracas, el Tigre y Anaco, para lo cual se evaluaron las historias clínicas durante un periodo de un año, cuyo resultado puede contribuir a la mejor comprensión de este problema en nuestro país y a la elaboración de estrategias para controlarlo.

Planteamiento y delimitación del problema

La pérdida progresiva de la función renal, las enfermedades cardiovasculares y la muerte prematura, forman parte de los eventos adversos derivados de la ERC.¹

La incidencia de ERC provocó solamente en los Estados Unidos el gasto de 23 millones de Dólares, equivalentes al 6.6% del presupuesto destinado a la atención de los pacientes en etapas finales de la enfermedad.²

Las alteraciones del metabolismo mineral y óseo son complicaciones frecuentes de la ERC, además de una causa importante de morbilidad y de disminución de la calidad de vida. Cada vez, hay mas evidencias de que estas alteraciones del metabolismo mineral y óseo están asociadas con un riesgo elevado de calcificación extraesquelética, morbilidad y mortalidad cardiovascular.³

No se conocen con certeza los mecanismos subyacentes de esta interrelación, pero probablemente están relacionados con un efecto sobre la calcificación vascular que produce alteraciones en la estructura y función cardiovascular.^{4, 5}

El deterioro de la tasa de filtración glomerular afecta la depuración renal de la carga de fosfato de la dieta con efectos directos e indirectos en la secreción de la PTH.^{6, 7, 8}

El hiperparatiroidismo secundario se caracteriza por alto recambio óseo, fibrosis exagerada de la médula ósea y anemia refractaria al tratamiento. Recientemente, los datos epidemiológicos han desplazado el enfoque del metabolismo mineral óseo alterado en la ERC a un reconocimiento más amplio de la hiperfosfatemia asociada con una menor calidad de vida, mayor morbilidad, hospitalización, mortalidad y aumento de los costos de atención.^{9, 10, 11}

La enfermedad cardiovascular representa más de la mitad de las muertes en los pacientes en diálisis² y el desarrollo de calcificación vascular en la capa media de las arterias se cree haya contribuido de manera importante en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.^{12, 13}

Más recientemente, se ha observado un incremento de las calcificaciones extraesqueléticas (vasculares y valvulares) que son resultado del metabolismo mineral y óseo alterado de la ERC y de las terapias usadas para corregir esas anormalidades.¹⁴

La osteodistrofia renal, es el término tradicionalmente utilizado para describir las alteraciones de la morfología ósea que se desarrollan en presencia de la ERC.^{15, 16, 17}

Debido a que las anormalidades en el metabolismo mineral implica un nuevo paradigma al incorporar a las enfermedades óseas, la calcificación vascular y de los tejidos blandos que tienen efectos sobre las fracturas, los eventos cardiovasculares y la mortalidad, se ha planteado un concepto unificador, el de alteración mineral ósea en enfermedad renal crónica (AMO-ERC), que en Latinoamérica se esta adoptando el termino de trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC). Esta condición es el blanco de muchas intervenciones, incluyendo quelantes de fósforo, análogos de la vitamina D y calcimiméticos, con el propósito de suprimir el desarrollo o progresión del desorden mineral y óseo de la ERC.^{18, 19}

En Venezuela, existe una población significativa de pacientes con ERC en situación prediálisis (Estadio 1 al 5) y aquellos que reciben terapia sustitutiva de la

función renal, particularmente hemodiálisis (Estadio 5D), en las cuales respectivamente se han descrito alteraciones de metabolismo mineral y óseo, especialmente hiperfosfatemia en el 38% de los casos y elevación de la PTH en el 95.45% de los pacientes en un estudio realizado en el Estado Carabobo ²⁰, y en el 82% de los pacientes que se encontraban en hemodiálisis en un estudio realizado en el Estado Zulia ²¹ e inclusive se han descrito calcificaciones vasculares en el 56% de los pacientes evaluados en Ciudad Bolívar. ²²

La Unidad de Hemodiálisis del Grupo Médico de Especialidades, la Unidad de Hemodiálisis Lervis Hernández de la Clínica Municipal Dr. Narciso Velásquez y la Unidad de Hemodiálisis del Hospital de Clínicas Caracas, se encuentran ubicadas en las ciudades de El Tigre, Anaco y Caracas respectivamente. En estas se evaluaron los efectos del clorhidrato de sevelamer, como quelante de fósforo en el control de la hiperfosfatemia; y cual fue el beneficio en el TMO-ERC estadio 5D durante un año, entre 2008 y 2009, periodo en el cual se inició la administración de clorhidrato de sevelamer en Venezuela, y se consideró necesario determinar cuales aspectos de orden clínico fueron tomados en cuenta en el espectro con el que actualmente se maneja el TMO-ERC, porque en nuestro país existe poca información al respecto. Por lo antes expuesto surgió la siguiente interrogante: ¿cual es la evaluación de los efectos del clorhidrato de sevelamer en el metabolismo mineral y óseo en los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 D?

Justificación e importancia

El clorhidrato de sevelamer, es un polímero quelante de fosfato que fue concebido para limitar la absorción de la carga de fosfato de la dieta a nivel intestinal y reducir la hiperfosfatemia, para de esta manera reducir uno de los factores de riesgo relacionados con la aparición de anormalidades metabólicas, cardiovasculares y óseas, complicaciones que pueden afectar notablemente la calidad de vida y la sobrevida de los pacientes en hemodiálisis.

El desarrollo de este estudio, al menos teóricamente, beneficiaría a la población de pacientes afectados por la hiperfosfatemia debido a que las medidas de

restricción dietéticas son muchas veces insuficientes para su control, y será de gran ayuda en aquellos pacientes con calcio normal o elevado, o en pacientes donde exista evidencia de calcificaciones vasculares, donde el control de la hiperfosfatemia debe ser con un quelante de fósforo libre de calcio, a fin de evitar el incremento del producto calcio x fósforo y por tanto el incremento del riesgo de trastornos del metabolismo mineral y óseo.

Así mismo, ampliará la base de conocimientos que sobre este aspecto se tiene en Venezuela, aportando elementos teóricos dado que el clorhidrato de sevelamer es un producto de reciente introducción en nuestro país, y nos permitirá conocer la respuesta idiosincrásica de nuestros pacientes, así como la dimensión y el alcance de la afectación clínica y metabólica, elementos que agregarán nuevos detalles a los conceptos manejados hasta ahora por los especialistas encargados de estos enfermos, además de ser un estudio multicéntrico en el que se involucran 3 centros de diálisis, por lo que se profundizará el aporte institucional en el país, debido a que hasta ahora se han realizado muy pocas investigaciones sobre este aspecto, sin tomar en cuenta las características globales de este problema desde el punto de vista clínico.

Antecedentes

La relación entre la enfermedad ósea y la nefropatía crónica se conoce desde hace más de 100 años.^{23, 24, 25}

Es probable que la primera relación entre nefropatía y osteopatía se haya observado en Londres en siglo XIX cuando se señaló que los individuos con enfermedad de Bright terminaban por mostrar raquitismo que mejoraba con el aceite de hígado de peces. Transcurrirían muchos años para descubrir que la vitamina D (colecalciferol), constituía la sustancia activa en dicho aceite, y más años todavía para esclarecer la deficiencia de la vitamina D y conocer su tratamiento. De esta manera es que más tarde fue llamado raquitismo renal, era una forma original de raquitismo que aunque considerado parecido al raquitismo nutricional, por muchos observadores el tratamiento con dosis fisiológicas de vitamina D, no era efectivo.

Mas tarde, algunos investigadores describieron el enorme agrandamiento de las paratiroides que se identificaban en las necropsias de sujetos que fallecían de insuficiencia renal. Para esas fechas, tenían escasa importancia clínica, porque las consecuencias letales de la uremia hacían que se considerara a tal información como “minucias inútiles”.

Esas “minucias” observadas hasta ese momento adquirieron importancia inmediata, una vez que se logró con la diálisis prolongar la vida de los enfermos en fase terminal de nefropatía; sin embargo, el hiperparatiroidismo o la deficiencia de la vitamina D no llamaron la atención de los clínicos hacia el metabolismo del calcio, pero luego comenzó a observarse que lo primeros pacientes dializados, se “volvían de piedra” , porque acumulaban enormes calcificaciones metastásicas y cuando analizaron el problema encontraron una asociación con el incremento del producto calcio x fósforo.²⁶

Posteriormente, se observó que una de las consecuencias ocasionales de la administración de cantidades abundantes de antiácidos era la hipofosfatemia. También, se experimentó con una dieta restringida de fósforo, y el uso de antiácidos con aluminio para inhibir todavía más la absorción de dicho compuesto. Luego, se supo que podían absorberse las sales de magnesio y calcio. Para esa fecha, se decía que el aluminio “no era absorbible”, de manera que se consideró poco posible que este último mineral causara toxicidad. Poco después, se supo que los antiácidos quelantes de fósforo y las dietas con poco fósforo hacían que desaparecieran los depósitos anormales de calcio (calcificaciones metastásicas).²⁷

A mediados del decenio de 1960, los enfermos sometidos a diálisis comenzaron a mostrar signos de hiperparatiroidismo, en particular dolor en los huesos, lesiones quísticas de huesos, remoción subperióstica en las imágenes radiográficas e hipercalcemia y se calificó de “secundaria” a dicha forma de hiperparatiroidismo.²⁸

Los intentos de evitar tal situación se dirigieron a la hipocalcemia, e incluyeron la ingestión de calcio suplementario y dosis alta de vitamina D. Se necesitaban

grandes dosis de vitamina D para corregir la hipocalcemia y por ello se pensó que los pacientes eran resistentes a la vitamina. Nadie sabía por supuesto, que la forma de vitamina D que utilizaba era precursora y que necesitaba ser activada por parte del hígado y los riñones. La explicación de que se necesitaban grandes dosis, fue que el precursor (y su metabolito elaborado por el hígado) eran débilmente activos (es decir, se unían en poca cantidad a los receptores de vitamina D y los activaban), luego cuando surgía la toxicidad (Hipercalcemia), persistía durante varios meses a causa de la vida media prolongada de los precursores de la vitamina D. Ante los peligros de la administración de la vitamina D, los clínicos buscaron mejores formas de corregir la hipocalcemia y al final pensaron que la solución era un alto nivel de calcio en el líquido de diálisis convencional. En ese período las concentraciones utilizadas era de 3.0 a 3.50 mEq/L, cifra que indefectiblemente originó transferencia importante de calcio al paciente. Los estudios muy tempranos del metabolismo de PTH corroboraron que este nivel alto de calcio en el dializado suprimía la producción de PTH pero con un riesgo considerable de hipercalcemia, cuando el paciente recibía quelantes de fósforo a base de calcio.¹⁴ La imposibilidad en controlar el hiperparatiroidismo con esas medidas, ameritó extirpar las paratiroides. Los informes iniciales a menudo describieron la paratiroidectomía total.²⁹

Mas adelante se utilizó la extirpación subtotal y después la variante de transplantar el tejido restante en el brazo.³⁰ Actualmente la paratiroidectomía total puede considerarse cuando el hiperparatiroidismo es severo y refractario al tratamiento médico, luego de un esquema a base de calcitriol; de un análogo de la vitamina D o Cinacalcet, la falta de reimplante inmediato puede estar contraindicado en pacientes que se encuentran en lista de espera para un trasplante renal.¹⁴

La insensibilidad de los enfermos del riñón a la acción de la vitamina D, fue un hecho que estimuló a los investigadores a estudiar mejor el metabolismo de dicha sustancia.^{31, 32, 33} Pronto se supo que el hígado y los riñones intervenían en tal situación y que los riñones producían el metabolito activo final $1.25\text{ (OH)}_2\text{ D}_3$ (calcitriol), estudios ulteriores indicaron que la PTH es la hormona activa que estimula la producción de calcitriol y que también la síntesis podía ser inducida por la

hiperfosfatemia y la hipocalcemia.^{34, 35} Por último, se demostró que calcitriol participaba con el calcio en la inhibición retroalimentaria de la PTH.^{36, 37}

La vitamina D es un factor muy importante en la curación de la osteomalacia de individuos sin insuficiencia renal, razón por la cual se utilizó también calcitriol en los individuos dializados que tenían osteomalacia; esta terapéutica fue ineficaz y de nuevo se señaló que los urémicos tenían “resistencia a la vitamina D”. Solo en esta ocasión los investigadores se refirieron al hecho de que esta forma peculiar de osteomalacia no mejorara con calcitriol. Posteriormente, estudios epidemiológicos indicaron un vínculo entre la osteomalacia con fracturas y la contaminación de la solución de diálisis con aluminio.³⁸

Estudios ulteriores demostraron que el aluminio ingerido (el quelante primario de fósforo) también se absorbía y se acumulaba en hueso y que la combinación de exposición prolongada y falta de excreción por los riñones provocaba una gran carga acumulativa en el organismo, con consecuencias clínicas-neurológicas incluyendo la demencia, enfermedad ósea (osteomalacia) y anemia producto de la intoxicación por aluminio. Por todas estas razones se ha limitado en gran medida el uso de aluminio como quelante de fósforo salvo casos excepcionales y por corto tiempo en pacientes con hiperfosfatemia severa y persistente, prefiriéndose ahora a las sales de calcio y los nuevos quelantes no cálcicos.²⁷

Hasta fechas muy recientes, se denominó osteodistrofia renal a un conjunto de anormalidades metabólicas y óseas con calcificaciones extraesqueléticas, que ocurrían luego del hiperparatiroidismo secundario observado en la ERC, por lo que en Madrid, España, se llevó a cabo la conferencia de controversias KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), organización independiente que está dirigida por un consejo internacional de directores, que tiene la misión de “mejorar la atención y la evolución de los pacientes con nefropatías en todo el mundo promoviendo la coordinación, colaboración e integración de iniciativas para desarrollar e implementar directrices para la práctica clínica”, allí se trató el tema de la definición, evaluación y clasificación de la osteodistrofia renal. Uno de los objetivos específicos de esta conferencia fue: desarrollar una definición y un sistema de clasificación clínicamente

relevantes y de fácil aplicación para el conjunto de alteraciones que hasta el momento se conocían con el nombre de “osteodistrofia renal”. Los participantes de la conferencia llegaron a un acuerdo en la cual señalaron, que la definición tradicional de osteodistrofia no reflejaba la totalidad de los síntomas asociados a las alteraciones minerales y óseas asociadas a la ERC, en cuyos pacientes existe una asociación entre las alteraciones minerales y óseas, incidencia y gravedad de las calcificaciones vasculares (CV) y la morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular y se decidió denominarlo AMO-ERC.³⁹

Recientemente, se ha planteado la relevancia del papel emergente del fósforo en la CV, a través de múltiples mecanismos iniciadores o promotores en la conversión osteocondrogénica de las células del músculo liso vascular (CMLV) mediante un co-transportador fósforo/sodio (Na/P) dependiente, el cual ejerce una regulación al alza por el estado de la enfermedad y citokinas, incluso cuando los niveles de fosfato séricos se encuentran en el rango normal.⁴⁰

Marco Teórico

La ERC es consecuencia de muchas patologías, las más comunes son la hipertensión arterial, diabetes mellitus, glomerulonefritis y nefrolitiasis; el inicio y progresión de la enfermedad hacia el deterioro está acompañado de la aparición de insuficiencia renal, desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular.⁴¹ La disminución de la función renal produce un deterioro progresivo en la homeostasis de los iones divalentes (calcio y fósforo) y de los niveles circulantes de las hormonas específicamente la PTH; el calcidiol, el calcitriol, y otras vitaminas metabolitos D, el factor de crecimiento de fibroblastos-23 (FGF-23), Klotho y de hormona del crecimiento, que afecta la regulación del recambio óseo, y muchas veces la médula ósea produciendo anemia o acentuándola, así como también se ha identificado la presencia de calcificaciones extraesqueléticas, especialmente a nivel cardiovascular, sobretudo a partir de la fase 3 de la ERC, cuando la tasa de filtración glomerular se encuentra por debajo de los 60 ml/min/1.73 m2.¹⁷

Tradicionalmente se ha denominado a estas alteraciones osteodistrofia renal, pero en septiembre de 2005, se reunió en España un grupo de expertos de la KDIGO, para tratar una serie de controversias relacionadas con este concepto y recomendaron utilizar el termino osteodistrofia renal para definir las alteraciones de la morfología ósea asociadas a la ERC, con el termino AMO-ERC, mas recientemente TMO-ERC en Latinoamérica, para describir un síndrome clínico mas amplio, que se desarrolla en forma de alteraciones sistémicas del metabolismo mineral y óseo, y calcificaciones extraesqueléticas. La definición de TMO-ERC, incorpora anormalidades del calcio, fósforo, PTH y vitamina D, alteraciones en el recambio, mineralización, volumen, crecimiento lineal y resistencia del hueso, con aparición de lesiones óseas que en grado severo derivan en fracturas espontáneas, CV o de otros tejidos; señalando como una salvedad que la enfermedad ósea y la CV, son entidades separadas que no son exclusivas de la población con ERC, ambas son procesos multifactoriales y las alteraciones en el metabolismo mineral secundarias a ERC pueden no ser la etiología primaria de base, por lo que aún no se ha determinado completamente cual es la evidencia que avala el vinculo entre las alteraciones minerales y la CV en la ERC. El diagnóstico de TMO-ERC incluye la detección de calcificación extraósea, vascular y otros tejidos blandos.⁴²

En los seres humanos normales a medida que baja el nivel de calcio sérico, se estimula la secreción de la PTH y tiene efecto en tres órganos diana diferentes (riñón, intestino y hueso). En el riñón aumenta la actividad de la alfa-1-hidroxilasa, y el aumento del calcitriol a nivel intestinal incrementa la absorción del calcio y fósforo. Por otra parte aumenta la reabsorción de calcio en el riñón, disminuye la reabsorción del fósforo y aumenta el recambio óseo Fig. 1. La disminución de la masa renal y la pérdida de su función deriva en una mayor retención de fósforo e hiperfosfatemia y disminución de la síntesis del calcitriol, esto provoca reducción de la absorción intestinal del calcio y todos estos factores conducen a hiperparatiroidismo por hiperplasia paratiroidea, finalmente enfermedad renal ósea Fig. 2, y calcificaciones vasculares.⁴³

El control de la concentración de fósforo sérico es muy importante para evitar la aparición de alteraciones metabólicas severas. Muchas líneas de evidencia indican que la hiperfosfatemia disminuye la expectativa de vida.^{9, 44, 45}

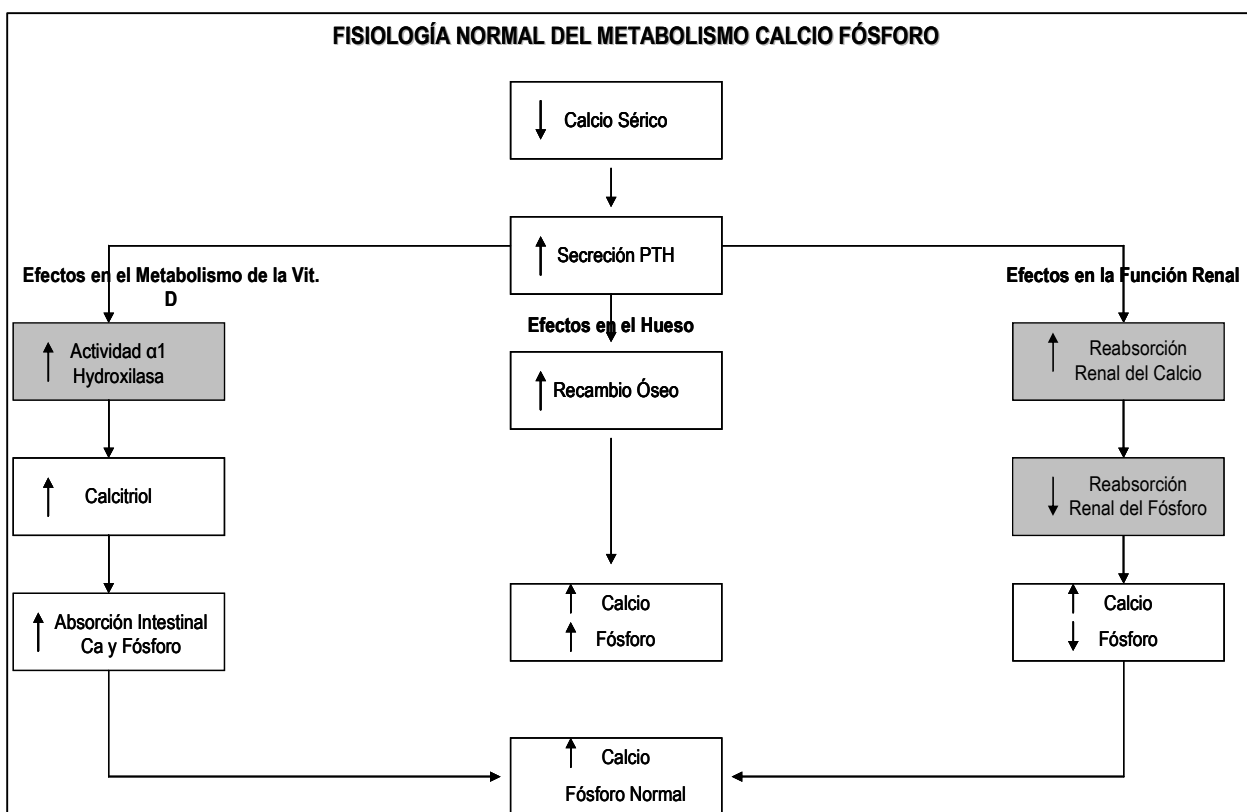


Fig. 1 Modificado de Sharon M. Moe MD⁴³ Los cuadros grises están directamente afectados por la disminución de la función renal.

El conocimiento de los mecanismos que controlan la homeostasis del fósforo ha sido mejorado enormemente durante los últimos años con la identificación de mutaciones severas en los genes que codifican el transporte del fósforo o las proteínas asociadas, por el descubrimiento de una nueva hormona el FGF23 y la proteína multifuncional Klotho (coactivador). La ruptura de la sobreexpresión de los genes que codifican esas proteínas en ratones y la identificación de mutaciones en humanos han hecho énfasis en el rol central del fósforo en la fisiología humana y en la fisiopatología de los trastornos del fósforo en la ERC. El fósforo es filtrado en los glomérulos y es reabsorbido en el túbulo proximal, esta determinado y regulado hormonalmente en sujetos con función renal normal o moderadamente reducida.⁴⁶

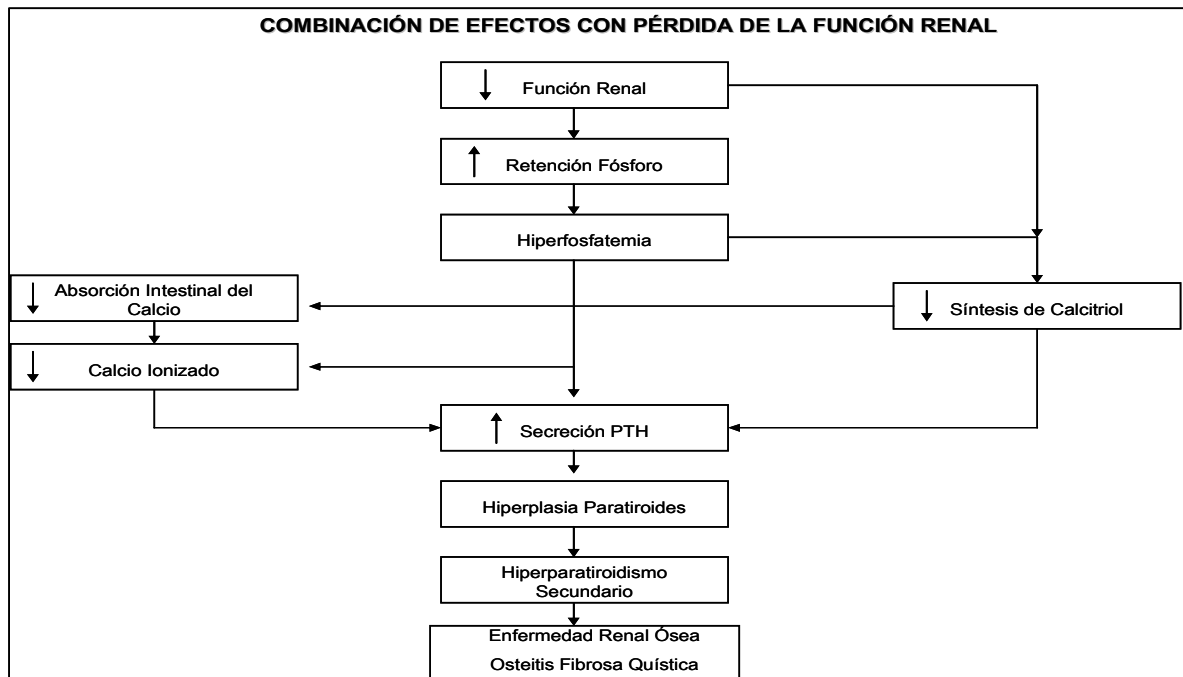


Fig. 2 Modificado de Sharon M. Moe MD ⁴³ Combinación de Efectos con Pérdida de la Función Renal.

En los riñones normales se filtran grandes cantidades de fósforo orgánico, de los cuales más del 90% es reabsorbido por el túbulo renal. Al inicio de la disfunción renal se reduce el fósforo filtrado, disminuye su reabsorción tubular y aumenta la excreción de fósforo en la orina, coincidiendo con la absorción gastrointestinal de calcio y fósforo, con pocos cambio en el fósforo sérico, cuando se acentúa el deterioro este mecanismo homeostático falla resultando en una progresiva hiperfosfatemia. ⁴⁷

La concentración de fósforo del líquido extracelular (LEC) está regulada por una combinación de factores locales y humorales. Los mayores factores humorales son las fosfatoninas, el FGF23 y la PTH. ⁴⁸

Tanto FGF23 y PTH son hormonas fosfáticas y actúan independientemente para inhibir la actividad del co-transportador Na/P, promoviendo la fosfaturia. Los factores locales actúan como un mecanismo a manera de sensor en diferentes tejidos que determinan la actividad de los co-transportadores Na/P. ⁴⁹

La respuesta tisular local al fósforo del LEC ha sido descrita muy bien en el riñón; aun cuando también esto ocurre en el duodeno y las paratiroides.^{50, 51, 52}

Recientemente, se ha demostrado que el intestino detecta el incremento del fósforo en la dieta y rápidamente aumenta la excreción renal del fósforo.⁵⁰ El aumento en el fósforo del LEC deriva en un aumento en FGF23 y de la secreción de PTH. Esos efectos son independientes de cualquier cambio en las concentraciones del calcio sérico o del calcitriol, la cual en si mismo regula tanto PTH como la secreción de FGF23 aun cuando lo hace en direcciones opuestas.^{53, 54, 55}

Un calcio elevado suprime la secreción de PTH y un fósforo elevado estimula la producción de FGF23.^{54, 55, 56} La respuesta a los cambios en la concentración de fósforo implica un sistema sensitivo fósforo sensible cuya naturaleza es un misterio.⁵⁷ FGF23 es predominantemente secretado por los osteocitos y es un factor importante en la regulación de la homeostasis del fósforo.

La carga de fósforo de la dieta provoca un incremento del mRNA del FGF23 óseo y del FGF23 sérico. Este efecto no tiene una respuesta rápida como los de receptores de calcio en la paratiroides en respuesta a la concentración de calcio, pero es más evidente después de periodos de tiempo prolongado. No se conoce cómo las células óseas son sensibles al incremento en el fósforo sérico. El calcitriol, también incrementa la síntesis y secreción ósea de FGF23 y se demostró que fue necesaria la expresión del receptor de vitamina D en los condrocitos para la regulación.^{55, 56, 57}

Un aumento en el fósforo sérico es otro factor que incrementa la secreción de PTH⁵⁴; a su vez, FGF23 actúa en el riñón para producir fosfaturia y un descenso de la síntesis de calcitriol, por lo que potencialmente corrige los niveles elevados de fósforo y de calcitriol. El FGF23 también regula la expresión del gen de la PTH y actúa en el co-receptor Klotho FGF1c en la paratiroides, para causar un descenso en los niveles de RNA mensajero de PTH y la secreción de PTH, mediado por la vía de la proteínacinasasa mitogénica activada.⁵⁸

En la ERC, están aumentados los niveles séricos de PTH y FGF23, indicando una resistencia a los efectos de FGF23 en la paratiroides, cuyo mecanismo queda aun por explicarse.^{59, 60, 61}

La paratiroides responde a cambios en el fósforo sérico, tanto en su nivel de secreción, expresión del gen y proliferación celular, el mecanismo de esos efectos todavía es desconocido.⁶²

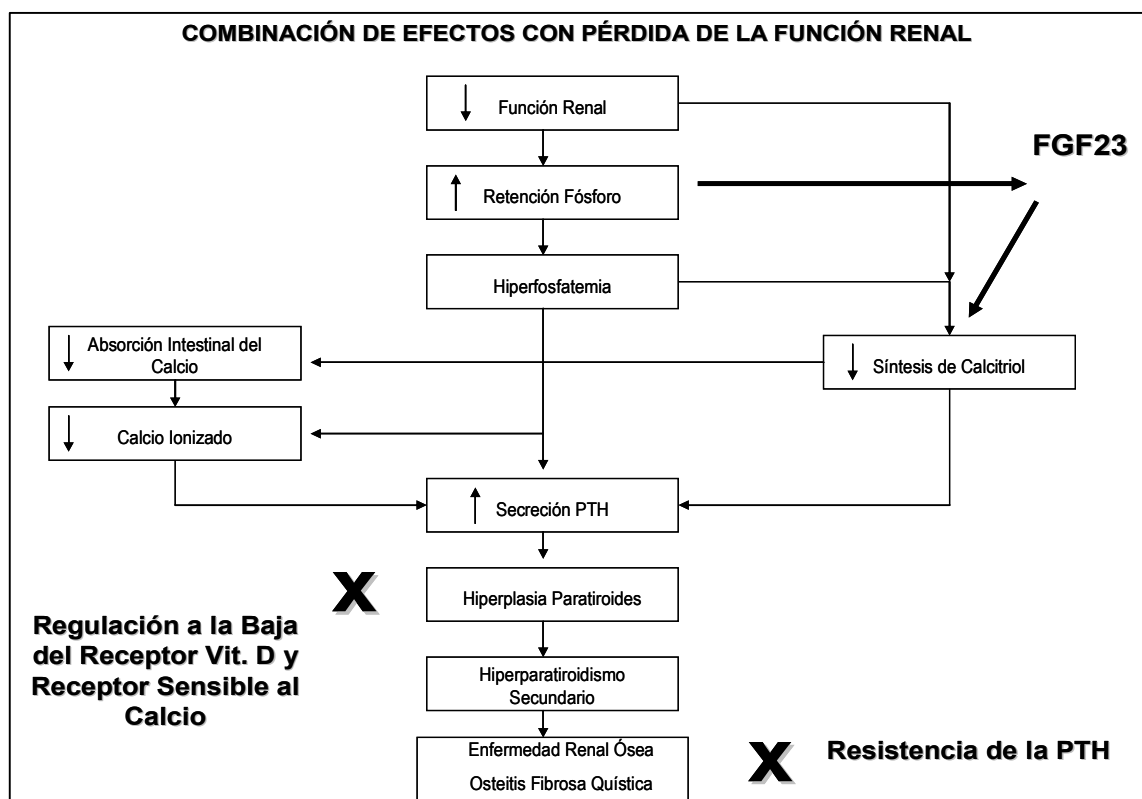


Fig. 3 Modificado de Sharon M. Moe MD ⁴³ Combinación de Efectos con Pérdida de la Función Renal. (Identificación de FGF23, Regulación a la Baja del Receptor de Vit. D y Receptor del Calcio, Resistencia de la PTH)

La hiperfosfatemia está asociada con una mayor mortalidad en los pacientes en diálisis. Existe un rango establecido en los niveles de fósforo de 4 a 5 mg/dL, por encima de eso hay un incremento del riesgo de mortalidad, pero lo realmente importante es la combinación y la constelación de todo lo que acompañe esta anomalía. El riesgo de mortalidad por cualquier causa atribuible a la población, con

ERC Estadío 5D ha sido evaluado y la anormalidad de todo el metabolismo mineral contribuye con una proporción importante, más que la tasa de reducción de la urea y la anemia.¹¹

Cuando evaluaron la razón de riesgo ajustada encontraron que la enfermedad vascular es muy común en los pacientes con estadios 3 y 4 de la ERC, y un paciente tiene más probabilidad de morir con enfermedad cardiovascular que los que están en los estadios finales de la ERC; en general la mortalidad por cualquier causa se incrementa dramáticamente a medida que la TFG disminuye.⁶³

La calcificación vascular es una complicación común en la ERC y se ha demostrado que la extensión del tipo histoanatómico de calcificación vascular son predictores de mortalidad vascular. La contribución de factores de riesgos tradicionales tales como la hipertensión, edad, fumar, diabetes y anormalidades del metabolismo de lípidos no explican completamente la elevada frecuencia de enfermedad cardiovascular indicando que puede estar involucrada otra patogénesis distinta.^{39, 64, 65}

Existen dos tipos de calcificación vascular diferentes ubicada en la íntima vascular asociada con aterosclerosis y comprende depósitos de lípidos, inflamación y necrosis celular.^{66, 67, 68}

El otro tipo es la esclerosis de Monckeberg, donde existe una forma amorfa circunferencial en una o mas láminas elásticas de la capa media conocida también como calcificación de la media arterial, este tipo es más prevalente en pacientes con diabetes y ERC.^{66, 67}

Está planteada la existencia de tres mecanismos por los cuales progresa la calcificación vascular en ERC. Esos mecanismos son: la inducción de la transdiferenciación osteoblástica del músculo liso vascular, la diferenciación osteogénica de potentes progenitores vasculares como los pericitos y la pérdida de inhibidores de la calcificación vascular.⁶⁸

La hiperfosfatemia y un producto calcio por fósforo elevado están asociados con mortalidad cardiovascular en pacientes con ERC.^{69, 70, 71} En los pacientes en diálisis la calcificación vascular está asociada con hipercalcemia, hiperfosfatemia, elevación del producto calcio fósforo, ingesta oral de suplementos de calcio y análogos de la vitamina D.^{65, 72, 73}

El balance general de fósforo es positivo en los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5D y existen diversas estrategias encaminadas a corregir esto, desde la reducción de la ingesta de fosfato en la dieta, la mejoría de la remoción de fosfato con aumento de la frecuencia y duración de la diálisis y la reducción de la absorción intestinal usando quelantes orales de fósforo.¹⁴

El uso de quelantes de fósforo se hace imprescindible particularmente en estadios avanzados de insuficiencia renal y en pacientes en diálisis. Los quelantes de fósforo están diseñados para poder disminuir la absorción de fósforo intestinal. El tipo de quelante de fósforo recomendado dependerá de los niveles de calcio sérico, presencia de calcificaciones vasculares, factores económicos y de tolerancia. La tabla comparativa muestra a los quelantes actualmente disponibles⁶⁸ (Figura 4).

	Aluminio	Calcio	Magnesio	Lantano	Sevelamer
Eficacia	+++	++	++	+++	++
Absorción	Sí	Sí	Sí	Un poco	No
Acumulación	Sí	Sí	No	No	No
Contribución al Ca x P	No	Sí	No	No	No
Efecto sobre lípidos	No	No	No	No	Disminuye

Fig. 4 Comparación de Quelantes de Fósforo. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular Calcification: The Killer of Patients with Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol 2009;20:1453-1464

En los últimos tiempos se han desarrollado nuevas sustancias quelantes de fósforo que no contienen calcio, una de ellas el clorhidrato de sevelamer y el otro es el carbonato de lantano, el cual no se encuentra disponible en el país.

El clorhidrato de sevelamer es un quelante oral de fosfato libre de metales y libre de calcio, efectivo para el control de la hiperfosfatemia.⁷⁴ También tiene efectos hipolipemiantes, especialmente sobre el colesterol total y el LDL-colesterol^{75, 76, 77}, por otro lado, no hay efectos significativos en el HDL-colesterol ni en los niveles de triglicéridos. El mecanismo de acción está relacionado con su unión a las sales biliares. Esta droga no se absorbe en el tracto gastrointestinal y se excreta en las heces. Fija aproximadamente 2,5-2,7 mmol de fósforo por gramo de compuesto, la fijación máxima (quelación) tiene lugar a pH 6-8⁷⁷

Además de los fosfatos, el sevelamer puede unir y quelar ácidos biliares, por lo que constituye un fármaco capaz de disminuir los niveles del colesterol plasmático, numerosos estudios realizados en pacientes tratados con hemodiálisis mostraron la eficacia del sevelamer para disminuir los niveles plasmáticos de fósforo y la síntesis de hormona paratiroidea sin inducir hipercalcemia⁷⁷

Un grupo de investigadores realizaron estudios aleatorios controlados que evaluaban pacientes con ERC recibiendo quelantes de fosfato y comparado con las sales de calcio, el clorhidrato de sevelamer fue asociado con una tasa significativamente baja de hipercalcemia. El sevelamer estuvo asociado con calcio sérico bajo, fósforo elevado y niveles elevados de PTH al final del periodo de tratamiento, comparado con las sales de calcio.⁷⁸

Este resultado en la elevación del fósforo, pudo provocarse por falta de cumplimiento por la aparición de efectos adversos como constipación, aumento del volumen abdominal, dispepsia, náuseas y vómitos, similares a los reportados con las sales de calcio resultando en menor reducción de fósforo, o por ser menos efectivo a la dosis usada. Otros estudios reportaron la ausencia de efectos gastrointestinales significativos en sevelamer respecto a quelantes a base de calcio, en este análisis, dos estudios reportaron una mayor progresión de la calcificación vascular con las

sales de calcio comparado con sevelamer^{79, 80}, mientras que un estudio no mostró diferencia entre sevelamer y las sales a base de calcio.⁸¹ En un estudio abierto de 46 semanas de duración, realizado en 192 pacientes en hemodiálisis, el tratamiento con sevelamer (dosis promedio, 6.3 g/día) resultó en un cambio promedio de la concentración del fósforo sérico de -0.71 ± 0.77 mmol/l y del producto Ca x P de -1.46 ± 1.78 mmol. En comparación con los quelantes de fosfato que contienen calcio, el sevelamer se asoció con una incidencia menor de hipercalcemia, queda por establecerse si estas propiedades resultarán en la disminución de la mortalidad cardiovascular de los pacientes tratados con sevelamer⁶⁹.

El sevelamer es bien tolerado y los eventos adversos observados son similares a los del placebo. Entre sus desventajas están su costo elevado, la necesidad de dosis altas y la posible inducción de acidosis metabólica. Para disminuir la dosis y el costo asociado, la prescripción de sevelamer con un quelante de fosfato con calcio controla adecuadamente la hiperfosfatemia y el hiperparatiroidismo con aproximadamente la mitad de la dosis del Sevelamer⁶⁹.

Objetivos

Objetivo General:

Evaluar los efectos del clorhidrato de sevelamer en el metabolismo mineral y óseo en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5D en hemodiálisis en la Unidad de Hemodiálisis “Lervis Hernández”, Unidad de Hemodiálisis de la Policlínica del Sur respectivamente en Anaco y El Tigre, Estado Anzoátegui, y en la Unidad del Hospital de Clínicas de Caracas durante un año entre agosto de 2008 y agosto del año 2009.

Objetivos Específicos:

- ✓ Caracterizar el tratamiento con clorhidrato de sevelamer.
- ✓ Describir las características clínicas de los pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer.

- ✓ Distinguir la enfermedad de base de la enfermedad renal crónica en los pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer.
- ✓ Determinar la eficacia del clorhidrato de sevelamer en el metabolismo mineral y óseo de los pacientes.
- ✓ Identificar la presencia de calificaciones vasculares y/o valvulares en los pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer.
- ✓ Señalar la aparición de fracturas óseas espontáneas en los pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer.
- ✓ Registrar la existencia de enfermedad ósea y/o enfermedad cardiovascular preexistente en los pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer.
- ✓ Reconocer la coadministración de suplementos de calcio y/o análogos de la vitamina D, en los pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer.

Métodos

Tipo de Estudio

El tipo de estudio fue descriptivo retrospectivo analítico de corte transversal.

Población y muestra

La población que se consideró para el desarrollo del presente estudio de cohorte, estuvo representada en los registros clínicos de un total de 182 pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5, que se encontraban en tratamiento hemodialítico en los centros: Unidad de Hemodiálisis del Grupo Médico de Especialidades en El Tigre con una población de 73 pacientes; la Unidad de Hemodiálisis Lervis Hernández de la Clínica Municipal Dr. Narciso Velásquez en Anaco con una población de 26 pacientes, y la Unidad de Hemodiálisis del Hospital de Clínicas Caracas en Caracas, con una población de 83 pacientes.

Se seleccionó una muestra de 51 pacientes en los cuales se constató la administración de sevelamer de manera ininterrumpida, suministrado a las unidades de diálisis por el Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, a través de la Dirección de Nefrología, Diálisis y Trasplante durante un año, comprendido entre Agosto de 2008 y Agosto de 2009, se tomó en cuenta variables como: edad, sexo, enfermedad de base, tiempo en diálisis, fecha de ingreso al método, eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica y/o arritmia cardíaca), presencia de calcificaciones vasculares, niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas y PTH. Ver Anexo: Tabla No. 1 Operacionalización de las variables.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de edad, que recibieron hemodiálisis 3 veces por semana, por un tiempo no menor de 1 año y con Ktv calculado de 1.2.
- Recibir clorhidrato de sevelamer como quelante de fósforo durante 1 año.

- Historias clínicas que comprendieran los análisis bioquímicos relativos al metabolismo mineral.

Criterios de exclusión:

- Pacientes cuyas historias clínicas reflejasen disfagia, trastornos de deglución, trastornos de la motilidad gastrointestinal grave, necesidad de antiarrítmicos, medicamentos anticonvulsivantes, quelantes de fósforo a base de calcio, vitamina D, análogos de la vit D, esteroides o cualquier condición médica inestable (Neoplasias, síndrome de malabsorción, infecciones etc.)
- Menos de un año en hemodiálisis.
- Menos de un año tomando clorhidrato de sevelamer.

La distribución muestral fue:

Unidad de hemodiálisis del Hospital de Clínicas Caracas: 22 pacientes.

Unidad de hemodiálisis Grupo Médico de Especialidades, El Tigre: 21 pacientes.

Unidad de hemodiálisis Lervis Hernández, Anaco: 8 pacientes.

Procedimientos

Se basó en observaciones y evidencias clínicas de datos por prevalencia, obtenidos de la historia clínica y los exámenes de laboratorio, comprobando los efectos del clorhidrato de sevelamer en el metabolismo mineral y óseo en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en la Unidad de Hemodiálisis del Grupo Médico de Especialidades en El Tigre, la Unidad de Hemodiálisis Lervis Hernández de la Clínica Municipal Dr. Narciso Velásquez en Anaco y la Unidad de Hemodiálisis del Hospital de Clínicas Caracas en la ciudad de Caracas.

El registro de los datos, se realizó a través de planillas de control de datos por pacientes. Estas planillas fueron elaboradas considerando las variables clínicas,

hematológicas, bioquímicas e imagenológicas, así como también la coadministración de calcio y análogos de la Vitamina D. Ver Anexos: Tablas No. 1, 2, y 3

Todas las muestras de laboratorio fueron recolectadas pre-diálisis a mitad de semana, y se procesaron los sueros para determinación de PTH con Inmulite 1000, quimioluminiscencia de Siemens, los valores de calcio y fósforo con equipo Hitachi 911, laboratorio Ciembar y método de reacción calorimétrica con reactivo Randox, el resto de los exámenes fueron procesados con equipo de hematología automatizado Sysmex KX-ZIN y la química sanguínea de manera automatizada con equipo Mindray BS 380 y reactivo Biosystems. Los valores de calcio sérico fueron corregidos por albúmina mediante la fórmula $\text{calcio total} = \text{calcio mgr/dl} + (4 - \text{albúmina gr/dl}) \times 0.8$.

Este estudio fue factible porque se dispuso de todas las historias de los pacientes y del permiso de las instituciones involucradas, así como de los exámenes de laboratorio e imágenes para la descripción completa de la patología. Adicionalmente, se contó con el recurso humano calificado para recolectar, analizar y procesar toda la información y presentarlos como resultados, actividad desarrollada en un tiempo de cuatro meses entre el mes de agosto y noviembre del año 2011.

Tratamiento estadístico adecuado

Las variables nominales, se expresaron como frecuencia relativa o porcentaje. Las variables cuantitativas se expresaron como el promedio más o menos la desviación estándar ($X \pm \sigma$), para agilizar la tabulación de los datos se utilizaron los Programas Excell® y Sigma Plot® V10.

Para verificar la presencia de diferencias estadísticamente significativas, se utilizó la prueba de t student y ANOVA considerándose valores significativos cuando $p < 0.05$. Para agilizar los cálculos estadísticos o el procesamiento estadístico, se empleó el programa SPSS® versión 15.

Resultados:

Todos los 51 pacientes seleccionados y evaluados durante 12 meses completaron el estudio, recibieron una dosis diaria de clorhidrato de sevelamer de 4.800 mgrs y no hubo registro de mortalidad, las características de la muestra examinada están reflejadas en el cuadro 1 y 2, y los hallazgos de laboratorio relativos al tratamiento en el cuadro numero 3. Hay que señalar también, que el promedio de tiempo en diálisis de los pacientes hemodializados fue de $4,5 \pm 5,2$ años y no recibieron tratamientos con quelantes de fósforo a base de calcio o análogos de la vitamina D.

Cuadro 1

**Pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer Promedio de edad
Distribución absoluta y porcentual según sexo. Años 2008-2009**

Sexo				Edad	
M		F		M	F
N	%	N	%	Promedio	Promedio
26	51	25	49	67	57
				Rango: 30 – 88 años Desviación estándar (DE): 14,3 Media: 62	

Fuente: Historias Clínicas

En el cuadro 1, se expresan los resultados correspondientes a las características clínicas de los pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer, según el sexo y la edad, encontrándose que 51% son varones y 49%, mujeres. El promedio de edad para los varones y mujeres, respectivamente fue de 67 y 57 años; el rango etáreo se ubicó entre 30 a 88 años, con una media de 62 años $\pm 14,3$.

Cuadro 2

Enfermedad de base de la enfermedad renal crónica de los pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer. Años 2008-2009

Enfermedad de Base													
LES*		HTA		PoRen		GNC		Urop. Obst		DM		TOTAL	
n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	2	11	22	1	2	4	8	8	15	26	51	51	100

Fuente: Historias clínicas

*LES: Nefropatía lúpica; HTA: Hipertensión arterial; PoRenal: Poliquistosis renal; GNC: Glomerulonefritis crónica; Urop. Obst.: Nefropatía Obstructiva; DM: Diabetes mellitus

Al analizar los resultados concernientes a la enfermedad de base, de acuerdo a los datos registrados en las historias clínicas, se determinó que la diabetes mellitus (DM), está presente en el 51% de los pacientes; seguido de la hipertensión arterial en el 22%, la uropatía obstructiva, la poliquistosis renal, el LES y la GNC estuvieron presentes en menores porcentajes.

Cuadro 3

Efecto del clorhidrato de sevelamer en el Metabolismo mineral y óseo, Agosto 2008 y Agosto 2009

Parámetro de Laboratorio	Parámetros hematológicos y bioquímicos	
	Agosto 2008 (Media±DE)	Agosto 2009 (Media±DE)
Hb (g/dl)	9,9 ±1,78	10,2±2,63
Hto (vol %)	32,3±5,42	33,4±7,45
Albúmina (g/dl)	3,9±0,50	3,7±0,40
Ca (mg/dl)	9,8±0,52	8,7±0,79
P	6,6±3,06*	5,4±3,75*
Ca x P	48,98±19,42**	42,53±17,09**
Fos. Alc. (U/L)	167±108,95	193±97,39
PTH (pg/ml)	392±299,37	338±211,57

Fuente: Historias Clínicas

* $p < 0,02$

** $p < 0,03$

En el presente cuadro se efectuó una comparación entre valores bioquímicos, tomando en consideración el mes de inicio del tratamiento con clorhidrato de sevelamer y el mes de finalización del mismo.

Así, la media obtenida de las 51 historias clínicas revisadas para el mes de agosto de 2008, para el calcio fue de 9,8 mg/dl ± 0,52; fósforo 6,6 mg/dl ± 3,06; calcio x fósforo 48,98 ± 19,42, y PTH 392 pg/ml ± 299,37. Para el mismo período de agosto 2009, los valores obtenidos fueron: calcio 8,7 mg/dl ± 0,79; fósforo 5,4 mg/dl ± 3,75; calcio por fósforo 42,53 ± 17,09 y PTH 338 pg/ml ± 211,57.

Comparando los valores de fósforo al inicio y final del tratamiento con clorhidrato de sevelamer, se tiene que entre los niveles de fósforo en agosto de 2008 y agosto 2009, se registró una asociación estadísticamente significativa de $p < 0,02$.

De igual manera, entre los niveles del producto calcio x fósforo inicial y final del tratamiento, se registro una asociación estadísticamente significativa de $p < 0,03$.

La variación en el nivel de PTH no fue significativo, así como los valores de fosfatas alcalinas se encontraron por encima del valor normal (25 a 100 U/L) para adultos, al inicio $167 \text{ U/L} \pm 108,95$ con tendencia al incremento a $193 \text{ U/L} \pm 97,39$.

En relación a la descripción de patología ósea y vascular previa al inicio del tratamiento no estaba descrita, y posteriormente se encontró en 5 pacientes (10% de la muestra) baja masa ósea expresada en la densitometría ósea (DMO) como osteoporosis; e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) por ecocardiograma bidimensional.

La presencia de fracturas óseas fue descrita en solo 2 pacientes (4% de la muestra) a nivel de la epífisis proximal de humero acompañada de resorción subperióstica en falanges de las manos.

Las calcificaciones vasculares y/o valvulares se encontraron descritas en 5 pacientes cuya enfermedad de base era la Diabetes mellitus (3 de sexo masculino y 2 de sexo femenino) durante eventos de descompensación hemodinámica, consistentes en calcificación de la raíz aórtica y en válvulas mitral y aórtica. En estos casos estaba descrita la presencia de arritmias cardiacas ventriculares con intervalo QT prolongado.

Estos resultados relacionados con enfermedad ósea y cardiovascular, y calcificaciones vasculares no están representados en tablas debido al poco registro de estas variables en las historias clínicas.

Discusión:

Los trastornos del metabolismo mineral y óseo son altamente prevalentes en los pacientes con ERC y cobran especial relevancia en aquellos con enfermedad renal avanzada o en tratamiento con diálisis. Numerosos estudios han demostrado una fuerte asociación entre hiperfosfatemia, trastornos del metabolismo mineral y óseo y la calcificación vascular. Por lo tanto, las medidas tendientes a controlar los valores de fósforo sérico son de particular importancia. En el presente estudio se demuestra que el uso del clorhidrato de sevelamer resultó en una disminución significativa de los niveles séricos de fósforo y del producto calcio fósforo, sin afectar los valores de calcio y PTH.

Al evaluar las alteraciones del metabolismo mineral, según sexo y edad, los resultados mostrados, coinciden con hallazgos en otros estudios²¹, en pacientes con enfermedad renal crónica en la Unidad de Nefrología de la Clínica del Riñón con el propósito de realizar un diagnóstico precoz de la osteodistrofia renal, desde Septiembre 2008 hasta Abril 2009²¹, se reflejó que en la variable sexo, fue el masculino el que predominó, lo cual reviste importancia dado que en el sexo masculino se ha asociado a mayor aparición de arritmias cardíacas⁸⁴, sin embargo en el presente estudio no se encontró diferencia en la respuesta al sevelamer al compararlo con el sexo femenino.

La diabetes mellitus (DM), fue la enfermedad de base presente en las historias de la mayoría de los pacientes estudiados, con lo cual se confirma su rol preponderante en la etiología de la ERC, seguido de hipertensión arterial, resultados que se corresponden con otros hallazgos¹¹, lo cual reviste importancia dado que se acompañan frecuentemente de calcificación vascular y rigidez arterial^{66,67}.

Al efectuar la comparación de la eficacia del clorhidrato de sevelamer, tomando en consideración el mes de inicio y finalización del tratamiento, se pudo comprobar que el fármaco resulta efectivo en el control del fósforo y, con ello,

descendió el producto calcio x fósforo. Esto es un indicativo de la eficacia del clorhidrato de sevelamer en el metabolismo mineral y óseo, de los pacientes que recibieron el fármaco.

Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los promedios inicial y final de fósforo ($p < 0,02$) y calcio por fósforo ($p < 0,03$), pues en ambos casos resultó menor de $p < 0,05$, por lo que puede afirmarse que el clorhidrato de sevelamer produce disminución del fósforo, sin incremento del calcio, situación que es concordante con otros estudios⁸².

Con relación a los niveles de hemoglobina y hematocrito obtenidos, se demuestra que los valores encontrados en este estudio están por debajo de los normales; en este sentido, la anemia en la ERC, se produce principalmente por un déficit de eritropoyetina y particularmente en la alteración mineral y ósea, puede estar condicionada por fibrosis de la médula ósea¹⁷.

El intervalo normal de los valores de calcio está entre 8,4 a 10,2 mg/dl, por lo que los resultados de los pacientes evaluados de 8,7 mg/dl están dentro de los parámetros establecidos por organismos internacionales como la National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives (Iniciativas de Calidad de los Resultados de la Nefropatía de la Fundación Nacional del Riñón) (KDOQI)⁸⁵.

El valor recomendado del índice Ca x P es de < 55 mg/dl, y se encontró que los pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer, estuvieron dentro del valor normal establecido, pues el promedio arrojó un resultado de 42,53 mg/dl. En cuanto a las fosfatasa alcalinas, se encontraron elevadas tal como se ha descrito en los pacientes en diálisis, normalmente debido a la osteítis fibrosa por hiperparatiroidismo y esta asociada a desarrollo y progresión de calcificación vascular inclusive en estadios más precoces de la ERC^{86,87}.

En el presente estudio, los niveles de PTH están por encima (338 pg/mL) de los establecidos por KDOQI⁸⁴, organismo que refiere que los valores deben ubicarse entre 150 a 300 pg/mL.

Los niveles de PTH (en relación con los de calcio y fósforo) son considerados un buen marcador (al menos el mejor del que se dispone) de la enfermedad ósea subyacente.

En los pacientes con estadio 5, las guías KDOQI recomiendan que los niveles de fósforo deban estar entre 3,5 a 5,6 mg/dl; en los pacientes estudiados, el nivel de fósforo se ubicó en 5,4 mg/dl. El aumento progresivo de los niveles de fósforo plasmático se relaciona con un aumento del riesgo de mortalidad, por cada aumento de 1 mg/dl de fósforo, aumenta un 23% la mortalidad. La diferencia alcanza significación estadística a partir de 3,5 mg/dl de fósforo sérico independiente de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos ²⁴.

Con relación a las calcificaciones vasculares y/o valvulares, algunos autores³⁵ han encontrado que la PTH aumenta el riesgo cardiovascular por asociación con rigidez arterial en pacientes diagnosticados de HPS; otros describen disfunción endotelial e hipertrofia ventricular izquierda que revierte tras paratiroidectomía³⁶ pero también se ha descrito la presencia de receptores de PTH en la pared vascular y células miocárdicas que implicarían un mecanismo de acción directo.

En diferentes estudios realizados, utilizando el clorhidrato de sevelamer se observó mejoría de densidad mineral ósea y disminución del riesgo de fracturas, sobretodo cuando los pacientes presentaban PTH elevadas ⁵³, situación que no pudo determinarse en este estudio por falta de seguimiento en los casos descritos.

Los hallazgos de calcificación vascular y valvular asociados a arritmias ventriculares son similares a los reportados en otros trabajos. ^{84,88}

Limitaciones:

Fue un estudio retrospectivo que incluyó solo tres centros, falta de datos completos al momento de ingresar a la terapia de hemodiálisis, incluyendo evaluación nutricional, evaluaciones cardiovasculares, estudios radiológicos, histológicos, y falta de seguimiento sobretodo en los casos descritos de calcificación vascular y lesiones óseas.

Conclusiones

- El sexo masculino fue el predominante en las alteraciones del metabolismo mineral y óseo. La media de edad se ubicó en 62 años.
- La enfermedad de base que con mayor frecuencia se encontró en los pacientes estudiados, fue la diabetes mellitus, seguida de hipertensión arterial.
- Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los promedios inicial y final de fósforo y calcio por fósforo, pues en ambos casos resultó menor que $p < 0,05$. Los pacientes estudiados mantienen el metabolismo mineral y óseo dentro de los parámetros regulares establecidos en guías internacionales.
- Sólo en pocos casos, quedó descrito en la historia clínica de los pacientes, la presencia de calcificaciones vasculares y/o valvulares asociados a arritmias cardíacas en los pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer.
- Las historias clínicas de los pacientes en hemodiálisis, registran pocos casos de fracturas óseas espontáneas, solo descrito en el 4% de la muestra.
- No se encontraron registros de patología ósea y/o cardiovascular al inicio del tratamiento de hemodiálisis.

- Ninguno de los pacientes, recibió suplementos de calcio y/o análogos de la vitamina D.

Los resultados obtenidos permiten concluir que el clorhidrato de sevelamer disminuyó los niveles de fósforo sin incrementar los de calcio en los pacientes hemodializados estudiados y de esta manera se logró reducir uno de los factores de riesgo de comorbilidad y mortalidad cardiovascular.

Recomendaciones

- No olvidar que los objetivos terapéuticos de las alteraciones del metabolismo óseo mineral deben adecuarse a las características clínicas y objetivos terapéuticos globales de cada paciente, sin que se deba sólo perseguir el alcanzar determinadas cifras o concentraciones plasmáticas.
- Retomar el tratamiento con clorhidrato de sevelamer en los pacientes en hemodiálisis, vistos los resultados positivos alcanzados.
- Propiciar la realización de un trabajo de investigación, donde se evalúe el metabolismo mineral y óseo de los pacientes estudiados en este trabajo, a fin de realizar una comparación entre los resultados aquí alcanzados y su evolución posterior.
- Diseñar un modelo de seguimiento de los pacientes en diálisis, que contemple todos los aspectos relacionados con el tratamiento, con una anamnesis completa que refiera los antecedentes familiares, personales así como el registro de condiciones patológicas pertinentes como el estado cardiovascular y óseo al comienzo de la terapia de hemodiálisis, hasta los posibles efectos colaterales de los fármacos administrados.

Agradecimiento

A los Directores de las Unidades de Hemodiálisis del Hospital de Clínicas Caracas, Caracas Dtto. Capital, Unidad de Hemodiálisis Policlínica del Sur, El Tigre Edo. Anzoátegui y Clínica Municipal Dr. Narciso Velásquez - Unidad de Hemodiálisis Lervis Hernández, Anaco Edo. Anzoátegui, por su excelente disposición para el acceso a las historias clínicas de los pacientes en estudio.

Referencias

- 1 Eknoyan G, Lameire N, Barcoum R. The burden of kidney disease: Improving global outcomes. *Kidney Int.* 2004; 66: 1310-1314.
- 2 US Renal Data System: USRDS 2008 Annual Data report. Chapter II: Costs of End – Stage Renal Disease. Available at: http://www.usrds.org/2008/pdf/V2_11_2008.pdf. accessed. April 16, 2009.
- 3 Block GA, Cunningham J. Morbidity and Mortality associated with abnormalities in bone and mineral metabolism in CRD. In: Olgaard K, ed. *Clinical Guide to the Basics of Bone and Mineral Metabolism in CKD*. New York: National Kidney Foundation, 2006; Chapter 4: 77-92.
- 4 Ketteler M, Gross ML, Ritz E. Calcification and cardiovascular problems in renal failure. *Kidney Int.* 2005; 94 Suppl. S 120-127.
- 5 London Gm, Marchais SJ. Guerin AP, Metivier F. Arteriosclerosis vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005; 14: 525-531.
- 6 Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pra # R: Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 74: 148-157.
- 7 Cozzolino M, Bromcaccin D, Galliani M, Galassi A, Slatopolsky E, dusso A: Pathogenesis of parathyroid hyperplasia in renal failure. *J Nephrol* 2005; 18: 5-8.
- 8 Silver V. Levi R. Cellular and molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Clin. Nefrol* 2005; 63. 119-126.
- 9 Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-617.

- 10** Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespir BW, Kerr PG, Bommer J: Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus and PTH: The dialysis Outcomes and Practices Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 519-530.
- 11** Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Cherton GM; Mineral Metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208-2218.
- 12** Guerin AP, Blacher J, Pannier SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987-992.
- 13** Stevens LA, Djurdev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A: Calcium, phosphate and parathyroid hormone level in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: Evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am soc. Nephrol* 2004; 15: 770-779.
- 14** KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, Evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) *Kidney Int suppl.* 2009; 113: S1-S130.
- 15** Coen G, Ballanti P, Bonucci E. Renal Osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients, comparison of histologic patients and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron* 2002; 91: 103-111.
- 16** Freemont T, Malluche HH. Utilization of bone histomorphometry in renal osteodystrophy: Demonstration of a new approach using data from a prospective study of lanthanum carbonate. *Clin Nephrol* 2005; 63:138-145.
- 17** Lehman G, Stein G, Huller M. Specific measurement of PTH (1-84) in various forms of renal osteodystrophy (ROD) as assered by bone histomosphometry. *Kidney int* 2005; 68: 1206-1214.
- 18** Coladmato JA: Control of hyperphosphatemia among patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: (Suppl. 2) 107-114.

- 19** Fadem SZ, Moe SM: Management of Chronic Kidney Disease mineral-bone disorder. Adv Chronic Kidney Dis 2007; 14: 44-43.

- 20** Izaguirre D, León A, Zavala M, Romero N. Alteraciones del metabolismo mineral en pacientes con enfermedad renal crónica en la Unidad de Nefrología de la Clínica del Riñón. Año 2008-2009. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo-Valencia (Sitio en Internet). Disponible en: <http://medicina-mineral-en.html>. Acceso el 23 de enero de 2011.

- 21** Fernández M, Aular M. Pampena M. Evaluación de parámetros bioquímicos de enfermedad ósea en pacientes bajo tratamiento de hemodiálisis y diálisis peritoneal. Nefrología Venezolana. 2008 julio-septiembre 10 (3).

- 22** D'Marco L. Evaluación de calcificaciones vasculares y aterosclerosis en pacientes con enfermedad renal crónica Estadio V en diálisis mediante ecografía carotídea. Universidad de Oriente. Ciudad Bolívar 2009.

- 23** Albright F, Drake TG, Sulkowitch HW: Renal Osteitis Fibrosa Cystica report of Case with discussion of metabolist aspects. Jhon Hopkins Medical Journal 1937 60: 337.

- 24** Follis RHJ, Jackson DA: Renal osteomalasia and osteitis fibrosa in adults. Jhon Hopkins Medical Journal 1943; 72: 232.

- 25** Pappenheimer AM, Wilens SL; Enlargement of the parathyroid glands in renal disease. Am J. Pathol 1935; 11: 73.

- 26** Jhonson C, Graham CB, Curtis FK. Roentgenographic manifestations of chronic renal disease treated by periodic hemodialysis. Am J Roentgenol 1967; 101: 915-926.

- 27** Sherrard DJ. Aluminium-much ado about something. NEngl J Med 1991; 324: 558-559.

- 28** Kurokawa K. Calcium-regulating hormones and the kidney. Kidney Int. 1987; 32: 760-771.

- 29** Ogg CS. Parathyroidectomy in the treatment of secondary renal hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 1973; 4: 168-173.
- 30** Hampl H, Steinmuller T, Stabell U. recurrent hyperparathyroidism after total parathyroidectomy and autotransplantation in patients with long-term hemodialysis. *Miner Electrolyte Metab.* 1991; 17: 256-260.
- 31** Stehman-Breen G, Muirhead N, Thorning D, Sherrard D. Secondary hyperparathyroidism Complicated by Parathyromatosis. *Am J Kidney Dis.* 1996; 28 (4): 502-507.
- 32** Kaye M, D'amour P, Henderson J, Elective Total parathyroidectomy without autotransplant in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1989; 35: 1390-1399.
- 33** Audran M, Gross M, Kumar R. The physiology of the vitamin D endocrine system. *Semin Nephrol* 1986; 6:4-20.
- 34** Fraser DR, Kodicek E. unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. *Nature* 1970; 228: 764-767.
- 35** Haussler MR, McCain TA. Basic and Clinical Concepts related to vitamin D metabolism and action *NEngl J Med* 1977; 297: 974-983, 1041-1050.
- 36** Russell J, Lettieri D, Sherwood LM. Suppression by 1.25 (OH)₂ D₃ of Transcription of the pre-parathyroid hormone gene. *Endocrinology* 1986; 119: 2864-2867.
- 37** Madson S, Olagrd K, Ladefoged J. Direct feedback regulation of PTH-Secretion by 1.25 dihydroxyvitamin D₃ in renal failure. A controlled trial. *Proc EDTA* 1980; 17: 557-564.
- 38** Sherrard DJ, Andress DL. Aluminium-related osteodystrophy *Adv. Intern Med.* 1989; 34: 307-323.

- 39** Blacher J, Guerin AP, Pannier B. Arterial Calcifications arterial stiffness and cardiovascular risk in end stage renal disease Hypertension 2001; 38: 938-942.
- 40** Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. Kidney Int 2009; 75: 890-897.
- 41** Andrew SL, Kai-Uwe E, Yusuke T, Adeera L. Definición y clasificación de la enfermedad renal crónica: Propuesta de KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). Kidney Int (Edición Español) 2005; 1: 135-146.
- 42** Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int. 2006 Jun; 69 (11) :1945-1953.
- 43** Moe SM, MD, FACP. HDCN: The impact of declining GFR on Bone Metabolism. ASN Renal Renal Week. November 2007.
- 44** Prie D, Beck L, Urena P. Recent Findings in phosphate homeostasis. Curr Opin Nephrol Hypertens 2005; 14: 318-324.
- 45** Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. Circulations 2005; 112: 2627-2633.
- 46** Dominique P, Pablo UT, Gerard Friedlander. Latest finding in phosphate homeostasis. Kidney Int 2009; 75: 882-889.
- 47** Alastair JH. Oral phosphate binders. Kidney Int 2009; 75:906-914.
- 48** Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. Annu Rev Physiol 2007; 69: 341-359.

- 49** Fukumoto S, Yamashita T. Fibroblast growth factor-23 is the phosphaturic factor in tumor-induced osteomalacia and may be phosphatonin. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 385-389.
- 50** Berndt T, Thomas LF, Craig TA. Evidence for a signaling axis by which intestinal phosphate rapidly modulates renal phosphates reabsorption. *Proc. Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 11085-11090.
- 51** Almaden Y, Canalejo A, Hernández A. Direct effects of phosphorus on parathyroid hormone secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 970-976.
- 52** Norbis F, Boll M, Stange G. Identification of a cDNA/Protein leading to an increased Pi-uptake in xenopus laevis oocytes. *J Membr Biol* 1997; 156: 19-24.
- 53** Kolek OI, Hines ER, Jones MD. 1 α 25-D: Hidrovitamin D3 up regulates FGF23 gene expression in bone: The final link in a renal-gastrointestinal-skeletal axis that controls phosphate transport. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: F1036-1042.
- 54** Shimada T, Yamazaki Y, Takahashi M. Vitamin D receptor-independent FGF-23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol*; 289: F1088-F1095.
- 55** Liu S, Tang W, Zhou J. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1305-1315.
- 56** Silver J, Naveh-Many T, Mayer H. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest* 1986; 78: 1296-1301.
- 57** Silver J, Dranitzki-Elhalel M. Sensing phosphate across the kingdoms. *Curr Opin. Nephrol Hypertens* 2003; 12: 357-361.
- 58** Ben Dov IZ, Galitzer H, Lavi Moshayoff V. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest.* 2007; 117: 4003-4008.

- 59** Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K. FGF23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int.* 2004; 65: 1943-1946.
- 60** Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients *Kidney Int* 2005; 67: 1171-1178.
- 61** Fukagawa M, Nii-Kono, Kazama JJ. Role of fibroblast growth factor 23 in health and in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hipertens.* 2005; 14: 325-329.
- 62** Silve J, Naveh-Many T, Kronenberg HM. Parathyroid hormone: molecular biology, chapter 25. In: Brilezikiam JB, Raisz LG, Rodan GA (eds). *Principles of bone biology.* Vol 1, 2nd edn, Academic Press. San Diego, 2002; pp 407-422.
- 63** Dhingra R. Relations of serum phosphorous and calcium levels to the evidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med.* 2007 May 14; 167 (9). 879-85.
- 64** London GM, Guerin AP, Marchais S, Metivier F, Pannier B, Adda H: Arterial media calcification in end-estage renal disease: Impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731-1740.
- 65** Keelan PC, Bielak LF, Ashai K, Jamjou LS, Denktas AE, Rumberger JA, Sheedy PFII, Peyser PA, Schwatz RS,: Long term prognostic value of coronary calcification detected by electron beam computed tomography in patient undergoing coronary angiography. *Circulation* 2001; 104: 412-417.
- 66** Goodman WG, London G, Amann K, Block GA, Giachelli C, Hruska KA, Ketteler M, Levin A, Massy Z, Mc Carron DA, Raggi P, Shannahan CM, Yorioka N: Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J. Kidney Dis* 2004; 43: 572-579.
- 67** Shroff RC, Shannahan CM: The vascular biology of calcification. *Semin Dial* 2007; 20: 103-109.

- 68** Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E: Vascular calcifications: The killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc. Nephrol* 2009; 20: 1453-1464.
- 69** Block GA, Port FK: Reevaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis.* 2009; 35: 1226-1237.
- 70** Marco MP, Craver L, Betrio A, Belart M, Fibla J, Fernandez E: Higher impact of mineral metabolism on cardiovascular mortality in a European hemodialysis population. *Kidney Int Suppl* 2003; 5111-5114.
- 71** Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WV, Krediet RT: The kidney disease outcomes quality in CKD: Association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 925-932.
- 72** Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, Ackrill P: Vascular calcification in long term hemodialysis patients in a single unit: A retrospective analysis *Nephron* 1997; 77: 37-43.
- 73** Guerin AP, London GM, Marchais JJ, Metivier F: Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014-1021.
- 74** Goldsmith DR, Scott LJ, Cvetkovic RS, Plosker GL: Sevelamer hydrochloride: a review use for hyperphosphataemia in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Drugs* 2008; 68: 85-104.
- 75** Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, Lee H, Klarenbach S, Shrive F, Manns B: Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 2856-2866.
- 76** Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E: Long term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2907-2914.

- 77** Braunlin W, Zhorov E, Guo A, Apruzzese W, Xu Q, Hook P, Smisek DI, Mandeville WH, Holmes-Farley SR: Bile acid binding to sevelamer HCL. *Kidney Int.* 2002; 62: 611-619.
- 78** Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC. benefits and harms of phosphate binders in CKD a systematic review of randomized controlled trials. *Am J. Kidney Dis.* 2009; 54 (4): 619-637.
- 79** Chertow GM, Dillon M, Burke SK. A randomized trial of sevelamer hydrochloride (Rena gel) with and without supplemental calcium. Strategies for the control of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999; 51: 18, 26.
- 80** Chertow GM, Burke SK, Raggi P: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62: 245-252.
- 81** Barreto DV, Barreto F de C, de Carvalho AB: Phosphate binder impact on bone remodeling and coronary calcification – results from the Bric study. *Nephron Clin Pract* 2008; 110: c273-c283.
- 82** Craver L, Fernández E. Alteraciones del metabolismo mineral asociadas a la enfermedad renal crónica. Disponible en: <http://cin2007.uninet.edu/en/trabajos/fulltext/86.pdf>.
- 83** Russo D, Miranda I, Roncco C, Battaglia Y, Buonanno E, Manzi S. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int* 2007; 72: 1255-61.
- 84** Di Iorio BR, Bortone S, Piscopo C, et al. Cardiac vascular calcification and QT interval in ESRD patients: is there a link? *Blood Purif.* 2006; 24 (5-6): 451-459
- 85** National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42 (4)(suppl 3): S1-S201.

- 86** Jono S, Shioi A, Ikari Y, Nishizawa Y, Vascular calcification in chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab.* 2006; 24(2): 176-181.

- 87** Kalantar-Zadeth K, Shah A, Duong U, Hechter RC, et al. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int Suppl.* 2010; 117: S10-S21.

- 88** Di Iorio BR, Cuchiniello E, Bellizzi V. Vascular calcification and QT interval in incident hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2009;22(6):694-698

ANEXOS

TABLA No. 1

Operacionalización de las Variables		
Variable	Dimensión	Indicador
Clorhidrato de Sevelamer	Tratamiento	Quelante oral de fosfato
Metabolismo Mineral y Oseo	Características clínicas	Edad
		Sexo
		Niveles Séricos de PTH
		Niveles Séricos de Calcio y Fósforo
		Producto Calcio x Fósforo
		Niveles Séricos de Fosfatasas alcalinas
		Niveles Hematológicos de Hemoglobina y Hematocrito
Enfermedad Renal Crónica Estadio 5D	Radiografías y/o Ultrasonido	
	Enfermedad de Base	Diabetes, Hipertensión, Nefrolitiasis, Glomerulonefritis y otras
	Enfermedad Osea	Radiografías
	Enfermedad cardiovascular	Ultrasonido y/o Radiografías
	Tratamiento con suplemento de calcio	Ficha de registro
	Tratamiento con análogo de la Vitamina D	Ficha de registro

TABLA No. 2
FORMULARIO PARA RECOLECCION DE DATOS – IDENTIFICACION Y CARACTERISTICAS CLINICAS DE
LOS PACIENTES

FECHA DE REPORTE:

CENTRO: _____

ESTADO:

[illegible]

TABLA No. 3
FORMULARIO PARA RECOLECCION DE DATOS – LABORATORIO Y TRATAMIENTO RECIBIDO

FECHA DE REPORTE:

CENTRO: _____

ESTADO:

[illegible]

TABLA No. 4
FORMULARIO PARA RECOLECCION DE DATOS - DATOS CLINICOS Y EFECTOS DEL SEVELAMER

FECHA DE REPORTE: _____

CENTRO: _____

ESTADO: _____

[illegible]