

# **Influencia de las Alteraciones del Metabolismo Mineral y Oseo (AMO) en la Morbimortalidad de la Enfermedad Renal Crónica (ERC)**

**13 de Mayo 2015**

**Paysandú**

**Dra. Inés Olaizola; Dra. Laura Fajardo &  
Dra. María Márquez**

# Caso Clínico I

- Rosa B. **50 años**
- **Antecedentes Familiares:** hipertensión arterial, diabetes e hipercolesterolemia
- **Antecedentes Personales:**
  - **Diabetes mellitus tipo 2** de 3 años de evolución tratada con dieta, HbAc1 5,5%
  - **Hipertensión arterial** de 2 años de evolución tratada con Valsartán 160 mg/d, buen control tensional.
  - **Hipercolesterolemia** tratada con Atorvastina 10 mg/d (LDL 130 mg/dL)
  - **Fumadora** 10 cigarros por día, sedentaria.
- Es referida por la doctora de atención primaria a la consulta de nefrología por presentar **ERC estadio 3b** (índice de filtración glomerular (IGF) de 43 mL/minute/1.73m<sup>2</sup>).
- Examen físico: IMC 29, PA 120/79 mmHg. Resto del examen nada a destacar.

# Caso clínico-Preguntas

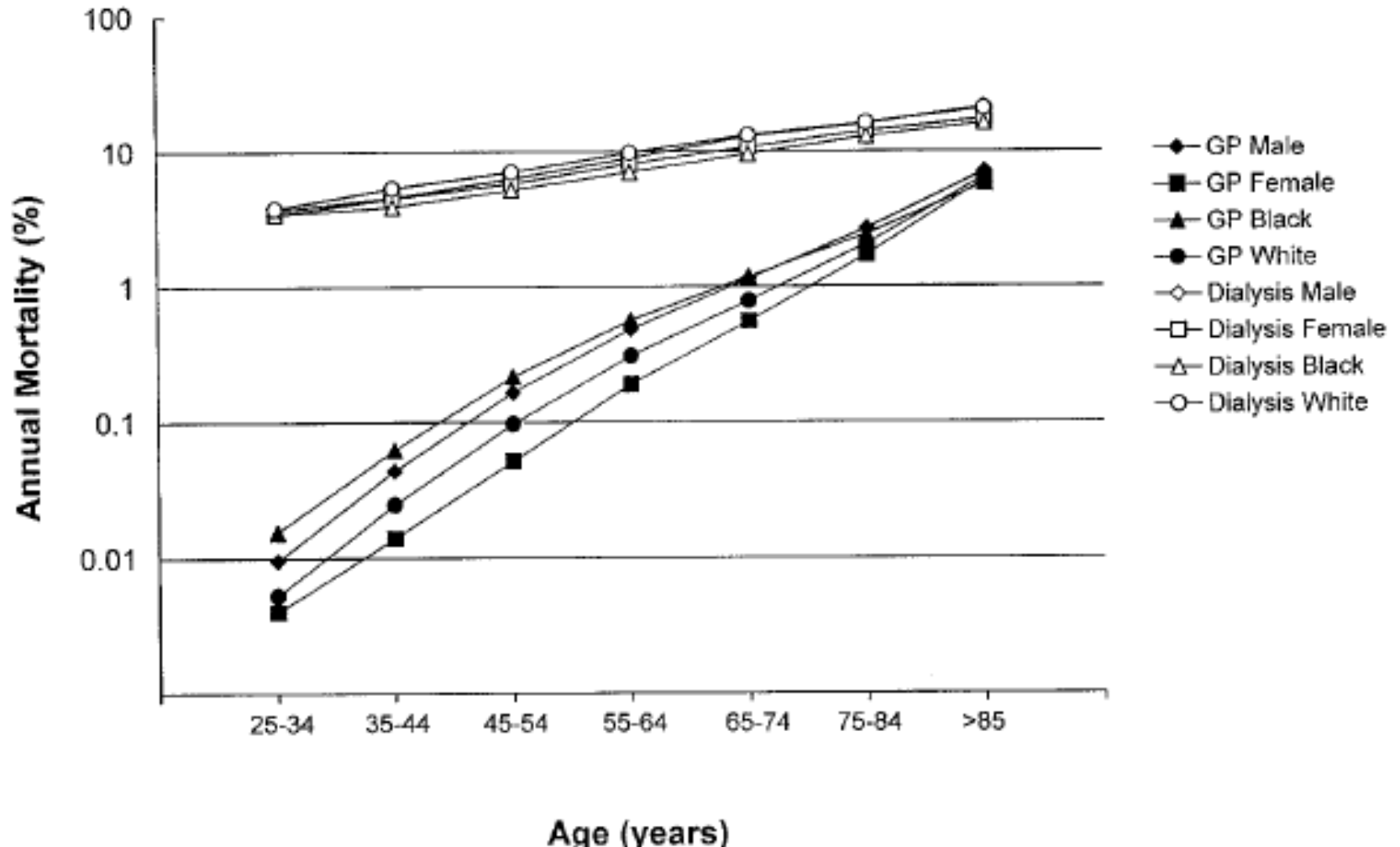
- **Estando en la consulta la paciente pregunta:**
  - Tengo más riesgo de desarrollar Enfermedad Cardiovascular Vascolar por tener ERC ?



– Respuesta: **Si**

# **ERC – Factor de Riesgo Cardiovascular**

# Mortalidad por Enfermedad CV: población general vs. paciente en diálisis



# Mortalidad por Enfermedad CV: Población en Diálisis en Uruguay

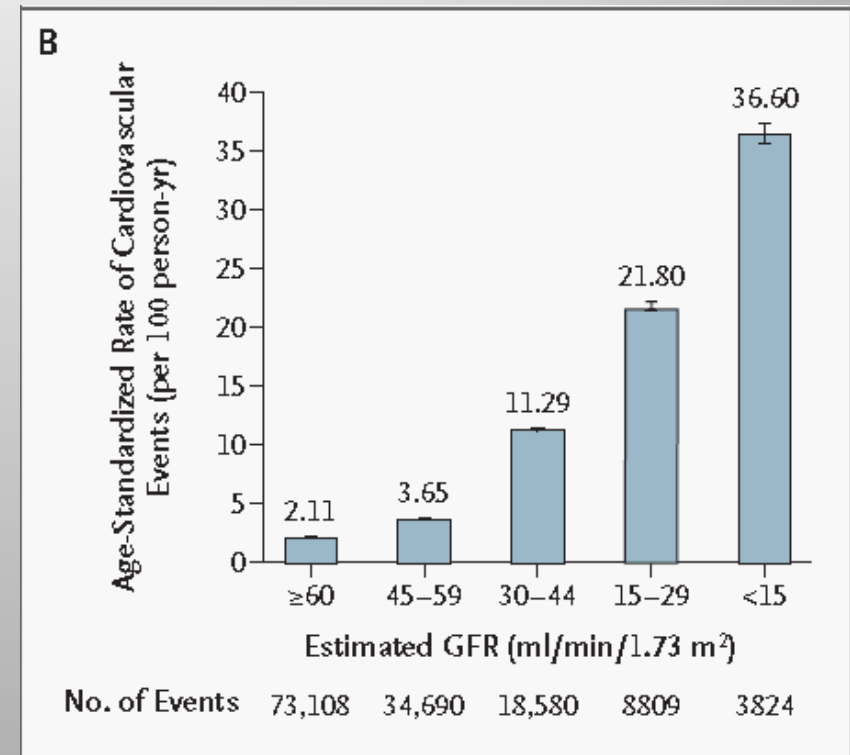
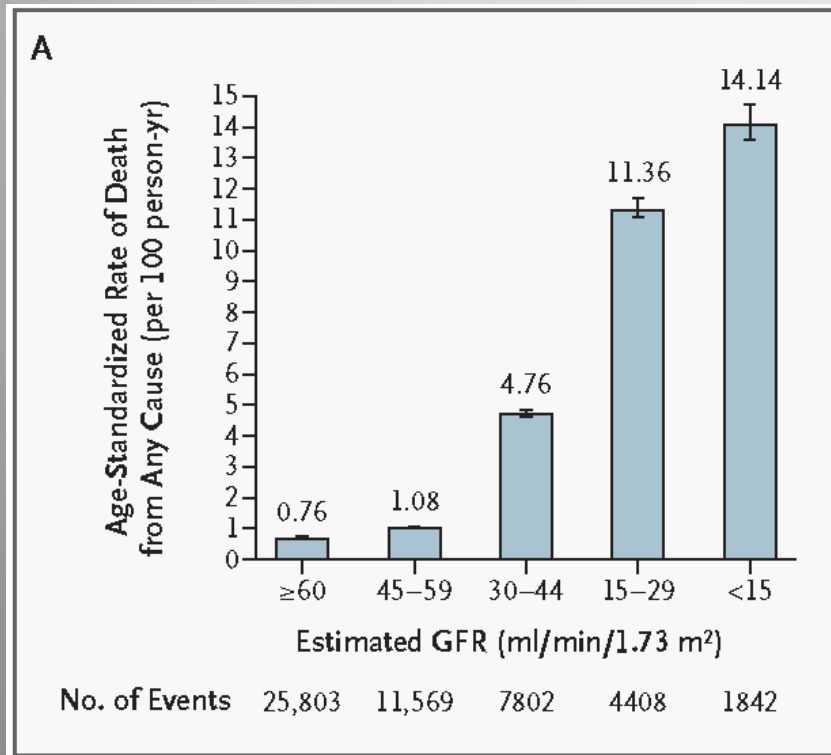
- Causa de muerte y mortalidad específica:
  - Muerte de causa CV:
    - ha sido la predominante desde 1982 al 2011: 51% de mortalidad total
    - desde 2001 al 2011 > del 30% de mortalidad específica

# Tasa de mortalidad y de Eventos Cardiovasculares según IFG estimado

n: 1.120.295

2,8 años

52 a.



# Factores de riesgo para desarrollar ECV en pacientes con ERC

- Factores tradicionales de riesgo CV:

- Envejecimiento

- Sexo masculino

- Hipertensión arterial

- Diabetes

- Obesidad

- Dislipemia

- Fumar

- Historia familiar

87% y 35% respectivamente en ERC  
estadio 3-5 ND

*South Med J, 2012 :105; 479*

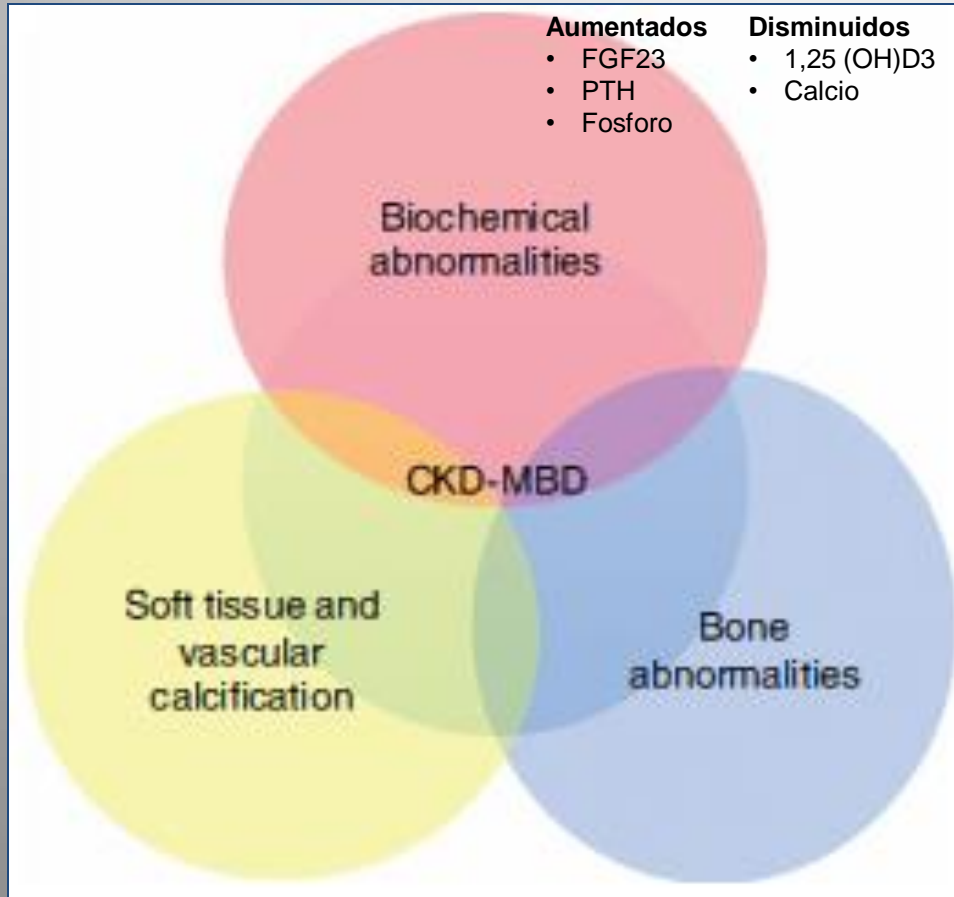


# Factores de riesgo para desarrollar ECV en pacientes con ERC

- Factores de riesgo CV no tradicionales:
  - Declinación de la función renal
  - Albuminuria
  - Anemia
  - Inflamación y stress oxidativo
  - **Alteraciones del metabolismo mineral**
    - **Hiperfosforemia**
    - **Cambios en metabolismo vitamina D**
    - **Hiperparatiroidismo secundario**
    - **Niveles elevados de FGF23**
  - Activación del sistema nervioso simpático

# ERC-AMO:

## Un Desorden Sistémico Complejo



Se manifiesta por una o más de las siguientes manifestaciones:

1. Alteraciones del calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH), o metabolismo de la vitamina D
2. Alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o resistencia del esqueleto
3. Calcificaciones vasculares o de tejidos blandos

*S. Moe et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease (KDIGO). Kidney Int 69:1945-1953; 2006*

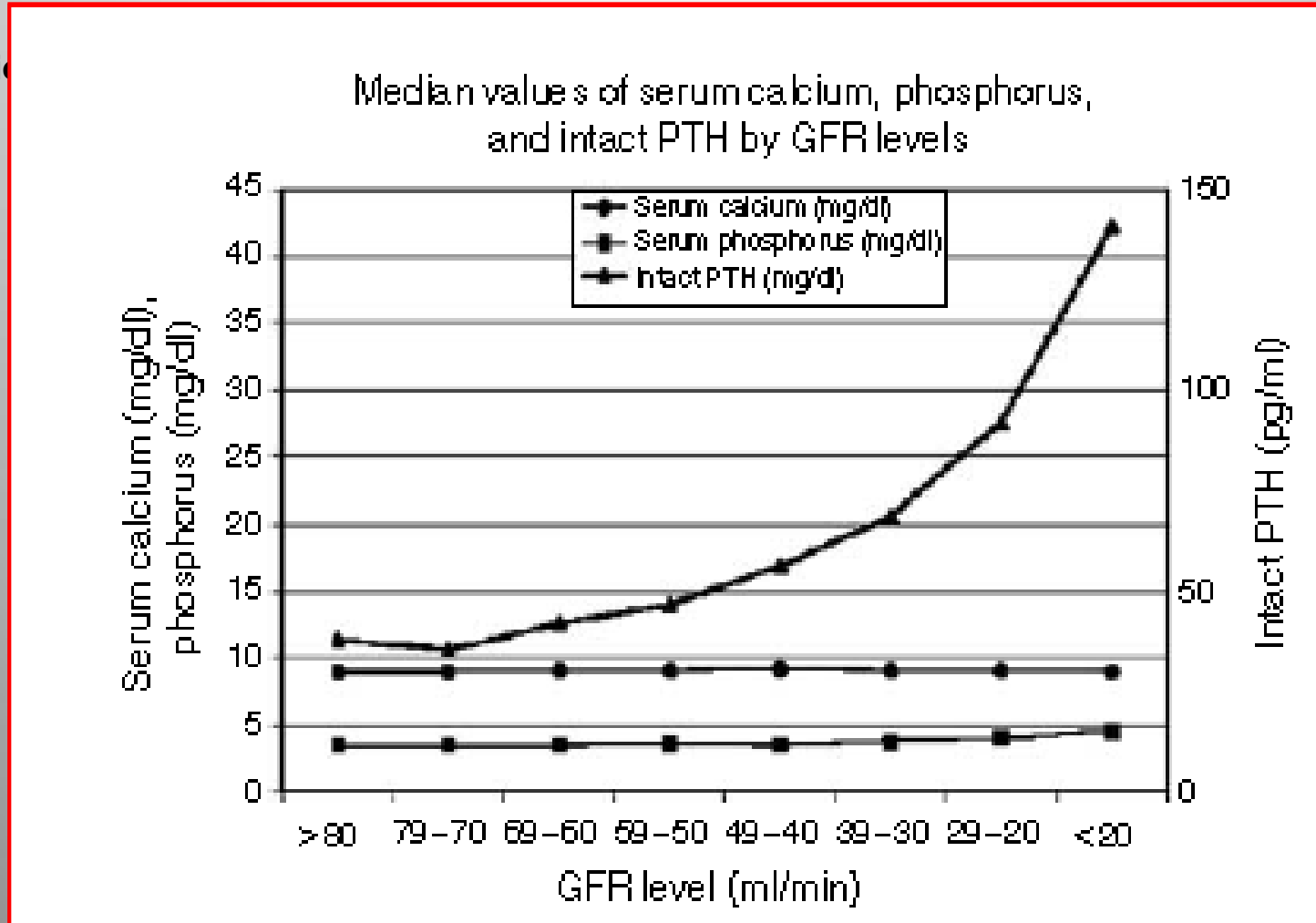
# Caso clínico-Preguntas

- ¿Solicitaría a la paciente con este nivel de filtrado glomerular:
  - Calcemia, fosforemia, PTH intacta, vitamina D y fosfatasa alcalina?



# Valores Promedio de Vitamina D, PTH, Calcio y Fósforo en pacientes con ERC según IFG

Estudio  
Observacional  
N: 1814  
71 años



Levin et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate kidney disease.

KI 2007, 71:31-38

# ¿Cuándo evaluar la AOM? ¿Que dicen las Guías?

ERC con IFG < 60 ml/min (ERC 3-5D) →

- *Recomiendan medir los niveles séricos de:*
  - Calcio, Fósforo, Hormona paratiroidea, Actividad de la Fosfatasa Alcalina (1C);
- *Sugieren medir los niveles séricos de:*
  - 25 hidroxivitamina D (calcidiol) (2C),

*Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease (CKD-MBD) in adults.*

*Nefrologia 33 Suppl 1:1-28. 2013*

# Caso Clínico

- Los exámenes de laboratorio de Rosa muestran:
  - Fosforemia 4 mg/dL
  - Calcemia 9 mg/dL
  - PTH intacta 86 pg/ml
  - 25(OH)D 18 ng/mL
  - Fosfatasa alcalina 80 U/l
- ¿Cuál es la alteración mineral y ósea que presenta la paciente?



# Caso Clínico

- Diagnóstico de AMO:
  - *Hipovitaminosis D*
  - *Hiperparatiroidismo Secundario*

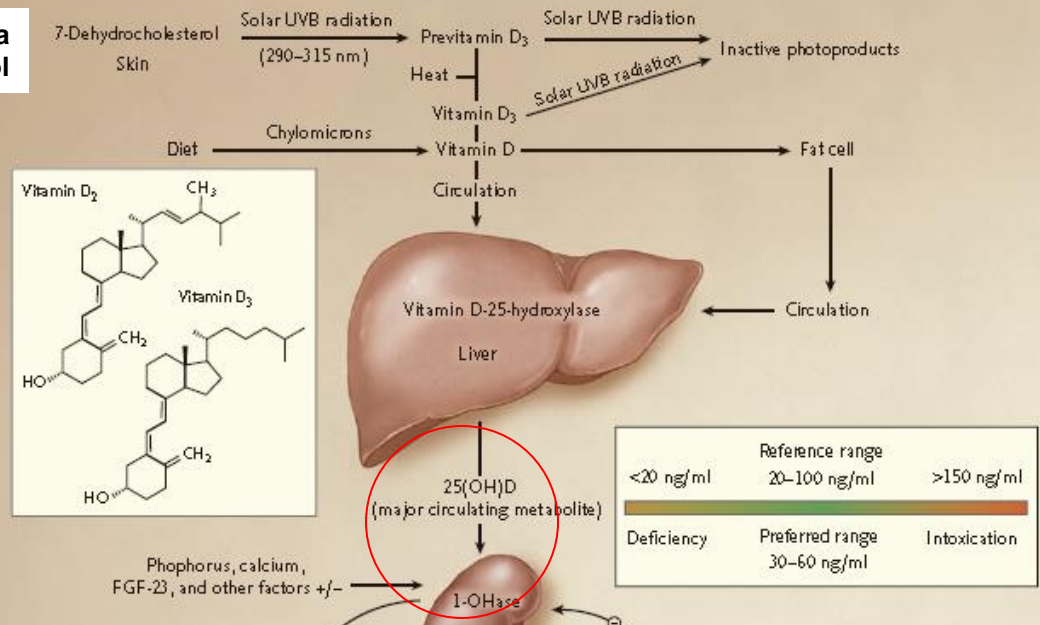
# **Vitamina D**



# Vitamina D

Síntesis endógena a partir de colesterol

DIETA



## Nutritional Forms of Vitamin D

Ergocalciferol (D<sub>2</sub>)  
Cholecalciferol (D<sub>3</sub>)

## Active Forms of Vitamin D

Calcitriol (D<sub>3</sub>)  
Paricalcitol (D<sub>2</sub>)  
Doxercalciferol (D<sub>2</sub>)  
Maxacalcitol (D<sub>3</sub>)  
1-alfa-calcidiol (D<sub>3</sub>)  
22-oxacalcitriol (D<sub>3</sub>)

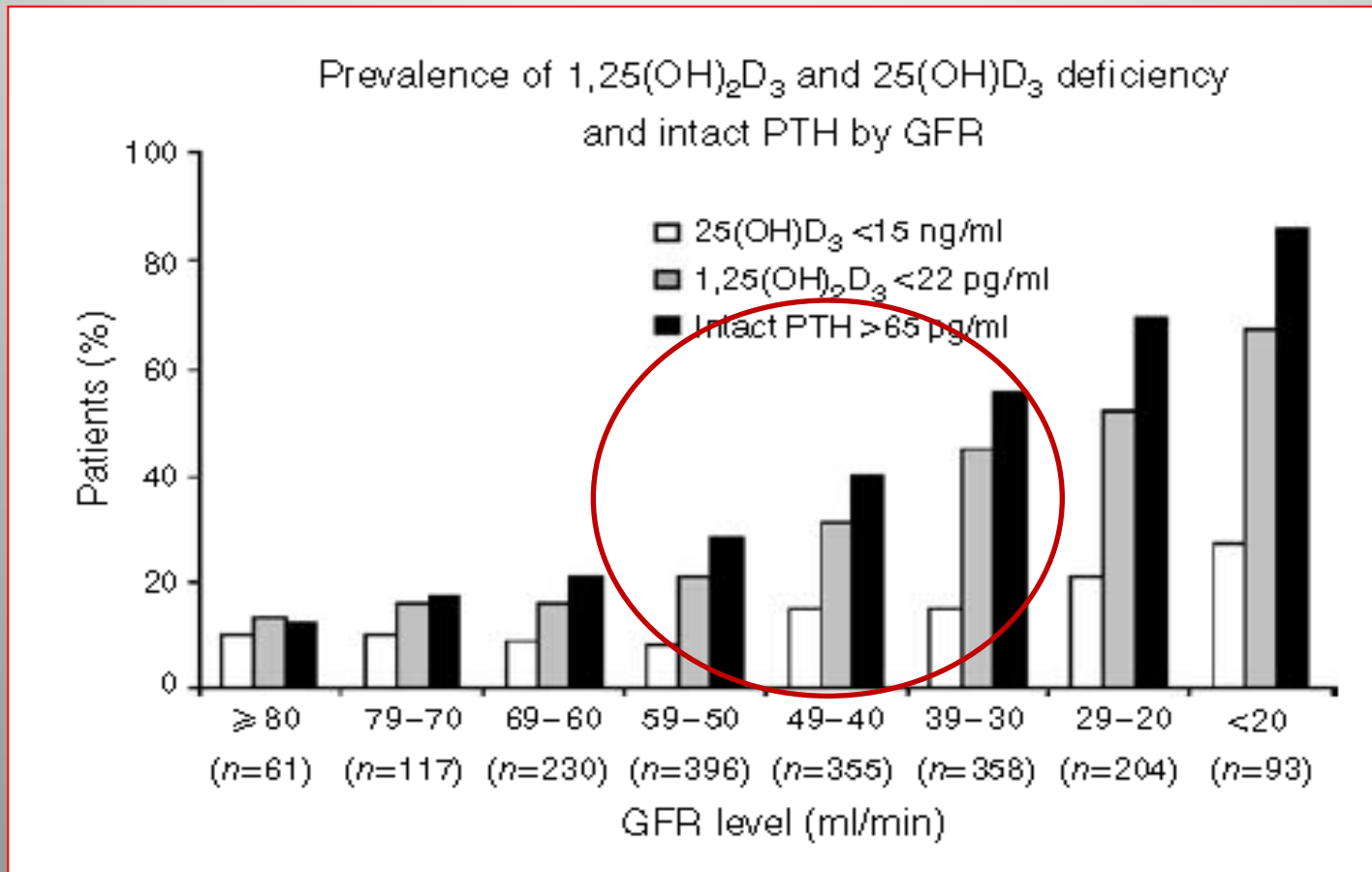
D<sub>2</sub> or D<sub>3</sub> designate underlying structure. D<sub>2</sub> is commonly made in plants, whereas D<sub>3</sub> is made in animals.

NEJM 357; 3 July 19, 2007

# Estimación del Status de Vitamina D

Status Vitamina D	25(OH) D (ng/mL)
Adecuado	>30
Insuficiente	16-30
Deficiencia leve	5-15
Deficiencia severa	<5

# Prevalencia de deficiencia de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y $25(\text{OH})\text{D}_3$ y PTHi según intervalo de IFG



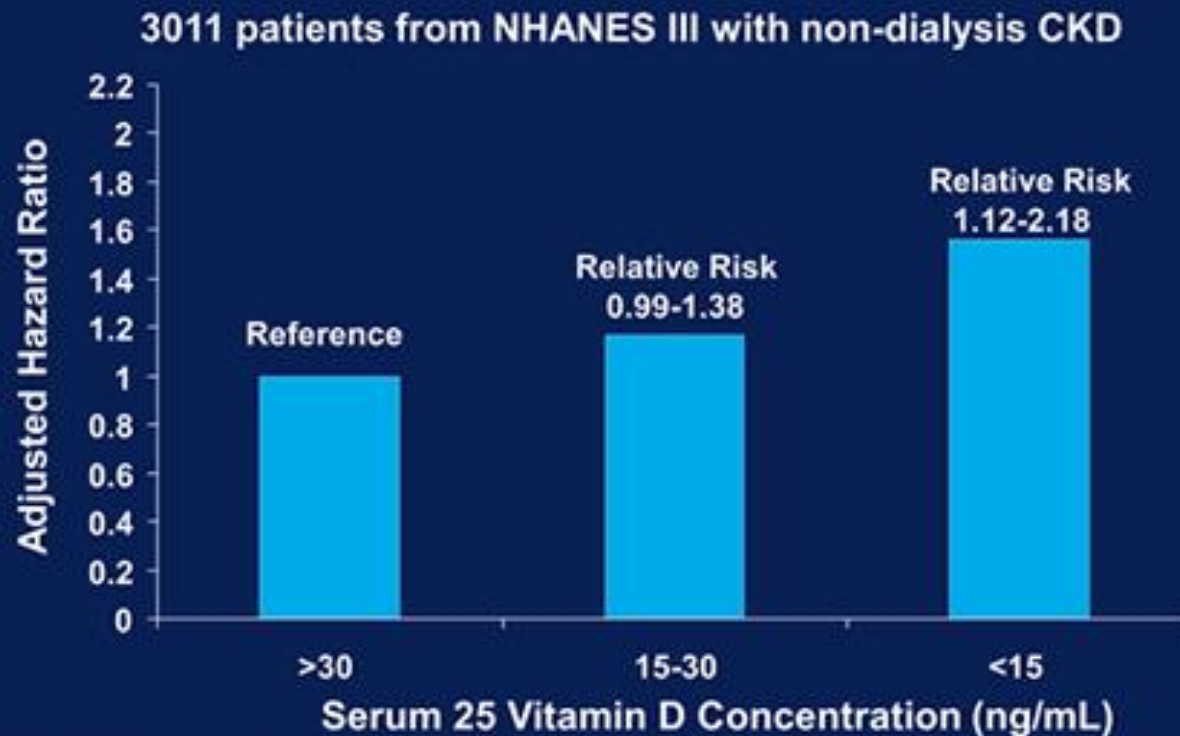
*Levin et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate kidney disease.*

# Causas de deficiencia de 25(OH)D en la ERC

- **Dieta pobre en vitamina D**
- **Pobre exposición solar**
- **Síntesis cutánea reducida**
- **Perdidas urinarias aumentadas de 25(OH)D-DBP**

*Melamed ML. CJASN 2012,7; 358-365*

# ERC, Hipovitaminosis D, y Mortalidad



NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey.  
Mehrotra R et al. *Kidney Int.* 2009;76:977-983.

## Relation Between Circulating Levels of 25(OH) Vitamin D and Parathyroid Hormone in Chronic Kidney Disease: Quest for a Threshold

Marie Metzger, Pascal Houillier, Cédric Gauci, Jean Philippe Haymann, Martin Flamant, Eric Thervet, Jean-Jacques Boffa, François Vrtovsnik, Marc Froissart, Bénédicte Stengel, and Pablo Ureña-Torres on behalf of the NephroTest Study Group

- Estudio cohorte
- N; 929
- ERC 1-5 ND
- IFG 37mL/min

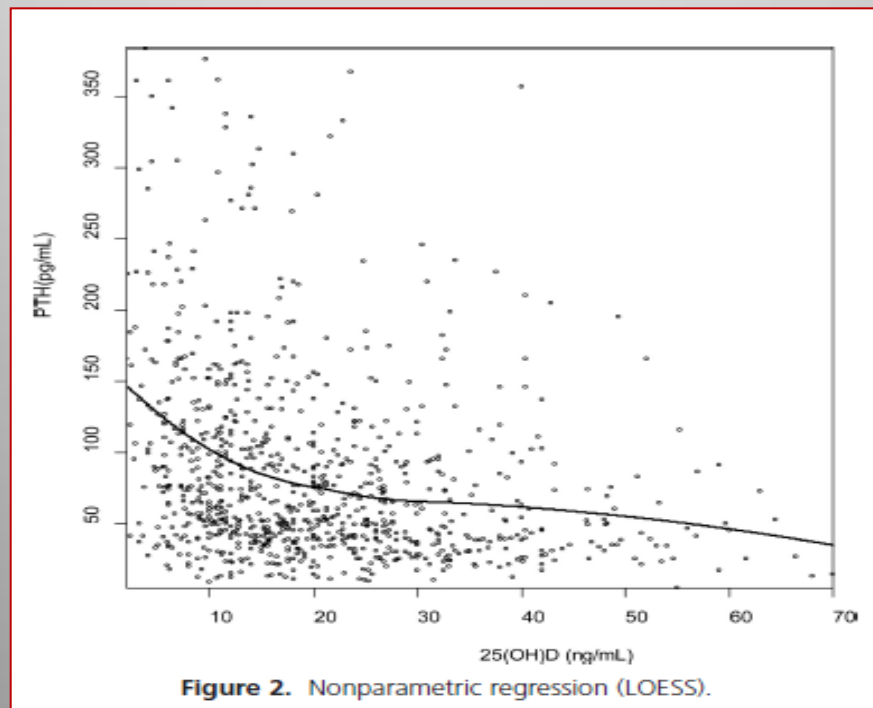


Figure 2. Nonparametric regression (LOESS).

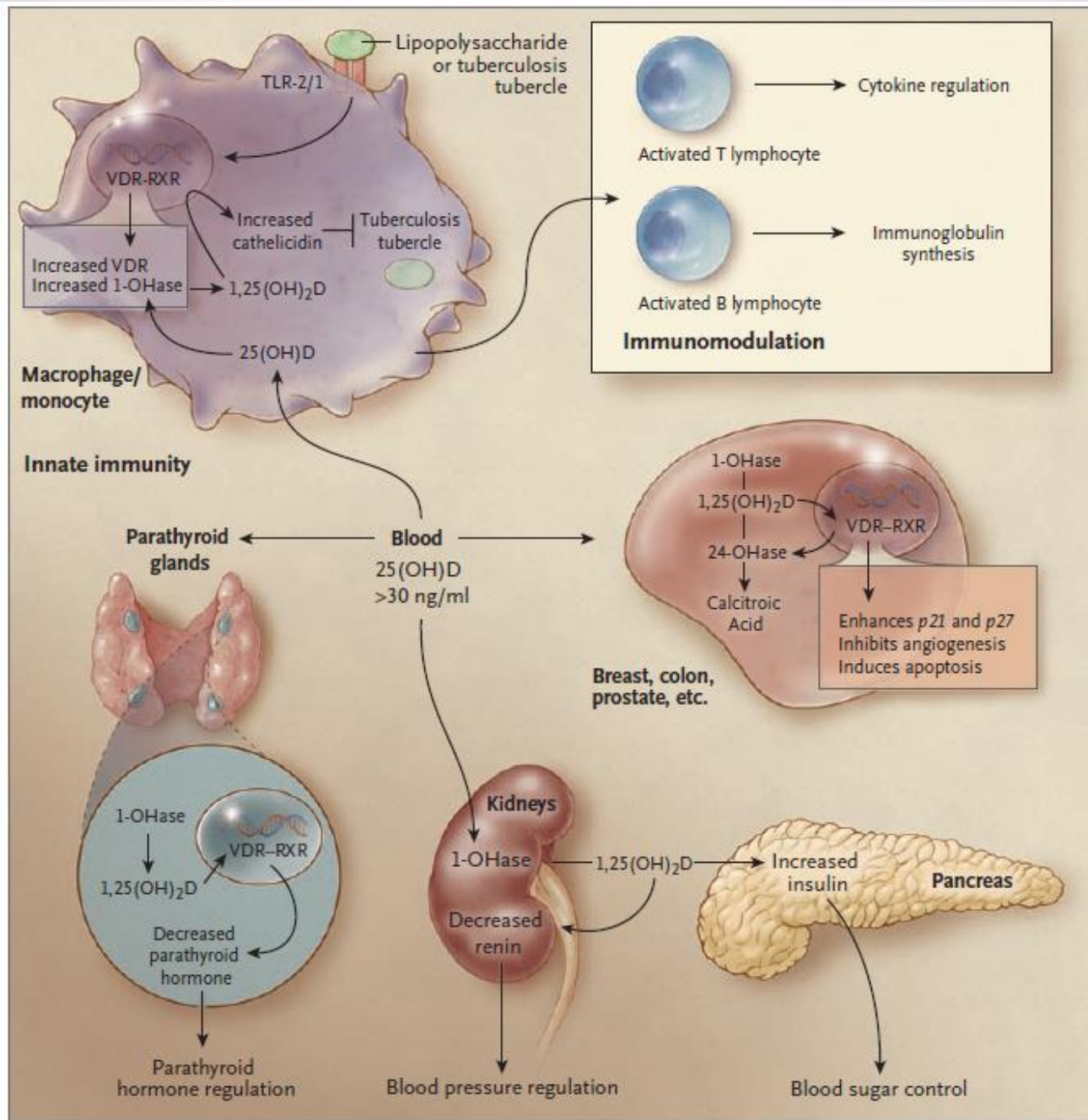


Figure 2. Metabolism of 25-Hydroxyvitamin D to 1,25-Dihydroxyvitamin D for Nonskeletal Functions.

# Suplementación de 25(OH)D y nivel sérico de PTHi

Article

---

## Vitamin D Supplementation in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies and Randomized Controlled Trials

*Praveen Kandula,\* Mirela Dobre,<sup>†‡</sup> Jesse D. Schold,<sup>§¶</sup> Martin J. Schreiber, Jr.,<sup>§</sup> Rajnish Mehrotra,<sup>†\*\*</sup> and Sankar D. Navaneethan<sup>§</sup>*

**Conclusión:** la suplementación con vitamina D nutricional aumenta exitosamente los niveles de 25(OH)D y reduce significativamente los niveles de PTH en población con ERC, sin hipercalcemia ni hiperfosforemia significativa.



# Caso Clínico-Pregunta

- ¿Como trataría las alteraciones de la vitamina D y PTH que presenta la paciente?
  - A. Repetir 25(OH)D en 12 meses
  - B. Colecalciferol vo
  - C. Calcitriol vo
  - D. Colecalciferol y calcitriol vo



# Tratamiento Alteraciones Minerales y óseas

## ERC 3-5

### ¿Que dicen las Guías?

- *Sugerimos.....*
  - *Decisiones terapéuticas en tendencias más que en resultados individuales*
  - *Considerar de manera conjunta toda la información*
  - ***Pacientes con niveles de PTHi por encima del nivel superior evalúe primero la presencia de:***
    - *hiperfosforemia,*
    - *hipocalcemia y*
    - *déficit de vitamina D (2C).*
  - *Corregir la alteración que exista (sin grado)*

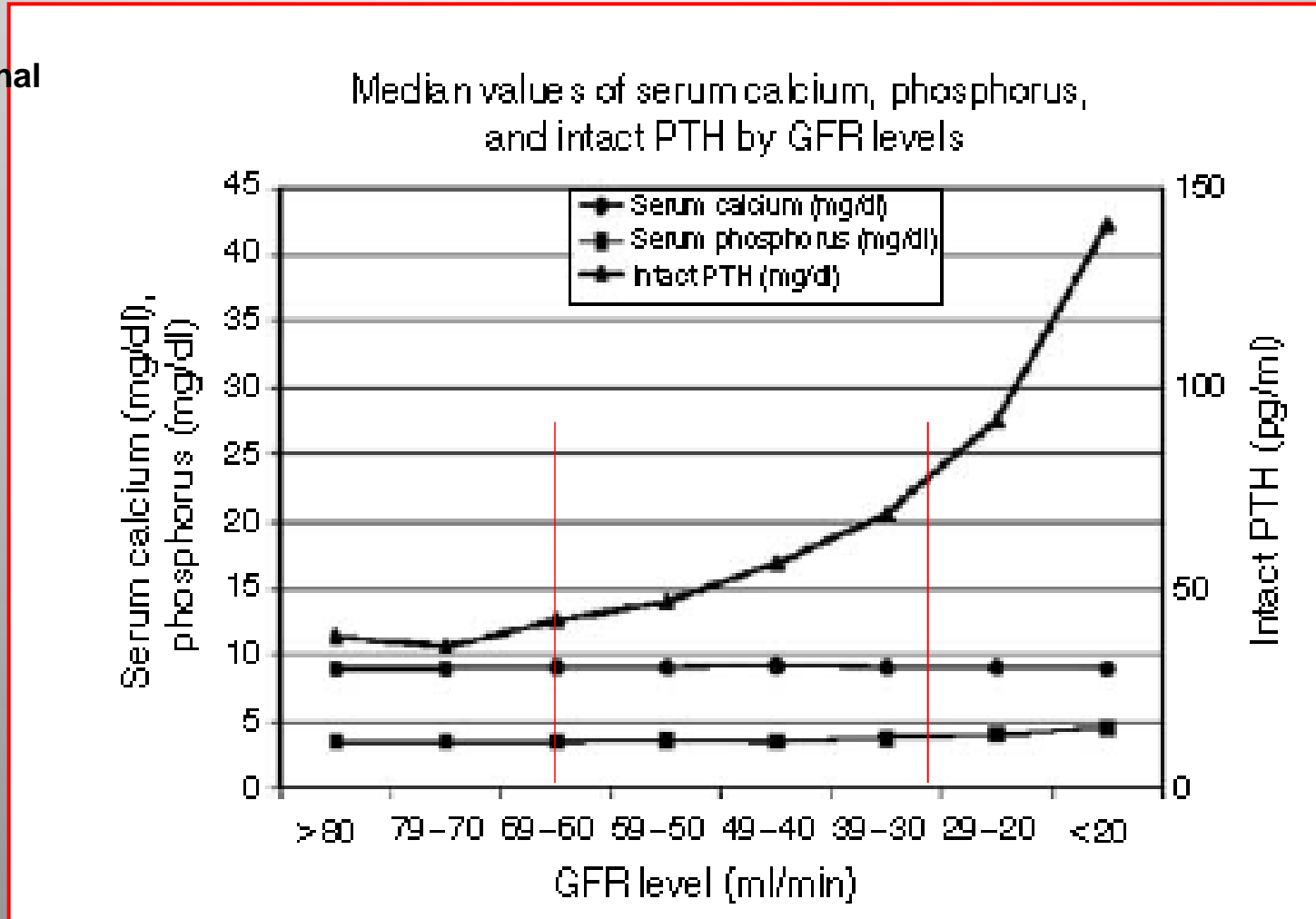
# ¿Que dicen las guías?

- En pacientes con ERC 3-5D se sugiere tratar la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D de acuerdo a las estrategias recomendadas para la población general (2C)

# **Fósforo Sérico: Mediador Clave de Calcificación Vascular y Mortalidad CV en ERC**

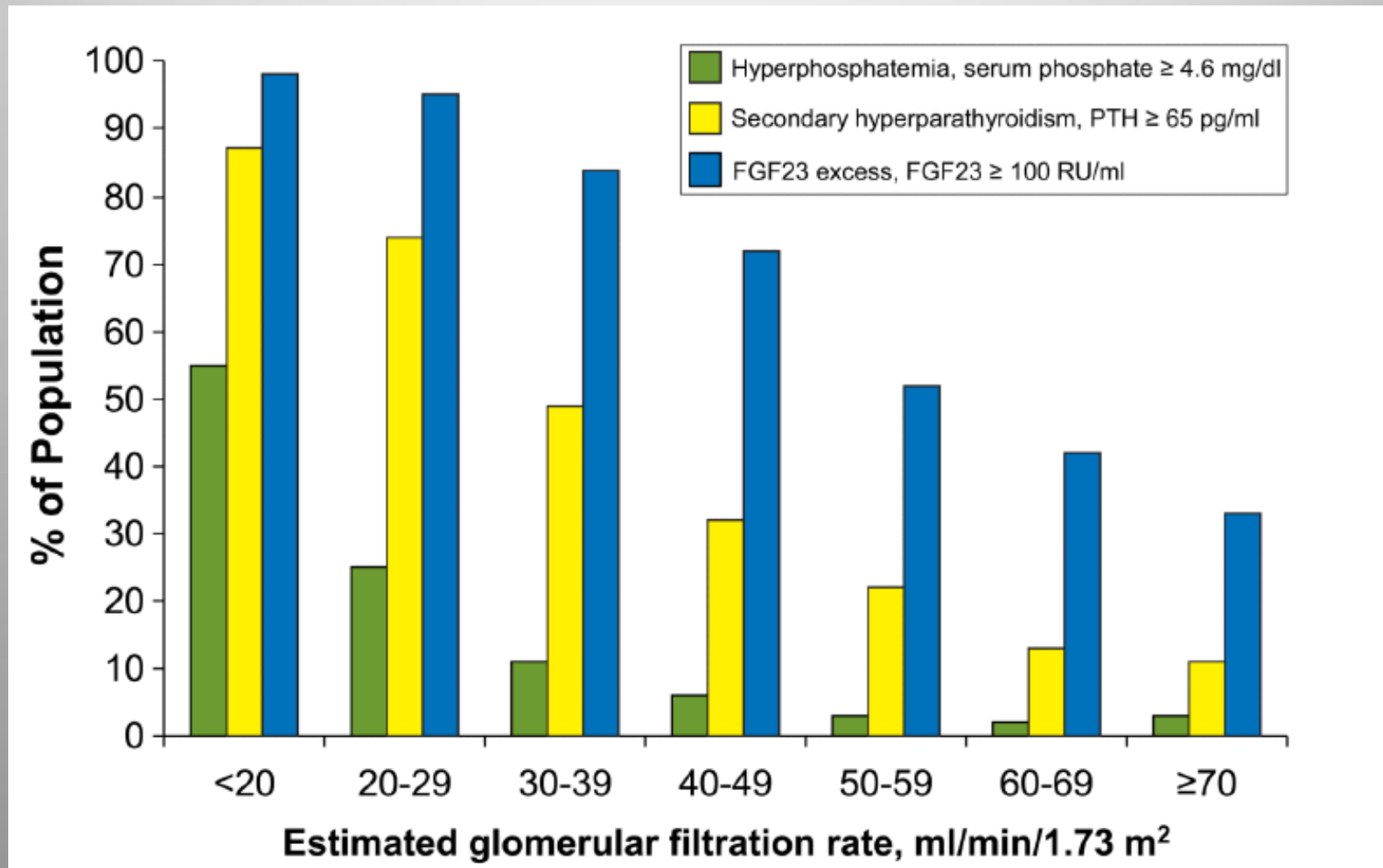
# Valores promedio de Calcio y Fósforo y PTH sérica en pacientes con ERC según IFG

Estudio  
Observacional  
N: 1814  
71 años



Levin et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate kidney disease.

# FGF23 aumenta antes que la PTH y el Fósforo en la ERC



*Prevalencia de Hiperfosforemia, Hiperparatiroidismo secundario y FGF23 elevado en relación al FGe  
Isakova T. FGF23, PTH y Phosphorus metabolism in the chronic renal insufficiency cohort.*

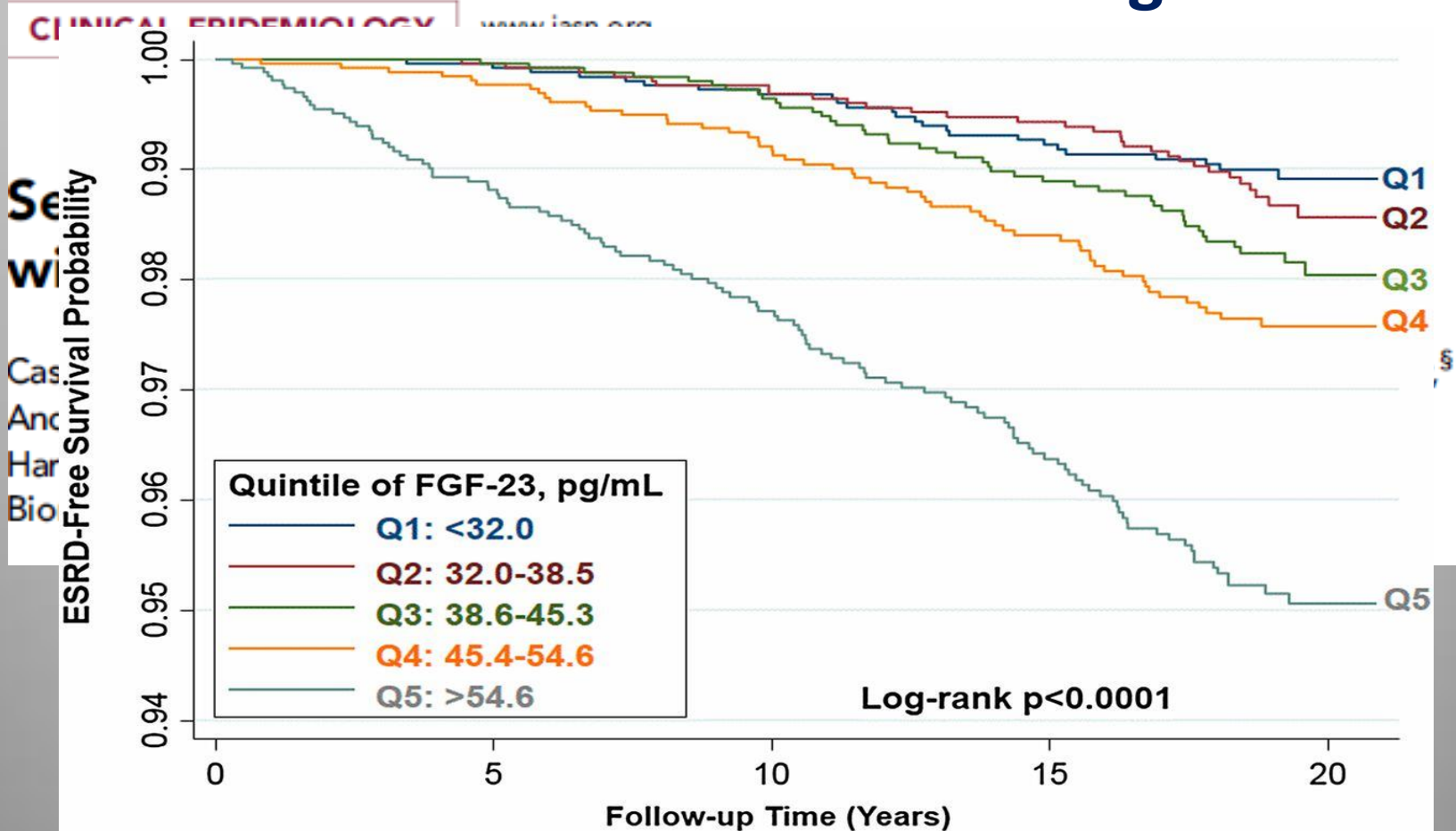
*Kidney International 2011,79(12),1370-1378*

# FGF23 elevado y progresión de ERC

- El FGF23:
  - Hormona derivada del hueso
  - Aumenta excreción urinaria de fósforo
  - Inhibe hidroxilación de 25(OH)D
  - Biomarcador precoz de progresión de ERC
  - Niveles basales mayores se asociaron con riesgo aumentado de IRE independientemente del nivel de función renal y número de FR

*JASN 2015, jan 26(1);192-200*

# FGF23 elevado se asocia con riesgo de ERCE



Obj: Relación entre FGF23 basal e IRE

N;13,448

Seguimiento 19 a

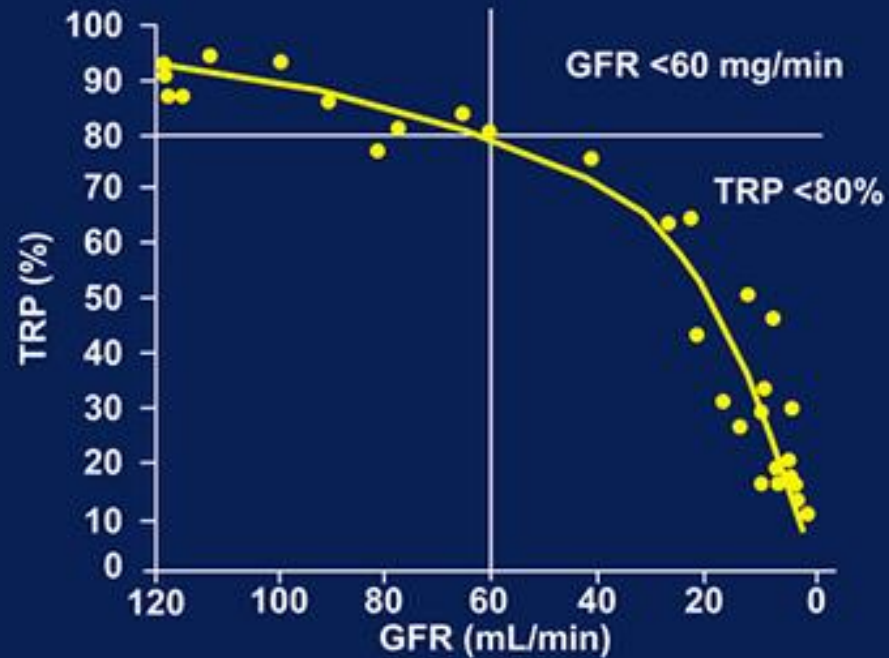


# Caso clínico-Pregunta

- Fosforemia 4 mg/dL
- ¿Como piensa que se encuentra la *fosfaturia* en esta paciente?



# Reabsorción Tubular de Fósforo en pacientes con ERC



TRP = tubular reabsorption of phosphate.  
Slatopolsky E et al. *J Clin Invest.* 1968;47:1865-1874.

# Como Evaluar la Carga Corporal de Fósforo Cuando la Fosforemia es Normal?

1. Nivel sérico de FGF23??????
2. Control de la fracción excretada de fósforo ERC 3-4
  - Índice de fosfaturia: tasa de clearance de fósforo en relación al clearance de creatinina

$$\% RTF = 1 - [(Up/Pp) \times (Pcr/Ucr)] \times 100$$

*Payne RB. Renal Tubular reabsorption of phosphate  
Ann Clin Biochem 1998, 35: 201-206*

- RTF < 80 %, podría ser beneficioso intervenir para limitar la retención de fósforo
- Podría ser beneficioso para monitorizar respuesta al tratamiento

*Martin K. Prevention and Control of Phosphate Retention/Hyperphosphatemia in CKD-MBD: What is normal, When to start and How to treat?  
CJASN 2011, 6.*

# Caso Clínico-Pregunta

- Que conducta tomaría sobre el Fósforo de la paciente?
  - A. Control de fosforemia cada 3-6 meses
  - B. Restricción del fósforo en la dieta y consulta con nutricionista
  - C. Iniciar quelantes de fósforo



# Que dicen las Guías sobre manejo de la Fosforemia?

- En pacientes con ERC 3-5:
  - Niveles de fósforo sérico deberían mantenerse en el rango de referencia (2C)
  - Con ***fósforo normal o elevado sugerimos*** no exceder la ingesta de fósforo en la ***dieta de 800-1000 mg/dia***, de forma aislada o en combinación con otro tratamientos (2D)
  - Los agentes quelantes de fósforo se usan para tratar la hiperfosforemia (2D)

# Calcificación Vascular y ERC

- **Población con ERC no en diálisis**
  - La mitad de los pacientes con ERC estadio 3-5 tienen calcificaciones arteriales.
  - En ERC no en diálisis
    - La extensión de calcificación coronaria basal se asoció a eventos CV
    - La progresión fue un factor predictivo independiente de eventos CV
- **Población con ERC en Diálisis**
  - El 47 % de pacientes que ingresan a diálisis tienen algún grado de calcificación vascular;
  - El 80 % de pacientes jóvenes en diálisis tienen calcificaciones coronarias detectadas por TC por rayos de electrones;

*Sigrist, NDT 21(3) 707-714,2006*

*Goodman, NEJM 342: 1478-83, 2000*

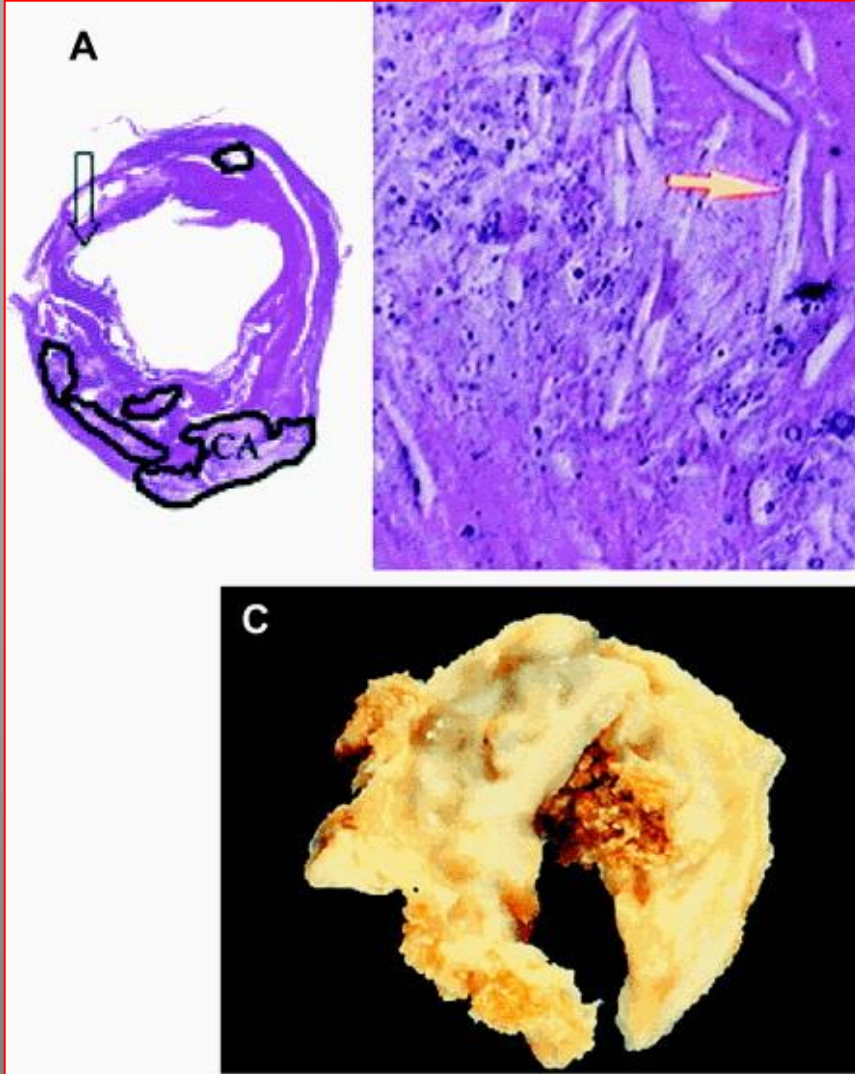
*Russo D. AJKD 2004;44:1024-1030*

*Russo et al. KI 2011, 80:112-118*

# Factores de riesgo- Calcificación Vascular

Factores de Riesgo Tradicionales	Factores de Riesgo No Tradicionales
<ul style="list-style-type: none"><li>• Edad</li><li>• Diabetes</li><li>• Hipertensión</li><li>• Dislipemia</li><li>• Fumar</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tiempo en Diálisis</li><li>• Desordenes del metabolismo mineral<ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperfosforemia</li><li>• Hiperparatiroidismo secundario</li><li>• Cambios en el metabolismo de la vitamina D</li><li>• Niveles de FGF23 elevados</li></ul></li><li>• Inflamación y stress oxidativo</li><li>• Factores osteogénicos</li></ul>

# Topografías de Calcificaciones Extraóseas



- **Calcificación intimal**
  - estado avanzado de aterosclerosis
  - caracterizado por placas y lesiones oclusivas
- **Calcificación media:**
  - aumenta rigidez arterial y
  - reduce compliance arterial



# Screening de Calcificaciones

## 1) Rx Manos, Pelvis y Columna: calcificación vascular

### Indice de Adragao (0-8)

#### Pelvis:

- cuadrante superior derecho: 0 / 1
- cuadrante superior izquierdo: 0 / 1
- cuadrante inferior derecho: 0 / 1
- cuadrante inferior izquierdo: 0 / 1

#### - Manos:

- Mano der: superior: 0 / 1
- Mano der: inferior: 0 / 1
- Mano izq superior: 0 / 1
- Mano izq inferior: 0 / 1



### Indice de Kauppila (0-24)

#### -Análisis vértebras L1-L4

- 0: No calcificación
- 1: Calcificación pequeña
- 2 Calcificación moderada
- 3 Calcificación grande,  
Anterior y posterior



Adragao T, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1480-8; Kauppila LI et al. *Atherosclerosis* 1997; 132: 245-250

## 2) Ecocardiograma: calcificación valvular.

*KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic disease-mineral and bone disorder. Kidney Int* 2009; 756:S1-S130

# Evaluación de Calcificaciones

## ¿Que dicen las Guías?

- *Sugerimos.....*
  - *Radiografía lateral de abdomen: para detectar presencia o ausencia de calcificación vascular*
  - *Ecocardiograma puede emplearse para detectar presencia o ausencia de calcificación valvular (2C)*

*Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of CKD-MBD in adults.  
Nefrologia 2013, 33 Suppl 1:1-28.*

# Rx Simples y Ecocardiograma de la paciente

- **Rx simple de manos y pelvis:**
  - Índice de Adragao 2
- **Ecocardiograma:**
  - FEVI 60%,
  - Válvulas aòrtica y mitral sin calcificaciones, normofuncionantes
  - HVI leve
  - No alteraciones segmentarias de la contractilidad

# Indicaciones médicas al alta:

- ERC-AMO:
  - Pase a nutricionista para restricción de fòsforo en la dieta
  - Colecalciferol vo.
- Control en 3-6 meses con nueva paraclínica

# Frecuencia *sugerida* de mediciones de Calcio, Fósforo, PTHi, 25(OH) Vitamina D, Fosfatasa Alcalina

Frecuencia sugerida de mediciones de calcio, fósforo y PTH i.

Estadio de ERC	Calcio/Fósforo	PTH i.	Fosfatasa alcalina	25(OH) vitamina D
1				
2				
3	c/6-12m	c/12m <sup>a</sup>		c/12m <sup>b</sup>
4	c/3-6m	c/6-12m	c/6-12m <sup>c</sup>	c/12m <sup>b</sup>
5-5D	c/1-3m	c/3-6m	c/3-6m <sup>c</sup>	c/12m <sup>b</sup>

a. Depende del nivel basal de PTHi. y velocidad de progresión de la ERC. b Repetir la medición dependiendo del valor basal y las intervenciones terapéuticas c. Junto con la medición de PTH i.

*Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of CKD-MBD in adults.*  
**Nefrologia 2013, 33 Suppl 1:1-28.**

# Caso Clínico-Conclusiones

- Paciente ERC-AMO estadio 3:
  - Suceden en estadio tempranos de la E
  - Alteraciones de la vitamina D (25(OH)D):
    - son prevalentes en este estadio
    - asociación con Morbimortalidad
  - Si bien fosforemia normal:
    - recordar que se asocia con mortalidad
    - aumenta la carga corporal de fósforo a ser excretada

# FISIOPATOLOGIA DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

Taller: Influencia de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo en la morbimortalidad de la ERC

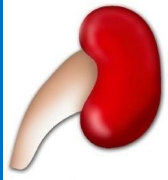
18 de noviembre 2014

Organiza SUN

Auspicia Abbvie



# SITUACIONES PATOLOGICAS VINCULADAS AL P



- \* **Patogenia del HPTS**
- \* **Patogenia de las calcificaciones vasculares**
- \* Progresión de la ERC
- \* Morbi-mortalidad de pacientes en diálisis





# ¿EL FOSFORO IMPORTA?

**Si !!! EL FOSFORO  
IMPORTA MUCHO**

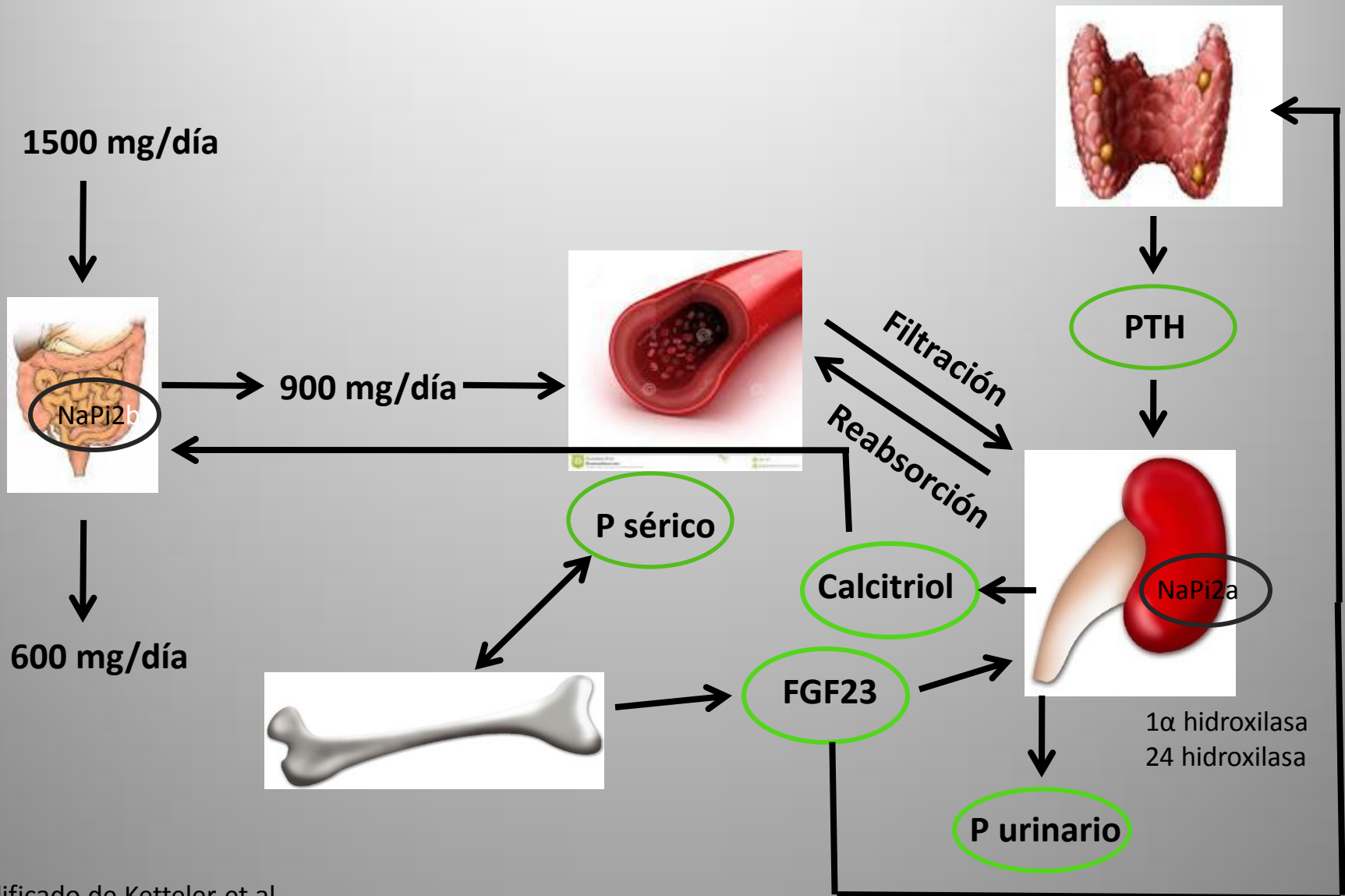


**P altamente regulado**

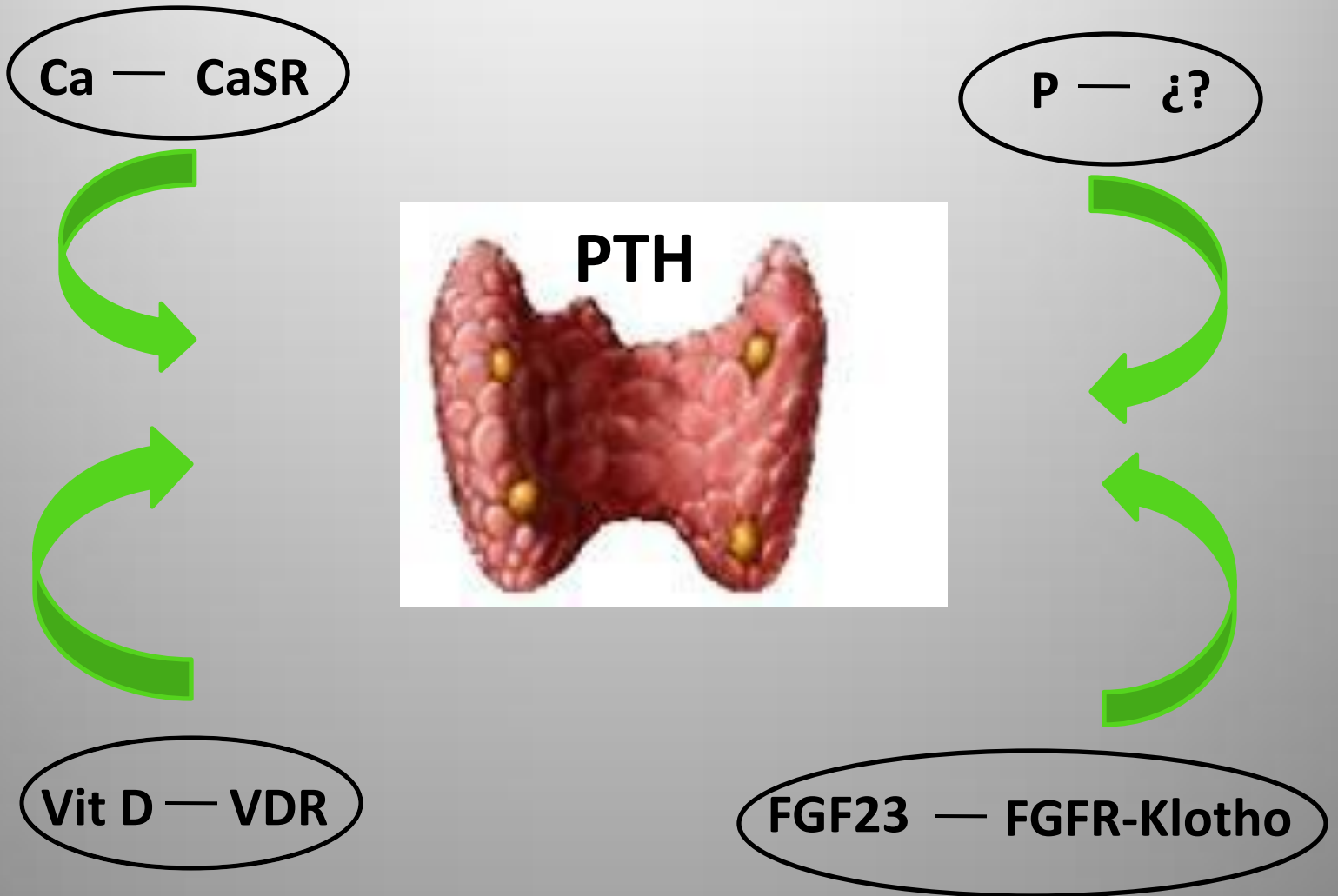
## Participa en varios procesos vitales:

- Fuente de energía (hidrólisis del ATP)
- Acidos nucleicos
- Fosfolípidos
- Sustrato de varias enzimas
- Regulador de la señalización intracelular
- Matriz mineralizada

# HOMEOSTASIS DEL FOSFORO



# REGULACION DE LA SECRECION DE PTH



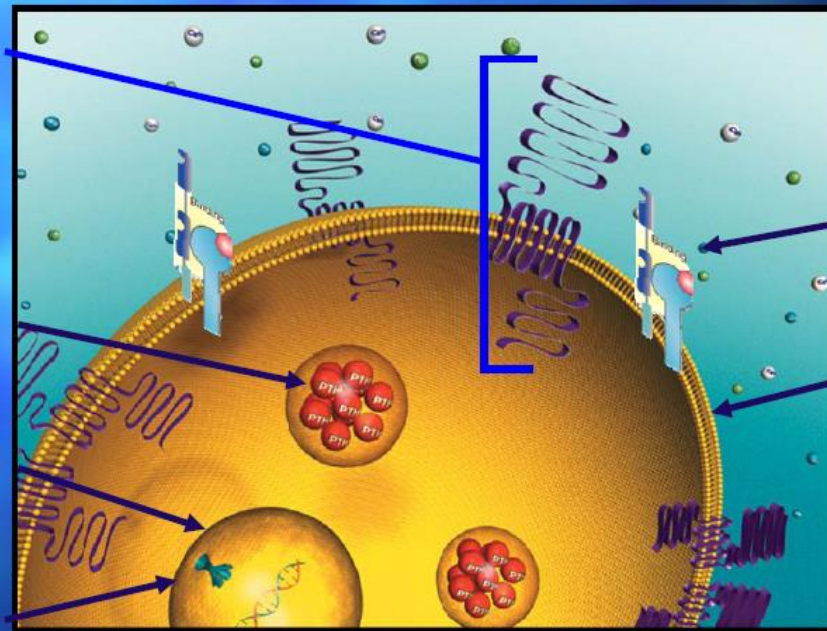
# CELULA PARATIROIDEA – RECEPTORES VDR, CaSR, FGFR1/Klotho

Receptor-sensor del Ca

Vesícula con PTH

Núcleo

Receptor de Vitamina D



FGFR1  
Klotho

Región  
transmembrana

Adaptat de Goodman WG. *Kidney Int* 2001;59:1187-1201.

Atención: Dr. J. Bover

# SISTEMA FISIOLÓGICO FGF23-Klotho

- FGF23: la fosfatonina más importante.
- FGF23: **hormona** derivada del hueso (osteocito).
- Papel fisiológico en homeostasis del metabolismo mineral.
- Importancia vital para **homeostasis del P**.
- Principal regulador endócrino de la homeostasis del P.

## INDUCE BALANCE NEGATIVO DE FOSFORO

- **Klotho**: proteína transmembrana. **Su presencia es *necesaria***.
- Mecanismo de acción del FGF23 en los órganos diana (riñón, PT)

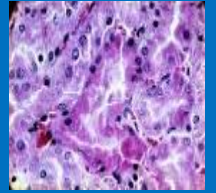


## FGF23 - Klotho

Mientras FGF-23 es ubicuo, Klotho está en su mayor parte confinado al túbulo renal y a las células principales de la PT, con lo que los órganos primarios de actuación del FGF-23 serían el riñón y la glándula paratiroides.

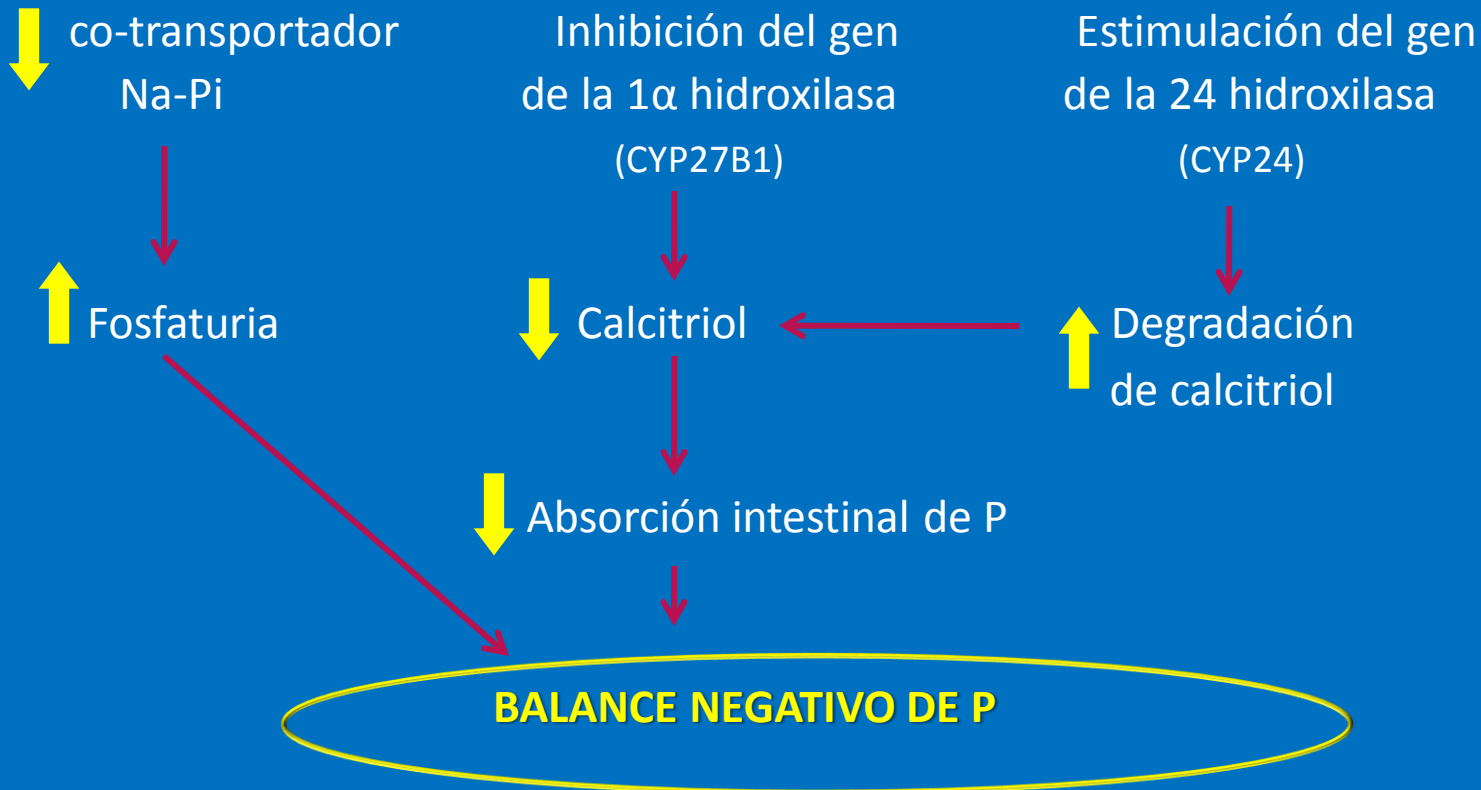
# SISTEMA FGF23-Klotho

## Mecanismo de acción en el riñón sano



Célula tubular proximal (membrana del ribete en cepillo)

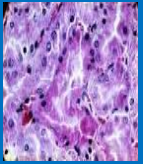
### **SOBRECARGA DE P**



**HORMONA FOSFATURICA Y HORMONA CONTRARREGULADORA PARA LA VITAMINA D**

# SISTEMA FGF23-Klotho

## Mecanismo de acción en etapas iniciales de ERC



**SOBRECARGA DE P**

**FGF23-Klotho**

**P**

↓  
co-transportador  
Na-Pi

Inhibición del gen  
de la 1 $\alpha$  hidroxilasa  
(CYP27B1)

Estimulación del gen  
de la 24 hidroxilasa (CYP24)

↑  
Fosfaturia

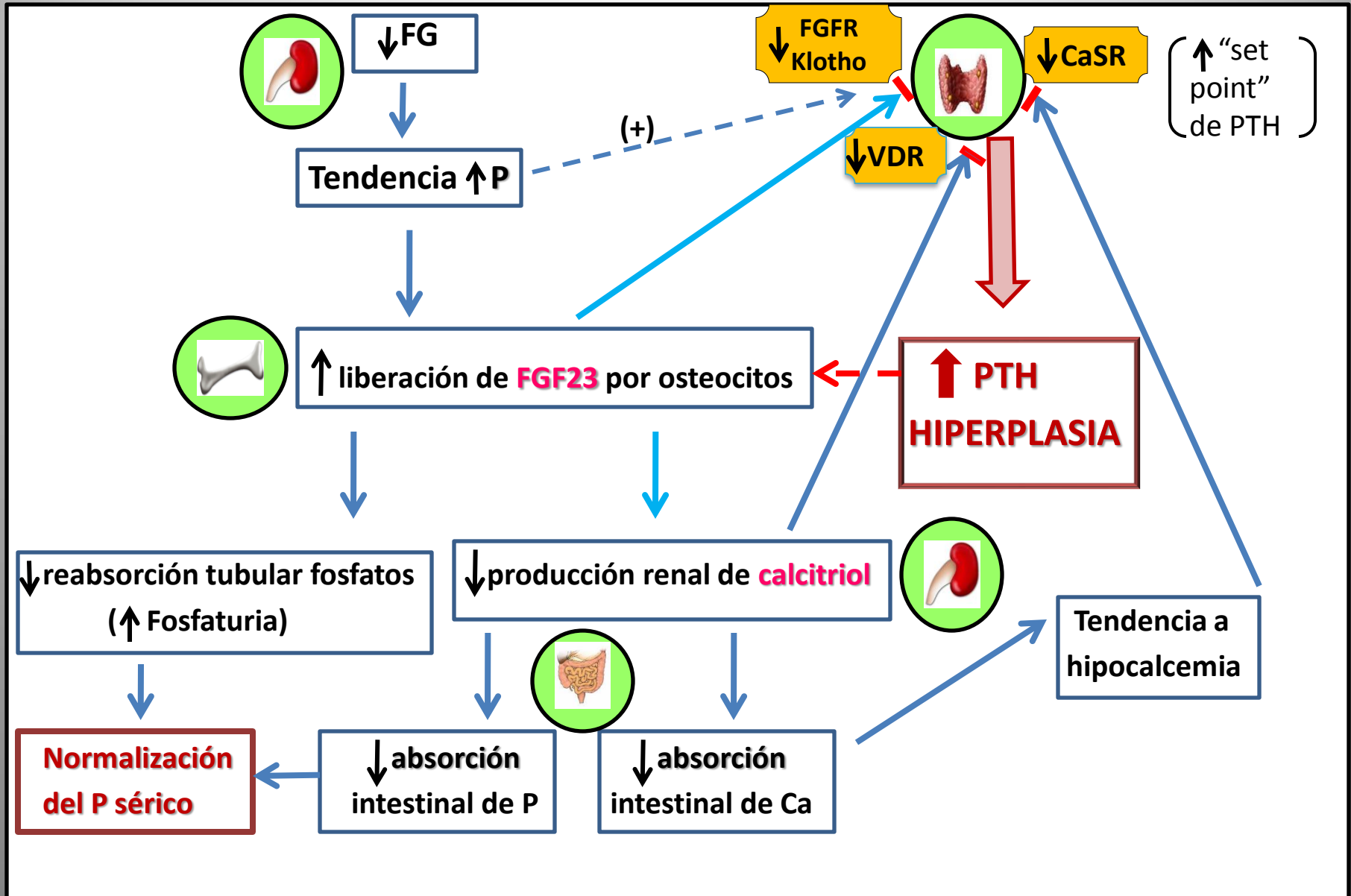
↓  
**Calcitriol**

↑  
Degradación  
de calcitriol

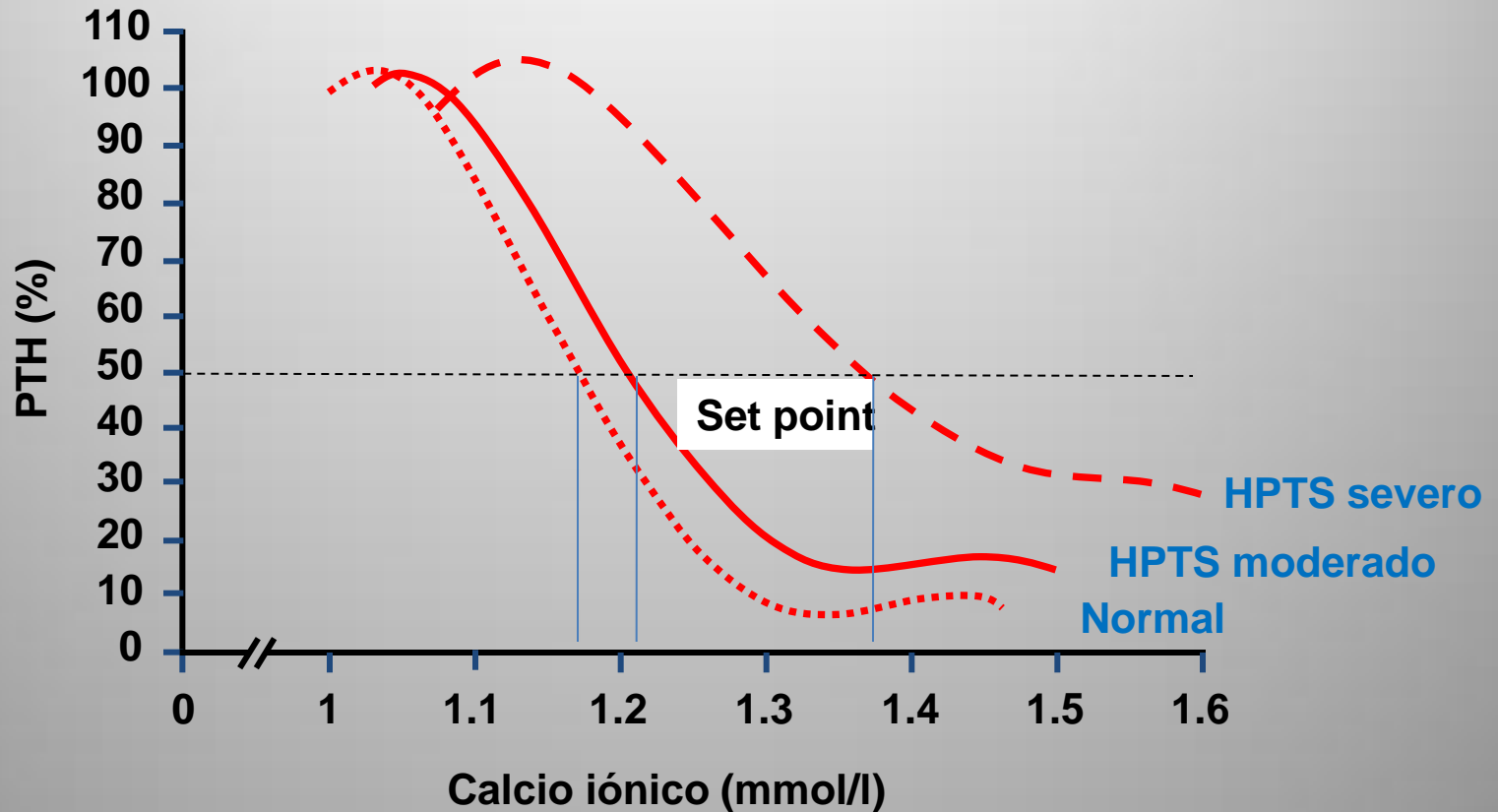
Se tiende a mantener  
el P sérico en rango normal ↑ **PTH**



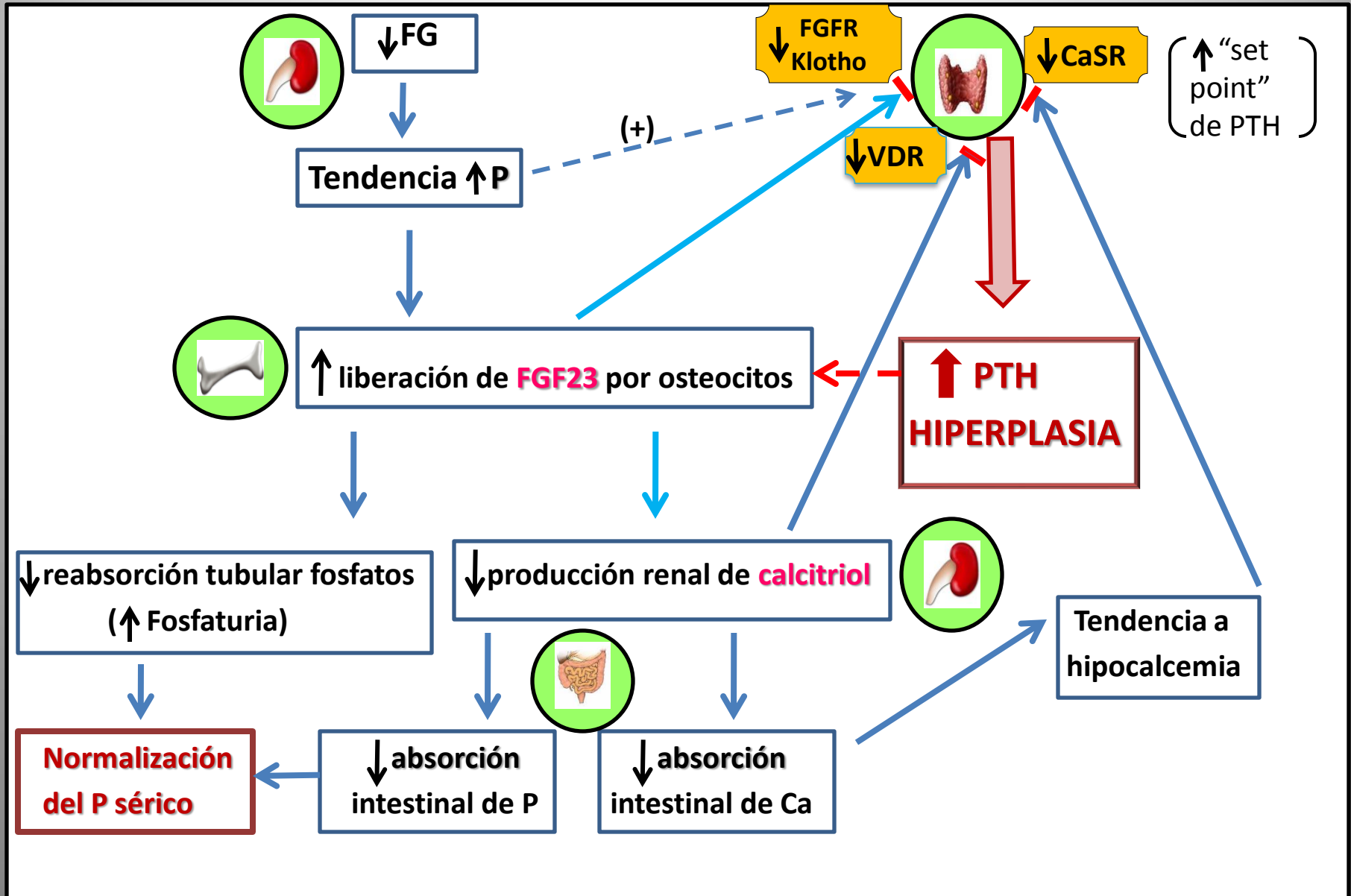
# FISIOPATOLOGIA DEL HPTS



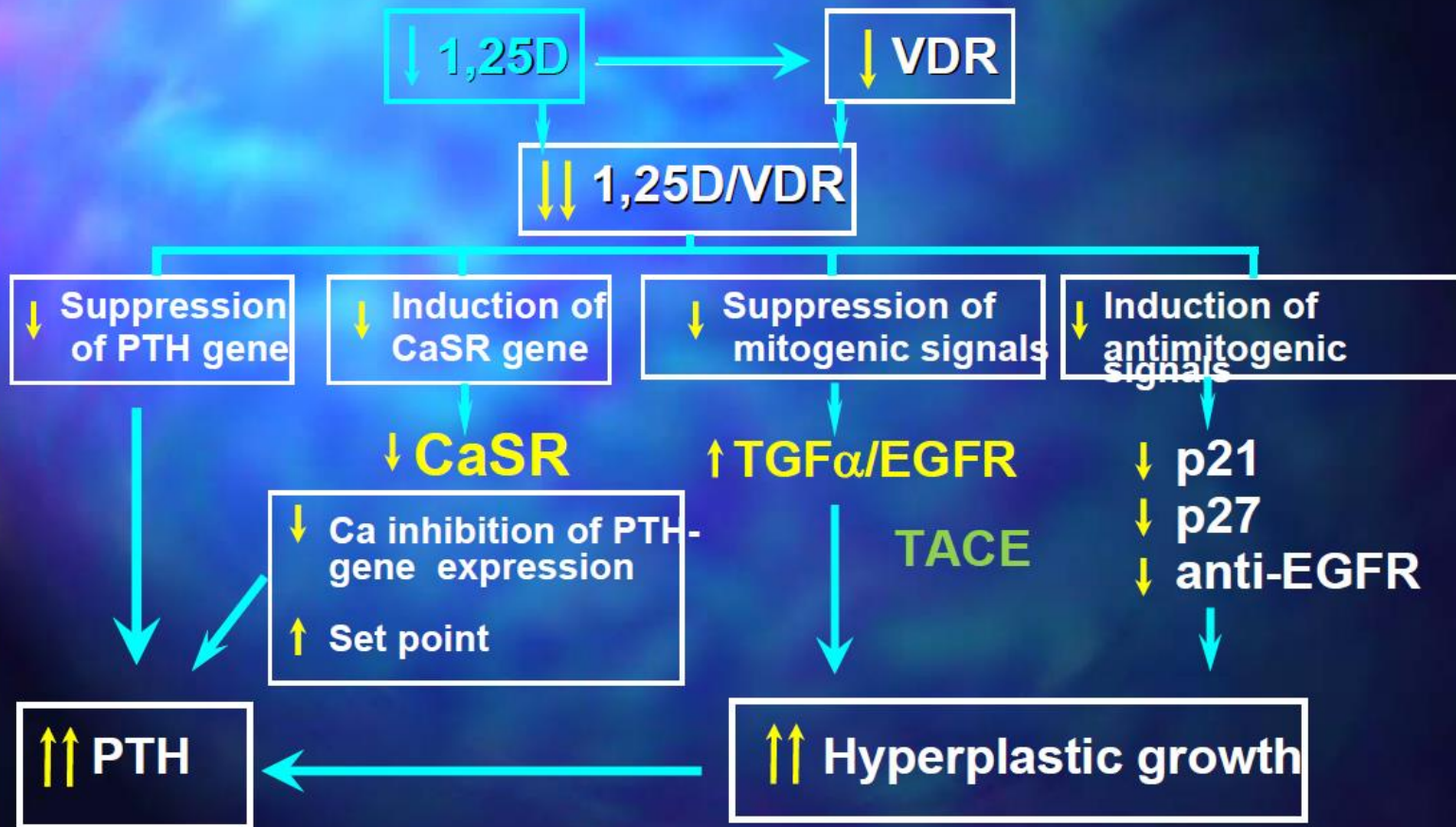
# Alteración de la sensibilidad del Ca en el HPTS



# FISIOPATOLOGIA DEL HPTS

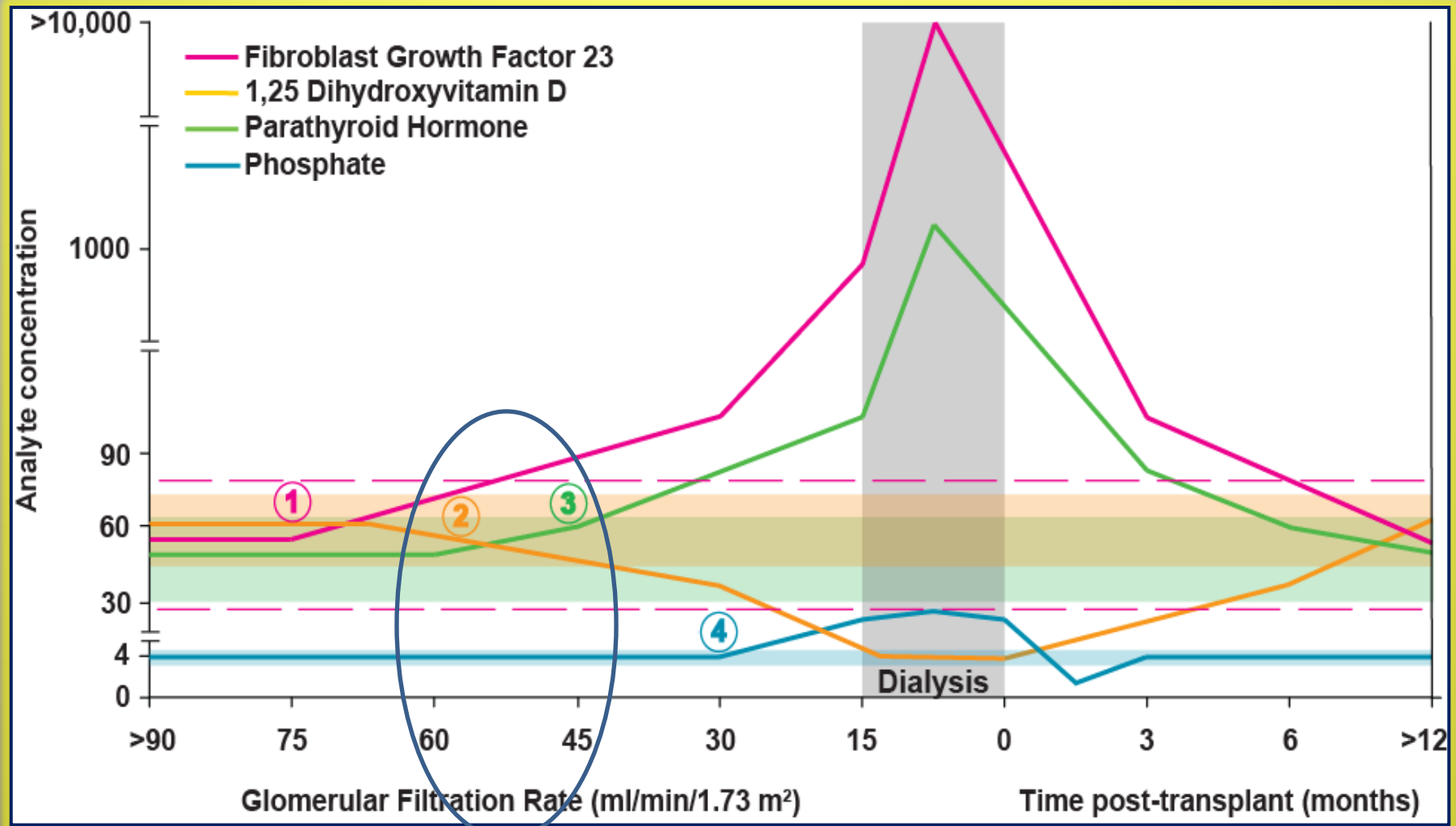


# HIPERPLASIA PARATIROIDEA HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO



# FGF23: aumento precoz en ERC

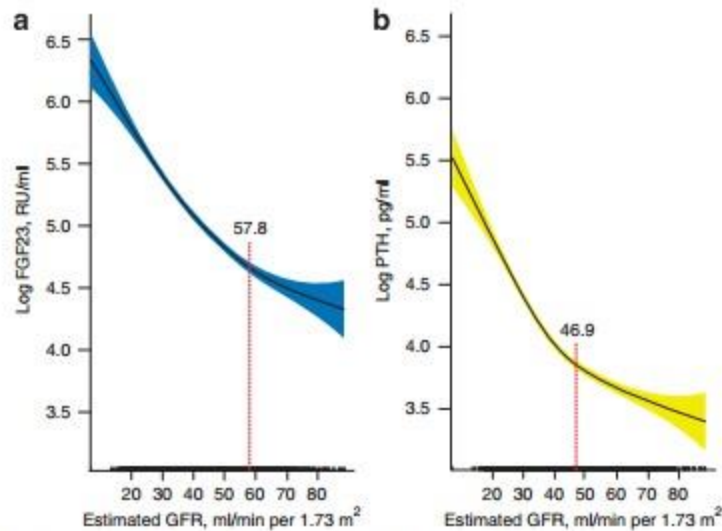
Cortesía Dr. J. Bover



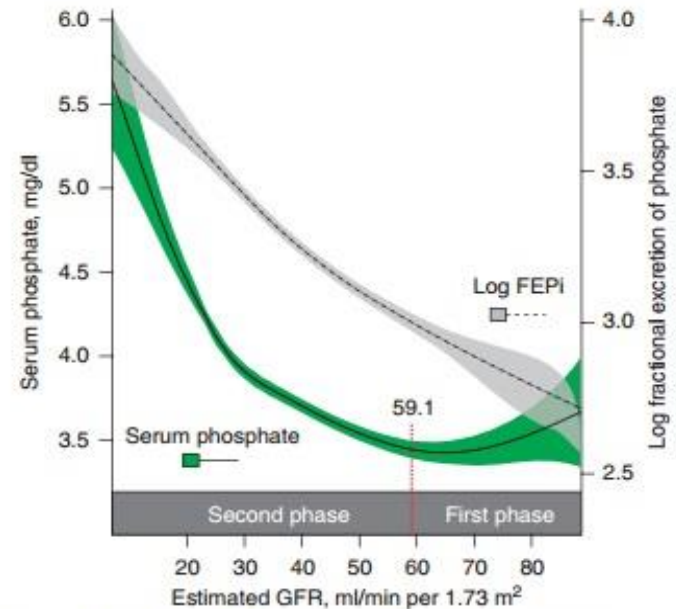
# Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease

Chronic Renal Insufficieny Cohort (CRIC) Study Group

n: 3879

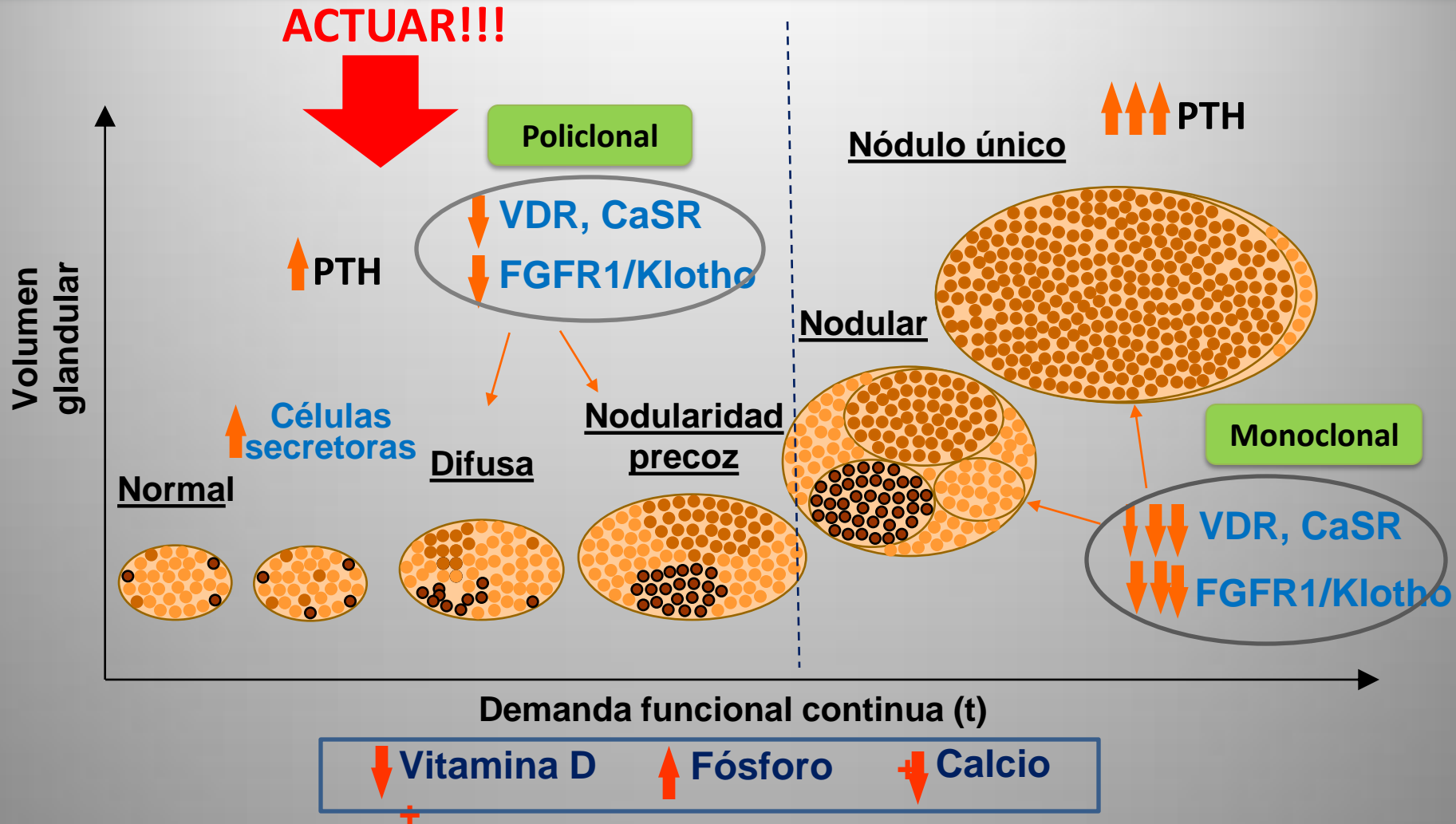


**Figure 3 | Cubic spline functions of the associations of estimated glomerular filtration rate (eGFR) with log fibroblast growth factor 23 (FGF23) and with log parathyroid hormone (PTH).** The shadowed areas represent 95% confidence intervals for the fitted splines. The red dotted lines represent the statistically significantly thresholds of eGFR at which the slopes increased. Tick marks on the x axis indicate individual observations at each level of eGFR. (a) logFGF23 versus eGFR and (b) logPTH versus eGFR.



**Figure 4 | Cubic spline functions of the associations between serum phosphate and log fractional excretion of phosphate (FEPI) with estimated glomerular filtration rate (eGFR).** The shadowed areas represent 95% confidence intervals for the fitted splines. The red dotted line represents the statistically significantly threshold of eGFR at which the slope of serum phosphate changed. On the basis of this change, two phases of the phosphate curve are proposed.

# Progresión del HPTS: hiperplasia paratiroidea



# HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

**Alteraciones  
genéticas**

**Alteraciones funcionales**

**Alteraciones estructurales**

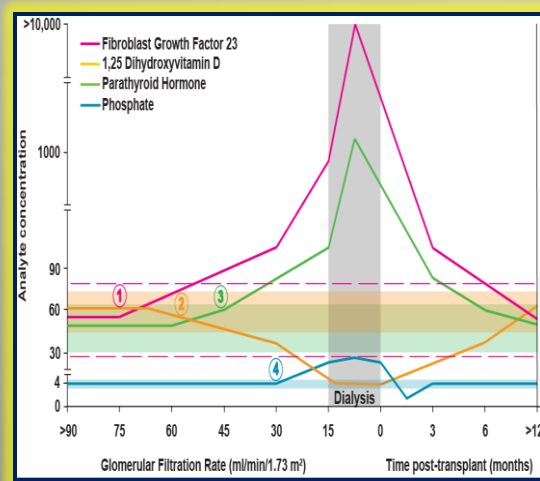
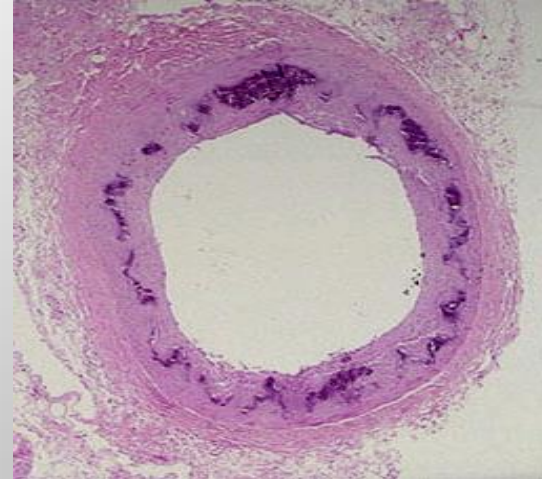
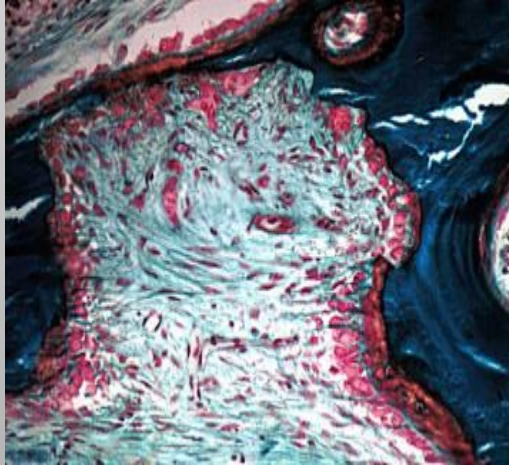


**PTH**

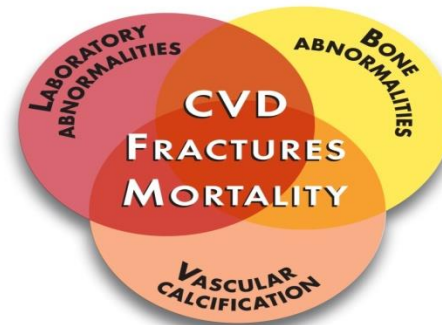




# REPERCUSIONES DEL HPTS



## CHRONIC KIDNEY DISEASE— MINERAL AND BONE DISORDER



**CKD-MBD**

# Caso clínico: evolución

- Evolución a los 6 meses:
  - Buena adherencia al tratamiento indicado.
  - Normalización de Vitamina D (25(OH)D) y PTHi.
- Concorre a control regularmente en los últimos dos años.
- En los últimos dos controles paraclínicos ha presentado:
  - PTH i 150 pg/mL
  - Calcemia 8 mg/dL
  - Fosforemia 5 mg/dL
  - Vitamina D 35 ng/mL
  - IFG 24 ml/min (ERC estadio 4)

# Evolución Caso clínico I-Preguntas

- Cuál es el diagnóstico de la AOM de la paciente en este estadio de la enfermedad?
  - Hiperfosforemia
  - Hiperparatiroidismo secundario
- Cuál sería el tratamiento más adecuado?
  - A. Reforzar adherencia a la dieta
  - B. Dieta e iniciar quelantes de fósforo
  - C. Iniciar vitamina D activa



# Taller Influencia de las Alteraciones Minerales y Oseas en la Morbimortalidad de la ERC

13 de mayo, 2015- Paysandú

## QUE DICEN LAS GUIAS?





- Se recomienda que las decisiones terapéuticas se basen en tendencias más que en resultados individuales de laboratorio, y que se considere de manera conjunta toda la **información disponible de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociadas a la ERC (1C)**.
- En pacientes con ERC 3-5D, se recomienda que las concentraciones séricas de **calcio** se mantengan dentro del **rango normal** para el método utilizado (2C)
- En pacientes con ERC estadios 3-5, se sugiere mantener el **fósforo sérico** en el **rango normal** (2C)
- En pacientes con ERC 3-5D se sugiere **medir los niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D [25(OH)D] (calcidiol)** y repetirlos dependiendo del valor basal y las intervenciones terapéuticas (2C). También se sugiere **tratar la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D** de acuerdo a las estrategias recomendadas para la población general (2C).




- En pacientes con ERC estadios 3-5 (2D) y 5D (2B), se sugiere usar **quelantes** de fosfato para el tratamiento de la hiperfosfatemia. Es razonable que la **selección del quelante de fosfato tenga en consideración el estadio de la ERC, la presencia de otros componentes de TMO-ERC, terapias concomitantes y perfil de efectos secundarios (sin grado).**
- En pacientes con ERC estadios 3-5D e hiperfosfatemia, se recomienda **restringir la dosis de quelantes de fosfato a base de calcio y/o la dosis de calcitriol o análogos de la vitamina D en presencia de hipercalcemia persistente o recurrente (1B).**
- En pacientes con ERC estadios 3-5D e hiperfosfatemia, se sugiere **restringir la dosis de quelantes de fosfato a base de calcio en presencia de calcificación arterial (2C) y/o enfermedad ósea dinámica (2C) y/o si los niveles séricos de PTHi son persistentemente bajos (2C).**



- **Se desconoce el nivel óptimo de PTHi en pacientes con ERC 3-5.** No obstante, sugerimos que aquellos pacientes con niveles de PTHi por arriba de lo normal para el ensayo empleado, sean evaluados para determinar la presencia de hiperfosfatemia, hipocalcemia y valores bajos (deficiencia) de 25(OH)D (2C). Si están presentes, es razonable corregir estas anomalías con **una dieta baja en fósforo, quelantes de fósforo, suplementos de calcio y/o vitamina D** (sin grado).
- En pacientes con ERC 3-5D que muestren un incremento progresivo y sostenido de los niveles de PTHi por encima del límite superior del ensayo empleado, a pesar de la corrección de factores arriba mencionados, sugerimos **iniciar tratamiento con calcitriol o análogos de la vitamina D (2C).**

**Tabla 1. Frecuencia sugerida de mediciones de calcio, fósforo y PTHi**

Estadio de ERC	Calcio/fósforo	PTHi	Fosfatasa alcalina	25(OH) vitamina D
<b>1</b>	-	-	-	-
<b>2</b>	-	-	-	-
<b>3</b>	c/6-12 m	c/12 m <sup>*</sup>	-	c/12 m <sup>^</sup>
 <b>4</b>	c/3-6 m	c/6-12 m	c/6-12m <sup>‡</sup>	c/12 m <sup>^</sup>
<b>5-5D</b>	c/1-3 m	c/3-6 m	c/3-6 m <sup>‡</sup>	c/12 m <sup>^</sup>

*\*Depende del nivel basal de PTHi y la velocidad de progresión de la ERC.*

*^Repetir la medición dependiendo del valor basal y las intervenciones terapéuticas  
Medir preferentemente al final del invierno si hay cambios estacionales*

*‡junto con medición de PTHi*



# KDIGO



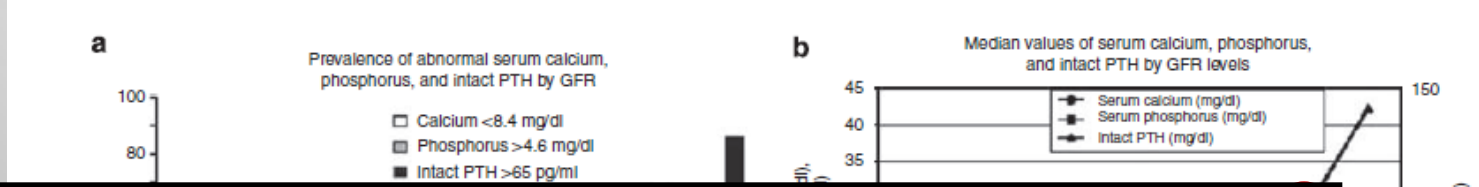
KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [14]: recommendations for **the management of phosphate in predialysis patients.**

SE AGREGA:

- (4.1.6)In patients with CKD stage 3–5D we recommend **avoiding long term use of aluminum containing phosphate binders** and in patients with CKD stage 5D avoiding dialysate aluminum contamination to prevent aluminum intoxication (1C).
- (4.1.7)In patients with CKD stages 3–5D, we suggest **limiting dietary phosphate intake** in the treatment of hyperphosphatemia alone or in combination with other treatments (2D).

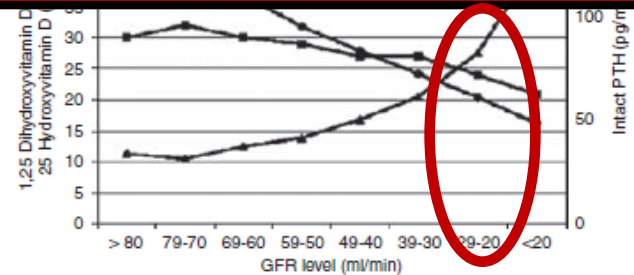
# Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the Study to Evaluate Early Kidney disease

A Levin<sup>1</sup>, GL Bakris<sup>2</sup>, M Molitch<sup>3</sup>, M Smulders<sup>4</sup>, J Tian<sup>5</sup>, LA Williams<sup>5</sup> and DL Andress<sup>6</sup>  
 Kidney International (2007) 71, 31–38



n 1814 pts  
 48% diabét  
 71% mayor  
 de 65 años

**- Los niveles séricos de 1,25 OH<sub>2</sub> D<sub>3</sub> descienden temprano en la ERC, antes que se observen elevaciones significativas de la PTH**  
**- La hipoCa y la hiperP se observan tardíamente en la ERC**



**Figure 4 | Prevalence of abnormal mineral metabolism in CKD.** (a) The prevalence of hyperparathyroidism, hypocalcemia, and hyperphosphatemia by eGFR levels at 10-ml/min per 1.73 m<sup>2</sup> intervals. (b) Median values of serum Ca, P, and iPTH by eGFR levels. (c) Median values of 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub>, and iPTH by GFR levels. CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GFR, glomerular filtration rate; iPTH, intact parathyroid hormone. Reprinted with permission from Levin *et al.*<sup>28</sup>

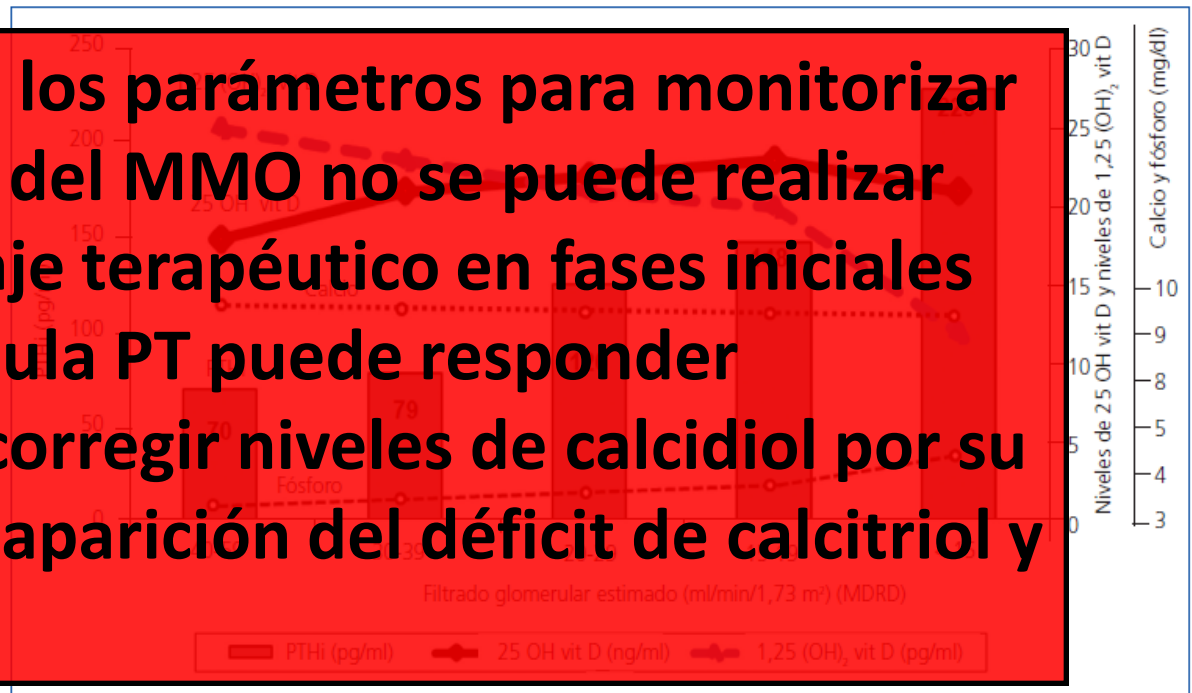
# Características del metabolismo óseo y mineral en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3-5 no en diálisis: resultados del estudio OSERCE

José L. Górriz<sup>1</sup>, Pablo Molina<sup>1,2</sup>, Jordi Bover<sup>3</sup>, Guillermina Barril<sup>4</sup>, Ángel L. Martín-de Francisco<sup>5</sup>, Francisco Caravaca<sup>6</sup>, José Hervás<sup>7</sup>, Celestino Piñera<sup>5</sup>, Verónica Escudero<sup>1</sup>, Luis M. Molinero<sup>8</sup>, en nombre de los investigadores del estudio OSERCE  
Nefrología 2013;33(1):46-60

- n 634 pts
- a 60 ml/min
- Evalúa el
- KDOKI en
- 70 %
- de rango
- 45 %
- de rango
- 25%
- rango
- 81 % de pts con 25 OH D3 menor a 30 ng/ml
- 65% con 1,25 OH2D3 menor a 22 pg/ml

**- Si no se miden los parámetros para monitorizar las alteraciones del MMO no se puede realizar correcto abordaje terapéutico en fases iniciales cuando la glándula PT puede responder**

**- Determinar y corregir niveles de calcidiol por su influencia en la aparición del déficit de calcitriol y de HPTS**



**Figura 1.** Niveles de calcidiol, calcitriol, hormona paratiroidea intacta, calcio y fósforo según la función renal (analítica centralizada).  
 Calcio:  $p < 0,05$  entre FGe 40-49 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y resto de los grupos de FGe.  
 Fósforo:  $p < 0,05$  entre FGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y resto de los grupos.  
 25 OH vitamina D:  $p = ns$  entre grupos de FGe.  
 1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D:  $p < 0,05$  entre FGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y resto de los grupos, y  $p < 0,05$  entre FGe = 30-39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y FGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.  
 PTH:  $p < 0,05$  entre FGe = 40-49 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y resto de los grupos de FGe.  
 1,25 [OH]<sub>2</sub> vitamina D: calcitriol; 25 OH vitamina D: calcidiol; FGe: filtrado glomerular estimada; ns: no significativo; PTH: hormona paratiroidea; PTHi: hormona paratiroidea intacta.

# OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

- REDUCIR FOSFOREMIA
- TRATAR DEFICIT DE VIT D nativa
- CONTROLAR NIVEL DE PTH

# ESTADIO 4: OBJETIVO: reducir fósforo

## **PORQUE TRATAR HIPERFOSFOREMIA EN ESTE PERIODO?**

- **Hiperfosforemia como factor promotor de HPTS: Balance + de P aumenta liberación de FGF23 de osteocito; FGF23 suprime síntesis de calcitriol, resultando en elevación de PTH**
- Niveles séricos de P<sub>o</sub> en la normalidad pueden relacionarse con eventos CV en pacientes con enfermedad coronaria
- Niveles séricos elevados de fosforo aumentan la mortalidad en pacientes con ERC

# ESTADIO 4: OBJETIVO: reducir fósforo

## **PORQUE TRATAR HIPERFOSFOREMIA EN ESTE PERIODO?**

- Hipertfosforemia como factor promotor de HPTS: Balance + de P aumenta liberación de FGF23 de osteocito; FGF23 suprime síntesis de calcitriol, resultando en elevación de PTH
- **Niveles séricos de P aun en la normalidad, pueden relacionarse con eventos CV en pacientes con enfermedad coronaria**
- Niveles séricos elevados de fosforo aumentan la mortalidad en pacientes con ERC

# Phosphorus Is Associated with Coronary Artery Disease in Patients with Preserved Renal Function

Ana Ludimila Cancela<sup>1\*</sup>, Raul Dias Santos<sup>2</sup>, Silvia Maria Titan<sup>1</sup>, Patrícia Taschner Goldenstein<sup>1</sup>, Carlos Eduardo Rochitte<sup>2</sup>, Pedro Alves Lemos<sup>2</sup>, Luciene Machado dos Reis<sup>1</sup>, Fabiana Giorgetti Graciolli<sup>1</sup>, Vanda Jorgetti<sup>1</sup>, Rosa Maria Moyses<sup>1</sup>

PLoS ONE | [www.plosone.org](http://www.plosone.org) May 2012 | Volume 7 | Issue 5 | e36883

n 290 pts con FG > 60 ml/min referidos para realizar CACG

58% hombres, diabeticos 35%, IMC 28%

-TAC multi corte y score de Agatston : evalúa calcificación coronaria

-Score de Friesinger: evalúa obstrucción coronaria por CACG

-Marcadores de homeostasis mineral

La Fosforemia fue mas elevada en pacientes con score de Agatston superior a 10 (3.63 vs 3.49 mg/dl p= 0.02) y score de Friesinger superior a 4 (3.6 vs 3.5 mg/dl, p=0.04)

Biochemical data	
Alkaline phosphatase (U/L), mean ± SD	71±24
Total calcium (mg/dl), mean ± SD	9.5±0.5
Ionized calcium (mg/dl), median (IQR)	5.1 (5.0–5.3)
Phosphorus (mg/dl), mean ± SD	3.57±0.54
25(OH)D (ng/ml), mean ± SD	23.9±8.5
PTH (pg/ml), median (IQR)	57.5 (41–78.2)
FGF23 (pg/ml), median (IQR)	43.8 (27.0–68.8)
Creatinine (mg/dl), mean ± SD	0.89±0.17
Urea (mg/dl), median (IQR)	36.5 (30–44.3)
Glucose (mg/dl), median (IQR)	105 (94–121)
Apolipoprotein B (mg/dl), mean ± SD	86±25
Total cholesterol (mg/dl), mean ± SD	172±42
HDL cholesterol (mg/dl), median (IQR)	43 (36–52)
LDL cholesterol (mg/dl), mean ± SD	97±35
VLDL cholesterol (mg/dl), median (IQR)	26 (19–37)
Triglycerides (mg/dl), median (IQR)	131 (97–190)
C-reactive protein (mg/L), median (IQR)	2.8 (1.2–5.3)
C-peptide (ng/ml), median (IQR)	2.6 (1.8–3.7)
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ), median (IQR)	92.0 (79.1–109.0)

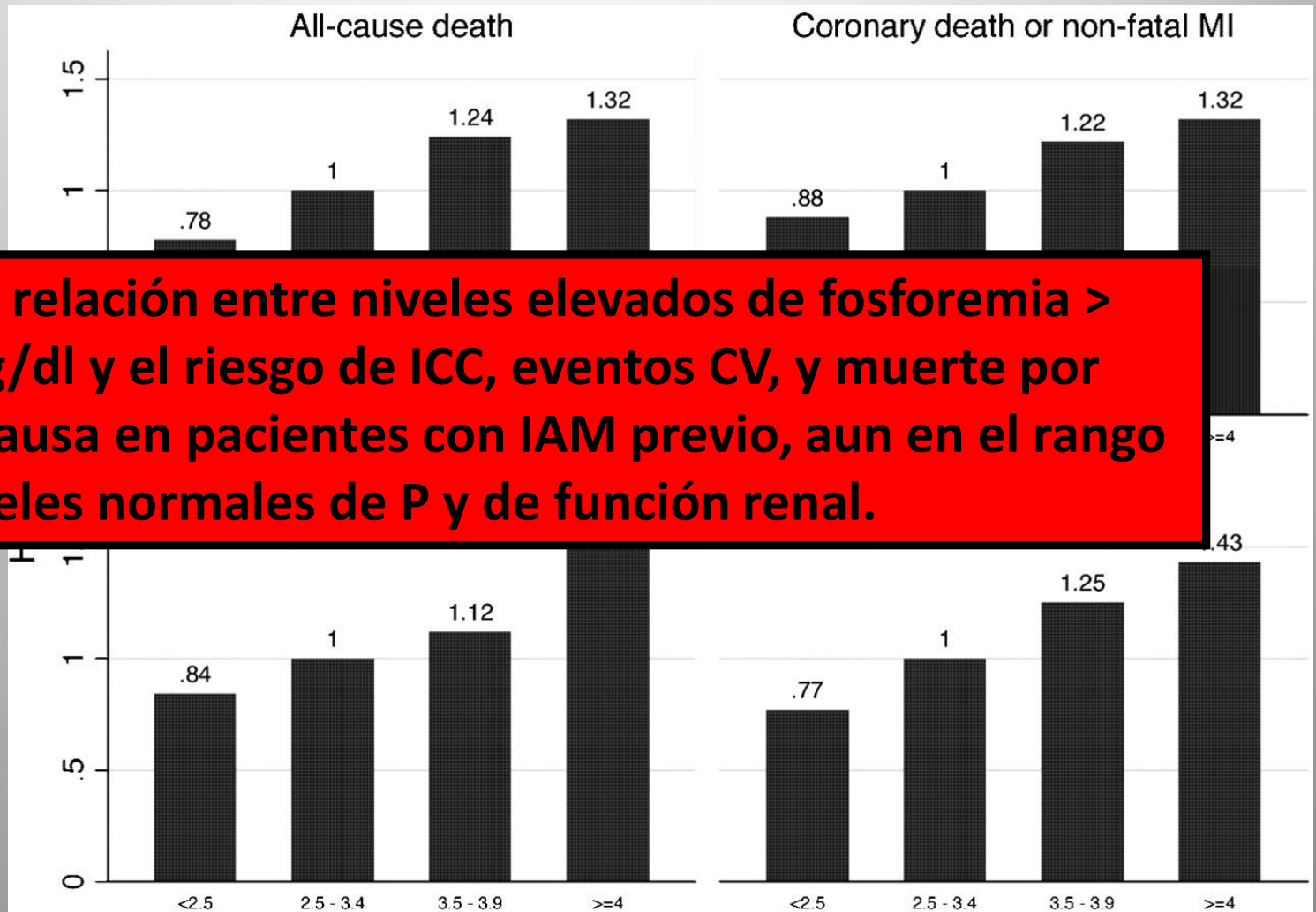
Characteristic	No-CAC Group	CAC Group	p
	AS≤10 (n = 121)	AS>10 (n = 169)	
Age (years), mean ± SD	54.7±8.8	60.4±8.9	<0.001
Male gender, %	49.3	63.3	0.02
Hypertension, %	72.7	86.9	0.004
Diabetes, %	24.8	43.2	0.001
Current smoking, %	29.7	33.7	0.5
Statin use, %	42.9	57.9	0.01
Alkaline phosphatase (U/L), mean ± SD	76±22	78±25	0.89
Total calcium (mg/dl), mean ± SD	9.4±0.5	9.5±0.5	0.2
Ionized calcium (mg/dl), median (IQR)	5.1 (4.9–5.3)	5.1 (5.0–5.3)	0.1
Phosphorus (mg/dl), mean ± SD	3.5±0.2	3.5±0.2	0.9
25(OH)D (ng/ml), mean ± SD	23.6±8.4	24.2±8.7	0.43
PTH (pg/ml), mean ± SD	41.1±10.9	41.9±10.9	0.9
FGF23 (pg/ml), median (IQR)	45.7 (28.6–76.8)	42.1 (26.1–65.3)	0.21
Creatinine (mg/dl), mean ± SD	0.9±0.3	0.9±0.3	0.9
Urea (mg/dl), median (IQR)	37 (29–45)	36 (30–44)	0.8
Glucose (mg/dl), median (IQR)	101 (91.5–119)	106 (96–129)	0.03
Apolipoprotein B (mg/dl), mean ± SD	92±28	82±22	0.006
Total cholesterol (mg/dl), mean ± SD	182±45	164±37	<0.001
HDL cholesterol (mg/dl), median (IQR)	44 (35–54)	43 (36–52)	0.8
LDL cholesterol (mg/dl), mean ± SD	106±37	91±31	<0.001
VLDL cholesterol (mg/dl), median (IQR)	26 (10–405)	26 (20–36)	0.6
Triglycerides (mg/dl), median (IQR)	132 (94–202)	129 (99–181)	0.5
C-reactive protein (mg/L), median (IQR)	2.7 (1.3–4.9)	2.9 (1.2–5.7)	0.6
C-peptide (ng/ml), median (IQR)	2.6 (1.8–3.5)	2.6 (1.8–3.7)	0.5
eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ), median (IQR)	90.5 (77.6–106.6)	93.1 (79.6–110.7)	0.5
Friesinger score, median (IQR)	0 (0–3)	8 (4–11)	<0.001

Luego de ajustar a los factores tradicionales de riesgo CV, la fosforemia fue un fuerte predictor de CAC y obstrucción coronaria en pacientes con función renal normal



# Relation Between Serum Phosphate Level and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease

Marcello Tonelli, et al for the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Trial Investigators



**Existe relación entre niveles elevados de fosforemia > 3.5 mg/dl y el riesgo de ICC, eventos CV, y muerte por toda causa en pacientes con IAM previo, aun en el rango de niveles normales de P y de función renal.**

n 4127 pts , con  
AP de IAM y  
dislipidemia  
- con  
o p  
- Por  
- IFG  
ml/

Tonelli M et al. Circulation. 2005;112:2627-2633



Figure 1. Fully adjusted risk of clinical outcomes by baseline serum phosphate.

# ESTADIO 4: OBJETIVO: reducir fósforo

## **PORQUE TRATAR HIPERFOSFOREMIA EN ESTE PERIODO?**

- Balance + de P aumenta liberación de FGF23 de osteocito; FGF23 suprime síntesis de calcitriol, resultando en elevación de PTH
- Niveles séricos de P aun en la normalidad, pueden relacionarse con eventos CV en pacientes con enfermedad crónica
- **Niveles séricos elevados de fosforo aumentan la mortalidad en pacientes con ERC**

# Serum Phosphate Levels and Mortality Risk among People with Chronic Kidney Disease

Bryan Kestenbaum,\* Joshua N. Sampson,† Kyle D. Rudser,† Donald J. Patterson,‡ Stephen L. Seliger,§ Bessie Young,¶¶ Donald J. Sherrard,\* and Dennis L. Andress\*

J Am Soc Nephrol 16: 520-528, 2005. doi: 10.1681/ASN.2004070602

n= 6730 , periodo 1999-2002, IFG entre 39.5 y 50,4 ml/min

✓ Nivel de fosforemia > 3.5 mg/dl se asocio de manera independiente con mayor riesgo de morir

✓ El riesgo de morir aumentaba linealmente con cada 0.5 mg/dl de aumento de la fosforemia

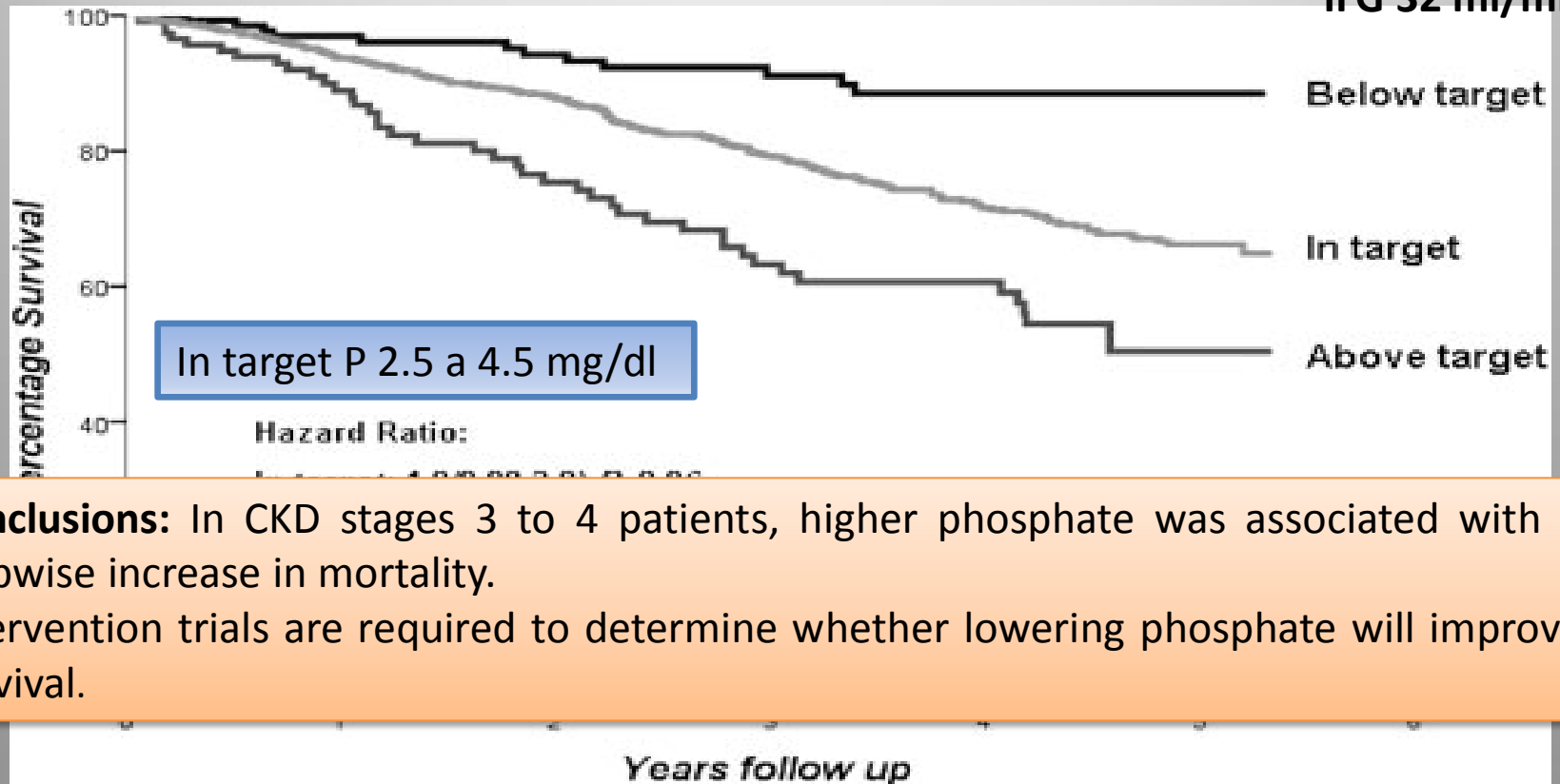
Table 4. Mor

Serum phosphate level mg/dl	mmol/L	No. of Patients	Crude Mortality Rate per 1000 Person-Years (No. of Deaths)	Adjusted HR <sup>a</sup> 95% CI
<2.5				0.95 (0.69–1.32)
2.5–2.99	0.82–0.9699	684	102.6 (180)	Reference
3.0–3.49	1.13–1.2699	687	162.7 (309)	1.15 (0.95–1.39)
3.5–3.99	1.29–1.4499	388	192.8 (144)	1.32 (1.09–1.61)
4.0–4.499	1.45–1.6199	141	256.9 (62)	1.34 (1.05–1.71)
4.5–4.999	≥1.62	91	304.7 (38)	1.83 (1.33–2.51)
≥5.0				1.90 (1.30–2.79)

<sup>a</sup>Adjusted for age, race, gender, prevalent diabetes, ischemic heart disease, cerebrovascular disease, congestive heart failure, acute renal failure, calcium intake from medications, hemoglobin, serum calcium, the inverse of baseline creatinine, time-averaged creatinine (area under the curve), slope of creatinine, and maximal creatinine concentration during the baseline period (model 2).

## Serum Phosphate and Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease

N = 1036  
IFG 32 ml/min $\pm$ 15



**Conclusions:** In CKD stages 3 to 4 patients, higher phosphate was associated with a stepwise increase in mortality. Intervention trials are required to determine whether lowering phosphate will improve survival.

Figure 2. Survival according to phosphate levels relative to KDOQI guidelines.

# ESTADIO 4: OBJETIVO: reducir fósforo

## COMO TRATAR LA HIPERFOSFOREMIA?

- DIETA con restricción de fosforo
- QUELANTES
  - Aluminio: no recomendable
  - Sales cálcicas- carbonato, acetato
  - Carbonato de sevelamer
  - Carbonato de lantano

# Captorees Cálculos

## ☐ Calcium in Chronic Kidney Disease: Myths and Realities

Craig B. Langman\* and Jorge B. Cannata-Andía†

Clin J Am Soc Nephrol 5: S1–S2, 2010.

✓ ***Debe considerarse el calcio como un agente terapéutico en la ERC y como tal, debe considerarse los riesgos y beneficios de su uso***

✓ ***En ERC en etapas 3 y 4, no debe considerarse el calcio como suplemento o quelante de manera rutinaria; es más aconsejable corregir el déficit nutricional de vitamina D***

☐ Importancia del aporte de calcio en los captorees del fósforo en la insuficiencia renal

Lourdes Craver, Elvira Fernández

Nefrología Sup Ext 2013;4(2):11-8

# Importancia del aporte de calcio en los captores del fósforo en la insuficiencia renal

Lourdes Craver, Elvira Fernández  
Nefrología Sup Ext 2013;4(2):11-8

1. El calcio plasmático es un **mal marcador del balance de calcio.**

2. En mujeres de la población general, el suplemento de calcio se asocia a mayor tasa de eventos cardiovasculares, con mínimos o nulos efectos en densidad ósea y fracturas.

Como consecuencia, las sociedades científicas internacionales han bajado la cantidad de ingesta de calcio adecuada a un rango de **800-1000 mg al día**, dependiendo de la edad y el sexo.

3. **En la ERC existe mayor riesgo de balance positivo debido a la disminución de la calciuria**, a pesar de la disminución de la absorción provocada por el déficit de calcitriol. A pesar de ello, aún consta en las guías actuales de práctica clínica una recomendación sobre aporte adecuado de calcio, superior a la de la población general

4. Datos recientes aconsejan que el aporte de calcio mínimo en la ERC debe ser aproximadamente de 800 mg diarios y que un aporte de 2000 mg diarios provoca un claro balance positivo. **El aporte necesario para evitar un balance deficitario o excesivo depende del tratamiento concomitante con vitamina D. Deben tenerse en cuenta como factores de riesgo la fosfatemia y el hipoparatiroidismo relativo.**

5. **Siendo la reposición de vitamina D (sustrato y activa) necesaria, debería priorizarse su uso y limitar el aporte de calcio oral y del dializado.**

6. Estudios de asociación sugieren que, en la ERC, **la sobrecarga de calcio acelera la progresión de la calcificación vascular y empeora el pronóstico vital.** No obstante, se requieren ensayos, bien controlados que aporten un grado más fuerte de evidencia.

# Captoreadores NO Cálculos: Carbonato de Sevelamer y Carbonato de Lantano

## ❑ **Efficacy and Tolerability of Sevelamer Carbonate in Hyperphosphatemic Patients Who Have Chronic Kidney Disease and Are Not on Dialysis**

Ketteler, M et al

Clin J Am Soc Nephrol. Jul 2008; 3(4): 1125–1130

## ❑ **Short-Term Treatment with Sevelamer Increases Serum Fetuin-A Concentration and Improves Endothelial Dysfunction in Chronic Kidney Disease Stage 4 Patients**

Caglar K et al

Clin J Am Soc Nephrol. Jan 2008; 3(1): 61–68.

## ❑ **Lanthanum Carbonate Reduces Phosphorus Burden in Patients with CKD Stages 3 and 4: A Randomized Trial**

Stuart M. Sprague,\* Hanna Abboud,† Ping Qiu,‡ Matthew Dauphin,‡ Pinggao Zhang,‡ and William Finn§

Clin J Am Soc Nephrol 4: 178–185, 2009.

## ❑ **Lanthanum carbonate reduces FGF23 in chronic kidney disease stage 3 patients**

Emilio Gonzalez-Parra<sup>1</sup>, Maria Luisa Gonzalez-Casaus<sup>2</sup>, Antonio Gala<sup>3</sup>, Alberto Martinez-Calero<sup>4</sup>, Victor Navas<sup>5</sup>, Mariano Rodriguez<sup>6</sup> and Alberto Ortiz<sup>1</sup>

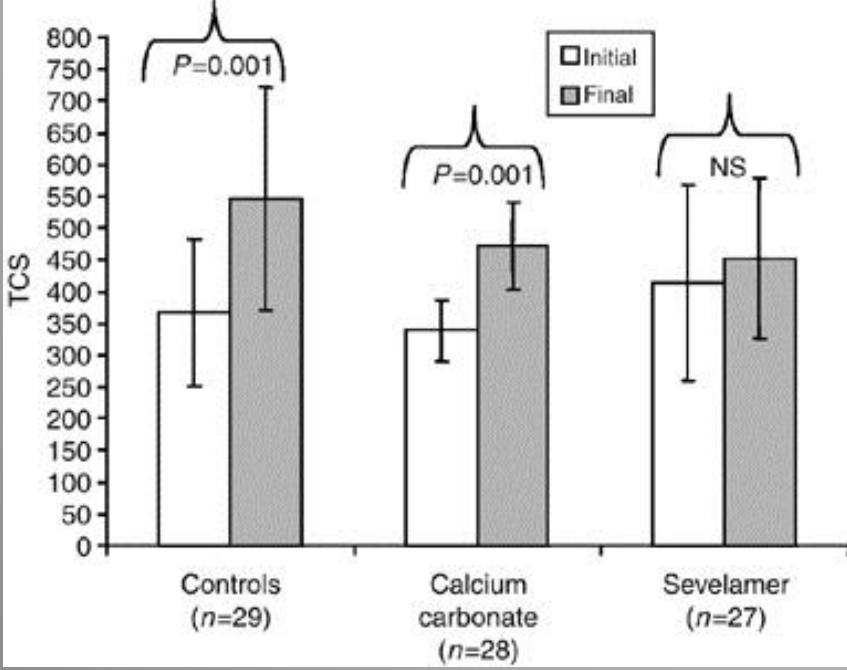
Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 2567–2571



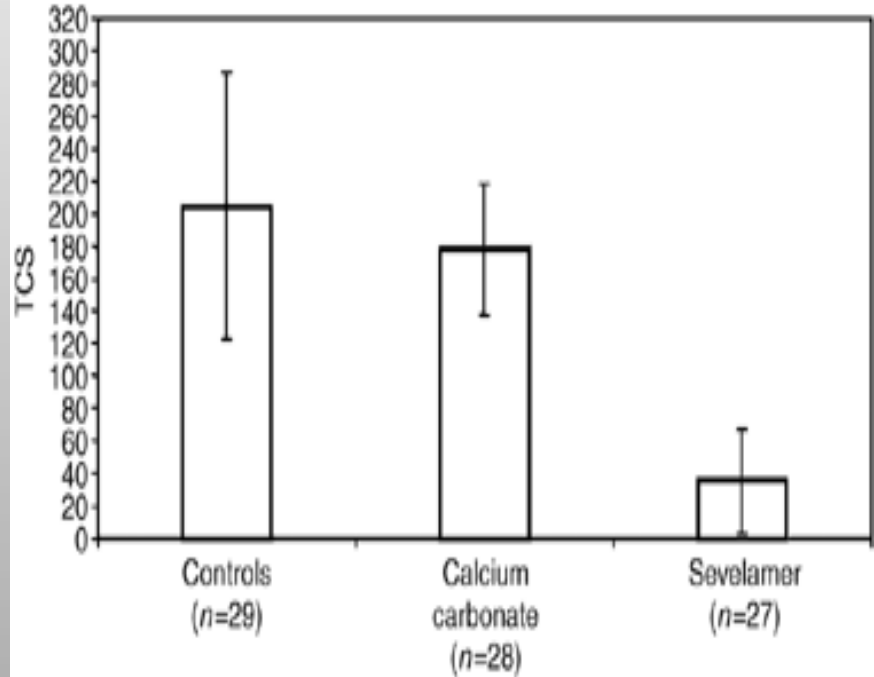
# The progression of coronary artery calcification in pre dialysis patients on calcium carbonate or sevelamer.

Russo E et al  
 Kidney Int 2007 Nov;72(10):1255-61. Epub 2007 Sep 5

n 84, IFG 26-33 ml/min, P 3.9-4.8 mg/dl,  
 seguidos por 2 años



Initial (white bars) and final (dark bars) absolute TCS in controls (n=29) and in patients assigned to calcium carbonate (n=28) and sevelamer (n=27). Numbers are mean and s.e.



Annualized progression of TCS in controls (n=29) and in patients assigned to calcium carbonate (n=28) and sevelamer (n=27). Numbers are mean and s.e.

# Vascular Calcification in Patients with Nondialysis CKD over 3 Years

Jose L. Gorriz, Pablo Molina, M. Jesús Cervero'n, Rocío Vila, Jordi Bover, Javier Nieto, Guillermina Barril, Alberto Martínez-Castelao, Elvira Fernández, Verónica Escudero, Celestino Piñera, Teresa Adragao, Juan F. Navarro-Gonzalez, Luis M. Molinero, Cristina Castro-Alonso, Luis M. Pallardo', and Sophie A. Jamal

Clin J Am Soc Nephrol 10: 654–666, 2015

## ESTUDIO OSERCE 2

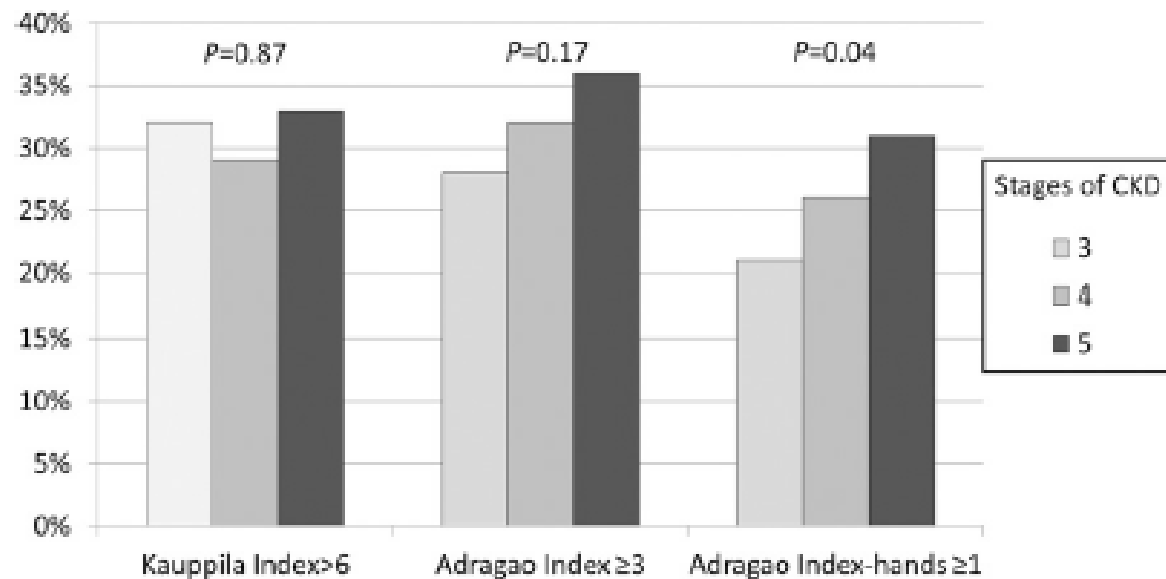
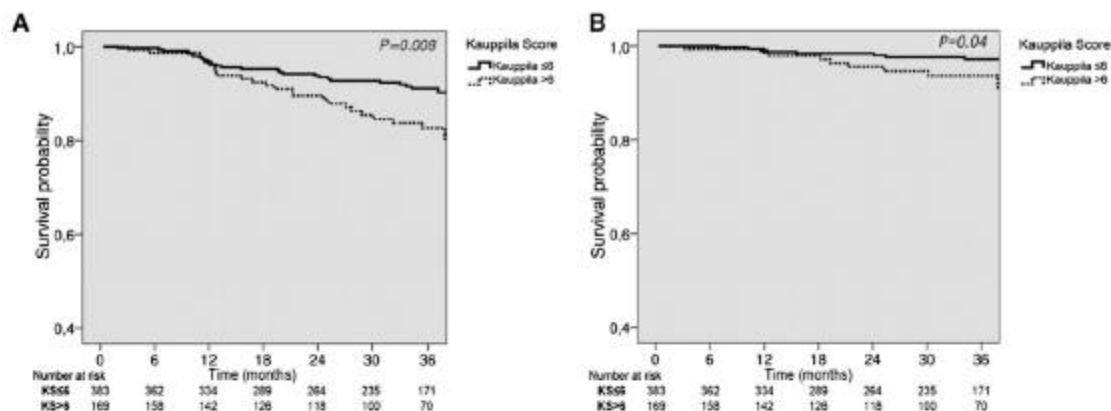


Figure 1. | Proportion of patients with Kauppila score >6, Adragao score ≥3, and vascular calcification of the radial and cubital arteries (Adragao Index-hands) ≥1 according to the stages of CKD.

ESTUDIO OSERCE 2

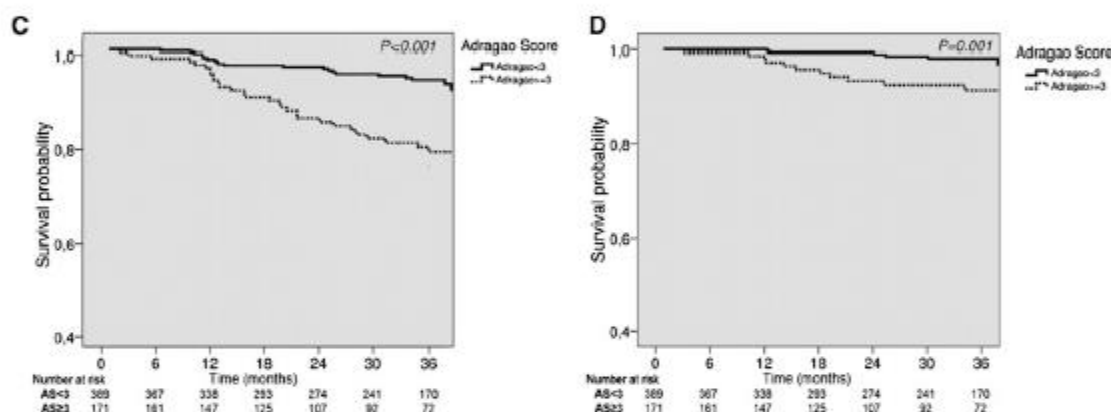
**Kauppila Score**

— Kauppila ≤6  
 ... Kauppila >6



**Adragao Score**

— Adragao <3  
 ... Adragao ≥3



**Adragao Score hands**

— AS-hands=0  
 ... AS-hands ≥1

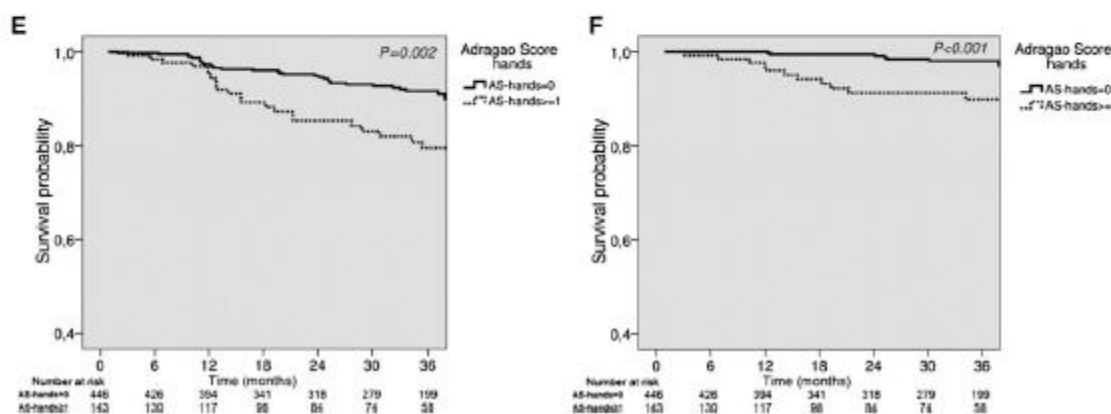


Figure 3. | Curves of overall survival and cardiovascular death of patients with CKD according to the presence of Kauppila score (KS) ≤6 or >6 ([A] overall survival; [B] cardiovascular survival), Adragao score (AS) <3 or ≥3 ([C] overall survival; [D] cardiovascular survival), and AS (only hands; AS-hands) =0 or ≥1 ([E] overall survival; [F] cardiovascular survival).

ESTUDIO OSERCE 2

**Kauppila Score**

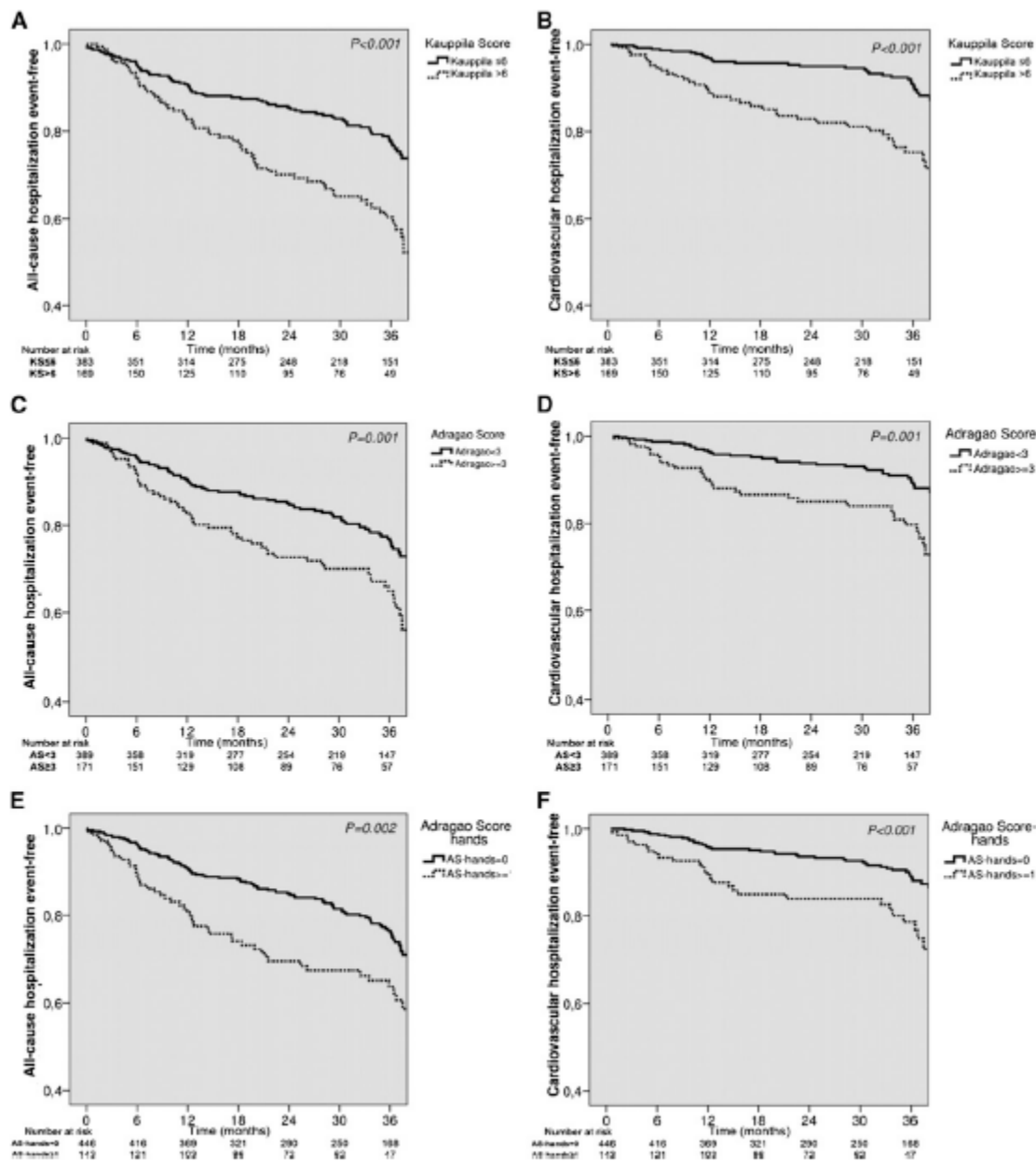
— Kauppila ≤6  
 ... Kauppila >6

**Adragao Score**

— Adragao <3  
 ... Adragao ≥3

**Adragao Score hands**

— AS-hands=0  
 ... AS-hands ≥1



**Figure 4.** | All-cause and cardiovascular hospitalization event-free periods in patients with CKD according to the presence of KS ≤6 or >6 ([A] all-cause hospitalization event-free period; [B] cardiovascular hospitalization event-free period), AS <3 or ≥3 ([C] all-cause hospitalization event-free period; [D] cardiovascular hospitalization event-free period), and AS (only hands; AS-hands) =0 or ≥1 ([E] all-cause hospitalization event-free period; [F] cardiovascular hospitalization event-free period).

# ESTADIO 4: OBJETIVO: niveles adecuados de vitamina D nativa

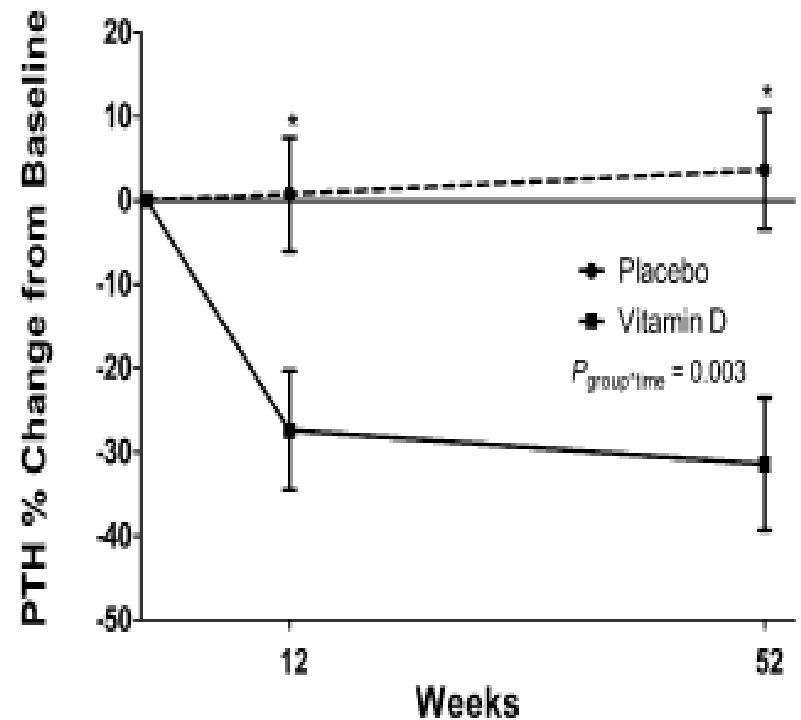
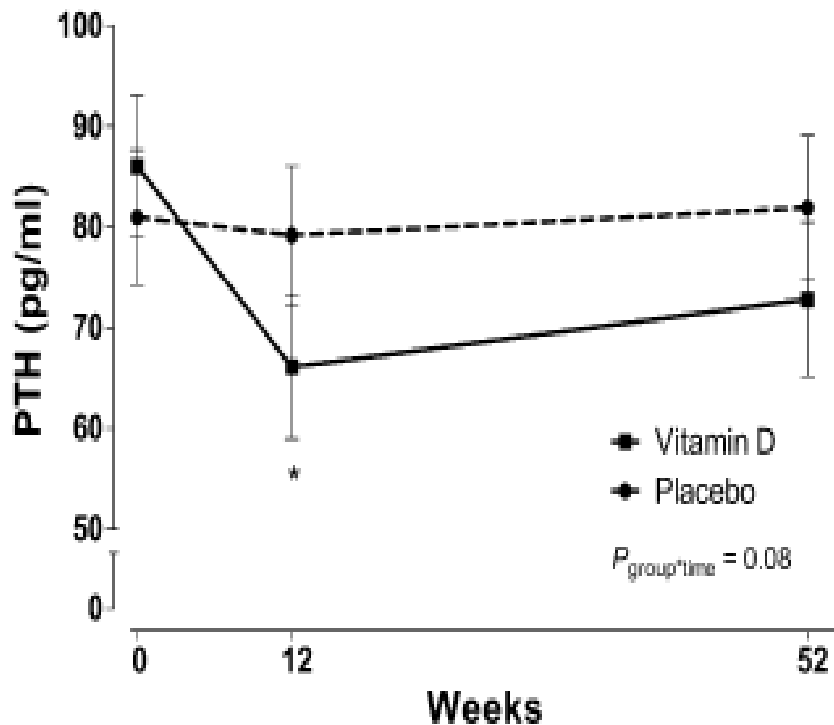
## **PORQUE TRATAR CON VITAMINA D NATIVA EN ESTE PERIODO?**

- Interviene en la patogénesis de HPTS
- Relación entre bajos niveles de 25(OH)vitamina D y osteoporosis
- Niveles de Deficiencia/insuficiencia/normales

# High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial<sup>1-3</sup>

Jessica A Alvarez, Jennie Law, Kathryn E Coakley, Susu M Zughair, Li Hao, Khadijeh Shahid Salles, Haimanot Wasse, Orlando M Gutierrez, Thomas R Ziegler, and Vin Tangpricha  
Am J Clin Nutr 2012;96:672-9

n 46 pts con ERC estadio 2-3



# ESTADIO 4: OBJETIVO: niveles adecuados de vitamina D nativa

## **PORQUE TRATAR CON VITAMINA D NATIVA EN ESTE PERIODO?**

- Interviene en la patogénesis de HPTS
- Relación entre bajos niveles de 25(OH)vitamina D y sobrevida

### *Niveles de Normalidad/ Insuficiencia/Deficiencia*

Normal mayor a 30 ng/ml

Insuficiencia menor a 30 ng/ml

Deficiencia moderada menor a 15 ng/ml

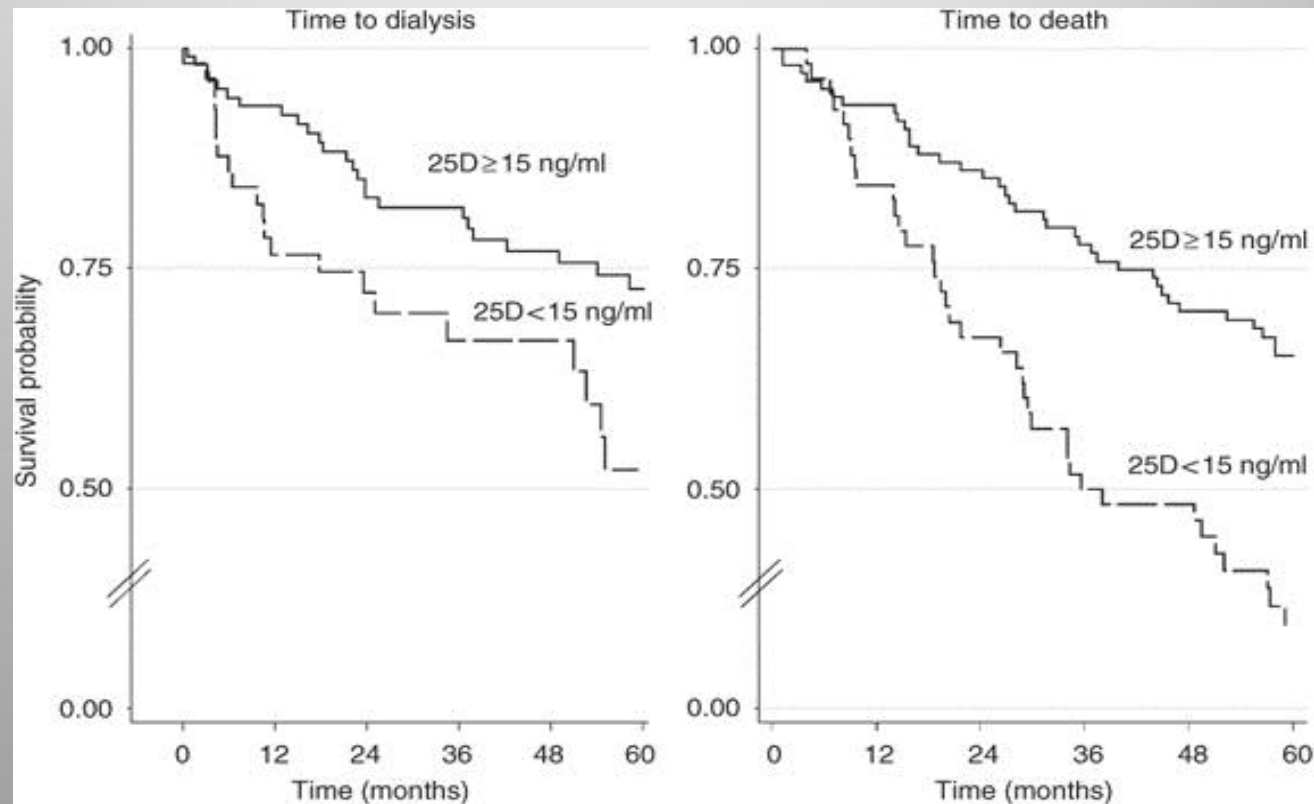
Deficiencia severa menor a 7 ng/ml

# Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease

Pietro Ravani<sup>1,2</sup>, Fabio Malberti<sup>3</sup>, Giovanni Tripepi<sup>4</sup>, Paola Pecchini<sup>3</sup>, Sebastiano Cutrupi<sup>4</sup>, Patrizia Pizzini<sup>4</sup>,  
Francesca Mallamaci<sup>4</sup> and Carmine Zoccali

Kidney International (2009) 75, 88–95

n 168 con ERC  
estadio 2-5



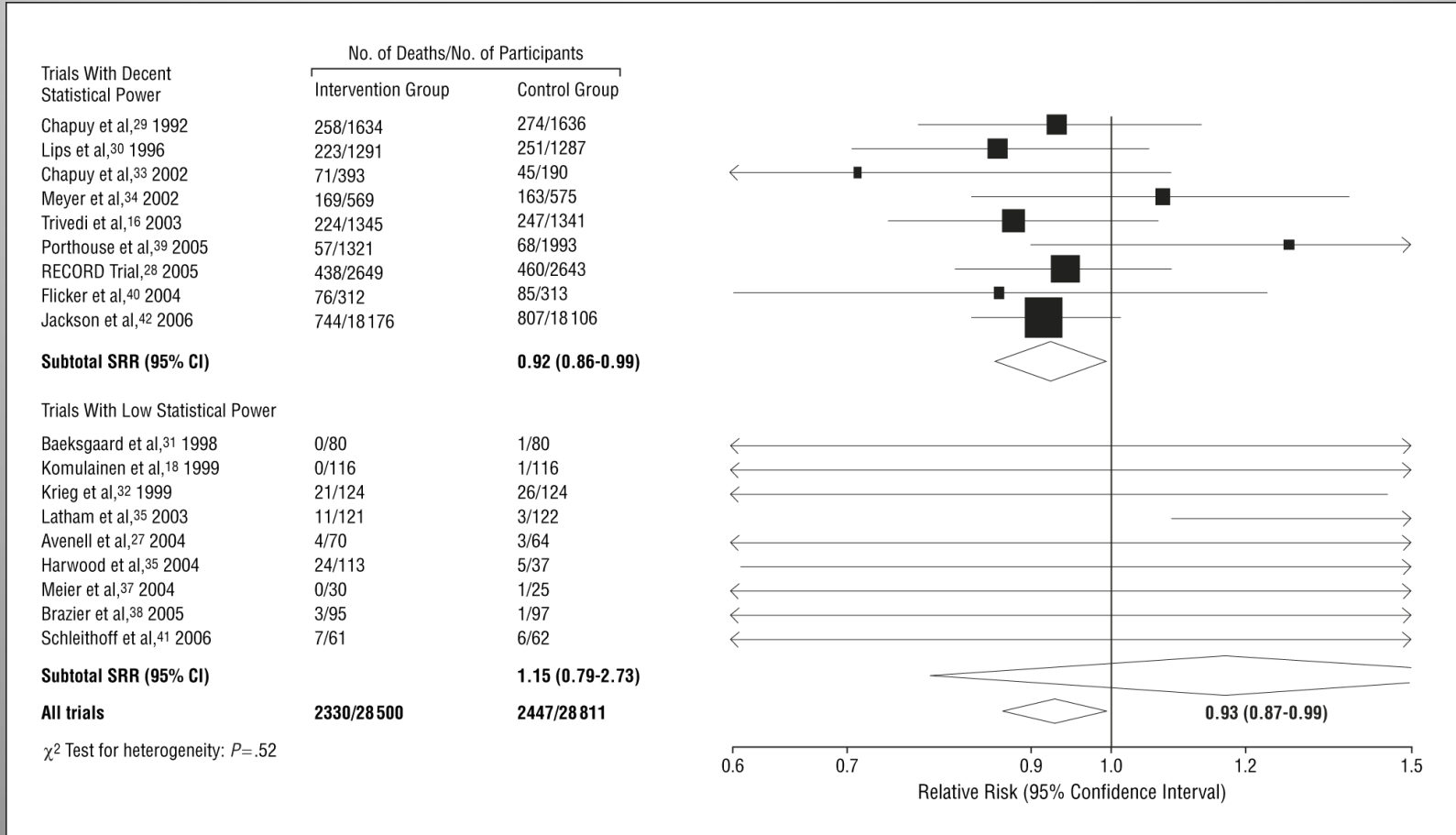
Crude renal and patient survival curves by presence of 25D deficiency (levels of 25D  $< 15$  vs  $15$  ng/ml or greater).



# Vitamin D Supplementation and Total Mortality: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Philippe Autier, MD; Sara Gandini, PhD

Arch Intern Med. 2007;167(16):1730-1737



**In conclusion, the intake of ordinary doses of vitamin D supplements seems to be associated with decreases in total mortality rates.**

# Estadio 4: OBJETIVO: control de PTH

## EVITAR PROGRESION DE HPTS

- ARVD: calcitriol, alfacalcidol
- AsRVD: paricalcitol v/o

### **A Randomized Multicenter Trial of Paricalcitol versus Calcitriol for Secondary Hyperparathyroidism in Stages 3–4 CKD**

Daniel W. Coyne, Seth Goldberg, Mark Faber, Cybele Ghossein, and Stuart M. Sprague  
Clin J Am Soc Nephrol 9: 1620–1626, 2014.

# A randomized multicenter trial of paricalcitol versus calcitriol for secondary hyperparathyroidism in stages 3-4 CKD.

Coyne DW1, Goldberg S2, Faber M3, Ghossein C4, Sprague SM5.

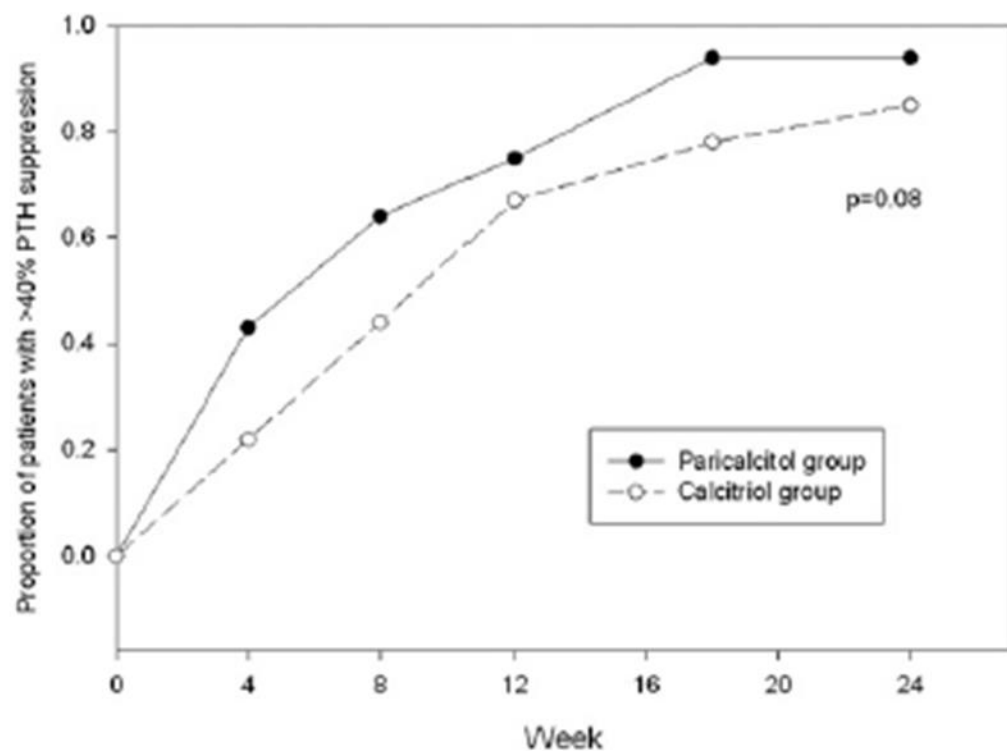
CJASN September 05, 2014 9): (9) 1620-1626

- N 110
- PTH > 120 pg/ml
- 0.25 ug dia calcitriol o 1 ug dia paricalcitol hasta obtener reducción del 40 a 60 % de PTH
- Evaluar Ca > 10.5 mg/dl
- Seguimiento a 24 semanas

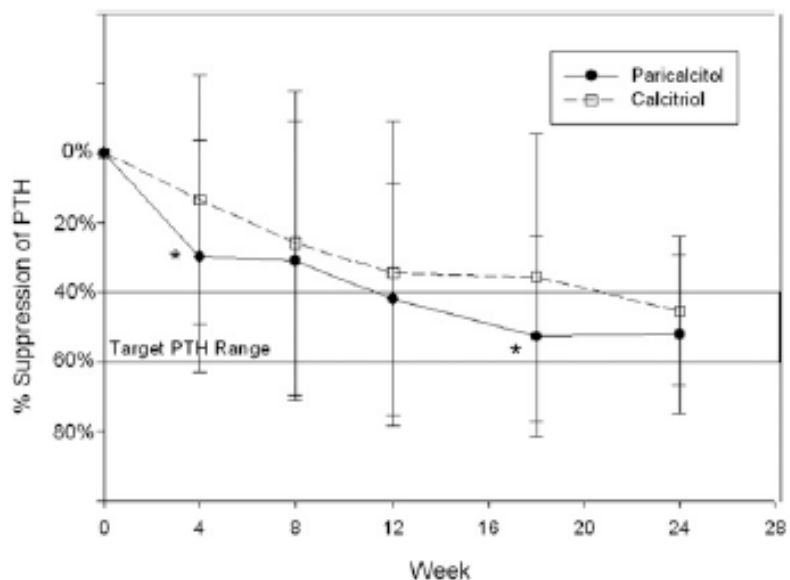
**Table 1. Demographics and baseline data**

Characteristic	Paricalcitol Group (n=54)	Calcitriol Group (n=56)
Age (yr)	66.6±13.2	64.7±12.6
Weight (kg)	92.4±21.7	97.6±28.4
<b>BP (mmHg)</b>		
Systolic	132.5±16.5	136.5±18.2
Diastolic	71.1±11.9	71.7±11.7
<b>Race</b>		
African American	33 (61)	41 (73)
Caucasian	18 (33)	14 (25)
Other	3 (6)	1 (2)
Creatinine (mg/dl)	2.49±0.72	2.63±0.83
eGFR (ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	27.8±9.3	27.0±9.2
cCa (mg/dl)	9.32±0.35	9.36±0.40
Phosphorus (mg/dl)	3.66±0.56	3.74±0.52
PTH (pg/ml)	176 (142, 221)	209 (158, 287)
Albumin (g/dl)	3.9±0.36	3.75±0.38
Alkaline phosphatase (U/L)	80 (65, 104)	77.5 (70.75, 94.5)
Urine phosphorus/creatinine ratio (mg/g)	418 (341, 562)	435 (322, 504)

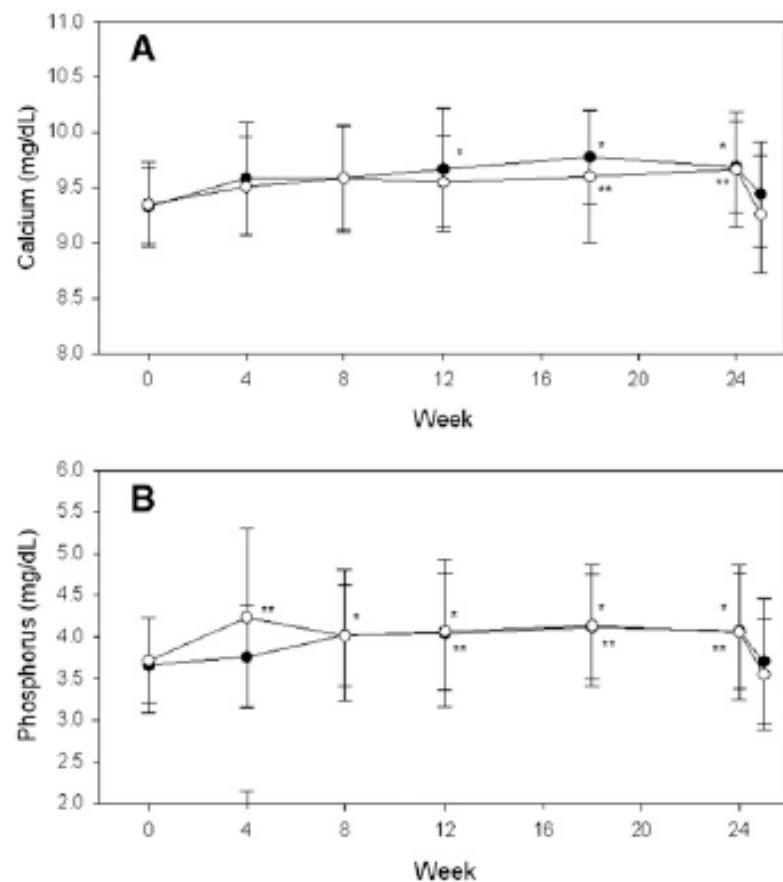
Data are expressed as the mean±SD, n (%), or median (interquartile range). cCa, albumin-corrected calcium; PTH, parathyroid hormone.



**Figure 3. | Proportion of patients achieving  $\geq 40\%$  suppression in PTH at any time during the trial by study week.** The median time to at least a 40% reduction in PTH was earlier in the paricalcitol group (8 weeks; IQR, 4, 12) compared with the calcitriol group (12 weeks; IQR, 8, 18;  $P=0.02$ ). IQR, interquartile range.



**Figure 2. | Percentage change in mean PTH suppression over time.** The target PTH suppression was 40%–60% below each patient’s baseline PTH measurement. Solid symbols are the paricalcitol group, and open symbols are the calcitriol group. All on-treatment results were significantly below baseline PTH in both groups ( $P<0.05$ ). \* $P<0.01$  (PTH suppression was significantly greater at these times in the paricalcitol group compared with the calcitriol group).



Ambas drogas a bajas dosis iniciales logran suprimir PTH en estadios 3 y 4 de ERC con pocos efectos sobre el calcio y fosforo y **baja incidencia de hipercalcemia**

# Caso Clínico 2

# HISTORIA CLINICA Nº 2

Mujer

55 años

## AP:

- Asmática desde la infancia, automedicada con Prednisona.
- Hiperuricemia.
- Episodios de tendinitis por lo que consume AINEs.
- Niega FRCV.
- En su juventud se le refiere que presenta “calcificaciones renales”. No se controló.
- Miomatosis uterina en tto con Hormonoterapia.

- Ingresa al Servicio de Nefrología 12/04/13
- M.C: nódulos subcutáneos dolorosos en MMII.

EA:

- Astenia y anorexia de 15 días de evolución.
- Disminución de la diuresis en los días previos al ingreso.
- Orina clara, sin alt. macroscópicas, no síntomas urinarios.
- Calambres en MMII, no sangrados evidentes.
- Sin elementos de actividad infecciosa.
- TD sin alteraciones.
- Nódulos subcutáneos violáceos dolorosos en MMII y abdomen.



## EF:

- Lúcida, aspecto cushingoide, eupneica, en apirexia.
- Bien hidratada y perfundida.

## P y M: - normocoloreadas

- telangiectasias en cara

- **nódulos subcutáneos , violáceos, firme elásticos, dolorosos a la palpación en MMII, cara anterior de abdomen y a nivel submamario.**

No se evidencian otras lesiones.

- CV central y periférico sin hallazgos patológicos.
- PA: 140/90 mmHg. No edemas de MMII.
- PP y SNM sin alteraciones.
- Abdomen blando, depresible, indoloro, sin visceromegalias.



# Preguntas Caso clínico 2

- **¿Que diagnósticos clínicos presenta?**
- **¿Que diagnóstico le sugieren las lesiones de piel que presenta?**

# Tiempo de trabajo grupal



# Respuestas:

- **ERC severa (estadio 5);**
  - **Hiperfosforemia;**
  - **Calcifilaxis (arteriopatía urémica calcificante)**
- 
- **Porque se produce la calcificación vascular?**

# FISIOPATOLOGIA DE LA CALCIFICACION VASCULAR

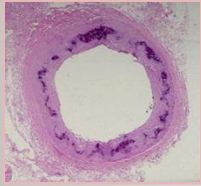
Taller: Influencia de las alteraciones del  
metabolismo mineral y óseo en la  
morbimortalidad de la ERC

18 de noviembre 2014

Organiza SUN

Auspicia Abbvie





# CALCIFICACION VASCULAR

La calcificación vascular es un **proceso celular activo y altamente regulado**, comparable a la formación de hueso, que conduce al depósito de hidroxapatita en la pared del vaso.

El proceso comienza a nivel **intracelular**.

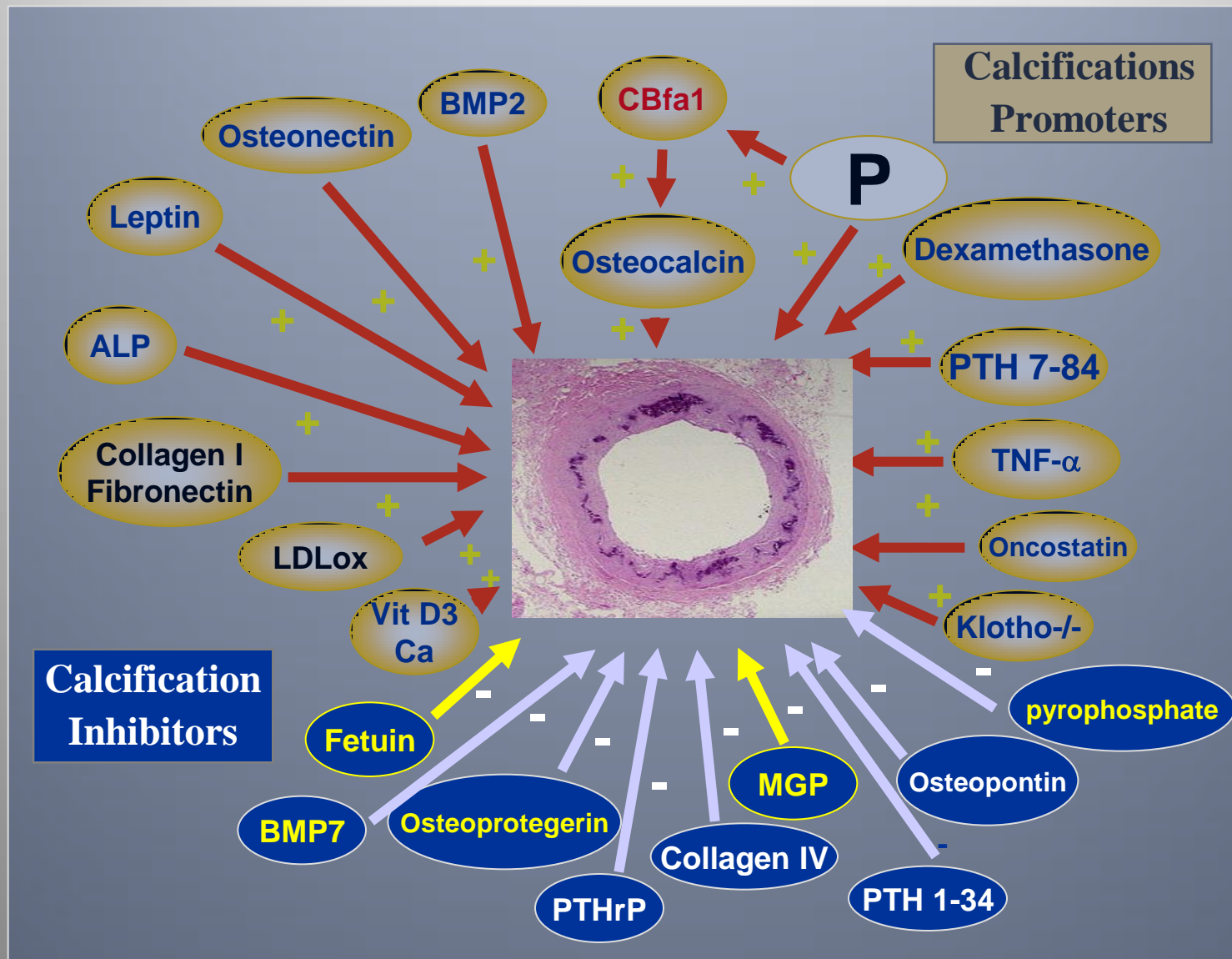
Calcio y Fósforo son inductores de **diferenciación osteogénica de células del músculo liso vascular** y de liberación de vesículas de matriz.

Human Vascular Smooth Muscle Cells Undergo Vesicle-Mediated Calcification in Response to Changes in Extracellular Calcium and Phosphate Concentrations: A Potential Mechanism for Accelerated Vascular Calcification in ESRD.

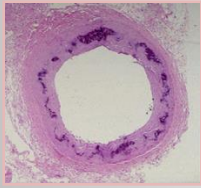
Catherine M. Shanahan et al.

*J Am Soc Nephrol* 15: 2857-2867, 2004

# El sistema vascular está sometido a promotores e inhibidores de la calcificación vascular







# CALCIFICACION VASCULAR

## PRINCIPALES INHIBIDORES DE CALCIFICACIÓN

**MGP:** muy potente

Ratones -/- → calcificación de la capa media vascular

**Fetulina A:** se produce en el hígado. Niveles altos circulantes.

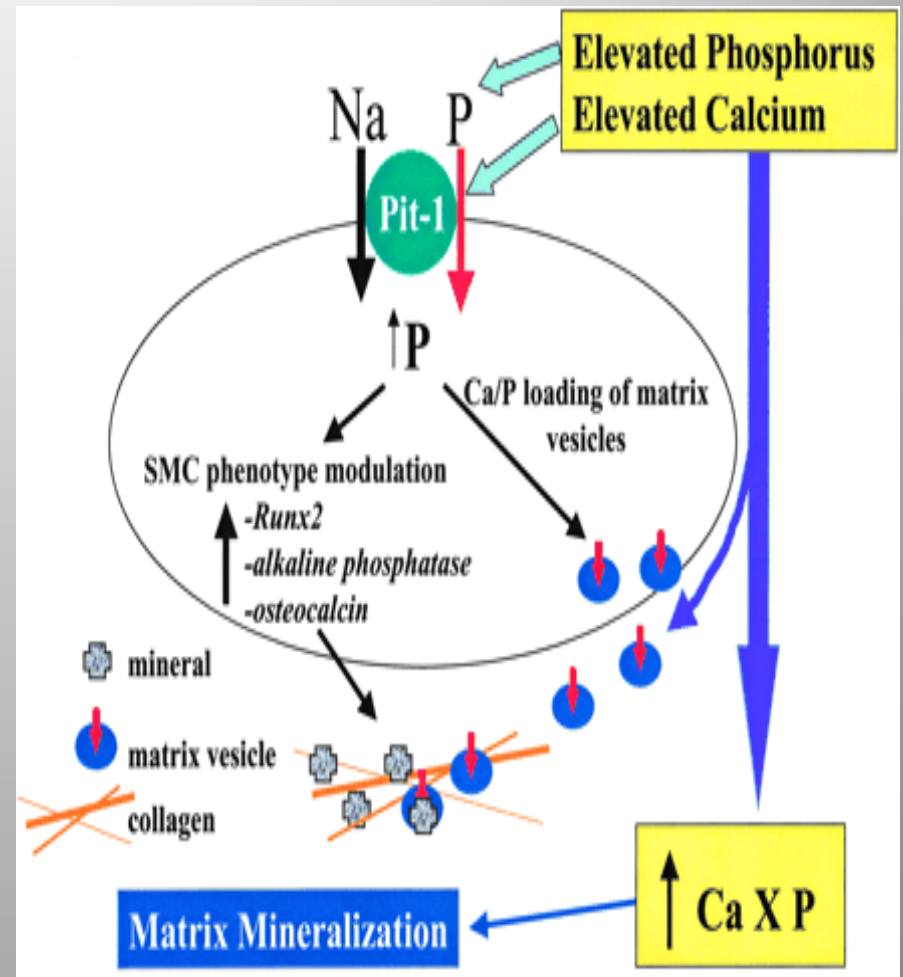
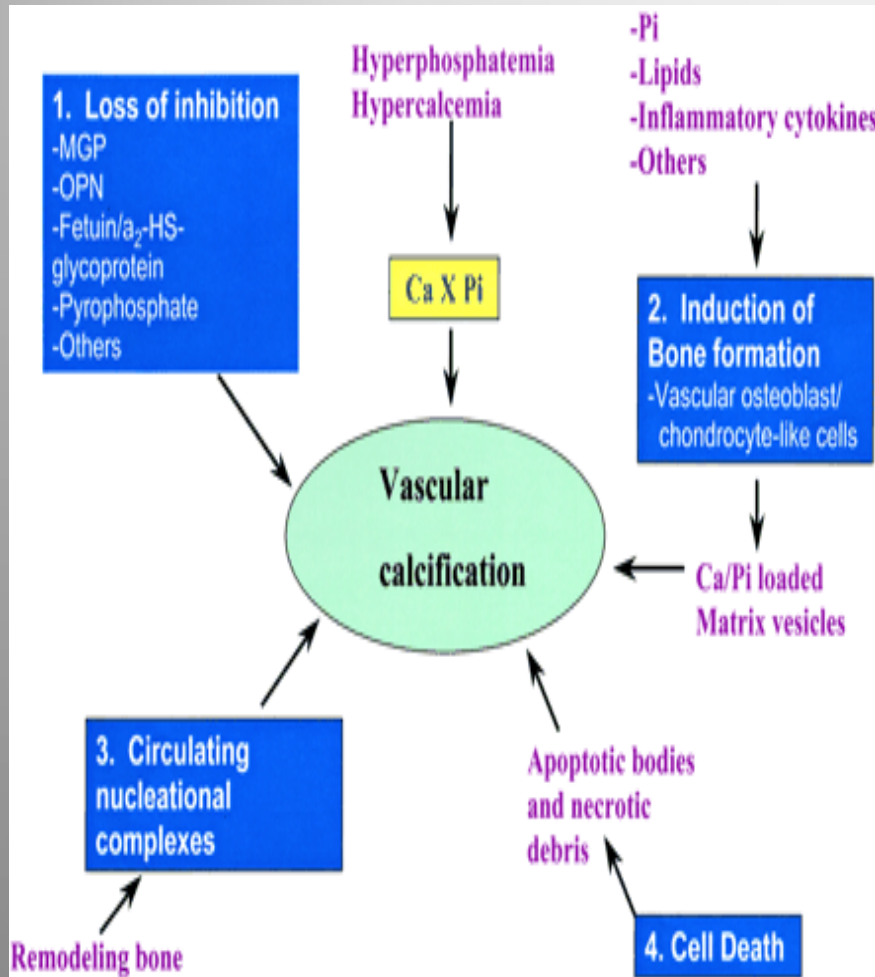
Ratones -/- → calcificación de tejidos blandos

EN ERC HAY PÉRDIDA DE INHIBIDORES (MGP, FETUINA A)

PRODUCCION - FUNCION

# CALCIFICACION VASCULAR

De: C. Giachelli. J Am Soc Nephrol 15: 2959 – 2964, 2004.



# CALCIFILAXIS

*Livedo  
Reticularis*



*Escaras*



*Úlceras necróticas*



# In Vivo Effects of Calcitriol and Paricalcitol on Aortic Calcification



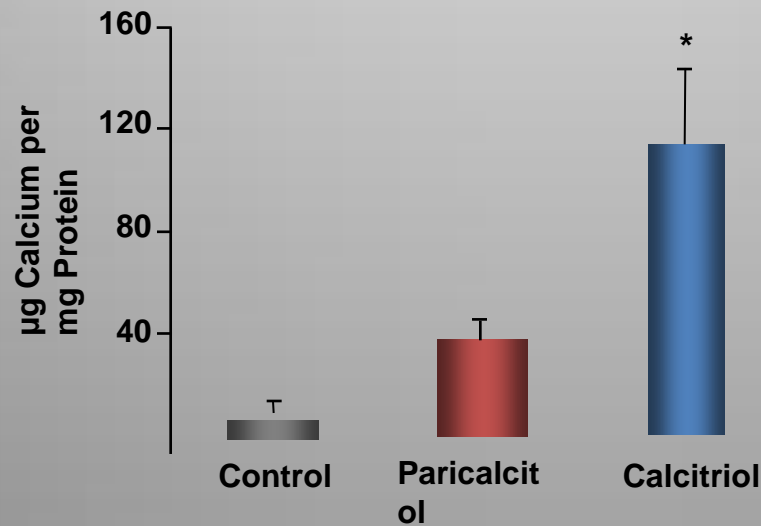
(A) control animals



(B) paricalcitol

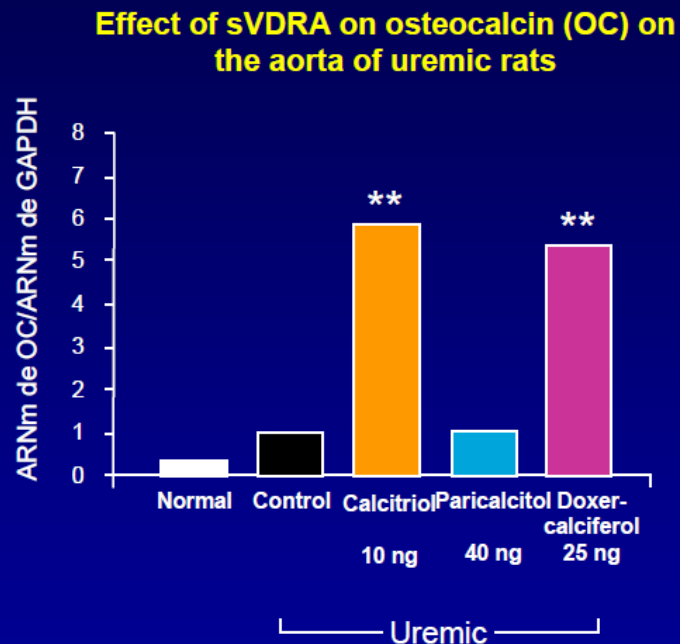
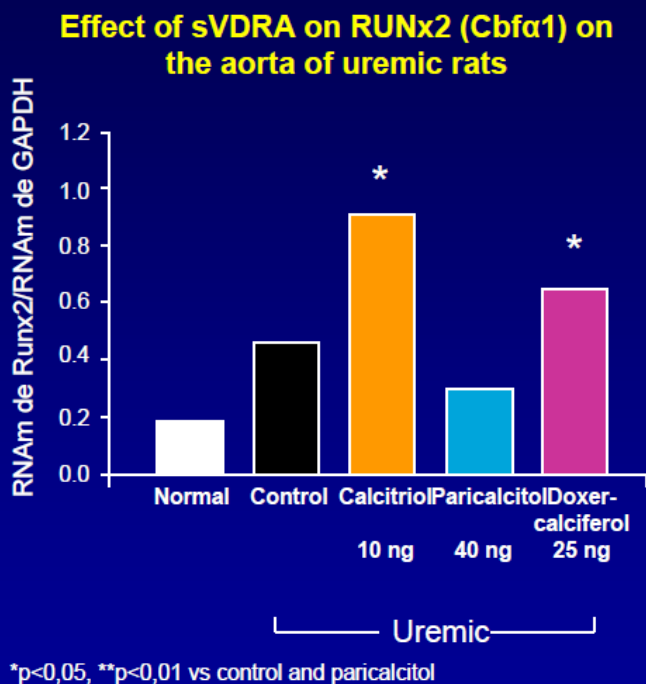


(C) calcitriol



# CALCIFICACION VASCULAR Y ACTIVADORES DE RECEPTORES DE VIT D

## El paricalcitol no aumenta el factor nuclear Cbfa1 que activa la CV



# **In vascular smooth muscle cells paricalcitol prevents phosphate-induced Wnt/beta-catenin activation.**

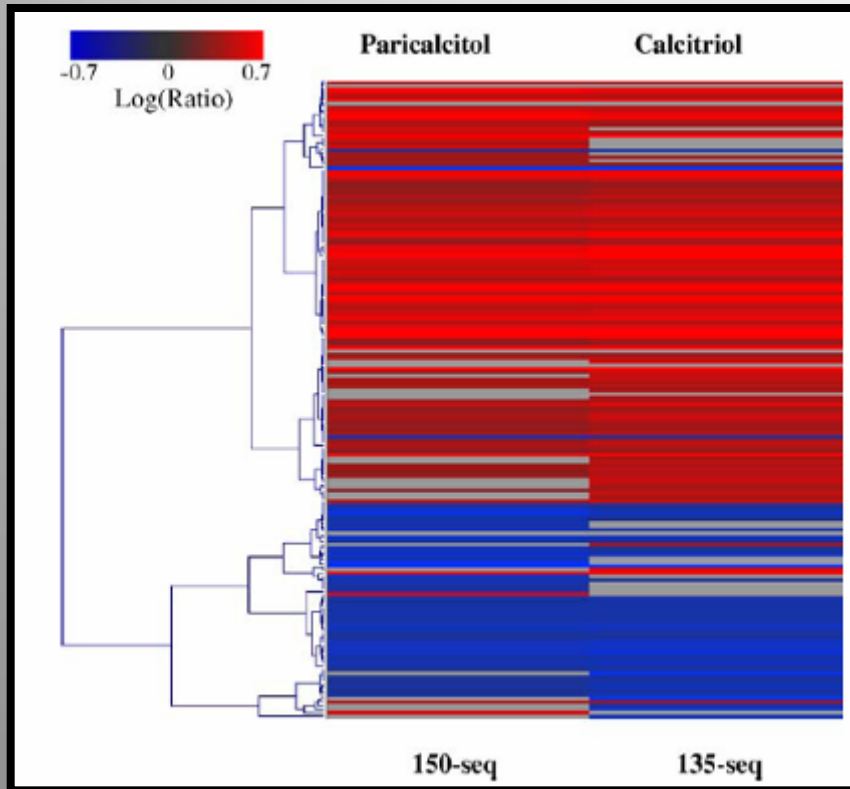
Martínez-Moreno et al. Am J Physiology. Renal Physiology. Agosto 2012 (Epub)

## **EFEECTO DIFERENCIAL DE CALCITRIOL Y PARICALCITOL.**

Calcificación “in vitro” de CMLV (aorta humana) incubadas con P alto y calcitriol o paricalcitol.

- **Alto P + calcitriol** por separado indujeron **expresión de proteínas osteogénicas** (BMP2, Runx2/Cbfa1, Msx2, osteocalcina).
- **Alto P + paricalcitol redujo la calcificación y reguló en menos expresión de BMP2 y otras proteínas de fenotipo osteoblástico.**

# Perfil de expresión génica: Activación diferencial entre calcitriol y paricalcitol en CMLV de arteria coronaria humana.



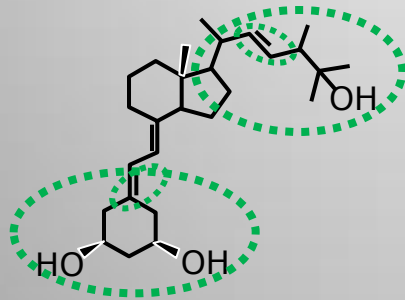
**Rojo: Aumento de activación**

**Azul: Aumento de Inactivación**

- A pesar de unirse al mismo RVD, paricalcitol y calcitriol activan e inactivan diferentes genes
- Las diferencias clínicas observadas no pueden ser explicadas sólo como un efecto de la dosis
- 45 genes específicos fueron modificados por paricalcitol en análisis de microarray en ratas

# Activadores Selectivos del RVD (Paricalcitol)

## Selective VDRA



---

### Paricalcitol

19-nor-1 $\alpha$ ,25dihydroxyvitamin D<sub>2</sub>

---

Modificaciones moleculares en la cadena lateral y el anillo A

---

Con paricalcitol se activan más específicamente los RVD paratiroideos y menos los RVD intestinales (menor efecto hipercalcemiante).

**Diferencias estructurales**

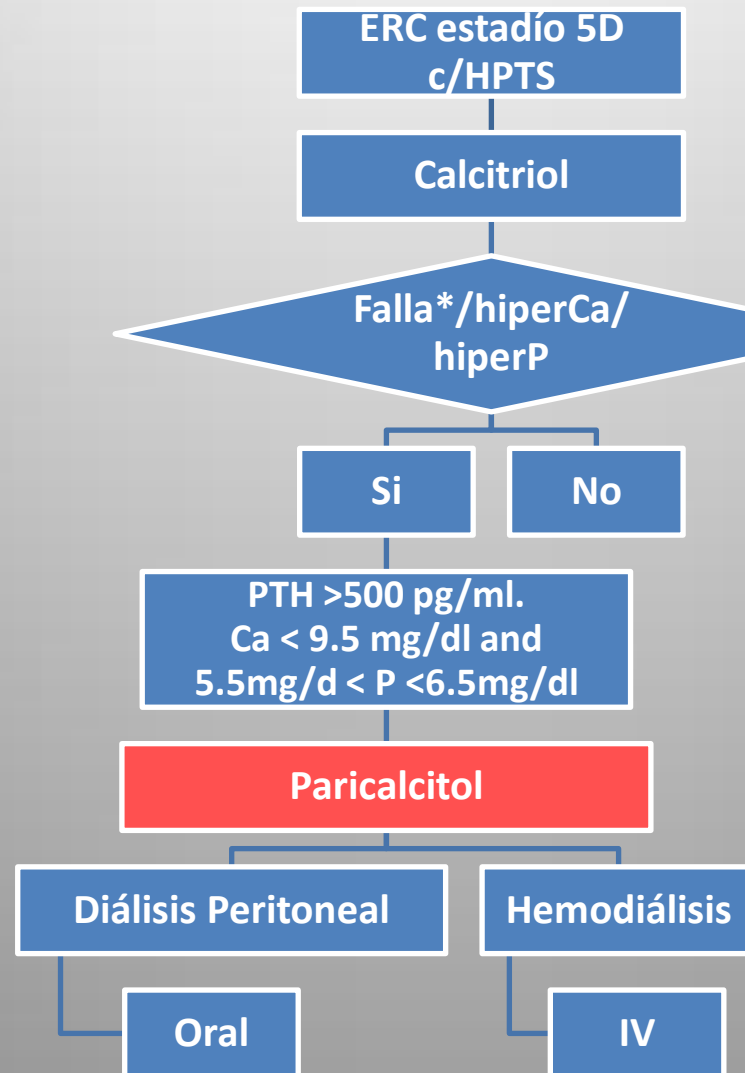


**Diferencias funcionales  
en la activación del RVD  
(selectividad)**



# Algoritmo tratamiento HPTS en ERC estadio 5D

acorde a Indicaciones de Cobertura incorporadas en el FTM (Formulario Terapéutico de Medicamentos) del MSP



**\*Falla al calcitriol:** falta de una disminución significativa de la PTHi (>60%) luego de 6 meses de buen tratamiento y con dosis incrementales.

*(Fajardo L, Ferreiro A et al. Guías de uso de Paricalcitol-2012)*

# CALCIFICACION VASCULAR



CMLV  
Cbfa1/Pit-1/Osterix  
RunX2/MsX2



P Ca  
BMP2 BMP4  
TNF  $\alpha$ /IL-6  
Stress oxidativo  
AGEs  
RANKL

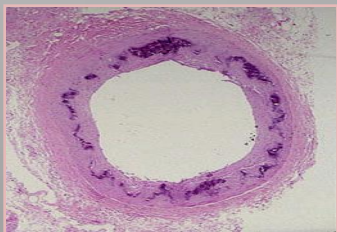
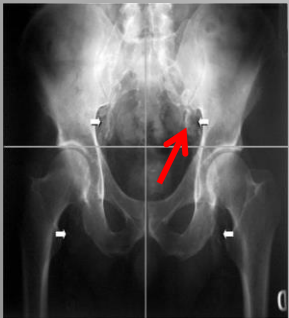
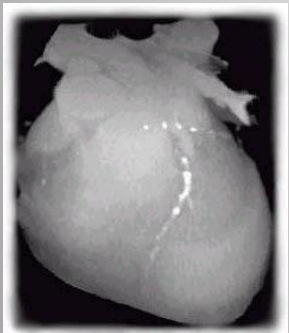
**PROMOTORES**

Fetuna A  
Klotho  
MGP/Vit K  
OPN, OPG  
BMP 7  
Pirofosfato - Mg

**INHIBIDORES**

**AUSENCIA DE CALCIFICACION VASCULAR**

UPSSS !!!



# CALCIFICACION VASCULAR

## DESAFIOS

- No se sabe si la calcificación vascular puede revertirse pero existen estudios que sugieren que esto podría ser posible.
- Desafío: cual es el mecanismo predominante para desarrollar tratamientos que puedan prevenir y eventualmente revertir la calcificación vascular
- Inducción de inhibidores ?
- Antagonistas de endotelina 1 ?

# Preguntas

- **¿Solicitaría algún otro estudio para completar la evaluación de las AOM?**
- **Describa brevemente los lineamientos terapéuticos de las AOM que presenta**

# Tiempo de trabajo grupal



# HISTORIA CLINICA Nº 2

INGRESO



	12 abr	18 abr						
Az	3.27	0.55						
Cr	14.7	5.4						
pH/BE	7.25/-20							
Ca/P	<b>9.4/6.3</b>	<b>8/5.8</b>						
FA		<b>147</b>						
PTH		<b>2401</b>						
25 OH		<b>12.7</b>						
Hb/Htº	11/36	8.6/28						
GB	22600	15700						
PLT	354000	340000						
PCR	85	33						
VES	104	88						







# EVOLUCIÓN

- Las lesiones de MMII evolucionaron a la extensión y a la necrosis.
- 7/5/13: PTX (3 glándulas): Sup izq, inf izq, sup der. No se encontró la glándula inf der.
- Anatomía Patológica extemporánea: 3 fragmentos de PT con aspecto nodular.



# Tratamiento:

- Hemodiálisis con Ca 2.5 mEq/l en el dializado.
- Dieta con restricción de P
- Disminución progresiva de Prednisona v/o, suspensión el 23/04.
- Ceftriaxona y Clindamicina i/v durante 10 días.
- Sevelamer
- Colecalciferol
- PTX

# Porque es importante controlar alteraciones bioquímicas del MMO en estadio 5 D?

- Estudio DOPPS
- Floege et al

**Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population**

*Nephrol Dial Transplant (2010) 1 of 8*

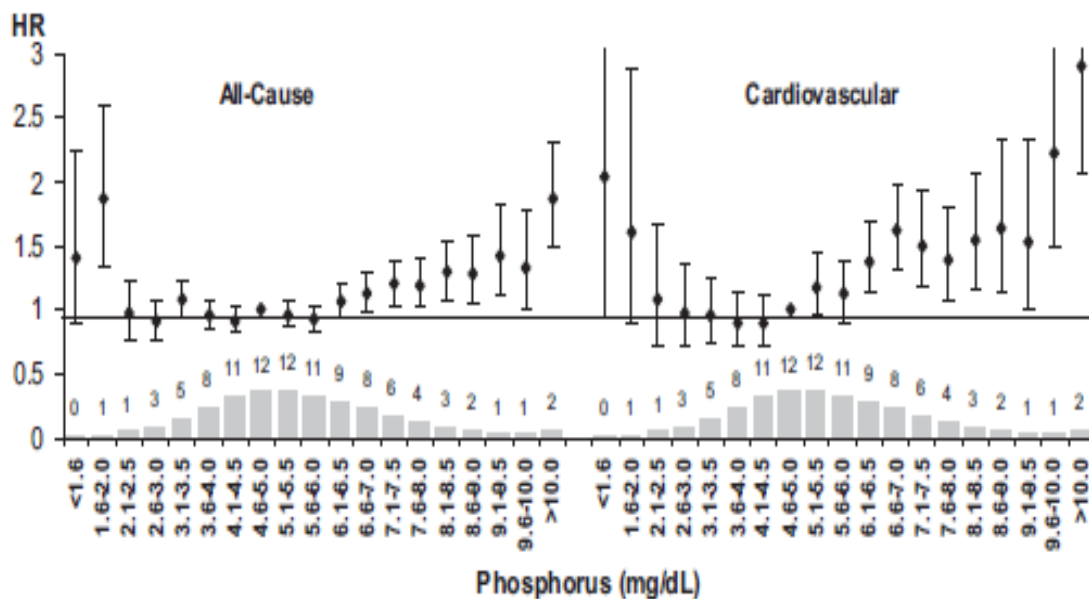
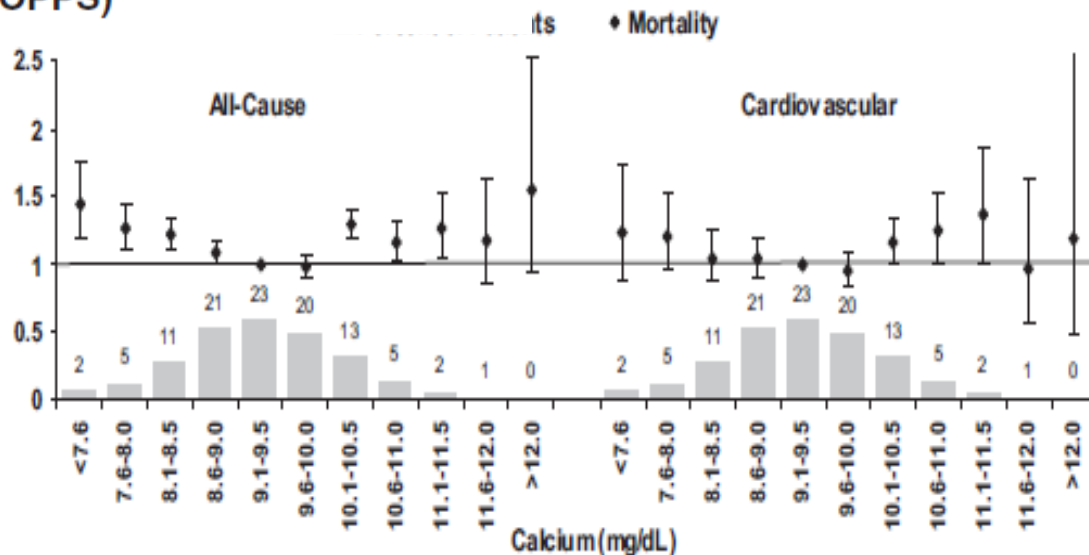
- Estudio CORES

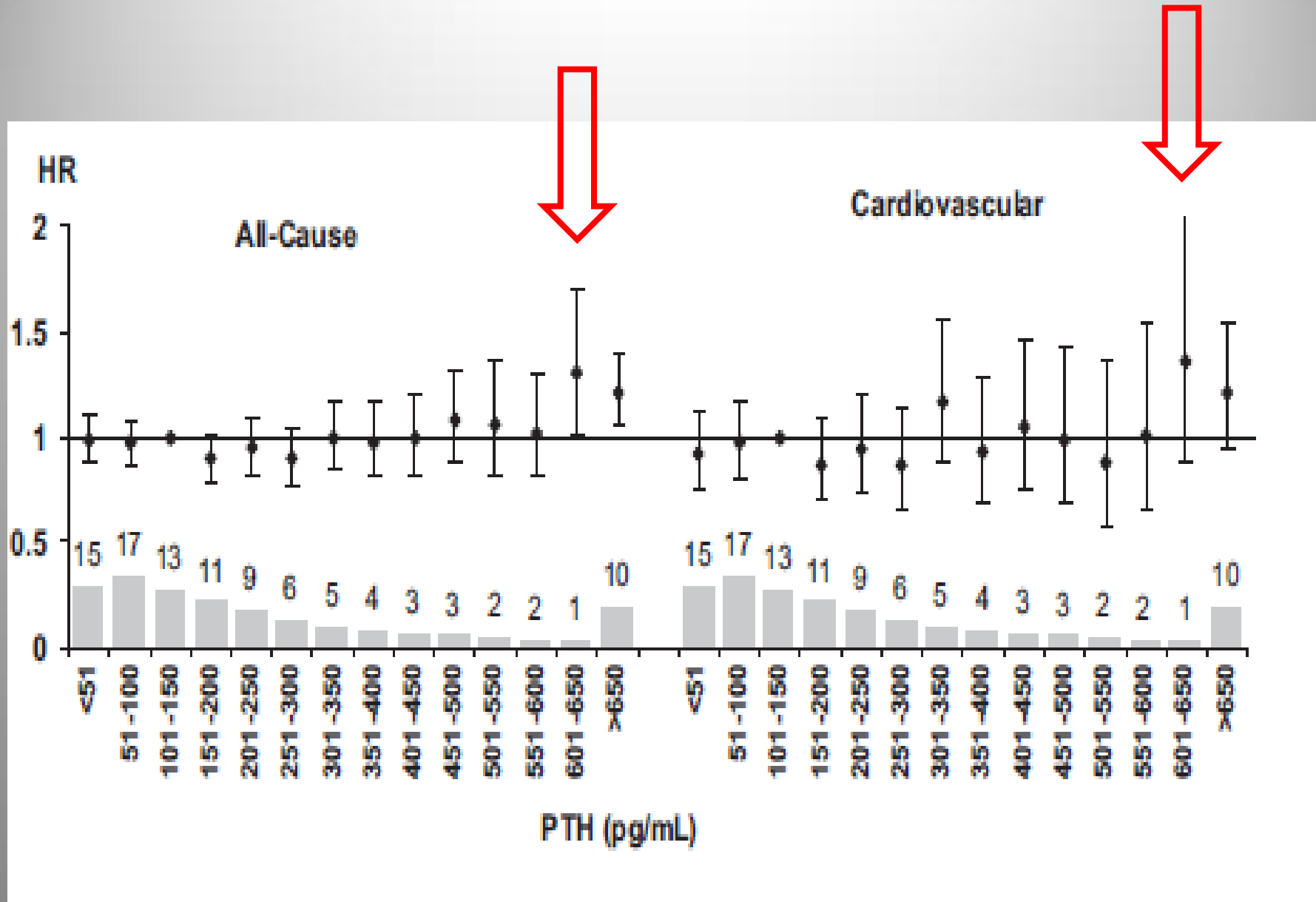
# Mortality Risk for Dialysis Patients With Different Levels of Serum Calcium, Phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)

n 25588 en HD por mas de 3 m

DOPPS 1 1996-2001  
 DOPPS 2 2002-2004  
 DOPPS 3 2005-2007

**Menor mortalidad con**  
 - Ca entre 8.6 y 10 mg/dl  
 - P entre 3.6 y 5 mg/dl  
 - PTH entre 100 y 300 pg/ml

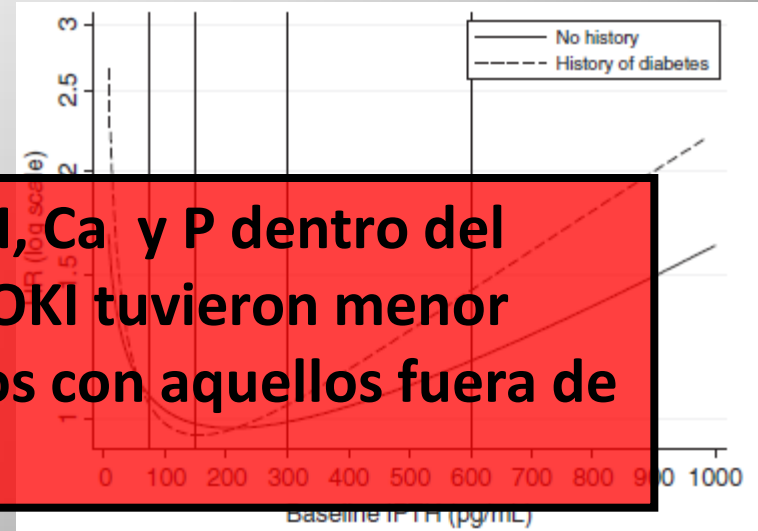
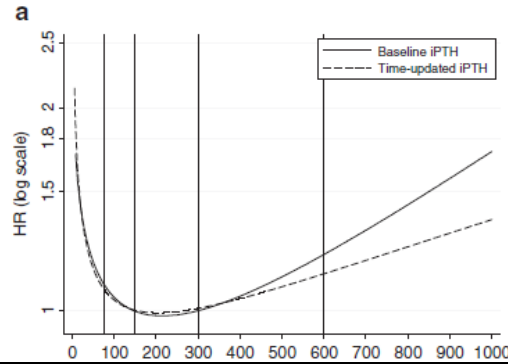




# Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population

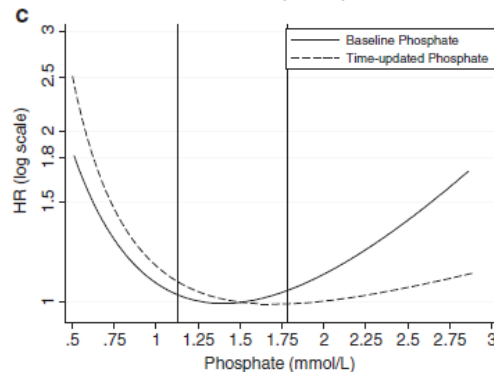
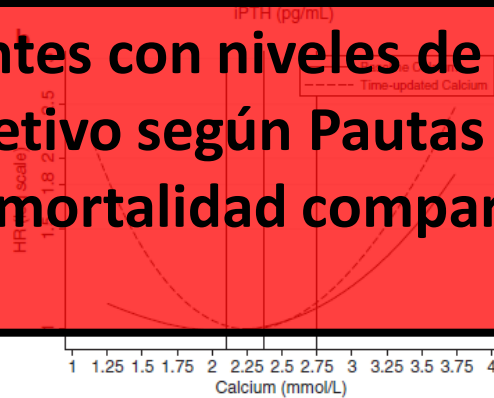
Jürgen Floege<sup>1</sup>, Joseph Kim<sup>2</sup>, Elizabeth Ireland<sup>2</sup>, Charles Chazot<sup>3</sup>, Tilman Drueke<sup>4</sup>, Angel de Francisco<sup>5</sup>, Florian Kronenberg<sup>6</sup>, Daniele Marcelli<sup>7</sup>, Jutta Passlick-Deetjen<sup>7</sup>, Guntram Schernthaner<sup>8</sup>, Bruno Fouqueray<sup>9</sup>, David C. Wheeler<sup>10</sup> and on behalf of the ARO Investigators

N 7970 en HD,  
rangos KDOKI,  
Por 21 meses



**Los pacientes con niveles de PTH, Ca y P dentro del rango objetivo según Pautas KDOKI tuvieron menor riesgo de mortalidad comparados con aquellos fuera de rango**

- Ca 8.4 a 9.5 mg/dl
- P 3.5 a 5.5 mg/dl



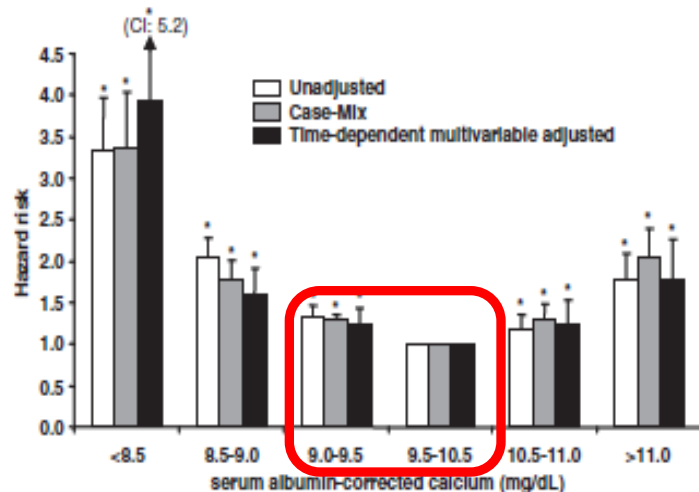


# Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study

Manuel Naves-Díaz<sup>1,4</sup>, Jutta Passlick-Deetjen<sup>2</sup>, Adrian Guinsburg<sup>2</sup>, Cristina Marelli<sup>2</sup>, Jose Luis Fernández-Martín<sup>1,4</sup>, Diego Rodríguez-Puyol<sup>3,4</sup> and Jorge B. Cannata-Andía<sup>1,4</sup>  
*Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 1938–1947

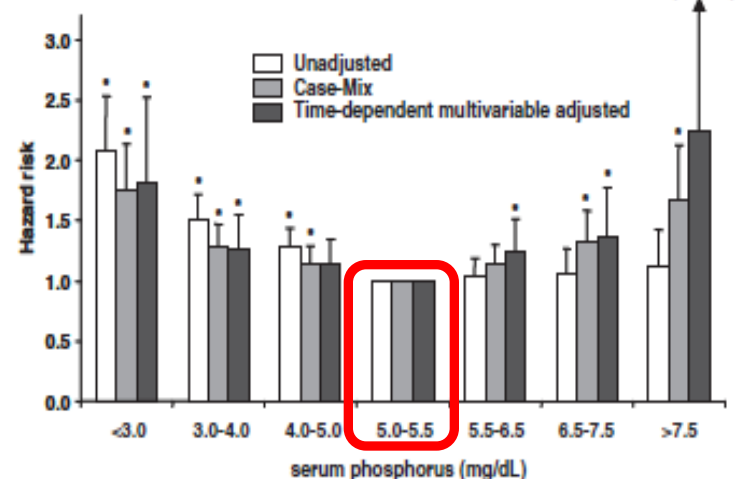
N 16173 en HD  
 durante 54 meses;  
 72 % incidentes

ALL CAUSE MORTALITY

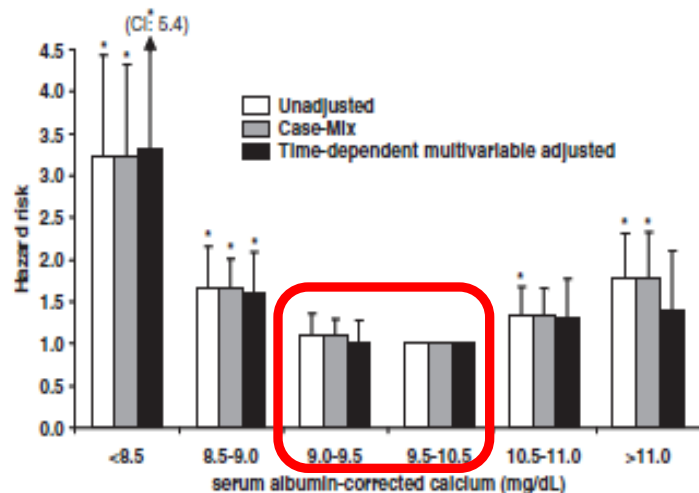


Calcium, phosphorus, PTH and haemodialysis survival

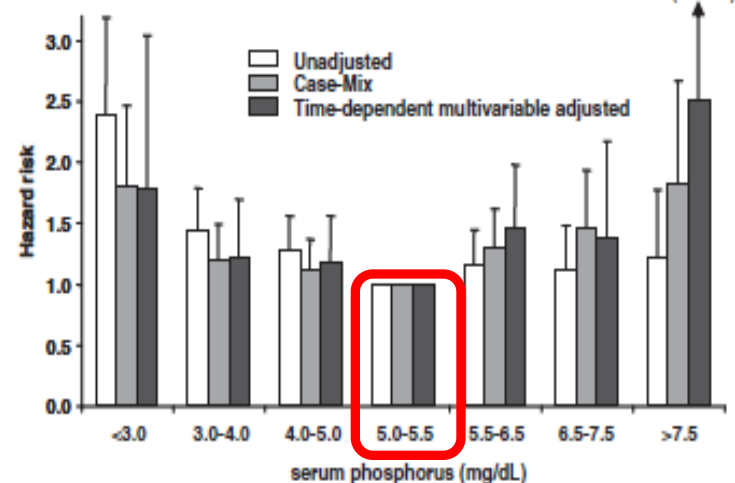
ALL CAUSE MORTALITY



CARDIOVASCULAR MORTALITY



CARDIOVASCULAR MORTALITY

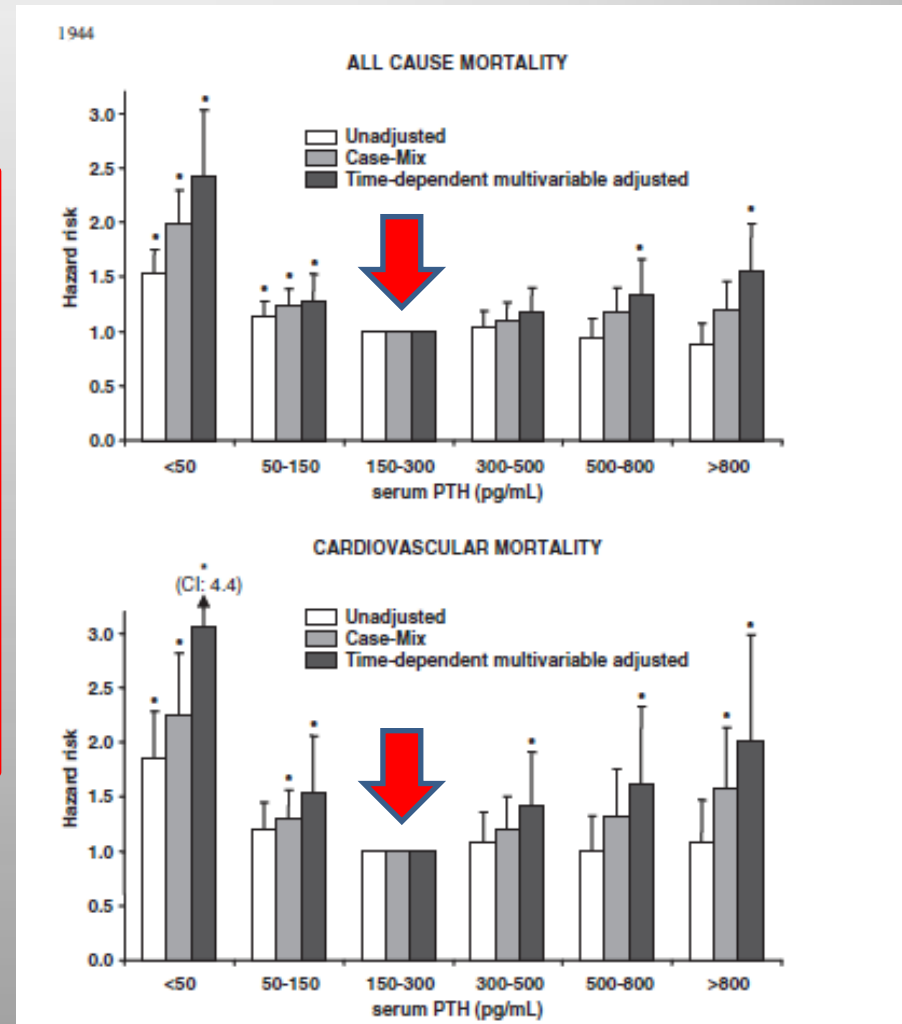


# Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study

Manuel Naves-Díaz<sup>1,4</sup>, Jutta Passlick-Deetjen<sup>2</sup>, Adrian Guinsburg<sup>2</sup>, Cristina Marelli<sup>2</sup>, Jose Luis Fernández-Martín<sup>1,4</sup>, Diego Rodríguez-Puyol<sup>3,4</sup> and Jorge B. Cannata-Andía<sup>1,4</sup>

Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 1938–1947

- Niveles elevados o reducidos de calcio, fosforo, PTH se asociaron a incremento en mortalidad por toda causa y de causa CV.
- Mayor tasa de hospitalización de causa CV en casos de pacientes con P elevada





## ¿EL FOSFORO IMPORTA?

VIMOS QUE EL FOSFORO ESTA VINCULADO A :

- ✓ Patogenia del HPTS: hiperplasia PT
- ✓ Patogenia de las calcificaciones vasculares
- ✓ Enfermedad CV
- ✓ Morbi-mortalidad de pacientes con ERC en estadios 2 a 5

# ESTADIO 5 D: tratamiento

## Reducir P

Evitar balance positivo de calcio

Control PTH

Evitar calcificaciones extra óseas

# ESTADIO 5 D: reducir P

- Dieta con restricción de fosforo
- Intensificar depuración de P en diálisis
- Captadores de fosforo

# ESTADIO 5 D: reducir P

- Dieta con restricción de fosforo
- Intensificar depuración de P en diálisis
- Captadores de fosforo

# Evolution of serum phosphate in long intermittent hemodialysis

Fajardo,L, Campistrus N, Rios P, GomezT

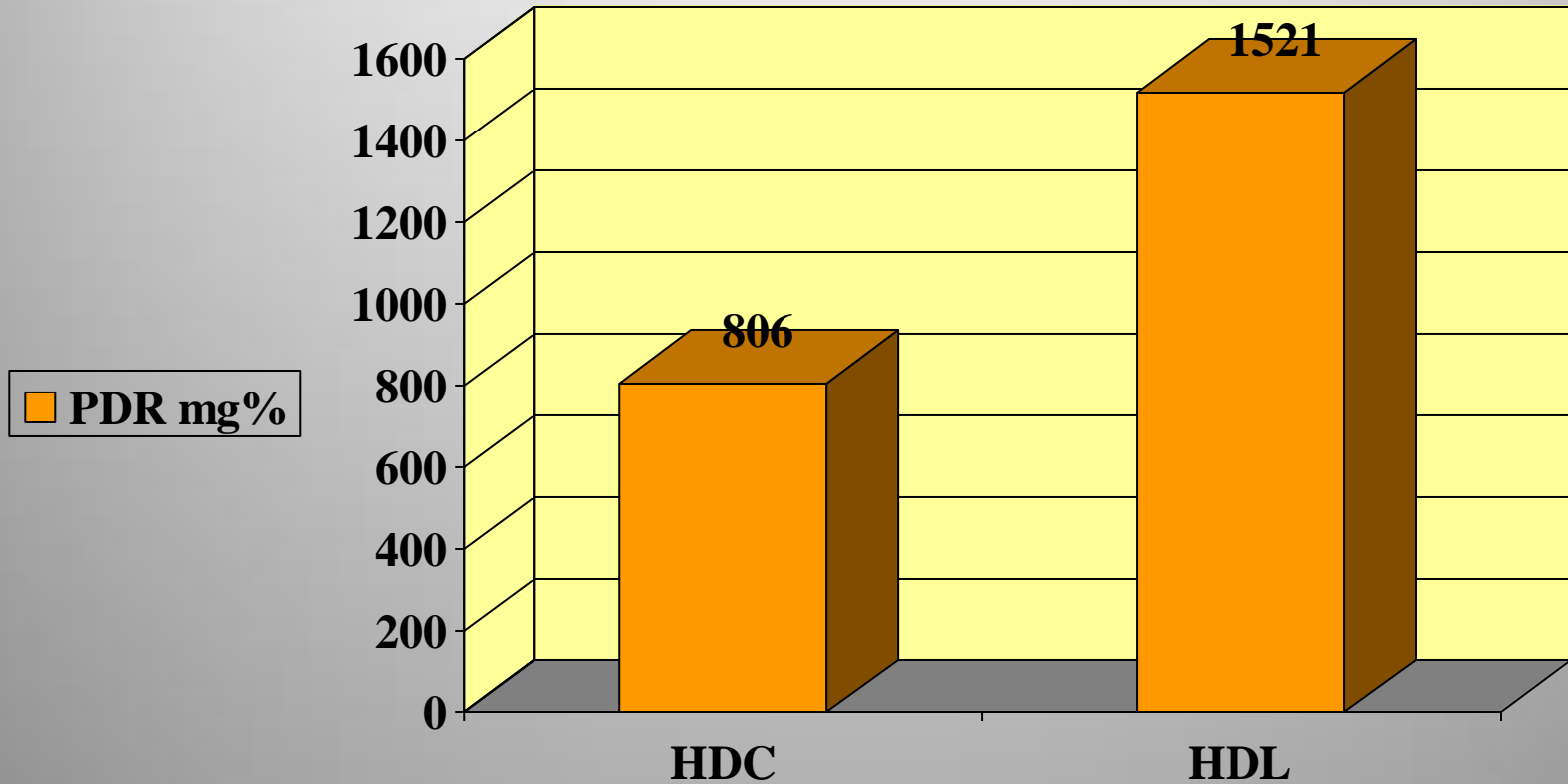
Kidney Int Suppl 2003 Jun;(85):S66-8.

	CHD	LHD	P value
P preHD	6.41 +- 1.3	8.06+-1.9	NS
P postHD	4.34 +- 0.9	5.08+-0.9	NS
PDR	806+-180	1521+-555	P=0.04
PEP	300+-182	1228+-270	NS
PDR/PEP	0.896	1.336	P=0.04
KT/V	1.24	1.56	P=0.059

PHOSPHATE DIALYTIC REMOVAL (PDR) =  $PCD \times VD$  (PCD= phosphate concentration in dialysate, VD = volume dialysate)

PHOSPHATE EXTRACELULAR POOL (PEP) = Serum phosphate x 0.2 x weight (kg)  
RATE PDR/PEP

# Phosphate Dialytic Removal





# ESTADIO 5 D: reducir P

- Dieta con restricción de fosforo
- Intensificar depuración de P en diálisis
- Captadores de fosforo

**Tabla 5. Comparación de quelantes de fósforo disponibles actualmente.**

Quelante	Presentación	Contenido mineral	Efectividad y ventajas potenciales	Desventajas
Carbonato de aluminio	Cápsulas	Aluminio	Alta capacidad quelante de fósforo	Potencialmente tóxico: trastornos óseos (enfermedad adinámica, osteomalacia), anemia microcítica, demencia, efectos gastrointestinales
Hidróxido de aluminio	Suspensión Tabletas Cápsulas	100 mg a >200 mg por tableta	Muy efectivo como quelante de fósforo	Potencialmente tóxico: trastornos óseos (enfermedad adinámica, osteomalacia) anemia microcítica, demencia, efectos gastrointestinales
Acetato de calcio	Cápsulas Tabletas	25% de calcio elemental (169 mg de calcio elemental por tableta de 667 mg)	Efectivo como quelante de fósforo Mayor capacidad quelante y menor absorción intestinal que el carbonato de calcio	Causa potencial de hipercalcemia, riesgo de calcificaciones extraóseas y supresión de PTH, efectos adversos gastrointestinales Mayor costo que el carbonato de calcio
Carbonato de calcio	Suspensión Tabletas Cápsulas masticables	40% de calcio elemental (200 mg de calcio elemental por tableta de 500 mg)	Efectivo como quelante Bajo costo Disponible fácilmente	Causa potencial de hipercalcemia, riesgo de calcificaciones extraóseas y supresión de PTH, efectos adversos gastrointestinales
Citrato de calcio	Suspensión Tabletas	22% de calcio elemental	No recomendable en ERC	Aumenta la absorción intestinal de aluminio
Carbonato de calcio/magnesio	Tabletas	Aproximadamente 28% magnesio elemental (85 mg de magnesio) y 25% de calcio elemental (100 mg de calcio)	Efectivo como quelante de fósforo Potencialmente menor carga de calcio que las sales de calcio puras	Efectos adversos gastrointestinales, potencialmente inductor de hipermagnesemia
Hidrocloruro de sevelamer	Tabletas Cápsulas	No contiene	Efectivo como quelante de fósforo No contiene calcio elemental No absorbible Disminuye LDL en plasma Puede inducir acidosis	Alto costo Puede disminuir niveles de bicarbonato Puede requerir suplementos de calcio cuando hay hipocalcemia Efectos adversos gastrointestinales
Carbonato de sevelamer	Tabletas Polvo	No contiene	Similar al hidrocloruro de sevelamer Potencialmente mejora el equilibrio ácido-base comparado con hidrocloruro de sevelamer	Alto costo Puede requerir suplementos de calcio cuando hay hipocalcemia Efectos adversos gastrointestinales
Carbonato de lantano	Tabletas masticables	Contiene 250 o 500 mg de lantano elemental por tableta	Efectivo como quelante de fósforo Masticable	Alto costo Riesgo potencial de acumulación de lantano por su absorción intestinal Efectos adversos gastrointestinales

# CAPTORES de P

- **IMPORTANCIA del uso de captores:**
  - **Estudio COSMOS – Dr Cannata Andia**
  - **Phosphorus binders and survival on hemodialysis - ISAKOVA et al**
- CUAL CAPTOR USAR?
  - RIND
  - DCOR
  - TTG
  - CARE2
- NUEVOS CAPTORES: lantano, SBR759

# COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe

Nephrol Dial Transplant (2013) 28: 1922–1935

José Luis Fernández-Martín<sup>1</sup>,  
Juan Jesus Carrero<sup>2</sup>,  
Miha Benedik<sup>3</sup>,  
Willem-Jan Bos<sup>4</sup>,  
Adrian Covic<sup>5</sup>,  
Aníbal Ferreira<sup>6</sup>,  
Jürgen Floege<sup>7</sup>,  
David Goldsmith<sup>8</sup>,  
José Luis Gorritz<sup>9</sup>,  
Markus Ketteler<sup>10</sup>,  
Reinhard Kramer<sup>11</sup>,  
Francesco Locantore<sup>12</sup>,  
Gérard London<sup>13</sup>,  
Pierre-Yves Martin<sup>14</sup>,  
Dimitrios Memmos<sup>15</sup>,  
Judit Nagy<sup>16</sup>,  
Manuel Naves-Díaz<sup>17</sup>,  
Drasko Pavlovic<sup>17</sup>,  
Minerva Rodríguez-García<sup>18</sup>,  
Boleslaw Rutkowski<sup>19</sup>,  
Vladimir Teplan<sup>20</sup>,  
Christian Tielemans<sup>21</sup>,  
Dierik Verbeelen<sup>22</sup>,  
Rudolf P. Wüthrich<sup>23</sup>,  
Pablo Martínez-Cambor<sup>24</sup>,  
Iván Cabezas-Rodríguez<sup>1</sup>,  
José Emilio Sánchez-Alvarez<sup>18</sup>  
and Jorge B. Cannata-Andía<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bone and Mineral Research Unit, Instituto Reina Sofia de Investigación, REDinREN del ISCIII, Hospital Universitario Central de Asturias, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, Spain,  
<sup>2</sup>Renal Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden,  
<sup>3</sup>Department of Nephrology, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia,  
<sup>4</sup>Department of Internal Medicine, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands,  
<sup>5</sup>University of Medicine 'Gr. T. Popa', Iasi, Romania,  
<sup>6</sup>Nephrology Department, Hospital Curry Cabral and Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Portugal,  
<sup>7</sup>RWTH Aachen University Department of Nephrology and Clinical Transplantation, Aachen, Germany

<sup>8</sup>Department of Nephrology, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Hospital King's Health Partners (AHSC), UK King's Health Partners NHS Foundation Trust, London, UK,  
<sup>9</sup>Hospital Universitario Dr. Peste, Valencia, Spain,  
<sup>10</sup>Division of Nephrology, Klinikum Coburg, Coburg, Germany,  
<sup>11</sup>Klinikum Krems, Krems, Austria,  
<sup>12</sup>Department of Nephrology, Hospital de São João, Porto, Portugal,  
<sup>13</sup>Alessandro Manzoni Hospital, Lecco, Italy,  
<sup>14</sup>Centre Hospitalier F11 Mantes, France,  
<sup>15</sup>Nephrology Division, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland,  
<sup>16</sup>University Department of Nephrology, Hippokraton General Hospital, Thessaloniki, Greece,  
<sup>17</sup>Second Department of Medicine and Nephrological Center, University Medical School of Pécs, Pécs, Hungary,  
<sup>18</sup>Department of Nephrology and Dialysis, Sestre Milosrdnice University Hospital, Zagreb, Croatia,  
<sup>19</sup>Department of Nephrology, Instituto Reina Sofia de Investigación, REDinREN del ISCIII, Hospital Universitario Central de Asturias, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, Spain,  
<sup>20</sup>Department of Nephrology, Transplantology and Internal Medicine, Gdańsk Medical University, Gdansk, Poland,  
<sup>21</sup>Institute Clin Exp Medicine, Prague, Czech Republic,  
<sup>22</sup>Nephrology, UZ Brussel, Brussels, Belgium,

- Multicéntrico, prospectivo, observacional, durante 3 años
- N 6769 pacientes en hemodiálisis
- 227 centros de HD de Europa

**Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality**  
**Kidney International (2013) 84 , 998–1008**

# Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality Estudio COSMOS

Jorge Cannata Andia et al, Kidney International (2013) 84 , 998–1008

**CONCLUSION:**  
todas las terapias con captadores solos o combinados excluyendo el aluminio se asociaron a mayor sobrevida y menor mortalidad por toda causa en un 29% y por causa CV en un 22%

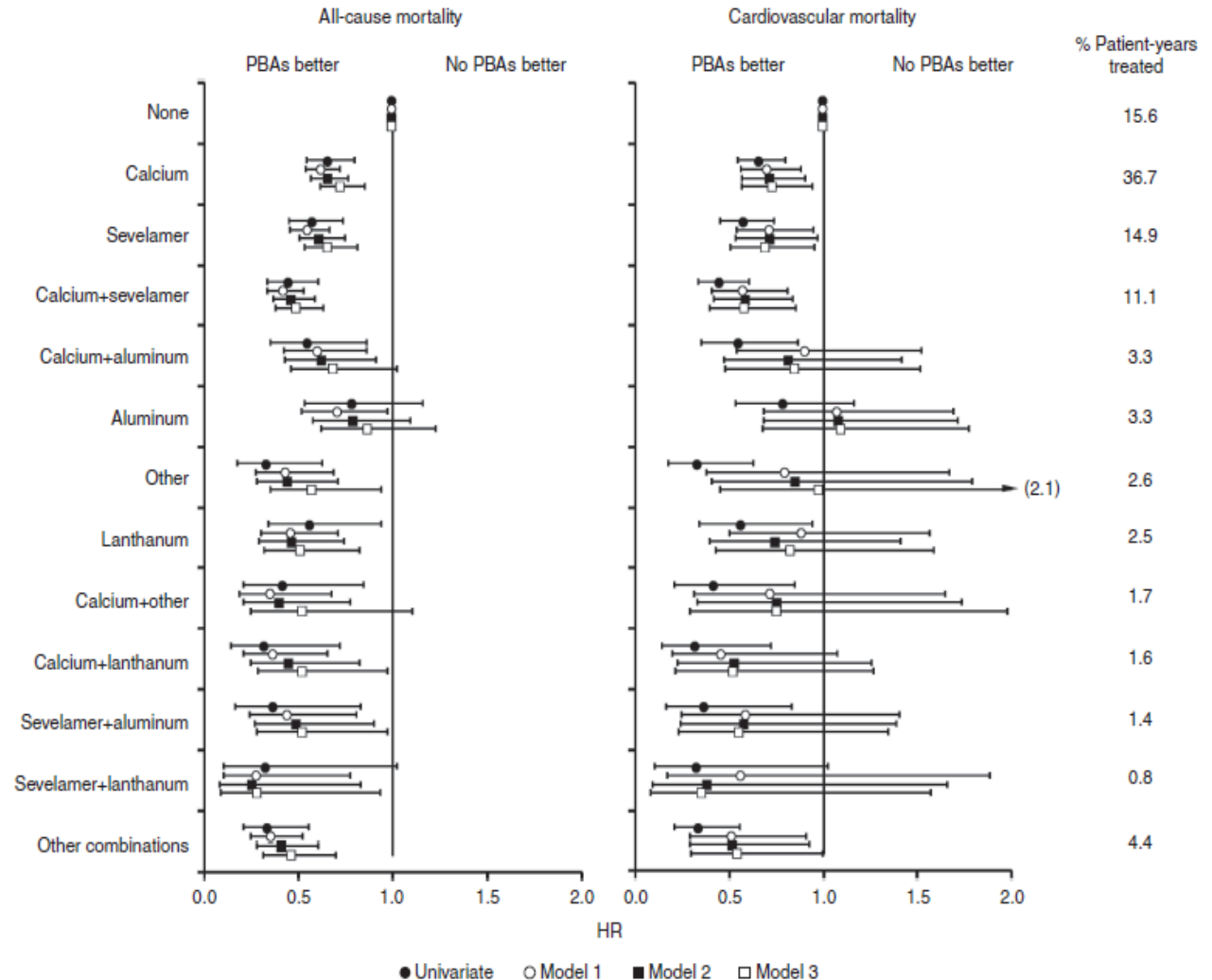


Figure 2 | Relative all-cause and cardiovascular mortality in patients prescribed different types of phosphate-binding agents (PBAs). Unadjusted (univariate) and after adjustments with the three multivariate models used. HR, hazard ratio.

# Phosphorus binders and survival on hemodialysis

JASN 2009 Feb;20(2):388-96.

Tamara Isakova\*, et al

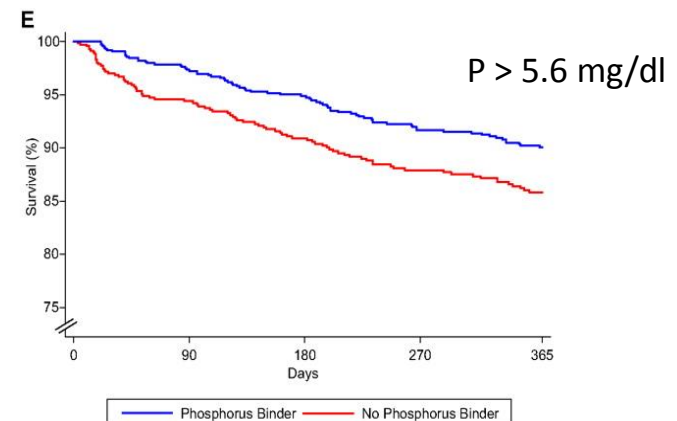
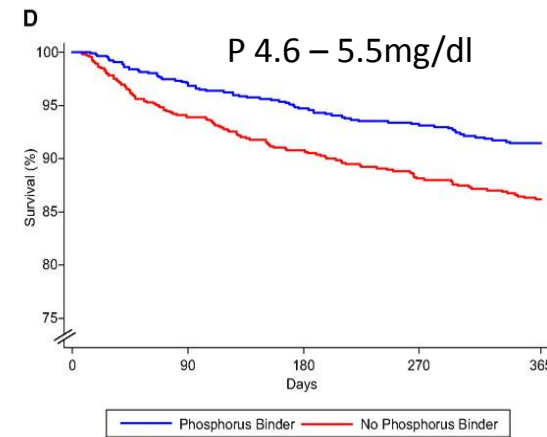
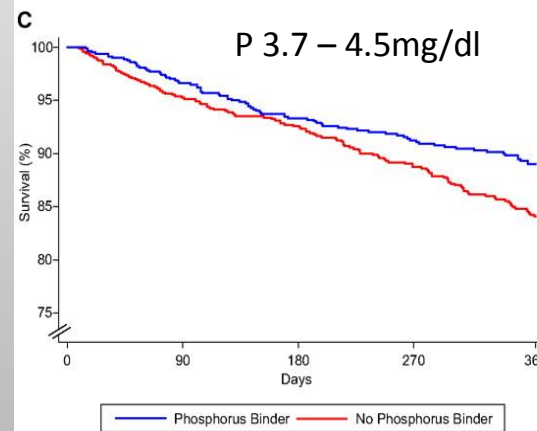
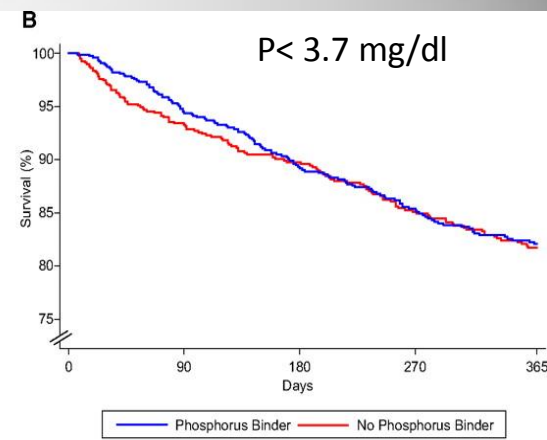
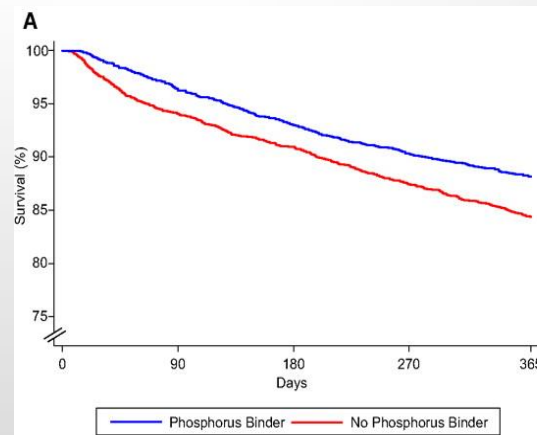
- n 10044 pts incidentes en HD
- Seguimiento 1 año
- 3555 usaron captadores en 1eros 3 meses de HD

## CONCLUSION

▪ el tratamiento con captadores de P se asocia con mejor supervivencia en pacientes incidentes en HD que en los no tratados

▪ Esta mejoría es independiente de niveles basales y en la evolución de P

Survival of treated and untreated patients in the overall propensity score–matched cohort (A) according to quartiles of baseline serum phosphate: <3.7 mg/dl (B) 3.7 to 4.5 mg/dl (C), 4.6 to 5.5 mg/dl (D), and  $\geq 5.6$  mg/dl (E)



# CAPTORES de P

- **IMPORTANCIA** del uso de captores:

COSMOS

ISAKOVA et al

- **CUAL CAPTOR USAR?**

TTG

RIND

DCOR

CARE2



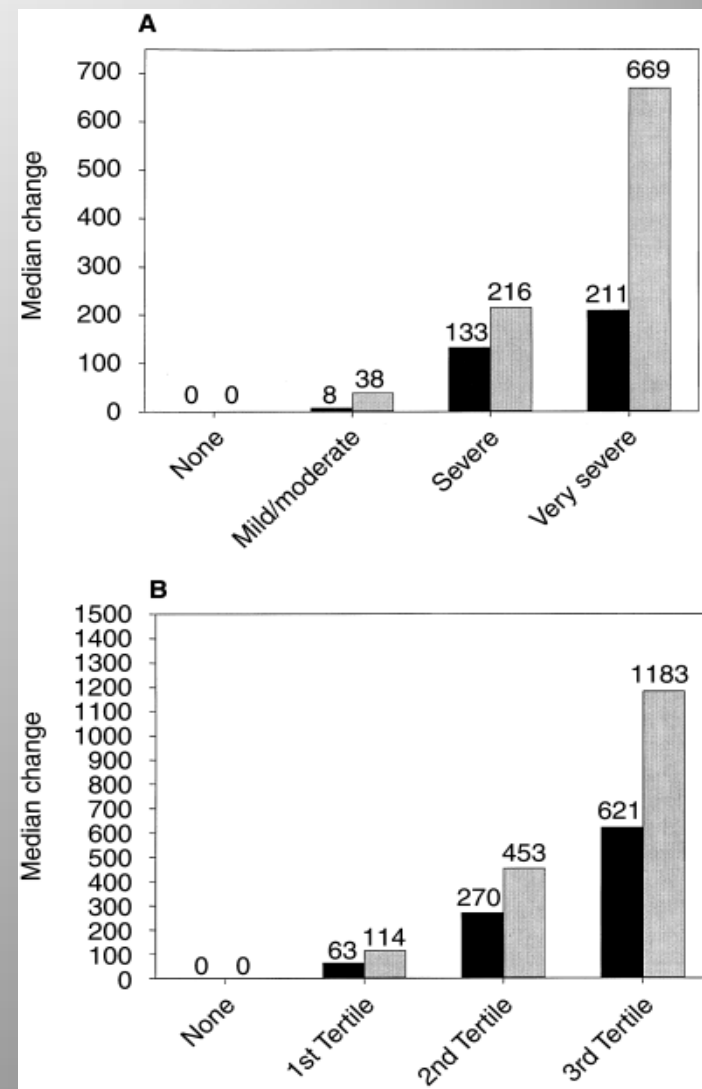
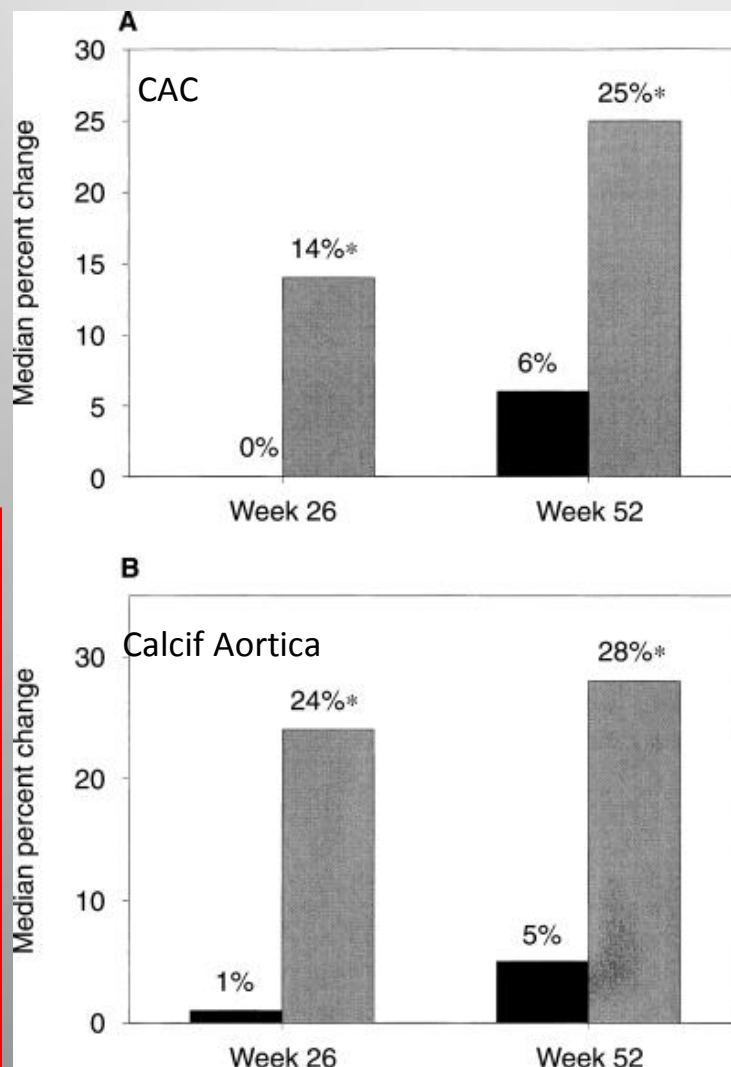
- **NUEVOS CAPTORES:** lantano, SBR759

# Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients.

Glenn M Chertow, Steven K Burke and Paolo Raggi for the Treat to Goal Working Group<sup>1</sup>  
 Kidney International (2002) 62, 245–252

sevelamer  
 calcio

- n 200 en HD por 3 a
- Sevelamer o Calcio hasta Ca y P en rango normal
- Vit D hasta PTH en rango normal
- EBT: T0, T 26 y 52 semanas



## CONCLUSION TTG:

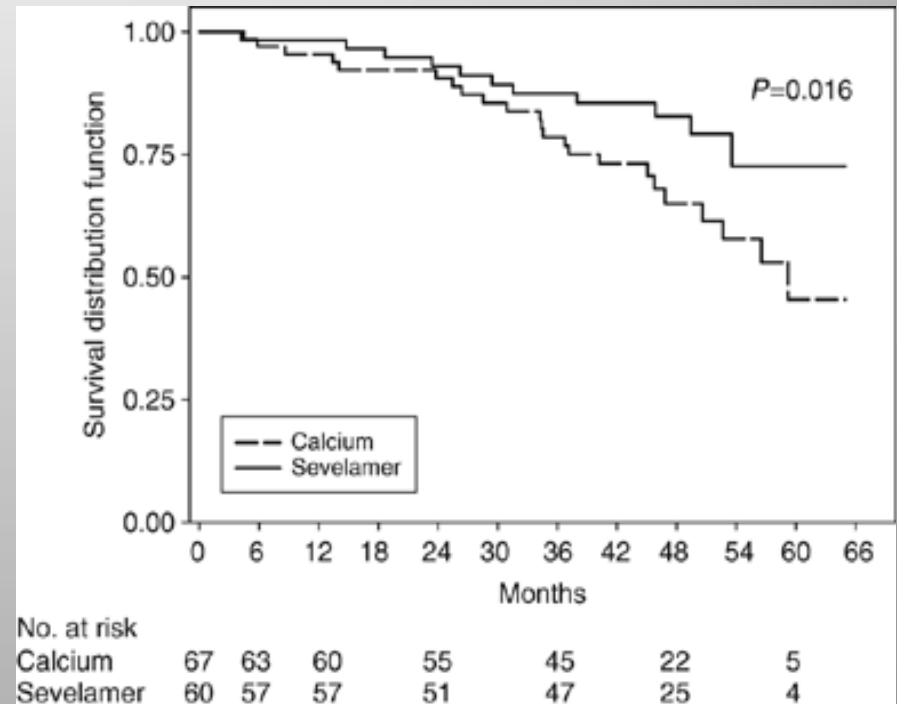
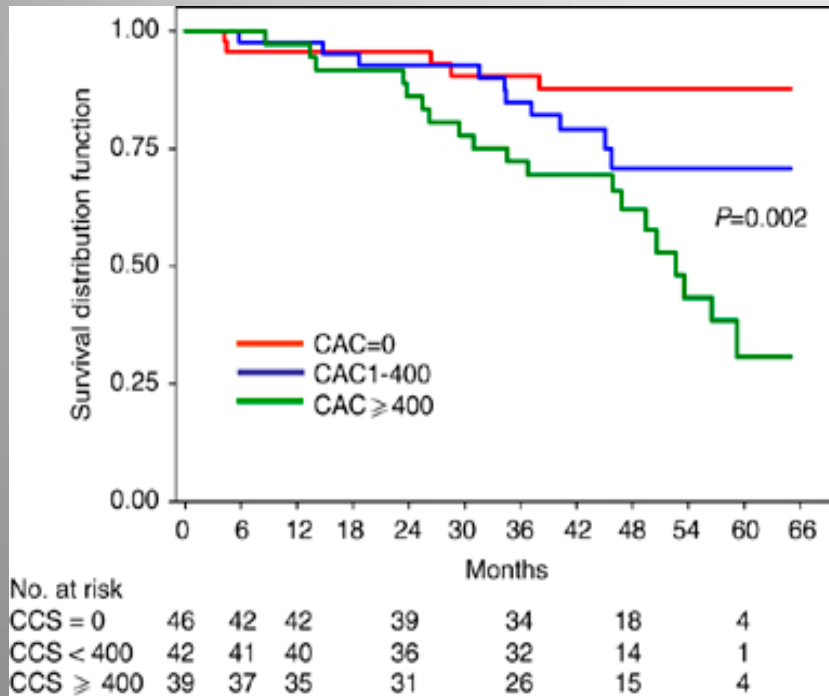
✓ Sevelamer  
 causo menos  
 hipercalcemia,  
 ✓ se relaciono con  
 menor progresión  
 de calcificación  
 coronaria y  
 aortica en HD



# Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients.

Block GA1, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM  
 Kidney International (2007) 71, 438–441

n 129 en HD incidentes y seguimiento a 5,5 años



**RIND: En pacientes nuevos a diálisis, el score de CAC basal fue un predictor significativo para mortalidad**

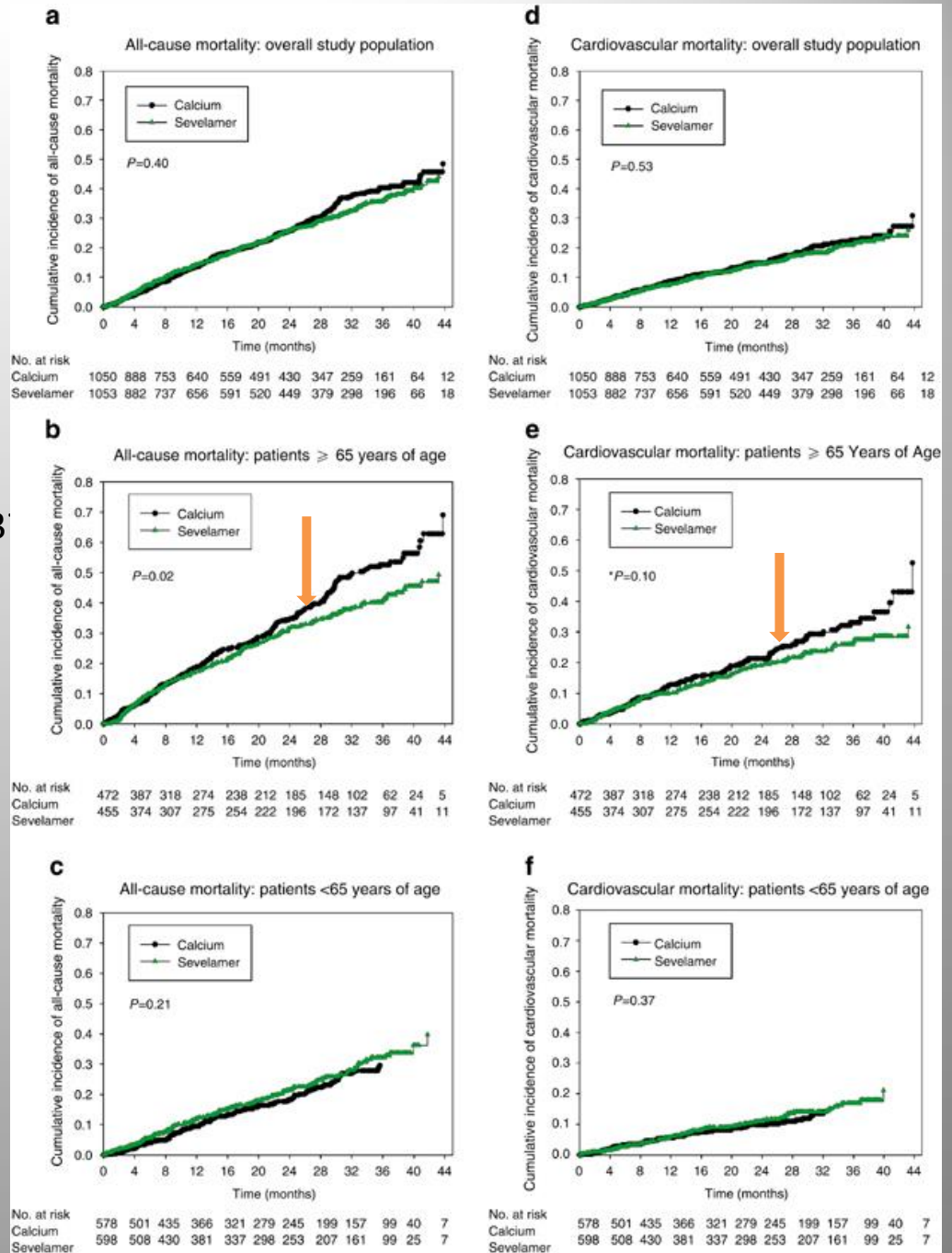
**El tratamiento con sevelamer se asocio a un significativo beneficio en la sobrevida de pacientes comparado con el uso de captore cálcicos.**

# Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients

W N Suki et al  
Kidney International (2007) 72, 1130–1133

n 2100 en HD durante 3 años

**DCOR: Solo en pacientes mayores de 65 años se encontró mejor sobrevida en aquellos tratados con sevelamer**



# **A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study.**

Quinbi W et al

American Journal of Kidney Diseases Volume 51, Issue 6, Pages 952–965, June 2008

- ❖ 103 patients were randomly assigned to calcium acetate, and 100 patients to sevelamer for 12 months to achieve phosphorus levels of 3.5 to 5.5 mg/dL. Atorvastatin was added to achieve serum LDL-C levels less than 70 mg/dL in both groups.
- ❖ After 12 months, mean serum LDL-C levels decreased to  $68.8 \pm 22.0$  mg/dL in the calcium-acetate group and  $62.4 \pm 23.0$  mg/dL in the sevelamer group ( $P = 0.3$ ). Geometric mean increases in CAC scores were 35% in the calcium-acetate group and 39% in the sevelamer group, with a covariate-adjusted calcium acetate–sevelamer ratio of 0.994 (95% confidence interval, 0.851 to 1.161).

**With intensive lowering of LDL-C levels for 1 year, hemodialysis patients treated with either calcium acetate or sevelamer experienced similar progression of CAC.**

# CAPTORES de P

- **IMPORTANCIA** del uso de captores:

COSMOS

ISAKOVA et al

- **CUAL CAPTOR USAR?**

TTG

RIND

DCOR

CARE2



- **NUEVOS CAPTORES: lantano, SBR759**

# CAPTORES de P

- **Carbonato de lantano**

*Lanthanum carbonate vs. sevelamer hydrochloride for the reduction of serum phosphorus in hemodialysis patients: a crossover study.*

Sprague et al

Clin Nephrol 2009 Oct;72(4):252-8.

- ❖ Although the primary analysis found no difference between LC and SH in the reduction of SP, a significant difference in favor of LC was observed in patients who completed treatment.

- **SBR759**

*Efficacy and safety of SBR759, a novel calcium-free, iron(III)-based phosphate binder, in Asian patients undergoing hemodialysis: A 12-week, randomized, open-label, dose-titration study versus sevelamer hydrochloride.*

Nephrology Volume 16, Issue 8, pages 743–750, November 2011

- ❖ SBR759 showed a superior phosphate response at week 12 compared with sevelamer-HCl (83% vs 54% patients;  $P < 0.0001$ ). Mean serum calcium concentrations were unaffected by either treatment.

# Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis

Jamal,S et al

The Lancet, Volume 382, Issue 9900, Pages 1268 - 1277, 12 October 2013

	Design	Dialysis status of patients	Mean age (years)	Sex (% female)	Diabetes (%)	Mean dialysis duration (months)	Non-calcium-based phosphate binder (n)	Calcium-based phosphate binder (n)	Follow-up (months)	Risk of bias score
<b>Original studies</b>										
Chertow et al (2002) <sup>5</sup>	RCT	Haemodialysis	57	35%	32.5%	39.0	Sevelamer (99)	Calcium acetate or calcium carbonate (101)	12	Unclear
Sadek et al (2003) <sup>6</sup>	RCT	Haemodialysis	..	..	..	..	Sevelamer (15)	Calcium carbonate (16)	5	Unclear
Braun et al (2004) <sup>7</sup>	RCT	Haemodialysis	56.5	37.5%	18.8%	63.4	Sevelamer (56)	Calcium carbonate (57)	12	High
Block et al (2005 <sup>8</sup> and 2007 <sup>9</sup> )	RCT	Haemodialysis	58	37%	60.6%	2.9	Sevelamer (54)	Calcium acetate or calcium carbonate (55)	18, 44*	Low
Russo et al (2007) <sup>10</sup>	RCT	Non-dialysis	55	17%	..	..	Sevelamer (27)	Calcium carbonate (28)	24	High
Borzecki et al (2007) <sup>11</sup>	RCS	Haemodialysis	61.5	2.5%	48.6%	..	Sevelamer (608)	Calcium acetate or calcium carbonate (769)	24	NA
Barreto et al (2008) <sup>12</sup>	RCT	Haemodialysis	47	32%	14.1%	..	Sevelamer (52)	Calcium acetate (49)	12	Low
Qunibi et al (2008) <sup>13</sup>	RCT	Haemodialysis	59	49%	57.1%	22.2	Sevelamer (100)	Calcium acetate (103)	12	Low
Suki (2008) <sup>14</sup>	RCT	Haemodialysis	60	46%	50.2%	38.2	Sevelamer (1053)	Calcium acetate or calcium carbonate (1050)	20	High
Takei et al (2008) <sup>15</sup>	RCT	Haemodialysis	54	52%	35.7%	..	Sevelamer (22)	Calcium carbonate (20)	24	High
<b>New studies</b>										
Wilson et al (2009) <sup>16</sup>	RCT	Haemodialysis	54.3	0.7%	34.5%	40.2	Lanthanum (680)	Calcium acetate or calcium carbonate (674)	24	High
Panichi et al (2010) <sup>17</sup>	OS	Haemodialysis	66	36%	22.6%	..	Sevelamer (242)	Calcium acetate or calcium carbonate (310)	24	NA
Shantouf et al (2010) <sup>18</sup>	CS	Haemodialysis	54.6	33.3%	45.8%	..	Sevelamer (57)	Calcium carbonate or Calcium acetate (60)	NA	NA
Jean et al (2011) <sup>19</sup>	OS	Haemodialysis	68.0	43%	33.6%	62.6	Sevelamer (247)	Calcium carbonate (432)	42	NA
Kakuta et al (2011) <sup>20</sup>	RCT	Haemodialysis	58.0	46%	20.8%	118	Sevelamer (91)	Calcium carbonate (92)	12	Unclear
Toussaint et al (2011) <sup>21</sup>	RCT	Haemodialysis	57.4	35.6%	37.8%	..	Lanthanum (22)	Calcium carbonate (23)	18	High
Di Iorio et al (2012) <sup>22</sup>	RCT	Non-dialysis	57.9	39%	28%	..	Sevelamer (107)	Calcium carbonate (105)	36	Low
Block et al (2012) <sup>23</sup>	RCT	Non-dialysis	66.8	50.3%	57%	..	Lanthanum (28); sevelamer (30)	Calcium acetate (30)	9	Low

Our primary analyses included only RCTs. RCT=randomised controlled trial. RCS=retrospective cohort study. NA=not applicable. OS=observational study. CS=cross-sectional study. ..=data not reported.

\*18 month follow-up in the original study; 44 months median follow-up in the long-term outcome study.

Table: Characteristics of studies included in the meta-analysis

## RESULTADOS:

- Pts con captosres no cálcicos (CNC) tenían 22% menos mortalidad que los pacientes bajo captosres cálcicos (CC)
- No había diferencias en mortalidad entre los CNC ,sevelamer y lantano, cuando se comparaban con CC
- Había diferencias significativas en mortalidad en seguimiento de 2 años en pts con CNC, pero no con mayor seguimiento
- Tanto en preD como en diálisis, la mortalidad era menor con CNC
- Los pts con CNC tenían menor calcificación coronaria que los pts con CC

# ESTADIO 5 D: tratamiento

Reducir P

**Evitar balance positivo de calcio**

Control PTH

Evitar calcificaciones extra óseas



# ESTADIO 5 D: evitar balance positivo de calcio

**Table 1** Estimated Calcium Balance in Hemodialysis Patients

Calcium balance using 3.5 mEq/L Ca dialysate  
Positive Ca flux  $\sim$ 896 mg/4 hr dialysis or +2,688 mg/wk (384 mg/d)\*  
Dietary intake of Ca  $\sim$ 800 mg/d†  
Fractional absorption  $\sim$ 152 mg/d (19%)‡  
Total Ca balance  $\sim$ +536 mg/d

Calcium balance using 2.5 mEq/L Ca dialysate  
Positive Ca flux  $\sim$ +150 mg/4 hr dialysis or +450 mg/wk (64 mg/d)\*  
Dietary intake of Ca  $\sim$ 800 mg/d†  
Fractional absorption  $\sim$ 152 mg/d (19%)‡  
Total Ca balance  $\sim$ +216 mg/d

Calcium balance using 1.5 mEq/L Ca dialysate  
Negative Ca flux  $\sim$ -230 mg/4 hr dialysis or -690 mg/wk ( $\sim$ -100 mg/d)\*  
Dietary intake of Ca  $\sim$ 800 mg/d†  
Fractional absorption  $\sim$ 152 mg/d (19%)‡  
Total Ca balance  $\sim$ +52 mg/d

\* Assuming three dialysis per week and Ca flux estimated from Hou et al.<sup>27</sup>

† Estimated daily dietary intake.

‡ Fractional Ca absorption estimated from Coburn et al.<sup>16</sup>

644

**Table 2** Estimated Calcium Balance in Peritoneal Dialysis Patients

Calcium balance using 3.5 mEq/L Ca and 1.5% dextrose dialysate  
Positive Ca flux  $\sim$ +14 mg/exchange or +56 mg/d\*  
Dietary intake of Ca  $\sim$ 800 mg/d†  
Fractional absorption  $\sim$ 152 mg/d (19%)‡  
Total calcium balance  $\sim$ +208 mg/d

Calcium balance using 2.5 mEq/L Ca and 1.5% dextrose dialysate  
Negative Ca flux  $\sim$ -18 mg/exchange or -72 mg/d\*  
Dietary intake of Ca  $\sim$ 800 mg/d†  
Fractional absorption  $\sim$ 152 mg/d (19%)‡  
Total Ca balance  $\sim$ +80 mg/d

Calcium balance using 2.5 mEq/L Ca and 4.25% dextrose dialysate  
Negative Ca flux  $\sim$ -30 mg/exchange or -120 mg/d§  
Dietary intake of Ca  $\sim$ 800 mg/d†  
Fractional absorption  $\sim$ 152 mg/d (19%)‡  
Total Ca balance  $\sim$ +32 mg/d

\* Assuming four exchanges per day and Ca flux estimated from Piraino et al.<sup>29</sup>

† Estimated daily dietary intake.

‡ Fractional Ca absorption estimated from Coburn et al.<sup>16</sup>

§ Assuming four exchanges per day and Ca flux estimated from Martis et al.<sup>28</sup>

# ESTADIO 5 D: tratamiento

Reducir P

Evitar balance positivo de calcio

**Control PTH**

Evitar calcificaciones extra óseas

# ESTADIO 5 D: control de PTH

- **VITAMINA D**

ARVD – calcitriol y alfacalcidol

AsRVD - paricalcitol

- **CALCIMIMETICOS**

- ❖ ADVANCE

- ❖ IMPACT

- ❖ EVOLVE

- **PTX**

# ESTUDIO ArMORR

## Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients

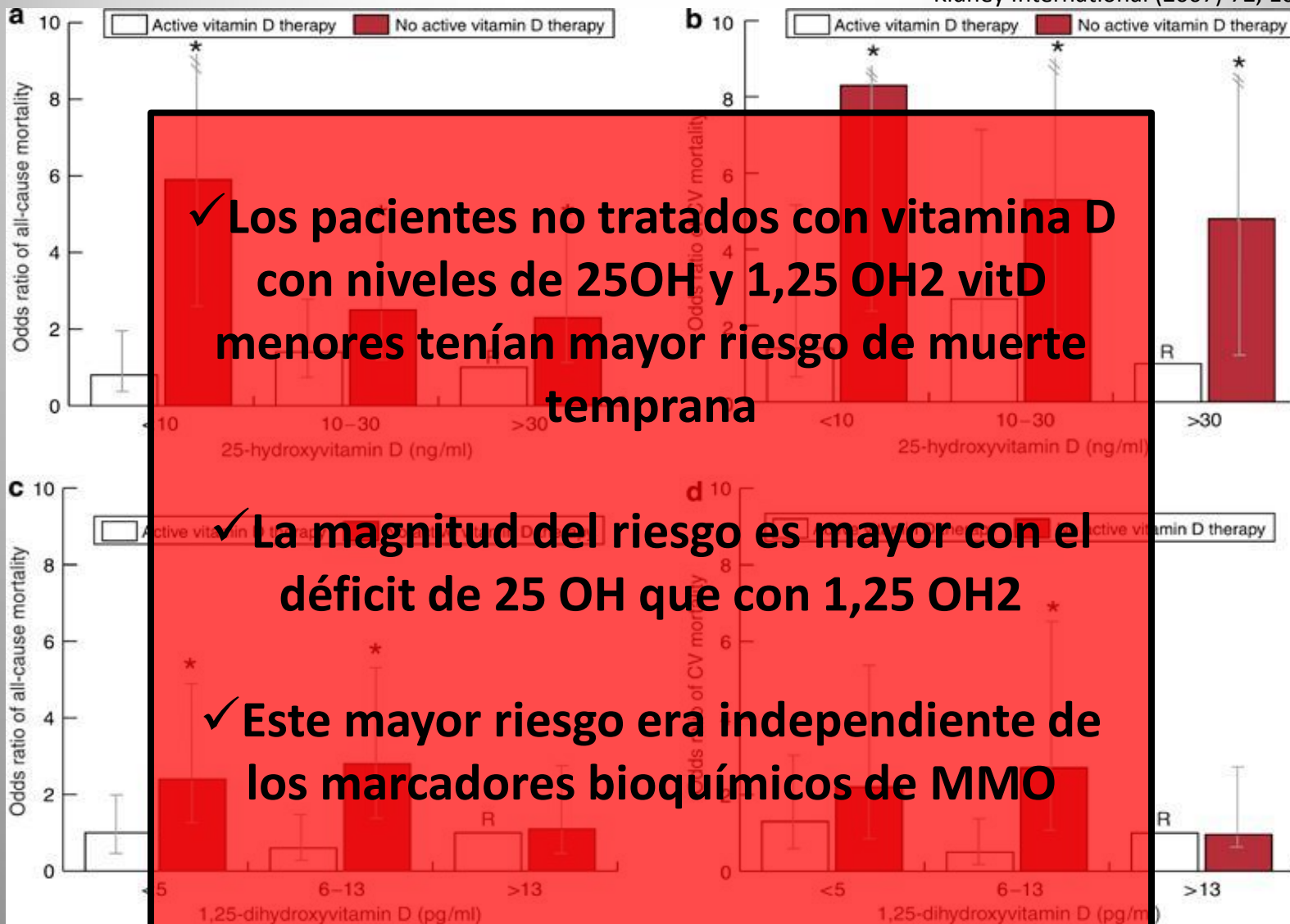
M Wolf<sup>1</sup>, A Shah<sup>1</sup>, O Gutierrez<sup>1</sup>, E Ankers<sup>1</sup>, M Monroy<sup>1</sup>, H Tamez<sup>1</sup>, D Steele<sup>1</sup>, Y Chang<sup>2</sup>, CA Camargo Jr<sup>3</sup>, M Tonelli<sup>4</sup> and R Thadhani<sup>1</sup>

Kidney International (2007) 72, 1004–1013

N 825 pts incidentes en HD

78% con deficiencia( 18% muy deficientes) en vitamina D

Se analizo la evolución de pacientes con y sin tratamiento con vit D



✓ Los pacientes no tratados con vitamina D con niveles de 25OH y 1,25 OH<sub>2</sub> vitD menores tenían mayor riesgo de muerte temprana

✓ La magnitud del riesgo es mayor con el déficit de 25 OH que con 1,25 OH<sub>2</sub>

✓ Este mayor riesgo era independiente de los marcadores bioquímicos de MMO

Multivariate-adjusted ORs of 90-day all-cause and cardiovascular (CV) mortality on hemodialysis according to vitamin D levels and whether or not patients received treatment with active vitamin D. (a) 25-hydroxyvitamin D and all-cause mortality; (b) 25-hydroxyvitamin D and CV mortality; (c) 1,25-dihydroxyvitamin D and all-cause mortality; (d) 1,25-dihydroxyvitamin D and CV mortality. The reference groups (R) were subjects who were treated with active vitamin D and had 25-hydroxyvitamin D levels greater than or equal to 30 ng/ml or 1,25-dihydroxyvitamin D levels greater than or equal to 13 pg/ml. N=984 for 25-hydroxyvitamin D analyses and 719 for 1,25-dihydroxyvitamin D analyses; \* P<0.05 for the comparison of the individual vitamin D level—vitamin D treatment groups with the corresponding referent groups.

# Activación de los receptores de vitamina D en la optimización del hiperparatiroidismo secundario en diálisis

José A. Herrero et al

Nefrología 2013;33(4):571-84

**Tabla 1.** Estudios comparativos de paricalcitol sobre el metabolismo óseo-mineral

AUTOR, AÑO	TRATAMIENTO		RESULTADOS			
	Pauta del tratamiento	Pauta del control	Variable principal de resultado	Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control	Acontecimientos adversos/ limitaciones
Llach et al., 2001 <sup>32</sup>	Cambio de tratamiento de calcitriol a paricalcitol en ratio de conversión 1:3-1.4	No existe	Control a largo de plazo (16 meses) del HPTS de moderado a severo de pacientes en HD resistentes al tratamiento con calcitriol i.v.	Los niveles de PTH se redujeron de 901 ± 58 a 165 ± 24 pg/ml (p < 0,01)	No aplica	Ca aumentó de 9,4 ± 0,2 mg/dl a 9,7 ± 0,2 mg/dl p = 0,86. P descendió de 6,1 ± 0,2 mg/dl a 5,8 ± 0,2 mg/dl p = 0,77
Sprague et al., 2003 <sup>13</sup>	Paricalcitol, dosis inicial 0,04 µg/kg aumentando 0,04 µg/kg cada 4 semanas durante un máx de 32 semanas, alcanzando un máx permitido de 0,24 µg/kg o logrando una reducción de la PTH del 50 %	Calcitriol, dosis inicial 0,01 µg/kg aumentando 0,01 µg/kg cada 4 semanas durante un máx de 32 semanas, alcanzando un máx permitido de 0,06 µg/kg o logrando una reducción de la PTH del 50 %	Comparación de tratamientos con paricalcitol y calcitriol en el HPTS. Reducción de los niveles de la PTH. Duración del estudio: 32 semanas	Mayor rapidez de reducción (≥ 50 %) de la PTH en pacientes tratados con paricalcitol (media de 15 semanas). Reducción media de la PTH dentro del rango terapéutico deseado (100-300 pg/ml) dentro de las 18 primeras semanas	No se alcanzó la reducción media dentro del rango (100-300 pg/ml) de PTH. Reducción de PTH ≥ 50 % (media a las 23 semanas)	Mayor incidencia de hipercalcemias en el grupo calcitriol
Abdul Gafor et al., 2009 <sup>8</sup>	Paricalcitol, dosis inicial 0,04 µg/kg aumentando 0,04 µg/kg cada 3 semanas	Calcitriol, dosis inicial 0,01 µg/kg aumentando 0,01 µg/kg cada 3 semanas	Comparación entre los niveles de PTH y la incidencia de hipercalcemia, hiperfosfatemia y elevación del producto Ca x P tras 12 semanas de tratamiento	Descenso estadísticamente significativo de la PTH (p = 0,003) sin alteraciones del Ca, el P y el producto Ca x P	Descenso estadísticamente no significativo (P = 0,101) con incremento del Ca. Se mantienen los niveles de P y producto Ca x P	No se miden otros, aparte de las hipercalcemias y las hiperfosfatemias
Mittman et al., 2010 <sup>33</sup>	Estudio cruzado de pacientes en tratamiento con calcitriol durante 1 año que cambian al tratamiento con paricalcitol durante otro año en ratio de conversión de dosis de 1:3		Comparación de los parámetros bioquímicos (Ca, P, Ca x P, PTHi y fosfatasa alcalina) en los 2 periodos de tratamiento	El cambio de calcitriol a paricalcitol dio lugar a una disminución estadísticamente significativa en los niveles de Ca (p = 0,0003), P (p = 0,027), Ca x P (p = 0,003), niveles de PTH (p = 0,001) y fosfatasa alcalina (p = 0,0005). También se observaron más dosis perdidas (no administradas) durante el tratamiento con calcitriol que durante el tratamiento con paricalcitol (p = 0,000)		Hubo un número mayor estadísticamente significativo de hipercalcemias e hiperfosfatemias en el periodo de tratamiento con calcitriol
Tonbul et al., 2012 <sup>34</sup>	Cambio de tratamiento de calcitriol a paricalcitol en ratio de conversión 1:3	No existe	Control a largo de plazo (12 meses) del HPTS de pacientes en HD de mantenimiento resistentes al tratamiento con calcitriol i.v. por hipercalcemias e hiperfosforemias	Los niveles de PTH se redujeron de 747,9 ± 497,2 a 307,3 ± 417,1 pg/ml (p < 0,01)	No aplica	Se produjo un aumento del Ca sérico, aunque no estadísticamente significativo (Ca basal 8,9 mg/dl, Ca final 9,4 mg/dl; p = 0,07) y mantenimiento del P sérico (P basal 4,6 mg/dl, P final 4,5 mg/dl; p = 0,713)

## CONCEPTOS CLAVE

1. La activación tanto del RVD como del RsCa de la glándula paratiroidea produce la disminución de la secreción de PTH y una inhibición de la proliferación celular.
2. Varios estudios han confirmado que los ARVD selectivos reducen los niveles de PTH de forma más rápida y sostenida que los no selectivos.
3. Los ARVD selectivos respecto a los no selectivos tienen menores efectos sobre la absorción de calcio en el intestino y sobre la movilización del calcio y del fósforo en el hueso, provocando menos episodios de hipercalcemias e hipertostatemias.
4. Hay estudios que sugieren que los ARVD se asocian a una mayor supervivencia de los pacientes con ERC en hemodiálisis, siendo este beneficio más favorable con los ARVD selectivos que con los no selectivos.
5. Estudios experimentales han demostrado que los AsRVD producen una menor resorción ósea y que mejoran la formación ósea (síntesis de colágeno) respecto a los no selectivos.
6. El aumento de la calcificación vascular se ha asociado con una menor supervivencia en los pacientes en hemodiálisis crónica. Estudios experimentales han demostrado que paricalcitol produce menor calcificación vascular que calcitriol.
7. La disminución de la activación del RVD se relaciona con un incremento de marcadores plasmáticos de inflamación. Estudios experimentales y clínicos han demostrado que los AsRVD tienen capacidad potencial para modular el fenómeno inflamatorio.
8. Estudios preclínicos han asociado una menor activación de los RVD con HVI. Estudios experimentales en ratas urémicas han mostrado que los AsRVD reducen la HVI, mientras que los resultados a nivel clínico no son concluyentes.
9. Varios estudios han puesto de manifiesto que el tratamiento con paricalcitol se asocia a una reducción de la proteinuria.

# Survival of Patients Undergoing Hemodialysis with Paricalcitol or Calcitriol Therapy

Ming Teng, M.D., et al

N Engl J Med 2003;349:446-56.

-n 29021 en HD con

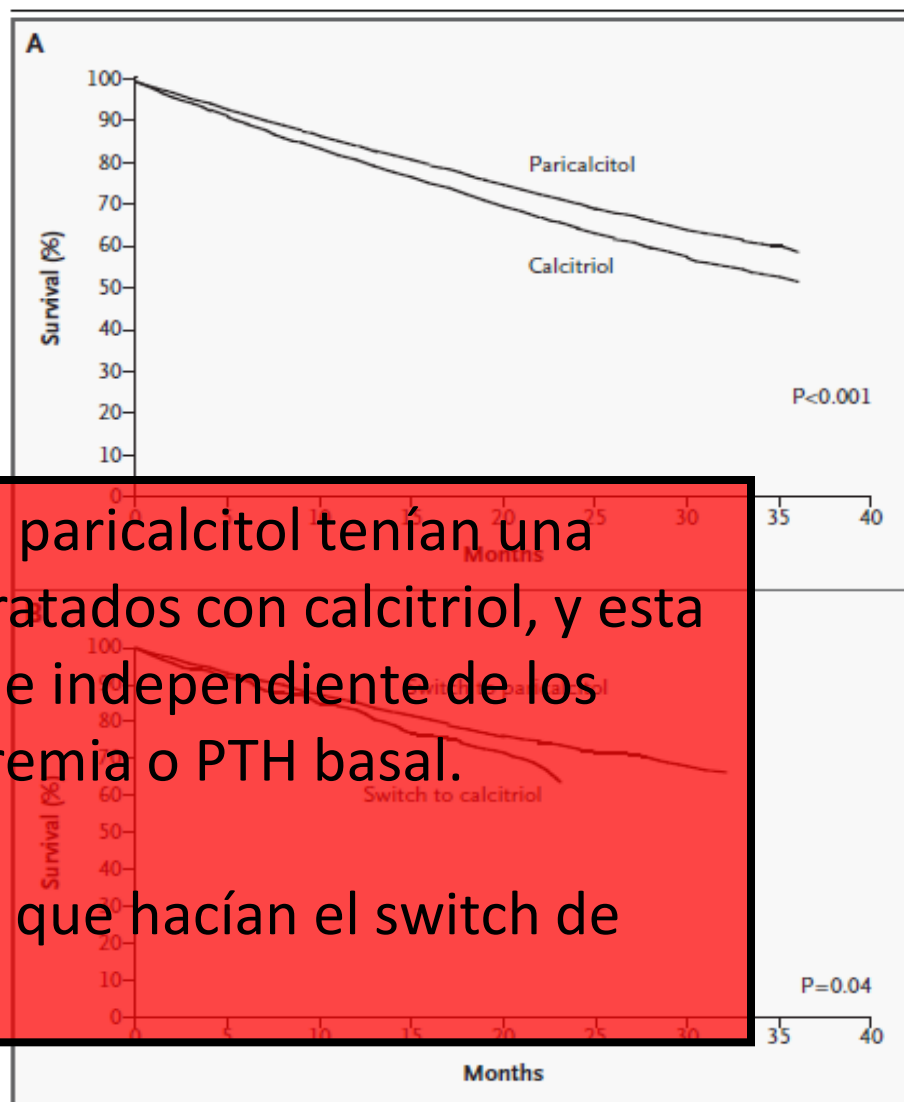
paricalcitol y 38378  
con calcitriol durante

36 meses

-16483 pts cambiaron  
tratamiento

✓ Los pacientes tratados con paricalcitol tenían una mayor sobrevida que los tratados con calcitriol, y esta diferencia era significativa e independiente de los valores de calcemia, fosforemia o PTH basal.

✓ También se observó en los que hacían el switch de calcitriol a paricalcitol.



**Figure 1.** Kaplan–Meier Analysis of Survival According to the Type of Vitamin D Therapy.

Panel A shows the survival of patients treated with either paricalcitol or calcitriol who received the same therapy for the duration of the follow-up. Panel B shows the survival of patients who switched from calcitriol to paricalcitol or from paricalcitol to calcitriol during the follow-up period. The time of switching was approximately 900 days after the initiation of dialysis for both groups. P values were calculated with the use of the log-rank test.



# GUIAS DE USO DE PARICALCITOL

ELABORADO POR LOS DRES.(EN ORDEN ALFABÉTICO):

LAURA FAJARDO, ALEJANDRO FERREIRO, JUAN GARCÍA AUSTT, INÉS OLAIZOLA,  
LAURA SOLÁ

REVISADO POR:

Dr. Pablo Ambrosoni

## CUANDO ESTÁ FORMALMENTE INDICADO ENSAYAR TRATAMIENTO CON PARICALCITOL?

- a) cuando falló el tratamiento previo con calcitriol, adecuadamente conducido con dosis crecientes. Como definición operativa, se entiende “fallo del tratamiento con calcitriol” a la ausencia de un descenso significativo de la PTH inicial (>60%) luego de 6 meses de un tratamiento adecuadamente conducido con dosis crecientes
- b) cuando el tratamiento no pudo realizarse o debió suspenderse por episodios de hipercalcemia o hiperfosforemia.
- c) en pacientes con contraindicaciones generales o locorreionales que impiden el tratamiento quirúrgico de PTX
- d) en el hiperparatiroidismo residual post-cirugía que no responde al tratamiento con calcitriol.

Habitualmente, se indica paricalcitol cuando:

1. PTHi entre 500 y 1500 pg/ml, teniendo en cuenta que con niveles superiores a 1500 pg/ml puede no obtenerse adecuada respuesta terapéutica.
2. Ca menor a 9.5 mg/dl en los últimos 3 meses
3. P menor a 6.5 mg/dl en los últimos 3 meses.

# ESTADIO 5 D: control de PTH

- VITAMINA D
- **CALCIMIMETICOS**
  - ❖ ADVANCE
  - ❖ IMPACT
  - ❖ EVOLVE
- PTX

# The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis

Paolo Raggi<sup>1</sup>, Glenn M. Chertow<sup>2</sup>, Pablo Urena Torres<sup>3</sup>, Botond Csiky<sup>4</sup>, Agostino Naso<sup>5</sup>, Kaldun Nossuli<sup>6</sup>, Moustafa Moustafa<sup>7</sup>, William G. Goodman<sup>8</sup>, Nicole Lopez<sup>8</sup>, Gerry Downey<sup>9</sup>, Bastian Dehmel<sup>10</sup>, Jürgen Floege<sup>11</sup> and on behalf of the ADVANCE Study Group

Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 1327–1339

- N 360, PTH > 300 pg/ml
- score CAC > 30
- cinacalcet y vit D
- o solo vit D,
- con captos cálcicos
- Seguimiento 52 semanas

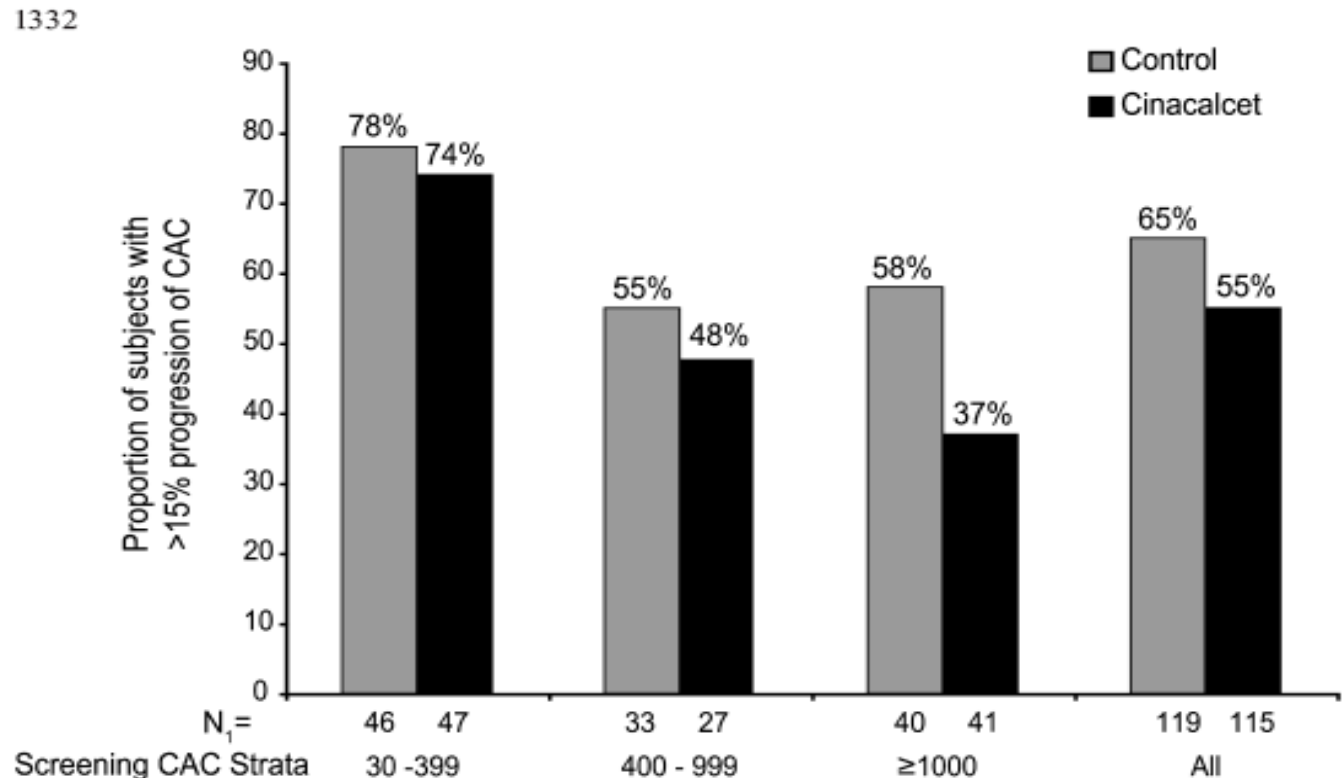


Fig. 3. Proportion of subjects with an increase in Agatston total coronary artery calcium (CAC) score >15% from baseline to Week 52 in each treatment group and in each randomization stratum.

# ADVANCE study

Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 1327–1339

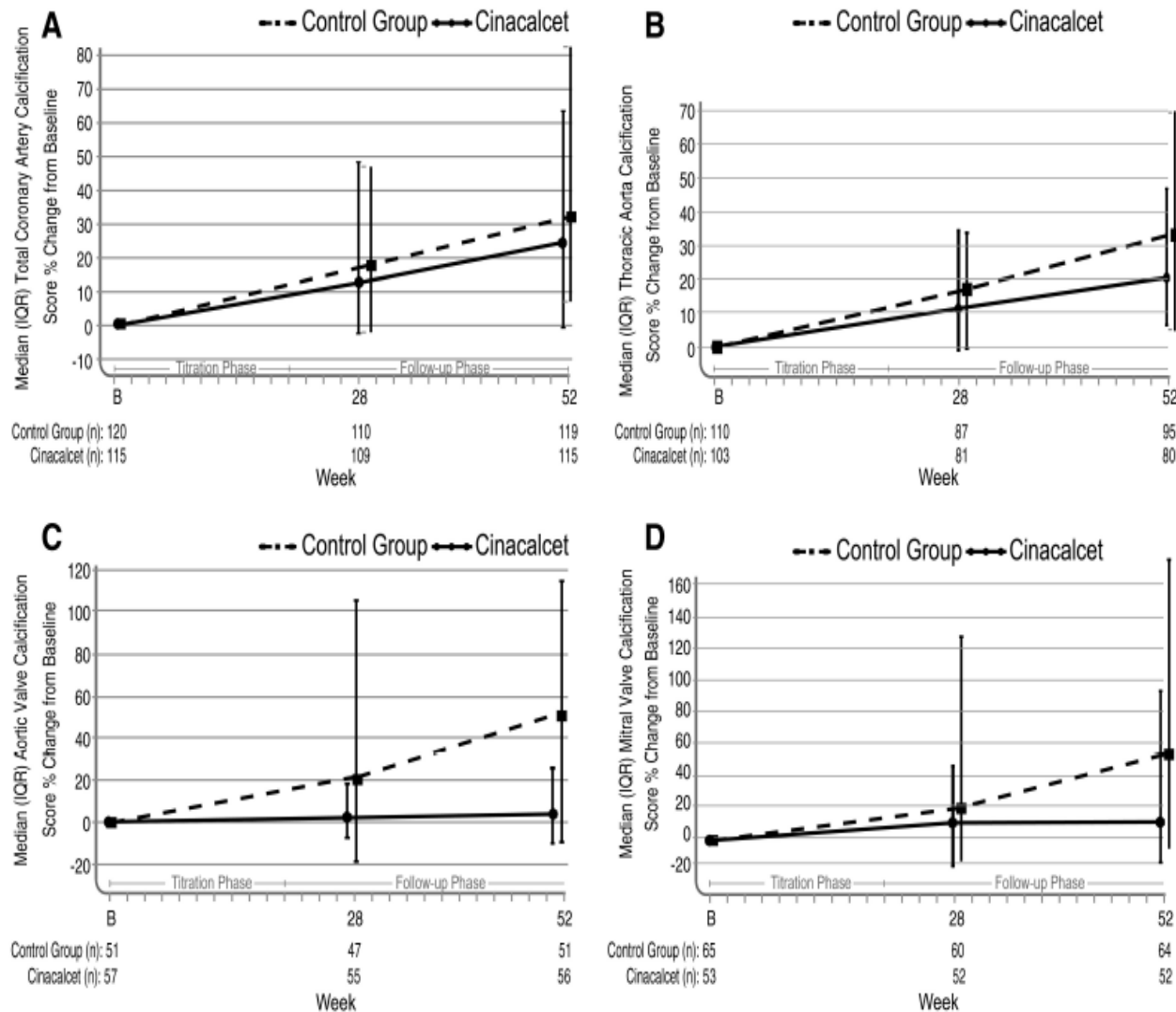


Fig. 5. The median percent change (IQR) from baseline values in Agatston calcification scores over 52 weeks in each treatment group: (A) total coronary artery, (B) thoracic aorta, (C) aortic valve and (D) mitral valve. Cinacalcet (solid symbols) denotes subjects given cinacalcet plus low-dose vitamin D sterols; control group (shaded symbols) denotes subjects given flexible doses of vitamin D sterols.

# ADVANCE study

Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 1327–1339

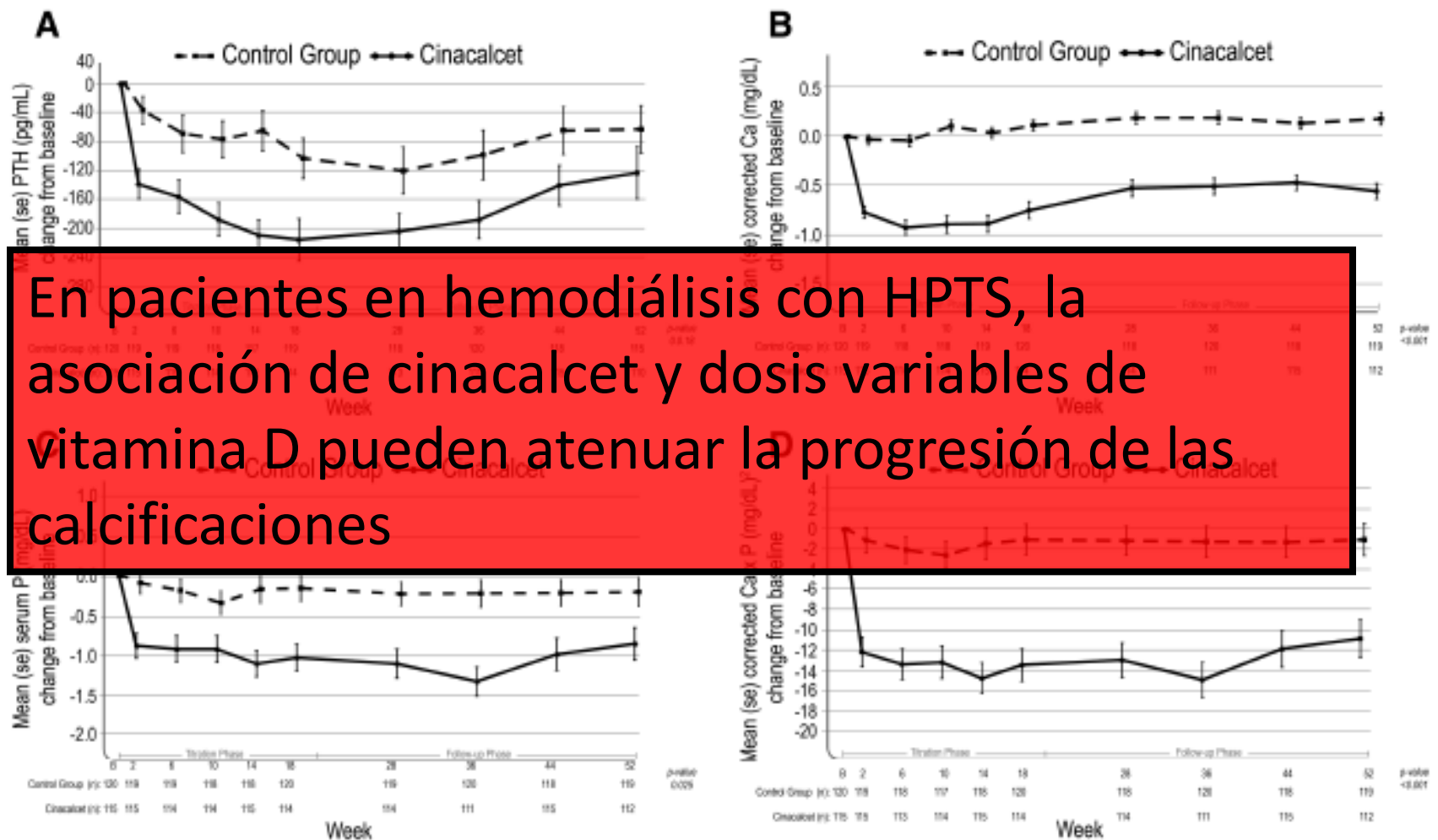


Fig. 6. The mean (SE) absolute change from baseline values at each study visit for (A) parathyroid hormone (PTH), (B) serum calcium, (C) serum phosphorus and (D) calcium–phosphorus product (Ca × P) according to treatment group. Cinacalcet (solid symbols) denotes subjects given cinacalcet plus low-dose vitamin D sterols; control group (shaded symbols) denotes subjects given flexible doses of vitamin D sterols.

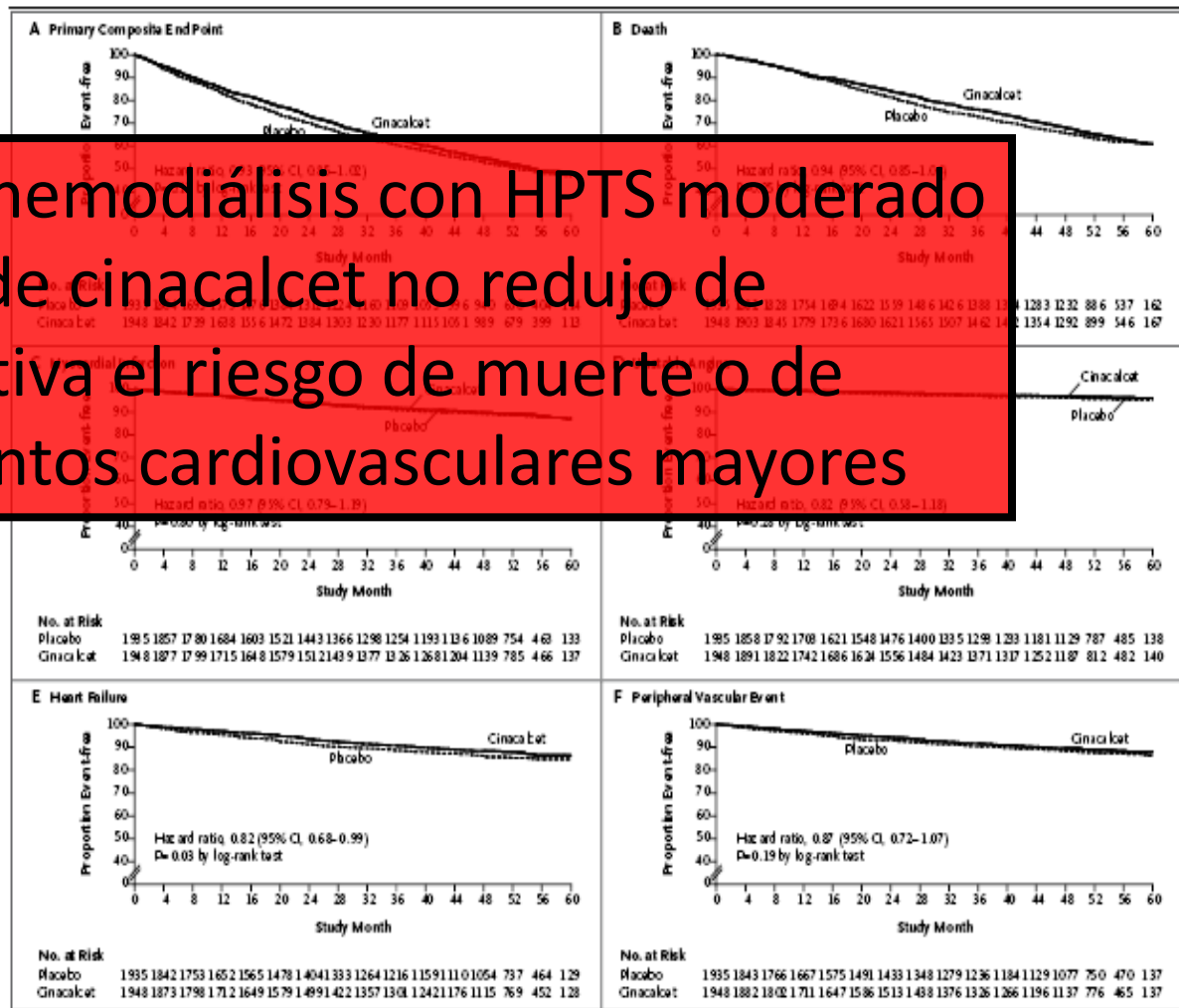
# Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis

The EVOLVE Trial Investigators\*

N ENGL J MED 367;26 NEJM.ORG DECEMBER 27, 2012

N 3883 pts en HD con  
HPTS mod a severo  
Cinacalcet o placebo

En pacientes en hemodiálisis con HPTS moderado a severo, el uso de cinacalcet no redujo de manera significativa el riesgo de muerte o de aparición de eventos cardiovasculares mayores



**Figure 3 (facing page).** Intention-to-Treat Analysis of the Primary Composite Outcome and Its Components.

Shown are Kaplan–Meier curves comparing cinacalcet with placebo for the time to the first primary composite outcome (Panel A), death (Panel B), first myocardial infarction (Panel C), first hospitalization for unstable angina (Panel D), first episode of heart failure (Panel E), and first episode of a peripheral vascular event (Panel F).

# Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study

Markus Ketteler<sup>1</sup>, Kevin J. Martin<sup>2</sup>, Myles Wolf<sup>3</sup>, Michael Amdahl<sup>4</sup>, Mario Cozzolino<sup>5</sup>, David Goldsmith<sup>6</sup>, Amit Sharma<sup>7</sup>, Steven Marx<sup>4</sup> and Samina Khan<sup>4</sup>

Nephrol Dial Transplant (2012) 0: 1–8

Paricalcitol fue superior en el control de HPTS moderado a severo comparado con cinacalcet y vitamina D

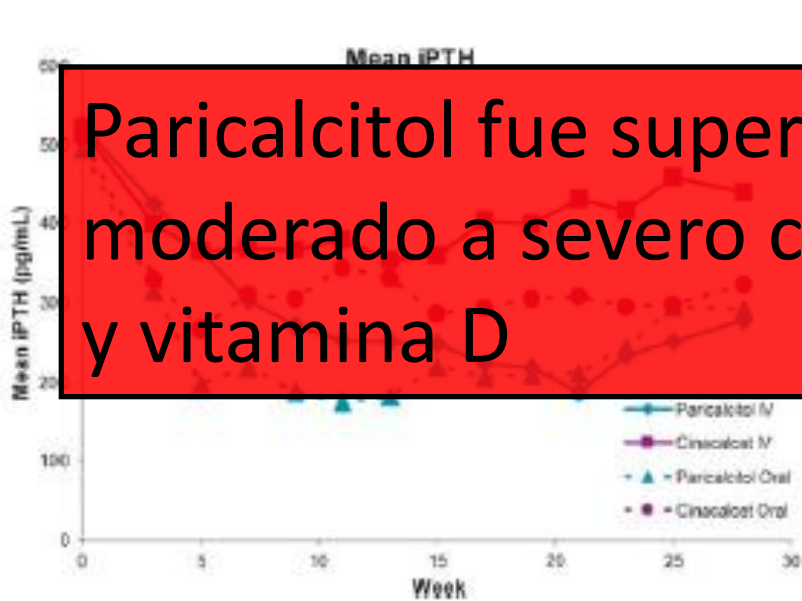


Fig. 2. Mean iPTH during treatment by stratum (IV or oral) and treatment group.

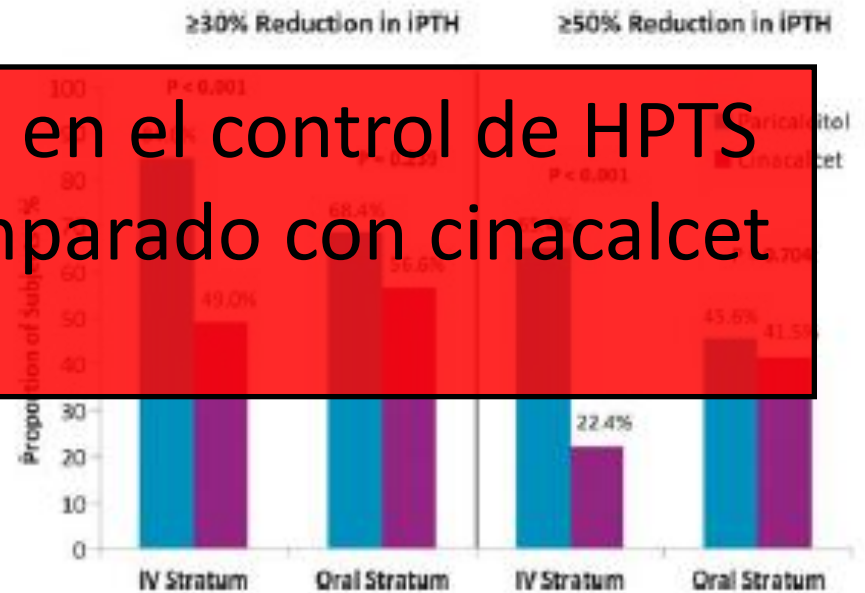


Fig. 4. Proportions of subjects with  $\geq 30$  and  $\geq 50$ % reduction from baseline in mean iPTH during Weeks 21–28.



# ESTADIO 5 D: control de PTH

- VITAMINA D
- CALCIMIMETICOS
  - ❖ ADVANCE
  - ❖ IMPACT
  - ❖ EVOLVE
- **PARATIROIDECTOMIA**

# Paratiroidectomía



SI FRACASA EL  
TRATAMIENTO  
MEDICO

## Indicaciones:

- HPTS severo, con PTH i > 800 pg/ml
- HPTS severo con hipercalcemia y/o hiperfosforemia refractario al tratamiento médico
- Calcifilaxis y PTHi > 500 pg/ml
- Rotura tendinosa y PTHi > 500 pg/ml
- Dolores óseos, articulares y prurito severos, con PTH i > 500 pg/ml

*NOTA: Considerar PBO previo a PTX en casos de sospecha de intoxicación por aluminio.*

# TRATAMIENTO de CUA

- ULCERAS:

- Debridación quirúrgica
- Tratamiento de la infección
- Cámara hiperbárica
- Analgesia

- SIN ULCERACION

- Prednisona ?

- SIEMPRE:

- ❖ adecuado control de P, Ca, PTH
- ❖ Suspender captadores cálcicos, **balance negativo de Ca** con baño 2.5 meq/l o 1meq/l, **balance negativo de P**
- ❖ suspender vit D
- ❖ PTX si corresponde; calciomiméticos

# TRATAMIENTO de CUA

## **Bifosfonatos: Pamidronato intravenoso**

30 mg iv postD x 5 HD consecutivas

***Nephrol Dial Transplant (2004) 19: 2130-2132***

**Rapid improvement of calciphylaxis after intravenous pamidronate therapy in a patient with chronic renal failure**

Pierre Monney<sup>1</sup>, Quan-Vinh Nguyen<sup>1</sup>, Henri Perroud<sup>2</sup> and Eric Descombes<sup>1</sup> <sup>1</sup> Dialysis Unit and <sup>2</sup> Department of Internal Medicine, Hôpital Cantonal, Fribourg, Switzerland

***Nefrología 2010;30(3):288-96***

**Uso de bifosfonatos en la enfermedad renal crónica**

J.V. Torregrosa<sup>1</sup>, A.M. Ramos<sup>2</sup> Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic de Barcelona. 2 Servicio de Nefrología e Hipertensión. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

***Nefrologia 2012;32(3):329-34***

**Tratamiento eficaz de la arteriopatía urémica calcificante con bifosfonatos**

José V. Torregrosa, Carlos E. Durán, Xoana Barros, Miquel Blasco, Marta Arias, Aleix Cases, Josep M. Campistol  
Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

# TRATAMIENTO de CUA

## **Thiosulfato de Sodio: restablece función endotelial**

Agente reductor y anti oxidante

Quelante de Calcio

Antídoto en intoxicación por cianidas

Quimioprotector frente a cisplatino y carboplatino

- Rápido alivio del dolor; favorece curación de úlceras de piel
- Dosis: 12.5 a 25 mg (12 g/1.7 m<sup>2</sup>) postD o durante D, en 30 a 60 minutos
- Efectos secundarios: náuseas, vómitos, acidosis metabólica, hipocalcemia

*AJKD, (2004)vol 43 (6), 1104-1108*

**Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate**

Spector et al

*Semin Dial. 2005 Sep-Oct;18(5):431-4*

**Long-term intravenous sodium thiosulfate in the treatment of a patient with calciphylaxis.**

Bruculeri, M et al

# **PROGRAMA DE SALUD RENAL**

## **ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL OSEO EN ENFERMEDAD RENAL CRONICA PREDIALISIS**



# PSR – METABOLISMO MINERAL



n: 5832

Edad : 67.7 ± 14.2 años

Hombres: 56,5%

Diabetes: 31%

Tabaquismo: 8.2%

## Antecedentes:

- Cardiopatía isquémica: 21.1 %
- Angioplastia o cirugía cardíaca: 8.6%
- ACV: 5.4%
- AOC de MMII: 5.4%
- Angioplastia/Cir. Cor: 5.6%
  
- Nefropatía vascular: 48.7 %
- Nefropatía diabética: 13.4 %

Estadio 1 .... 5.7 %

Estadio 2 .... 9.8%

Estadio 3 .... 58%

Estadio 4 .... 23.1%

Estadio 5 .... 3.5%

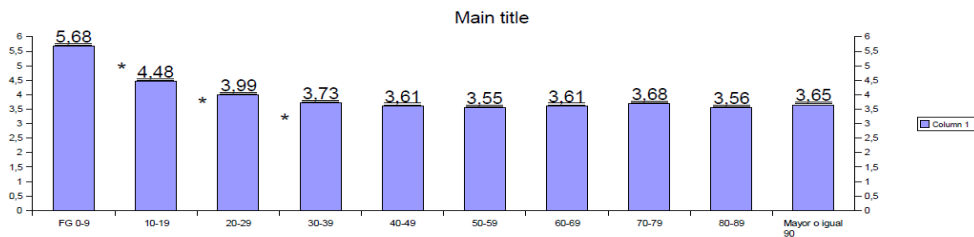
# PSR – METABOLISMO MINERAL

## FOSFORO INICIAL SEGÚN FILTRADO GLOMERULAR



FG ml/min	N	P promedio	CI95% menor	CI95% mayor	% P>=4,6
0 a 9,9	104	5,68	5,39	5,97	73,1
10 a 19,9	722	4,48	4,41	4,56	33,9
20 a 29,9	1082	3,99	3,93	4,04	15,1
30 a 39,9	1328	3,73	3,69	3,78	9,3
40 a 49,9	1076	3,61	3,56	3,66	6,4
50 a 59,9	635	3,55	3,49	3,62	4,7
60 a 69,9	315	3,61	3,51	3,7	6,7
70 a 79,9	165	3,68	3,53	3,83	10,3
80 a 89,9	123	3,56	3,41	3,7	4,9
90 o mayor	282	3,65	3,55	3,75	7,4

Se excluyeron trasplantados, no controlados y fosforos mayores o iguales a 10.





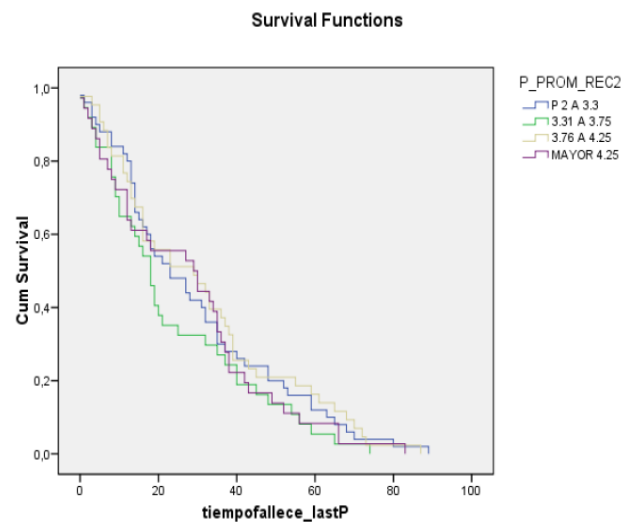
# PSR- METABOLISMO MINERAL



## EVENTOS CARDIOVASCULARES NO MORTALES

FOSFORO	N = 1255	%
<b>2 – 3.3</b>	329	10
<b>3.31 - 3.75</b>	326	12
<b>3.76 – 4.25</b>	306	14.4
<b>&gt; 4.25</b>	294	12.6

## CURVA DE SOBREVIVENCIA SEGUN CUARTILES DE FOSFOREMIA PARA MORTALIDAD DE TODAS LAS CAUSAS



# PSR – METABOLISMO MINERAL

## FOSFORO INICIAL - % DE PACIENTES CONTROLADOS



ESTADIO ERC	N = 10207	%
ESTADIO 1	579	50.9
ESTADIO 2	999	49.5
ESTADIO 3	5921	55.7
ESTADIO 4	2354	64.8
ESTADIO 5	354	72

# PSR – METABOLISMO MINERAL

## EN LA PRIMERA DETERMINACIÓN DE PTH



ERC	PTH (pg/ml)	P (mg/dl)	Ca (mg/dl)	25-OH-D (ng/ml)
<b>Estadio 3</b> (35-70)*	137 ± 181 (n: 505)	3.6 ± 0.9	9.3 ± 0.8	26 ± 22 (n: 210)
<b>Estadio 4</b> (70-110)*	215 ± 234 (n: 331)	4 ± 0.9	9.3 ± 0.7	24.3 ± 25 (n: 121)
<b>Estadio 5</b>	388 ± 298 (n: 61)	5 ± 1.2	9.1 ± 0.9	24 ± 13 (n: 15)
	P < 0.000	P < 0.000	P < 0.05	NS

\* K-DOKI

# PSR – METABOLISMO MINERAL

## SEGÚN NIVEL DE 25-OH-D



Niveles Vit D	25-OH-D (ng/ml)	P (mg/dl)	Ca (mg/dl)	PTH (pg/ml)
< 15 ng/ml	8.5 ± 3.8 (n: 107)	3.9 ± 1	9.1 ± 0.8	200 ± 179
15 – 29 ng/ml	21.7 ± 4.4 (n: 140)	3.9 ± 1	9.4 ± 0.8	181 ± 167
≥ 30 ng/ml	48.5 ± 30 (n: 100)	3.7 ± 0.8	9.4 ± 0.8	132 ± 138
	P < 0.000	NS	P < 0.005	P < 0.03

# PSR – METABOLISMO MINERAL



En esta población del PSR hay:

- Déficit de 25-OH
- Hiperfosforemia
- Hiperparatiroidismo secundario

**Se encuentra lo que se busca y  
se busca lo que se sabe.**



# REGISTRO URUGUAYO DE DIALISIS



# METABOLISMO MINERAL – RUD

## HD - DP



Año 2011

HD: n = 2735

DP: n = 297

	2007	2008	2009	2010	2011
N (HD)	<b>1386</b>	<b>1521</b>	<b>1817</b>	<b>1766</b>	<b>1918</b>
N (DP)	<b>234</b>	<b>203</b>	<b>280</b>	<b>118</b>	<b>137</b>
PTH 150 - 300 pg/ml (%)					
(HD)	<b>22.2</b>	<b>23.2</b>	<b>21.4</b>	<b>38.9</b>	<b>39.7</b>
(DP)	<b>(13.2)</b>	<b>(22.7)</b>	<b>(22.9)</b>	<b>(42.4)</b>	<b>(51.1)</b>
PTH > 300 pg/ml (%)					
(HD)	<b>41.5</b>	<b>52.3</b>	<b>59.1</b>	<b>39.3</b>	<b>41</b>
(DP)	<b>(64.9)</b>	<b>(51.2)</b>	<b>(56.7)</b>	<b>(36.5)</b>	<b>(31.4)</b>
CALCIFICACIONES (%)					
(HD)	<b>22.4</b>	<b>22.7</b>	<b>26</b>	<b>29</b>	<b>28.4</b>
(DP)	<b>(17.3)</b>	<b>(11)</b>	<b>(14.6)</b>	<b>(16.5)</b>	<b>(16.8)</b>

# RUD 2008 -2012

## FOSFORO - HD



	2008	2009	2010	2011	2012
<b>n</b>	<b>2664</b>	<b>2693</b>	<b>2666</b>	<b>2736</b>	<b>2709</b>
<b><math>\bar{x} \pm DE</math></b>	<b><math>5.6 \pm 1.8</math></b>	<b><math>5.5 \pm 1.8</math></b>	<b><math>5.5 \pm 1.8</math></b>	<b><math>5.5 \pm 1.7</math></b>	<b><math>5.6 \pm 1.8</math></b>
<b><math>\leq 3.5</math> (%) (mg/dl)</b>	<b>12.1</b>	<b>12.3</b>	<b>12.9</b>	<b>13.9</b>	<b>11.6</b>
<b>3.6 – 5.5 (%) (mg/dl)</b>	<b>42.5</b>	<b>43.4</b>	<b>42.9</b>	<b>42.5</b>	<b>40.4</b>
<b>5.6 – 7.0 (%) (mg/dl)</b>	<b>25.3</b>	<b>25.5</b>	<b>24.3</b>	<b>24.7</b>	<b>28.1</b>
<b>&gt;7.0 (%) (mg/dl)</b>	<b>20.1</b>	<b>18.7</b>	<b>19.9</b>	<b>18.8</b>	<b>20.0</b>



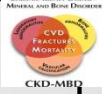
# RUD 2008 -2012

## FOSFORO - DP



	2008	2009	2010	2011	2012
<b>n</b>	<b>288</b>	<b>268</b>	<b>291</b>	<b>296</b>	<b>304</b>
<b><math>\bar{x} \pm DE</math></b>	<b><math>5.3 \pm 1.7</math></b>	<b><math>5.2 \pm 1.6</math></b>	<b><math>5.3 \pm 1.8</math></b>	<b><math>5.3 \pm 1.7</math></b>	<b><math>5.4 \pm 1.7</math></b>
<b><math>\leq 3.5</math> (%) (mg/dl)</b>	<b>11.8</b>	<b>15.0</b>	<b>15.5</b>	<b>14.9</b>	<b>15.8</b>
<b>3.6 – 5.5 (%) (mg/dl)</b>	<b>47.2</b>	<b>48.9</b>	<b>46.7</b>	<b>45.3</b>	<b>43.4</b>
<b>5.6 – 7.0 (%) (mg/dl)</b>	<b>24.7</b>	<b>23.8</b>	<b>23.7</b>	<b>27.0</b>	<b>25.7</b>
<b>&gt;7.0 (%) (mg/dl)</b>	<b>16.3</b>	<b>12.3</b>	<b>14.1</b>	<b>12.8</b>	<b>15.1</b>

# CONCLUSIONES

- Se deben usar todos los componentes de la definición de las alteraciones del metabolismo mineral óseo en la ERC  (humorales, óseas, vasculares) en la elección del tratamiento (tipo de captor, tipo de vit. D, calcimiméticos). Valorar calcificaciones vasculares.
- Ca y P en prediálisis: Normal
- PTH: Tratar TENDENCIAS.
- La ausencia de evidencia 1A en las guías no debe hacernos caer en el nihilismo terapéutico en espera de la futura llegada POTENCIAL de evidencia.
- Se necesitan más estudios que permitan profundizar cada más en el conocimiento de estas alteraciones y definir la conducta clínica de diagnóstico y tratamiento.

# ¿CONFUSION O DESAFIO?

De: Myles Wolf y David Bushinsky

Curr Op Nephrol Hypert 2011

## METABOLISMO MINERAL: QUEDA MUCHO POR HACER

- Debería replecionarse la vit. D?
- Cuánto es suficiente?
- Deberíamos usar D2 o D3?
- Deberíamos dar calcitriol o análogos?
- Si análogos: cuál elegir?
- Cinacalcet: debería ser tratamiento de 1ª o 2ª línea?
- Los captadores de P son esenciales, pero.... Cual?
- Cuánto Ca es seguro?
- Deberíamos preocuparnos más de los vasos o de los huesos?
- Podemos revertir la calcificación vascular?
- Alcanzaremos alguna vez un consenso sobre el metabolismo mineral?



**Muchas gracias  
por su atención**

Atención: Dr. J. Bover



## BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

- Guías K-DIGO de metabolismo mineral ([www.kdigo.org](http://www.kdigo.org))
- Guías SLANH de metabolismo mineral Nefrología 33 (Supl. 1), 2013.
- Guías de uso de paricalcitol (Laboratorio Abbvie)
- Guías de práctica clínica en la ERC ([www.nefrouuguay.com](http://www.nefrouuguay.com))
- Vascular calcifications mechanisms. Cecilia Giachelli. J Am Soc Nephrol 15: 2959–2964, 2004.
- Multiple connections: new concepts in bone health. Medicographia vol 32 (4), 2010.
- Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. Parfrey P. Nephrol Dial Transplant (2000) 15 [Suppl 5]: 58–68.
- Papel del fósforo en la enfermedad renal crónica. Lloret et al. Nefrología Sup Ext 2013; 4(2): 2-10