

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL
DE LAS AMÉRICAS**

FACULTAD DE FARMACIA

**ANÁLISIS COMPARATIVO EN EL TRANSTORNO
MINERAL ÓSEO DEL USO DE AGENTES QUELANTES
COMO EL HIDRÓXIDO DE ALUMINIO Y EL
SEVELAMER EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA
RENAL CRÓNICA**

IVANNIA VANESSA GUTIÉRREZ OBANDO

TUTOR: DR. ENRIQUE PACHECO OVARES

SAN JOSÉ, ABRIL, 2019

Dedicatorias

A Dios

Por darme la fuerza para seguir adelante a pesar de los momentos difíciles en toda la carrera para poder culminarla con éxito

A mis padres

Los cuales me acompañan desde el cielo ellos fueron una parte importante de mi motivación para seguir adelante y no dejar la carrera botada. Gracias a ellos por darme la oportunidad de estudiar lo que quería a pesar de las dificultades que se presentaban, por apoyarme, escucharme, acompañarme siempre y darme su apoyo incondicional. Los extraño mucho, los amo y esto es dedicado a ellos.

A mi hermana

Porque ha sido una parte importante de este logro siempre me apoyó y a estado a mi lado a pesar de todo gracias por esto

A mi tío y segundo papá

El cual a sido un pilar muy importante durante toda la carrera, gracias a el pude continuar adelante a pesar de no tener a mis padres y llegar a donde estoy hoy. Gracias por sus consejos, apoyo incondicional, por crer en mi y por ser mi papito te quiero mucho, esto también es dedicado a el.

Agradecimientos

A todas las personas que han estado a mi lado brindadome su apoyo, no me dejaron caer y me motivaron para llegar hasta el final.

A mi tutor quien me guio, por la paciencia y consejos brindados para poder realizar la tesis.

A mis amigos los cuales me acompañaron en esta travesía y me brindaron su apoyo a lo largo de la carrera.

A los profesores de la universidad quienes me brindaron los conocimientos necesarios para poder desarrollar el trabajo de investigación y sobre la carrera

Pensamiento

“Haz sólo lo que amas y serás feliz, y el que hace lo que ama, está benditamente condenado al éxito, que llegará cuando deba llegar, porque lo que debe ser será, y llegará naturalmente”

Facundo Cabral

Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	6
Planteamiento del problema	6
Objetivo General	8
Objetivos específicos.....	8
Justificación.....	8
Antecedentes	12
CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL.....	20
Trastorno Mineral Óseo.....	20
Fisiopatología del trastorno mineral óseo.....	22
Enfermedad Renal crónica	28
Fisiopatología de la ERC.....	42
Tasa de filtración glomerular	44
Estadios de la ERC.....	51
Tipos de tratamiento en la ERC	64
Hemodiálisis.....	64
Diálisis peritoneal.....	73
Osteitis Fibrosa.....	81
Osteoporosis	85
Calcificación Ectópica.....	94
Calcifilaxis	95
Tratamiento	96
Biomarcadores Renales	105
Creatinina sérica.....	105
Cistatina C.....	105
Interleucina-18 (IL-18).....	106
Molécula-1 de lesión renal (KIM-1)	107
N-acetil-b-D-glucosaminidasa (NAG)	108
NGAL.....	108
Osteoprotegerina (OPG).....	109
Lipocalina (NGAL)	110
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	111
Método	111

Fuentes de Información	111
Categorías de Análisis	116
Categoría 1. Eficacia y seguridad del Hidróxido de aluminio y el Sevelamer en la enfermedad cardiovascular (ECV) y calcificación ectópica.	116
Categoría 2. Eficacia y seguridad del Hidróxido de aluminio y Sevelamer en pacientes con hemodiálisis.....	118
Categoría 3. Eficacia y seguridad del Hidróxido de aluminio y Sevelamer en pacientes con diálisis peritoneal.....	119
Categoría 4. Eficacia y seguridad del Hidróxido de aluminio y Sevelamer en la prevención de la osteítis fibrosa.....	120
Categoría 5. Eficacia y seguridad global del Acetato de calcio vs Carbonato de calcio.....	120
Categoría 6. Eficacia y seguridad del Carbonato de lantano/Lanthanum.....	121
Categoría 7. Cuál de los fármacos (hidróxido de aluminio, Sevelamer) permite una disminución en los riesgos de fracturas.....	122
Categoría 8. Cuál de los fármacos (hidróxido de aluminio, Sevelamer) ayuda a la calcifilaxis.	122
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	124
Categoría 1. Eficacia y seguridad del Hidróxido de aluminio y el Sevelamer en la enfermedad cardiovascular (ECV) y calcificación ectópica.	124
Categoría 2. Eficacia y seguridad del Hidróxido de aluminio y Sevelamer en pacientes con hemodiálisis.....	130
Categoría 3. Eficacia y seguridad del Hidróxido de aluminio y Sevelamer en pacientes con diálisis peritoneal.....	135
Categoría 4. Eficacia y seguridad del Hidróxido de aluminio y Sevelamer en la prevención de la osteítis fibrosa.....	141
Categoría 5. Eficacia y seguridad global del Acetato de calcio vs Carbonato de calcio.....	146
Categoría 6. Eficacia y seguridad global del Carbonato de lantano/Lanthanum.....	152
Categoría 7. Cuál de los fármacos (hidróxido de aluminio, Sevelamer) permite una disminución en los riesgos de fracturas.....	157
Categoría 8. Cuál de los fármacos (hidróxido de aluminio, Sevelamer) ayuda a la calcifilaxis.	161
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMEDACIONES	167
Conclusiones	167
Recomendaciones.....	169
Referencias.....	170

Figuras

Ilustración 1. Esquema sobre la alteración mineral ósea.....	25
Ilustración 2. Niveles y frecuencia para determinar los niveles de calcio.....	26
Ilustración 3. Niveles y frecuencia para determinar los niveles de fósforo.....	26
Ilustración 4. Niveles y frecuencia para determinar los niveles de vitamina D	27
Ilustración 5. Niveles y frecuencia para determinar los niveles de vitamina D	27
Ilustración 6. Mecanismo de las alteraciones en el metabolismo del Ca, P, PTH.....	28
Ilustración 7. Evaluación de la enfermedad renal crónica en relación con el filtrado glomerular.	31
Ilustración 8. Clasificación de la ERC	32
Ilustración 9. Tamizaje y diagnóstico de la enfermedad renal crónica	33
Ilustración 10. Plan clínico en ERC	34
Ilustración 11. Factores de riesgo de la ERC	34
Ilustración 12. Consecuencias de la reducción en la masa renal y mecanismos de adaptación	36
Ilustración 13. Mecanismo de daño renal por proteinuria a nivel tubular	37
Ilustración 14. Toxinas urémicas	39
Ilustración 15. Manejo renal de proteínas	40
Ilustración 16. Clasificación de la proteinuria.....	41
Ilustración 17. Mecanismos fisiopatológicos implicados en la respuesta adaptativa anómala a la reducción en el número de nefronas funcionales	43
Ilustración 18. Adaptación del cuerpo por mantener las reservas y concentraciones séricas de calcio y fosfato. 1,25(OH)2D3, 1,25-dihidroxitamina D3, FGF-23, PTH, hormona paratiroidea.	49
Ilustración 19. Clasificación de estadios	51
Ilustración 20. Manejo de los estadios de la ERC según las guías K/DOQI	52
Ilustración 21. Alternativas de tratamiento según el estadio	53
Ilustración 22. Referencia al nefrólogo	54
Ilustración 23. Clasificación de los estadios.....	56
Ilustración 24. Plan de acción en los diferentes estadios de la ERC	57
Ilustración 25. Factores de riesgo normales de la ERC.....	58
Ilustración 26. Factores de riesgo aumentado de ERC.....	59
Ilustración 27. Clasificación de los estadios de la ERC y estrategias para disminuir su progresión.....	60
Ilustración 28. Clasificación de los estadios de la ERC y estrategias para disminuir su progresión.....	61
Ilustración 29. Esquema de diagnóstico y seguimiento de la ERC	62
Ilustración 30. Prueba para evaluar la funcionalidad renal	63
Ilustración 31. Criterios diagnósticos de la ERC.....	63
Ilustración 32. Funcionamiento de la HD.....	66
Ilustración 33. Fístula arteriovenosa.....	67
Ilustración 34. Acceso por injerto	68
Ilustración 35. Hemodiálisis.....	69
Ilustración 36. Estructura de un dializador.....	70
Ilustración 37. Aguja arterial y venosa.....	71
Ilustración 38. Equipo de hemodiálisis	72
Ilustración 39. Proceso de diálisis peritoneal	74
Ilustración 40. Eliminación de desechos	75
Ilustración 41. Dispositivo de conexión para la diálisis peritoneal “organizador” y como funciona.....	75

Ilustración 42. Bolsa de infusión para diálisis al 1.5%.....	76
Ilustración 43. Tipos de osteoporosis primaria.....	88
Ilustración 44. Factores de riesgo para osteoporosis	92
Ilustración 45. Escalas para la detección del riesgo de baja DMO.....	94
Ilustración 46. Calcificación tumoral	95
Ilustración 47. Calcifilaxis	96
Ilustración 48. Posología del sevelamer	102
Ilustración 49. Reacciones adversas del sevelamer.....	104
Ilustración 50. Acumulación de aluminio vs ECV	124
Ilustración 51. Relación de los niveles de aluminio con la aparición de problemas cardíacos	125
Ilustración 52. Niveles de fósforo con Sevelamer y Aglutinantes de calcio	126
Ilustración 53. Progresión de la ECV con ambos medicamentos.....	127
Ilustración 54. Datos de calcificación con calcio y sevelamer	128
Ilustración 55. Parámetros analíticos tras la sustitución del Hidróxido de aluminio por acetato de calcio	130
Ilustración 56. Mortalidad cardiovascular y de otras causas en pacientes mayores a 65 años.....	131
Ilustración 57. Mortalidad cardiovascular y de otras causas en pacientes menores de 65 años.....	132
Ilustración 58. Exámenes de laboratorio de los pacientes estudiados	133
Ilustración 59. Sevelamer vs Otros.....	137
Ilustración 60. Eventos adversos	139
Ilustración 61. Niveles problemas óseos en los pacientes	142
Ilustración 62. Quelantes utilizados en el estudio	144
Ilustración 63. Parámetros bioquímicos del grupo I. Carbonato de calcio.....	147
Ilustración 64. Parámetros bioquímicos del grupo II. Acetato de calcio.....	147
Ilustración 65. Representación gráfica de las cifras de calcio.....	148
Ilustración 66. Representación gráfica de las cifras de fósforo.....	148
Ilustración 67. Fósforo eliminado dependiendo del ph.	152
Ilustración 68. Reducción del fósforo	153
Ilustración 69. Captación de fósforo	154
Ilustración 70. Parámetros de los distintos captadores de fósforo	155
Ilustración 71. Fechas de aparición de los distintos quelantes	157
Ilustración 72. Niveles de fósforo y calcio con los distintos quelantes.....	162
Ilustración 73. Características clínicas de los pacientes.....	163
Ilustración 74. Extensa lesión ulcerosa de bordes irregulares y violáceos, con escaras necróticas situada en la cara anterior de la pierna.	164
Ilustración 75. Parámetros de laboratorio.....	165

Tabla

Tabla 1. Composición electrolítica de las bolsas de infusión.....	77
Tabla 2. Osmolaridad de las soluciones	77
Tabla 3. Cantidad tampón de las bolsas	77
Tabla 4. Comparación de quelantes de fósforo	100

Tabla 5. Fuentes de información	111
Tabla 6. Aluminio en suero vs en agua	136
Tabla 7. Niveles de fósforo con sevelamer en polvo y comprimidos.....	138
Tabla 8. Registro de eventos	158
Tabla 9. Incidencia de fracturas según el tipo de diálisis	158

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

En el presente capítulo se tratará acerca de la problemática que presenta la insuficiencia renal crónica en la sociedad actual, mediante la justificación se presentará la finalidad de utilización de agentes quelantes en esta patología, así como los objetivos de la realización del trabajo de investigación y los antecedentes encontrados tanto a nivel nacional como internacional acerca del tema.

Planteamiento del problema

Es necesario brindar información adecuada sobre de la utilización del hidróxido de aluminio y el sevelamer en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), principalmente aquellos que se encuentran el tratamiento con diálisis peritoneal y hemodiálisis.

Por lo dicho anteriormente se quiere conocer cuál de los medicamentos es mejor tolerado y beneficioso para los pacientes con problema renal, además cuál genera menos efectos secundarios, ya que la mayoría de los pacientes desconocen la utilidad de estos y no se apegan al tratamiento de la manera correcta.

El desapego farmacológico ocurre porque los pacientes tienden a tener la idea errónea en el caso del hidróxido de aluminio que es el más utilizado en Costa Rica, que este se utiliza para tratar el reflujo gastroesofágico y esto genera que no lo consuman según las dosis indicadas, en cuanto al sevelamer este es un tratamiento menos utilizado en Costa Rica.

Según Rodríguez et al (2015) este indica cuál es la finalidad de la utilización del sevelamer en los pacientes con insuficiencia renal.

El sevelamer tiene efectos pleiotrópicos, más allá del control de la hiperfosfatemia, incluyendo acciones sobre la inflamación, el estrés oxidativo, el perfil lipídico y la aterogénesis, la calcificación vascular, la disfunción endotelial y la disminución de diversas toxinas urémicas, todo lo cual sería la base biológica de su efecto global sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica. (p. 207)

El propósito de emplear el sevelamer se centra en su manera de actuar, ya que este actúa en el intestino impidiendo la absorción del fósforo esto ayuda a disminuir el riesgo cardiovascular. En Costa Rica en cuanto a la disposición de agentes quelantes de fósforo se cuenta disponible el hidróxido de aluminio, a principios del año 2014 se abre una apertura para la adquisición de nuevos agentes quelantes, pero existe un problema el cual es el alto costo causando que no todos los pacientes puedan recibir el quelante sin aluminio. (Roel, 2015.p.87)

En cuanto al hidróxido de aluminio este puede provocar complicaciones en el organismo cuando se va acumulando según

La exposición a altos niveles puede causar serios problemas para la salud. La absorción gastrointestinal de aluminio también puede estar influida, entre otros factores, por el metabolismo del hierro. Ambos elementos parecen compartir una serie de propiedades comunes tales como la utilización conjunta de la transferrina como proteína transportadora plasmática, los depósitos conjuntos de hierro y aluminio en los lisosomas de la médula ósea y la afinidad similar por determinados quelantes.(Marín, et al. , 2015, p.1)

Como lo menciona el autor anterior

En los pacientes en diálisis los mecanismos de protección contra la acumulación de aluminio (excreción renal y barrera gastrointestinal) están ausentes o son sobrepasados por la ingestión de fármacos de sales de aluminio con la finalidad de quelar el fósforo intestinal. En algunos pacientes, la acumulación de bajas concentraciones de aluminio puede producir trastornos en la glándula paratiroides, la función osteoblástica y la hematopoyesis. (p.1)

La viabilidad del estudio entre el hidroxido de aluminio y el sevelamer es aceptable porque al realizar una comparación bibliográfica entre ambos fármacos, se puede brindar información acerca de cuál de ellos genera menos efectos secundarios y además cuál es mejor tolerado por los pacientes, también tiene como finalidad que los pacientes al tener un medicamento alternativo para que se apeguen más al tratamiento y obtener los beneficios de este.

Las deficiencias en el conocimiento del problema ocurren por la falta de información que existe acerca de los diversos tipos y usos de los quelantes de fósforo en pacientes con insuficiencia renal crónica, debido a los elevados costos que algunos de ellos pueden tener, no todos los pacientes tienen acceso a ellos. Además de la escasa información que se le da al paciente sobre para qué sirve el medicamento en la insuficiencia renal crónica, solamente se los recetan sin explicar la funcionalidad que este tiene y lo que puede llegar a ocurrir si no cumplen con el tratamiento.

Por lo tanto, se plantea la siguiente interrogante ¿Cuál es la finalidad del uso de agentes quelantes (hidróxido de aluminio y sevelamer) en el trastorno mineral óseo en pacientes con insuficiencia renal crónica?

Objetivos

Objetivo General

Analizar la finalidad del uso de agentes quelantes (hidróxido de aluminio y sevelamer) en el trastorno mineral óseo en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Objetivos específicos.

Identificar los efectos beneficiosos del hidróxido de aluminio y el sevelamer en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Indagar las complicaciones fisiológicas en el metabolismo mineral óseo de los quelantes de fósforo.

Comparar la eficacia en seguridad entre el hidróxido de aluminio y el sevelamer en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Justificación

El trabajo de investigación es conveniente porque sirve para conocer acerca de la utilización de los agentes quelantes en este caso del hidróxido de aluminio y el sevelamer, cuál es la finalidad que tienen estos en los pacientes con insuficiencia renal crónica, principalmente aquellos que se encuentran en tratamiento con diálisis peritoneal y hemodiálisis.

Además, poder determinar cuál de los fármacos mencionados anteriormente presenta menos efectos secundarios en el paciente, también cuál de ellos presenta una mayor cantidad de

beneficios positivos que negativos durante el tiempo del tratamiento. Adicionalmente conocer el motivo por el cual en Costa Rica el más utilizado es el hidróxido de aluminio en lugar de escoger el otro fármaco. Roel (2015) en un estudio realizado en el servicio de nefrología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia menciona que la utilización del hidróxido de aluminio en los hospitales de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) y las complicaciones de esto.

La disposición de quelantes de fósforo, la seguridad social únicamente cuenta con hidróxido de aluminio y se ha dado una lucha de convencimiento a las autoridades competentes para intentar cambiar esta situación, sin embargo, no es hasta principios del 2014 que se muestra una apertura a la adquisición de nuevos quelantes de fósforo, pero con una restricción en su utilización debido a los altos costos, lo que lleva a que no todos los pacientes puedan recibir el quelante sin aluminio y queda sujeto al cumplimiento del protocolo institucional. Por esta razón, nuestro paciente y probablemente muchos más, cursan con niveles elevados de aluminio y las complicaciones que esto conlleva a nivel del sistema nervioso metabolismo mineral óseo, médula ósea y otros. (pp. 86-87)

La insuficiencia renal crónica (IRC) es una problemática preocupante en Costa Rica, según las últimas estadísticas realizadas por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), indica que el número de pacientes con IRC y en terapia de diálisis creció 317% en los últimos seis años, se reportaron 269 casos en el año 2011 y este aumentó de manera significativa en el 2018 reportando 855 casos, informó el Dr. Manuel Cerdas Calderón, jefe de Nefrología del hospital México y coordinador institucional de la Comisión Técnica Asesora de Nefrología. (Castillo, 2018,p.1)

En el mes de febrero del año 2018 se registraron 208 pacientes en hemodiálisis y 647 pacientes en diálisis peritoneal crónica ambulatoria (DPCA), este segundo grupo creció un 4% durante el período del 2015-2018. (Castillo, 2018,p.1)

Por lo tanto, la transcendencia para la sociedad se ve reflejada al realizar una comparación entre el Hidróxido de aluminio y el Sevelamer ya que de esta manera se da a conocer una opción que le genere menos efectos secundarios al paciente, y esto conlleva a que el paciente siga las

indicaciones correctas del médico especialista al momento de tomar el tratamiento y este les ayude a llevar una mejor calidad de vida.

Los pacientes del área de nefrología serán los más beneficiados, ya que se les estará brindando una mejor opción de tratamiento para su salud, el cual no le causará tantos efectos adversos a largo plazo, el cual asociada a la enfermedad de fondo que ya presentan en el caso del hidróxido de aluminio este tiende a causar ciertas enfermedades perjudiciales para el paciente y sus cuidadores. “El aluminio puede acumularse en diferentes órganos y sistemas del cuerpo, lo que conlleva al desarrollo de varias enfermedades, incluyendo la encefalopatía asociada a diálisis, enfermedad ósea inducida por aluminio, la hipercalcemia y la anemia resistente al hierro” (Roel, 2015,p.87)

Los problemas que genera el hidróxido de aluminio ocurren porque este tiende a acumularse en distintos sitios del organismo por lo que a largo plazo genera efectos indeseables provocando de esta manera una disminución en la calidad de vida al paciente, esto debido a que pueden llegar a ser discapacitantes para el paciente, en cuanto al Sevelamer, este fármaco genera menos efectos secundarios porque no contiene aluminio en su formulación y por ende no ocurre la acumulación de aluminio, el cual es el generador de problemas en el paciente. Según (Marín, et al, 2015) indica “La acumulación de aluminio puede producir trastornos en la glándula paratiroidea, la función osteoblástica, y la hematopoyesis” (Marín, et al, 2015, p .1)

La proyección social es que los pacientes que presentan una enfermedad renal crónica, tengan un tratamiento que ayude a mejorar su calidad de vida y no que la empeore, esto debido a que este tipo de pacientes van presentando un deterioro durante la duración del procedimiento, por lo tanto, se busca una mejor alternativa para que el paciente se apegue más al tratamiento. Además, muchos pacientes entran en un estado de depresión por el cambio que representa en su estilo de vida. Un estudio realizado en Colombia por Contreras , Esguerra, et al , (2007) menciona

La enfermedad puede convertirse para el paciente y su familia en una experiencia estresante no solo por las características inherentes al tratamiento, sino también por las limitaciones que representa, lo que ocasiona un desajuste en las diferentes áreas en las que se desenvuelve el individuo. (p. 170)

Esto ayuda a resolver el problema el cual muchos de los pacientes no se apegan al tratamiento como es debido por el motivo de que se encuentran preocupados por la enfermedad y por las consecuencias que esta traerá a su calidad de vida, además el hidróxido de aluminio al ser una presentación líquida de sabor desagradable, provoca que no se tomen de la manera indicada y esto genera grandes complicaciones en el organismo. Mientras que el sevelamer es una tableta lo cual sería más fácil su ingestión ya que no sentirían tanto el sabor como en el otro caso. Es importante la adherencia al tratamiento ya que Contreras ,Espinosa, Gutiérrez, Fajardo, (2006, p 487) menciona que “Puede generar graves consecuencias para el paciente, entre ellas, malnutrición, neuropatías, enfermedad en los huesos, falla cardíaca e incluso la muerte”

Se espera saber con los resultados cuál de los medicamentos es mejor para los pacientes nefrópatas y como estos pueden ayudar a mejorar su calidad de vida, disminuyendo los efectos secundarios que estos puedan generar durante el transcurso del tratamiento, también conocer cuáles son esos efectos que se generan en el organismo que afectan al paciente, así como conocer por qué y las consecuencias que pueden ocurrir cuando existe un desapego farmacológico así como los que ocurre en el organismo cuando existe una falla renal.

Se sugiere brindarle seguimiento a la población del área de nefrología debido a que muchos pacientes manifiestan que no conocen cuál es la finalidad del hidróxido de aluminio porque no se les explica en consulta para qué deben utilizarlo y lo que puede ocurrir en su organismo si no consumen de manera adecuada el medicamento. En consecuencia, esto lleva a que no lo tomen como es debido, además indican que el sabor es muy desagradable que “tiene sabor a tiza” por lo que algunos al tomarlo le producen náuseas. Además, esto conlleva al deterioro progresivo del paciente y más cuando no siguen las indicaciones médicas.

Según un reportaje realizado por el periódico La Nación, la IRC afecta principalmente a las personas que residen en la provincia de Guanacaste, principalmente Cañas, Bagaces, Santa Cruz y Carrillo, esto debido a que la mayoría de los habitantes se dedican a trabajos de labranza, y se someten a altas temperaturas sin una adecuada hidratación. Según datos brindados por la CCSS, se registran en Guanacaste un índice de hospitalización por ERC de 112,9 por cada 100.000 habitantes, la provincia que sigue es Cartago, con 43,8 por cada 100.000. (Ávalos, 2017.pp. 1-2)

Antecedentes

Los metales están entre los tóxicos más antiguos conocidos por el hombre. Las fuentes de exposición a metales son extensas tanto en el campo laboral como en el agua, los alimentos o el ambiente contaminados. Su toxicidad se ve caracterizada por el elemento metálico en cuestión, pero se ve modificada por el tipo de compuesto, orgánico o inorgánico y sus características de hidrosolubilidad o liposolubilidad, el cual determina su toxicocinética y por tanto su posibilidad de alcanzar al órgano dianas. Los principales sistemas afectados son el gastrointestinal, neurológico central y periférico, hemático y renal. (Dufol, 2003,p.141)

Por este motivo se utilizan los agentes quelantes los cuales se forman por compuestos atóxicos e hidrosolubles que se eliminan por medio de la orina. Deben ser hidrosolubles para poder penetrar en los tejidos de almacenamiento del metal y tener baja afinidad por los metales esenciales que se encuentran en el organismo. (Dufol, 2003,p.141)

Los autores de “Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis” (Efectos de sevelamer y el calcio en la arteria coronaria calcificación en pacientes nuevos a la hemodiálisis), Block, Spiegel, Ehrlich, Mehta, Linbergh, Dreisbach, Raggien el año 2006 en Estados Unidos realizaron un estudio el cual tenía como objetivo determinar los efectos del sevelamer y el calcio en la calcificación de la arteria coronaria en pacientes con hemodiálisis. El enfoque es analizar a 129 pacientes nuevos en tratamiento de hemodiálisis para recibir aglutinantes de fosfato que contienen calcio o el Sevelamer, los resultados obtenidos de este estudio fueron al inicio del estudio, el 37% tratados con sevelamer y 31% de los pacientes tratados con calcio no tenían evidencia de calcificación coronaria. En conclusión, los sujetos con evidencia de al menos una leve calcificación coronaria tenían significativa la progresión a los 6, 12 y 18 meses. Los aglutinantes de fosfato que contienen calcio dieron como resultado una progresión más rápida descalcificación coronaria en comparación con los que utilizaron sevelamer.

En el año 2007 en Estados Unidos, Suki,Zabaneh,Cangiano,Fischer, Garrett, Taber, Dillon, Burke realizaron un estudio de “Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients” (Efectos de aglutinantes de fosfato sevelamer y a base de calcio sobre la mortalidad en pacientes en hemodiálisis) en donde se compara el sevelamer y los aglutinantes a base de calcio en 2103 pacientes de los cuales 1068 pacientes completaron el estudio, esto para determinar cuál de los farmacos genera menos mortalidad a nivel cardiovascular, por

infecciones entre otras patologías en pacientes con hemodialisis, ya que a diferencia de los aglutinantes a base de calcio, el sevelamer atenúa la calcificación arterial, pero se desconoce si este afecta la mortalidad o morbilidad. De los cuales se obtuvo como resultado que en pacientes mayores de 65 años de edad hubo un efecto significativo del sevelamer en la reducción de la tasa de mortalidad. Por lo tanto se concluye que se necesita más investigación para confirmar estos hallazgos además se ha demostrado que la presencia y la severidad de la calcificación coronaria es un motivo de mortalidad en pacientes nuevos en diálisis los cuales utilizan aglutinantes de calcio, en el caso de pacientes avanzados con diálisis se encontró una tasa de mortalidad más alta en comparación con sevelamer.

En Italia los autores Russo, Ruoccu, Battaglia, Buonanno, Manzi, Russo, Scafarto, Andreucci en el año 2007 realizaron un estudio llamado “The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer” (La progresión de la calcificación de las arterias coronarias en pacientes prediálisis sobre carbonato de calcio o sevelamer), donde el objetivo de este estudio fue evaluar en el tratamiento el efecto del carbonato cálcico o sevelamer en la progresión de la calcificación de las arterias coronarias (CAC) en 90 pacientes en prediálisis. Por lo que el enfoque consistió en que a los pacientes les brindara una dieta baja en fósforo con o sin el sevelamer durante el estudio que tardó un promedio de 2 años. Por lo que los resultados obtenidos demostraron que sevelamer reduce la concentración plasmática de bicarbonato, el progreso de la acidosis metabólica en los pacientes en diálisis, la reducción de carbonato en los pacientes en diálisis, sin embargo, el equilibrio ácido-base debe vigilarse durante el tratamiento con dosisaltas de sevelamer. Por ende se concluye que la progresión de CAC es grave en pacientes en pre-diálisis no tratados con quelantes de fosfato, por lo que el tratamiento con carbonato de calcio parece ser seguro en pacientes pre-diálisis, dado que este aglutinante no empeora la progresión de CAC como lo hace en pacientes en diálisis. La progresión de CAC puede ser obstucalizada por el sevelamer.

En cuanto a Penalba, Alles, Aralde Carreras, Del-Valle, Forrester, Mengarelli, Negri, Rosa-Diez, Tirado, Urtiaga, Slatopolsky, Cannata, Andia, Sellares en el año 2010 ejecutaron un estudio acerca del “Consenso metabolismo óseo y mineral. Sociedad Argentina de Nefrología. Versión 2010. Capítulo IV. Tratamiento de la hiperfosfatemia y mantenimiento del calcio en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en diálisis” en donde se plantea como objetivo elaborar un

consenso con el nefrólogo para determinar el manejo del metabolismo mineral del paciente con enfermedad renal crónica. El enfoque consiste en determinar el comportamiento del organismo en los pacientes con insuficiencia renal, los resultados obtenidos fueron que la hiperfosfatemia en la insuficiencia renal crónica es el resultado de tres factores principales: una ingesta relativamente excesiva de fósforo, una reducción de la depuración renal o dialítica, o un estado de remodelación ósea alto o bajo. Esta contribuye al desarrollo de hiperparatiroidismo secundario y está asociada a una mayor morbimortalidad en los pacientes con ERC en estadio 4. Por lo que se concluye que los quelantes del fósforo deben utilizarse en todos los pacientes que presenta un fósforo sérico mayor o igual a 5mg con una dieta prescrita restringida en fósforo. No existe una evidencia actual para recomendar un tipo de quelante único y específico para los pacientes.

Los autores Yu Feng Lin, Yung Ming Chen, KuanYuHun, TzongShinn Chu, Wei Chih Kan, et al, en el año 2010 en Taiwán elaboraron un estudio acerca “Benefits of Sevelamer on Markers of Bone Turnover in Taiwanese Hemodialysis Patients” (Beneficios de sevelamer en los marcadores de recambio óseo en pacientes taiwaneses hemodiálisis) el cual tiene como objetivo determinar si el sevelamer es buen aglutinante de fosfato, se enfoca en conocer si el sevelamer es un aglutinante de fosfato avanzado, ya que es un intercambiador de aniones de amina cuaternaria sin la presencia de calcio o aluminio por lo que el sevelamer es eficaz en el control de la hiperfosfatemia sin aumentar la carga de calcio en pacientes con hemodiálisis (HD). Se investigó si el sevelamer restaura el metabolismo óseo en pacientes en HD crónica. Los resultados no mostraron diferencias en los cambios de fósforo en suero calcio-fósforo entre el sevelamer y los otros grupos estudiados. Sin embargo, se observó más eventos hipercalcémicos (12%) con el tratamiento con acetato de calcio. En pacientes con hipoparatiroidismo, el tratamiento de acetato de calcio disminuyó la hormona paratiroidea (PTH) del suero al final del estudio, mientras que sevelamer no lo hizo. Por lo tanto, se concluyó que el sevelamer reduce el fósforo sérico con una menor incidencia de efectos hipercalcémicos en pacientes en HD.

En la ciudad de Bogotá, Colombia, Cárdenas, Segura, Puentes, Sanabria, Nava, Torrenegra en el año del 2010 ejecutaron un estudio llamado “Aluminio en pacientes con terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis en dos unidades renales en Bogotá”, donde el objetivo es determinar las concentraciones de aluminio en suero de pacientes con hemodiálisis, las concentraciones en diálisis de dos unidades renales en Bogotá. Para esto se enfocaron en estudiar 63 pacientes en

hemodiálisis y 20 pacientes sanos, los resultados obtenidos de este estudio fue el promedio de las concentraciones de aluminio en suero de los pacientes fue de 26,5 $\mu\text{g/L}$ (11,2 a 49,2 $\mu\text{g/L}$, $\text{DE}=8,03$), en individuos sanos de 8,05 $\mu\text{g/L}$ (menor al límite de detección a 17,2 $\mu\text{g/L}$, $\text{DE}=4,31$), en agua de diálisis fue menor a 2 $\mu\text{g/L}$. Por lo que se concluyó que las concentraciones de aluminio en pre-hemodiálisis y post- hemodiálisis observadas en los pacientes se encontraron por debajo del valor reportado en la literatura.

Los autores japoneses Shigeru Nakai, Norio Hanafusa, Ikuto Masakane, Masatomo Taniguchi, Takayuki Hamano, en el año 2012 efectuaron un estudio acerca de “An Overview of Regular Dialysis Treatment in Japan”(Una descripción del tratamiento regular de la diálisis en Japón), el cual tiene como objetivo analizar a la población de pacientes con diálisis ya que esta ha estado creciendo cada año en Japón, la cual a finales de 2012 era 310 007, el enfoque de la investigación es evaluar la cantidad de pacientes que se encuentran en diálisis y también conocer cuál es la principal causa de este, los resultados obtenidos a finales de 2012 donde se realizó un estudio de 4279 instalaciones de diálisis, entre los cuales 4238 respondieron (99,0%). El número de nuevos pacientes de diálisis fue de 38 055 en 2012, desde el 2008 el número de pacientes nuevos en diálisis ha permanecido casi igual sin ningún aumento o disminución marcada. El número de pacientes de diálisis que murieron en 2012 fue de 30 710; con una leve disminución de 2011 (30 743). En conclusión se determinó que la causa primaria más común de la falla renal entre nuevos pacientes de diálisis era nefropatía diabética (44,2%). El número real de nuevos pacientes de diálisis con nefropatía diabética ha sido de aproximadamente 16 000 en los últimos años.

En la ciudad de Madrid en el año 2014 Arroyo, Panizo, Abad, Vega, Pérez de José, Lopez realizaron un estudio sobre el “Efecto en el control del fósforo sérico tras la sustitución de hidróxido de aluminio por acetato cálcico/carbonato magnésico en pacientes en hemodiálisis”, en donde su objetivo era evaluar los efectos sobre el metabolismo fosfocálcico al sustituir el hidróxido de aluminio por carbonato de magnesio en pacientes con hemodiálisis lo que se enfocó en determinar las ventajas en costos, seguridad y tolerancia así como su eficacia entre el carbonato de magnesio y otros fármacos. Como resultado se obtuvo que la fosforemia disminuyó de $4,52 \pm 0,99$ a $4,02 \pm 1,07$ mg/dl , con una reducción del producto calcio-fósforo de $40,20 \pm 10,44$ a $35,16 \pm 11,06$ mg^2/dl^2 , por lo tanto se concluye que el carbonato de magnesio permite un buen control del fósforo

sérico en pacientes con hemodiálisis los cuales han ingerido de la manera adecuada el hidroxido de aluminio.

En cuanto a Bhan en el año 2014 en Boston Estados Unidos hizo un estudio acerca de “ Phosphate management in chronic kidney disease (Gestión de fosfato en la enfermedad renal crónica), el cual tiene como objetivo determinar los efectos de estos medicamentos sobre el equilibrio hormonal y sobre el hueso, para esto se enfocaron en determinar si la hiperfosfatemia puede tener un papel directo en la morbilidad y la mortalidad por la deposición de calcio y fósforo a nivel vascular y en otros tejidos no óseos. Los resultados demostraron la eficacia en la reducción de los niveles de fósforo en suero; pero un análisis de más de 6.000 pacientes de hemodiálisis demostró una mortalidad a 1 año en pacientes tratados con quelantes de fosfato, un estudio de más de 1.188 hombres con prediálisis en un solo centro Veterans Affairs Medical encontró de manera similar una razón de riesgo ajustada de muerte de 0,61 para los pacientes tratados con quelantes de fosfato, con la mayor parte expuesto a ambos acetato de calcio y sevelamer. Se concluyó que el control de la ingesta de fosfato de la dieta es importante, puede ser difícil, evitar alimentos procesados con aditivos de fosfato puede ser más beneficioso, los aglutinantes de fosfato se deben utilizar en casos avanzados de enfermedad renal crónica y el acetato de calcio, sevelamer, y el lantano parecen ser eficaces. El sevelamer debe ser considerado como una primera opción para el tratamiento de la hiperfosfatemia especialmente en pacientes con niveles de calcio elevados.

En Jakarta Indonesia los autores Setiani, Effendi, Abdillah en el año del 2014 procedieron a realizar una investigación sobre “ Influence of the use of phosphate binders on serum levels of calcium phosphate in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis: A retrospective and prospective study” (Influencia de la utilización de aglutinantes de fosfato en los niveles séricos de fosfato de calcio en pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a hemodiálisis: un estudio retrospectivo y prospectivo), el cual tiene como objetivo realizar un estudio para evaluar el uso de agentes quelantes de fosfato en pacientes en hemodiálisis, se enfocó en evaluar los factores que influyen en el éxito de la terapia con estos medicamentos por medio de estudios experimentales retrospectivos y prospectivos los cuales duraron dos meses . Los principales resultados obtenidos al estudiar a noventa y seis pacientes en estadio 5 que se sometieron a hemodiálisis y utilizaron el aglutinante de fósforo durante 3 años, se obtuvo hipofosfatemia 14,6%, normofosfatemia 32,3% y

la hiperfosfatemia 53.1%. Por lo tanto se concluye que hay muchos acontecimientos que suceden como la hiperfosfatemia en pacientes con hemodiálisis a pesar del uso de quelantes.

Los autores Marín, Piña, Gálvez, Vazquez, Garcia, Petkov de Madrid España en el año 2015 ejecutaron un estudio acerca de los “ Niveles de aluminio plásmatico en hemodiálisis según el método de extracción” El donde sus objetivos son valorar si existe una relación entre los niveles de aluminio y el método de extracción que se utiliza, esto para enfocarse en cuál es la mejor manera de medir los niveles séricos de aluminio para que no ocurran alteraciones en su lectura, los resultados obtenidos tanto en pacientes sanos como en pacientes que se encuentran en hemodiálisis, fueron que la extracción de aluminio se debe realizar a través de catéteres no metálicos. Pero en muchas unidades de diálisis la muestra se extrae directamente de la aguja de la fístula, con el fin de evitar una 3ª punción en vena periférica. Por lo tanto se concluye que no se encuentra una relación significativa en los niveles de aluminio en los pacientes estudiados en hemodiálisis.

En Costa Rica el autor Roel realizó un estudio en el año 2015 nombrado ¿Doctor, dónde está mi abrigo? Intoxicación por aluminio en Hemodiálisis. El cual pretendía determinar la evolución de un paciente de 52 años que se encontraba en tratamiento con dialis y luego recibió un transplante de un donador cadavérico el cual tardó 8 años, la metodología se basa en estudiar la evolución del paciente luego del transplante realizado, ya que empezó a presentar deterioro en su condición. Con los resultados obtenidos se observó en los controles seriados de los exámenes de hemodiálisis se detectó un nivel de hormona paratiroidea (PTH) menor de 100 pg/ml (20 a 35 pg/ml), calcemias de 10.5 a 11 mg/dl sin uso de aporte suplementario de calcio o análogos de vitamina D y niveles séricos de fosfato entre 6.5 y 7 mg/dl, creatinina sérica de 6.9 mg/dl entre otros, además inició con dolores ostoarticulares severos y debilidad, esto conllevó al desarrollo de una encefalopatía metabólica al consumir diariamente 30 ml de hidróxido de aluminio en cada comida. Esto llevó a la conclusión que el paciente presentaba una intoxicación crónica por aluminio.

Palmer, Gardner, Tonelli, Mavridis, Johnson, Craig, French, Ruospo, Strippoli los autores mencionados anteriormente procedieron a la realización de un meta análisis en el año del 2016 en Italia acerca de “ Phosphate- binding agents in adults with CKD: A network meta- analysis of randomized trials” (Agentes de unión a fosfato en adultos con enfermedad renal crónica: Una red de meta análisis de ensayos aleatorios), en donde sus objetivos consistieron en determinar por qué se recomienda el uso de agentes glutinantes en la enfermedad renal crónica, el análisis consistió en

estudiar a diversos pacientes con ERC los cuales consumían agentes quelantes , en cuanto a los resultados obtenidos se incluyeron 77 ensayos (12.562 participantes), la mayoría (62 ensayos en 11.009 pacientes) se realizaron estudios en una población de diálisis, los ensayos fueron de corta duración 6 meses aproximadamente y tenía un alto riesgo. Todas las causas de mortalidad se determinaron en 20 estudios en 86,744 pacientes-meses de seguimiento. No hubo evidencia de que cualquier clase de fármaco disminuyera los eventos de mortalidad o problemas cardiovasculares en comparación con el placebo. En cuanto a la comparación con agentes de calcio, el sevelamer redujo la mortalidad por todas las causas, mientras que los efectos del tratamiento de lantano, hierro, y colestilan no fueron significativos. Por lo que se concluye que actualmente no existe evidencia de que el tratamiento con aglutinantes de fosfato reduzca la mortalidad en comparación con placebo en adultos con enfermedad renal crónica.

En cuanto a los autores Sekercioglu, Thabane, Díaz, Nesrallah. Longo, Busse, Akhtar Danesh, Agarwal, AlKhalifah. Iorio, Guyatt, el año 2016 en Canadá, crearon un meta análisis acerca de “Comparative Effectiveness of Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis” (Pacientes con enfermedad renal crónica: una revisión sistemática y meta-análisis de red), el cual tiene como objetivo determinar la eficacia de los quelantes en pacientes con enfermedad renal crónica, la revisión se enfocó en fuentes de datos donde se incluyen MEDLINE y EMBASE ensayos de 1996 y febrero de 2016. También se realizaron búsquedas en el Registro Cochrane de Ensayos Controlados hasta abril de 2016, el cual obtuvo como resultado 28 estudios con 8335 participantes; 25 ensayos proporcionaron datos para la síntesis cuantitativa. Los resultados sugieren una mayor mortalidad con el calcio que con el sevelamer, en conclusión, se necesita una investigación adicional para determinar los efectos de diferentes tipos de aglutinantes de fosfato, incluyendo los agentes novedosos tales como el hierro, en la calidad y cantidad de vida.

En el año 2017 en Estados Unidos los autores Pérez, Bo, Qureshi, Wolfgang, Winkelmayr, Erickson ejecutaron un estudio acerca de “ Health Insurance and the use of peritoneal dialysis in the United States” (Seguro de salud y el uso de la diálisis peritoneal en los Estados Unidos), el cual tiene como objetivo determinar las complicaciones que presentan los pacientes en este país cuando no tienen un seguro que cubra los gastos del tratamiento, para esto se enfocó en analizar pacientes de los Estados Unidos del Renal Data System que inician el tratamiento de

diálisis en el 2006 hasta el 2012. Esto dio como resultado que los pacientes con seguro limitado tenían un 2,4% menor probabilidad de uso por mes diálisis en comparación con los pacientes con seguro social. Por lo que se concluyó que a pesar de la política de cubrir los pacientes en el mes en el que inician la terapia de la diálisis, las limitaciones de seguros siguen siendo una barrera para el uso de diálisis peritoneal para muchos pacientes.

Los antecedentes acerca de los estudios realizados son útiles porque brindan información acerca de que es un agente quelante de fósforo, cuáles son los diferentes tipos que se le pueden brindar tanto a pacientes en el área de hemodiálisis, diálisis peritoneal y pre diálisis. También permite conocer acerca de cuáles son los que se utilizan en Costa Rica, los cuales son el hidróxido de aluminio mayoritariamente y el sevelamer en poca cantidad por su elevado costo, así como los efectos que estos pueden generar a largo plazo en el paciente, además permite conocer sobre lo que es la insuficiencia renal y las complicaciones que esta conlleva.

CAPÍTULO II. MARCO REFERENCIAL

A continuación, se tratarán temas acerca del trastorno mineral óseo, el cual ocurre en la enfermedad renal crónica, se dará a conocer sobre qué trata y cuál es la fisiología de este. Además, se brindará información sobre la fisiopatología de la insuficiencia renal crónica, así como los diferentes estadios de esta enfermedad, también en qué consisten los tratamientos de hemodiálisis y diálisis peritoneal y su respectivo funcionamiento. Al mismo tiempo se conocerá sobre los agentes quelantes enfocándose en el hidróxido de aluminio y el sevelamer, así como todo lo relacionado a cada medicamento, sus interacciones, y finalidad de utilización en la enfermedad renal.

Trastorno Mineral Óseo

La enfermedad mineral ósea se define como una anormalidad que ocurre en el metabolismo del calcio, fósforo, la hormona paratiroidea (PTH), la vitamina D, irregularidad en el recambio óseo, mineralización, fuerza, crecimiento o presencia de calcificaciones extraesqueléticas, todas estas asociadas con la enfermedad renal crónica. Esta condición se observó desde los años cincuenta en pacientes que presentaban una tasa de filtración glomerular por debajo de 60ml/min, generalmente los pacientes en estadio 5 presentan una tasa de filtración glomerular por debajo de 15ml/min cursaran con algún grado de enfermedad mineral ósea. (Bernuy y Gonzales, 2015, p. 327)

Los autores Torregrosa, Bover, Cannata, Lorenzo, De francisco , et al, (2011) indican que la alteración mineral ósea asociada con la ERC se debe a una integración todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extra esqueléticas que ocurren como una consecuencia de esta alteración. Además, manifiesta la combinación de ciertas complicaciones como lo es alteración en el calcio- fósforo la cual es la principal, pero a ello se asocia con alteraciones en la funcionalidad de la hormona paratiroidea y la vitamina D, también se da modificación en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento y fragilidad del esqueleto, asimismo se dan las calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos blandos. (p.3)

El trastorno mineral óseo es una de las afecciones que afecta a los pacientes que sufren de insuficiencia renal crónica, se presenta en etapas tempranas de la enfermedad, aunque las modificaciones en los niveles del calcio y el fósforo se empiezan a presentar en las etapas finales de la enfermedad renal crónica (ERC). Al perderse la funcionalidad renal empieza a producirse la

retención de fósforo, esto genera la estimulación del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) por el hueso, este factor es producido por los osteocitos en el hueso y en una menor magnitud por los osteoclastos. (Jara, 2010 p.530)

Se han encontrado diferencias en los niveles de fósforo y FGF-23 según el género, se ha encontrado una incidencia en la población femenina la cual cursa con una mayor frecuencia la osteopenia y la osteoporosis. El FGF-23 ha sido relacionado con complicaciones en diálisis como hipertrofia ventricular izquierda, calcificaciones vasculares y, por tanto, mayor morbimortalidad. (Bernuy y Gonzales , 2015,pp.327-329)

Por lo tanto, ahora se considera al tejido óseo no solo como el blanco de las hormonas que participan en el metabolismo mineral, sino que también es uno de los principales reguladores de los niveles de fósforo sérico. En segundo lugar, se localizan el resto de hormonas calciotrópicas. La función de este factor es inhibir la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal, de esta forma disminuye la funcionalidad de los cotransportadores sodio-fósforo. (Jara, 2010 p. 531)

Con la pérdida de la masa renal, se disminuye la síntesis de calcitriol y por consiguiente la capacidad renal de promover la reabsorción de calcio se va perdiendo. Esto lleva a que la función de la hormona paratiroidea se incremente debido a la necesidad de normalizar los niveles serios de calcio y fósforo, la enfermedad mineral ósea (EMO) se ha asociado a una mayor mortalidad, principalmente por su vinculación con la calcificación vascular. (Bernuy y Gonzales, 2015, p. 326)

Este proceso produce un incremento en los eventos cardiovasculares que constituyen la principal causa de morbimortalidad en pacientes con ERC, sobre todo aquellos en diálisis, independientemente de la modalidad que el paciente siga. (Bernuy y Gonzales, 2015, p. 327)

El trastorno mineral óseo en los pacientes con insuficiencia renal crónica conlleva a la formación de clasificaciones principalmente en los tejidos blandos, este es un proceso en el que se da la transformación de las células del músculo liso vascular en células oseocondrogénicas. Algunos factores que influyen en esta transformación es la elevación de los niveles de fósforo-calcio en el organismo, las hiperlipidemias, enfermedades de fondo como la diabetes mellitus y un exceso de PTH desempeña un papel de manera directa en este proceso. (Arbolea, 2011,p.S20)

Se considera que este trastorno genera una amplia gama de anormalidades minerales, las cuales ocurren principalmete a nivel óseo y cardiovascular, estas se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad renal crónica. Los síntomas comienzan a volverse más notorios en los estadios 3- 5 de

la enfermedad , en donde se asocia a la hiperfosfatemia, hipocalcemia y disminución en los niveles de vitamina D. (Bellorin-Font, et al.(2013) p3)

Si los síntomas no se tratan , pueden llevar a provocar un hiperparatiroidismo secundario grave en el paciente y este usualmente se manifiesta con la generacionde fracturas dolorosas, el desarrollo de tumores u osteopenia, lo cual conlleva a un deterioro más rápido del paciente al no tratar los síntomas de una manera adecuada y pronta. (Bellorin-Font, et al, 2013, p.3)

El interés de investigar acerca de esta alteración surge debido a las calcificaciones extraesqueléticas secundarias que se origina a partir del desequilibrio que se origina en el paciente, se ha observado que existe una relación entre las enfermedades cardiovasculares que se desarrollan en el paciente y la cual es una de las principales causas de mortalidad en los pacientes con enfermedad renal crónica. (Bellorin-Font, et al, 2013, p.3)

La base del tratamiento para tratar las alteraciones del metabolismo mineral óseo se basa en la restricción del fósforo de la dieta, el cual en la mayoría de los casos cerca de un 90% no se logra un adecuado control por lo que se opta por la utilización de agentes quelantes del fósforo para un adecuado manejo. Existen metas de tratamiento descritas en guías internacionales que tienen como objetivo un mejor control en los niveles de calcio, fósforo y PTH con la intención de mejorar la calidad de vida y la sobrevida de los pacientes con enfermedad renal crónica. (Bellorin-Font, et al, 2013, p.3)

Fisiopatología del trastorno mineral óseo

En cuanto a la fisiopatología de la enfermedad, esta no se conoce con exactitud debido a que conforme va avanzando el deterioro de la función renal, se van presentando los cambios en los niveles de hormona paratiroidea (PTH), 25 hidroxivitamina D, 1,25 hidroxivitamina D, el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FCF-23) y por ende cambios en la hormona de crecimiento. (Bellorin-Font, et al, 2013, p.3)

La fisiopatología de las distintas alteraciones metabólicas ocurre por la pérdida progresiva de la masa y la funcionalidad renal, estos comienzan a presentar indicios cuando hay un descenso en el aclaramiento de creatinina aproximadamente inferior a 70 ml/min, comienza a provocar un aumento de la fosfatemia por la sobrecarga de fósforo, junto con la disminución de la calcemia. (Torregrosa, et al, 2011,p.4)

El aumento de los valores séricos de fósforo aparece en los estadios 4 y 5 de una manera más notable, esto porque la retención de fósforo se produce desde antes pero no es detectable en las determinaciones séricas. También se observa un descenso en los niveles de calcitriol, además un aumento de fósforo excretado por la orina. (Torregrosa, et al, 2011,p. 4)

El desequilibrio que ocurre en el organismo a causa de la enfermedad, genera un déficit en la síntesis de calcitriol, esto provoca una disminución en la absorción intestinal de calcio. Por lo que aumentan la retención de fósforo, estos dos factores generan una resistencia en la acción de la hormona paratiroidea. (Torregrosa, et al, 2011,p.5)

Existen receptores que se ven afectados cuando existe falla renal, uno de estos es el receptor sensor de calcio (RSC), este se encuentra en la superficie de las células paratiroides, el cual detecta cualquier cambio mínimo en los niveles séricos de calcio. Cuando el nivel de calcio sérico disminuye, no hay suficiente calcio unido a los receptores del calcio por lo que deja de inhibir la secreción de PTH. (Torregrosa, et al, 2011,p. 5)

Al darse la retención de fósforo se estimula la síntesis secreción de PTH, también puede generar la inducción de hiperplasia de la paratiroides lo que a su vez reduce la expresión del RSC, la vitamina D actúa en el receptor de vitamina D, el cual suprime la síntesis y secreción de PTH. (Torregrosa, et al, 2011,p. 5)

Una de las consecuencias de estas alteraciones es el daño que se produce en los tejidos diana, los sistemas esquelético y cardiovascular son los tejidos más afectados. Este proceso ocurre cuando se da la calcificación de los tejidos blandos la cual está asociada al aumento de la morbimortalidad en los pacientes con ERC. (Torregrosa, et al, 2011,p. 5)

Las calcificaciones vasculares no ocurren de manera pasiva, sino que se generan por el incremento de los niveles de fósforo, calcio, mediadores inflamatorios y la uremia, otra causa que ayuda al progreso de las calcificaciones es la edad, ya que con esta aumenta la fragilidad ósea, la debilidad muscular y las enfermedades arteriosclerótica, estas no se asocian de manera directa con la ERC, pero sí coexiste con ella. (Torregrosa , et al, 2011,p. 5)

El fósforo cumple varias funciones biológicas, entre las que se encuentran transducción de señales intracelulares, producción y función de membranas celulares e intercambio de energía, el 80% aproximadamente del fósforo corporal total se encuentra en huesos y dientes, el resto de este

se localiza en el espacio intracelular y en sangre, donde se encuentra en forma de aniones denominados fosfato. (Trujillo, Sierra, Solís, 2015, p153)

La dieta habitual incluye entre 1000 y 1700 mg de fosfato, de los cuales se absorben solamente 800 mg. El riñón es el responsable de la excreción de fosfato en el organismo, en los pacientes con enfermedad renal crónica, el riñón va perdiendo la capacidad para mantener el balance de fosfato por lo tanto la hiperfosfatemia se vuelve significativa cuando la tasa de filtración glomerular se encuentra por debajo de 30 mL/min, esto ocurre por una reducción de manera compensatoria en la reabsorción tubular mediada por niveles elevados de hormona paratiroidea, factor de crecimiento fibroblástico-23 y el fosfato. (Trujillo, et al, 2015, p.153)

Se propuso que la disminución de la tasa de filtración glomerular generaba retención de fosfato, lo que producía una menor producción de 1,25 hidroxivitamina D y a su vez esto causa un efecto directo sobre las glándulas paratiroides lo que conlleva a un aumento en la secreción de la hormona paratiroidea. (Trujillo, et al, 2015, p.153)

Recientemente se ha descubierto la participación de la hormona FGF-23 en la fisiopatología de las alteraciones minerales y óseas, esta hormona es sintetizada por los osteocitos y osteoblastos que actúa a nivel renal causando fosfatúria, el cual es la eliminación de fósforo por medio de la orina, pero otra de sus acciones es disminuir la producción de 1,25 hidroxivitamina D al suprimir directamente a la 1-alfa-hidroxilasa. Es por esto que la acción compensatoria de la hormona FGF-23, que la hiperfosfatemia causa disminución en los niveles de la 1,25-1,5 hidroxivitamina D y consecuentemente conduce a un hiperparatiroidismo. (Trujillo, et al, 2015, p.153)

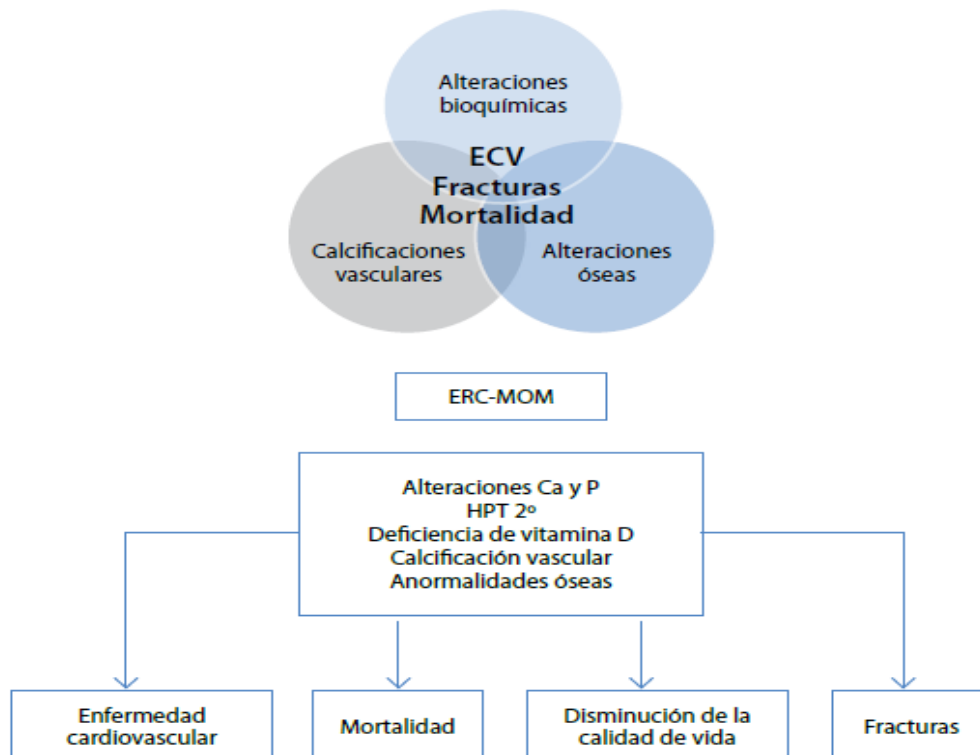
Se ha observado en los pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5 que los niveles de fosfato sérico mayores a 6.5 mg/dL aumentan en un 27% el riesgo de muerte, mientras que los niveles menores a 2 mg/dL también aumentan la mortalidad, probablemente representando un marcador de desnutrición, se han reportado estudios observacionales donde el aumento de la mortalidad ocurre con niveles mayores de 5 mg/dL, los niveles mayores de 11 mg/dL se asocian con un aumento en las tasas de mortalidad de hasta 2.5 veces. (Trujillo, et al, 2015, p.153)

En cuanto a los autores Alles, Aralde, Carreras, Del valle, Filannino, et al (2015), ellos describen que el riñón tiene una importante participación en la homeostasis del calcio y del fósforo, en colaboración con la glándula paratiroidea, el intestino y el hueso. Este órgano es el objetivo de distintas hormonas además de ser el lugar de síntesis de la 1,25 (OH) vitamina D, por lo cual con

la progresion de la enfermedad ocurren varias anormalidades en el metabolismo mineral y óseo.(p.1)

Estos desórdenes fueron relacionados con el hueso, actualmense se conoce que estas alteraciones tiene un rol importante en las aparición de las calcificaciones vasculares y tejidos blandos, ocasionando complicaciones a nivel cardiovascular y aumentado la tasa de mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica. Por consiguiente es necesario conocer el estadio en el cual se encuentra el paciente para así brindarle el tratamiento correcto y disminuir la progresión de las anormalidades. (Alles,et al, 2015,p.1)

Ilustración 1. Esquema sobre la alteración mineral ósea



ECV: enfermedad cardiovascular; ERC-MOM: enfermedad renal crónica -metabolismo óseo y mineral; Ca: calcio; P: fósforo; HPT 2º: hiperparatiroidismo secundario.

Nota: (Alles, et al, 2015, p.2)

Cuando un paciente se encuentra en los estadios 3-5 de la enfermedad renal crónica es necesario realizar una serie de determinaciones en los valores séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, de la hormona paratiroidea, del pH, cantidad de bicarbonato, la reserva alcalina y los metabolitos

de la vitamina D, es recomendable iniciar con las determinaciones séricas cuando el paciente se encuentra en el estadio 3 de la enfermedad. Este monitoreo bioquímico debe iniciarse cuando se tenga una filtración glomerular entre 60 y 30 mL/min. (Alles, et al, 2015, p.2)

Ilustración 2. Niveles y frecuencia para determinar los niveles de calcio

Estadio ERC	Filtrado glomerular (mL/min)	Niveles de calcio (mg/dL)*	Frecuencia determinación
3	30-59	8,4-9,5	3-6 meses
4	15-29	8,4-9,5	3 meses
5 No diálisis	< 15	8,4-9,5	Mensual
5 Diálisis		8,4-10	Mensual

* El calcio total debe ser corregido según los niveles de albúmina teniendo en cuenta que por cada gramo de descenso de albúmina por debajo de 4 g/dL hay un aumento de calcio de 0,8 mg/dL o, en su defecto utilizando la siguiente fórmula: $Ca + total\ corregido = Ca\ total\ medido + ((4 - albúmina) \times 0,8)$.

Nota: (Alles, et al, 2015, p.6)

Ilustración 3. Niveles y frecuencia para determinar los niveles de fósforo

Estadio ERC	Filtrado glomerular (mL/min)	Niveles de calcio (mg/dL)*	Frecuencia determinación
3	30-59	2,7-4,6	3-6 meses
4	15-29	2,7-4,6	3 meses
5 No diálisis	> 15	2,7-5	Mensual
5 Diálisis		2,7-5	Mensual

Nota: (Alles, et al, 2015, p.6)

Ilustración 4. Niveles y frecuencia para determinar los niveles de vitamina D

Estadio ERC	Filtrado glomerular (mL/min)	Niveles de PTH (pg/dL)*	Frecuencia determinación
3	30-59	< 65	6-12 meses
4	15-29	65-110	3-6 meses
5 No diálisis	< 15	65-110	3 meses
5 Diálisis		2-9 veces valor normal	3 meses

Nota: (Alles,et al, 2015,p.6)

Ilustración 5. Niveles y frecuencia para determinar los niveles de vitamina D

Estadio ERC	Filtrado glomerular (mL/min)	Niveles de 25(OH) vitamina (ng/dL)*	Frecuencia determinación
3	30-59	> 30	1 a 2 veces por año
4	15-29	> 30	1 a 2 veces por año
5 No diálisis	< 15	> 30	1 a 2 veces por año
5 Diálisis		> 30	1 a 2 veces por año

Nota: (Alles,et al, 2015,p.7)

Ilustración 6. Mecanismo de las alteraciones en el metabolismo del Ca, P, PTH

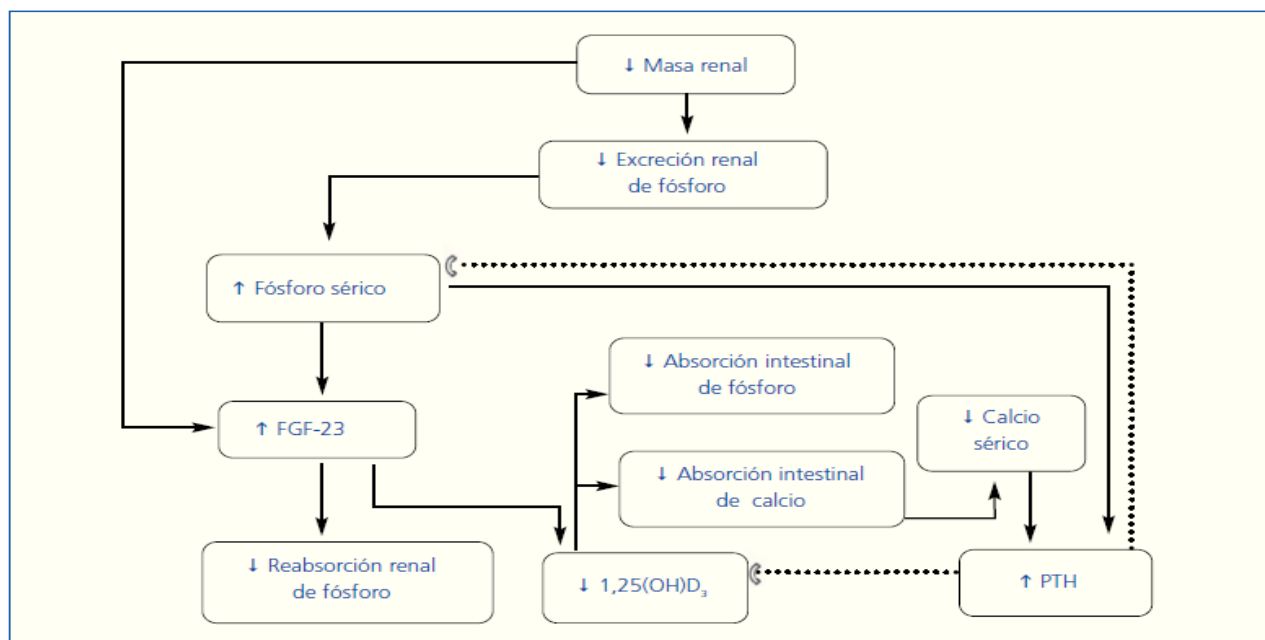


Figura 1. Mecanismos de las alteraciones del metabolismo del calcio, fósforo y hormona paratiroidea en la enfermedad renal crónica.

FGF-23: factor de crecimiento de fibroblastos 23; PTH: hormona paratiroidea.

Nota: (Bellorin-Font, et al 2013, p4)

Enfermedad Renal crónica

En cuanto a la enfermedad renal crónica esta se conoce como la pérdida progresiva, la cual generalmente cursa de manera irreversible, este daño ocurre cuando una disminución en la tasa de filtración glomerular, lo que produce en el paciente un conjunto de síntomas y signos el cual es denominado por los médicos como uremia y esté en los estadios terminales es incompatible con la vida. (Zamudio, 2003, p.1)

Existen diversas causas por las cuales ocurre la insuficiencia renal crónica, estas han ido cambiando con el pasar del tiempo, antes se creía que la glomerulonefritis era la principal causa de insuficiencia renal, pero actualmente se ha declarado a la nefropatía diabética ocupa el primer lugar como la causante de la enfermedad, esto debido a que la diabetes mellitus se ha convertido en una enfermedad pandémica la cual continua en crecimiento. (Zamudio, 2003, p.1)

Por otro lado, se menciona que la enfermedad renal crónica se debe a una disminución en la filtración glomerular la cual cursa de manera progresiva y de forma irreversible, supone la pérdida de mantener la capacidad la homeostasis orgánica. Puede cursar de manera asintomática durante

un largo periodo de tiempo lo que conlleva a una reducción de hasta un 25% en la funcionalidad del riñón. (Vila y Quintana, 2006 p.1)

Este proceso al ser una enfermedad que cursa de manera progresiva, se puede dividir en 5 estadios los cuales se clasifican dependiendo del grado de filtración glomerular que presente el paciente, además de las consecuencias que se derivan por la reducción de este. Una vez que se diagnostica la insuficiencia renal crónica esta va evolucionando a un ritmo muy variable hacia la falla renal terminal, el cual es donde se necesitan tratamientos que sustituyan la funcionalidad de los riñones, los cuales son la diálisis, hemodiálisis o el trasplante para mantener la vida del individuo. (Vila y Quintana, 2006, p.1)

La proteinuria es un marcador de la progresión de la enfermedad renal. Un individuo sano normalmente excreta una cantidad de proteínas mínima en orina < 150 mg al día. La pérdida de proteínas en orina es detectable mediante las tiras reactivas cuando es mayor o igual a 300mg/L o 300 mg de albúmina/g creatinina, lo que se conoce como microalbuminuria, la cual ya no es detectable en tiras reactivas. Tanto la micro como macroalbuminuria son marcadores de riesgo de progresión de la enfermedad renal, especialmente en diabéticos, e indican un mayor riesgo de muerte cardiovascular. (Estrada, López, et al, 2004, p.8)

Una vez que ocurre el daño de forma irreversible en los riñones, asociado con la pérdida de masa nefrótica la enfermedad progresa de manera progresiva hacia la falla renal crónica. Las nefronas que aún conservan su funcionalidad experimentan un proceso de hipertrofia estructural y funcional esto como un método compensador. (Vila y Quintana, 2006, p.1)

La situación mencionada anteriormente desencadena ya sea a corto, mediano o a largo plazo una serie de situaciones que van a tener un efecto negativo sobre el organismo, la hipertensión arterial, proteinuria, hiperfosfatemia, acidosis metabólica, producción intrarrenal de angiotensina I e hiperaldosteronismo. (Vila y Quintana, 2006, p.1)

De esta manera la hipertensión arterial provoca un daño sobre los glomérulos supervivientes debido al aumento de la presión hidrostática que ha de soportar la pared vascular. Esto conlleva al incremento del paso de proteínas a través de los capilares glomerulares, lo que ejerce un efecto tóxico directo, esto conduce a un reclutamiento de macrófagos y monocitos desencadenando una reacción inflamatoria. (Vila y Quintana, 2006, p.1)

La insuficiencia renal crónica se conoce como una pérdida de manera lenta, progresiva e irreversible de la función renal, la evolución de esta puede tomar un tiempo prolongado y si las manifestaciones clínicas aparecen estas se dan cuando la pérdida de la función del riñón se encuentra por encima de un 70%, aun en estados más avanzados en donde la función renal residual inferior a 20% los síntomas y signos no son muy evidentes por lo que la consulta al médico se da por causas secundarias a la enfermedad. (Gamarra 2013, p.116)

El autor anterior menciona que la existencia de patologías de fondo como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial son enfermedades de alerta para evaluar de forma periódica la funcionalidad del riñón y de esta manera establecer estrategias para prevenir el compromiso de este órgano y así poder retardar la progresión de la enfermedad cuando ya existen evidencias de alteraciones tempranas sobre el compromiso renal. Cuando existe evidencia de enfermedad renal crónica avanzada es necesario el reemplazo renal. (Gamarra, 2103, p.116)

Los riñones cumplen diversas funciones en el organismo, las cuales son la filtración de la sangre y eliminar productos de desecho del metabolismo, así como sustancias endógenas y exógenas, también mantienen el balance hidroelectrolítico, regulan el equilibrio ácido- base, secretan hormonas como la eritropoyetina y la renina, sirve para modificar sustancias como la vitamina D, esta es la sustancia que permite la regulación del fósforo y el calcio. (Estrada, López, et al, 2004, p.2)

Estos órganos están constituidos por una unidad funcional la cual es denominada nefrona, ellas están formadas por un glomérulo y un túbulo. El glomérulo está constituido por un conjunto de vasos sanguíneos a través del cual se filtran más de 150 litros de sangre al día, este ultrafiltrado de plasma que contiene moléculas pequeñas como urea, creatinina, glucosa, e iones que pasan al espacio capsular y posteriormente a los túbulos. (Estrada, López, et al, 2004, p.2)

Los túbulos sirven para reabsorber agua y sustancias químicas útiles para el organismo como lo son los aminoácidos e iones, concentrándose en las sustancias de desecho y el exceso de agua los cuales terminan excretándose en aproximadamente 1 o 2 litros de orina al día. Por otro lado, se encuentra la eritropoyetina el cual es la sustancia que genera el principal estímulo en la producción de glóbulos rojo y se secreta cuando existen niveles bajos de oxígeno en sangre. (Estrada, López, et al, 2004, p.2)

Otra sustancia que se produce en los riñones es la renina la cual consiste en una enzima secretada por las células yuxtaglomerulares como respuesta a la hiperkaliemia y la disminución de la tasa de filtración glomerular, esta sirve para regular la presión arterial cuando fragmenta el angiotensinógeno en angiotensina I, la cual por medio de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) se transforma en angiotensina II, la cual tiene función vasoconstrictora y sirve para estimular la secreción de aldosterona, la cual es la sustancia encargada de inducir la reabsorción renal de sodio y la excreción de potasio. (Estrada, López, et al, 2004, p.2)

El riñón presenta un papel determinante en la regulación del medio interno, los productos de desecho del metabolismo son excretados por la orina por eso gran parte de los medicamentos se metabolizan por vía renal, la composición del organismo ha de mantenerse constante dentro de los márgenes correspondientes en cuanto al volumen, osmolaridad, concentración iónica y la acidez de los espacios extracelulares e intracelulares, para esto el riñón realiza un balance diario entre los aportes y la eliminación por medio de la orina del agua y de los electrolitos potasio, cloruro, calcio, magnesio, entre otras sustancias. (Ribes, 2004, p8)

Ilustración 7. Evaluación de la enfermedad renal crónica en relación con el filtrado glomerular.

Fase	Descripción	FG (ml/min/1,73 m²)	Actuación
1	Lesión renal con FG normal o aumentado	>90	Diagnóstico y tratamiento Tratamiento de la comorbilidad Ralentizar la progresión Reducir el riesgo cardiovascular
2	Lesión renal con ↓FG leve	60-89	Estimar la progresión
3	↓FG moderada	30-59	Evaluar y tratar complicaciones
4	↓FG severa	15-29	Preparación para el tratamiento sustitutivo
5	Insuficiencia o fallo renal	<15	Tratamiento sustitutivo (si uremia)

Nota: (Ribes, 2004, p.9)

La enfermedad renal crónica es una problemática de salud pública a nivel mundial por el elevado carácter epidémico, morbimortalidad y por el alto costo que implica. Esta enfermedad se está

presentando de una manera más común por lo tanto se estima que el 10 % de los casos pueden ser tratables si se realiza una detección temprana de la enfermedad, un paciente con ERC tiene un elevado riesgo de presentar mortalidad cardiovascular que el aumento de la progresión renal. (Flores, Alvo, et al, 2009, p.141)

Según las US NKF-KDOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), se ha realizado una clasificación sobre la enfermedad renal crónica la cual ha sido difundida a la comunidad de nefrología a nivel internacional, esto con la finalidad de proporcionar un mejor diagnóstico y además brindar el tratamiento adecuado según la etapa que se encuentre (Flores, et al.2009. p.142)

Ilustración 8. Clasificación de la ERC

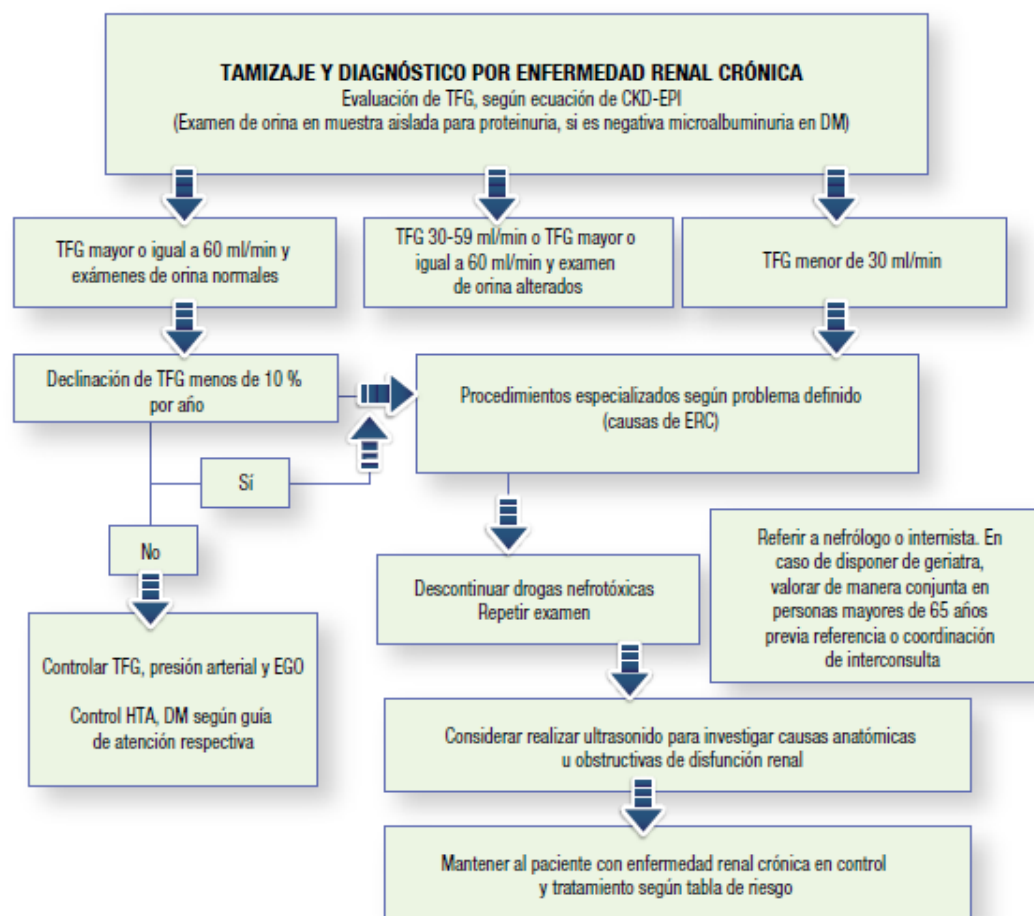
Etapa ERC	VFG (ml/min/1,73 m ²)	Descripción	Prevalencia (ENS 2003)
1	>60 (sin daño renal)	Factores de riesgo ERC	
2	>90	VFG normal con daño renal	
3	60-89	VFG levemente reducida con daño renal	
4	30-59	VFG moderadamente reducida	5,7%
5	15-29	VFG severamente reducida	0,2%
	<15 (o diálisis)	Falla renal terminal	0,1%

ERC: Enfermedad Renal Crónica, VFG: Velocidad de Filtración Glomerular ENS: Encuesta Nacional Salud.

Nota: (Flores, et al.2009. p.143)

Esta enfermedad se está volviendo cada vez más común, su prevalencia se estima en un 10% el cual es tratable si se detecta de manera temprana, un paciente con ERC tiene un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular que de la progresión renal. Existen tres pruebas las cuales se utilizan para la detección de la enfermedad renal crónica, estas pruebas se basan en la toma de la presión arterial, búsqueda de proteinuria/albuminuria en orina y por último se estima la funcionalidad renal basándose en los resultados obtenidos en la creatinina, además también influye la edad, el sexo y la raza de la persona. (Flores, et al.2009. p.141)

Ilustración 9. Tamizaje y diagnóstico de la enfermedad renal crónica



Nota: (Caja Costarricense del Seguro Social, 2017)

Es importante tener un plan de acción a nivel clínico para así evaluar de la manera más rápida al paciente.

Ilustración 10. Plan clínico en ERC

Etapa ERC	VFG (ml/min/1,73 m ²)	Plan de Acción*
Riesgo ERC	>60 (sin daño renal)	Evaluación riesgo ERC (Diabetes, HA) Reducción riesgo ERC
1	>90 (con daño renal)	Diagnóstico y tratamiento Tratamiento condiciones comórbidas Reducir progresión Reducir riesgo cardiovascular
2	60-89 (con daño renal)	Estimar velocidad de progresión renal
3	30-59	Evaluar y tratar complicaciones
4	15-29	Preparación para terapias de sustitución renal
5	<15 (o diálisis)	Terapias de sustitución renal (Si hay uremia)

*El plan de acción de cada etapa incluye acciones de etapas precedentes.

Nota: (Flores, et al.2009. p.143)

Por otro lado, existen factores de riesgo que aumentan la probabilidad del paciente a desarrollar un daño renal.

Ilustración 11. Factores de riesgo de la ERC

Tipo	Definición	Ejemplos
Factores de Susceptibilidad	Aumentan Susceptibilidad a daño renal	Mayor edad Historia familiar de enfermedad renal Bajo peso de nacimiento Reducción de masa renal Raza
Factores de Iniciación	Inician directamente el daño	Diabetes Hipertensión arterial Enfermedades autoinmunes Infecciones sistémicas Infección del tracto urinario Cálculos urinarios Obstrucción del tracto urinario
Factores de Progresión	Causan empeoramiento del daño renal y declinación más rápida de la función renal	Toxicidad a drogas Proteinuria Hipertensión arterial Control pobre de glicemia en diabetes Tabaquismo

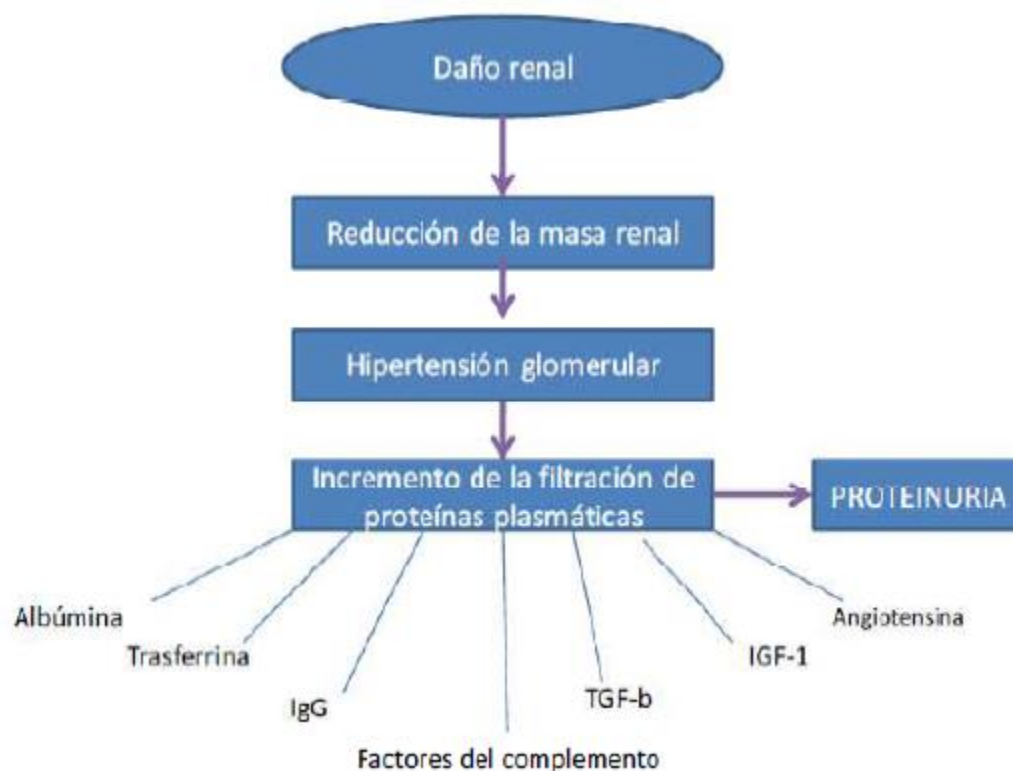
Nota: (Flores, et al.2009. p.143)

Para comprender más de fondo en que consiste la enfermedad renal crónica es necesario conocer acerca de la fisiopatología de la enfermedad, las nefropatías se caracterizan por progresar de manera lenta hacia lo que se denomina falla renal terminal, la cual consiste en la pérdida de la masa renal principalmente las nefronas, se produce una hipertrofia de las nefronas remanentes esto ocurre porque tratan de compensar la ausencia de las nefronas dañadas. (Terán de Baudoin ,2011, p.558)

Este mecanismo de adaptación busca compensar la pérdida de la función renal, lo que conlleva a una serie de cambios hemodinámicos a nivel del glomérulo, produciendo una vasodilatación de la arteriola aferente, aumenta la presión intraglomerular en las nefronas remanentes, este mecanismo compensatorio causa un daño irreversible y persistente en las mismas. (Téran de Baudoin, 2011, p.558)

Al activarse este mecanismo compensatorio, se produce un deterioro progresivo del riñón en donde se genera un reemplazo progresivo del tejido renal sano por un tejido fibroso que incluso involucra al glomérulo donde causa un glomérulo esclerosis y una fibrosis del túbulo intersticial. La hipertensión e hiperfiltración glomerular produce una pérdida de proteínas por medio de la membrana basal glomerular provocando proteinuria, activación de sistema renina aldosterona, entre otros. (Téran de Baudoin, 2011, p.558)

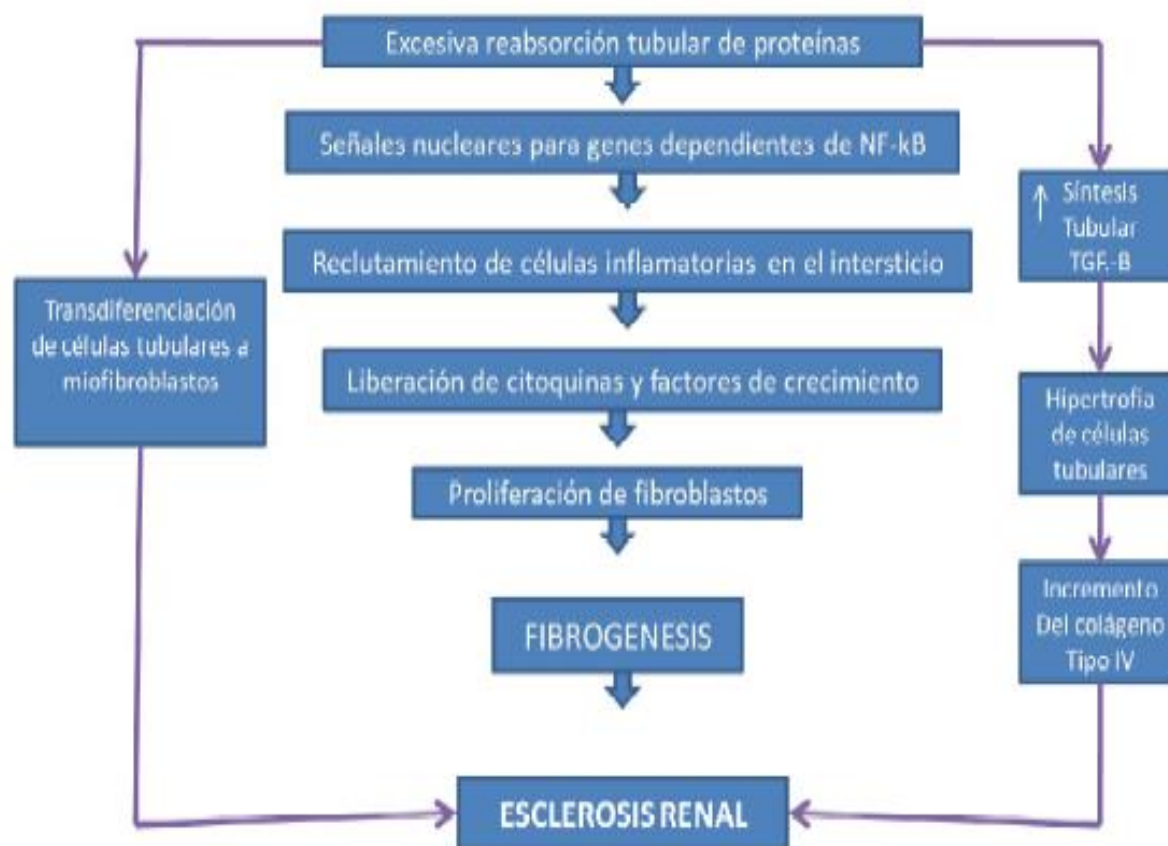
Ilustración 12. Consecuencias de la reducción en la masa renal y mecanismos de adaptación



Nota: (Téran de Baudoin, 2011, p.558)

La proteinuria causada conlleva a un daño renal adicional, esto porque la capacidad de endocitosis por parte de las células tubulares se satura y provoca una respuesta inflamatoria con activación de los factores de transcripción tubular nuclear kappa B (NF-kB), y de la proteína activada 1 (AP-1), también se encuentran sustancias que participan en la transcripción de genes pro inflamatorios (MCP-1), RANTES (osteopontina) y por último los genes profibróticos los cuales son los causantes del proceso inflamatorio y fibrosis del intersticio. (Téran de Baudoin, 2011, p.559)

Ilustración 13. Mecanismo de daño renal por proteinuria a nivel tubular



Nota: (Téran de Baudoin, 2011, p.559)

La angiotensina II desempeña un papel importante en la progresión de la enfermedad, esto porque es el causante de inducir los cambios hemodinámicos glomerulares que alteran la permeabilidad de la membrana basal del glomérulo y por esto es que se favorece la filtración de proteínas, además es el responsable del daño túbulo intersticial por la acción pro fibrótica llevando a cabo un comportamiento de citoquina pro fibrótica y pro inflamatoria. (Téran de Baudoin, 2011, p.559)

La incapacidad que se genera en el riñón para poder eliminar las sustancias de desecho que son generadas en el organismo producto del metabolismo interno conduce una elevación de sustancias que no son necesariamente tóxicas, pero pueden causar efectos nocivos en el paciente. Una de estas

sustancias es la urea la cual sirve como marcador de la disfunción renal. (Téran de Baudoin, 2011, p.559)

Existen alrededor de 90 sustancias como toxinas urémicas que son clasificadas en moléculas pequeñas hidrosolubles las cuales tiene un tamaño < 500 daltons, las moléculas medias que son > 500 daltons, las moléculas pequeñas unidas a proteínas y son $<$ de 500 daltons, se han demostrado que algunas sustancias tienen un efecto tóxico como lo es la guanidina la cual tiene acción a nivel cerebral produciendo neurotoxicidad. (Téran de Baudoin, 2011, p.559)

Actualmente la enfermedad renal crónica es un problema de salud a nivel mundial, esto se menciona debido al aumento en el número de pacientes en las áreas de nefrología, tanto en países desarrollados como los que se encuentran en desarrollo. Esto conlleva el aumento en la necesidad de recurrir a procedimientos de diálisis, hemodiálisis y trasplante renal. (Zamudio, 2003, p.1)

Ilustración 14. Toxinas urémicas

Moléculas pequeñas < de 500 daltons	Moléculas ligadas a proteínas	Moléculas medias > de 500 daltons
Dimetilguanidina asimétrica ADMA	Fuctoselina	Adrenomedulina
A. B-guanidinpropionico	Glioxal	Peptido natriuretico atrial
Creatinina	A. Hipúrico	B2 microglobulina
Guanidina	Homocisteina	B-endorfina
A. Guanidinoacético	Hidroquinona	Facto D del complemento
A. Guanidinosuccinico	A. Indoxil acetico	Cistatina C
Hipoxantina	Indoxilsulfato	Endotelina
Malonilaldheido	Metilglioxal	A. Hialuronico
Metilguanidina	Carboximetil-lisina	Interleukina 1-B.
Mioinositol	P-cresol	Interleukina 6
A. Erótico	Pentosidina	Inmunoglobulinas de cadenas ligeras
Orotidina	Fenol	Leptina
Oxalato	A. Hidroxihipúrico	Neuropeptido Y
Urea	A. Quinolinico	Parato hrmona
A. Úrico	Espermidina	Proteina ligada al retino
Xantina	Espermina	TNF alfa
	Carboximetilpropifuranpropionico (CMPF)	

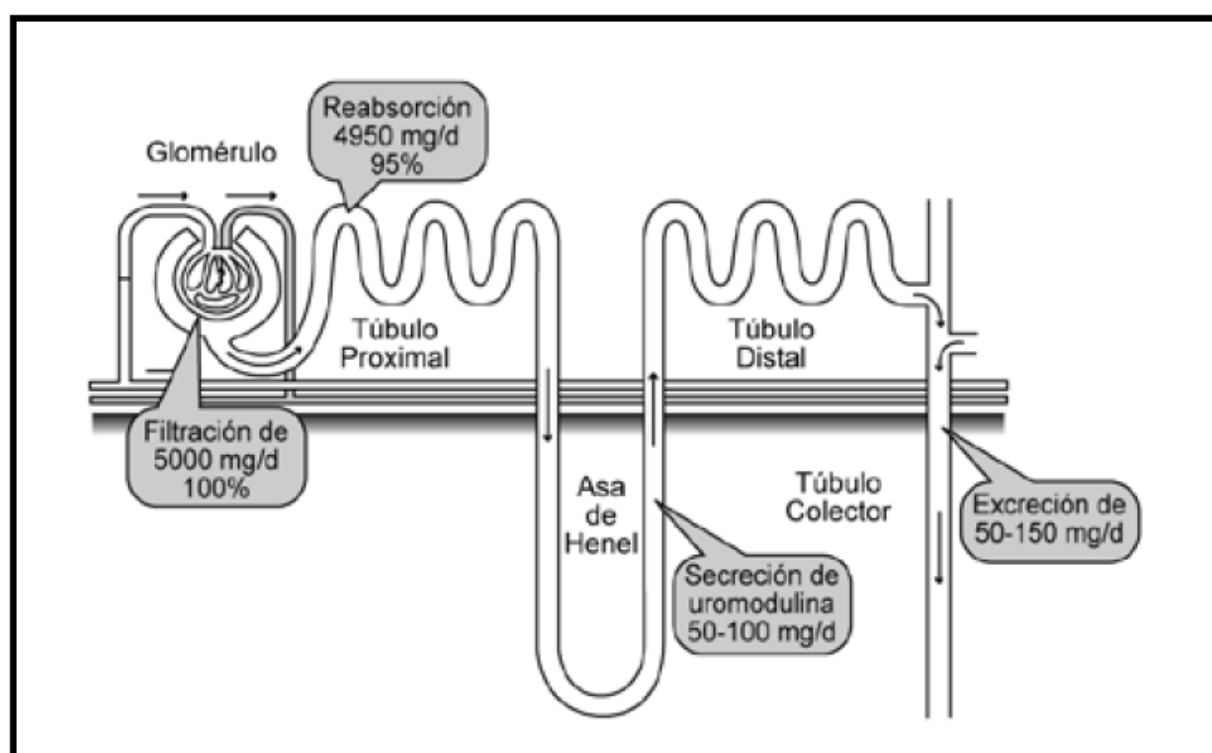
Nota: (Téran de Baudoin, 2011, p.560)

La proteinuria se conoce como la presencia de proteínas en la orina, en los adultos se da una excreción urinaria superior a 150 mg en 24 horas, por lo cual que ha utilizado como un marcador de una lesión renal, por lo tanto es uno de los datos más importantes para el nefrólogo, pero existen patologías como la hipertensión y la Diabetes Mellitus estas manifiestan sus afecciones renales con la presencia de la proteinuria convirtiéndose también en un marcador de enfermedades sistémicas y no solo es exclusivo de la enfermedad renal. (Escalante, Zeledón y Ulate, 2006, p. 83)

Una persona normal filtra 5000 mg de proteínas cada día, de estos 4950 mg son reabsorbidos por medio del túbulo proximal del riñón, por lo que se considera que la cantidad excretada por

medio de la orina es muy poca. La principal proteína plasmática es la denominada albúmina la cual se encuentra en una concentración de 4,0 g/dl en el suero, esto representa un 50%-60% de las proteínas plasmáticas, esta proteína es la responsable de aportar el 70% de la presión oncótica intravascular, la función más importante es la de ser una molécula de transporte con carga negativa débil, se comporta como una molécula antioxidante por el grupo tiol, es quien modula la filtración capilar (presión oncótica), modula la coagulación actuando como antitrombótico prolongado la vida media del óxido nítrico y por ultimo actúa como buffer. (Escalante, et al, 2006, pp.83-84)

Ilustración 15. Manejo renal de proteínas



Nota: (Escalante, et al, 2006, p.84)

En un el adulto la tasa de filtración glomerular diaria contiene una concentración de proteínas en el filtrado, es 5 g/d.5 La filtración proteica está determinada por las diferentes capas de la membrana filtrante glomerular. La primera capa, la cual es denominada el endotelio vascular, que presenta de hasta 70 nm, limita el paso de los componentes celulares del plasma y, generalmente, no tiene un papel limitante respecto al agua y a los solutos pequeños. Luego la membrana basal glomerular, que tiene un grosor de aproximadamente 300- 350 nm, está compuesta por tres capas: la lámina rara interna, la lámina densa y la lámina rara externa. (Escalante, et al, 2006, p.84)

Los componentes principales de esta capa son el colágeno tipo IV, la laminina, el nidógeno y los proteoglicanos (perlecan y agrina), de manera que constituyen un filtro físico para moléculas con un peso molecular superior a 1 kDa, y además tiene carga negativa, que complementa su función de filtración. (Escalante, et al, 2006, p.84)

La tercera capa está compuesta por elementos celulares llamados pedículos, los cuales están unidos entre ellos por “slit diaphragms”, que son las principales limitantes de la filtración, contienen poros de 4 a 14nm y presentan glicoproteínas con cargas negativas. Ante el microscopio electrónico da la apariencia de una matriz molecular compleja. La nefrina es el principal componente proteico determinante de la filtración a este nivel. (Escalante, et al, 2006, p.84)

La reabsorción tubular renal desempeña un papel muy importante para evitar la depleción proteica corporal, diariamente, la masa reabsorbida (masa filtrada – masa excretada) es cercana a 4950 mg/d. La reabsorción proteica ocurre principalmente en el túbulo proximal, en las porciones S1 y S2. Es una reabsorción mediada por endocitosis, la cual se produce gracias a la participación de las proteínas megalina y cubilina, que actúan como receptores en el lumen tubular. (Escalante, et al, 2006, p.84)

Ilustración 16. Clasificación de la proteinuria

Cuadro 1. Clasificación de la proteinuria
<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria aislada benigna <ol style="list-style-type: none"> 1. Proteinuria funcional 2. Proteinuria transitoria idiopática 3. Proteinuria intermitente idiopática 4. Proteinuria ortostática / (postural) • Proteinuria aislada persistente
<ul style="list-style-type: none"> • Proteinuria asociada <ol style="list-style-type: none"> 1. Proteinuria no nefrótica 2. Proteinuria nefrótica

Nota: (Escalante, et al, 2006, p.85)

Fisiopatología de la ERC

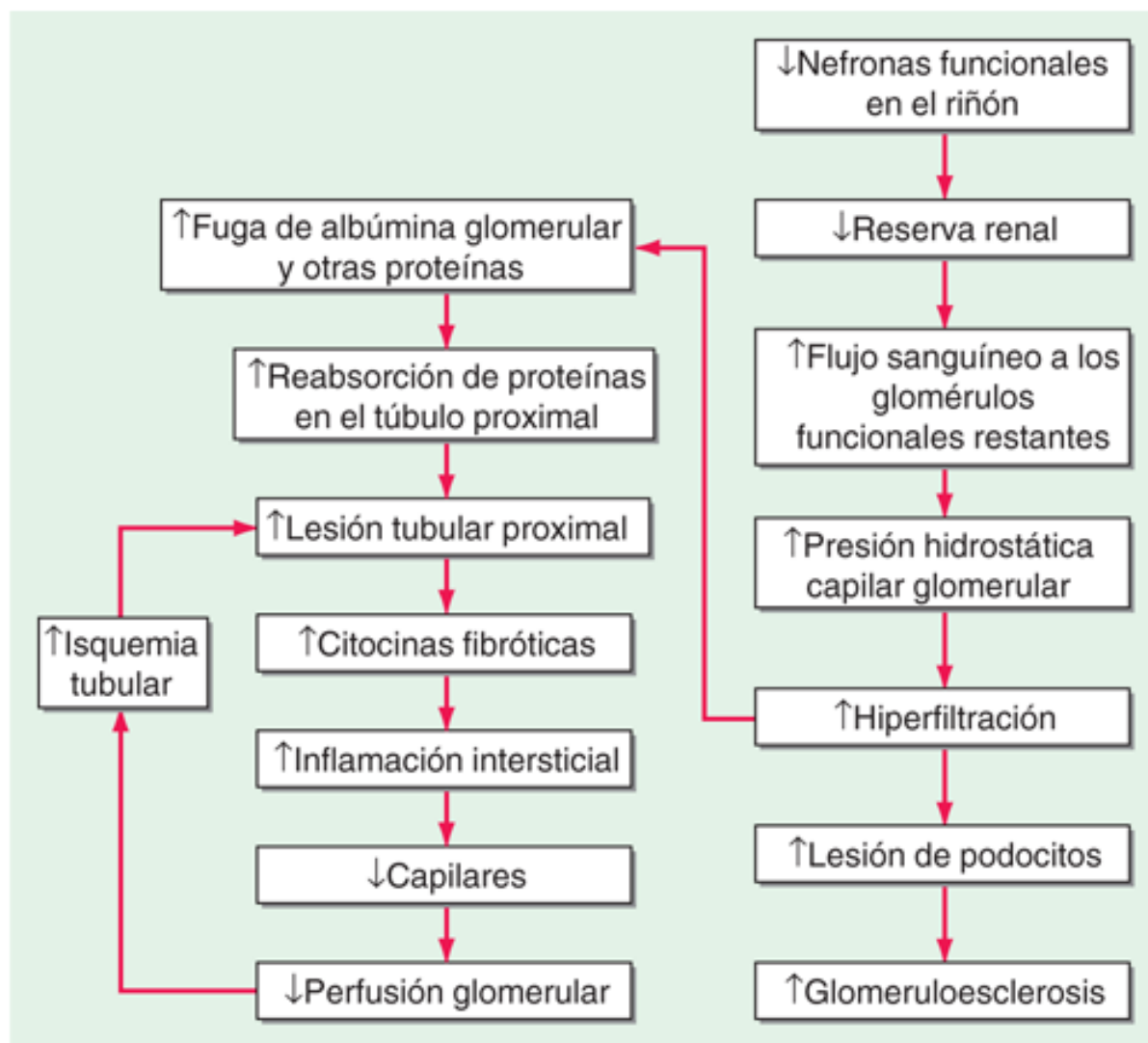
La fisiopatología de la insuficiencia renal se compone de dos amplios mecanismos, los cuales son mecanismos desencadenantes que son específicos de la causa principal, comprende los complejos inmunitarios y mediadores de inflamación esto sucede en algunos tipos de glomerulonefritis o cuando existe exposición a toxinas en algunas enfermedades tubulointersticiales. (Kasper,D, Fauci,A, Hauser, S, et al, 2016, cap. 335)

El segundo mecanismo se dispone de un grupo de mecanismos progresivos que conduce a la hiperfiltración e hipertrofia de las nefronas restantes viables, esto sucede como consecuencia de la frecuente disminución de la masa renal, independientemente de la causa fundamental. La respuesta que se da cuando ocurre la disminución del número de nefronas son mediadas por hormonas vasoactivas, citocinas y factores de crecimiento. (Kasper,D, Fauci,A, Hauser, S, et al, 2016, cap. 335)

Estas adaptaciones se llevan a cabo en un corto plazo donde se da la hipertrofia e hiperfiltración, pero se vuelven una adaptación anómala, ya que la presión y el flujo alto dentro de la nefrona conlleva a la distorsión de la estructura glomerular, disfunción de los podocitos (célula renal) y la alteración de la barrera filtrante que conduce a esclerosis y deterioro de las nefronas restantes. (Kasper,D, Fauci,A, Hauser, S, et al, 2016, cap. 335)

Los riñones cumplen una función vital, cambian la composición de la orina para mantener los electrolitos y el balance acidobásico, produce hormonas que mantienen la hemoglobina y el metabolismo mineral. Cuando ocurre una falla en el riñón, el resto de la masa funcional responde y por ende intenta mantener el medio interno, para esto las nefronas residuales manteniendo la homeostasis hasta que la tasa de filtración glomerular cae a niveles muy bajos el tejido funcional ya no es capaz de compensar, por lo que el flujo sanguíneo hacia el riñón aumenta provocando hipertrofia glomerular, esto ocurre debido al aumento de la presión glomerular. (Kasper,D, Fauci,A, Hauser, S, et al, 2016, cap. 335)

Ilustración 17. Mecanismos fisiopatológicos implicados en la respuesta adaptativa anómala a la reducción en el número de nefronas funcionales



Nota: (Kasper,D, Fauci,A, Hauser, S, et al, 2016, cap. 335)

Por lo descrito con anterioridad todo el funcionamiento normal del riñón se modifica, una de ellas es la funcionalidad del potasio, el cual en condiciones renales normales y anormales se reabsorbe en el túbulo proximal por lo que su excreción depende de la secreción en la parte distal de la nefrona, en la enfermedad renal crónica el manejo de este electrolito cambia para proteger al organismo de una hiperpotasemia letal. (Kasper,D, Fauci,A, Hauser, S, et al, 2016, cap. 335)

Cuando se da la elevación del potasio, se estimula la síntesis de aldosterona, lo que conduce a que la aldosterona aumente la densidad y la actividad de la $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa basolateral y el número

de conductos de Na^+ en la membrana apical del túbulo colector, en la insuficiencia renal crónica la excreción de potasio va a depender de la carga dietética que tenga el paciente. (Kasper,D, Fauci,A, Hauser, S, et al, 2016, cap. 335)

En cuanto al sodio cuando la función renal disminuye, también desciende la capacidad del riñón para excretar el sodio, lo que produce una sobrecarga de líquido (edema, hinchazón) en los pacientes con enfermedad avanzada. Cuando la ingestión de sodio es elevada y hay función renal normal, hay un proceso de retroalimentación negativa por el suministro de distal aumentado que reduce la filtración glomerular por tanto la filtración del sodio. (Kasper,D, Fauci,A, Hauser, S, et al, 2016, cap. 335)

En la enfermedad renal crónica la tasa de filtración glomerular (TFG) se convierte en proceso de retroalimentación positiva por el cual el aumento en el suministro distal induce un aumento en la filtración para cubrir la necesidad de excretar una mayor cantidad de sodio por parte de la nefrona. Cuando se da esta conversión de un proceso de retroalimentación negativa a uno de retroalimentación positiva, puede ser como resultado de la conversión en la arteriola aferente del glomérulo a una retroalimentación vasodilatadora dominada por el óxido nítrico. (Kasper,D, Fauci,A, Hauser, S, et al, 2016, cap. 335)

Tasa de filtración glomerular

La (TFG) es un índice necesario para el diagnóstico, seguimiento de pacientes con deterioro de la funcionalidad renal, permite el ajuste de dosis en fármacos nefrotóxicos o el aquellos donde la eliminación ocurre por vía renal, y por último brinda información acerca del estadio de la enfermedad renal. Este parámetro al momento de calcularlo con fórmulas matemáticas establecidas varía según el peso y la altura por ello se planteó que la misma debería ajustarse al tamaño corporal por ende desde el año 1928 se procedió a dividirlo por la superficie corporal y se ajusta a $1,73 \text{ m}^2$. (Pérez.L,Lavorato.C,Negrino.A, 2016, p.34)

Existen dos formas para determinar la TFG, la TFG relativa se diferencia de la TFG absoluta porque esta no se encuentra corregida la superficie, en la TFG relativa, con el despeje de creatinina ajustado con la superficie corporal del paciente y expresado frente a la superficie de una persona de tamaño medio usando la expresión $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$, permite comparar resultados entre individuos de diferente tamaño. La mayor parte de los adultos tiene una superficie corporal que

acerca a 1,70 (1,6-1,9) m² y en ellos la corrección a 1,73 puede dar diferencias no mayores al 5% respecto al despeje no ajustado, pero en los sujetos obesos o muy delgados la corrección a superficie media es de bastante mayor significado. (Pérez.L,Lavorato.C,Negrino.A, 2016, p.34)

Es importante conocer el método utilizado por los médicos especialistas para determinar la tasa de filtración glomerular, la cual el filtrado glomerular está casi por completo libre de proteínas y contiene sobre todo iones inorgánicos y solutos orgánicos de peso molecular bajo casi en las mismas concentraciones que en el plasma. El índice de filtrado glomerular (IFG) se obtiene aplicando la siguiente fórmula matemática enfermedad renal. (Pérez.L,Lavorato.C,Negrino.A, 2016, p.35)

Estimación de la TFG (ml/min/1,73 m²) relativa x superficie del paciente / 1,73

Clearance de Creatinina (ml/min) absoluto = Clear. de Creatinina relativo (ml/min/1,73 m²) x superficie del paciente / 1,73

El filtrado glomerular es medido a través del aclaramiento de una sustancia, la cual corresponde al volumen de plasma que esa totalmente eliminada por el riñón por unidad de tiempo, existen diferentes sustancias exógenas y endógenas que han sido utilizadas para conocer el filtrado glomerular a partir de su aclaramiento renal o plasmático la sustancia endógena más utilizada es la creatinina, este valor puede variar en relación con la edad, el sexo, y la masa corporal. (Rincón.P. 2010, p.1)

La concentración sérica de creatinina se utiliza habitualmente para evaluar la funcionalidad renal del paciente, la creatinina plasmática es el producto del metabolismo de la creatinina y fosfocreatina de origen muscular, la relación existente entre la concentración sérica de creatinina y el filtrado glomerular no es lineal, sino que es hiperbólica por lo que descensos del FG de al menos 50% para que la concentración de creatinina se eleve por encima del intervalo de referencia. (Rincón.P. 2010, p.1)

Existen diversas limitaciones para determinar la creatinina sérica entre ellas la variabilidad preanalítica: que corresponde a la masa muscular, dieta, edad, sexo y raza, es difícil de interpretar para IMC superior a 35, insuficiencia renal aguda y síndrome nefrótico. En la interpretación de la creatinina sérica (Cr) se debe valorar la edad, sexo y el tamaño corporal. El ejemplo característico son los ancianos con masa muscular disminuida que con Cr normal o mínimamente elevada pueden presentar una IRC importante. (Rincón.P. 2010, p.1)

Al aclaramiento de creatinina es el método mayoritariamente empleado como medida de FG se calcula a partir de la concentración sérica de creatinina y de su excreción en orina de 24 horas: (Rincón.P. 2010, p.1)

$$\text{CrCl (mL/min)} = \text{UCr (mg/dl)} \times \text{V (ml/min)} / \text{PCr (mg/dl)}$$

Para calcular la depuración de creatinina = $U \times V / P$ (Treviño.A,2010, p.466)

Donde:

U = creatinina en orina (mg/dL).

P = creatinina en plasma (mg/dL).

V = volumen urinario (mL/minuto), que se obtiene

de dividir el volumen urinario colectado entre

1440 (no olvidar que los riñones en condiciones normales producen 1 mL de orina por minuto y el día completo tiene 1440 minutos) p.466

El error de predecir el FG a partir de ecuaciones que incluyen la creatinina plasmática es menor que el error que se produce al medir el aclaramiento de creatinina, (Rincón.P. 2010, p.4)

Las fórmulas más utilizadas para realizar la estimación de la tasa de filtración glomerular son las de Cockcroft-Gault y el del MDRD (Modificación of Diet in Renal Disease). La ecuación de Cockcroft-Gault fue publicada en 1976 y ha sido habitualmente utilizada en el ajuste de dosis de fármacos, se desarrolló para valorar el aclaramiento de creatinina a partir de una población de 236 individuos adultos, con un valor medio de aclaramiento de creatinina de 72,7 mL/min. (Rincón.P. 2010, p.5)

En caso de ser hombre utiliza la siguiente fórmula Cockcroft-Gault (Rincón.P. 2010, p.6)

$$\text{Aclaramiento de creatinina estimado} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso(kg)}}{72 \times (\text{creatinina})}$$

Si es mujer es la misma fórmula anterior solamente que se multiplica por 0,85

$$\text{Aclaramiento de creatinina estimado} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso(kg)}}{72 \times (\text{creatinina})} \times (0,85)$$

La segunda ecuación más utilizada es la MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). El objetivo de la creación de esta ecuación era encontrar una ecuación que mejorará la exactitud de la fórmula de Cockcroft-Gault y que fuera una estimación del FG y no del aclaramiento de creatinina. Esta se desarrolló a partir de una población de 1070 individuos adultos con ERC, se usó como medida del FG el aclaramiento con ^{125}I -Iotalamato que presentó un valor medio de 40 mL/min/1.73

m². Las ecuaciones de MDRD normalizan el filtrado glomerular a una superficie corporal de 1,73 m², por lo que no se necesita el peso magro y es sencilla de automatizar para que la calcule P15

Se mostrarán a continuación las ecuaciones de MDRD existentes (Rincón.P. 2010, p.7)

MDRD-4 (métodos no trazables) (Rincón.P. 2010, p.7)

FG estimado=186 x (creatinina/88,4)^{-1,154} x (edad)^{-0,203} x (0.742 si es mujer) x (1,210 si es raza negra)

MDRD-4 IDMS (métodos trazables) (Rincón.P. 2010, p.7)

FG estimado=175 x (creatinina/88,4)^{-1,154} x (edad)^{-0,203} x (0.742 si es mujer) x (1,210 si es raza negra)

En la homeostasis ácido básica cuando disminuye la funcionalidad de la masa renal se produce una respuesta adaptativa para aumentar la excreción de hidronio (H⁺) por parte de las nefronas funcionales sobrantes. Esto se realiza mediante el incremento de la formación de amonio (NH₃) y de la secreción de iones H⁺ por parte de las nefronas, este se encuentra mediado por el sistema renina-angiotensina y por la endotelina 1. El NH₃ se produce por desaminación de la glutamina en el túbulo proximal. (Kasper,D, Fauci,A, Hauser, S, et al, 2016, cap. 335)

El NH₃ se convierte en amoniaco (NH₄⁺) en el túbulo colector, el cual es el encargado de amortiguar el H⁺ secretado. Sin embargo, se mantiene que estos intentos por aumentar la secreción de H⁺ pueden ser fenómenos adaptativos anómalos, ya que contribuyen a la inflamación y fibrosis renales, y por tanto facilitan la progresión de la ERC. (Kasper,D, Fauci,A, Hauser, S, et al, 2016, cap. 335) En cuanto al metabolismo mineral en la ERC se reduce la capacidad de los riñones para excretar fosfato y producir 1,25-dihidroxitamina D₃ [1,25(OH)₂D₃] (calcitriol). Por ende, causa un aumento en el fosfato sérico y un descenso del calcio sérico. Como respuesta, el cuerpo se adapta mediante el aumento en la síntesis de hormona paratiroidea (PTH) y del factor de crecimiento de los fibroblastos-23 (FGF-23) en un intento por aumentar la fosfaturia (eliminación de fósforo por medio de la orina). (Kasper,D, Fauci,A, Hauser, S, et al, 2016, cap. 335)

Las cifras elevadas de PTH actúan en el hueso, lo que conduce al aumento de la resorción ósea (proceso en donde los osteoclastos eliminan tejido óseo liberando minerales) y en los osteocitos, en los que incrementan la expresión de FGF-23. (Kasper,D, Fauci,A, Hauser, S, et al, 2016, cap. 335)

Las altas concentraciones de PTH intensifican la expresión de FGF-23 mediante la activación de la proteína cinasa A y la señalización en las células semejantes a osteoblastos. Existen otros factores que aumentan la producción ósea de FGF-23 en la ERC, entre las que se encuentran la acidosis sistémica, la alteración del metabolismo de la hidroxapatita, cambios en la matriz ósea y liberación de FGF de bajo peso molecular. (Kasper,D, Fauci,A, Hauser, S, et al, 2016, cap. 335)

La producción de PTH y FGF-23 al principio es un intento adaptativo del organismo para mantener la concentración de fosfato corporal mediante el incremento de su excreción renal, se convierten en adaptadores anormales por los efectos que generan en el sistema cardiovascular y el hueso, conforme se va deteriorando la función renal. (Kasper,D, Fauci,A, Hauser, S, et al, 2016, cap. 335)

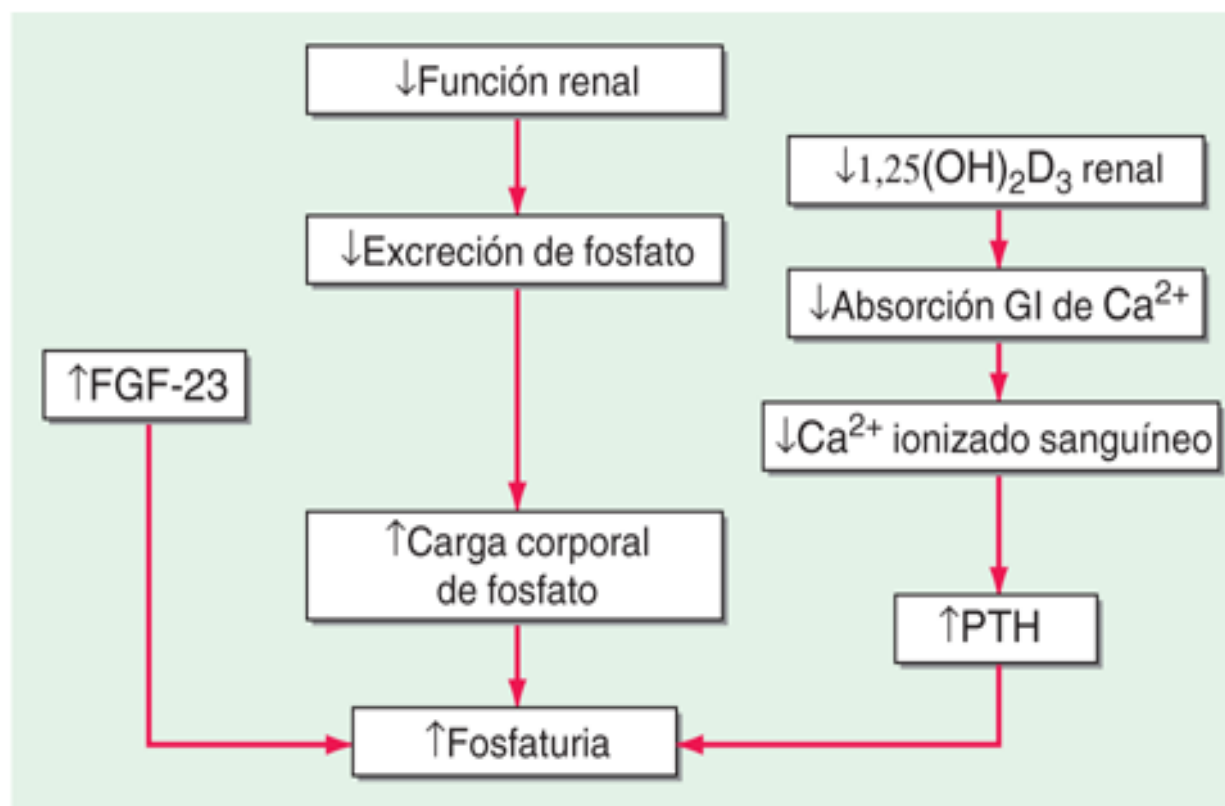
La PTH y el FGF-23 disminuyen la capacidad renal para reabsorber el fosfato, esto ocurre porque reducen la cantidad de cotransportadores de sodio-fosfato NaPi 2a y NaPi 2c en las membranas apical y basolateral del túbulo renal. El FGF-23 disminuye la capacidad del riñón para generar $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, en la glándula paratiroidea, el receptor para FGF-23, el complejo del factor 1 de crecimiento de fibroblastos-cloto, está disminuido con la pérdida de la acción normal de FGF-23 para reducir la producción de PTH. La PTH y FGF-23 se ha visto implicada en la enfermedad cardiovascular la cual es una enfermedad característica en los pacientes con ERC. En la ERC existe una menor expresión de cloto en los riñones y las glándulas paratiroides. (Kasper.D, Fauci.A, Hauser.S, et al, 2016, cap. 335)

La deficiencia de Cloto produce una contribución a las calcificaciones del tejido blando en la ERC. Las FGF-23 se han visto relacionadas con provocar una mayor mortalidad en la enfermedad, incluso existen informes de que tiene cierta funcionalidad en el desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda., la PTH afecta de manera directa las células miocárdicas en un estudio realizado en ratas, donde se observó que produce un aumento de la entrada de calcio a las células y por consiguiente contribuye a la muerte de las mismas. (Kasper.D, Fauci.A, Hauser.S, et al, 2016, cap. 335)

Se han descubierto 2 proteínas en los últimos 15 años que han demostrado efectos relevantes en la regulación del fosfato plasmático, en menor grado con el calcio plasmático, llamadas Klotho y FGF-23. Estas moléculas actúan en forma conjunta logrando un efecto hipofosfatémico. Klotho es un gen que se expresa en el riñón a nivel de las células del túbulo distal, aunque también se pueden

encontrar en otros sitios como la hipófisis, glándula paratiroidea, músculo esquelético, entre otros, disminuyen la expresión renal de Klotho se ha observado que está disminuido en pacientes con insuficiencia renal crónica. (Toro.L,2010, p.26)

Ilustración 18. Adaptación del cuerpo por mantener las reservas y concentraciones séricas de calcio y fosfato. 1,25(OH)₂D₃, 1,25-dihidroxivitamina D₃, FGF-23, PTH, hormona paratiroidea.



Nota: (Kasper,D, Fauci,A, Hauser, S, et al, 2016, cap. 335)

El síndrome urémico es el deterioro funcional de múltiples sistemas orgánicos secundario a la falla renal, su fisiopatología se debe a la acumulación de productos del metabolismo de proteínas y alteraciones que se presentan por la pérdida de la función renal. Se han identificado sustancias tóxicas como la homocisteína, las guanidinas y la β_2 microglobulina, además de una serie de alteraciones metabólicas y endocrinas. (Estrada, López, et al, 2004, p.4)

Un riñón con una tasa de filtración glomerular normal filtra una gran cantidad de sodio, el cual es reabsorbido en su mayoría, excretándose en orina menos del 1% de la fracción filtrada, conforme disminuye la función renal, se presentan alteraciones del balance hidroelectrolítico produciendo retención de sal, disminución de la capacidad de concentrar la orina y posteriormente se ve afectada

la capacidad de excretar agua en orina, disminuyendo el volumen urinario diario y reteniéndose agua, lo que lleva a edema manifestado por aumento de peso e incluso insuficiencia cardiaca y edema pulmonar. (Estrada, López, et al, 2004, p.5)

La hipertensión arterial es la complicación más común de la ERC en presencia de uremia, siendo el aumento del volumen corporal su causa principal, por sí misma, la hipertensión causa más daño renal por lo que un alto porcentaje de pacientes con IRC desarrollan hipertrofia del ventrículo izquierdo y cardiomiopatía dilatada. (Estrada, López, et al, 2004, p.5)

La disminución en la síntesis de eritropoyetina ocasiona anemia, que por lo general se observa cuando la TFG disminuye a menos de $30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, la anemia conlleva un aumento del gasto cardiaco, hipertrofia y dilatación de las cavidades cardiacas, angina, insuficiencia cardiaca, disminución de la concentración y agilidad mental, alteración del ciclo menstrual y del estado inmunológico. (Estrada, López, et al, 2004, p.6)

Los pacientes con ERC cursan con síntomas a nivel del sistema nervioso central causados por la uremia como dificultad para concentrarse, somnolencia e insomnio, posteriormente se presentan cambios de comportamiento, pérdida de la memoria y errores de juicio, que pueden asociarse con irritabilidad neuromuscular como hipo, calambres y fasciculaciones. (Estrada, López, et al, 2004, p.6)

En la nefropatía diabética, se altera severamente los mecanismos de secreción de potasio por parte de la nefrona, permitiendo el desarrollo de hiperkalemia, se debe mantener un balance adecuado de potasio ya que su efecto en la función cardiaca puede ocasionar arritmias y resultar en un paro cardiaco. Generalmente no se observa hiperkalemia clínicamente significativa hasta que la TFG cae por debajo de $10\text{ ml}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ o el paciente recibe una carga adicional de potasio. (Estrada, López, et al, 2004, p.6)

En etapas tempranas con frecuencia los pacientes están asintomáticos y puede no detectarse la enfermedad hasta que el daño renal es muy severo, el daño renal puede diagnosticarse directamente al observar alteraciones histológicas en la biopsia renal, o bien indirectamente por albuminuria o proteinuria, alteraciones del sedimento urinario o alteraciones en las pruebas de imagen pero debido a que la TFG disminuye con la edad, la prevalencia de la enfermedad renal crónica aumenta con la ella y se estima que aproximadamente el 17% de las personas mayores de 60 años tienen una TFG menor a $60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. (Estrada, López, et al, 2004, p.8)

Estadios de la ERC

La ERC se divide en cinco estadios según los niveles en la TFG y la evidencia de daño renal, el estadio I se caracteriza por la presencia de daño renal con TFG normal o aumentada, es decir mayor o igual a 90ml/min/1.73m². Por lo general la enfermedad es asintomática. (Estrada, López, et al, 2004, p.8)

La insuficiencia renal se ha clasificado en estadios, los cuales según el estadio en el que se encuentre el paciente, el médico especialista, es este caso el nefrólogo será quien determine cuál es el tratamiento más indicado para el individuo. Esta clasificación se realiza dependiendo del filtrado glomerular que presente en paciente.

Ilustración 19. Clasificación de estadios

Estadio	Descripción	FGR
I	Daño renal con FGR normal	>90 ml/min
II	Leve	60-89 ml/min
III	Moderado	30-59 ml/min
IV	Severo	15-29 ml/min
V	Fallo Renal (diálisis)	<15 ml/min

Nota: (Pérez, Llamas, Legido, 2005, p.3)

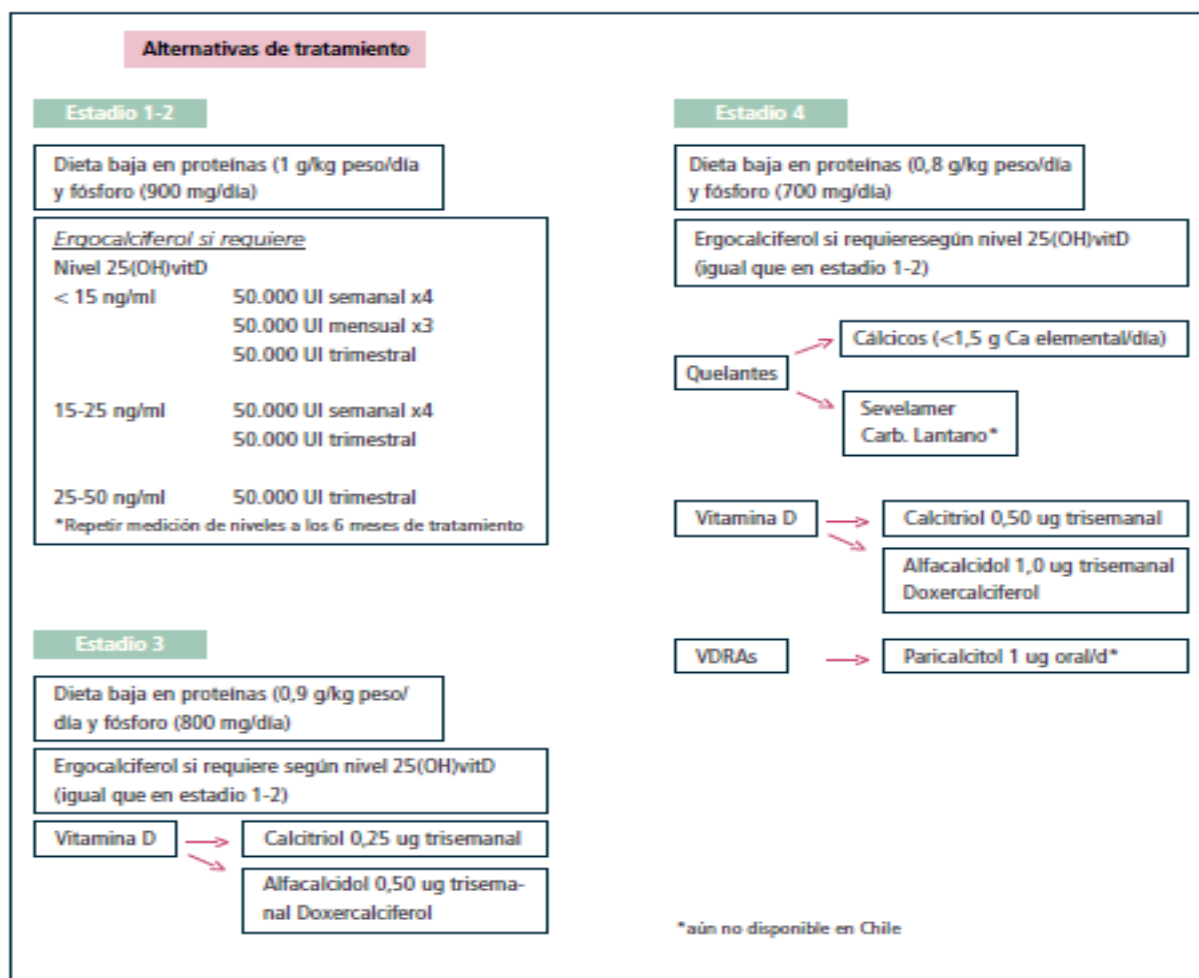
Ilustración 20. Manejo de los estadios de la ERC según las guías K/DOQI

Estadio	Descripción	TFG ml/min/1,73 m ²	Intervención
0	Riesgo aumentado de ERC	Mayor de 60 con factores de riesgo	Tamizaje periódico (una vez al año) de la enfermedad renal crónica y manejo adecuado de cada situación de riesgo para prevención de la enfermedad renal.
1	Daño renal presente con tasa de filtración glomerular normal	Mayor o igual a 90	Diagnóstico y tratamiento adecuado a cada causa; tratamiento de las condiciones comórbidas; tratamiento para frenar la progresión de la enfermedad renal y prevención cardiovascular. Se debe informar sobre la coexistencia de factores comunes para el desarrollo de enfermedad cardíaca y renal, como hipertensión arterial, proteinuria, anemia, alteraciones metabólicas y dislipidemia, que pueden contribuir a la progresión de ambas enfermedades.
2	Daño renal presente con filtración glomerular ligeramente disminuida	60-89	Igual que el anterior y estimación de la progresión de la enfermedad renal.
3	Filtración glomerular moderadamente disminuida	30-59	Igual que el anterior y evaluación y tratamiento de las complicaciones de la ERC, así como prevención cardiovascular.
4	Filtración glomerular gravemente disminuida	15-29	Igual que el anterior y preparación, si procede, del tratamiento renal sustitutivo.
5	Fallo renal	Menor de 15 o diálisis	Tratamiento renal sustitutivo, si procede, y prevención cardiovascular.

Nota: (Caja Costarricense del Seguro Social, 2017)

Por lo tanto, cuando se detecta a una persona con enfermedad renal crónica, se divide en estadios, en donde las etapas 1,2 y 3a corresponde a cuando se da la aparición de los síntomas o únicamente donde aparecen síntomas muy inespecíficos lo cual en ocasiones dificulta la detección de la ERC. Sin embargo, es necesario brindar el tratamiento adecuado durante los estadios iniciales lo que puede ayudar a prevenir o a disminuir el progreso de la enfermedad. Debido a ello es importante conocer en cuál estadio se encuentra, los síntomas propios correspondientes a cada fase y que procede en cada una de las fases. (NephroCare, 2019, p.1)

Ilustración 21. Alternativas de tratamiento según el estadio



Nota: (Jara, 2010, p. 537)

Los pacientes que se encuentran en los estadios del 3- 5, esto deben ser referidos al nefrólogo, los que se encuentra en estadio 3 tienen una importante comorbilidad y es donde se sospecha el inicio de la lesión renal aguda, en los estadios 4 y 5 empieza a darse la hipertensión arterial acelerada, hiperkalemia moderada, y es donde se da la evidencia del daño renal. (Caja Costarricense del Seguro Social, 2017)

Ilustración 22. Referencia al nefrólogo

Criterios de referencia al nefrólogo de pacientes con enfermedad renal crónica

ERC de cualquier estado con sedimentos urinarios activos (hematuria glomerular) o manifestaciones sistémicas.

Aumento del nivel de creatinina mayor de 1 mg/dl en menos de un mes.

Anormalidades estructurales, como riñón en herradura o enfermedad renal poliquística del adulto.

No se deben referir paciente con quistes simples no asociados a enfermedad renal poliquística del adulto.

Síndrome nefrótico o evidencia de daño renal en un paciente con enfermedad sistémica.

Nota: (Caja Costarricense del Seguro Social, 2017)

Es debido a esta clasificación que se puede determinar si el paciente requiere de tratamientos alternativos como lo son la diálisis el cual consiste en un tratamiento que sustituye la función del riñón al eliminar las sustancias tóxicas del organismo. Existe en tratamiento de diálisis precoz el cual se lleva a cabo en una fase avanzada pero el paciente no ha alcanzado la fase terminal, por lo tanto, en esta fase hay ausencia de los síntomas urémicos. (Fontán et al, 2011, p. 13)

La prevalencia creciente de pacientes de alto riesgo en consultas de ERC hace el control cotidiano de algunas complicaciones de la ERC avanzada (como la hipervolemia) más fácil. La disponibilidad de técnicas de diálisis cada vez es más eficiente e incluso algunos de estos tratamientos permiten que el paciente lo traslade su hogar para un mejor apego a este y de esta forma no tienen que pasar largos periodos de tiempo en los centros hospitalarios. (Fontán et al, 2011, p. 13)

Los estadios de la enfermedad renal se dividen en varias fases la, cual dependiendo en la fase que se encuentre el paciente así será el tratamiento asignado por parte del nefrólogo, los estadios son

en 1, 2, 3a y 3b, 4 y 5. En el estado inicial lo importante es tratar de disminuir la progresión de la ERC y de esta manera reducir los riesgos y consecuencias que se asocian a ello. (NephroCare, 2019, p.2)

El estadio número 1 corresponde a la etapa inicial de la enfermedad en la cual se encuentra que la filtración glomerular (FG) indica un nivel normal o es superior a 90 ml/min. Esta fase es la forma más leve de la enfermedad por lo tanto es una etapa que puede pasar desapercibida, debido a que las personas no presentan ningún signo o síntoma indicativo sobre la falla renal. (NephroCare, 2019, p.2)

En el estadio 2 ya empiezan a mostrarse un poco más la sintomatología del daño renal, en donde el indicativo es cuando se observa una disminución en el filtrado glomerular mostrando niveles entre 60 y 89 ml/min. Usualmente en esta etapa el paciente no presenta síntomas y el diagnóstico que se realiza es preventivo para evitar la progresión a la ERC. (NephroCare, 2019, p.2)

En cuanto al estadio 3 este se divide en dos fases las cuales corresponden al 3a y al 3b, la fase 3a ocurre cuando la filtración glomerular se reduce a niveles entre 45 y los 59 ml/min incluso en esta etapa muchos de los pacientes no experimentan síntomas que evidencien daño renal. El estadio 3b forma parte de la fase renal terminal y se observa una filtración glomerular entre 44 y 30 ml/min. (NephroCare, 2019, p.2)

En la fase 3b cuando disminuye la función empieza a darse la acumulación de sustancias tóxicas en el torrente sanguíneo los cuales son los causantes del síndrome urémico, además se manifiestan síntomas y complicaciones típicas en esta fase como lo son la hipertensión, anemia, alteraciones en el metabolismo óseo. También se da la aparición de fatiga, esta se encuentra relacionada con la anemia, edema por la retención de líquido corporal, dificultad para conciliar el sueño a causa del prurito (picazón) y de los calambres musculares, además se dan cambios en la frecuencia urinaria presentando espuma en la orina el cual es un indicativo de proteinuria y en ocasiones presenta coloración oscura el cual indica hematuria. (Estrada, López, et al, 2004, p.9)

Es importante que en los estadios 1,2 y 3a de la enfermedad es necesario brindar un tratamiento conservador para así reducir el progreso hacia la ERC, para esto se inicia con un estilo de vida saludable, el cual incluye cambios especiales en la dieta, esta debe ser personalizada para cada paciente, pero lo principal es limitar la ingesta de proteínas para preservar la función renal, también debe restringir la ingesta de sodio porque causa que la persona ingiera más líquido por la unión del sodio al agua y este causa el edema, se reduce la ingesta de potasio, este se acumula con rapidez

en el organismo provocando arritmias cardíacas. Además, es necesario brindar medicación como eritropoyetina, hierro, vitamina D y quelantes de fosforo. (NephroCare, 2019, p.3)

En el estadio 4 hay indicios de daño renal avanzado, donde se muestra una reducción grade de la filtración glomerular indicando niveles entre los 15 y 30 ml/min, en esta fase los pacientes presentan un gran riesgo de que la enfermedad progrese a el estadio 5 y empiecen a presentarse complicaciones principalmente a nivel cardiovascular. (Estrada, López, et al, 2004, p.9)

En este estadio los pacientes empiezan a mostrar sintomatología como náuseas, sabor metálico, presentan aliento urémico, anorexia, dificultad para concentrarse, falta de apetito, alteraciones a nivel nervioso presentándose entumecimiento y hormigueo en las extremidades principalmente en los miembros inferiores. En el estadio 5 corresponde a la insuficiencia renal crónica terminal, se evidencia una filtración glomerular por debajo de 15ml/min por lo que requiere de tratamiento sustitutivo de inmediato. (Estrada, López, et al, 2004, p.9)

Ilustración 23. Clasificación de los estadios

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m ²)
----	Riesgo aumentado de ERC	≥ 60 con factores de riesgo*
1	Daño renal † con FG normal	≥ 90
2	Daño renal † con FG ligeramente disminuido	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal	< 15 ó diálisis

FG, filtrado glomerular.

* **Factores de riesgo de ERC:** edad avanzada, historia familiar de ERC, hipertensión arterial, diabetes, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, infecciones urinarias, litiasis, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de fármacos nefrotóxicos, razas afroamericana y otras minoritarias en Estados Unidos y bajo nivel educativo o social.

† **Daño renal:** alteraciones patológicas o marcadores de daño, fundamentalmente una proteinuria/albuminuria persistente (índice albúmina/creatinina > 30 mg/g aunque se han propuesto cortes sexo-específicos en > 17 mg/g en varones y 25 mg/g en mujeres); otros marcadores pueden ser las alteraciones en el sedimento urinario y alteraciones morfológicas en las pruebas de imagen.

Nota: (Soriano, 2004, p.27)

Ilustración 24. Plan de acción en los diferentes estadios de la ERC

Estadio	Descripción	Plan de actuación
-----	Situaciones de riesgo de enfermedad renal crónica (ver Tablas 4 y 11)	Despistaje periódico de enfermedad renal crónica y manejo adecuado de cada situación de riesgo para prevenir la enfermedad renal
1	Daño renal con FG \geq 90 ml/min/1,73 m ²	Diagnóstico y tratamiento adecuado a cada causa; tratamiento de las condiciones comórbidas; tratamiento para frenar la progresión de la enfermedad renal. Prevención cardiovascular
2	Daño renal con FG 60-89 ml/min/1,73 m ²	Igual que el anterior y estimación de la progresión de la enfermedad renal
3	FG 30-59 ml/min/1,73 m ²	Igual que el anterior y evaluación y tratamiento de las complicaciones de la enfermedad renal crónica. Prevención cardiovascular
4	FG 15-29 ml/min/1,73 m ²	Igual que el anterior y preparación, si procede, del tratamiento renal sustitutivo
5	FG < 15 ml/min/1,73 m ²	Tratamiento renal sustitutivo si procede y prevención cardiovascular

FG, filtrado glomerular.

Nota: (Soriano, 2004, p.27)

Es necesario distinguir los distintos estadios de la enfermedad renal crónica ya que así serán las pautas que se deberán seguir para brindarle el mejor tratamiento al paciente y de este modo evitar la progresión de la enfermedad. Además, se debe conocer si el paciente presenta factores de riesgo que aumenten la probabilidad de conducir a una falla renal. (Soriano, 2004, p.33)

A continuación, se brindará información acerca de los distintos factores de riesgo que pueden conducir a una persona a padecer de enfermedad renal crónica. Existen dos tipos de factores los cuales se clasifican dependiendo el riesgo que represente para el paciente, están los factores de riesgo

normales y los factores o situaciones que aumentan la probabilidad de llegar a sufrir de enfermedad renal crónica. (Soriano, 2004, p.33)

Ilustración 25. Factores de riesgo normales de la ERC

Factores de susceptibilidad	Factores que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica	<ul style="list-style-type: none"> - Edad > 60 años - Historia familiar de enfermedad renal - Masa renal disminuida - Bajo peso al nacer - Raza afroamericana - Diabetes* - Hipertensión arterial*
Factores iniciadores	Factores implicados en el inicio del daño renal	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades autoinmunes - Infecciones urinarias - Fármacos nefrotóxicos - Diabetes* - Hipertensión arterial*
Factores de progresión	Factores que determinan la progresión de la enfermedad renal	<ul style="list-style-type: none"> - Proteinuria persistente - HTA mal controlada* - Diabetes con mal control* - Tabaco* - Dislipemia* - Anemia - Enfermedad cardiovascular asociada - Diferir el envío al especialista de Nefrología

Nota: (Soriano, 2004, p.33)

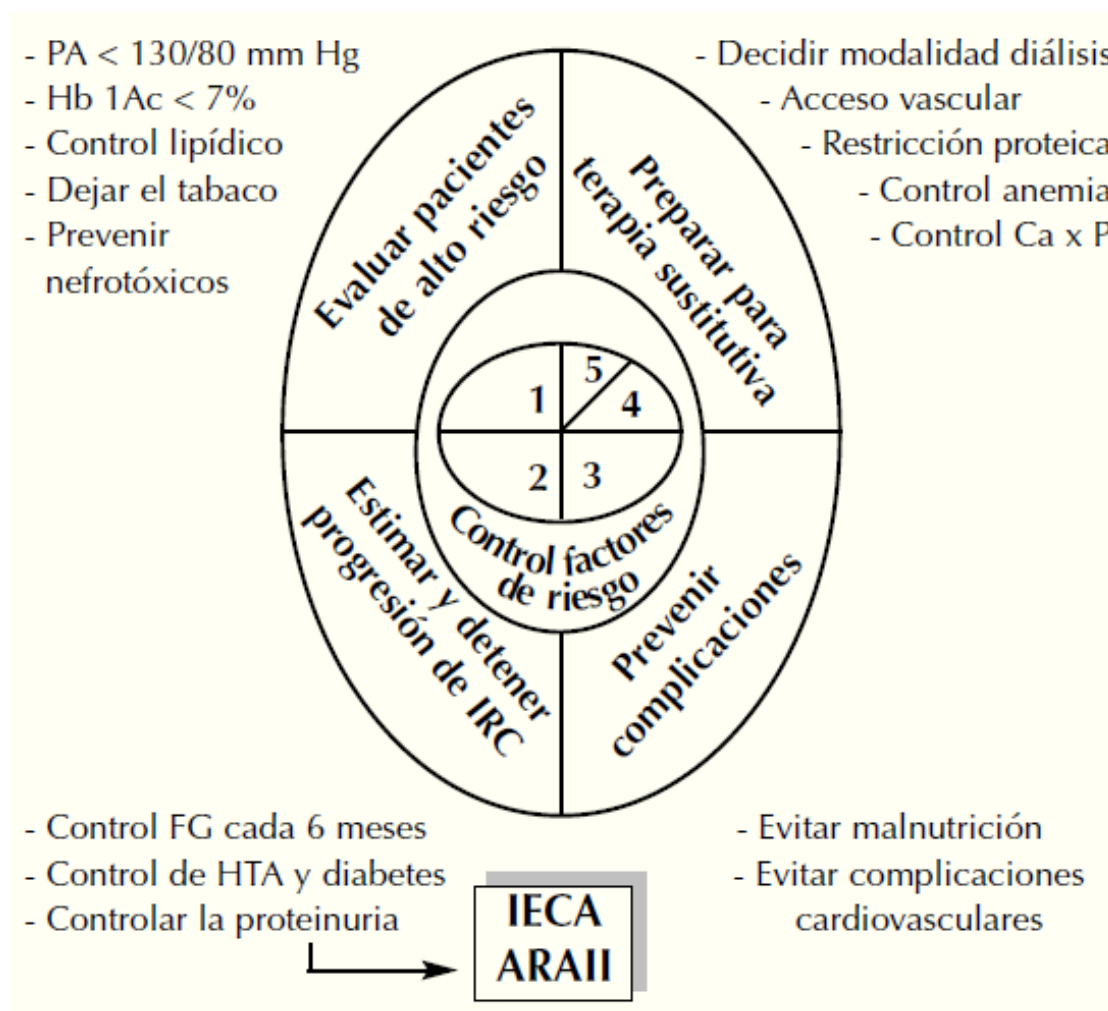
Ilustración 26. Factores de riesgo aumentado de ERC

- Edad \geq 60 años
- Hipertensión arterial
- Diabetes
- Otros factores de riesgo cardiovascular como obesidad, dislipemia y tabaquismo
- Enfermedad cardiovascular
- Antecedentes familiares de enfermedad renal crónica
- Trasplante renal
- Masa renal reducida
- FG o CCr estimados levemente disminuidos, entre 60 y 89 ml/min/1,73 m²
- Enfermedades autoinmunes
- Infecciones sistémicas
- Infecciones urinarias
- Litiasis urinarias
- Enfermedades obstructivas del tracto urinario
- Toxicidad por fármacos, sobre todo antiinflamatorios no esteroideos
- Bajo peso al nacer
- Nivel socioeconómico bajo
- Minorías raciales

CCr, aclaramiento de creatinina; FG, filtrado glomerular.

Nota: (Soriano, 2004, p.33)

Ilustración 27. Clasificación de los estadios de la ERC y estrategias para disminuir su progresión



Nota: (Soriano, 2004, p.33)

Para poder determinar si una persona está mostrando indicios de falla renal es necesario realizar exámenes clínicos en donde se da la identificación de los factores de riesgo y donde se evalúa la susceptibilidad, inicio y la progresión de la enfermedad, por ende, permite realizar intervenciones terapéuticas en las fases tempranas. En los pacientes que cuentan con factores de riesgo de evalúa la funcionalidad renal por lo menos una vez por año. (Instituto Mexicano del Seguro Social , 2008)

En la población que se encuentra en alto riesgo de sufrir ERC es importante la detección y modificación en medida de lo posible los factores de riesgo, para así poder disminuir la aparición de la enfermedad y de esta forma brindar el tratamiento adecuado y prevenir las complicaciones

que acarrea la enfermedad, la cual debe de evaluarse de manera personalizada con cada paciente y así retardar la progresión de la ERC. (Instituto Mexicano del Seguro Social , 2008)

Para brindar un diagnóstico más certero y de esta manera poder clasificar el estadio al cual pertenece, se realiza una evaluación de rutina en la cual se realiza la medición de la presión arterial, medida de los niveles de creatinina sérica y se realiza una estimación en el nivel de filtrado glomerular. Además, se realiza una evaluación la presencia de marcadores de daño renal (albuminuria, proteinuria, análisis del sedimento urinario, estudios de imagen e histopatológicos). (Instituto Mexicano del Seguro Social , 2008)

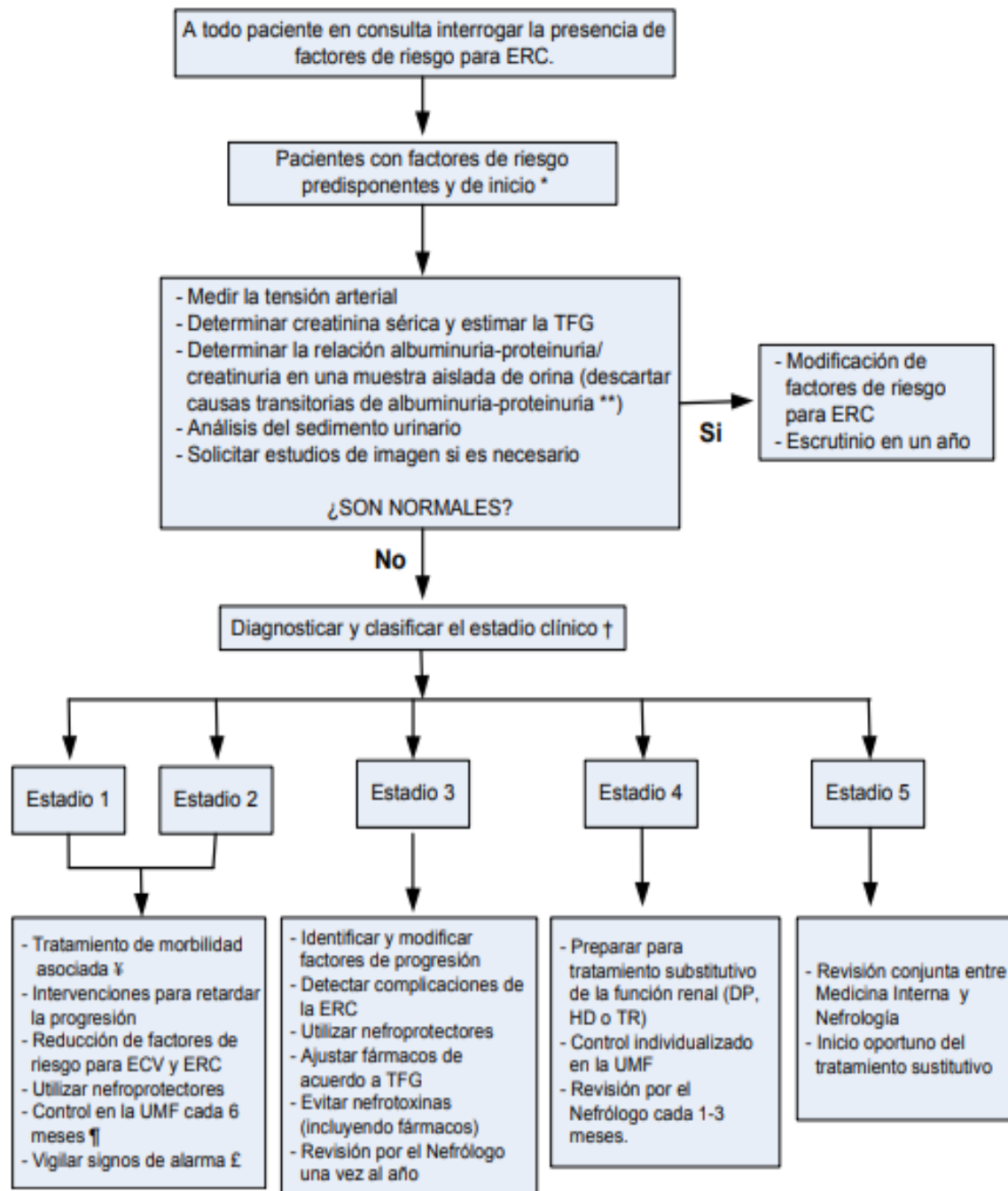
Cuando se haya la presencia de células, cilindros o en cristales en cantidades significativas en el sedimento urinario, estos pueden indicar enfermedad glomerular, intersticial o vascular renal aguda o crónica y requiere una evaluación cuidados por parte del especialista en nefrología o en medicina interna. (Instituto Mexicano del Seguro Social , 2008)

Ilustración 28. Clasificación de los estadios de la ERC y estrategias para disminuir su progresión

EN TODOS LOS PACIENTES:
<ul style="list-style-type: none"> • Medir la tensión arterial • Medir la creatinina sérica y estimar la TFG • Medir la presencia de marcadores de daño renal (albuminuria-proteinuria) • Análisis del sedimento urinario
EN PACIENTES SELECCIONADOS DEPENDIENDO DE LOS FACTORES DE RIESGO:
<ul style="list-style-type: none"> • Ultrasonido (ej. Síntomas de obstrucción, infección o cálculos, o historia familiar de riñones poliquísticos) • Electrolitos séricos (sodio, potasio, cloro y bicarbonato) • Concentración o dilución urinaria (osmolaridad) • Acidificación urinaria (ph).

Nota: (Instituto Mexicano del Seguro Social , 2008)

Ilustración 29. Esquema de diagnóstico y seguimiento de la ERC



Nota: (Instituto Mexicano del Seguro Social , 2008)

Ilustración 30. Prueba para evaluar la funcionalidad renal

	Qué mide	Cómo se realiza	Qué significan los resultados
Cociente albúmina/creatinina (CAC)	Mide el nivel de un tipo de proteína, llamada albúmina, en la orina	Prueba rápida en orina	30 mg/g o menos = normal Más de 30 mg/g = posible signo de enfermedad renal
Presión arterial	Presencia de hipertensión, una causa importante de enfermedad renal	En el consultorio del médico, con un manguito inflable, medidor de presión y estetoscopio	La hipertensión arterial puede indicar riesgo elevado de ERC y requiere pruebas de diagnóstico posteriores
Creatinina en suero	Niveles de creatinina, un producto de desecho del uso normal de los músculos	Análisis de sangre	Resultados de creatinina en suero mayores a 1.2 en las mujeres o mayores a 1.4 en los hombres = signo temprano de que los riñones no están funcionando bien
Nitrógeno ureico en sangre (NUS)	Niveles de nitrógeno ureico procedente de la descomposición de la proteína de los alimentos consumidos	Análisis de sangre	Niveles de NUS entre 7 y 19 = normal Los niveles de NUS de 20 o más pueden ser indicación de disminución de la función renal (o de deshidratación)

El médico puede indicar otros análisis, como biopsia, ecografía o tomografía computarizada de los riñones.

Nota: (Fresenius Kidney Care, 2016, p.1)

Ilustración 31. Criterios diagnósticos de la ERC

La ERC se define por la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante más de 3 meses

Criterios de ERC (cualquiera de los siguientes durante > 3 meses)	
Marcadores de daño renal	Albuminuria elevada
	Alteraciones en el sedimento urinario
	Alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular
	Alteraciones estructurales histológicas
	Alteraciones estructurales en pruebas de imagen
	Trasplante renal
FG disminuido	FG < 60 ml/min/1,73 m ²

Grado de recomendación: sin grado.

ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular.

Nota: (Gorostidi, M, et al, 2014, p.305)

Por lo mencionado anteriormente acerca de los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica, es necesario que un paciente se someta a tratamientos de remplazo renal cuando está en las fases 4 y 5, entre los cuales cabe mencionar la diálisis peritoneal (DP), hemodiálisis (HD) y por último el trasplante renal por parte un ser humano vivo o uno cadavérico. Pero para efectos del a investigación solo se abordará la información acerca de la DP y la HD. (Fresenius Kidney Care, 2016, p.2)

Se ha evidenciado que un gran número de pacientes con enfermedad renal crónica son referidos de manera tardía al nefrólogo, lo cual se asocia a un incremento de la mortalidad y la morbilidad. El tiempo estimado entre la relación donde se asiste al nefrólogo y la mortalidad es de dos años aproximadamente, se encontraron otros factores influyentes como la edad a la cual se hace la referencia. (Estrada, López, et al, 2004, p.13)

Los pacientes que son referidos al programa de diálisis, se vuelven más frágiles y dependientes de su familia necesitando apoyo por parte de ellos, se ha observado que los pacientes que ingresan a los programas de diálisis son personas mayores, los cuales tiene enfermedades de fondo asociadas como la diabetes tipo II, hipertensión arterial y arteriosclerosis. (Aguilera A, et al, 2016,p. 360)

Tipos de tratamiento en la ERC

Los pacientes en programa de diálisis, requieren de cuidados específicos, principalmente en la dieta, la medicación, la actividad física que el paciente pueda realizar, en la diálisis principalmente la diálisis peritoneal la cual se realiza a nivel domiciliario por lo que debe de contar con la asistencia. (Aguilera A, et al, 2016, p. 360)

La dialisis independientemente de cual se utilice, la funcionalidad se basa en eliminar los desechos generados por el organismo principalmente la sal y el agua en exceso para evitar que estos se acumulen en la sangre, además ayuda a mantener una concentración de ciertas sustancias químicas en la sangre y también contribuyen a regular la presión arterial. (National Kidney Foundation, 2014,p. 3)

Hemodiálisis

La hemodiálisis es el método más común para el tratamiento de la insuficiencia renal avanzada y permanente, desde la década de los sesenta, la HD se convirtió por primera vez en el tratamiento

más práctico para tratar la insuficiencia renal. Al pasar del tiempo los aparatos utilizados para la aplicación del tratamiento se han vuelto más compactos y simples, pero incluso así sigue siendo una terapia compleja. (National Institutes of Health, 2007,p, 2)

El funcionamiento de la hemodialisis es diferente al que se utiliza en la diálisis peritoneal, el aparato de hemodialisis contiene un filtro especial llamado un dializador o riñón artificial, es el encargado de limpiar la sangre. Para que la sangre pueda pasar por el dializador, el médico es el encargado de establecer un acceso o entrada a los vasos sanguíneos este se realiza por medio de una cirugía menor generalmente se utiliza el brazo pero la zona de acceso va a depender del paciente. (National Kidney Foundation, 2014,p, 4)

Existen tres tipos de ingreso diferentes los cuales son nombrados como una fístula, un injerto o un catéter, la que se utiliza como primera opción es la fístula, esta se realiza uniendo una arteria a una vena cercana debajo de la piel para poder crear un vaso sanguíneo de mayor tamaño. Este es el método preferido porque es el que presenta menos complicaciones y tarda más tiempo, seis meses antes de que empiece el tratamiento de diálisis el paciente deberá ser evaluado por el médico especialista y el cirujano vascular debido a que la fístula debe de hacerse varios meses antes de que se inicie el tratamiento para que cicatrice y este lista para el momento que se inicie el tratamiento. (National Kidney Foundation, 2014, p. 5)

Cuando la persona no cuenta con los vasos sanguíneos adecuados no se puede usar la fístula, por ende se utiliza un injerto, este proceso consiste en la unión de una arteria a una vena cercana con un tubo blando y pequeño hecho de un material sintético que se coloca debajo de la piel. Cuando el procedimiento haya cicatrizado se procede a la colocación de dos agujas una en el lado de la arteria y la otra en el lado del injerto, este procedimiento se realiza cada vez que se vaya a ser el tratamiento. Las agujas se conectan a tubos plásticos, el cual un tubo es el que lleva la sangre hacia el aparato dializador en donde se limpia y el otro tubo es el encargado de regresar la sangre limpia al cuerpo. (National Kidney Foundation, 2014,p.5)

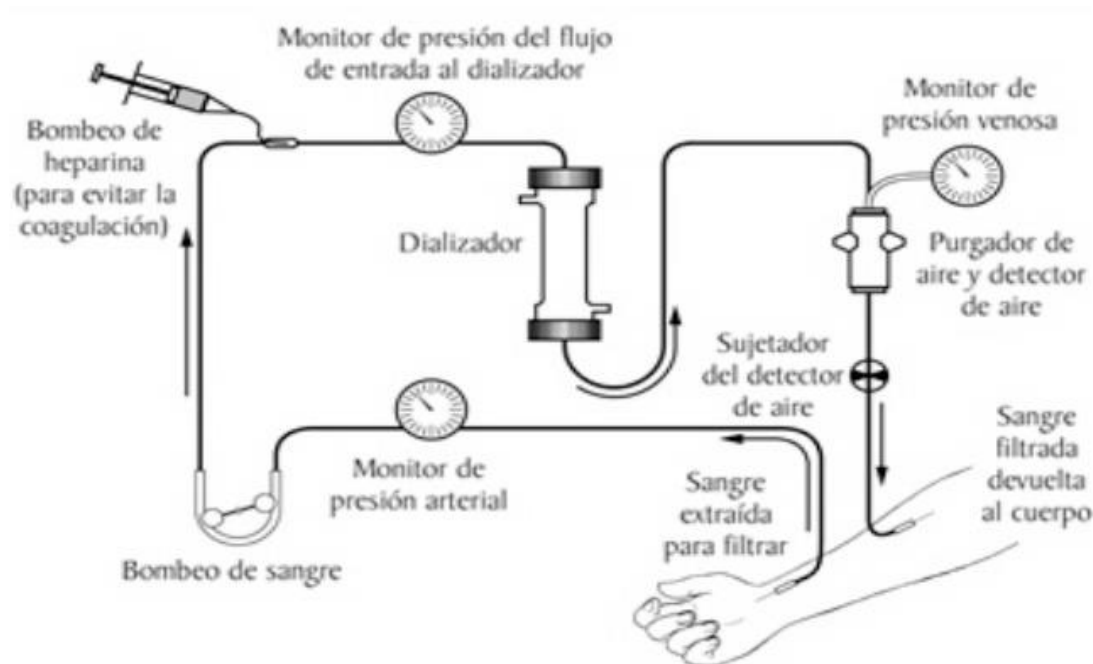
El último tipo de acceso es el catéter, el cual consiste en la inserción en una vena grande del cuello o del tórax, este método se realiza cuando la diálisis se requiere por un periodo corto de tiempo aunque también se pueden usar accesos permanentes cuando no es posible la colocación de una fístula o un injerto. El catéter se puede conectar de manera directa a los tubos de diálisis y por ende no se requiere la utilización de las agujas. (National Kidney Foundation, 2014,p. 5)

La hemodiálisis consiste en dializar la sangre pasando a través de una máquina que hace circular la sangre desde una arteria que tiene el paciente hacia el filtro de diálisis o dializador en donde las sustancias tóxicas acumuladas en la sangre se difunden en el líquido de diálisis, luego la sangre libre de toxinas vuelve al organismo a través de una vena canulada. (Pereira,J,et al, 2006,p. 8)

Ese procedimiento consiste en el paso de sangre por un filtro a través de una máquina, que sustituye la función del riñón, donde esta se limpia y elimina las toxinas. Aunque, esta técnica no supe algunas funciones importantes del riñón, como las endocrinas y metabólicas. La función que realiza es la excreción de solutos, eliminación del líquido retenido y regulación del equilibrio ácido base y electrolítico. (Pereira,J,et al, 2006, p.8)

La HD es un proceso lento que se realiza conectando al paciente a una máquina durante aproximadamente 4 horas, de dos o cuatro veces por semana dependiendo de la indicación médica. Además, el tratamiento implica efectuar un cambio en el estilo de vida, se requiere ingerir a diario una gran cantidad de medicamentos y seguir una dieta restringida en líquidos y alimentos. (Pereira,J,et al, 2006,p.8)

Ilustración 32.Funcionamiento de la HD

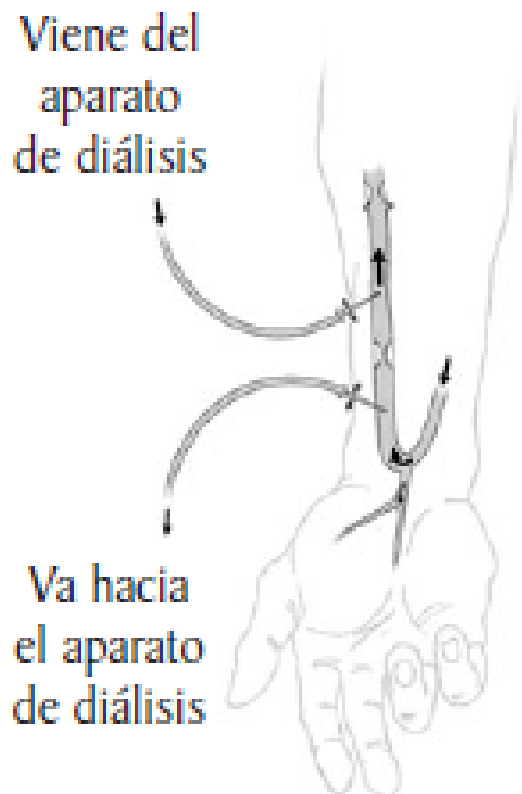


Nota: (National Institutes of Health, 2007, p. 3)

El funcionamiento del aparato permite que la sangre fluya, unas onzas por cada vez, a través de un filtro especial que elimina los desechos y los líquidos innecesarios del organismo. (una

onza equivale a aproximadamente 30 mL.) La sangre que es filtrada se devuelve luego a su cuerpo limpia, la eliminación de los desechos como la sal y los líquidos innecesarios ayuda a controlar la presión arterial, mantener el equilibrio de sustancias químicas en el cuerpo, como el potasio y el sodio. (National Institutes of Health, 2007, p.3)

Ilustración 33.Fístula arteriovenosa



Nota: (National Institutes of Health, 2007,p.4)

Uno de los ajustes más importantes que el paciente debe realizar cuando comienza el tratamiento de hemodiálisis es seguir un horario estricto. La mayoría de los pacientes van al hospital a un centro de diálisis durante tres veces a la semana durante 3 a 5 horas o más en cada visita. El horario brindado se ajusta dependiendo de la disponibilidad que presente el paciente. (National Institutes of Health, 2007,p.5)

Ilustración 34. Acceso por injerto

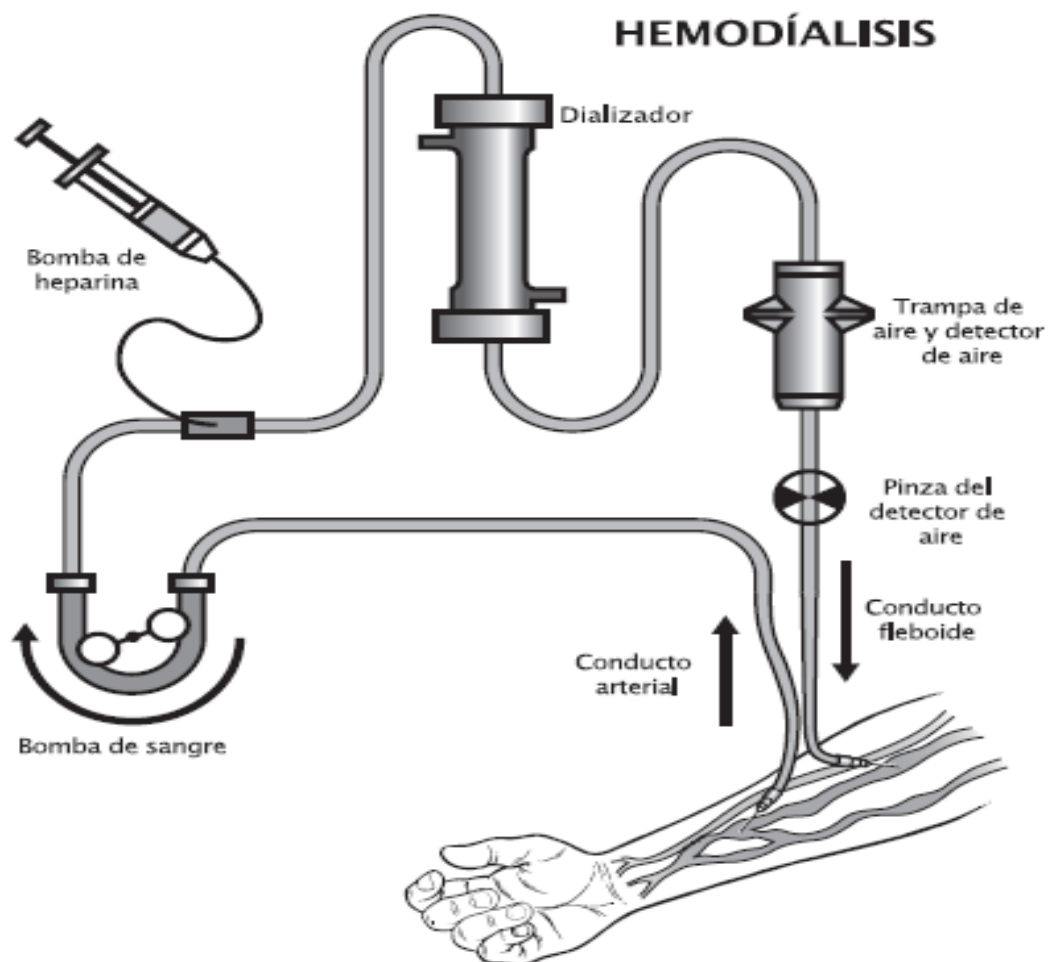


Nota: (National Institutes of Health, 2007,p.5)

El equipo utilizado para realizar la diálisis se compone de varias partes, una de ellas es el dializador o filtro el cual se compone de dos partes una para el paso de la sangre u otra para el líquido de lavado llamado dializado, una membrana delgada es la que separa las dos partes. Las células sanguíneas, proteínas, y otros elementos importantes permanecen en la sangre debido a que son muy grandes para poder pasar a través de la membrana. (National Kidney Foundation, 2014,p.4)

Cuando los productos de desecho son de menor tamaño como la urea, la creatinina, el líquido en exceso, estos si pueden pasar a través de membrana y por consiguiente son eliminados del organismo. El dializado o líquido de lavado es modificable dependiendo de las necesidades de cada paciente. (National Kidney Foundation, 2014,p. 4)

Ilustración 35. Hemodiálisis



Nota: (National Institutes of Health, 2007,p.4)

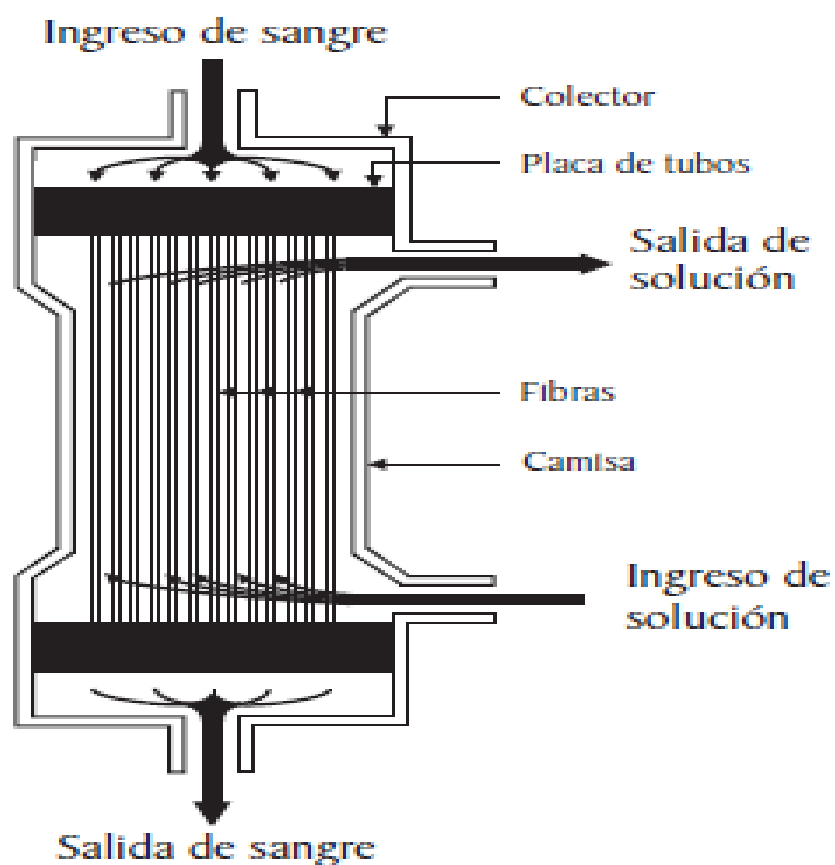
Una vez iniciado en tratamiento, este se lleva a cabo en el hospital específicamente en un centro de diálisis el cual es un lugar especializado dentro del hospital. Generalmente los tratamientos se realizan tres veces por semana y cuenta con una duración de cuatro horas aproximadamente, pero el tiempo dependerá de cuánto dura en eliminar los desechos y el líquido, el grado de funcionalidad de los riñones, cuánto peso en líquido aumenta de un tratamiento a otro, su peso, cuánta cantidad de desechos tiene en la sangre, el médico será el encargado de determinar el tiempo de la diálisis. (National Institutes of Health, 2007,p. 4)

El aparato utilizado para realizar la diálisis tiene el tamaño aproximado como una máquina lavaplatos, el dispositivo cumple tres funciones principales donde se destaca el bombeo de la sangre y vigilar el flujo para la seguridad del paciente, filtrar los desechos de la sangre, controlar la

presión arterial y la velocidad de eliminación del líquido acumulado en el cuerpo. (National Institutes of Health, 2007,p.5)

El equipo dializador consta de un recipiente grande que contiene miles de fibras por donde fluye la sangre, la solución de la diálisis o el líquido limpiador, se bombea alrededor de las fibras. Las fibras son las encargadas de que los desechos y los líquidos innecesarios pasen de la sangre hacia la solución lo que permite la eliminación de dichas sustancias. (National Institutes of Health, 2007,p.5)

Ilustración 36.Estructura de un dializador



Nota: (National Institutes of Health, 2007,p 7)

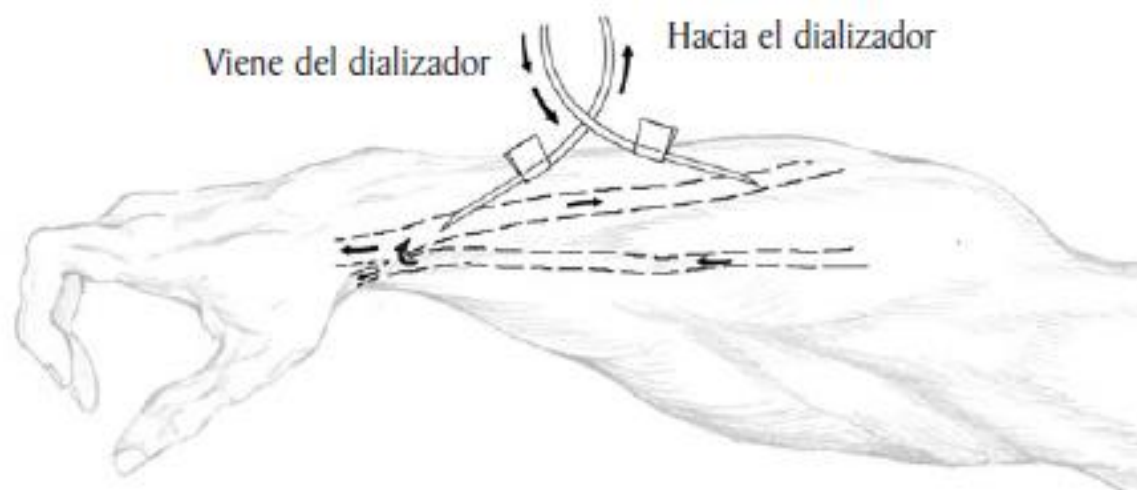
Los centros de diálisis en este caso los encargados de realizar la hemodiálisis, pueden usar el mismo dializador varias veces para realizar el tratamiento, esto ocurre debido a que la reutilización se considera segura siempre que se tomen las medidas higiénicas luego de cada uso.

Por lo tanto el paciente debe asegurarse antes de cada sesión que el dializador haya sido limpiado, desinfectado y probado antes de ejecutar el tratamiento. (National Institutes of Health, 2007,p.7)

La solución de diálisis es el líquido que se encuentra dentro del equipo dializador, es el que tiene la función de eliminar los desechos acumulados en la sangre y el líquido innecesario presente en la sangre. El líquido está compuesto de ciertas sustancias químicas donde le permite actuar como una esponja, el médico será el encargado de determinar cuál es la cantidad de sustancias correcta para cada paciente. (National Institutes of Health, 2007,p.8)

El líquido de diálisis utilizado para el procedimiento de la hemodialisis es un líquido especial el cual contiene una solución equilibrada de electrolitos que son introducidos a un lado de la membrana semipermeable del equipo dializador, este se encuentra al lado opuesto al que ocupará la sangre del paciente con la finalidad de ejecutar el intercambio de solutos con la sangre. (Toledo, 2019,p.1)

Ilustración 37. Agujas arteriales y venosa



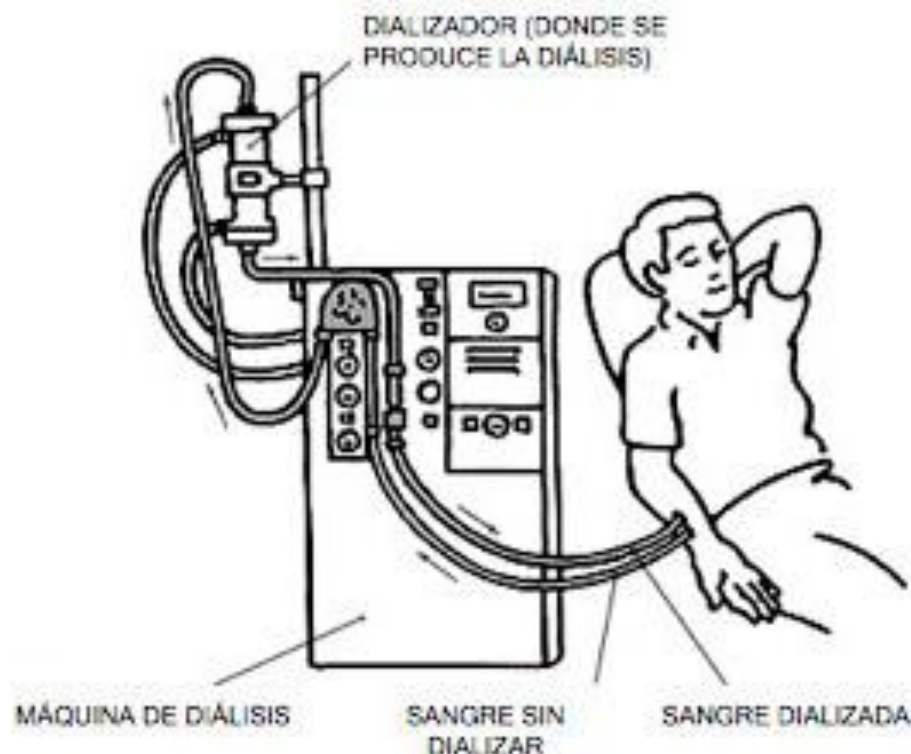
Nota: (National Institutes of Health, 2007,p.8)

Las agujas manejadas para poder llevar a cabo el tratamiento es una de las partes más difíciles para los pacientes, aunque la mayoría menciona que se acostumbran a ello después de varias sesiones, pero para mitigar el dolor provocado en la colocación de las agujas se puede aplicar un anestésico local. Se suelen usar dos agujas una para transportar la sangre hacia el dializador y otra para retornar la sangre filtrada al cuerpo. (National Institutes of Health, 2007,p.8)

Algunas de estas agujas son especializadas, tienen un diseño con dos aberturas para que la sangre fluya en dos direcciones pero esto conduce a que las sesiones se hagan más largas y tediosas para el paciente. Las usadas son de alto flujo o de alta eficacia pero deben ser un poco más largas, se

deben colocar de manera escalonada en donde se ascinde a lo largo del acceso realizado sesión tras sesión, de este modo se evita debilitar un área por la acumulacion de pinchazos. (National Institutes of Health, 2007,p.8)

Ilustración 38.Equipo de hemodiálisis



Nota: (Toledo, 2019,p.2)

El dializador elimina los elementos de la sangre que deberían ser filtrados por el riñón, como la urea y el potasio si no se eliminaran producirían graves daños en el organismo. La membrana colocada en el dializador trabaja como un filtro de estas partículas pasando de la alta concentración de las mismas en la sangre, a ser desechadas al otro lado de la membrana donde la concentración es menor para que pueda existir este intercambio, (Toledo, 2019,p.2)

Este proceso se lleva a cabo a través de una presión osmótica artificial que se ejerce en la máquina de diálisis produciendo la ultrafiltración, es mediante esta técnica donde se elimina el exceso de líquido existente en el cuerpo del paciente debido a que el riñón pierde de forma progresiva la capacidad de excretar la orina. (Toledo, 2019,p.3)

Debido a ello el paciente pierde peso cada vez que asiste a una sesión de hemodiálisis, pero se debe destacar que el paciente no está perdiendo grasa, sino el líquido acumulado en sangre. Para

saber cuánto peso, es decir, el exceso de líquido que ha de perder un paciente en cada sesión de diálisis, se establece un peso seco. Este peso se conoce como el peso ideal de un individuo, el cual corresponde al peso cuando no hay excesos de líquido en la sangre. (Toledo, 2019,p.3)

También se determinan otros tipos de peso el cual corresponden al peso de pre-diálisis el cual es el peso del paciente antes de ser conectado a la máquina y por último el peso post-diálisis este es el peso del paciente una vez desconectado de la máquina, se trata que el peso post-diálisis sea el mismo que el peso seco, aunque no siempre es posible, ya que no se aconseja una pérdida de peso muy abundante en una única sesión. (Toledo, 2019)

Diálisis peritoneal

Por otra parte se cuenta con un tipo de diálisis donde el paciente no tiene que asistir al hospital para realizarse el tratamiento, sino que lo puede hacer desde la comodidad de su hogar, esta diálisis es conocida como diálisis peritoneal o diálisis peritoneal ambulatoria, además permite ser aplicada no solo cuando existe insuficiencia renal crónica, puede usarse en la insuficiencia renal aguda. (Piaskowski, 2011,p. 291)

Provee ventajas como lo es un control adecuado del volumen, no requiere el uso de heparinas o algún otro anticoagulante por lo que hay menos riesgo de hemorragia, esto debido a que en este tipo de diálisis la vía de acceso no son las venas o arterias, es el peritoneo del paciente el que hace la función de una membrana semipermeable, la membrana se encuentra en contacto con la circulación sistémica lo que permite la administración de medicamentos por este medio. (Piaskowski, 2011,p.291)

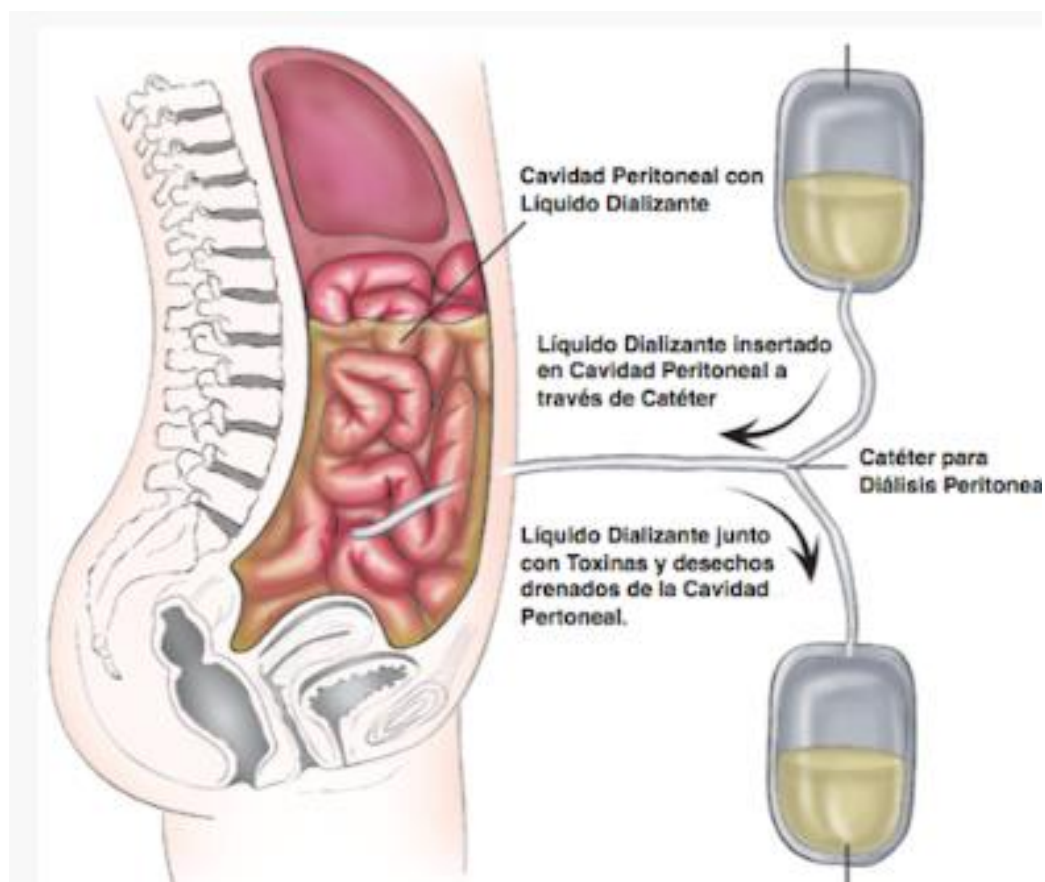
El proceso por el cual se lleva a cabo la diálisis peritoneal consiste en el líquido de diálisis colocado en el espacio peritoneal por medio de la vía abdominal, donde se ha colocado un catéter para diálisis introducido al sitio de manera quirúrgica, estos catéteres están hechos de silicona, el líquido es extraído de la cavidad peritoneal llevándose consigo las toxinas acumuladas en el organismo. (Piaskowski, 2011,p.293)

Para poder realizar la diálisis peritoneal es necesario seguir ciertos pasos fundamentales los cuales son la colocación del catéter, son tubos flexibles y alargados que permiten el paso de líquido desde el peritoneo hacia el exterior, el sistema de conexión permite la transferencia del líquido al catéter y las bolsas de infusión para diálisis las cuales con bolsas de dos a seis litros de capacidad,

son un sistema de dos bolsas una vacía para recoger el líquido saliente, este contiene todas las toxinas del organismo y la otra llena con el líquido para infundir. Antes de vaciar se deja pasar un poco de líquido por un sistema de “Y” directamente hacia la bolsa de drenaje para arrastrar cualquier bacteria. (Ruiz, 2008, p.1)

El líquido de diálisis tiene una composición especial porque esta va a depender de la transferencia de agua y solutos que se desea obtener, es necesaria la presencia de un agente ósmotico, habitualmente se utiliza la glucosa, también contiene cierta cantidad de electrolitos como sodio, cloro, calcio y magnesio en las concentraciones necesarias para permitir su eliminación o recuperación según requiera el paciente, la solución es un buffer de lactato o bicarbonato para controlar la acidosis metabólica. (Ruiz, 2008, p.1)

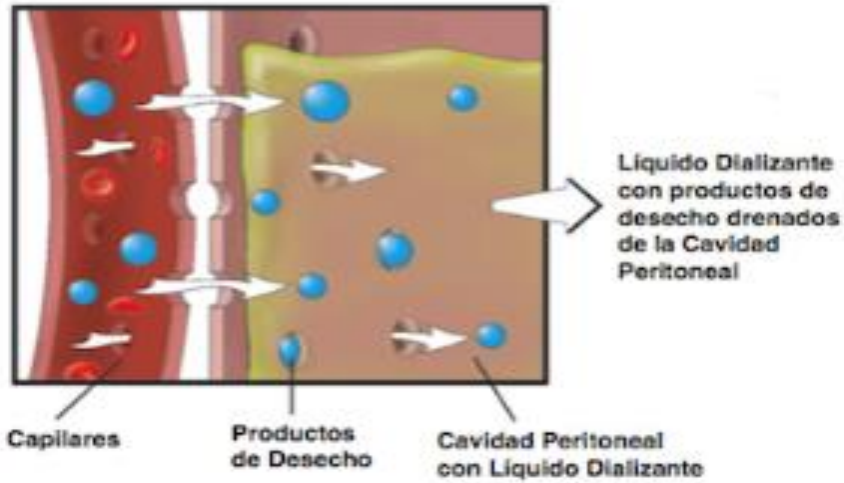
Ilustración 39. Proceso de diálisis peritoneal



Nota: (Ruiz, 2008, p. 2)

Ilustración 40. Eliminación de desechos

Las Toxinas y Productos de Desecho cruzan las membranas semi-permeables (osmosis) hacia la Cavidad Peritoneal para ser drenados posteriormente.



Nota: (Ruiz, 2008, p.2)

Ilustración 41. Dispositivo de conexión para la diálisis peritoneal “organizador” y como funciona



Nota: Fuente propia y (Fresenius Medical Care, 2016, p.3)

Las bolsas de infusión para diálisis son especiales contienen diferentes concentraciones de glucosa 1,5, 2,5, g/dl, también se disponen de 3 tipos de soluciones que contienen, dextrosa al 1,5, 2,5 y 4,25 g/dl, en la etiqueta se coloca la concentración real de esta molécula correspondiente a 1,36, 2,27 y 3,86 % respectivamente. La osmolaridad de cada una de estas soluciones es 345, 395 y 484 mOsm/l aproximadamente, la solución más utilizada es la de glucosa. (Ruiz, 2008, p.3)

Estas soluciones han demostrado su seguridad y efectividad de manera clínica, lo que ha hecho que los pacientes en DP aumenten sus años de supervivencia durante los primeros 3-5 años de tratamiento, pero se ha documentado que la exposición prolongada a las soluciones de glucosa y lactato pueden ocasionar daños morfológicos y funcionales en el peritoneo, por ende, se están investigando nuevas alternativas donde se pueda incrementar el volumen de agua obtenido por ultrafiltración usando polímeros de glucosa, controlar la acidosis metabólica con la ayuda de bicarbonato y mejorar la nutrición del paciente con los aminoácidos, además se busca disminuir el daño químico sobre el peritoneo. (Ruiz, 2008, p.3)

Ilustración 42. Bolsa de infusión para diálisis al 1.5%



Nota: Fuente propia

Tabla 1. Composición electrolítica de las bolsas de infusión

Electrolitos	Mmol/ L
Sodio	132-135
Potasio	0-2
Cloro	93-103,5
Calcio	1,25-1,75
Magnesio	0,25-0,75

Nota: Fuente propia

Tabla 2. Osmolaridad de las soluciones

Osmolaridad	mOsm/kg
Glucosa (1,36%,2,27%,3,36%)	346,396,485 respectivamente
Icodextrina	282
Aminoácidos	365

Nota: Fuente propia

Tabla 3. Cantidad tampón de las bolsas

Tampón	Mmol/L
Lactato	35-40
Bicarbonato/lactato	(2/35), (25/15)
Bicarbonato	34-39

Nota: Fuente propia

Es necesario que el paciente conozca la cantidad de diálisis que requiere, ya que es distinta para cada paciente, se basara en la contextura física en personas robustas y musculosas puede que ocupen intercambios frecuentes o bolsas más grande, la función renal que le quede al paciente, salud nutricional, y el tiempo de permanencia del líquido en el abdomen. (Nissenson A y Fine R., 2009, p. 20)

Ambos métodos de tratamiento son de mucha importancia para los pacientes con insuficiencia renal crónica, debido a que les permite llevar en la medida de lo posible una vida normal, pero se debe de tener los cuidados necesarios tomando las medidas de higiene requeridas para evitar contaminación en la zona donde se colocan los catéteres y también se deben de seguir las medidas de seguridad brindadas por el médico especialista.

Algunas de las complicaciones que se presentan durante el tratamiento de la hemodiálisis pueden llegar a amenazar la vida del paciente si no son tratadas a tiempo, las más frecuentes son fallos en la zona de acceso causada por infección del catéter, del injerto que incluye eritema con erosión de la piel, embolias, daño en la pared venosa y trombosis, hemorragia, isquemia, entre otros. (Nissenson A y Fine R., 2009,p.20)

Cuando se realiza el tratamiento es recomendable vigilar la hemodinámica del acceso ya que las alteraciones en el flujo puede producir una enfermedad oclusiva venosa o una estenosis, producir coágulos en el conducto. Al producirse un flujo insuficiente se manifiestan síntomas como frialdad de la mano, debilidad muscular de la mano en reposo y en los peores casos gangrena de la extremidad. (Nissenson A y Fine R., 2009, p. 20)

En el caso de la diálisis peritoneal se pueden dar complicaciones al momento de colocar el catéter, como lo es la perforación visceral , laceración de los vasos, posición del catéter fuera de la membrana peritoneal, peritonitis. En el caso de existir perforación visceral el líquido tendrá un olor fétido, si se coloca fuera del peritoneo cuando se da la infusión del líquido de diálisis el paciente presentara dolor, en caso de darse una infección del túnel y del orificio de salida se trata con antibióticos y se debe de retirar el catéter. (Nissenson A y Fine R., 2009, p.21)

También puede ocurrir dificultades en el flujo de líquido cuando ocurre migración del catéter provoca un drenaje dificultoso manifestándose por una velocidad de salida lenta, pero con la entrada normal, la acumulación de fibrina en el catéter provoca una velocidad de entrada normal o puede ser lenta y escasa salida de líquido incluso puede ser nula, este problema se puede dar tras una peritonitis o una pancreatitis, se ha visto que puede ocurrir en pacientes donde no se han dado

ninguna de las patologías mencionadas anteriormente, pero son diabéticos. (Nissenson A y Fine R., 2009, p. 21)

En caso de ocurrir una peritonitis, esta ocurre cuando ingresan gérmenes en la cavidad peritoneal a través del catéter, por eso importante asegurarse que el área donde se realizan los intercambios esté completamente limpia, utilizar mascarilla, no permitir el ingreso de niños ni mascotas a la habitación cerrar puertas y ventanas, reunir los implementos necesarios para el intercambio antes de comenzar por último lavarse bien las manos de la manera mostrada durante la capacitación. (Nissenson A y Fine R., 2009, p. 21)

Los síntomas indicativos de una peritonitis se manifiestan en el líquido de infusión , ya que si se observa el líquido de salida turbio es indicio de infección, el líquido de salida siempre debe ser claro por eso se recomienda colocarlo sobre un fondo de coloración blanca preferiblemente para así poder apreciar cualquier cambio , dolor abdominal inusual, fiebre y escalofríos. (Nissenson A y Fine R., 2009, p. 21)

Es una de las complicaciones más graves de la diálisis peritoneal, siendo la primera causa de abandono de la técnica y de hospitalización del paciente. Existen unos factores que favorecen la contaminación de la cavidad peritoneal, que sin duda debemos conocer para explicarnos por qué se produce esta complicación. La deficiencia inmune de los pacientes en diálisis por el efecto depresor de la uremia sobre los mecanismos de defensa corporales. (Cuestas, 2012, p. 4)

Puede ocurrir deshidratación en los pacientes con diálisis peritoneal, esto se da debido a la reducción de la ingesta de líquidos y la infusión utilizada al ser la base de glucosa tiende a eliminar más agua de la que se consume, provocando la deshidratación, la cual se puede solucionar aumentando la ingesta de líquidos y la sal hasta que se estabilice, de lo contrario ocurrirá una sobrehidratación. (Cuestas, 2012, p. 4)

La sobrehidratación se detecta al observar un aumento de peso en pocos días acompañado por la elevación de la presión arterial indicando una sobrecarga hídrica, debido a esto se le indicará al paciente disminuyendo la ingesta de líquidos y sal, esto dará más tiempo para tratar de eliminar la sobrecarga, si es leve en pocos días se podrá observar que la situación vuelva a la normalidad, si es severa aparecerá edema, disnea e hipertensión. (Cuestas, 2012, p. 4)

Las complicaciones metabólicas más importantes, son: la obesidad, la hipertrigliceridemia, y la desnutrición proteica, las dos primeras aparecen como consecuencia del incremento calórico al que están sometidos estos pacientes y por la absorción de glucosa por parte del líquido de diálisis. Estas

dos complicaciones, son factores de riesgo para sufrir enfermedades cardiovasculares. (Cuestas, 2012, p. 5)

La desnutrición proteica ocurre por la pérdida de proteína y aminoácidos que se produce con el dializado, está muy relacionada con el aumento de la mortalidad, se trata de prevenir o corregirla con la ingesta de suplementos proteicos en la dieta, los cuales no siempre serán fáciles de tomar, debido a la anorexia frecuente en estos pacientes. (Cuestas, 2012, p. 5)

La insuficiencia renal crónica en Costa Rica ha reportado un incremento en el número de pacientes con el pasar de los años, según datos registrados por el Ministerio de Salud de Costa Rica el número de pacientes diagnosticados con la enfermedad y en terapia de diálisis creció en un 317% en los últimos seis años, esto se reflejó cuando en el año 2011 había alrededor de 269 casos y para inicios del año 2018 la cifra aumentó a 855 casos informó el Dr. Manuel Cerdas Calderón jefe del centro de nefrología del Hospital México. (Castillo, 2018,p. 2)

Para el mes de febrero del año 2018 se registraron 208 pacientes que reciben tratamiento con hemodiálisis y 647 pacientes se encontraban en diálisis peritoneal, este grupo de pacientes se incrementó en un 48% del período 2015-2018, entre las principales causas que conllevan a la enfermedad se encuentra la diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal poliquística y nefropatía mesoamericana, siendo las dos primeras las más frecuentes. (Castillo, 2018,p. 4)

La provincia de Guanacaste muestra datos donde se registra una tendencia al incremento progresivo en personas maduras, las edades van de los 30-34 años mostrando un adelanto en la aparición de la enfermedad de hasta 20 años, además la población más afectada son los hombres en una proporción de 4 por 1 mujer. La ERC se ubicó en el cuarto lugar entre las causas de mortalidad según la CCSS. (Castillo, 2018,p. 5)

Los especialistas recomiendan que la población ponga en práctica hábitos para prevenir la enfermedad renal crónica, entre los cuales están, hidratarse correctamente con agua. Se recomienda ingerir tres litros de agua diarios, sobre todo si vive en lugares con temperaturas altas, no exponerse mucho al sol, sobre todo entre las 10:00 de la mañana y las 2:00 de la tarde. Cubrirse del sol con barreras protectoras como mangas largas, pantalones largos y sombreros de ala ancha, alimentarse de forma balanceada ingiriendo vegetales, verduras y frutas frescas, realizar actividad física diariamente y no automedicarse, esto debido a que hay fármacos nefrotóxicos. (Castillo, 2018,p. 6)

Osteitis Fibrosa

La osteitis fibrosa es una de las afecciones causadas por una complicación ocasionada del hiperparatiroidismo, la cual es una afección donde ciertos huesos se tornan anormalmente débiles y deformes. La hormona paratiroidea (PTH) es la encargada de controlar los niveles de calcio, fósforo y vitamina D en la sangre y por ende es importante para tener los huesos sanos, en la insuficiencia renal crónica este equilibrio se ve alterado, por lo que cuando se secreta demasiada PTH se da el hiperparatiroidismo lo que conduce al incremento de la descomposición de los huesos, provocando que estos se debiliten y se vuelvan más frágiles conduciendo al desarrollo de osteoporosis. (Oyuela.J, Maradiaga.L,Mena.E,et al, 2005 ,p.67)

Se inicia con el déficit en la síntesis de calcitriol y la retención de fósforo, como consecuencia de ello, disminuye el calcio sérico y se estimula la hormona paratiroidea (PTH), produciendo en el hueso la enfermedad ósea de alto Remodelado (AR), conocida como Osteítis Fibrosa, y en el otro extremo tenemos las formas de Bajo Remodelado (BR). Descritas más tarde, e inicialmente asociadas a la intoxicación por aluminio principalmente ocurre en la población mayor y diabética, que, en un ambiente urémico, presentan niveles relativamente bajos de PTH para mantener un remodelado óseo. (Oyuela.J, Maradiaga.L,Mena.E,et al, 2005 ,p.67)

El desequilibrio ocasionado en la secreción de la PTH es conocido con el nombre de osteítis fibrosa quística, la forma más clásica de osteodistrofia renal caracterizada por manifestaciones propias del hiperparatiroidismo secundario. Existe una alta remodelación del hueso, producto de una elevada resorción ósea secundaria, por un aumento tanto del número como de la actividad de los osteoclastos, ambos efectos son producto de una elevada secreción de la hormona paratiroidea (PTH), la cual es generada por la hipocalcemia y la hiperfosfatemia crónicas que presentan los pacientes con ERC. (Astudillo.J, Cocioa.R, Ríos.C,2016, p.28)

La resorción ósea es una de las manifestaciones de hiperparatiroidismo secundario con ERC que aparece más precozmente reflejando un aumento de la actividad de los osteoclastos en el tejido óseo, a pesar de los grandes avances que se han realizado en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica, la enfermedad metabólica ósea que lo acompaña continúa siendo un problema importante. En la actualidad los pacientes de mayor edad y diabéticos en programas de métodos dialíticos ha aumentado la incidencia de enfermedades ósea, la osteodistrofia renal se refiere a anomalías

del hueso y del metabolismo mineral que se presentan como consecuencia del deterioro de la función renal. (Astudillo.J, Cocioa.R, Ríos.C,2016, p.28)

El término osteodistrofia renal se puede definir como un hueso (oste) mal (dis) alimentado (trofia) por causa de la insuficiencia renal crónica, las alteraciones óseas aparecen precozmente, incluso antes de iniciar la terapia renal sustitutiva y progresan durante muchos años, antes de que el paciente empiece a presentar síntomas. La acción de algunos factores involucrados está bien definida en la osteodistrofia renal, como la hiperfosforemia, disminución de la actividad 1 alfa-hidroxilasa tubular, deficiencia de 1-alfa-25-dihidroxicolecalciferol, hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario. (Sellares.V, Torregrosa.J, 2008, p.66)

La enfermedad ósea de alto remodelado entre los factores más importantes que contribuyen al desarrollo de esta lesión son consecuencia del hiperparatiroidismo secundario que acompaña a la insuficiencia renal crónica, sus desencadenantes son la retención de fósforo cuando el filtrado glomerular disminuye por debajo de 40 mL/min, se observa una tendencia a la hiperfosforemia que se acompaña de una disminución de la concentración de calcio sérico que, a su vez, estimula la secreción de parathormona.(Cannata.J, Díaz.C,2012, p. 2)

Debido a este incremento en la producción de PTH se logra reducir la reabsorción tubular de fósforo e incrementar su eliminación renal corrigiendo parcial o totalmente la hiperfosforemia, la PTH al aumentar la reabsorción ósea incrementa la calcemia. Los descensos progresivos de la función renal se van agravando. (Cannata.J, Díaz.C,2012, p. 2)

Al generarse la alteración del metabolismo de la vitamina D por la consecuente disminución de la masa renal, la presencia de hiperfosforemia conduce a una disminución de la síntesis renal de 1-(-hidroxilasa, enzima fundamental para la síntesis del 1,25- dihidroxivitamina D3 (calcitriol) forma activa del complejo de la vitamina D. Este déficit de calcitriol tiene como consecuencia una disminución en la absorción intestinal de calcio y una resistencia esquelética a la acción de la PTH favoreciendo el desarrollo de hipocalcemia y por consiguiente de hiperparatiroidismo secundario. (Cannata.J, Díaz.C,2012, p. 2)

Las alteraciones en el mecanismo de regulación entre la hormona paratiroidea y el calcio en la insuficiencia renal crónica se necesitan mayores concentraciones de hormona para que actúe sobre sus receptores y produzca elevaciones del calcio sérico del mismo modo es necesario cifras más elevadas de calcio sérico para lograr suprimir la secreción de la PTH , es decir, existe una alteración del sistema de retroalimentación entre las concentraciones de calcio iónico, la secreción y

liberación de PTH que produce el sistema de retroalimentación se estabilice a un nivel distinto y superior de regulación, el valor de calcio iónico sérico considerado “normal” inhibe de forma menos efectiva la liberación de PTH. (Cannata.J, Díaz.C,2012, p. 2)

Cuando ocurre la enfermedad ósea de bajo remodelado la causa más frecuente de este tipo de lesión a lo largo del tiempo ha sido por intoxicación de aluminio, en la actualidad se ha registrado un incremento en el número de casos de enfermedad ósea de bajo remodelado no inducida por aluminio. Los factores de riesgo para su desarrollo son, diabetes mellitus, hipoparatiroidismo inducido por fármacos exceso de carbonato de cálcico o vitamina D, en conjunto con la alta concentración de calcio por la diálisis y edad avanzada, además la diálisis peritoneal crónica es un factor predisponente. (Cannata.J, Díaz.C,2012, p. 2)

El aluminio tiene un efecto tóxico sobre el metabolismo óseo y sobre el remodelado a través de dos mecanismos, uno de ellos indirecto, gracias a su capacidad de inhibir la función paratiroidea y por consiguiente la actividad del hueso otro a través de una acción inhibitoria directa del aluminio sobre los osteoblastos y sobre la mineralización. (Cannata.J, Díaz.C,2012, p. 3)

El diagnóstico de la enfermedad se debe hacer con la historia clínica del paciente además cuando existe sospecha clínica activa, la presencia de signos y síntomas tales como dolor, prurito, impotencia funcional, mialgias, calcificaciones extraóseas, fracturas, etc. Son tardíos e inespecíficos y colaboran muy poco en diferenciar las formas de osteodistrofia renal de alto y de bajo remodelado. (Cannata.J, Díaz.C,2012, p. 3)

De los marcadores bioquímicos disponibles, la PTH sérica es la que mayor información aporta sobre las alteraciones óseas metabólicas de la insuficiencia renal crónica. Valores de parathormona por debajo de 120 pg/mL tendrían un elevado valor predictivo para enfermedad ósea de bajo remodelado, y valores por encima de 450 pg/mL lo tendrían para enfermedad ósea de alto remodelado. Si a los valores de parathormona añadimos la cuantificación de aluminio sérico, podremos mejorar nuestra sensibilidad y especificidad diagnóstica. (Cannata.J, Díaz.C,2012, p.3)

Es aconsejable medir el aluminio sérico de manera periódica ya que una determinación aislada disminuye la predicción de acumulación crónica de aluminio las concentraciones de aluminio sérico repetidas inferiores a 20 $\mu\text{g/L}$ excluyen enfermedad ósea inducida por aluminio y concentraciones por encima de 60 $\mu\text{g/L}$ reflejan un acumulo patológico. En los casos dudosos (aluminios entre 20 y 60 $\mu\text{g/L}$) el test de desferrioxamina puede ser de utilidad, pero es importante destacar que su interpretación tiene muchas limitaciones. Un test de desferrioxamina positivo

garantiza un acumulo de aluminio, pero un test de desferrioxamina negativo no descarta un exceso de aluminio. (Cannata.J, Díaz.C,2012, p. 3)

Además de la cuantificación de parathormona y aluminio, otros marcadores bioquímicos como calcio, fósforo, bicarbonato, fosfatasa alcalina total, fosfatasa alcalina ósea y osteocalcina aportan información complementaria. En los pacientes que están recibiendo calcitriol intravenoso a dosis altas, la interpretación de las cifras de PTH puede tener mayores limitaciones debido al efecto supresor directo de este metabolito sobre las células óseas. La tercera y concluyente aproximación diagnóstica es la biopsia ósea. (Cannata.J, Díaz.C,2012, p.4)

Cuando la función renal desciende por debajo de 40 mL/min, el déficit de calcitriol se hace evidente la utilización de metabolitos activos de la vitamina D, teniendo en cuenta la necesidad de mantener el fósforo sérico en normales, a medida que la insuficiencia renal progresa se hace necesario tomar medidas más rigurosas como son una restricción proteica que permita no sobrepasar los 800 – 1000 mg/día de fósforo en la dieta. La utilización de captosres de fósforo cuando los niveles séricos de fósforo superan los 6 mg/dl, la administración de captosres de fósforo en lo posible no alumínicos, debe hacerse de forma individualizada y sólo en aquellas comidas que el contenido de fósforo lo justifique. En los casos excepcionales en los que se deba administrar hidróxido de aluminio, es importante dar la menor dosis posible y nunca darlo en ayunas ni en combinación con citratos o cítricos dado que estos últimos incrementan su absorción. (Cannata.J, Díaz.C,2012, p. 4)

Las dosis necesarias de calcitriol evitan la progresión del hiperparatiroidismo secundario es un reemplazo casi fisiológico del déficit de calcitriol en el hiperparatiroidismo secundario más avanzado la dosis debe ser siempre proporcional al grado de severidad del hiperparatiroidismo secundario las limitaciones para obtener una respuesta al tratamiento con metabolitos activos de la vitamina D son la hiperfosforemia y el excesivo aumento de la glándula paratiroidea, con gran frecuencia debido al crecimiento nodular de la misma. (Cannata.J, Díaz.C,2012, p.4)

La prevención y tratamiento de la enfermedad ósea de bajo recambio inicia al diferenciar las dos formas de presentación de la misma las cuales son la enfermedad ósea de bajo remodelado inducida por aluminio y la enfermedad ósea de bajo remodelado no inducida por aluminio, ambas formas de bajo remodelado se acompañan de niveles inadecuadamente bajos de PTH, en consecuencia, se debe evitar una supresión excesiva o innecesaria de la función paratiroidea. (Cannata.J, Díaz.C,2012, p.4)

Si el aluminio está implicado en el bajo remodelado o si se sospecha es necesario prevenir la exposición al aluminio y aumentar su movilización, la movilización del aluminio en diálisis es escasa y difícil por el contrario la incorporación de aluminio es fácil la mejor garantía que esto no ocurra es mantener la concentración final de la solución de diálisis por debajo de 2 µg/L y no utilizar hidróxido de aluminio, las membranas de alta permeabilidad movilizan aluminio con mayor eficiencia que las de menor permeabilidad. (Cannata.J, Díaz.C,2012, p.5)

La dosis más utilizada ha sido de 5 mg/Kg/semana pero estudios recientes indican que dosis tan bajas como 0,5 mg/Kg/semana pueden ser eficaces y reducen la posible toxicidad de este fármaco. Si se quiere evitar la hiperaluminemia interdiálisis responsables del agravamiento de los síntomas se puede administrar la desferrioxamina al comienzo, en lugar de al final de la diálisis. (Cannata.J, Díaz.C,2012, p.5)

Entre las complicaciones asociadas a la enfermedad renal se encuentra la osteoporosis, la cual ocurre a largo plazo conforme va avanzando la enfermedad renal, se da por el desorden metabólico óseo asociado a la enfermedad, esta es la causante de la mayor parte de fracturas en dichos pacientes ya que es la disminución de la masa ósea por unidad de volumen puede variar dependiendo de la edad, sexo, raza y patologías de fondo que puede presentar la persona.(Carbonell.C,Martín.J, 2008, p.18)

Osteoporosis

La osteoporosis se puede definir como una enfermedad sistémica, donde se caracteriza por una disminución de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que incrementa la fragilidad del mismo, con el consecuente aumento del riesgo de fractura. Por otro lado la National Institute of health definió la osteoporosis como una enfermedad esquelética caracterizada por la disminución de la resistencia ósea que predispone al paciente a un mayor riesgo de fractura, la resistencia ósea engloba componentes fundamentales como la cantidad y la calidad del hueso. (Carbonell.C,Martín.J, 2008, p.11)

Un concepto importante es la densidad mineral ósea o la cantidad de hueso por unidad de volumen, esta aumenta progresivamente durante el crecimiento y la juventud hasta alcanzar un pico máximo aproximadamente a los 30 años, este pico máximo es el determinante de la cantidad y

masa ósea en las etapas posteriores de la vida. Para conseguir un pico máximo adecuado influyen varios factores dentro de los cuales se pueden mencionar los factores genéticos y ambientales como la nutrición especialmente en la ingesta de calcio, vitamina D y otras vitaminas importantes, ejercicio físico y el estilo de vida principalmente en tóxicos como el alcohol y el tabaco, se ha demostrado que las mujeres tienen a alcanzar un pico de masa ósea menor que los hombres. (Carbonell.C,Martín.J, 2008, p.13)

En cuanto a la fisiopatología se menciona que el hueso es un tejido vivo donde para conservar sus propiedades necesita renovarse constantemente mediante el remodelado óseo, este es un proceso dinámico y coordinado, que consiste en la destrucción o resorción ósea por los osteoclastos, seguida de la formación de hueso nuevo por los osteoblastos, se lleva a cabo por medio de “unidades básicas de remodelado”, son unidades multicelulares que se activan temporalmente en diferentes puntos del esqueleto cuando es necesaria la reparación del hueso, en un proceso continuo que se repite durante toda la vida. (Carbonell.C,Martín.J, 2008, p.13)

El remodelado óseo es un mecanismo por el cual el hueso viejo se renueva para mantener su competencia estructural y mecánica, reparando las microlesiones causadas por la fatiga se calcula que la tasa anual normal de recambio óseo es del 4% en el hueso cortical y del 11% en el trabecular. El proceso de remodelado óseo está regulado por un complejo sistema de señales endocrinas y paracrinas en este proceso intervienen factores genéticos, factores biomecánicos como actividad física, gravedad, presión sobre el hueso, factores locales de la matriz ósea citoquinas, factores de crecimiento, factor de necrosis tumoral alfa, prostaglandinas, leucotrienos, óxido nítrico, el sistema endocrino principalmente de la vitamina D y PTH metabólico del organismo, factores neurológicos y vasculares regionales. (Carbonell.C,Martín.J, 2008, p.13)

En condiciones normales, la resorción y la formación se encuentran equilibradas, la calidad, la densidad mineral ósea (DMO) se mantiene solo a partir de la cuarta o quinta década de la vida la DMO desciende de forma lenta y progresiva, la densidad del hueso, la calidad y el remodelado son los determinantes de la resistencia ósea, la disminución de la densidad, las alteraciones de la calidad y el remodelado óseo acelerado serían la causa fisiopatológica final de la osteoporosis. (Carbonell.C,Martín.J, 2008, p.14)

La causa principal de la pérdida de masa ósea es la deprivación de estrógenos que se produce en la mujer después de la menopausia ello aumenta el predominio de la resorción, acelera la pérdida de masa y disminuye la calidad y la resistencia ósea. También existen otras situaciones que

contribuyen a que se produzca una mayor pérdida de masa ósea, como ciertas enfermedades, los efectos secundarios de ciertos fármacos, los cambios hormonales y metabólicos propios de la edad, la inmovilización, la baja exposición a la luz solar, la desnutrición producida por la anorexia, el alcoholismo, se estima que las mujeres tienen su mayor pérdida de masa ósea en los 5-10 años siguientes a la menopausia. (Carbonell.C,Martín.J, 2008, p.14)

Cuando se presenta la osteoporosis existe una mayor susceptibilidad a las fracturas la disminución de la masa y de la resistencia óseas contribuyen al aumento de la fragilidad de los huesos, que pueden fracturarse ante traumatismos menores o incluso mínimos, denominados de bajo impacto, las fracturas consideradas como osteoporóticas son las de la columna vertebral, cadera, extremidad distal del radio, humero y pelvis. (Carbonell.C,Martín.J, 2008, p.14)

La fragilidad es el inicio de la osteoporosis y la fractura por fragilidad es la consecuencia clínica más importante las fracturas provocan dolor, limitación funcional, disminución en la calidad de vida, aumento de la morbimortalidad y enormes costes sociosanitarios. Cuando un paciente con fragilidad ósea sufre una caída, sus huesos se fracturan con más facilidad los factores de riesgo de caída puede ser importante en la población anciana con baja masa ósea sobre todo la fractura de cadera. (Carbonell.C,Martín.J, 2008, p.15)

La clasificación de la osteoporosis se basa en diferentes criterios, como extensión anatómica (localizada o generalizada), edad de comienzo (juvenil, del adulto, posmenopáusica, senil), etiología (primaria, secundaria), la clasificación clásica de la osteoporosis diferenciaba dentro de la osteoporosis primaria dos tipos: posmenopáusica (tipo I de Riggs) y senil (tipo II de Riggs). características fundamentales se citan en la tabla 2. Sin embargo, actualmente esta clasificación casi no se utiliza y se habla de osteoporosis primaria en general, pues se ha demostrado que en la teórica osteoporosis senil también existe un remodelado acelerado. (Carbonell.C,Martín.J, 2008, p15)

Ilustración 43. Tipos de osteoporosis primaria

	Tipo I. Posmenopáusica	Tipo II. Senil
Edad	51 - 75 años.	> 70 años.
Relación mujer/varón	6/1.	2/1.
Pérdida de hueso	Trabecular.	Trabecular y cortical.
Velocidad de la pérdida	Acelerada.	No acelerada.
Tipo de fracturas	Vertebrales.	Vertebrales y de cadera.
Función paratiroidea	Disminuida.	Aumentada.
Absorción de calcio	Disminuida.	Disminuida.
Síntesis de vitamina D	Disminuida.	Disminuida.
Causa principal	Menopausia: ↓ de estrógenos + factores predisponentes.	Factores relacionados con la edad.

Nota: (Carbonell.C,Martín.J, 2008, p.15)

La osteoporosis secundaria ocurre por múltiples enfermedades y situaciones clínicas, excluyendo la menopausia y el envejecimiento algunas de las causas más frecuentes o que tienen una mayor relevancia clínica. Trastornos alimentarios y digestivos: ingesta baja en calcio, déficit de vitamina D, anorexia nerviosa, malabsorción, enfermedad de Crohn, gastrectomías, resección intestinal, hepatopatías crónicas, alcoholismo crónico, Endocrinopatías y enfermedades metabólicas: hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, enfermedad de Cushing, hipogonadismo ovárico o testicular, diabetes, hemocromatosis, acidosis metabólica renal, hipofosfatemia, enfermedades reumáticas, artritis reumatoide, lupus, en general todas las enfermedades sistémicas que recibe también tratamiento con corticoides y por último las nefropatías principalmente la insuficiencia renal crónica, trasplantados renales (Carbonell.C,Martín.J, 2008, pp.16,17)

La osteoporosis constituye un importante problema de salud, tanto por su magnitud como por sus repercusiones sociosanitarias, como consecuencia del aumento de la esperanza de vida, es una

enfermedad cada vez más frecuente hasta el punto de que ha sido considerada como la “epidemia silenciosa del siglo XXI”. Se calcula que en España en menos de treinta años el número de personas mayores de 65 se va a duplicar. (Carbonell.C,Martín.J, 2008, p.20)

En el aumento de prevalencia de la osteoporosis, además del envejecimiento de la población, influyen los cambios en el estilo de vida que se han ido produciendo en las últimas décadas en los países de nuestro entorno, sobre todo el aumento del sedentarismo y la menor actividad física al aire libre (menor exposición solar). (Carbonell.C,Martín.J, 2008, p.20)

El calcio (Ca) llega al organismo en forma de sales procedentes de la dieta y se absorbe en un 90% en el intestino delgado especialmente en duodeno y yeyuno para que esta absorción ocurra es necesaria la vitamina D y niveles de ácido clorhídrico suficientes esto causa que los pacientes con patologías de las células parietales gástricas o en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones presentan una menor absorción de Ca. (García.F,Gutiérrez.E,Quintanilla.N,Ríos.F,2011, p.47)

Una vez dissociado el Ca, se absorberá por medio de dos vías: a) la vía transcelular, mecanismo de absorción activo controlado por la vitamina D, y b) la vía paracelular, a través de las uniones herméticas del epitelio celular; es un mecanismo pasivo dependiente de las concentraciones de Ca. (García.F,Gutiérrez.E,Quintanilla.N,Ríos.F,2011, p.47)

En determinadas etapas de la vida se produce una mayor eficiencia en la absorción de Ca intestinal: periodos de crecimiento, embarazo y lactancia. Por el contrario, durante el envejecimiento ocurre una disminución de la absorción, debido a deterioros de las células parietales gástricas y al frecuente déficit de vitamina D. (García.F,Gutiérrez.E,Quintanilla.N,Ríos.F,2011, p.48)

La excreción de Ca se realiza principalmente en el riñón y está controlada por la hormona paratiroidea (PTH) también influye la dieta, el nivel de fosfatos, el equilibrio ácido-base, el consumo de alcohol y la ingesta de fármacos como los diuréticos tiazídicos, que disminuyen la excreción o los esteroides provocando un incremento de la calciuria). (García.F,Gutiérrez.E,Quintanilla.N,Ríos.F,2011, p 48)

En condiciones normales el balance es cero se elimina la misma cantidad de Ca que se absorbe, y debe mantenerse una calcemia entre 8,40 y 10,40 mg/ dl pero solo el 53% tiene importancia metabólica el Ca iónico será el que participe en la contracción muscular, la coagulación, la conducción nerviosa, la mineralización ósea y el resto de las funciones fisiológicas.

García.F,Gutiérrez.E,Quintanilla.N,Ríos.F,2011, García.F,Gutiérrez.E,Quintanilla.N,Ríos.F,2011, p.48)

El Ca restante se encuentra unido a proteínas especialmente albumina y en menor cantidad, a las globulinas no es filtrable por el riñón, el mantenimiento de los niveles de calcio adecuados se logra mediante una acción hormonal donde la PTH es la primera hormona en actuar, incrementando en minutos la absorción de Ca en los túbulos renales a la vez que se elimina fósforo (P) el cual a su vez, estimulará la síntesis de vitamina D activa en riñón induciendo una mayor absorción intestinal de Ca y P incluso una resorción ósea lográndose un efecto calcemiente más mantenido. Si, a pesar de estas reacciones, no se logra una calcemia óptima, la PTH actuará sobre el osteoclasto, liberando Ca de la superficie ósea. García.F,Gutiérrez.E,Quintanilla.N,Ríos.F,2011, p.48)

Para diagnosticar de una manera más eficaz la osteoporosis se establecieron cuatro categorías diagnósticas T score: (Grupo de estudio e investigación de la osteoporosis de la sociedad española de cirugía ortopédica y traumatología, 2010, p.19)

- Normal: DMO entre + 1 y -1 DE del promedio de población adulta joven.
- Osteopenia: DMO entre -1 y -2,5 DE del promedio de población adulta joven.
- Osteoporosis: DMO menor de -2,5 DE del promedio de población adulta joven.
- Osteoporosis grave: DMO menor de -2,5 DE del promedio de población adulta joven y una o más fracturas de tipo osteoporótico.

Con este criterio debe hablarse de osteoporosis cuando la densidad ósea es inferior a la media adulta joven en dos desviaciones y media estándar (-2,5 DE). La disminución de 1 DE de la DMO aproximadamente duplica el riesgo de sufrir una fractura. (Grupo de estudio e investigación de la osteoporosis de la sociedad española de cirugía ortopédica y traumatología, 2010, p.19)

Los riñones son los encargados de producir la vitamina D activa conocida con el nombre de calcitriol esta es fundamental para que el calcio que llevan los alimentos se absorba en el intestino, pasando a sangre y depositándose en los huesos para calcificarlos y fortalecerlos. En la enfermedad renal crónica no se produce la vitamina D, los huesos se descalcifican para compensar esta situación, se estimula la producción de una hormona que se fabrica en las glándulas paratiroides, la PTH que remueve el calcio de los huesos una producción constante y elevada daría lugar a un hiperparatiroidismo. (Martínez. M,Luna.F,Peña.A,2013, p.26)

El fósforo en condiciones normales se elimina a través del riñón, en la insuficiencia renal se acumula en sangre y baja los niveles de calcio cuando las cifras de fósforo en sangre son muy altas,

se unen al calcio producto $\text{calcio} \times \text{fósforo} > 50$ y se depositan en la piel, músculos, vasos sanguíneos, ocasionando picores en todo el cuerpo y calcificación de las pequeñas arterias. (Martínez. M,Luna.F,Peña.A,2013, p.26)

Para corregir esta situación es necesario el empleo en conjunto de las sesiones de diálisis, aumentando el tiempo de las mismas, cambios en la dieta, y el uso de agentes quelantes, estos quelantes se dividen en cálcicos o no cálcicos (como Pepsamar, Renagel y Fosrenol), que disminuyen la absorción intestinal del fósforo por parte de los alimentos, y las glándulas paratiroides producen más cantidad de PTH, se debe asociar vitamina D (Calcitriol) o Cinacalcet. (Martínez. M,Luna.F,Peña.A,2013, p.26)

Las fracturas más comunes en la población son la fractura de cadera la cual es una patología prevalente en los ancianos, aproximadamente el 85% de todas las fracturas de cadera se producen en personas de más de 65 años su frecuencia va en aumento de forma paralela al incremento de las expectativas de vida de la población mayor de 65 años, creando un problema asociado al envejecimiento de la población, con un mayor número de comorbilidades necesitando más cuidados con el consiguiente consumo de recursos de importante consideración económica. (Grupo de estudio e investigación de la osteoporosis de la sociedad española de cirugía ortopédica y traumatología, 2010, p.27)

La fractura vertebral es otra de las cuales genera dolor de espalda, la impotencia funcional, con limitación de las actividades diarias y de la calidad de vida, son las principales secuelas de la fractura vertebral las limitaciones de duplican entre mayor sea el número de vertebras afectadas. Debido a ello existe afectación en la respiración, alteración abdominal generando una sensación de saciedad precoz incluso con ingestas pequeñas. (Grupo de estudio e investigación de la osteoporosis de la sociedad española de cirugía ortopédica y traumatología, 2010, p.28)

Ilustración 44. Factores de riesgo para osteoporosis

No modificables	Modificables
Edad	Delgadez (IMC <10 kg/m ²)
Sexo (mujer)	Actividad física escasa: sedentarismo
Genética	Escasa ingestión de calcio
Menopausia	Dieta hiperprotéica
Hipogonadismo	Tabaco
Enfermedades:	Abuso de alcohol y café
Endocrinológicas: Síndrome de Cushing, hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo	Tratamientos médicos con:
Reumatológicas: artritis reumatoide	Corticoides
Nutricionales: malnutrición, anorexia nerviosa	Inmunosupresores
Digestivas: celiaquía, hepatopatías severas	Anticoagulantes
Neoplásicas: mieloma múltiple	Heparina

Nota: (Grupo de estudio e investigación de la osteoporosis de la sociedad española de cirugía ortopédica y traumatología, 2010, p.41)

Un factor de riesgo es el síndrome de fragilidad del anciano, este síndrome es propio de algunos ancianos e implica una disminución de la capacidad para realizar acciones de la vida diaria, siendo su combinación más frecuente la inactividad junto con la pérdida de peso. La fragilidad del anciano se ha asociado con el aumento de interleucina 6, proteína C reactiva, factor VIII y dímero D, así como la disminución de hemoglobina y hematocrito, estando la inflamación y la malnutrición directamente relacionadas con la osteoporosis. (Grupo de estudio e investigación de la osteoporosis de la sociedad española de cirugía ortopédica y traumatología, 2010, p.42)

Es importante valorar las cifras de T-score obtenidas en la DMO, los marcadores de remodelado óseo, siempre que sea posible, los factores de riesgo individuales de fractura y el riesgo individual que depende de la edad y la esperanza de vida. (Grupo de estudio e investigación de la osteoporosis de la sociedad española de cirugía ortopédica y traumatología, 2010, p.44)

La escala ORAI utiliza 3 ítems (edad, peso y uso de terapia hormonal sustitutiva) para valorar el riesgo de presencia de osteoporosis lo que indicaría la realización de una DMO para confirmar

el diagnóstico con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 45,1% y un valor predictivo positivo (VPP) del 32,5%. Grupo de estudio e investigación de la osteoporosis de la sociedad española de cirugía ortopédica y traumatología, 2010, p.44)

La escala SCORE utiliza 6 ítems (raza, presencia de artritis reumatoide, antecedente de fracturas osteoporóticas, edad, terapia hormonal sustitutiva y peso) con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 32% (VPP de 64%), aunque es menos específico en la población de mayor edad. Grupo de estudio e investigación de la osteoporosis de la sociedad española de cirugía ortopédica y traumatología, 2010, p.45)

La escala de la NOF valora la edad ≥ 65 años, IMC < 22 kg/m², historia personal o familiar de fracturas osteoporóticas y tabaquismo, presentando una sensibilidad del 92% y una especificidad del 21%. Grupo de estudio e investigación de la osteoporosis de la sociedad española de cirugía ortopédica y traumatología, 2010, p.44)

La escala OSIRIS que valora la edad, el peso corporal, el uso de terapia hormonal sustitutiva y las fracturas previas de bajo impacto, clasifica a los pacientes en bajo riesgo (no precisan más evaluación actualmente), riesgo medio (precisan evaluación inmediatamente) o riesgo elevado (precisan tratamiento de forma inmediata). Grupo de estudio e investigación de la osteoporosis de la sociedad española de cirugía ortopédica y traumatología, 2010, p.44)

El proyecto ORACLE combina los valores de la ultrasonografía apendicular con factores de riesgo clínicos. La escala OST-T herramienta orientada inicialmente a la identificación de mujeres asiáticas postmenopáusicas con un mayor riesgo de osteoporosis densitometría ha sido validada tanto para mujeres de otras razas (caucásica y negra) como para hombres. Se calcula a partir del peso y la edad mediante la fórmula: Grupo de estudio e investigación de la osteoporosis de la sociedad española de cirugía ortopédica y traumatología, 2010, p.45)

$OST = [(\text{peso corporal en kg}) - (\text{edad en años})] \times 0,2$

Ilustración 45. Escalas para la detección del riesgo de baja DMO

Escalas	Punto de corte	Factores de puntuación
ANOF	≥ 1	Un punto por edad >65, IMC <22, historia personal, historia familiar, tabaquismo
SCORE	≥ 6	+5 para no afroamericanos, +4 si artritis reumatoide, +4 por cada fractura (máximo de 12 puntos), +1 ^{er} dígito de la edad *3, +1 si no THS, - peso en libras/10 redondeado a número entero
ORAI	≥ 9	Edad ≥ 75 años: +15, 65-75: +9, 55-65: +5 peso <60 kg +9 no THS +2
ORACLE	0,27	QUS falange, edad, IMC, uso de THS, fractura a partir de 45 años
OSIRIS	≥ 1	Edad en años -2 (quitar último dígito), peso en kg +2 (quitar último dígito), uso de THS +2, fractura de baja energía +2
OST-T	Riesgo alto < -2	[peso (en kg)-Edad (en años)] x 0,2

Nota: (Grupo de estudio e investigación de la osteoporosis de la sociedad española de cirugía ortopédica y traumatología, 2010, p.45)

Calcificación Ectópica

Otras de las complicaciones que pueden presentar los pacientes a con ERC es la calcificación ectópica, la cual es el depósito de sales de calcio en los tejidos de manera extraesquelética, tienen una etiología multifactorial debido a las diversas patologías causantes de ello, pero frecuentemente la causa es desconocida, estas se presentan principalmente durante la vejez. La mayoría de tejidos del cuerpo humano se calcifican progresivamente con la edad, aunque el grado de calcificación depende en gran medida de cada individuo. En ocasiones, y como consecuencia de determinados procesos patológicos, se producen calcificaciones ectópicas en órganos o tejidos concretos, independientemente de la edad del individuo. (Azriel.S, Jódan.E, Martínez.G y Hawkins.C,2002, p.4539)

La mayoría de tejidos del cuerpo humano se calcifican progresivamente con la edad, aunque el grado de calcificación depende de cada individuo se han observado que en ocasiones y como consecuencia de determinados procesos patológicos se empieza a producir calcificaciones

ectópicas en órganos o tejidos concretos como las arterias, independientemente de la edad del individuo. (Azriel.S, Jódan.E, Martínez.G y Hawkins.C,2002,p.4539)

El mineral precipitado puede estar constituido por compuestos amorfos de fosfato- cálcico en otras ocasiones por cristales de hidroxiapatita o por tejido óseo. En condiciones fisiológicas las concentraciones de iones de calcio y fosfato en los líquidos extracelulares son considerablemente mayores que las necesarias para la precipitación de hidroxiapatita. (Azriel.S, Jódan.E, Martínez.G y Hawkins.C,2002,p.4539)

Ilustración 46. Calcificación tumoral



Nota: (Kasper,D, Fauci,A, Hauser, S, et al, 2016, cap.1815)

Calcifilaxis

La calcifilaxis es una enfermedad que surge casi exclusivamente en individuos con la fase avanzada de la ERC es antecedida de livedo reticular y empiezan a aparecen zonas de necrosis isquémica particularmente en las piernas, muslos, abdomen y mamas. Al parecer la incidencia de este problema va aumentando en un principio se atribuyó esto a anomalías graves en el control del calcio y el fósforo en sujetos sometidos a diálisis y por lo regular con hiperparatiroidismo avanzado, sin embargo, se ha observado calcifilaxia con frecuencia cada vez mayor sin que exista hiperparatiroidismo grave. (Kasper,D, Fauci,A, Hauser, S, et al, 2016, cap. 1816)

Han sugerido otras causas entre ellas la mayor ingestión de calcio en la forma de un ligador de fosfato. La warfarina suele utilizarse en individuos sometidos a diálisis y uno de los efectos de este anticoagulante es disminuir la regeneración de la proteína GLA de la matriz, que depende de

vitamina K; esta proteína es importante para evitar la calcificación vascular. Por tanto, la administración de warfarina se ha considerado como factor de riesgo de calcifilaxia, y en caso de que la persona presente el síndrome habrá que interrumpir este fármaco y sustituirlo por otros anticoagulantes. (Kasper,D, Fauci,A, Hauser, S, et al, 2016, cap. 1816)

Ilustración 47. Calcifilaxis



Nota: (Kasper,D, Fauci,A, Hauser, S, et al, 2016, cap. 1816)

Tratamiento

Los pacientes con insuficiencia renal crónica deben de ingerir medicamentos especiales como los agentes quelantes , el cual es una sustancia cuya función es impedir o reducir la reabsorción intestinal, o incrementar el intercambio en la mucosa intestinal de diferentes sustancias como el fósforo, calcio entre otros. (Clínica Universidad de Navarra, 2019,p.1)

Los agentes quelantes se utilizan en la insuficiencia renal crónica y en pacientes que se encuentran en programas de diálisis con hiperfosfatemia ya que favorece la osteodistrofia renal e hiperpotasemia, los quelantes más utilizados son los que se basan en el calcio (acetato, carbonato o citrato de calcio) en vez de en el aluminio (hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio), que fueron los primeros en emplearse para tratar la enfermedad pero estos últimos suelen provocar más efectos secundarios. (Clínica Universidad de Navarra, 2019,p.1)

La dosis habitual es de un gramo con las comidas y se ajusta según los niveles de fósforo y calcio que tenga cada paciente, para prevenir o tratar la hiperpotasemia, se utilizan como quelantes

del potasio las resinas de intercambio catiónico los cuales se sustituyen por calcio en el tubo digestivo, puede ser administrado por vía oral o por enema aunque comúnmente se prefiere la vía oral solo en casos donde el paciente presente problemas para deglutir se considera el uso del enema. (Clínica Universidad de Navarra, 2019,p.1)

En el caso de los pacientes con ERC se manejan los quelantes de fósforo como el hidróxido de aluminio, el cual su acción se localiza en el aparato digestivo formando complejos insolubles (quelar) con el fósforo impidiendo de esta manera su absorción en el tracto intestinal. Estos medicamentos permiten impedir la absorción del fósforo contenido en los alimentos, hace que se elimine con la heces sin llegar al torrente sanguíneo evitando de esa manera su acumulación en el organismo. (Carcelén y Montalvo, 2008, p. 192)

Pero no todos los quelantes consiguen capturar de manera eficaz todo el fósforo y siempre habrá parte que se absorba y pase al torrente sanguíneo, por este motivo es importante que el paciente reduzca la cantidad de alimentos con fósforo para que el medicamento tenga una mayor eficacia, se deben tomar en medio de las comidas y a la hora indicada por el médico. (Carcelén y Montalvo, 2008, p. 192)

Los quelante a base de calcio son los preferidos por los médicos debido a que producen menos efectos secundarios, pero estos tienden a ser más caros por lo que se utiliza el hidróxido de aluminio, pertenece a los medicamentos antiácidos lo que permite disminuir la acidez gástrica, esta contraindicado si el paciente presenta hipersensibilidad al principio activo o los excipientes, obstrucción intestinal, alzheimer, en ERC porque puede haber acumulación de los iones de aluminio en el organismo y cuando exista hipofosfatemia. (Ministerio de sanidad política social e igualdad, 2007,p.1)

El hidroxido de aluminio es utilizado en la ERC para reducir la absorción del fosfato existiendo riesgo de hipofosfatemia, generalmente los pacientes presentan síntomas como anorexia, malestar general y debilidad muscular, aparecen cuando se tiene una dieta baja en fósforo, diarrea, malabsorción, la deficiencia de fósforo puede acomañarse de una disminución de masa ósea y aumento de calcio en la orina con riesgo de osteomalacia el cual es el ablandamiento de los huesos. (Ministerio de sanidad política social e igualdad, 2007,p.1)

Puede producir una disminución del efecto terapéutico de los siguientes medicamentos cuando se administran de forma simultánea, ácido tiludrónico, alopurinol, antiinflamatorios no esteroideos (ácido flufenámico, indometacina, oxifenbutazona), atorvastatina,

betabloqueantes (metoprolol, propanolol, atenolol, sotalol), captoprilo, carbenoxolona, clorpromazina, digitálicos (digoxina, digitoxina), epoteina, etambutol, gabapentina, isoniazida, ketoconazol, levotiroxina, metronidazol, penicilamina, prednisona, quinolonas (ciprofloxacina, norfloxacino) ranitidina, sales de hierro (fumarato, sulfato de hierro), tetracilinas, cloroquina, ciclinas, diflunisal, bifosfonatos, fluoruro de sodio, glucocorticoides, kayexalato, lincosamidas, fenotiazinas y neurolépticos. (Ministerio de sanidad política social e igualdad, 2007,p.2)

Las sales de citrato pueden producir un aumento de los niveles de aluminio en sangre, con posible toxicidad, el uso combinado con quinidinas puede aumentar los niveles séricos de la quinidina y conducir a una sobredosificación de quinidina, puede disminuir el efecto del ácido salicílico, los antiácidos pueden destruir la cubierta entérica de algunos productos farmacéuticos orales, los antiácidos pueden reducir el efecto del sucralfato por lo que se recomienda espaciar la administración 30 minutos y al menos, se deberá espaciar entre 2 y 3 horas la toma del hidróxido de aluminio para evitar interacciones no deseadas con los medicamentos señalados anteriormente. (Ministerio de sanidad política social e igualdad, 2007,p.2)

Los efectos adversos de hidróxido de aluminio generalmente son leves y transitorios, las reacciones adversas más características son el estreñimiento, obstrucción intestinal y elevación de los niveles séricos de gastrina, en tratamientos prolongados con dosis altas o en pacientes con dietas bajas en fosfatos, puede disminuir los niveles de fosfato aumentar los niveles de aluminio en sangre, aumento de calcio en la orina obstrucción intestinal y ocasionalmente osteomalacia (ablandamiento de los huesos). (Ministerio de sanidad política social e igualdad, 2007,p.2)

El Mecanismo de acción del hidróxido de aluminio corresponde a un antiácido que reacciona químicamente para neutralizar o tamponar el ácido existente en el estómago, pero no tiene efecto directo sobre su producción. Esta acción da lugar a aumento de pH del contenido estomacal, aliviando de esta manera los síntomas de la hiperacidez, también reduce la concentración de ácido en la luz del esófago produciendo, por tanto, un aumento del pH intraesofágico y una disminución de la actividad de la pepsina, lo que contribuye al control del reflujo gastroesofágico. (Ministerio de sanidad política social e igualdad, 2007,p.3)

En cuanto la farmacocinética del medicamento inicia con la absorción del aluminio en pequeñas cantidades las cuales son absorbidas en el intestino, en caso de la excreción ocurre de manera renal

y fecal del 15 al 30 % de las sales que se forman se absorben y después se eliminan por los riñones. (Ministerio de sanidad política social e igualdad, 2007,p.3)

Un estudio reciente demostró que el quelante polimérico sevelamer produjo beneficios tanto en la mortalidad o al inicio de diálisis, el uso de quelantes de fósforo no cálcicos se ha asociado con un menor riesgo de mortalidad en comparación con los quelantes cálcicos, incluso se encontró una disminución de la mortalidad en pacientes tratados con sevelamer. (Buitrago, 2015, p.178)

Los quelantes basados en calcio unen el fósforo en los sitios adecuados para ello en la molécula, una vez formado el complejo fósforo-quelante no es absorbido y es eliminado por medio de las heces. Sin embargo, siempre llega a quedar calcio residual que puede ser absorbido dentro del torrente sanguíneo, originando una acumulación sistémica del mismo produciendo los riesgos asociados a ello como los riesgos de toxicidad, calcificación, incremento de riesgo cardiovascular como ocurre con el hidróxido de aluminio en el caso del sevelamer actúa localmente en el intestino, su estructura y tamaño impiden su absorción sistémica, y más del 99% del compuesto es recuperado en las heces. (Buitrago, 2015, p.178)

Además de su acción como quelante de fósforo, el sevelamer presenta otros efectos pleiotrópicos un tanto beneficiosos, aumento de la fetuina A, disminución de los LDL y el ácido úrico, o el control de la inflamación, como efectos perjudiciales se encuentra la disminución de los niveles de las vitaminas liposolubles A, D, y K, y efecto sobre la absorción de ácido fólico y vitaminas C, B6 y B12. (Buitrago, 2015, p.178)

El sevelamer es una molécula de síntesis química de alto peso molecular cuya fabricación se realiza mediante entrecruzamiento químico en una solución parcialmente neutralizada de polialilamina hidrociorídrica con epíclorhidrina, lo que da lugar a una estructura tridimensional con sitios libres (grupos amino) para así permitir la unión del fósforo. (Buitrago, 2015, p.178)

Es necesario verificar ciertos aspectos en relación con la calidad de dichos fármacos, ya que están directamente relacionados con la eficacia y seguridad del producto final. Algunos aspectos con el entrecruzamiento la efectividad del polímero va a depender de la homogeneidad del entrecruzamiento, índice de hinchamiento la cual es la medida indirecta de la calidad del polímero y reflejo de sus condiciones de síntesis, impurezas en la síntesis consistiendo en la presencia de residuos tóxicos y farmacológicamente activos cuya concentración en el producto final debe mantenerse por debajo de los límites señalados internacionalmente, tamaño de la partícula para

evitar su absorción sistémica en el tracto gastrointestinal, recubrimiento de la tableta evita la hidratación y garantizar la vida útil de la misma. (Buitrago, 2015, p.179)

Como quelante de fósforo utilizado para el tratamiento de la hiperfosfatemia en pacientes con ERC el sevelamer se ha comercializado en dos formas: clorhidrato de sevelamer (Renagel®) y carbonato de sevelamer (Renvela®). La experiencia clínica con sevelamer, y el número de estudios que han enfocado en este polímero como objeto de estudio, es lo suficientemente amplia para extraer una serie de conclusiones. (Buitrago, 2015, p.179)

La reducción de los niveles de fósforo sérico fue similar en todos los grupos de tratamiento. Sin embargo, la reducción de las calcificaciones coronarias fue significativa durante un periodo de seis meses a un año en los pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer. En pacientes en diálisis que mostraron evidencias de calcificaciones coronarias moderadas, los que fueron tratados con quelantes cálcicos presentaron una progresión significativamente mayor del proceso de calcificación a los 6, 12, y 18 meses, comparados con los pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer. (Buitrago, 2015, p.179)

El tratamiento con sevelamer produjo una reducción de la mortalidad, aunque solo en pacientes mayores de 65 años se encontró que esta diferencia era estadísticamente significativa, se ha demostrado un riesgo de mortalidad menor, e incluso una mejora significativa con el uso de quelantes no cálcicos como sevelamer. (Buitrago, 2015, p.179)

Tabla 4. Comparación de quelantes de fósforo

Quelante	Presentación	Contenido mineral	Efectividad y ventajas	Desventajas
Carbonato de aluminio	Cápsulas	Aluminio	Alta capacidad quelante de fósforo	Potencialmente tóxico: trastornos óseos (enfermedad adinámica, osteomalacia), anemia microcítica, demencia, efectos GI
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 GI*

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 GI*
Carbonato de calcio	Suspensión, tabletas, cápsulas masticables	40% de calcio elemental (200 mg de calcio elemental por tableta de 500 mg)	Efectivo como quelante. Disponible fácilmente	Causa potencial de hipercalcemia, riesgo de calcificaciones extraóseas y supresión de PTH, efectos GI, peritonitis, prurito, xerostomía, calambres musculares
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 GI, potencialmente inductor de hipermagnesemia
Clorhidrato de sevelamer	Tabletas, cápsulas	No contiene	Efectivo como quelante de fósforo, sevelamer no se absorbe	Puede disminuir niveles de bicarbonato. Puede requerir suplementos de calcio cuando hay hipocalcemia. Efectos adversos GI*
Carbonato de sevelamer	Tabletas, polvo	No contiene	Similar al clorhidrato de sevelamer. Potencialmente mejora el equilibrio ácido-base comparado con clorhidrato de sevelamer	Puede requerir suplementos de calcio cuando hay hipocalcemia. Efectos adversos GI*
Carbonato de lantano	Tabletas masticables	Contiene 250 ó 500 mg de lantano elemental por tableta	Efectivo como quelante de fósforo. Masticable	Riesgo potencial de acumulación de lantano por su absorción intestinal.

				Efectos GI*. No disponible en muchas regiones
--	--	--	--	---

Nota: (Buitrago, 2015, p.179)

El sevelamer está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal, también está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos con enfermedad renal crónica que no se encuentran en diálisis con un nivel de fósforo sérico $> 1,78$ mmol/l, debe utilizarse en complemento con otros fármacos que podría incluir suplementos de calcio, 1,25di-hidroxi vitamina D3 o uno de sus análogos para controlar el desarrollo de la enfermedad ósea renal. (Genzyme Europe , 2006, p.2)

Dosis inicial. La dosis inicial recomendada de carbonato de sevelamer es de 2,4 g o 4,8 g al día basada en las necesidades clínicas y el nivel de fósforo sérico. Se debe tomar tres veces al día con las comidas. (Genzyme Europe , 2006, p.2)

Ilustración 48. Posología del sevelamer

Nivel de fósforo sérico en los pacientes	Dosis diaria total de carbonato de sevelámero a tomar en 3 comidas al día
1,78 – 2,42 mmol/l (5,5 – 7,5 mg/dl)	2,4 g*
$> 2,42$ mmol/l ($> 7,5$ mg/dl)	4,8 g*

Nota: (Genzyme Europe , 2006, p.2)

Para pacientes en tratamiento previo con quelantes del fósforo se debe administrar con base en los gramos monitorizando los niveles de fósforo sérico para asegurarse de que las dosis diarias sean óptimas, se deben monitorizar las concentraciones séricas de fósforo y ajustar la dosis de carbonato de sevelamer incrementando 0,8 g tres veces al día (2,4 g/día) cada 2-4 semanas hasta que se alcance una concentración de fósforo sérico aceptable, efectuando una monitorización regular posteriormente. (Genzyme Europe , 2006, p.2)

Los pacientes que toman sevelamer deben cumplir con las dietas que se les han prescrito, el tratamiento será continuo basándose en la necesidad de controlar los niveles de fósforo sérico y se espera que la dosis diaria sea de aproximadamente 6 g al día. Entre las contraindicaciones del fármaco se puede mencionar hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección, hipofosfatemia, obstrucción intestinal. (Genzyme Europe , 2006, p.2)

Las advertencias y precauciones especiales de empleo no se ha establecido la seguridad y eficacia del sevelamer en pacientes adultos con enfermedad renal crónica que no están en diálisis con un nivel de fósforo sérico $< 1,78$ mmol/l. Por lo tanto, no está recomendado actualmente para el uso en estos pacientes. Además, no se ha establecido la eficacia y seguridad en pacientes con los siguientes trastornos: disfagia, trastornos de la deglución, trastornos de motilidad gastrointestinal grave incluyendo gastroparesia no tratada o grave, retención del contenido gástrico y movimientos intestinales anormales o irregulares, enfermedad intestinal inflamatoria activa, cirugía mayor del tracto gastrointestinal por lo que se debe tener precaución cuando se usa en estos pacientes. (Genzyme Europe , 2006, p.2)

En cuanto a las vitaminas liposolubles los pacientes con ERC podrían desarrollar niveles bajos de las vitaminas liposolubles A, D, E y K, dependiendo de la ingesta dietética y de la gravedad de su enfermedad, en los pacientes que no toman suplementos vitamínicos, pero reciben sevelamer se debe evaluar regularmente el estado de las vitaminas séricas A, D, E y K, es recomendable que los pacientes con enfermedad renal crónica que no estén recibiendo diálisis reciban suplementos de vitamina D (aproximadamente 400 UI de vitamina D nativa al día). (Genzyme Europe , 2006, p.3)

En los pacientes que se someten a diálisis peritoneal, se recomienda llevar a cabo una monitorización adicional de las vitaminas liposolubles y el ácido fólico, puesto que los niveles de vitaminas A, D, E y K, los pacientes con ERC pueden desarrollar hipocalcemia o hipercalcemia y el sevelamer no contiene calcio, por lo tanto, deben vigilarse las concentraciones de calcio sérico en intervalos regulares y debe administrarse el calcio elemental en forma de suplementos si es necesario. (Genzyme Europe , 2006, p.3)

La interacción con otros medicamentos como lo son el ciprofloxacino reduce la biodisponibilidad de ciprofloxacino en aproximadamente un 50% al ser administrado junto con el sevelamer en dosis única por consiguiente no se debe tomar simultáneamente con ciprofloxacino. Levotiroxina en raras ocasiones se han notificado casos de hipotiroidismo en pacientes que recibían de forma conjunta se recomienda una monitorización estrecha de los niveles de la hormona estimulante de tiroides (TSH) en pacientes que reciben el medicamento y levotiroxina. (Genzyme Europe , 2006, p.3)

Digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol no tuvo ningún efecto en la biodisponibilidad de digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol. Inhibidores de la bomba de protones durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos muy raros de aumento en los niveles de

fosfato en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones si se administran de forma concomitante con sevelamer. (Genzyme Europe , 2006, p.3)

En cuanto a la biodisponibilidad no se absorbe y podría afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos, al administrar cualquier medicamento en el que una reducción de la biodisponibilidad podría tener un efecto clínicamente significativo en la seguridad o eficacia, el medicamento se debe administrar al menos una hora antes o tres horas después del sevelamer. (Genzyme Europe , 2006, p.5)

Ilustración 49. Reacciones adversas del sevelamer

inmunológico					
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento	Diarrea, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal			Obstrucción intestinal, íleo/subíleo, perforación intestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Prurito, erupción cutánea

**experiencia poscomercialización*

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema				Hipersensibilidad*	

Nota: (Genzyme Europe , 2006, p.6)

En caso de suceder una sobredosis se han registrado dosis de hasta 14 gramos al día durante ocho días sin efectos no deseados, en los pacientes con ERC, la dosis diaria media máxima estudiada fue de 14,4 gramos de sevelamer en una dosis diaria única. (Genzyme Europe , 2006, p.6)

El mecanismo de acción es un polímero cruzado quelante del fósforo no absorbible, libre de metal y de calcio, el sevelamer contiene múltiples aminos separadas por un carbono del esqueleto del polímero que se protonan parcialmente en el estómago. Estas aminos protonadas se unen a iones cargados negativamente, como el fósforo de la dieta en el intestino, al unirse al fósforo en el tubo digestivo y disminuir la absorción disminuye la concentración de fosfato en suero. (Genzyme Europe , 2006, p.6)

La monitorización regular de los niveles de fósforo sérico siempre es necesaria durante la administración de un quelante del fósforo, se ha demostrado que la administración tres veces al día es eficaz para controlar el fósforo sérico en pacientes con enfermedad renal crónica que reciben hemodiálisis y diálisis peritoneal. (Genzyme Europe , 2006, p.6)

Biomarcadores Renales

La lesión renal aguda es una complicación frecuente en enfermos graves y un factor de riesgo mayor de complicaciones no renales. Además, contribuye de manera independiente a la mortalidad; por tanto, su profilaxis y determinación oportuna, e intervención temprana, repercuten positivamente en su evolución. En la actualidad existen nuevos y prometedores biomarcadores para facilitar la detección temprana de lesión renal aguda y que han contribuido a guiar el tratamiento temprano y de esta manera mejorar el pronóstico de lesión renal aguda en el enfermo grave: cistatina C, creatinina, interleucina-18 (IL-18), molécula-1 de lesión renal (Kidney injury molecule-1: KIM-1), N-acetil-b-D-glucosaminidasa (NAG), isoforma-3 del intercambiador de sodio-hidrógeno (sodium-hydrogen exchanger isoform-3: NHE-3), lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (neutrophil gelatinase associated lipocalin: NGAL). (EspinosaA,AmezcuA.A, Coral.P,Rodríguez.F, Díaz.E, 2013,p.513)

Creatinina sérica

La creatinina sérica se deriva del metabolismo del tejido muscular (creatina y fosfocreatina), por tanto, es proporcional a la masa muscular, con diaria conversión de tejido muscular a creatinina. Por su universalidad y bajo costo es el parámetro utilizado para el diagnóstico de la insuficiencia renal aguda. Sin embargo, tiene varios inconvenientes. (EspinosaA,AmezcuA.A, Coral.P,Rodríguez.F, Díaz.E, 2013,p.515)

La relación entre creatinina sérica y la tasa de filtración glomerular no es lineal: se necesita, al menos, un descenso de 50% de la tasa de filtración glomerular para superar el rango de referencia. La concentración de creatinina se ve influida por la masa muscular y sus cambios, y requiere un daño tisular renal avanzado para manifestarse; ese aumento sobreviene después de 48 horas de la lesión, aumenta su secreción tubular en deterioro funcional, y es influida por factores extrarrenales, como: peso, raza, edad, sexo, entre otros. (EspinosaA,AmezcuA.A, Coral.P,Rodríguez.F, Díaz.E, 2013,p.515)

Cistatina C

Es una proteína de bajo peso molecular, inhibidora de protein-cinasas, producida por todas las células nucleadas del cuerpo y secretada por el túbulo renal proximal que, debido a su mecanismo

de transporte, relacionado con la tasa de filtración, disminuye directamente con el decremento de la misma. La concentración sérica de cistatina se correlaciona con el aclaramiento de creatinina, método sujeto a las imprecisiones de la recolección de orina de 24 horas e interferencias analíticas, por lo que en los últimos años se ha valorado este nuevo marcador renal. (EspinosaA,AmezcuA.A, Coral.P,Rodríguez.F, Díaz.E, 2013,p.515)

La medición urinaria de cistatina C ha demostrado predecir la necesidad de terapia renal sustitutiva en pacientes con insuficiencia renal aguda establecida 24 horas previas; en comparación con la creatinina sérica, en unidades de cuidados intensivos, un incremento de 50% de la cistatina sérica predice insuficiencia renal aguda 1 a 2 días antes de lo que lo haría la creatinina sérica. En casos de insuficiencia renal aguda postquirúrgica, la proteína ligada a la gelatina de neutrófilos NGAL sérico se eleva a las dos horas después de la cirugía, mientras que la cistatina C se eleva pasadas 12 horas. (EspinosaA,AmezcuA.A, Coral.P,Rodríguez.F, Díaz.E, 2013,p.515)

Interleucina-18 (IL-18)

Es una citocina proinflamatoria, de la superfamilia de las IL-1; se encuentra en monocitos, fibroblastos y células tubulares renales proximales epiteliales. La capacidad de la IL-18 en orina para mediar lesión isquémica proximal tubular proinflamatoria en ratones y las respuestas a través de sus acciones sobre el receptor de tipo Toll 4 ha proporcionado un argumento suficientemente válido para su uso como un biomarcador humano en casos de lesión renal aguda. (EspinosaA,AmezcuA.A, Coral.P,Rodríguez.F, Díaz.E, 2013,p.515)

Al inicio, la necesidad de examinar el papel que desempeña la IL-18 en AKI surgió al observar que las caspasas juegan un papel decisivo en la mediación de daño renal. La caspasa-1, antes conocida como enzima convertidora IL-1b, precursora de la forma inactiva de IL-18, su forma madura activa con alta especificidad. Los primeros estudios en deficiencia de caspasa-1 demostraron que la producción de IL-18 era defectuosa en presencia de lipopolisacáridos y que los ratones eran resistentes a los efectos de la endotoxemia. (EspinosaA,AmezcuA.A, Coral.P,Rodríguez.F, Díaz.E, 2013,p.515)

Un estudio de seguimiento encontró que estos ratones también experimentaron menos lesión renal grave, definida por aumento del nitrógeno ureico en sangre (BUN) o creatinina (Cr). La administración de antiseros de conejo neutralizante de IL-18 en ratones fue protectora de isquemia. Estos estudios han establecido que la IL-18 no sólo es un marcador de lesión renal aguda, sino que

también desempeña un papel patogénico en la lesión renal aguda. (EspinosaA,AmezcuA.A, Coral.P,Rodríguez.F, Díaz.E, 2013,p.515)

La IL-18 se encontró significativamente elevada en los animales expuestos a lesión renal aguda isquémica, en comparación con concentraciones casi indetectables en los controles, por lo que se sugirió a la IL-18 como un potencial biomarcador de lesión renal aguda. Aunque estos datos clínicos iniciales son compatibles con IL-18 como un biomarcador útil en humanos aún persisten varias limitaciones. En contraste con las primeras pruebas en modelos animales, la medición de IL-18 en seres humanos se realiza mediante ELISA. Aunque los equipos de ensayo se encuentran en el comercio, son de trabajo intensivo y su respuesta es tardada; por tanto, son útiles solo para fines de investigación. Diversos estudios han explorado a la IL-18 en orina como predictora de lesión renal aguda en niños sometidos a cirugía cardíaca y adultos postrasplantados de riñón; sin embargo, estudios más recientes han demostrado de igual forma que las concentraciones de IL-18 en orina pueden proporcionar información importante y pronóstica para los pacientes con lesión renal aguda después de una cirugía cardíaca. (EspinosaA,AmezcuA.A, Coral.P,Rodríguez.F, Díaz.E, 2013,p.515)

Además, aunque los estudios de poblaciones de pacientes no graves han sugerido valores incluso de 0.90 para el diagnóstico de lesión renal aguda, los estudios más recientes sugieren que las características de diagnóstico con IL-18 pueden ser menores en poblaciones heterogéneas. Es indudable que hacen falta más estudios que realmente demuestren la repercusión potencial de confusión de la inflamación generalizada en UIL-18 niveles. Además, como no existen umbrales de consenso, para la estratificación del riesgo se han definido con puntos de corte que van de 100 a 500 pg/mg. (EspinosaA,AmezcuA.A, Coral.P,Rodríguez.F, Díaz.E, 2013,p.516)

Molécula-1 de lesión renal (KIM-1)

Es una proteína transmembrana que se expresa altamente en las células del túbulo proximal, solo después de someter al riñón a isquemia o daño por nefrotoxicidad (modelos animales). KIM-1 representa un biomarcador prometedor para el diagnóstico temprano de lesión renal aguda. En un pequeño estudio aleatorizado, realizado en humanos, KIM-1 se encontró marcadamente expresado en los túbulos proximales de riñones con insuficiencia renal aguda establecida (isquemia) y el KIM-1 urinario permitió distinguir la insuficiencia renal aguda por isquemia, de azoemia prerrenal y enfermedad clínica. (EspinosaA,AmezcuA.A, Coral.P,Rodríguez.F, Díaz.E, 2013,p.516)

No se eleva en la insuficiencia renal aguda inducida por contraste. En otro estudio las concentraciones urinarias de KIM-1 predijeron resultados clínicos adversos, como la necesidad de diálisis y mortalidad en sujetos a quienes se aplicó un bypass cardiopulmonar que resultaron con insuficiencia renal aguda 259 días después de la cirugía (las concentraciones de KIM-1 aumentaron significativamente en un lapso de 12 horas posteriores a la cirugía). Una ventaja de KIM-1 sobre NGAL es que tiene mayor especificidad para daño renal nefrotóxico o isquémico y no se afecta significativamente por enfermedad renal crónica o infección de vías urinarias, y su reciente disponibilidad de una prueba de orina con tira reactiva rápida para KIM-1 facilitará su evaluación, pero los datos publicados en humanos son escasos hasta la fecha. (EspinosaA,AmezcuA.A, Coral.P,Rodríguez.F, Díaz.E, 2013,p.516)

N-acetil-b-D-glucosaminidasa (NAG)

Es una enzima lisosomal que se localiza en los túbulos renales; debido a su alto peso molecular no se excreta de manera regular, por eso las altas concentraciones urinarias tienen un origen tubular que sugiere daño celular o mayor actividad lisosomal. Se ha encontrado que aumenta posterior a la exposición a varias sustancias tóxicas, como plomo y cadmio, disolventes, medios de contraste, antibióticos aminoglucósidos y fármacos nefrotóxicos indicados para tratar el cáncer y varias enfermedades glomerulares en humanos, incluida la nefropatía diabética, en las enfermedades glomerulares, el análisis de isoenzimas de NAG ha demostrado que la excreción urinaria aumentada de esta enzima se debe al incremento de la liberación por las células tubulares renales y no a la filtración aumentada a través de la pared capilar glomerular dañada. (EspinosaA,AmezcuA.A, Coral.P,Rodríguez.F, Díaz.E, 2013,p.516)

NGAL

Es una proteína de la familia de las lipocaínas ligada a la gelatinasa de neutrófilos, en específico de los granulocitos. La liberan, principalmente, los neutrófilos activados en el sitio de infección, y también tiene funciones como marcador de inflamación aguda. Se expresa en epitelios donde se asocia con una barrera inmunitaria, como: riñón, pulmón, estómago y colon. En el riñón, el ARN mensajero de NGAL se libera con pocas horas de isquemia o daño tubular tóxico, por tanto, la medición en orina de NGAL puede servir como marcador de lesión renal aguda. (EspinosaA,AmezcuA.A, Coral.P,Rodríguez.F, Díaz.E, 2013,p.517)

Las concentraciones de NGAL parecen ser más sensibles y específicas en la predicción de lesión renal aguda en estudios de pacientes homogéneos con una lesión única, aguda y de fácil

detección, como el bypass cardiopulmonar o contraste intravenoso (que es de donde se originaron los primeros estudios); sin embargo, no es igual de sensible en cohortes con causas multifactoriales. Tampoco está claro si las concentraciones de NGAL pueden diferenciar las causas potencialmente reversibles de lesión renal aguda, como azoemia prerrenal de las que cursan con daño renal grave. Además, las concentraciones de NGAL parecen predecir con mejor precisión la lesión renal aguda en los niños que en los adultos, que constituyen la gran mayoría de los pacientes. Otra limitación es que en la mayor parte de los estudios clínicos de NGAL se excluyó a pacientes con enfermedad renal crónica, que es un factor de riesgo importante de lesión renal aguda. (EspinosaA,AmezcuA.A, Coral.P,Rodríguez.F, Díaz.E, 2013,p.517)

Las concentraciones plasmáticas de NGAL suelen ser más elevadas en pacientes con antecedentes de neoplasias e infecciones bacterianas, mientras que las concentraciones urinarias se incrementan en infecciones de las vías urinarias. (EspinosaA,AmezcuA.A, Coral.P,Rodríguez.F, Díaz.E, 2013,p.517)

Osteoprotegerina (OPG)

La osteoprotegerina (OPG) es una citoquina clave en la regulación del remodelado óseo. La osteoprotegerina es una proteína soluble, similar a otros miembros de la superfamilia del factor de necrosis tumoral, que actúa como receptor señuelo del RANKL. Su actividad biológica contrarresta los efectos del RANKL al competir por la activación del receptor activador del factor nuclear κ B y de esta forma inhibe la diferenciación y activación de osteoclastos y disminuye la resorción ósea. El papel decisivo de este sistema en la regulación del metabolismo óseo se ha demostrado por el hallazgo de fenotipos extremos (osteoporosis frente a osteopetrosis) en modelos animales. (Muñoz.M,De la higuera.M, Fernández.D, 2013,p.75)

Los osteoclastos son células multinucleadas con especificidad tisular originadas a partir de precursores hematopoyéticos de la estirpe monocito-macrófago, como resultado de su interacción con precursores de los osteoblastos (células estromales) que expresan RANKL. La interacción de RANKL con su receptor (RANK) en preosteoclastos inicia el proceso de osteoclastogénesis y, además, incrementa su capacidad resorptiva y prolonga su supervivencia. Es importante destacar que este sistema requiere la presencia de factor estimulador de colonias 1, producido también en células osteoblásticas. la osteoprotegerina (OPG), una proteína soluble expresada en una variedad

de tejidos (sistema cardiovascular, pulmón, intestino, riñón, células hematopoyéticas e inmunocitos) y en las células osteoblásticas del hueso. La actividad biológica de OPG contrarresta los efectos de RANKL al actuar como un receptor señuelo de este último. De esta manera, al competir con la unión de RANK y RANKL, la OPG inhibe la diferenciación y activación de los osteoclastos y disminuye la resorción ósea. (Muñoz.M, De la higuera.M, Fernández.D, 2013, p.76)

Lipocalina (NGAL)

La oliguria es un signo de ayuda; sin embargo, no es específico y cuenta con un tiempo de retraso variable entre 24 y 72 horas a partir de que se establece la lesión. En la actualidad, el estándar de oro para el diagnóstico de lesión renal aguda son los niveles de creatinina y el volumen urinario, se sabe que la lesión puede aparecer mucho antes de que exista elevación del nivel de creatinina o disminución de la producción de orina. Por lo tanto, los niveles de creatinina sérica son reconocidos como un marcador tardío de disfunción. (Carrillo.R, Meza.JM, Nava.J, Zepeda.A, Díaz.M, Pérez.A, 2016, p. 11)

La lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos urinaria (uNGAL) es un marcador de elevación en las primeras 2-6 horas, demostrándose en estudios internacionales su capacidad de discriminación para LRA, terapia de reemplazo renal (TRR) y muerte, no obstante, los puntos de corte han variado considerablemente en distintas poblaciones, y no se ha logrado establecer un consenso sobre la toma de decisiones basado en sus niveles, ya que otros factores como riesgo pre-existente por comorbilidades, severidad de la enfermedad actual y estado hídrico podrían jugar un papel de igual importancia. (Carrillo.R, Meza.JM, Nava.J, Zepeda.A, Díaz.M, Pérez.A, 2016, p. 11)

La combinación de NGAL urinaria con otras variables clínicas, permitiría incrementar la precisión para identificar en forma temprana casos de alto riesgo de progresión a lesión renal aguda con requerimiento de terapia de reemplazo renal, lo que a su vez podría contribuir en reducción de tiempos de ventilación mecánica, estancia en la UCI, morbilidad y mortalidad. (Carrillo.R, Meza.JM, Nava.J, Zepeda.A, Díaz.M, Pérez.A, 2016, p. 11)

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se presentará la metodología realizada para la elaboración de esta investigación. Para este, se analizará el método que conlleva la investigación, las fuentes de información utilizadas, los criterios de inclusión y exclusión de la información utilizada y las categorías de análisis.

Método

Para el presente estudio se seleccionaron un total de 15 artículos, todos en español e inglés, no se consideraron artículos en otros idiomas. Los temas de los artículos son sobre los agentes quelantes principalmente el hidróxido de aluminio y el sevelamer, así como los efectos de estos en los pacientes con insuficiencia renal crónica. Todos los artículos seleccionados son de América Latina, España y Asia. Se utilizaron artículos con diez años de antigüedad y se excluyeron los de año anteriores.

Fuentes de Información

En este apartado se tomarán en cuenta los siguientes artículos científicos para la realización de la revisión bibliográfica)

Tabla 5. Fuentes de información

Autor,Año, Lugar,Titulo	Resumen
Borrego. J,Pérez del Barrio.P, Serrano.P,García.M ,Sánchez.M, Borrego.F, Liébana.A, Gil.J y Pérez.V, 2004, Ciudad de Jaén, “Comparación del efecto quelante del fósforo de carbonato vs acetato cálcico en prediálisis”	La hiperfosfatemia, la hipocalcemia y el déficit de calcitriol son factores patogénicos del hiperparatiroidismo secundario de la insuficiencia renal. El control del fósforo es esencial en la prevención del mismo, el estudio comparó la eficacia quelante del carbonato cálcico y acetato cálcico en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada prediálisis, 28 pacientes con IRC.
González.M,Bover.J,Fernandez.E Foraster.A ,Hervás.J,Llopis.A,et al, 2004, Barcelona, “Guía para el tratamiento de la osteodistrofia renal”	Se trata de una guía en la cual se explica cómo se origina el hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica, métodos de diagnóstico, manifestaciones clínicas y lo que es la osteítis fibrosa en sí.

<p>Ramos R , Moreso F , Borrás M , Ponz E , Buades JM , Teixidó J , Morey A , García C , Vera M , Doñate MT , De Arellano MR , Barbosa F , González MT, 2005, Barcelona, “Efecto hipolipemiante y antiinflamatorio del sevelamer en pacientes en diálisis peritoneal”</p>	<p>Sevelamer es una resina de intercambio iónico no absorbible que no contiene calcio ni aluminio diversos estudios han demostrado su eficacia y seguridad en pacientes en hemodiálisis, pero poco se sabe de la eficacia y la seguridad de sevelamer en pacientes en diálisis peritoneal. Se analizaron los datos de 228 pacientes controlados en 10 unidades de Cataluña y Baleares.</p>
<p>Oyuela.J, Maradiaga.L, Mena.E, Pineda.J, Cardona.V,Antunez.H y Velásquez. J en el 2005, Tegucigalpa, “Osteodistrofia renal en pacientes con insuficiencia renal crónica atendidos en el Hospital Escuela, Tegucigalpa”</p>	<p>Se realizó para estudiar la frecuencia de los diferentes tipos de osteodistrofia renal en una muestra de pacientes atendidos en el Hospital Escuela, realizado en los meses de agosto y septiembre del año 2004 con una muestra de 39 pacientes con insuficiencia renal crónica a quienes se les efectuó pruebas de función renal, medición de PTH y biopsia de hueso.</p>
<p>Campisto.J, Almira.J, Martín E. Torras.A. Revert.I, 2005, Barcelona, “Calcium-Carbonate induced calciphylaxis”</p>	<p>El control de la hiperfosfatemia es necesario para evitar el hiperparatiroidismo secundario y la osteodistrofia renal, los aglutinantes de fosfato que contienen aluminio han sido utilizados para este propósito, pero la absorción gastrointestinal de aluminio ha causado intoxicación de aluminio manifestándose por osteomalacia, encefalopatía, miopatía y la anemia microcítica. El carbonato de calcio representa un tratamiento alternativo seguro y eficaz, aunque su uso clínico se ha limitado por su propensión a causar hipercalcemia y algunas molestias digestivas un paciente tratado con altas dosis de carbonato cálcico desarrolló una calcifilaxia reversible después de la retirada de carbonato de calcio.</p>

<p>Khalid M y Ghamdi. Al en el año del 2005, Arabia Saudi, " Calciphylaxis in a 33-year-old man with end-stage renal disease"</p>	<p>Se trata del caso de un hombre de 33 años de edad conocido por tener enfermedad renal crónica causa desconocida que tuvo un trasplante de riñón dos veces se refirió a la clínica de dermatología en noviembre de 2002 con un historial de una semana de erupción sobre ambos muslos asociados con una sensación de ardor grave.</p>
<p>Block.G, Spiegel.D, Ehrlich.J, Mehta.R, Linbergh.A, , Raggi.P, 2006, Estados Unidos, "Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis"</p>	<p>Trata acerca determinar los efectos del Sevelamer en la calcificación de la arteria coronaria en pacientes nuevos en hemodiálisis en comparación con otros aglutinantes de fosfato.</p>
<p>Pimentel.A,Ureña.P, Carola.M, Bover.C y Cohen.M 2007, Francia, "Fractures in patients with CKD—diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation"</p>	<p>La enfermedad mineral y ósea está presente en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y conduce a una gama diversa de las manifestaciones clínicas, incluyendo dolor óseo y fracturas. Los pacientes con ERC necesitan reducir los altos niveles de hormona paratiroidea, que se asocia con fracturas esqueléticas. El control óptimo de la hormona paratiroidea también mejora la mineralización ósea.</p>
<p>Gómez de la Fuente.E, Vicente.J, Álvarez.J, Naza.E, Palencia.S, Pinedo.F y López.J, en el 2007, España, "Calcifilaxis en pacientes dializados"</p>	<p>La calcifilaxis es un síndrome que afecta a pacientes con insuficiencia renal y diálisis, caracterizado por calcificación vascular de arterias de pequeño y mediano calibre, y trombosis conduciendo finalmente a necrosis cutánea y úlceras. Se presentan 4 pacientes con calcifilaxis, todas ellas mujeres con enfermedad renal terminal en tratamiento con hemodiálisis (3 pacientes) o diálisis peritoneal (1 paciente).</p>

<p>Russo.D, Ruocco.C, Battaglia.Y, Buonanno.E, Manzi.S, Russo.I, Scafarto.A, Andreucci.V, 2007, Italia, “The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer”</p>	<p>Evalúa el efecto del carbonato de calcio y el Sevelamer en el progreso de la calcificación arterial, principalmente de las arterias coronarias.</p>
<p>Ketteler.M,Rix.M,Fan.S,Pritchrd.N,Ostergaard.O, Chasan.T Heaton.J,Duggal.A Kalra.Pa, 2008, Alemania, “Efficacy and Tolerability of Sevelamer Carbonate in hyperphosphatemic Patients Who Have Chronic Kidney Disease and Are Not on Dialysis”</p>	<p>El carbonato de sevelamer es una forma mejorada, desarrollado para el tratamiento de la hiperfosfatemia en pacientes con enfermedad renal crónica. Este estudio investigó la capacidad del sevelamer para controlar el fósforo sérico en pacientes hiperfosfatémicos que tenían enfermedad renal crónica y no estaban en diálisis.</p>
<p>Suki.W,Zabaneh.R,Cangiano.J,Reed.JFischer.D, Garrett.L, Ling.B,2008, Estados Unidos, “Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients”</p>	<p>Es una comparación entre el Sevelamer y los aglutinantes de fosfato, para determinar cual genera menos mortalidad a nivel cardiovascular. En donde se demostró que el Sevelamer ayuda a la disminución de la calcificación arterial.</p>
<p>Fishbane S ,Delmez J ,Suki WN ,Hariachar SK , Heaton J , Chasán-Taber S , Plone MA , Moe S,2010, Estados Unidos, “A randomized, parallel, open-label study to compare once-daily sevelamer carbonate powder dosing with thrice-daily sevelamer hydrochloride tablet dosing in CKD patients on hemodialysis”</p>	<p>Se realizó una comparación para determinar la eficacia en la disminución en los niveles de fósforo entre el polvo de carbonato de sevelamer para suspensión oral y el clorhidrato de sevelamer en comprimidos dados en pacientes con tratamiento de hemodiálisis. El comprimido demostró mejor eficacia.</p>
<p>Douthat WG, Castellano M, de la Fuente JL, 2010, Argentina, “Hiperparatiroidismo Secundario en diálisis”</p>	<p>Se estudio la prevalencia del hiperparatiroidismo secundario asociado a pacientes quienes se encuentran en tratamiento con diálisis</p>
<p>Feng Lin, Yung Ming Chen, KuanYuHun, TzongShinn Chu, Wei Chih Kan, et al, 2010, Taiwan, “Benefits of Sevelamer on Markers of</p>	<p>Consiste en determinar si el Sevelamer es un buen aglutinante de fósforo para los pacientes en hemodiálisis.</p>

Bone Turnover in Taiwanese Hemodialysis Patients”	
Cárdenas.O, Segura.O, Puentes.W, Sanabria.M, Nava.G, Torrenegra.R, 2010, Colombia, “Aluminio en pacientes con terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis en dos unidades renales en Bogotá”	La finalidad del estudio es determinar las concentraciones de aluminio en suero de pacientes con hemodiálisis.
González.M González.E,Navas.V, Gracia.C, Ribera.P y Egido de Los Ríos.E 2011, España, “Tratamiento de la hiperfosfatemia asociada a la enfermedad renal crónica con carbonato de lantano. Nuevas evidencias”	La hiperfosfatemia asociada a la enfermedad renal crónica está implicada en el desarrollo de calcificaciones vasculares y puede considerarse como un factor de riesgo de eventos cardiovasculares. Recientemente se ha comercializado un nuevo captor de fósforo, el carbonato de lantano, siendo un fármaco para el tratamiento de la hiperfosfatemia junto con las sales de calcio y el sevelamer.
Arneson,T ,Shuling Li, ,Jiannong Liu, Kilpatrick.R, Britt B, y Peter.W, 2013, Estados Unidos, ” Trends in Hip Fracture Rates in US Hemodialysis Patients, 1993-2010”	Los cambios en patrones del trastorno mineral y óseos en la población de diálisis puede haber influido en las tasas de fractura de cadera en pacientes de diálisis estadounidenses en 1993-2010. Las cohortes de hemodiálisis incluyeron pacientes con Medicare que recibían hemodiálisis.
Arroyo.D, Panizo.D, Abad.S, Vega.A, Pérez.A, Lopez.A, 2014, Madrid, “Efecto en el control del fósforo sérico tras la sustitución de hidróxido de aluminio por acetato cálcico/carbonato magnésico en pacientes en hemodiálisis”	La finalidad es evaluar los efectos en el metabolismo fosforo-calcio cuando se sustituye el hidróxido de aluminio por carbonata de magnesio/ acetato cálcico.
Bhan, 2014, Estados Unidos, de “ Phosphate managemer in chronic kidney disease”	Es un estudio para determinar los efectos de estos fármacos sobre el equilibrio hormonal y sobre hueso, observar si la hiperfosfatemia tiene un papel directo en la mortalidad y morbilidad por la deposición de calcio y fosforo a nivel vascular.

Palmer, Gardner, Tonelli, Mavridis, Johnson, Craig, French, Ruospo, Strippoli, 2016, Italia, “Phosphate- binding agents in adults with CKD: A network meta- analysis of randomized trials”	Consistió en determinar el porqué se recomienda el uso de agentes glutinantes en la enfermedad renal crónica, el análisis consistió en estudiar a diversos pacientes con ERC los cuales consumían agentes quelantes
Wang TL, Fang YW, leu JG y Tsai MH, 2017, Taiwan, “Association between serum aluminum levels and cardiothoracic ratio in patients on chronic hemodialysis”	Es sobre la relación cardiorácica y los niveles séricos de aluminio asociados con la mortalidad en pacientes en hemodiálisis. Se investigó la asociación entre el nivel de aluminio en suero y la enfermedad cardiorácica centros de hemodiálisis en un estudio transversal retrospectivo de 547 pacientes taiwaneses.
Ming Hsien Tsai, Yu Wei Fang,Hung Hsiang Liou, Jyh Gang Leu y Bing Shi Lin, 2018, Taiwan,” Association of Serum Aluminum Levels with Mortality in Patients on Chronic Hemodialysis”,	Estudio la relación entre los niveles más altos de aluminio en suero y los malos resultados en pacientes en hemodiálisis crónica fue un estudio observacional retrospectivo se realizó en un solo centro médico, Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital, y utilizó los registros médicos de los pacientes sometidos a hemodiálisis desde diciembre de 2006 hasta diciembre de 2012.

Categorías de Análisis

En el presente apartado se expondrán las categorías de análisis:

Categoría 1. Eficacia y seguridad del Hidróxido de aluminio y el Sevelamer en la enfermedad cardiovascular (ECV) y calcificación ectópica.

El hidróxido de aluminio es utilizado como quelante de fósforo en los pacientes que presentan insuficiencia renal crónica, este fármaco no tiene indicación para esta patología por eso es necesario llevar un control exhaustivo del paciente ya que su uso constante puede provocar acumulación del aluminio en diferentes órganos. A pesar de que el aluminio tiene un mayor poder quelante que los fármacos a base de calcio, no es recomendable por el riesgo de intoxicación por dicho metal. En cuanto a la seguridad y eficacia en la enfermedad cardiovascular se menciona que el aluminio al

depositarse en los tejidos puede provocar problemas a nivel cardiovascular, pero a largo plazo ya que su principal efecto secundario son encefalopatías y osteopatías. (Maestre, 2014, p.2)

En la ERC se desencadena una serie de cambios en el organismo, el sistema circulatorio no queda exento de ello, se ha observado que los pacientes en programas de diálisis el 40%-75% presentan enfermedad cardiovascular (ECV) la cual es la responsable del 44% de la muerte de los pacientes. Se ha considerado al fósforo como el causante del daño a nivel cardiovascular por lo que el hidróxido de aluminio es eficaz pero poco seguro en el retraso de la aparición de la enfermedad cardiovascular. (Alles.A,2011, p.3)

El sevelamer es un captor de fósforo no cálcico, presenta dos formulaciones carbonato e hidrocloreuro, ayuda a disminuir la mortalidad causada por la calcificación ectópica ha demostrado beneficios en este ámbito ya que actúa de manera local en el intestino, su estructura y tamaño impiden su absorción sistémica, y más del 99% del compuesto es recuperado en las heces. En un estudio se demostró la reducción de las calcificaciones coronarias durante un periodo de seis meses a un año en los pacientes tratados con sevelamer. (Buitrago , et al, 2015,p.178)

Se han ido confirmando otros efectos de esta molécula, conocidos como efectos pleiotrópicos. De esta forma se ha descrito el descenso de los lípidos cambios en la estructura ósea, la inflamación, el estrés oxidativo, y la anemia. Todos estos efectos del sevelamer se han relacionado con una reducción de la calcificación vascular, una mejoría en las lesiones cardiovasculares y por lo tanto una reducción de la mortalidad. (Buitrago , et al, 2015,p.178)

Se debe evitar la utilización de dosis excesiva de quelantes cálcicos y cambiar la prescripción a quelantes no cálcicos para reducir su progresión el sevelamer podría tener un efecto retrasado la calcificación. (Bhan.I, 2014, p.177)

El uso de sevelamer influye en el colesterol niveles, que pueden haber conducido los efectos sobre la calcificación y posiblemente otros resultados. Significativa reducciones tanto en el total como en la baja densidad colesterol de lipoproteína (LDL) asociado con sevelamer. (Bhan.I, 2014, p.177)

El depósito de sales de calcio en tejidos extraesquelético es lo que se conoce como calcificación ectópica, las calcificaciones de tejidos como las arterias son tan frecuentes que se considera como una condición fisiológica, propia de la edad, similar a la pérdida de masa ósea además se asocia con enfermedades de fondo como la hipertensión y la diabetes, también si predomina la

hipercalcemia o la hiperfosfatemia, existe cierta predilección para la precipitación en ciertos tejidos por lo tanto la hipercalcemia se asocia con depósitos minerales en riñones, pulmones y fundus gástrico. A nivel renal las calcificaciones predominan en la luz tubular, en los cálidos o en la pelvis en cuanto al pulmón, afectan a las paredes alveolares y al sistema venoso. También pueden afectar la media de las grandes arterias, el tejido elástico del endocardio, la conjuntiva y los tejidos periarticulares, aunque no está aclarada la causa de la predisposición por estas localizaciones. (Azriel.S, Jódan.E, Martínez.G y Hawkins.C,2002, p.4539)

En enfermedad renal crónica (ERC) existe el riesgo aumentado de muerte por causa cardiovascular relacionado con calcificaciones vasculares precoces y progresivas. En los vasos de los pacientes con ERC coexisten calcificaciones en la íntima vascular asociadas a aterosclerosis, pero además hay calcificaciones en la túnica media del vaso. (Jara.A, 2012, p.715)

La calcificación coronaria se correlacionó con hiperfosfatemia el aumento del producto calcio x fósforo sérico y la elevada ingesta de calcio diario, dependiente este último del consumo de quelantes de fósforo basados en sales de calcio. (Jara.A, 2012, p.716)

Varios estudios aleatorizados realizados en adultos en diálisis han demostrado que la progresión de la calcificación era modificable dependiendo de la elección de quelantes no cálcicos, durante el estudio se utilizó el sevelamer donde se redujo significativamente la mortalidad en un subgrupo predefinido de pacientes mayores de 65 años, en cuanto al hidróxido de aluminio se menciona que es eficaz en reducir las calcificaciones debido a que no contiene calcio en su formulación, pero no es seguro por posibles acumulación del aluminio.(González, D,2015,p.4)

Categoría 2. Eficacia y seguridad del Hidróxido de aluminio y Sevelamer en pacientes con hemodiálisis.

En cuanto a la eficacia y seguridad en el tratamiento durante la hemodiálisis se realizaron estudios sustituyendo el hidróxido de aluminio por el sevelamer, donde se obtuvo que el hidróxido de aluminio presenta mayor poder quelante, pero su uso se ve restringido por los efectos tóxicos las vías de acumulación de aluminio más frecuentes a parte del medicamento es el dializado, sin embargo, el sevelamer es un quelante no cálcico el cual reduce el riesgo de sufrir los efectos tóxicos y el dializado contiene cantidades de calcio que solo se debe de tener cuidado cuando se administran de manera conjunta con suplementos de vitamina D. (Arroyo. D,Panizo.N, Abad.S, et al, 2014, p.200)

Durante el estudio se observó que al someter a los pacientes durante un periodo de 4 meses con ambos fármacos se demostró que la supresión de las sales de aluminio disminuye efectivamente los niveles séricos de este elemento, si bien ningún paciente presentó niveles superiores a 40 µg/l en ningún momento. (Arroyo. D, Panizo. N, Abad. S, et al, 2014, p.202)

Los pacientes con hemodiálisis corren un mayor riesgo de calcificación progresiva de las arterias coronarias, aunque la neurotoxicidad relacionada con la diálisis ha ido disminuyendo en los últimos años debido al empleo de procedimientos adecuados para la des ionizar el agua utilizada. Sin embargo, todavía se sigue informando de esporádicos efectos tóxicos causados por contaminación de agua con aluminio. Si bien es cierto que el uso de estos procedimientos para tratar el agua ha minimizado la exposición al aluminio, el problema de los efectos tóxicos por la presencia de este metal en el agua sigue persistiendo sobre todo en Iberoamérica por la dificultad para conseguir concentrados libres de aluminio para la preparación final de la solución de diálisis. (Alcalde, 2001, p.22)

Categoría 3. Eficacia y seguridad del Hidróxido de aluminio y Sevelamer en pacientes con diálisis peritoneal.

El hidróxido de aluminio es eficaz al disminuir los niveles de fósforo de los pacientes sometidos a diálisis peritoneal, ya que tiene un efecto quelante más potente, pero en cuanto a la seguridad se sugiere realizar controles cuatrimestrales o anuales de la concentración de aluminio en el dializado debido a la acumulación de este en hueso, glándula paratiroidea, SNC y médula ósea, además de que las infusiones para diálisis contienen determinada cantidad de aluminio. (Grupo de estudio de alteraciones del metabolismo mineral y óseo, 2008, p.5)

En casos de enfermos dializados, menos en la actualidad que hace algunos años por los tratamientos a que se somete el agua de diálisis, aparecen síntomas similares a la demencia. (Grupo de estudio de alteraciones del metabolismo mineral y óseo, 2008, p.17)

Los quelantes de primera elección son aquellos a base de calcio, pero deben tomarse precauciones para no producir hipercalcemia con el uso de ellos podrían acelerar el deterioro de la función renal. Para lo cual se recomienda una dosis de calcio total que no deben superar los 2 gr/día, aunque el riesgo de hipercalcemia es mayor con la administración simultánea de derivados de Vitamina D provocar morbilidad y mortalidad prematuras. (Grupo de estudio de alteraciones del metabolismo mineral y óseo, 2008, p.2)

El sevelamer, un polímero sintético, se une eficazmente al fosfato, pero no se absorbe. El principio disponible la preparación del clorhidrato (Renagel) aumentó el riesgo de acidosis metabólica, incluso en pacientes diálisis, sin embargo, la nueva formulación de carbonato (Renvela) evita este riesgo. (Bhan.I, 2014, p.176)

Categoría 4. Eficacia y seguridad del Hidróxido de aluminio y Sevelamer en la prevención de la osteítis fibrosa.

La Osteomalacia por toxicidad con aluminio se debe prevenir en los pacientes en diálisis manteniendo la concentración de aluminio en el dializado $<2 \mu\text{g/L}$ y evitando el uso de quelantes del fósforo a base de aluminio. (González, Bover.J, Fernandez.E, Foraster.A, Hervás.J.G, Llopis.A, et al, 2004, p.5)

Los huesos son los más perjudicados porque es donde se produce la mayor acumulación de aluminio en la insuficiencia renal crónica ocurre una enfermedad metabólica llamada enfermedad ósea renal u osteodistrofia renal. Uno de los elementos implicados en esta enfermedad es el aluminio (Al), conociéndose como enfermedad ósea inducida por Al debido a los cambios que el metal produce en el hueso, siendo la osteomalacia y la enfermedad ósea las formas más frecuentes asociadas a esta, por lo tanto, no es recomendable su utilización para la prevención de la osteítis fibrosa. (Maestre, 2014, p.113)

En cuanto al sevelamer es mejor ya que el riesgo de osteopatía alumínica o depósitos patológicos de aluminio en otros órganos es elevado se indican las resinas como el sevelamer este fármaco es una resina captadora de fósforo que no lleva sales de calcio en su formulación, tiene un efecto beneficioso sobre la fosfatemia, sin que represente un riesgo para los depósitos de cristales de hidroxapatita en los vasos centrales y periféricos, en las válvulas cardíacas, se añade su poder hipolipemiante que puede contribuir a reducir la placa de ateroma, con lo que se reduce por tanto por doble vía el riesgo cardiovascular. (González, Bover.J, Fernandez.E, Foraster.A, Hervás.J.G, Llopis.A, et al, 2004, p.184)

Categoría 5. Eficacia y seguridad global del Acetato de calcio vs Carbonato de calcio.

Se recomienda el uso de Acetato de Calcio por encima del Carbonato de Calcio. La dosis total de calcio elemental provista por los quelantes cálcicos no debe exceder los $1,5 \text{ g/día}$ con un límite superior de tolerancia incluyendo la ingesta alimentaria de 2 g/día . El carbonato de Calcio debe ser ingerido inmediatamente antes de las comidas. (Alles.A, 2011, p.3)

El acetato cálcico puede tener el mismo poder quelante que el carbonato con un aporte de calcio inferior por gramo de producto, este hecho puede ser beneficioso de cara a reducir el producto fosfocálcico de una forma más efectiva. (González, Bover.J, Fernández.E, Foraster.A, Hervás.J. G, Llopis.A, et al, 2004, p. 184)

El carbonato de calcio está ampliamente disponible sin receta se une al fósforo débilmente en un ambiente ácido, pero la solubilidad es deficiente en ambiente alcalino. El acetato de calcio es considerablemente más soluble en agua y en general parece superior como un agente de unión al fosfato en dosis de calcio elemental, con un menor riesgo de hipercalcemia. (Bhan.I, 2014, p.176)

Se han realizado estudios entre el acetato de calcio y calcio carbonato han mostrado que los mencionados primeramente tienen mejores capacidades de unión al fósforo, estos estudios comparativos muestran que carbonato de calcio contiene aglutinantes puede llevar a una mayor incidencia de hipercalcemia. El efecto secundario significativo de los aglutinantes de fosfato es la hipercalcemia, los efectos adversos gastrointestinales y más recientemente la cuestión de la calcificación esquelética adicional. (The Indian Society of Nephrology, 2005, p.S66)

Categoría 6. Eficacia y seguridad del Carbonato de lantano/Lanthanum.

El carbonato de lantano conocido como Fosrenol es una alternativa aglutinante de fosfato a base de este metal el cual generalmente es bien tolerado y eficaz como otros aglutinantes controlando el fósforo. Considerando que ha habido preocupación por los posibles efectos a largo plazo acumulación de lantano en el hígado y otros los tejidos, estos efectos no han sido clínicamente evidentes, ni ha habido pruebas que vinculan el lantano a la fibrosis sistémica nefrogénica, que se ha asociado con la exposición al gadolinio, otro lantánido. La carga baja de la píldora puede ser una ventaja particular del lantano. (Bhan.I, 2014, p.176)

El carbonato de lantano es un quelante de fósforo libre de calcio y aluminio de reciente introducción, utilizado en el tratamiento de la hiperfosfatemia secundaria a la insuficiencia renal crónica. Su principal beneficio respecto a los quelantes basados en calcio es la disminución de los depósitos de calcio a nivel vascular y de los niveles de calcio séricos, los efectos secundarios presentados con mayor frecuencia son a nivel gastrointestinales presentándose dolor abdominal inespecífico, náuseas y diarrea, y presenta una potencial acumulación en hueso, aunque no hay estudios aún que describen los efectos a largo plazo. La mayoría de pacientes acuden por dolor

abdominal por lo que se les suspende el tratamiento con lantano al no encontrar otra causa justificante del dolor (Pérez. A,Moreno.P, 2011, p.2)

Categoría 7. Cuál de los fármacos (hidróxido de aluminio, Sevelamer) permite una disminución en los riesgos de fracturas.

La utilización de captadores de fósforo cuando los niveles séricos de fósforo superan los 6 mg/dl, la administración de captadores de fósforo en lo posible no alumínicos, debe hacerse de forma individualizada y sólo en aquellas comidas que el contenido de fósforo lo amerite. Se debe disminuir la utilización del hidróxido de aluminio debido a que este se deposita en los huesos y por ende provoca el debilitamiento de los huesos aumentando el riesgo de fracturas principalmente la de cadera, a nivel de la cabeza del húmero. (Cannata.J, Díaz.C,2012, p. 4)

La dosis más utilizada ha sido de 5 mg/Kg/semana, pero estudios recientes indican que dosis tan bajas como 0,5 mg/Kg/semana pueden ser eficaces y reducen la posible toxicidad de este fármaco. Si se quiere evitar la hiperalbuminemia responsable del agravamiento de los síntomas se puede administrar la desferrioxamina al comienzo, en lugar de al final de la diálisis. (Cannata.J, Díaz.C,2012, p.5)

Se han realizado estudios donde se indica que el sevelamer que sus efectos a nivel óseo permite prevenir las fracturas, esto debido a que al ser un quelante no calcico permite su combinación con fármacos como suplementos de calcio es un hallazgo consistente de una mejora en el volumen óseo con terapia de calcio. Un pequeño estudio abierto, aleatorizado, prospectivo, evaluó a pacientes con biopsias óseas al inicio y después de un año de tratamiento con clorhidrato de sevelamer el tratamiento con Sevelamer no produjo cambios significativos en el recambio óseo o la mineralización en comparación, pero la tasa de formación ósea aumentó y la arquitectura trabecular mejoró solo con sevelamer. (Spaia.S, 2011, p.22)

Categoría 8. Cuál de los fármacos (hidróxido de aluminio, Sevelamer) ayuda a la calcifilaxis.

La calcifilaxis se desarrolla en la dermis y el tejido celular sub-cutáneo, generalmente en áreas de adiposidad. Se caracteriza por lesiones cutáneas pruriginosas o dolorosas, nódulos violáceos, úlceras y escaras que evolucionan a necrosis isquémica de la piel. La histología puede revelar calcificación de la media y proliferación de la íntima en los pequeños vasos, con o sin fibrosis endovascular, calcificación extravascular y vasooclusión trombótica. (Fernández.M,Morales.E,Gutiérrez.E,Polanco.N,Hernandez.E, et al , 2017,p.502)

Los agentes quelantes sin contenido en calcio como sevelamer retrasan el desarrollo de las calcificaciones y mejoran su aspecto, si se comparan con sales cálcicas, y también se han asociado con una reducción de la mortalidad. Por otra parte, son muchos los estudios que han mostrado que la ingestión de sales de calcio y la consiguiente acumulación de calcio en el cuerpo se asocia con las calcificaciones. (Fernández.M,Morales.E,Gutiérrez.E,Polanco.N,Hernandez.E, et al , 2017,p.502)

El mecanismo por el que el sevelamer puede disminuir la progresión de las calcificaciones no está establecido, pero recientemente se ha publicado un estudio que relaciona el sevelamer con un incremento de la fetuína A y la disfunción endotelial en pacientes en prediálisis. La fetuína A es el mayor inhibidor de la calcificación vascular y su disminución se ha asociado con un incremento en la mortalidad cardiovascular. (Plaza.S y Pouplana.M, 2000, p. 102)

El tratamiento con Sevelamer no produjo cambios estadísticamente significativos en el recambio óseo o la mineralización en comparación con el carbonato de calcio, pero la tasa de formación ósea aumentó y la arquitectura trabecular mejoró solo con sevelamer. Se asocia con un efecto beneficioso sobre la progresión de la calcificación vascular, la enfermedad ósea y muy probablemente con un beneficio de supervivencia en algunas poblaciones de pacientes en hemodiálisis. (Spaia.S, 2011, p.24)

La calcifilaxis caracteriza por calcificación medial de pequeñas arteriolas, proliferación de la íntima, fibrosis y trombosis que produce isquemia, necrosis y sobreinfección de la piel y subcutáneas. Cuando la función renal es normal, la calcifilaxis se ha notificado con poca frecuencia, asociada con afecciones como el hiperparatiroidismo primario. Los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis, la incidencia anual se ha estimado en 1 a 4%, con un aumento aparente en las últimas décadas que puede reflejar el mayor uso de aglutinantes de fosfato a base de calcio. (Grahame.E, Kumar.K, 2008, p.97)

En cuanto a la prevención de la calcifilaxis con la utilización del hidróxido de aluminio, se han realizado estudios donde se indica que aparte de generar encefalopatía en los tratamientos de sustitución renal puede llegar a causar fracturas y debilidad muscular a largo plazo, por lo tanto, no es un tratamiento viable para evitar las fracturas en los pacientes con enfermedad renal. (Pieride.A, Edwards.W,Cullum.X,McCall.J,Ellis.H, 2008,p.175)

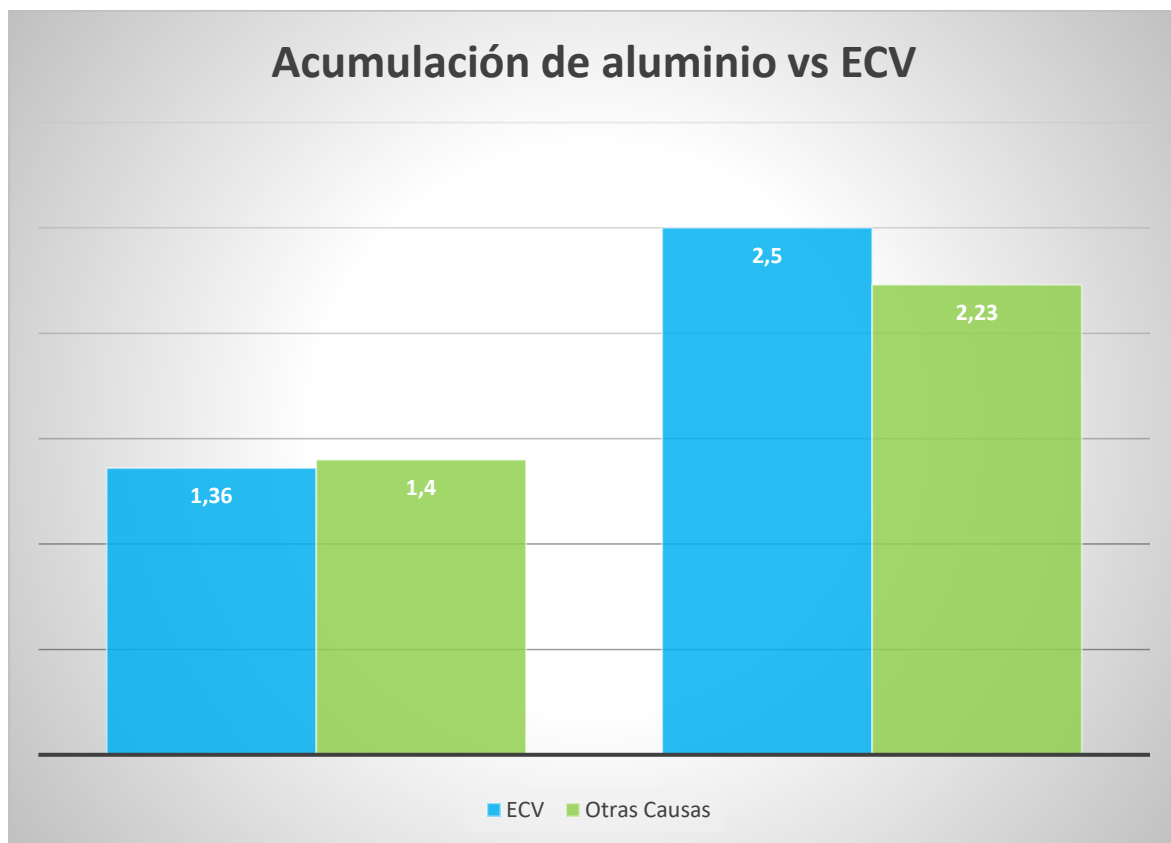
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el siguiente capítulo se discutirá sobre las categorías de análisis planteados en el tercer capítulo

Categoría 1. Eficacia y seguridad del Hidróxido de aluminio y el Sevelamer en la enfermedad cardiovascular (ECV) y calcificación ectópica.

Los autores Ming-Hsien Tsai , Yu-Wei Fang , Hung-Hsiang Liou , Jyh-Gang Leu , y Bing-Shi Lin, 2018 , realizaron un estudio observacional retrospectivo de cohorte con 636 pacientes taiwaneses en centro de hemodiálisis para investigar el impacto de los niveles de aluminio en suero en la mortalidad. Los factores predictivos fueron el nivel de aluminio sérico eran de (<6 y ≥ 6 ng / ml). Durante el seguimiento promedio de 5.3 ± 2.9 años, ocurrieron 253 muertes por todas las causas y 173 por enfermedad cardiovascular. El análisis mostró que un nivel de aluminio en suero de ≥ 6 ng / ml fue un factor predictivo significativo de todas las causas 1.40-2.23 y mortalidad por CV 1.36-2.50. (p.4).

Ilustración 50. Acumulación de aluminio vs ECV

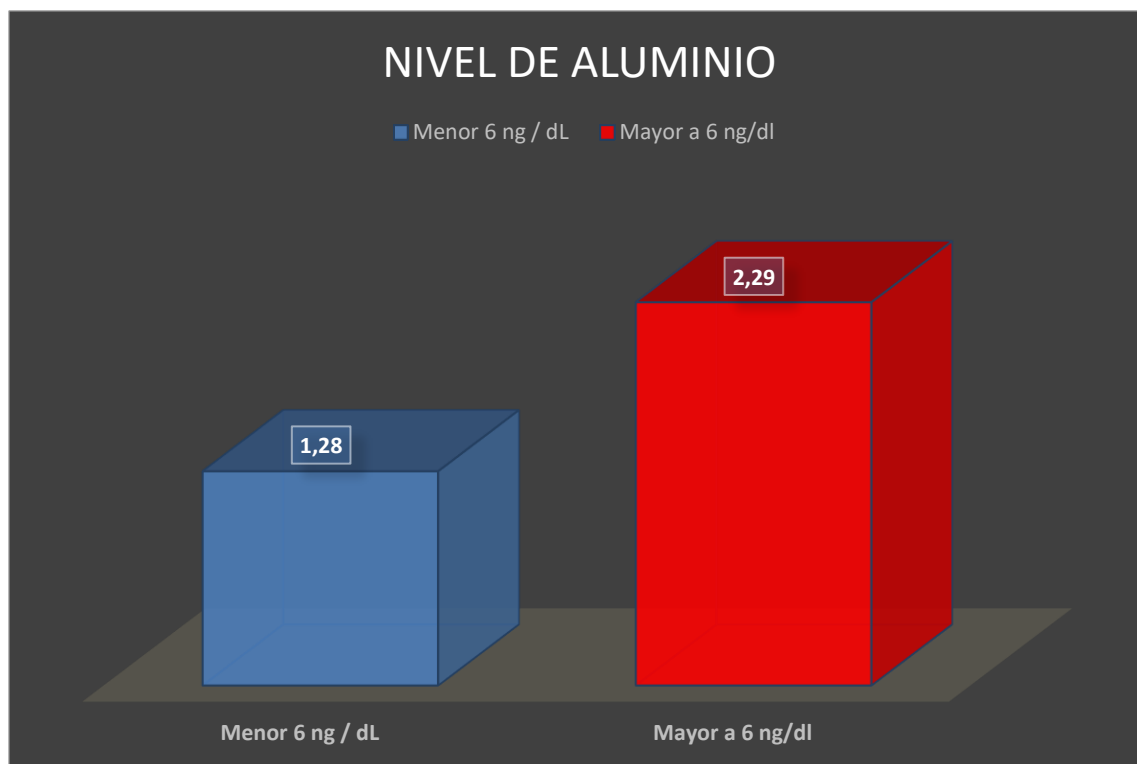


Nota: Fuente propia

En la figura 50 se muestra cómo afecta la acumulación de aluminio a la mortalidad de la enfermedad cardiovascular el rango va desde 1.36 a 2.5 el cual es una cifra mayor a la que es generada por otras causas que van desde 1.4 a 2.23.

Otro estudio realizado por Wang TL , Fang YW , Leu JG , Tsai MH , 2017 demostró que la asociación entre el nivel de aluminio sérico y la relación con efectos cardiacos en centros de diálisis en un estudio transversal retrospectivo de 547 pacientes taiwaneses. La edad media de los pacientes fue de $62,5 \pm 13,2$ años, con un tiempo medio de hemodiálisis de $7,1 \pm 5,2$ años. Entre los pacientes, 36.9% eran diabéticos y 47.9% eran hombres. Un nivel alto de aluminio sérico (≥ 6 ng / dL) se asoció significativamente con un CTR > 0.5 lo que indicó que 1.28-2.29 en el análisis multivariable, tiene un efecto en el aumento de la cardiomegalia. (p.6)

Ilustración 51. Relación de los niveles de aluminio con la aparición de problemas cardíacos



Nota: Fuente propia

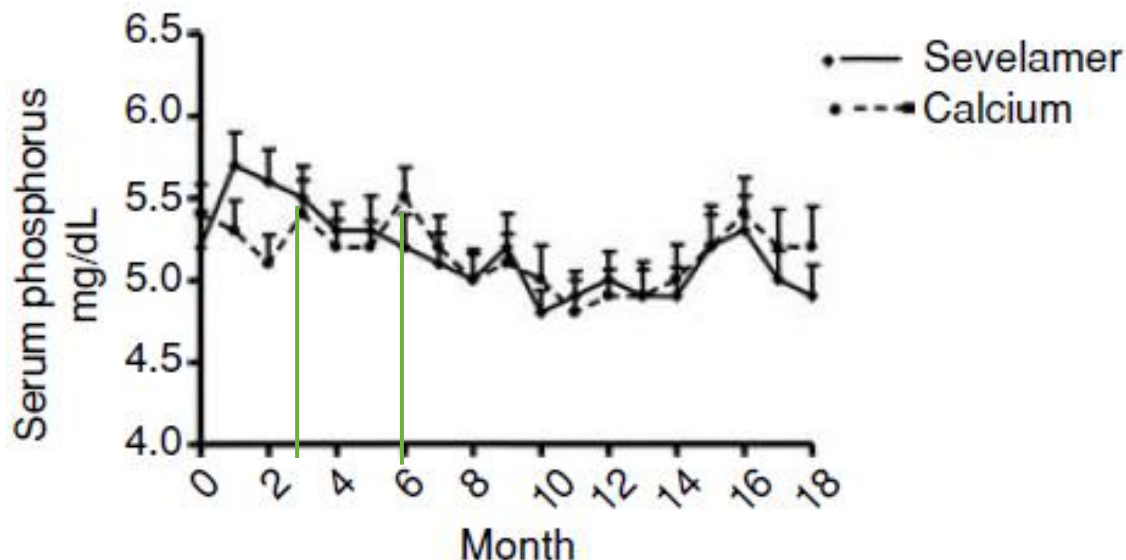
En el gráfico anterior se muestra los niveles de riesgo de enfermedad cardiaca cuando los niveles de aluminio son mayores a 6 ng/dl

En cuanto al sevelamer se han realizado estudios donde se compara los efectos del sevelamer y los agentes quelantes basados en calcio en la calcificación de las arterias coronarias en pacientes con hemodiálisis quienes corren un mayor riesgo de calcificación progresiva de la arteria coronaria.

En el estudio realizado por Block. G, Spiegel.D,Ehrlich.J,Menta.R, Lindbergh.A y Raggi.P, 2006, el cual conto con 129 pacientes nuevos en hemodiálisis fueron aleatorizados para recibir ligantes de fosfato base de vacío o aglutinantes de fosfato no cálcico como el clorhidrato de sevelamer, este tardó 6, 12 y 18 meses. (p.1815)

De los 129 pacientes, 109 pacientes fueron sometidos a una evaluación de la calcificación coronaria. Al inicio, el 37% del tratamiento con sevelamer y el 31% de calcio en pacientes tratados no tenían evidencia de calcificación coronaria. No con una puntuación de calcio de la arteria coronaria cero (CACS) a basal progresó a un CACS > 30 durante 18 meses. (Block. G, Spiegel.D,Ehrlich.J,Menta.R, Lindbergh.A y Raggi.P, 2006,p.1815)

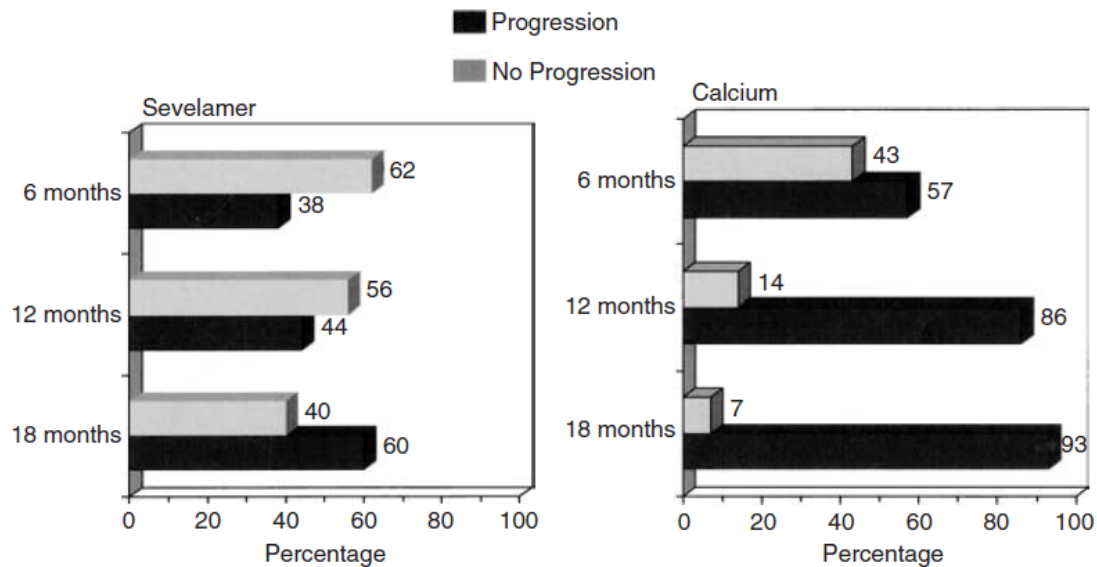
Ilustración 52. Niveles de fosforo con Sevelamer y Aglutinantes de calcio



Nota: (Block. G, Spiegel.D,Ehrlich.J,Menta.R, Lindbergh.A y Raggi.P, 2006,p.1820)

Se puede observar cómo los niveles de fosfato en sangre disminuyen cuando los pacientes ingieren el sevelamer por un periodo de 18 meses, mientras que con los aglutinantes de calcio se observa que estos varían de manera significativa entre los 3 y 6 meses donde los niveles de fosfato fluctúan con el calcio.

Ilustración 53. Progresión de la ECV con ambos medicamentos



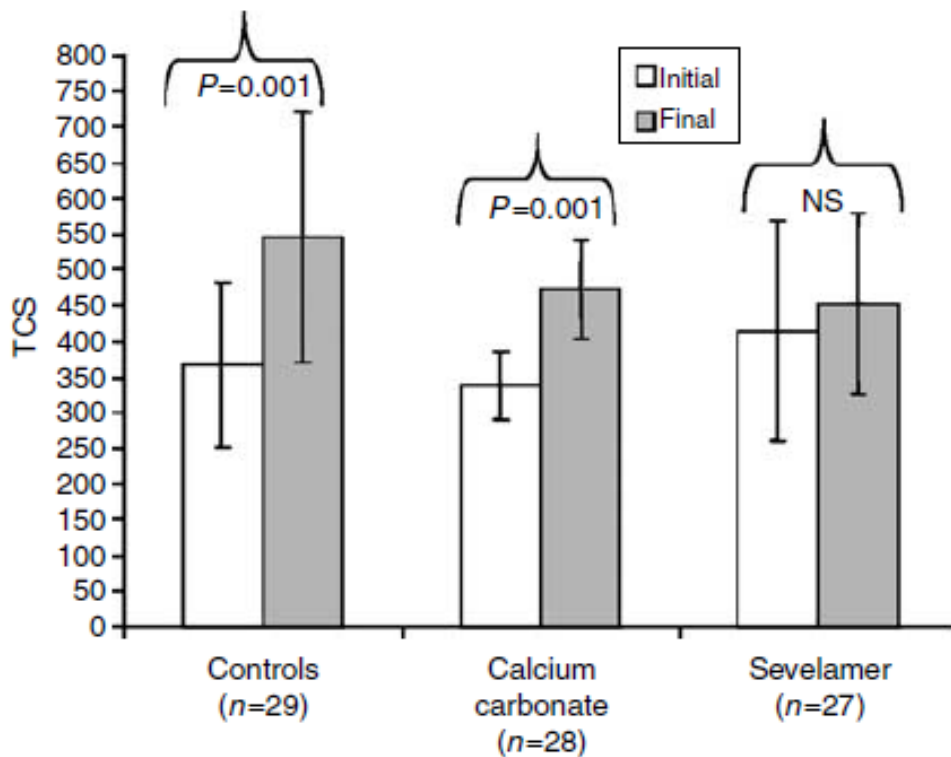
*Progression of CACS = greater than 15% increase from baseline

† Fisher exact test P value < 0.05 for between group differences at 12 and 18 months

Nota: (Block. G, Spiegel.D, Ehrlich.J, Menta.R, Lindbergh.A y Raggi.P, 2006, p.1822)

En el gráfico anterior se puede observar cómo va progresando la ECV en porcentajes hasta los 18 meses. Se evidencia como desde el inicio del tratamiento con el sevelamer existe una no progresión de la enfermedad en comparación con los que están basados en calcio.

Russo.D, Miranda. I, Ruocco .C, Battaglia.Y, Buonanno.E, Manzi.S, Russo.L, Scafarto.A y Andreucci.V en el año 2007 realizaron un estudio donde se observa la progresión de la calcificación en las arterias coronarias en pacientes que utilizan carbonato de calcio y sevelamer. El diseño del estudio y número final de pacientes disponibles para análisis fueron de 90 pacientes asignados aleatoriamente se asignó una dieta baja en fósforo que provocó un infarto agudo de miocardio, dos asignados al carbonato de calcio se retiraron, tres asignados al sevelamer no podía soportar el costo de la droga por más tiempo. Por lo tanto, 84 pacientes completaron el estudio. (p.2)

Ilustración 54. Datos de calcificación con calcio y sevelamer

Nota: (Russo.D, Miranda. I, Ruocco .C, Battaglia.Y, Buonanno.E, Manzi.S, Russo.L, Scafarto.A y Andreucci.V, 2007,p.3)

Discusión

En la figura 50 se observa cómo cuando el nivel de aluminio en suero es ≥ 6 ng / ml se asocia con la muerte de los pacientes en tratamiento de diálisis, lo que una intervención temprana para determinar el nivel de aluminio en los pacientes podría ser beneficiosa indicando como resultado que de 1.40 a 2.23 se asocia a otras causas y del 1.36 a 2.50 se asocia con la mortalidad cardiovascular relacionado con la ingesta de hidróxido de aluminio y debido a ello este medicamento no es eficaz ni seguro para tratar la enfermedad cardiovascular dado que más bien contribuye a la mortalidad de los pacientes quienes ingieren el fármaco e incluso puede generar toxicidad elevando los niveles de mortalidad, además tampoco funciona en la prevención de la calcificación ectópica, porque el aluminio tiende a la acumulación en diversos órganos, por lo tanto al no ser de utilidad en la prevención de la ECV tampoco ayuda a la reducción de la calcificación ectópica, esto porque la mayoría de las ECV terminan en una calcificación ectópica.

En el estudio de Wang.TL,Fang.YW,Leu.JG,et al, 2017 se relaciona la influencia de los niveles de aluminio en la aparición de enfermedades cardiacas en pacientes taiwaneses en hemodiálisis, en la figura 51 se observa como un nivel superior o igual a 6ng/dl en sangre aumenta el riesgo en la aparición de enfermedades cardiacas se observa que el resultado es de 2,29 es casi el doble de cuando los niveles son inferiores a 6ng/dl donde el resultado es de 1.28, estos datos confirman nuevamente que la utilización de quelantes de fósforo a base de aluminio son perjudiciales para el paciente aumentando la mortalidad del mismo por las enfermedades que puede generar la acumulación del medicamento a largo plazo y cuando no se tiene un control adecuado de este los pacientes en las áreas de diálisis, es recomendable realizar un chequeo mínimo 2 veces al año.

En cuanto al sevelamer este es un fármaco no cálcico, es decir no contiene calcio en su formulación lo que hace que sea un medicamento con beneficios para los pacientes. En el estudio realizado por Block.G, Spiegel.D,Ehrlich.J, et al, en el 2006 donde los pacientes que se encontraban en hemodiálisis presentaban evidencia de calcificación coronaria a los 6, 12 y 18 meses, por lo tanto al comparar el sevelamer con aglutinantes de calcio a base de calcio en la figura 52 se observa como los niveles de fósforo en sangre disminuyen cuando se consume sevelamer, principalmente entre los 3 y 6 meses se puede observar una reducción más marcada.

En la figura 53 se observó que quienes consumían aglutinantes de fosfato a base de calcio resultó en una mayor progresión de la calcificación coronaria indicando al inicio del estudio un nivel de 57% y al final a los 18 meses presentaban un aumento muy significativo del 93%, mientras quienes utilizaron el sevelamer tuvieron una reducción de la misma a los 6 meses mostró un resultado de 62% y al finalizar a los 18 meses presentaba una reducción del 40%, por lo tanto estos datos indican que el sevelamer es eficaz y seguro para tratar a ECV porque evita su progresión, además también la calcificación ectópica debido a que disminuye la aparición de las calcificaciones por lo tanto ayuda a retrasar la aparición de la calcificación ectópica.

En el estudio que realizo Russo.D, Miransa.I, Ruocco.C et al, 2007, en la figura 54 se puede observar nuevamente la progresión de la calcificación en las arterias coronarias en pacientes que utilizan carbonato de calcio y sevelamer. Se observa como los pacientes con carbonato de calcio al finalizar el estudio presentaba mayor nivel en comparación con el sevelamer que al finalizar es menor, indicando la efectividad del sevelamer en la reducción de la calcificación vascular.

Categoría 2. Eficacia y seguridad del Hidróxido de aluminio y Sevelamer en pacientes con hemodiálisis.

Los autores Arroyo. D, Panizo.D, Abad.S, Vega.A, Pérez.A y López.A en el 2014 realizaron un estudio sobre el efecto del hidróxido de aluminio en el control del fósforo comparada con el acetato de calcio los participantes se escogieron entre octubre y diciembre de 2012, se seleccionaron aquellos pacientes de nuestra unidad de hemodiálisis que presentaban un adecuado control de la fosforemia (fosforo sérico < 5 mg/dl) con tratamiento quelante en monoterapia con Al(OH)₃ y que precisaran continuar con dicho tratamiento. Se realizaron de forma rutinaria y sin variaciones las indicaciones sobre restricción dietética en alimentos ricos en fósforo, según el protocolo habitual de la unidad. Veintiún pacientes (66,7 % varones, edad 56,7 ± 16,4 años) cumplían los criterios de inclusión. (p.200)

Todos ellos se dializaban tres sesiones semanales de cuatro horas, 6 de ellos en hemodiálisis de alto flujo y 15 con hemodiafiltración online. Tanto las pautas como los baños de diálisis se mantuvieron sin cambios a lo largo del estudio, con una concentración de magnesio constante de 0,5 mmol/l. La concentración de calcio en el baño tampoco varió, siendo de 1,25 mmol/l en ocho pacientes y de 1,5 mmol/l en los 13 restantes. (Arroyo. D, Panizo.D, Abad.S, Vega.A, Pérez.A y López.A, 2014, p.200)

Ilustración 55. Parámetros analíticos tras la sustitución del Hidróxido de aluminio por acetato de calcio

	Antes de la conversión	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
Calcio (mg/dl)	8,85 ± 0,65	8,87 ± 0,41	8,72 ± 0,42	8,90 ± 0,54	8,66 ± 0,81
Calcio iónico (mEq/l)	0,94 ± 0,09	0,93 ± 0,07	0,91 ± 0,06	0,94 ± 0,08	0,91 ± 0,09
Fósforo (mg/dl)	4,52 ± 0,99	4,57 ± 1,11	4,05 ± 1,16	4,05 ± 1,08	4,02 ± 1,07*
Calcio x fósforo (mg ² /dl ²)	40,20 ± 10,44	40,76 ± 11,11	35,38 ± 10,55*	36,11 ± 10,26	35,16 ± 11,06*
PTH (ng/l)	440,52 ± 280,15	461,81 ± 298,22	399,8 ± 278,1	430,8 ± 375,27	409,70 ± 270,24
25-OH-vitamina D ₃ (µg/l)	15,64 ± 9,26	13,18 ± 6,80	15,90 ± 6,79	12,84 ± 5,29	13,16 ± 6,94
Magnesio (mg/dl)	2,21 ± 0,24	2,43 ± 0,39**	2,47 ± 0,44*	2,44 ± 0,40*	2,45 ± 0,42*
Albúmina (g/dl)	3,92 ± 0,50	3,97 ± 0,44	4,03 ± 0,47	4,03 ± 0,59	3,98 ± 0,47
Hemoglobina (g/dl)	11,55 ± 1,37	10,96 ± 11,40	11,22 ± 1,09	11,37 ± 1,32	11,37 ± 0,99
Aluminio (µg/l)	14,91 ± 8,55				8,47 ± 3,98*

Resultados mostrados como media ± desviación estándar. Se marcan aquellas relaciones estadísticamente significativas con

* (p < 0,05) y con ** (p < 0,01) en comparación con la muestra previa a la conversión.

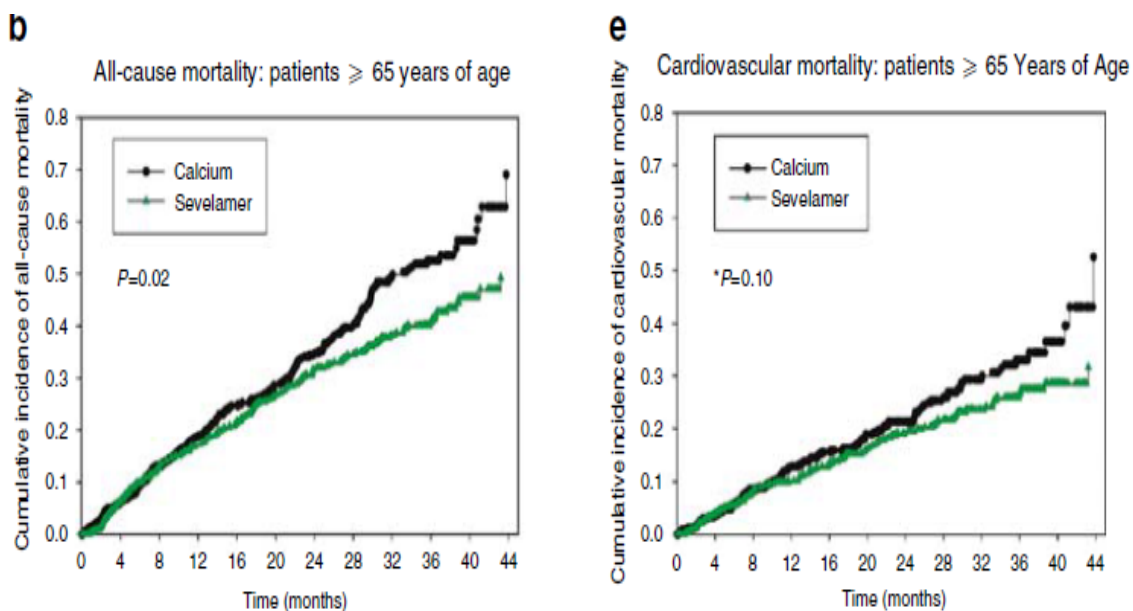
PTH: hormona paratiroidea.

Nota: (Arroyo. D, Panizo.D, Abad.S, Vega.A, Pérez.A y López.A, 2014, p.201)

El estudio realizado por los autores Suki.W, Zabaneh.R, Cangiano.J, Reed.J, Fischer.D, Garrett.L,Ling.B, en el año de 2008 consistió en un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, ensayo de diseño paralelo que comparó sevelamer y aglutinantes a base de calcio en todas las causas y causas específicas mortalidad (cardiovascular, infección y otros) en la prevalencia pacientes con hemodiálisis.(p.1130)

Un total de 2103 pacientes fueron inicialmente aleatorizado al tratamiento y 1068 pacientes completaron el estudio se identificó las tasas de mortalidad por todas las causas y mortalidad por causas específicas las tasas no eran significativamente diferentes. Hubo una importante interacción de edad en el efecto del tratamiento. Solo en pacientes 65 años de edad fue allí un efecto significativo de sevelamer en reduciendo la tasa de mortalidad. Se sugirió que de sevelamer se asoció con una reducción general, pero cardiovascular-ligado, mortalidad en pacientes más mayores. (Suki.W, Zabaneh.R, Cangiano.J, Reed.J, Fischer.D, Garrett.L,Ling.B, 2008,p.1130)

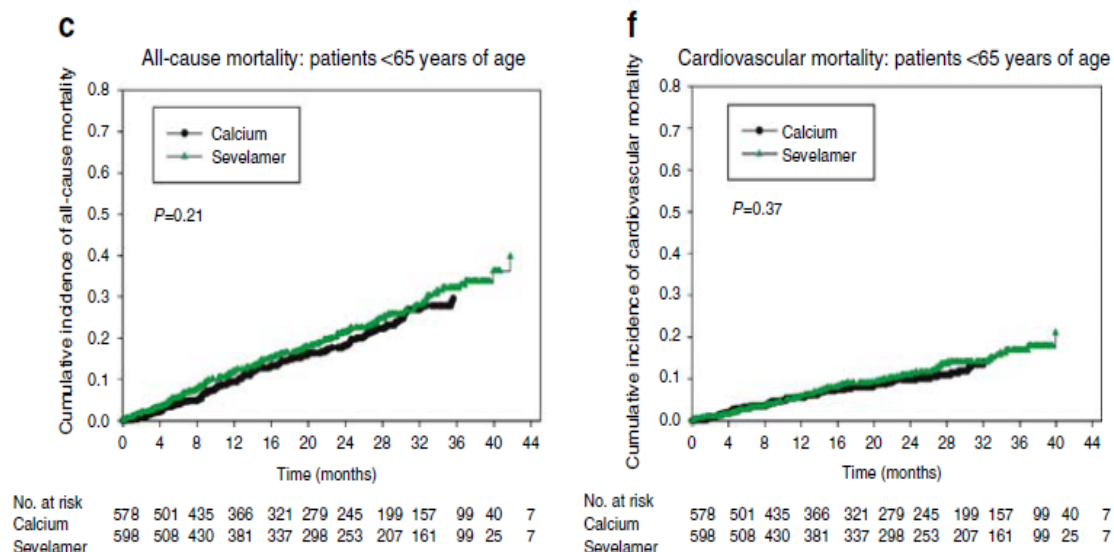
Ilustración 56. Mortalidad cardiovascular y de otras causas en pacientes mayores a 65 años



Nota: (Suki.W, Zabaneh.R, Cangiano.J, Reed.J, Fischer.D, Garrett.L,Ling.B,2008,p.1133)

En el gráfico anterior se muestra la relación de la mortalidad en los pacientes con edad de 65 años y tratados con sevelamer y aglutinantes d calcio a nivel cardiovascular y otras causas asociadas, en el primer gráfico se muestran cómo al ingerir calcio la mortalidad aumenta, en comparación con el sevelamer donde es menor. El segundo gráfico muestra su asociación con la mortalidad cardiovascular donde se observa que con el calcio este se ve aumentado.

Ilustración 57. Mortalidad cardiovascular y de otras causas en pacientes menores de 65 años



Nota: (Suki.W, Zabaneh.R, Cangiano.J, Reed.J, Fischer.D, Garrett.L,Ling.B, 2008,p.1133)

En el primer gráfico se muestra la mortalidad por otras causas en pacientes menores de 65 años, se observa que el sevelamer y los aglutinantes de calcio son muy similares al igual que en el segundo gráfico donde no muestra diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular en las personas menores de 65 años.

En el estudio realizado por Ketteler M , Rix M , Fan S , Pritchard N , Oestergaard O , Chasan Taber S , Heaton J , Duggal A , Kalra PA, 2008, este fue un estudio que contó con la ayuda de pacientes de 19 centros de nefrología en el norte de Europa y Australia que tenían una edad ≥ 18 años, con un nivel de fósforo sérico $\geq 5,5$ mg / dl. Los pacientes excluidos del estudio tenían un trastorno de motilidad gastrointestinal grave, diabetes mal controlada, hipertensión o cualquier otra condición médica inestable clínicamente significativa. (p.1125)

Un total de 129 pacientes individuales fueron examinados para este estudio de estos, 80 (62%) no fueron elegibles para el estudio, principalmente debido a niveles de fósforo $< 5,5$ mg / dl. 49 pacientes fueron tratados, y los 46 pacientes que tenían una medición de fósforo en suero después del inicio de la medicación del estudio se incluyeron en el análisis. El 59% de los pacientes estaban en un aglutinante de fosfato y requirieron un lavado antes de iniciar el tratamiento con carbonato de sevelamer. (Ketteler M , Rix M , Fan S , Pritchard N , Oestergaard O , Chasan Taber S , Heaton J , Duggal A , Kalra PA, 2008,p.1127)

El tratamiento con sevelamer dio lugar a una disminución media estadísticamente significativa de $1,4 \pm 1,0$ mg / dl en los niveles medios de fósforo en suero desde el inicio hasta el final del tratamiento ($P < 0,001$). El fósforo sérico medio aumentó a $6,5 \pm 1,3$ mg / dl después del período de lavado posterior al tratamiento. Al final del período de tratamiento de 8 semanas de sevelamer carbonato, el 75% de los pacientes con ERC en estadio 4 había alcanzado el nivel objetivo de titulación de un fósforo sérico ≥ 2.7 y ≤ 4.6 mg / dl y el 70% de los pacientes con ERC en estadio 5 había alcanzado un Fósforo sérico ≤ 5.5 mg / dl. (Ketteler M , Rix M , Fan S , Pritchard N , Oestergaard O , Chasan Taber S , Heaton J , Duggal A , Kalra PA, 2008,p.1127)

Ilustración 58. Exámenes de laboratorio de los pacientes estudiados

Table 2. Laboratory measurements over time^a

Laboratory (Serum)	Baseline	Day 56/ET	Change from Baseline to Day 56/ET	<i>p</i> ^b	After Washout	Change from Day 56 to Day 70	<i>p</i> ^b
Phosphorus (mg/dl; mean \pm SD) ^c	6.2 \pm 0.8	4.8 \pm 1.0	-1.4 \pm 1.0	<0.001	6.5 \pm 1.3	1.7 \pm 1.1	<0.001
Calcium-phosphorous product (mg ² /dl ² ; mean \pm SD) ^c	53.1 \pm 7.0	42.2 \pm 8.1	-10.4 \pm 9.0	<0.001	55.7 \pm 11.2	13.8 \pm 9.5	<0.001
Total cholesterol (mg/dl; mean \pm SD) ^c	173.2 \pm 42.0	137.2 \pm 36.4	-19.5 \pm 17.1%	<0.001	165.5 \pm 47.0	23.0 \pm 20.9%	<0.001
LDL cholesterol (mg/dl; mean \pm SD) ^c	104.7 \pm 33.6	69.7 \pm 25.2	-31.9 \pm 18.1%	<0.001	98.4 \pm 39.0	44.9 \pm 34.9%	<0.001
HDL cholesterol (mg/dl; mean \pm SD) ^c	47.7 \pm 17.4	48.3 \pm 16.1	4.4 \pm 15.3%	0.139	47.2 \pm 15.8	-0.9 \pm 9.3%	0.440
Bicarbonate (mEq/L; mean \pm SD) ^d	16.6 \pm 3.6	18.2 \pm 3.7	1.3 \pm 2.9	0.005	18.0 \pm 3.6	-0.5 \pm 3.5	0.326
Calcium (mg/dl) ^d	8.5 \pm 0.9	8.8 \pm 0.8	0.3 \pm 0.5	<0.001	8.6 \pm 0.6	-0.2 \pm 0.5	0.007
iPTH (pg/ml; median) ^d	341	319	-39	0.013	362	63	<0.001
25-hydroxyvitamin D (ng/ml; mean \pm SD) ^d	28.9 \pm 16.2	31.1 \pm 12.9	2.0 \pm 10.3	0.080	32.3 \pm 13.7	0.2 \pm 7.7	0.890

^aiPTH, intact parathyroid hormone.

^bWilcoxon signed rank test.

^cResults are based on intention-to-treat population (*n* = 46).

^dResults are based on the safety set (*n* = 49).

Nota: (Ketteler M , Rix M , Fan S , Pritchard N , Oestergaard O , Chasan Taber S , Heaton J , Duggal A , Kalra PA, 2008,p.1128)

En los pacientes estudiados se observa cómo mientras estaban con tratamiento del sevelamer los niveles de fósforo disminuyeron de 6.2 a 1,2.

Discusión

En el estudio realizado por Arroyo.D, Panizo,D, Abad.S, et al en el 2014 consistió en observar la efectividad del hidróxido de aluminio en el control del fósforo comparado con el acetato de

calcio en pacientes que se encontraban en hemodiálisis, donde se observó al realizar los exámenes de laboratorio en la figura 55 que los niveles de fósforo habían disminuido de 4,52 al inicio cuando estaban con el tratamiento del hidróxido de aluminio al mes 4 donde el resultado fue de 4,02, demostrando que el acetato de calcio es mejor para disminuir los niveles de fósforo, también se observó que el producto calcio x fosforo disminuyó de 40,20 a 35,16 demostrando de esta manera que el hidróxido de aluminio no es eficaz en la disminución sérica del fósforo en los pacientes sometidos a hemodiálisis.

Por otra parte, el estudio realizado por Suki.W, Zabaneh.R, Cangiano.J et, al en el 2008 trataba de identificar la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis con las variables por causas cardiovasculares o por causas asociadas utilizando sevelamer y aglutinantes a base de calcio para determinar cuál de los dos fármacos era mejor para retrasar la mortalidad, por lo tanto en la figura 56 se observan dos gráficos donde se mide la mortalidad por las variables mencionadas anteriormente en personas con edad mayor o igual a 65 años donde se puede observar que el sevelamer en comparación con los aglutinantes a base de calcio disminuye a los 44 meses a 0,4 la incidencia de mortalidad por otras causas, en cuando al otro más bien surgió un aumento de 0,7 a los 44 meses. En cuanto a la incidencia a nivel cardiovascular también se encuentra disminuida con el sevelamer mostro un resultado de 0,2 a los 44 meses y con los aglutinantes de calcio aumenta a 0.5 a los 44 meses.

En el mismo estudio se utilizaron las mismas variables, pero esta vez en personas menores a los 65 años donde como se muestra en la figura 57 se observó que la utilización del sevelamer en este tipo de población los datos se invierten ya que la incidencia por causas asociadas aumenta con el sevelamer a 0,4 a los 44 meses y con los aglutinantes de calcio está disminuido a 0,2 a los 36 meses. Lo mismo ocurre en la incidencia cardiovascular donde con el sevelamer el aumento no es mucho ya que es de 0.2 a los 40 meses y de 0.1 con los de calcio a los 32 meses.

Con el estudio anterior se puede observar que el sevelamer es más efectivo en la población mayor con hemodiálisis, porque permite disminuir la mortalidad por problemas cardiovasculares, pero ocurre lo contrario en la población joven, esto puede ser debido a que los adultos mayores generalmente tienen más enfermedades de fondo que la población joven por lo que es más eficaz y seguro en los mayores.

En el estudio realizado por Kettler.M,Rix.M,Fan.S, et al en 2008 tuvo como objetivo evaluar la reducción de fósforo en una población de pacientes que tenían ERC y no estaban en diálisis y tenían un contenido de fósforo en suero $> 5,5$ mg / dl, nivel clínicamente significativo de hiperfosfatemia. Como en pacientes de hemodiálisis con niveles de fósforo en suero ≥ 5.5 mg / dl, brindándoles como tratamiento el sevelamer.

Los pacientes estudiados tenían una edad mayor o igual a los 18 años, con un nivel de fósforo sérico $\geq 5,5$ mg / dl, el tratamiento con sevelamer dio lugar a una disminución del mismo como se puede observar en la figura 58, donde se observa como al inicio los pacientes presentaban un nivel de 6,2 mg/dl y del día 56 al día 70 donde empezaron a consumir el sevelamer estos se redujeron de manera considerable pasando de 6,2 mg/dl a 1,7 mg /dl, revelando que el medicamento es efectivo para reducir los niveles de fósforo en los pacientes con hemodiálisis.

Además, se puede observar como el sevelamer también disminuyó los niveles de colesterol total de 173,2 mg/dl a 23,0 mg/dl, el colesterol LDL pasando de 104,7 mg/dl a 44, 9 mg7dl, permitiendo determinar que no solo ayuda a mejorar los niveles de fosforo en los pacientes, sino que también reduce los niveles de colesterol de manera significativa permitiendo una mejor salud al paciente.

Categoría 3. Eficacia y seguridad del Hidróxido de aluminio y Sevelamer en pacientes con diálisis peritoneal.

Cárdenas.O, Segura.O, Puentes.W, Sanabria.M, Nava.G y Torrenegra.R en el 2010 estudiaron el aluminio en pacientes que se encontraban con diálisis en la ciudad de Bogotá, el estudio se hizo en 63 pacientes en hemodiálisis y 20 individuos sanos. Las concentraciones de aluminio se determinaron por espectrofotometría de absorción atómica horno de grafito con corrección de lámpara de deuterio. Se tomaron muestras de las redes de distribución y del agua para diálisis; se dejó salir el agua de la llave del punto de toma durante 10 segundos y se recolectó en tubos de poliestireno cristalino. Las muestras permanecieron en refrigeración hasta su análisis. La determinación de aluminio se realizó por espectrofotometría de absorción atómica-horno de grafito con corrector de lámpara de deuterio a 309,3 nm. (p.670)

El promedio de las concentraciones de aluminio en suero de los pacientes fue de 26,5 $\mu\text{g/L}$, en agua de diálisis fue menor a 2 $\mu\text{g/L}$ y en agua de las redes de distribución menor a 200 $\mu\text{g/L}$. (Cárdenas.O, Segura.O, Puentes.W, Sanabria.M, Nava.G y Torrenegra.R, 2010,p.671)

Tabla 6. Aluminio en suero vs en agua

Medida	Aluminio en suero	Aluminio en agua de diálisis
Paciente µg/L	26,5	Menor a 2

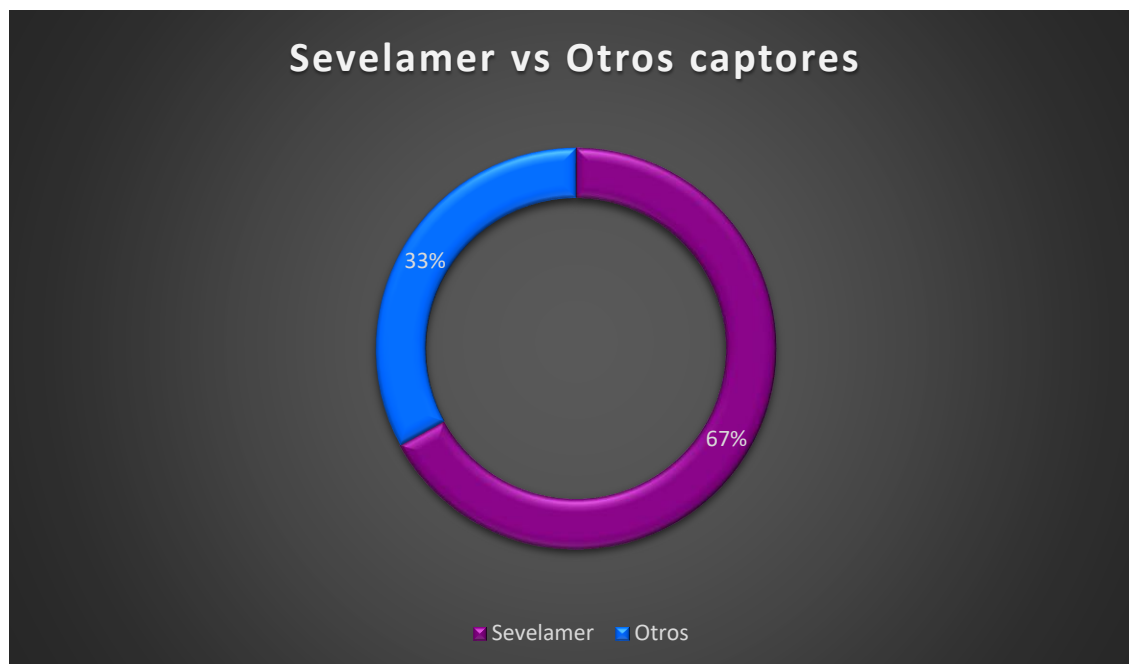
Nota: Fuente propia

En septiembre de 2005 Ramos R , Moreso F , Borrás M , Ponz E , Buades JM , Teixidó J , Morey A , García C , Vera M , Doñate MT , de Arellano MR , Barbosa F , González MT ., se realizó un estudio transversal de datos demográficos, bioquímicos y terapéuticos de pacientes de 10 unidades de diálisis peritoneal en Cataluña y las Islas Baleares, España. (p.697)

Se analizaron datos de 228 pacientes. En el momento del estudio, 128 pacientes (67%) estaban recibiendo sevelamer mientras que los niveles de fosfato <5.5 mg / dL se observaron con mayor frecuencia en los pacientes $p < 0.01$. (Ramos R , Moreso F , Borrás M , Ponz E , Buades JM , Teixidó J, et al, 2005,p.699)

Este estudio transversal no controlado en pacientes con diálisis peritoneal demostró que el tratamiento con clorhidrato de sevelamer permite un nivel adecuado de fosfato sérico en aproximadamente el 67% de los pacientes y reduce significativamente los niveles totales y de colesterol LDL. Debido a que este tratamiento está asociado con la acidosis metabólica los pacientes, recomendamos un monitoreo cercano de los niveles de bicarbonato en este grupo de pacientes hasta que se aclare la importancia clínica de este resultado. (Ramos R , Moreso F , Borrás M , Ponz E , Buades JM , Teixidó J, et al, 2005,p.700)

Ilustración 59. Sevelamer vs Otros



Nota: Fuente propia

Fishbane S , Delmez J , Suki WN , Hariachar SK , Heaton J , Chasán-Taber S , Plone MA , Moe S . en el año del 2010 realizaron un estudio donde se comparaba el polvo de carbonato de sevelamer para suspensión oral es una nueva forma de dosificación de sevelamer, con los comprimidos de sevelamer. Fue un estudio aleatorizado de etiqueta abierta paralela, conto con la participación de pacientes en diálisis. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a polvo de carbonato de sevelamer una vez al día o tabletas de clorhidrato de sevelamer tres veces al día. (p.308)

Después del lavado, el nivel medio de fósforo sérico disminuyó 2.0 +/- 1.8 mg / dL (de 7.3 +/- 1.3 mg / dL) para carbonato de sevelamer y 2.9 +/- 1.3 mg / dL (de 7.6 +/- 1.3 mg / dL) para clorhidrato de sevelamer (ambos P <0,001). El 54% de los pacientes tratados con sevelamer carbonato en polvo y el 64% de los pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer en comprimidos tuvieron niveles séricos de fósforo dentro de la meta de la Iniciativa para la Calidad Renal de la Enfermedad Renal (KDOQI) de la Fundación Nacional del Riñón (> o = 3.5 y <o = 5.5 mg / dL). (Fishbane S , Delmez J , Suki WN , Hariachar SK , Heaton J , Chasán-Taber S , Plone MA , Moe S, 2010, p.309)

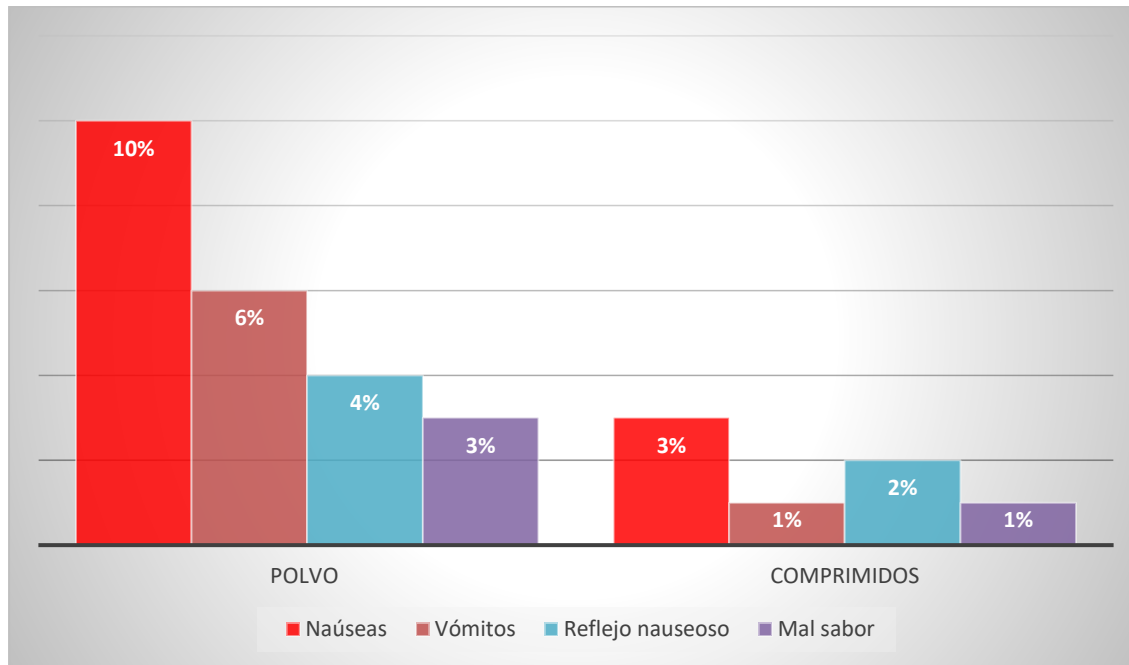
Tabla 7. Niveles de fósforo con sevelamer en polvo y comprimidos

	Polvo	Comprimidos
Fósforo inicial mg/dl	7,3	7,6
Fósforo Final mg/dl	2,0	2,9

Nota: Fuente propia

En general, el porcentaje de pacientes con eventos adversos emergentes del tratamiento fue similar entre los grupos. Sin embargo, un mayor porcentaje de eventos gastrointestinales superiores relacionados con el tratamiento, incluidas náuseas (10% frente a 3%) y vómitos (6% frente a 1%). Se observaron con sevelamer en polvo una vez al día. Además, (4%) de los pacientes tratados con sevelamer experimentaron estimulación del reflejo nauseoso y (2%) experimentaron disgusto por el sabor con el polvo de carbonato de sevelamer. Un mayor porcentaje de pacientes tratados con sevelamer carbonato en polvo suspendió el tratamiento debido a estos eventos relacionados con el tratamiento. (Fishbane S , Delmez J , Suki WN , Hariachar SK , Heaton J , Chasán-Taber S , Plone MA , Moe S, 2010, p.310)

Ilustración 60. Eventos adversos



Nota: Fuente propia

Discusión

En el estudio realizado por Cárdenas,O, Segura,O, Puentes,W, et al en el 2010 consistió en estudiar los niveles de aluminio presentes en los pacientes con diálisis peritoneal tanto en el agua para diálisis, a nivel sanguíneo y en el agua del grifo, pero nos enfocaremos solo en los niveles en suero y agua de diálisis.

En el cuadro 6. se observa como los niveles de aluminio en sangre es de 26,5 $\mu\text{g/L}$ lo que es un valor mucho mayor al encontrado en el agua para diálisis el cual fue de un valor menor a 2 $\mu\text{g/L}$, lo que indica que al consumir los quelantes de fósforo a base de aluminio estos tienden a acumularse principalmente a nivel sanguíneo y no tanto en el agua de dializado. Con esto se confirma que el aluminio no es seguro para ser utilizado en los pacientes con diálisis peritoneal porque al acumularse en sangre este viaja a los distintos órganos donde genera más daños a los pacientes.

En el estudio realizado por Ramos.R,Moreso.F,Borras.M, et al en 2005 se enfocó en el estudio del sevelamer en pacientes con diálisis peritoneal, en la figura 59 menciona que el 67% de ellos estaban con el fármaco mientras tenían niveles de fósforo menores a 5,5 mg/dl, esto demostró que el tratamiento con el sevelamer permite un nivel adecuado de fosforo en comparación con los

captoreos usuales, además redujo de manera significativa los niveles de colesterol LDL, pero se debe de tener cuidado con la acidosis metabólica por lo que se recomienda monitorear los niveles de bicarbonato.

En otro estudio hecho por Fishbane.S,Delmez.J,Suki.WN,et al en 2010 estudiaron dos formas de sevelamer, el cual eran el carbonato de sevelamer en polvo y el clorhidrato de sevelamer en comprimidos en pacientes con diálisis. En el cuadro 7 se observa como ambos son eficaces en la disminución alcanzando el objetivo de fósforo KDOQI en la mayoría de los pacientes. Aunque los efectos adversos como se muestra en la figura 60 con el carbonato de sevelamer en polvo son mayores mostrando un 10% en las náuseas en comparación con el clorhidrato de sevelamer en comprimidos el cual mostró un 3% igualmente sucede con los vómitos el cual muestra un 6% en polvo y en comprimidos un 1%, en el reflejo nauseoso en polvo es del 4% y comprimidos 2% y por último el mal sabor que dejan en los pacientes es de 3% en polvo y de un 1% en comprimidos por lo que aunque ambos pueden disminuir de manera satisfactoria el fósforo los comprimidos son mejores porque generan menores efectos adversos que el sevelamer en polvo, ya que usualmente los pacientes con enfermedad renal crónica tienden a presentar náuseas y vómitos como consecuencia de la enfermedad, lo ideal sería que tomaran un medicamento que no aumente estos efectos.

Categoría 4. Eficacia y seguridad del Hidróxido de aluminio y Sevelamer en la prevención de la osteítis fibrosa.

El aluminio sérico debería medirse dos veces al año en aquellos pacientes que reciban captadores de fósforo que contienen aluminio. Valores basales de aluminio sérico 60 µg/L indican una sobrecarga alumínica (esto no siempre implica enfermedad ósea por aluminio. (González, Bover.J, Fernandez.E, Foraster.A, Hervás.J.G, Llopis.A, et al, 2004, p.182)

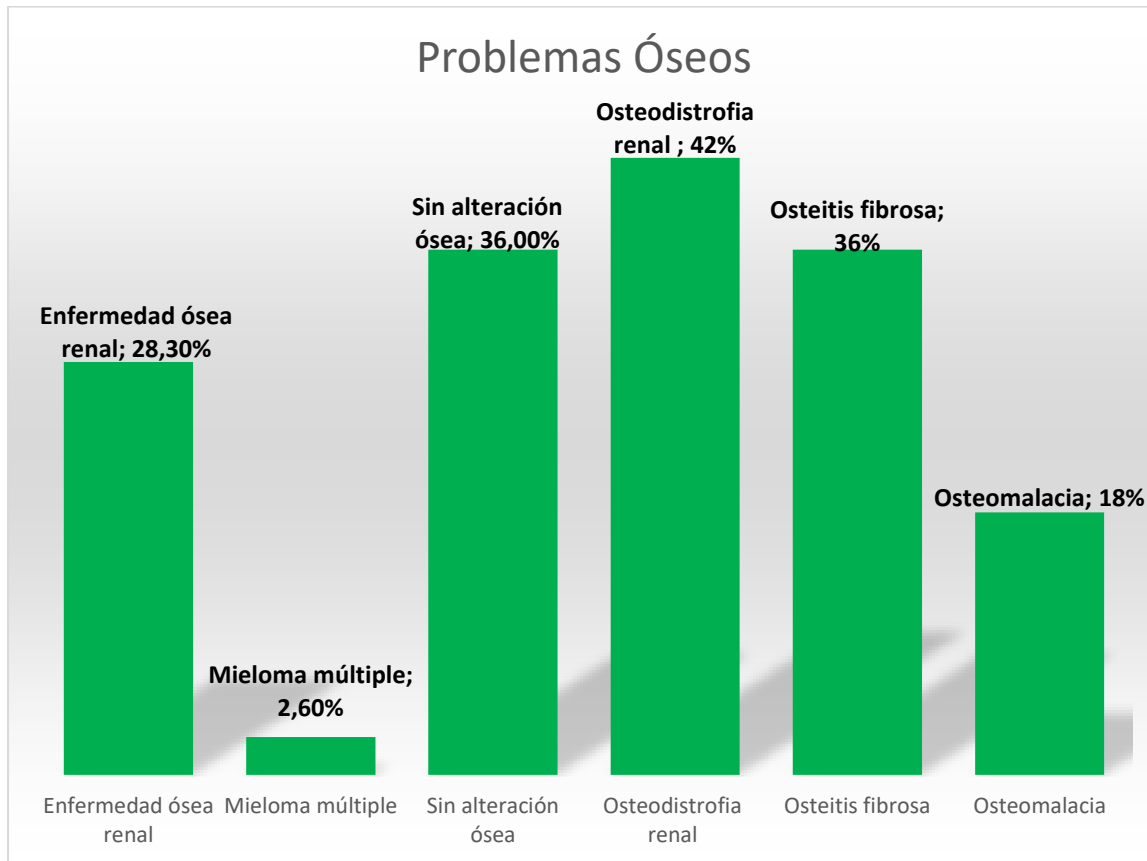
Es la principal consecuencia del hiperparatiroidismo secundario. Se caracteriza por la destrucción progresiva de las trabéculas óseas, debido a la estimulación de los osteoclastos por la hormona paratiroidea. (González, Bover.J, Fernandez.E, Foraster.A, Hervás.J.G, Llopis.A, et al, 2004, p. 182)

Si los niveles de calcio o el producto calcio-fósforo son elevados, pueden introducirse compuestos de aluminio en bajas dosis sobre todo si los niveles de PTH son elevados, durante un tiempo limitado y controlando de forma periódica los niveles de aluminio en la sangre. En la insuficiencia renal avanzada, en las que el riesgo de osteopatía alumínica o depósitos patológicos de aluminio en otros órganos es elevado, están indicadas las resinas como el sevelamer. (González, Bover.J, Fernandez.E, Foraster.A, Hervás.J.G, Llopis.A, et al, 2004, p.184)

Los autores Oyuela.J, Maradiaga.L, Mena.E, Pineda.J, Cardona.V, Antunez.H y Velásquez. J en el 2005 realizaron un estudio de osteodistrofia renal en pacientes con insuficiencia renal crónica en el hospital Escuela en Tegucigalpa. Fue realizado en los meses de agosto y septiembre del año 2004. A través de un instrumento se recolectó la información clínica y los resultados de los exámenes de gabinete de una muestra de 39 pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) a quienes se les efectuó pruebas de función renal, medición de PTH y biopsia de hueso. (p.66)

De los 39 pacientes estudiados, la biopsia de hueso demostró enfermedad ósea renal en 28.3% (11), mieloma múltiple en 2.6% (1) y sin alteración ósea en 36.0% (14). En los 13 casos restantes (33.1%), el resultado fue indeterminado debido a biopsia no evaluable. De los 26 pacientes con resultado histopatológico, la frecuencia de osteodistrofia renal fue de 42.3% (11). Entre estos 11 pacientes, la enfermedad ósea adinámica fue la más frecuente (46%), seguida de osteítis fibrosa (36%) y osteomalacia (18%). Se detectó niveles de PTH mayores de 400 pg/ml en los cuatro pacientes con osteítis fibrosa (enfermedad ósea de alto remodelado) y niveles menores de 125 pg/ml en 5 de los 7 pacientes con enfermedad ósea de bajo remodelado (enfermedad ósea adinámica y osteomalacia). (Oyuela.J, Maradiaga.L, Mena.E, Pineda.J, Cardona.V, antunez.H y Velásquez. J, 2005, p.67)

Ilustración 61. Niveles problemas óseos en los pacientes



Nota: Fuente propia

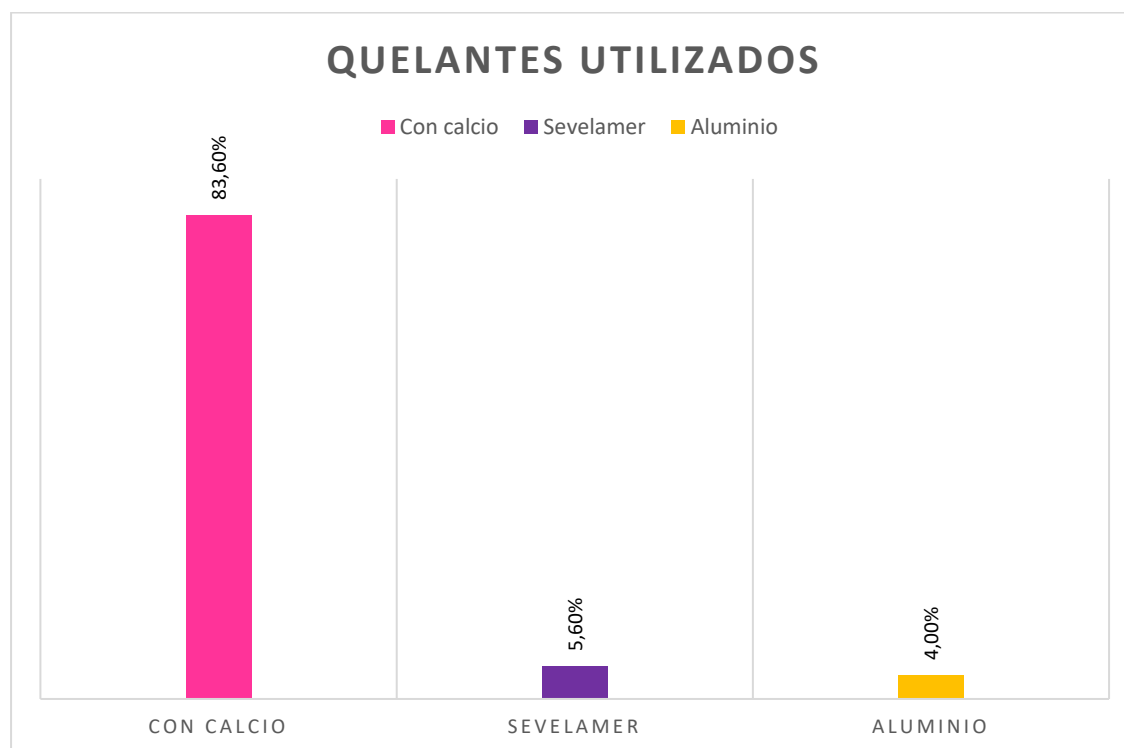
En este afán por reducir el fósforo sérico a través de impedir su absorción digestiva, se abusó de la utilización del hidróxido de aluminio el captor de fósforo más eficaz, y a través de la absorción de este último, y de la transferencia de aluminio procedente de las soluciones de diálisis, un porcentaje muy elevado de pacientes en diálisis fueron sometidos a distintos grados de intoxicación aluminica. (Oyuela.J, Maradiaga.L, Mena.E, Pineda.J, Cardona.V, antunez.H y Velásquez. J en el 2005 p.68)

Los autores Douthat WG, Castellano M, de la Fuente JL en 2010 realizaron un estudio en donde participaron 28 centros de diálisis de distintas provincias argentinas, identificados en la base de datos de un sistema nacional de trasplante, de áreas rurales y urbanas, con proporción de centros privados y públicos que fuera representativa de la del total del país. Se recibió información sobre 1210 pacientes en diálisis, lo que representa el 4.7% de los individuos que se someten a este procedimiento en el país. Se incluyeron individuos de ambos sexos, sin límite de edad; el 17.6% de los casos eran nuevos. Se excluyeron los pacientes que hubieran estado realizando el tratamiento

durante menos de 3 meses y aquellos con información registrada en forma incorrecta. El promedio de pacientes por centro fue de 48.4 ± 20.1 , y el 3.3% se sometía a diálisis peritoneal. El 60.8% de los individuos eran hombres, la media de edad fue de 55.3 ± 17.6 años y la media del tiempo en diálisis fue de 47.5 ± 46.6 meses. En el 29.9% de los pacientes, la diabetes era la principal causa de IRC, y el 95.8% de los sujetos realizaba este procedimiento tres veces por semana, 2.9%, dos veces por semana, 10 individuos, cuatro veces por semana y hubo un único caso que se sometía a este procedimiento seis veces por semana. Se registraron las características de la población en diálisis y de los centros participantes, la frecuencia de las determinaciones de marcadores bioquímicos de metabolismo mineral, los resultados individuales de estos estudios e información sobre el tipo de tratamiento utilizado y las dosis diarias administradas para controlar la hiperfosfatemia y el hiperparatiroidismo secundario. (p.657)

En los individuos tratados, el 83.6% recibía quelantes del fosfato que contenían calcio, el 5.6% era tratado con sevelamer y el 4.0% recibía compuestos con aluminio. En el 79.5% de los individuos se utilizaban quelantes orales de fosfato, incluso a pesar de presentar hipofosfatemia, mientras que el 89.2% y el 90.9% de aquellos con fosfato normal e hiperfosfatemia recibían estos fármacos, respectivamente. Se detectó que un 9.1% de los individuos con hiperfosfatemia no era tratado con quelantes del fosfato. En el 50.5% de los pacientes se administraba calcitriol para control del hiperparatiroidismo secundario, y el 37.2% de los individuos con niveles de PTH < 150 pg/ml recibía derivados de la vitamina D (además del 50.8%, 62.7% y 63.9% de quienes presentaban concentración normal, > 300 y > 600 pg/ml de esta hormona). Se observó que el 26.1% de los sujetos con > 600 pg/ml de PTH no recibía ningún medicamento para tratar este fenómeno. (Douthat WG, Castellano M, de la Fuente JL, 2010, p.659)

Ilustración 62. Quelantes utilizados en el estudio



Nota: Fuente propia

Discusión

En el estudio realizado por Oyuela.J, Maradiaga.L,Mena.E, et al en 2004, realizaron un estudio de osteodistrofia renal en pacientes con ERC en un hospital en Tegucigalpa, los pacientes utilizaban el hidróxido de aluminio como agente quelante de fósforo, el cual se abusó de su utilización y por el aluminio procedente de las soluciones de diálisis los pacientes sufrieron intoxicación por aluminio.

Por lo tanto, una de las consecuencias en los pacientes por esta sobrecarga de aluminio se reflejó principalmente a nivel óseo. En la figura 61 se puede observar como la osteodistrofia renal encabeza la lista con un 42%, seguido de la osteítis fibrosa con un 36% y por último la enfermedad ósea renal con un 28,30%.

Con los datos anteriores se puede deducir que el consumo constante y excesivo del aluminio perjudica en gran medida la salud ósea del paciente debilitando sus huesos por la acumulación de dicho metal en ellos, lo que causa que la calidad de vida del paciente se reduzca en gran medida.

En otro estudio realizado por Douthat.WG,Castellano.M,De la fuente.JL en el año 2010 estudiaron a 28 pacientes de distintos centros de diálisis en Argentina, el 29,9% de los pacientes

tenían ERC derivada de la diabetes, en la figura 62 se muestra los principales captosres de fósforo utilizados en los pacientes, el 83,6% de los pacientes utilizaban quelantes a base de calcio, el 5,6% utilizaban el sevelamer y el 4% el hidróxido de aluminio.

Por lo tanto, con los datos obtenidos se puede mencionar que la utilización excesiva del calcio propicia la progresión de las afecciones óseas, principalmente la osteítis fibrosa la cual es inducida por el hiperparatiroidismo secundario este sucede cuando se sobre estimula la PTH generando un desequilibrio en el calcio y al tomar captosres con calcio se aumenta la probabilidad de la aparición de la enfermedad.

El sevelamer al ser un quelante no cálcico es el más recomendado en los pacientes que presentan niveles elevados de calcio, ya que de esta forma ayuda a controlar los niveles de fósforo, reduce la probabilidad de la aparición de enfermedades óseas, también ayuda a reducir los niveles de colesterol total y LDL.

Categoría 5. Eficacia y seguridad global del Acetato de calcio vs Carbonato de calcio.

Borrego. J,Pérez del Barrio.P, Serrano.P,García.M ,Sánchez.M, Borrego.F, Liébana.A, Gil.J y Pérez.V en el 2004 realizaron un estudio sobre la comparación del carbonato de calcio y el acetato de calcio en pacientes prediálisis para observar cual fármaco presenta un mejor efecto quelante. (p.348)

Estudiaron 28 pacientes con IRC avanzada creatinina en 21 ml/min (ClCr) divididos en dos grupos: Grupo 1: 14 pacientes que reciben carbonato cálcico a dosis de 2.500 mg/día (1.000 mg de calcio elemento); Grupo 2: 14 pacientes que reciben acetato cálcico a dosis de 1.000 mg (equivalente a 254 mg de calcio elemento). Ambos grupos realizaron dieta baja fósforo. El período de seguimiento fue de 24 meses. Se hicieron determinaciones analíticas de calcio y fósforo trimestral y PTH, F, alcalina y ClCr semestralmente. (Borrego. J,Pérez del Barrio.P, Serrano.P,García.M ,Sánchez.M, Borrego.F, Liébana.A, Gil.J y Pérez, 2004, p.350)

Ambos grupos fueron comparables en edad, ClCr, calcio, fósforo, F alcalina y PTH. El calcio sérico se incrementó, aunque no de forma significativa, en el grupo de carbonato cálcico (grupo 1) [de 9,2 a 9,8 mg/dl ($p = 0,05$)], no modificándose en el grupo de acetato cálcico (grupo 2); el fósforo disminuyó de forma significativa ($p < 0,05$) en ambos grupos, independientemente de los niveles de calcio. Fosfatasa alcalina y PTH no se modificaron durante el período de estudio. (Borrego. J,Pérez del Barrio.P, Serrano.P,García.M ,Sánchez.M, Borrego.F, Liébana.A, Gil.J y Pérez.V,2004,p.350)

Ilustración 63. Parámetros bioquímicos del grupo I. Carbonato de calcio

	Basal	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Ca sérico (mg/dl)	9,2 ± 0,7	9,3 ± 0,7	9,4 ± 0,6	9,8 ± 0,6	9,8 ± 0,7
P sérico (mg/dl)	5,7 ± 1,3	4,9 ± 0,9	4,9 ± 0,9	4,7 ± 0,9*	4,6 ± 0,9*
F. alcalina (u.i/L)	200 ± 101	182 ± 88	166 ± 50	168 ± 80	174 ± 77
i-PTH (pg/ml)	304 ± 275	277 ± 243	286 ± 162	282 ± 156	296 ± 224
CO ₃ H ⁻ (mEq/L)	23 ± 4	22 ± 4	23 ± 3	21 ± 5	22 ± 4
ClCr (ml/min/1,73 m ²)	21 ± 16	16 ± 4	18 ± 14	22 ± 17	20 ± 12

*p < 0,05 vs basal.

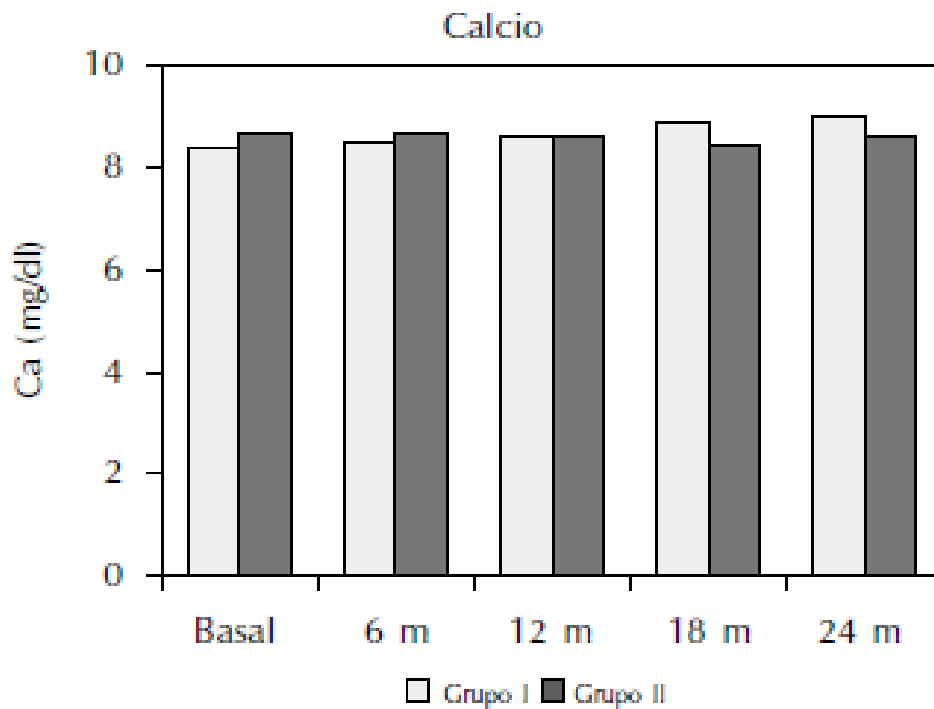
Nota: (Borrego. J, Pérez del Barrio. P, Serrano. P, García. M, Sánchez. M, Borrego. F, Liébana. A, Gil. J y Pérez. V, 2004 p.351)

Ilustración 64. Parámetros bioquímicos del grupo II. Acetato de calcio

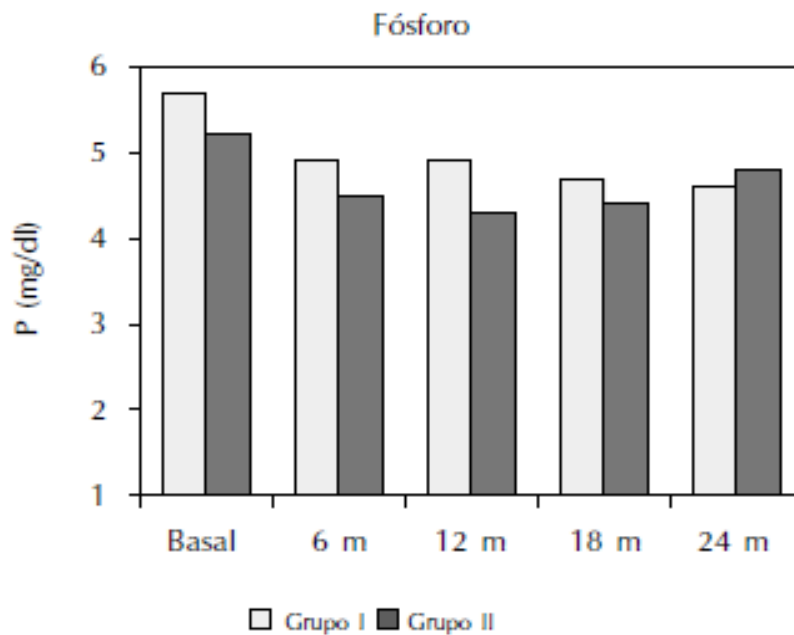
	Basal	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Ca sérico (mg/dl)	9,5 ± 0,6	9,5 ± 0,6	9,4 ± 0,6	9,3 ± 0,6	9,5 ± 0,7
P sérico (mg/dl)	5,2 ± 0,7	4,5 ± 1,3*	4,3 ± 1,1*	4,4 ± 0,9*	4,8 ± 0,9*
F. alcalina (u.i/L)	187 ± 73	222 ± 107	211 ± 97	198 ± 85	196 ± 92
i-PTH (pg/ml)	177 ± 92	217 ± 119	262 ± 111	251 ± 95	244 ± 84
CO ₃ H ⁻ (mEq/L)	22 ± 3	22 ± 4	21 ± 4	23 ± 2	21 ± 3
ClCr (ml/min/1,73 m ²)	20 ± 9	16 ± 4	20 ± 14	18 ± 12	17 ± 11

*p < 0,05 vs basal.

Nota: (Borrego. J, Pérez del Barrio. P, Serrano. P, García. M, Sánchez. M, Borrego. F, Liébana. A, Gil. J y Pérez. V, 2004 p.351)

Ilustración 65. Representación gráfica de las cifras de calcio

Nota: (Borrego. J,Pérez del Barrio.P, Serrano.P,García.M ,Sánchez.M, Borrego.F, Liébana.A, Gil.J y Pérez.V, p.352)

Ilustración 66. Representación gráfica de las cifras de fósforo

Nota: (Borrego. J,Pérez del Barrio.P, Serrano.P,García.M ,Sánchez.M, Borrego.F, Liébana.A, Gil.J y Pérez.V, 2004, p.352)

Discusión

El estudio de Borrego.J,Pérez del barrio.P, Serrano.P, et al en año 2004 realizaron una comparación del carbonato de calcio con el acetato de calcio para observar la efectividad de estos como agente quelante en pacientes prediálisis. Para ello se estudiaron 28 pacientes con una creatinina 21 ml/min, estos se dividieron en dos grupos divididos en 14 pacientes el grupo I recibió carbonato de calcio y el grupo II recibió acetato de calcio.

En la figura 63 se muestran los parámetros bioquímicos obtenidos del grupo I, donde se observa que los niveles de fósforo al inicio eran de 5,7 mg/dl y al final a los 24 meses el valor era de 4,6 mg/dl y los niveles de calcio aumentaron de 9,2 mg/dl a 9,8 mg/dl, lo que indica que el carbonato de calcio a pesar de reducir los niveles de fósforo, aumenta los niveles de calcio a los 24 meses.

Los resultados obtenidos en el grupo II se observan en la figura 64 quienes consumieron acetato de calcio los niveles obtenidos de fósforo sérico fue al inicio de 5,2 mg/dl y al final a los 24 meses fue de 4,8 mg/dl, indicando que este medicamento funciona para la disminución del fósforo, en el caso del calcio los niveles se mantuvieron al inicio y al final del estudio en 9,5 mg/dl.

Los resultados obtenidos en el estudio anterior demuestran que el carbonato de calcio es menos seguro que el acetato de calcio, esto porque el primero a pesar de disminuir el fósforo tiene a aumentar los niveles de calcio lo que aumenta el riesgo de padecer calcificaciones, generar hipertiroidismo secundario y las afecciones que ello conlleva, por lo tanto, el segundo es más seguro porque no solo disminuye los niveles de fósforo, sino que también mantiene los niveles de calcio. En la figura 65 se observan los parámetros basales de calcio del grupo I donde se puede observar como estos tienden a ir en aumento y la figura 66 indica cómo los niveles de fósforo disminuyen.

Los autores Douthat WG, Castellano M, de la Fuente JL realizaron un estudio en donde participaron 28 centros de diálisis de distintas provincias argentinas, identificados en la base de datos de un sistema nacional de trasplante, de áreas rurales y urbanas, con proporción de centros privados y públicos que fuera representativa de la del total del país. Se recibió información sobre 1210 pacientes en diálisis, lo que representa el 4.7% de los individuos que se someten a este procedimiento en el país. Se incluyeron individuos de ambos sexos, sin límite de edad; el 17.6% de los casos eran nuevos. Se excluyeron los pacientes que hubieran estado realizando el tratamiento

durante menos de 3 meses y aquellos con información registrada en forma incorrecta. El promedio de pacientes por centro fue de 48.4 ± 20.1 , y el 3.3% se sometía a diálisis peritoneal. El 60.8% de los individuos eran hombres, la media de edad fue de 55.3 ± 17.6 años y la media del tiempo en diálisis fue de 47.5 ± 46.6 meses. En el 29.9% de los pacientes, la diabetes era la principal causa de IRC, y el 95.8% de los sujetos realizaba este procedimiento tres veces por semana, 2.9%, dos veces por semana, 10 individuos, cuatro veces por semana y hubo un único caso que se sometía a este procedimiento seis veces por semana. Se registraron las características de la población en diálisis y de los centros participantes, la frecuencia de las determinaciones de marcadores bioquímicos de metabolismo mineral, los resultados individuales de estos estudios e información sobre el tipo de tratamiento utilizado y las dosis diarias administradas para controlar la hiperfosfatemia y el hiperparatiroidismo secundario.

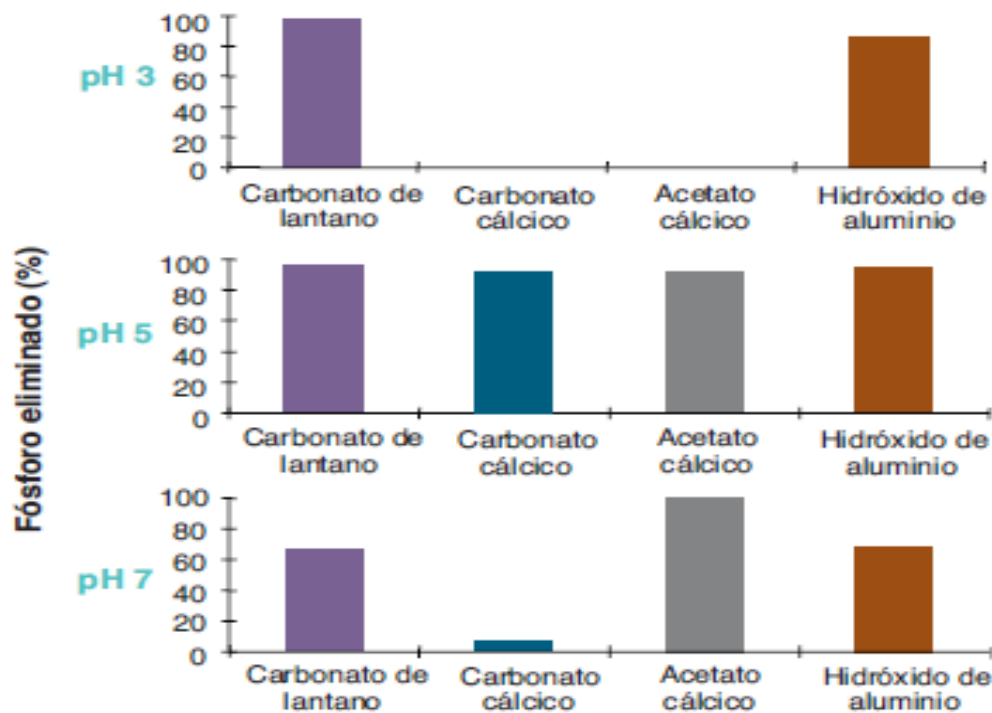
En todos los centros evaluados se realizaban determinaciones mensuales de los niveles de calcemia y fosfatemia; en el 36% de los casos se determinaban los niveles de fosfatasa alcalina todos los meses, en el 25% de los casos esto se hacía cada tres meses y en el 20%, cada seis meses. En el 60% de los centros se determinaba la concentración de PTH cada seis meses, y en el 36%, cada tres o cuatro meses, mientras que en un centro se medía una vez por año. Solo en un centro se determinaban periódicamente los niveles de 25-hidroxivitamina D. La media de la calcemia fue de 8.9 ± 0.9 mg/dl (entre 4.6 y 13.4), y en el 51.6% de los pacientes estos niveles eran adecuados, mientras que en el 25.2% y el 23.2% de los casos eran mayores y menores de los recomendados, respectivamente. La media de la fosfatemia fue de 5.2 ± 1.5 mg/dl (entre 1.3 y 12.1), y los niveles eran adecuados y mayores y menores de lo ideal en el 51.6%, el 37.9% y el 10.4% de los pacientes, en ese orden. La media de la concentración de fosfatasa alcalina fue de 378 ± 339 UI/l (entre 9 y 4260), mientras que la media de la concentración de PTH fue de 529 ± 567 pg/ml (entre 3 y 4540), con niveles normales, superiores e inferiores a los recomendados en el 21.1%, el 54.5% y el 24.4% de los casos, respectivamente. En el 28.3% de los individuos, la concentración de PTH era > 600 pg/ml, mientras que en el 13.3%, > 1000 pg/ml. El mayor cumplimiento de las recomendaciones de objetivos de tratamiento de las normas KDOQI se asoció con niveles adecuados de calcemia y fosfatemia en el 82.2% y el 91.3% de los pacientes, respectivamente, mientras que en los centros en los que hubo menor cumplimiento de estas directrices estos porcentajes fueron 32.3% y 33.3%, en el mismo orden. La prevalencia de hiperparatiroidismo fue de entre 23.1% y 78.2% según el centro, y la de cumplimiento del objetivo de PTH fue del 9.5% al 41.3%. Se observó una asociación

significativa entre la edad, el sexo, la presencia de diabetes, el tiempo en diálisis y la fosfatemia y la concentración ideal de PTH, y hubo diferencias importantes, pero no significativas en el tipo de diálisis y la calcemia. No se hallaron diferencias significativas en el cumplimiento de las recomendaciones de objetivos de distintos marcadores de metabolismo óseo entre pacientes en hemodiálisis y los que se sometían a diálisis peritoneal. De los individuos tratados, el 83.6% recibía quelantes del fosfato que contenían calcio, el 5.6% era tratado con sevelamer y el 4.0% recibía compuestos con aluminio. En el 79.5% de los individuos se utilizaban quelantes orales de fosfato, incluso a pesar de presentar hipofosfatemia, mientras que el 89.2% y el 90.9% de aquellos con fosfato normal e hiperfosfatemia recibían estos fármacos, respectivamente. Se detectó que un 9.1% de los individuos con hiperfosfatemia no era tratado con quelantes del fosfato. En el 50.5% de los pacientes se administraba calcitrol para control del hiperparatiroidismo secundario, y el 37.2% de los individuos con niveles de PTH < 150 pg/ml recibía derivados de la vitamina D (además del 50.8%, 62.7% y 63.9% de quienes presentaban concentración normal, > 300 y > 600 pg/ml de esta hormona). Se observó que el 26.1% de los sujetos con > 600 pg/ml de PTH no recibía ningún medicamento para tratar este fenómeno.

Categoría 6. Eficacia y seguridad global del Carbonato de lantano/Lanthanum.

Los autores González M, González.E, Navas.V, Gracia.C, Ribera.P y Egido de Los Ríos.E en el año del 2011 realizaron un estudio para determinar un principio activo con perfil de seguridad adecuado, que presenta una alta eficacia a la hora de captar el fósforo procedente de la dieta. Los resultados publicados de los ensayos de eficacia comparada frente a sevelamer muestran una mayor eficacia del carbonato de lantano en la reducción de la fosfatemia. Ambos fármacos podrían ralentizar la progresión de complicaciones vasculares en enfermos con ERC, diferenciándose de los captadores cálcicos. Este hecho, al igual que su posible repercusión positiva sobre la supervivencia en enfermos mayores de 65 años. (p. 104)

Ilustración 67. Fósforo eliminado dependiendo del pH.



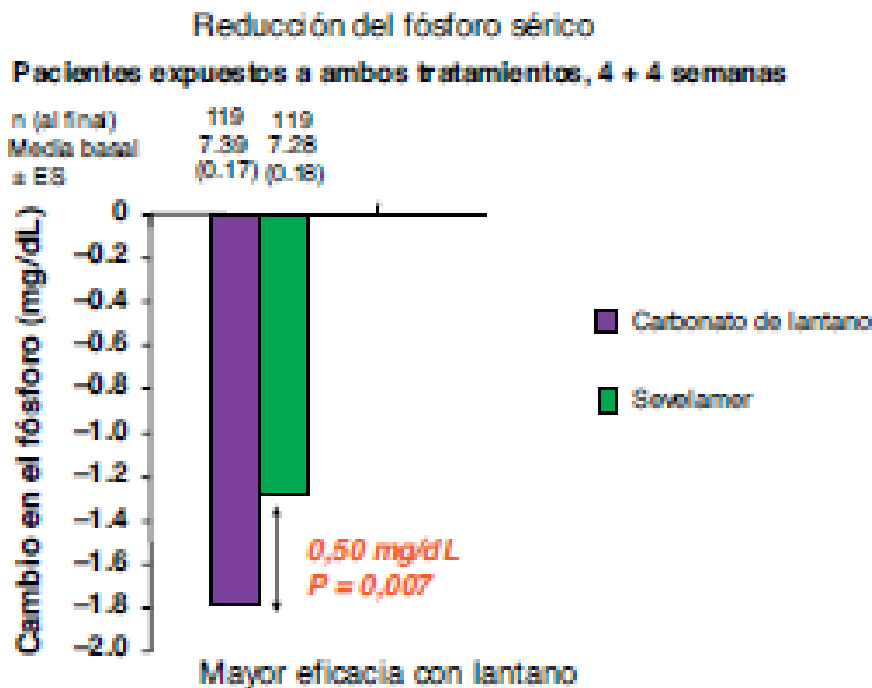
Nota: (González M, González.E, Navas.V, Gracia.C, Ribera.P y Egido de Los Ríos.E, 2011, p. 104)

En los gráficos anteriores se puede observar Los resultados publicados de estudios in vitro indican que el lantano capta fósforo en un amplio rango de pH, entre 3 y 7 (alta afinidad quelante independientemente del pH dentro de este rango). Esta característica es compartida con el hidróxido de aluminio. Los otros quelantes comercializados son eficaces en un rango de pH más estrecho, entre 5 y 7.

Se ha calculado que la afinidad del lantano por el fósforo (constante de Langmuir, K1) es 200 veces mayor que el sevelamer a pH 3-4, y 4 veces mayor a pH 5-7. La concentración plasmática media en enfermos renales se ha estimado en 0,5 ng/ml. No atraviesa la barrera hematoencefálica, según los resultados obtenidos en modelos animales. Se ha detectado lantano en hueso, con una distribución homogénea en todo el tejido óseo, y la concentración media de lantano al año de tratamiento es de 1 g/g de tejido fresco. (M,González.E,Navas.V, Gracia.C, Ribera.P y Egido de Los Ríos.E, 2011,p.105)

Basándose en datos obtenidos de biopsias de pacientes tratados hasta 5 años, se ha estimado que la concentración en hueso a 10 años se mantendría en un equilibrio estable hasta alcanzar los 6,6g/g de tejido fresco. En cualquier caso, no se ha relacionado la presencia de lantano en el tejido óseo con ningún efecto deletéreo sobre dicho tejido. El carbonato de lantano no se metaboliza y es eliminado a través del sistema hepático lisosomal, excretándose a la bilis. (M,González.E,Navas.V, Gracia.C, Ribera.P y Egido de Los Ríos.E, 2011, p.105)

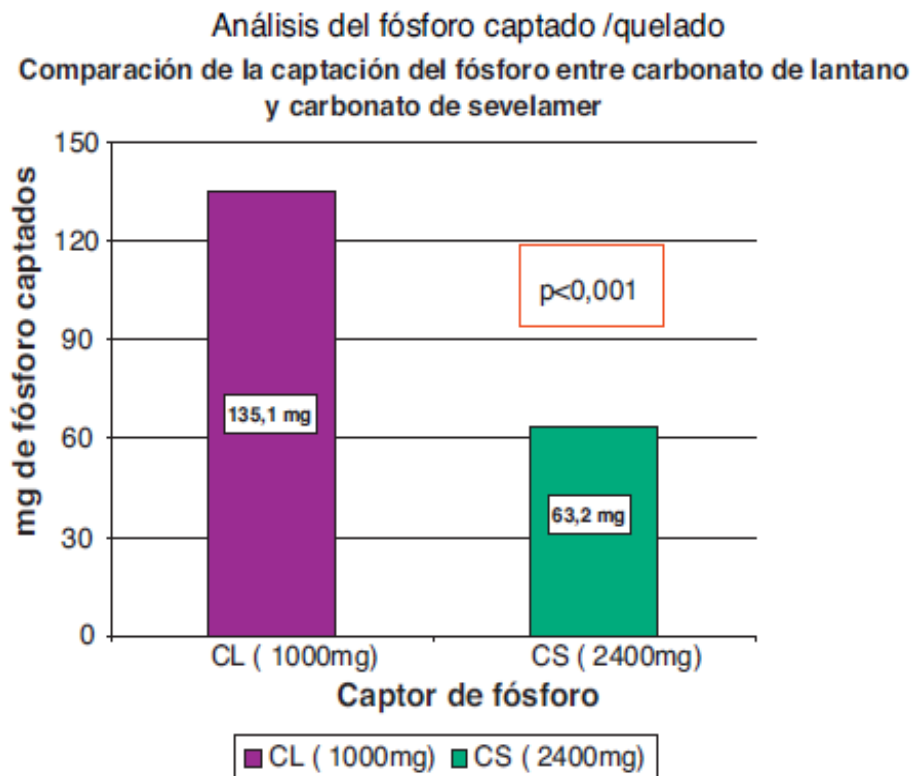
Ilustración 68.Reducción del fósforo



Nota: (González M,González.E,Navas.V, Gracia.C, Ribera.P y Egido de Los Ríos.E,2011, p.105)

En el gráfico anterior se muestra el carbonato de lantano en esta población de pacientes a dosis de 2.250-3.000 mg/ día logra disminuir la fosfatemia a las 8 semanas (5,28 vs 4,73 mg/dl) y la excreción urinaria de fósforo de 24 horas (836,35 vs 588,65 mg a las 8 semanas). Estas diferencias fueron estadística mente significativas con respecto al grupo placebo. También con respecto a este grupo se computa un descenso en las cifras de PTH intacta en el grupo de tratamiento activo lo que indica que al descender la absorción intestinal de fósforo, la «sobrecarga» de fósforo a la que va a estar expuesto el individuo es menor y la necesidad de una hormona fosfatú rica como lo es la PTH van a ser menores.

Ilustración 69. Captación de fósforo



Nota: (González M,González.E,Navas.V, Gracia.C, Ribera.P y Egido de Los Ríos.E,2011,p. 106)

La seguridad del fármaco en estos pacientes, en este ensayo se comunicó algún evento adverso relacionado con el tratamiento en un 19,3% de los enfermos tratados con carbonato de lantano frente al 16,7% de los tratados con placebo. (M,González.E,Navas.V, Gracia.C, Ribera.P y Egido de Los Ríos.E, 2011,p. 105)

Ilustración 70. Parámetros de los distintos captosres de fósforo

	Carbonato de lantano	Carbonato/ acetato cálcico	Clorhidrato/ carbonato de sevelamer
Reducción de la fosfatemia	+++	++	+
Reducción del producto calcio-fósforo	+++	+	++
Reducción del colesterol	No	No	Sí ^a
Interferencia con la absorción de vitaminas liposolubles	No	No ^b	Sí
Atenuación de la progresión de calcificaciones vasculares	++	?	++
Efectos positivos sobre la arquitectura ósea	++	No	?
Reducción de la mortalidad en pacientes dializados > 65 años	+	No	+

^a Menor efecto con el carbonato de sevelamer.
^b No existen datos publicados, si bien su mecanismo de acción no estaría involucrado en la interferencia de la absorción de vitaminas liposolubles.

Nota: (González M, González.E, Navas.V, Gracia.C, Ribera.P y Egido de Los Ríos.E, 2011, p. 105)

Varios ensayos clínicos de fase II y fase III, que mostraban la eficacia y seguridad del captor. Los dos ensayos de fase III de mayor entidad necesarios para el registro fueron el 301 y el 307 al ser los de mayor tiempo de seguimiento y mayor número de pacientes incluidos. El ensayo 301 recoge los resultados de 800 pacientes aleatorizados 2:1 a recibir carbonato de lantano o carbonato cálcico. Se trata de un ensayo de no inferioridad con el objetivo de comprobar qué porcentaje de pacientes en ambos grupos de tratamiento presentaba a los 6 meses una fosfatemia $\leq 5,58$ mg/dl. A las 25 semanas de tratamiento el 65,8% de los pacientes que habían recibido lantano y el 63,9% que recibieron carbonato cálcico alcanzaron el objetivo. La dosis más empleada de lantano fue 1.500 mg/día, mientras que más del 70% de los pacientes tratados con calcio recibió 3.000 mg día o dosis mayores (hasta 9.000 mg). Los eventos adversos registrados presentaron una frecuencia similar en ambos grupos de tratamiento, a excepción de los episodios de hipercalcemia que fueron del 0,4% en el grupo de pacientes tratados con lantano frente al 20,2% de los tratados con calcio ($p < 0,001$). (M, González.E, Navas.V, Gracia.C, Ribera.P y Egido de Los Ríos.E 2011, p. 106)

De los efectos secundarios más frecuentes cabe destacar por una frecuencia mayor del 5% los vómitos (18,4%), náuseas (15,9%), diarrea (12,6%), hipotensión (7,5%), calambres musculares (7,1%), rinitis (6,9%), estreñimiento (6%) y cefalea (5,1%). En este primer ensayo llama la atención la baja dosis empleada de lantano y la elevada dosis de carbonato de calcio, ya que un 70% de los enfermos fue tratado con una dosis diaria de calcio superior a la máxima recomendada por las guías internacionales, esto es, 1,5 g³¹. Tras los 6 meses, se ofreció a los pacientes continuar en una fase

de extensión de 2,5 años, donde fueron tratados exclusivamente con carbonato de lantano. El 69% de los enfermos presentó una fosfatemia $\leq 5,58$ mg/dl al final del ensayo. (M,González.E,Navas.V, Gracia.C, Ribera.P y Egido de Los Ríos.E 2011, p. 106)

Discusión

En el estudio realizado por los autores González.M, González. E, Navas.V, Gracia.C, Ribera.P y Egido de Los Ríos.E en el 2011 estudiaron la eficacia del carbonato de lantano frente a los captadores de fósforo. En la figura 67 se observa la captación del lantano a distintos pH este tiene un amplio rango va de 3-7, la cual es una cualidad que comparte con el hidróxido de aluminio, los otros dos quelantes tienen un rango más estrecho de 5 a 7.

Se calculó que la afinidad del lantano por el fósforo es 200 veces mayor que el sevelamer a un pH de 3-4 y 4 veces mayor a pH de 5 a 7. Se ha detectado la presencia de lantano en hueso, pero en pacientes tratados hasta 5 años se ha estimado que la concentración mantiene un equilibrio según las biopsias realizadas a los pacientes, este fármaco no se metaboliza y es eliminado a través del sistema hepático por medio de la bilis.

En la figura 68, se observa la reducción del fósforo sérico en comparación con el sevelamer en donde se observe que el carbonato de lantano reduce hasta 1,8 mg/dl y el sevelamer lo hace en 1.2 mg/dl el cual muestra una diferencia de 0,50 mg/dl, señalando al lantano con una mayor eficacia.

En la figura 69 se observa la comparación de la captación de fósforo entre el carbonato de lantano y el sevelamer, donde se observa que el carbonato de lantano capta 135,1 mg de 1000 mg y el sevelamer 63,2 mg de 2400 mg lo cual muestra que el lantano tiene mayor capacidad captora de fósforo.

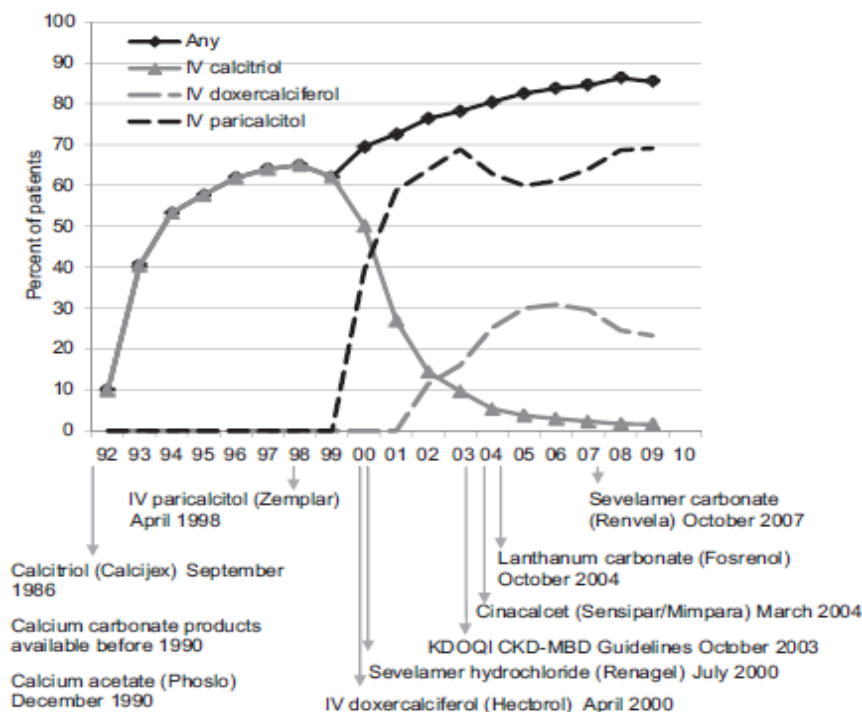
En la siguiente figura 70 se muestra cuál de los quelantes estudiados presenta un mejor efecto beneficioso para el paciente, se puede observar que entre el carbonato de lantano y el sevelamer principalmente, el lantano reduce en mayor medida la fosfatemia que el sevelamer además reduce el producto calcio- fósforo mejor que el sevelamer. Pero en el caso de la reducción del colesterol el carbonato de lantano no genera beneficios como el sevelamer que sí reduce los niveles de colesterol.

Categoría 7. Cuál de los fármacos (hidróxido de aluminio, Sevelamer) permite una disminución en los riesgos de fracturas.

Arneson,T ,Shuling Li, ,Jiannong Liu, Kilpatrick.R, Britt B, y Peter.W, en el 2013 realizaron un estudio para observar los cambios en los patrones de tratamiento de trastornos minerales y óseos en la población de diálisis puede haber influido en las tasas de fractura de cadera en pacientes de diálisis estadounidenses en 1993-2010.(p. 750)

En un estudio retrospectivo analizando tendencias a lo largo del tiempo en tasas de fractura de cadera. Las cohortes de hemodiálisis incluyeron pacientes con Medicare como pagador primario que recibieron hemodiálisis en Estados Unidos el 1 de enero de cada año desde 1993 a 2010, las cohortes de enfermedad renal incluyeron beneficiarios de 66 años o más en cada año. El número observado de los primeros eventos de fractura de cadera en pacientes hospitalizados en 1993 fue de 831 eventos; 11.9/1000 persona-años, alcanzó su punto máximo en 2004 de 3,256 eventos; 21,9/1000 Personas-años, y disminuyó a través de 2010 se redujo a 2,912 eventos; 16.6/1000 persona-años. (Arneson,T ,Shuling Li, ,Jiannong Liu, Kilpatrick.R, Britt B, y Peter.W,2013,p.750)

Ilustración 71.Fecha de aparición de los distintos quelantes



Nota: (Arneson,T ,Shuling Li, ,Jiannong Liu, Kilpatrick.R, Britt B, y Peter.W, 2013,p.750)

Tabla 8.Registro de eventos

Años registrados de fracturas de cadera	Eventos registrados
1993	831
2004	3246
2010	2912

Nota: Fuente propia

Los autores Pimentel.A,Ureña.P, Carola.M, Bover.C y Cohen.M en 2017 mencionan que la enfermedad renal crónica aumenta el riesgo de fracturas de cadera. Las fracturas de cadera se asocian con una mayor mortalidad, disminución de la calidad de vida y una mayor carga económica. Para determinar si la modalidad de diálisis está asociada con mayor incidencia de fracturas de cadera en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, se utilizó la Base de datos de investigación de seguros de salud para examinar los registros de 51.473 pacientes que comenzaron la diálisis entre 1999 y 2005. Siguió a los pacientes hasta la muerte, el trasplante, el cese de diálisis, o el 31 de diciembre de 2008. El período de seguimiento fue de $4,14 \pm 2,48$ años. (p.1)

Durante el período de estudio, 1903 pacientes tenían una fractura de cadera. La tasa de incidencia global de fractura de cadera fue de 89.21/10000 pacientes-años. Los pacientes con hemodiálisis tuvieron un 69% más de incidencia de fractura de cadera que los de diálisis peritoneal con un 31%. Los pacientes ≥ 65 años de edad tenían más de 13 veces el riesgo de una fractura de cadera que los de 18 a 44 años de edad. (Pimentel.A,Ureña.P, Carola.M, Bover.C y Cohen.M , 2017,p.1)

Tabla 9.Incidencia de fracturas según el tipo de diálisis

Tipo de diálisis	Incidencia
Hemodiálisis	69%
Diálisis peritoneal	31%

Nota: Fuente propia

Otros factores que aumentaron el riesgo de una fractura de cadera fue una fractura previa de cadera, osteoporosis, diabetes mellitus y cirrosis hepática. La mortalidad total hospitalaria fue de

3,2%, las tasas de supervivencia acumuladas después de una fractura de cadera fueron 74,6% a un año y solo 29,6% en siete años. (Pimentel.A,Ureña.P, Carola.M, Bover.C y Cohen.M,2017,p.4)

Los quelantes del fósforo, como el hidróxido de aluminio, ligan el fosfato dietético en el tubo digestivo pudiendo causar hipofosfatemia, hipofosfaturia e hipercalciuria. Con ello se ha descrito aumento de la resorción ósea y osteomalacia, la depleción de fósforo por sí misma puede indirectamente causar un efecto del 1,25(OH)₂ D e indirectamente aumento de la resorción ósea para mantener los niveles de fósforo en suero y en el líquido extracelular normales. grandes dosis (más de 2 g) de hidróxido de aluminio durante más de 18 meses. (Álvarez.M, 2001, p.132)

Discusión

Los autores Arneson.T,Shuling.Li, Jiannong.Liu, et al en el año 2013 realizaron un estudio donde se observa los cambios en los patrones de tratamiento de trastornos minerales y óseos en diálisis los cuales pueden influir en las tasas de fractura de cadera en los años 1993 a 2010. En la figura 71 se muestran las fechas de aparición de los quelantes utilizados en la actualidad.

Como se puede observar los primeros captadores usados eran a base de calcio, lo que conduce a la aparición de problemas óseos conduciendo a los pacientes a fracturas, los primeros casos se registraron en 1993 donde la cantidad de eventos registrados fue de 831, alcanzó su nivel máximo en el año 2004 donde los casos aumentaron de manera considerable a 3246 casos, y en el año del 2010 los casos se redujeron a 2912 eventos.

Para el año 2004 donde se registró el pico máximo el medicamento más utilizado era el carbonato de lantano el cual es un buen captador de fósforo, pero presenta el inconveniente de llegar a causar hipocalcemia lo que conduce a que la PTH aumente la absorción de calcio por parte de los huesos para mantener un equilibrio por ende conduciendo a la debilidad del hueso y aumentando la probabilidad de fracturas.

En el año 2007 se empezó a comercializar el carbonato de sevelamer el cual genera menos efectos que el clorhidrato de sevelamer el cual se descubrió en el 2000 el principal efecto era la acidosis metabólica, pero con la nueva formulación este efecto se reduce, permitiendo a los pacientes retrasar los efectos de la calcificación y ayudando a mejorar la salud ósea esto se demostró cuando los casos en el año 2010 disminuyeron a 2912 eventos registrados de fractura de cadera.

En el estudio realizado por Pimentel.A,Ureña.P,Carola.M, et al en el 2007 mencionan que la enfermedad renal crónica propicia al aumento de riegos de fractura generalmente de cadera, estas se asocian con una mayor mortalidad, disminución en la calidad de vida y una mayor carga económica.(p.5)

En el cuadro 8 se muestra los porcentajes de pacientes que presentaron problemas de fracturas de cadera, conforme el tipo de diálisis que se les realizaba. Los pacientes se estudiaron por alrededor de 4 años, donde 1903 presentaban fractura de cadera, un 69% de ellos se encontraban en tratamiento con hemodiálisis ellos presentaron mayor incidencia que los que se encuentran en diálisis peritoneal el cual fue del 31%.

Categoría 8. Cuál de los fármacos (hidróxido de aluminio, Sevelamer) ayuda a la calcifilaxis.

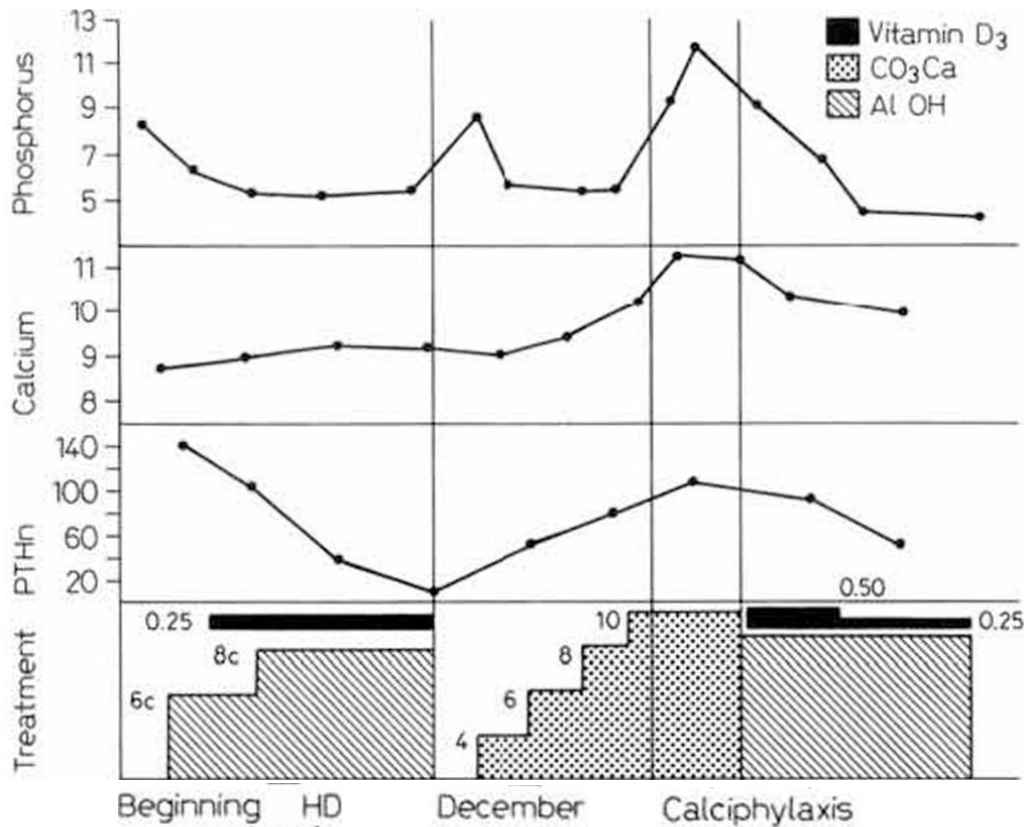
Los autores Campisto.J, Almira.J, Martin E. Torras.A. Revert.I en el 2005 estudiaron a una mujer de 83 años con la falta renal crónica de la etiología desconocida estaba en hemodiálisis del mantenimiento a partir del junio de 1999. Un hiperparatiroidismo secundario moderado (pth: 70 ng/ml) fue controlado con el hidróxido de aluminio como la carpeta del fosfato y la vitamina D. El paciente fue incluido en un estudio para evaluar la eficacia y la seguridad del carbonato de calcio en pacientes hemodializados, el hidróxido de aluminio fue substituido por el carbonato de calcio. (Campisto.J, Almira.J, Martin E. Torras.A. Revert.I, 2005, p.548)

Durante los siguientes 6 meses, el tratamiento con carbonato de calcio fue eficaz para el control del calcio y el fósforo, pero la PTH aumentó progresivamente. En julio de 1997, el paciente desarrolló debilidad progresiva con mala tolerancia a la hemodiálisis, y los altos niveles plasmáticos de fósforo (13 mg/dl) y calcio (11,3 mg/dl) estuvieron presentes. (Campisto.J, Almira.J, Martin E. Torras.A. Revert.I, 2005, p.548)

Por los datos anteriores admitieron al paciente al hospital debido a lesiones violáceas extremadamente dolorosas de la piel con los centros necróticos en asemejándose a vasculitis cutánea. Una biopsia de piel demostró la necrosis de la dermis, la epidermis con estrechamiento y obstrucción de arterias, arteriolas, causadas por la calcificación. También, los rastros de calcio eran evidentes a nivel subcutáneo. (Campisto.J, Almira.J, Martin E. Torras.A. Revert.I, 2005, p.549)

El carbonato de calcio fue retirado e igualmente el hidróxido de aluminio, se introdujeron hemodiálisis diaria, heparina cálcica y nifedipina como vasodilatador. Rápidamente, los niveles del calcio y del fósforo del plasma normalizaron el dolor en las piernas disminuyó y las lesiones ulcerosas tendían a cicatrizar. (Campisto.J, Almira.J, Martin E. Torras.A. Revert.I, 2005, p.549)

Ilustración 72. Niveles de fósforo y calcio con los distintos quelantes



Nota: (Campisto.J, Almira.J, Martin E. Torras.A. Revert.I, 2005, p.550)

Las calcificaciones del tejido suave y vascular ocurren comúnmente en pacientes urémicos: sin embargo, los depósitos de calcio en los vasos sanguíneos solo se asocian ocasionalmente con insuficiencia vascular o cambios isquémicos que causan gangrena o necrosis. (Campisto.J, Almira.J, Martin E. Torras.A. Revert.I, 2005, p.550)

Los tres factores contribuyentes al medio apropiado para la calcifilaxia es la insuficiencia renal, hiperparatiroidismo y altos niveles de fósforo plasmático, en el paciente el medio óptimo para el síndrome de calcifilaxia fue el carbonato de calcio. Este efecto secundario podría representar un factor limitante del uso de carbonato cálcico como aglutinante de fosfato, especialmente en pacientes con hiperparatiroidismo. (Campisto.J, Almira.J, Martin E. Torras.A. Revert.I, 2005, p.550)

En cuanto a los autores Gómez de la Fuente.E, Vicente.J, Álvarez.J, Naza.E, Palencia.S, Pinedo.F y López.J, en el 2007 realizaron un estudio en 4 pacientes con calcifilaxia, todas ellas mujeres con enfermedad renal terminal en tratamiento con hemodiálisis (3 pacientes) o diálisis

peritoneal (1 paciente). La edad media fue 64 años (límites, 51-79) y la duración media desde el comienzo de la diálisis hasta la aparición de las lesiones cutáneas fue de 50 meses (límites, 8-120). Estas lesiones consistieron, en todos los pacientes, en úlceras necróticas en piernas, dolorosas y en una paciente acompañadas de lesiones nodulares. La biopsia cutánea confirmó el diagnóstico en todos los casos. Todos los pacientes tenían hiperparatiroidismo secundario con alteración del producto calcio fósforo.

Ilustración 73. Características clínicas de los pacientes

<i>Caso</i>	<i>Edad/ Sexo</i>	<i>Causa insuficiencia renal</i>	<i>Tiempo diálisis calcifilaxis</i>	<i>Síntomas</i>	<i>Alteraciones analíticas</i>	<i>Enfermedad asociada</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Evolución</i>
1	51/Mujer	Pielonefritis de repetición	8 meses	Síndrome nodular y necrosis cutánea piernas	HPTH, ↑ Ca-P	DM	Sintomático	Muerte en 3 meses
2	89/Mujer	Necrosis tubulointersticial por AINE	120 meses	Placas necróticas hemorrágicas en piernas	HPTH, ↑ Ca-P	ICC, fibrilación auricular	Soporte y sintomático	Muerte en 3 meses
3	64/Mujer	Nefrolitiasis	60 meses	Úlcera maleolar	HPTH, ↑ Ca-P	HTA	Paratiroidectomía	Viva a los 5 meses
4	61/Mujer	Poliquistosis renal	11 meses	Úlcera necrótica pierna	HPTH, ↑ Ca-P	Obesidad, DM, HTA, TVP	Paratiroidectomía	Viva a los 27 meses

HPTH: hiperparatiroidismo; Ca-P: producto calcio-fósforo; DM: diabetes mellitus; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; HTA: hipertensión arterial; TVP: trombosis venosa profunda.

Nota: (Gómez de la Fuente.E, Vicente.J, Álvarez.J, Naza.E, Palencia.S, Pinedo.F y López.J, 2007, p.179)

El pronóstico de las calcifilaxis es malo, con una mortalidad del 60-80 %, sobre todo por sepsis secundaria a infecciones cutáneas. Las opciones terapéuticas son limitadas y en gran medida de soporte. Consisten en diálisis baja en calcio, dieta baja en fosfatos, cuidados locales, prevención y tratamiento de infecciones, quelantes del fósforo y paratiroidectomía. Por lo tanto, es recomendable que los pacientes no utilicen quelantes a base de calcio para reducir la aparición de la calcifilaxis.

El captor de fósforo más recomendado en esa situación son los no cálcicos como el sevelamer, el cual ha demostrado que su utilización retrasa la aparición de la calcificación por ende ayuda a la calcifilaxis.

Ilustración 74. Extensa lesión ulcerosa de bordes irregulares y violáceos, con escaras necróticas situada en la cara anterior de la pierna.



Nota: (Gómez de la fuente, et al, 2007, p.179)

Khalid M y Ghamdi. Al en el año del 2005 estudiaron a un hombre de 33 años de edad conocido por tener enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) de causa desconocida que tenía trasplante de riñón dos veces se refirió a la clínica de dermatología en noviembre 2002 con una historia de una semana de erupción cutánea sobre ambos muslos asociados con una sensación de ardor grave. (p.415)

Diagnosticaron al paciente con ERC que requería la hemodiálisis en 1988 se sometió a un primer trasplante renal (vivo, no relacionado) en India en 1991 y tuvo un rechazo después de 3 años, lo que requirió un retorno a la hemodiálisis. Cuatro meses antes de la presentación tuvo un segundo trasplante renal en Irán (vivo, no relacionado), que también rechazó después 6 semanas. Como consecuencia, fue puesto en hemodiálisis otra vez. Este paciente tenía hiperparatiroidismo severo

también consumía medicamentos tales como 17,5 mg de prednisolona oral una vez al día, tacrolimus oral 2 mg dos veces al diariamente, sulfato ferroso oral 325 mg de tres veces al día, ganciclovir 500 mg oral tres veces por semana, Amlodipino 5 mg por vía oral una vez al día, omeprazol 20 mg por vía oral una vez al día e hidróxido de aluminio 2 tabletas tres veces al día. (Khalid M y Ghamdi.AI, 2005, p.415)

Ilustración 75.Parámetros de laboratorio

Parameter	Value (normal range)
Hematology	
Haemoglobin (g/L)	78 (132-172)
Haematocrit (%)	0.248 (0.38-0.52)
Parathyroid hormone (ng/L)	1423 (16- 65)
Serum urea (mmol/L)	19 (4.2-7.2)
Serum creatinine (μ mol/L)	500 (65-129)
Total serum calcium (mmol/L)	2.45 (2.1-2.55)
Serum albumin (g/L)	24 (32-48)
Corrected serum calcium (mmol/L)	2.85
Serum phosphate (mmol/L)	2.05 (0.7-1.45)
Calcium phosphorus product	5.84 (\leq 4.4)
Urinalysis	
pH	Normal
Blood	3+
Bilirubin and ketone	Negative
Leukocytes	2+
White blood cells (/hpf)	>50
Red blood cells (/hpf)	>50
Epithelial cells (/hpf)	>50
Glucose	1+

Nota: (Khalid M y Ghamdi.AI, 2005, p.416)

Discusión

El estudio realizado por Campisto.J, Altamira.J, Martín.E, et al en el 2005 estudiaron a una mujer de 83 años quien tenía ERC, hiperparatiroidismo secundario y además de ello consumía hidróxido de aluminio como captor de fósforo. La paciente durante los 6 meses siguientes el hidróxido de aluminio fue sustituido por carbonato de calcio, este fue eficaz para el control del

calcio y el fósforo, pero los niveles de la PTH se vieron aumentada, con este cambio no se obtuvieron los resultados deseados porque la paciente comenzó con debilidad, problemas con la hemodiálisis, elevación de los niveles de fósforo a 13 mg/dl y calcio con 11,3 mg/dl, por lo que se ingresó al hospital por las lesiones violáceas dolorosas de la piel con centro necrótico.

Debido a ello se suspendieron ambos captadores de fósforo, y se aumentaron las sesiones de hemodiálisis con el fin de normalizar los niveles de calcio-fósforo, con ello se normalizaron el dolor de piernas y las lesiones ulcerosas empezaron a cicatrizar. En la figura 72 se observa cómo los niveles de fósforo al inicio eran de 8 mg/dl, en diciembre con el carbonato de calcio los niveles eran de 10 mg/dl y por último con el hidróxido de aluminio el nivel nuevamente fue de 8 mg/dl y es donde comenzó el proceso de la calcifilaxis.

Por otra parte los autores Gómez de la fuente.E, Vicente.J, Álvarez.J, et al en 2007 estudiaron 4 pacientes con calcifilaxis, 3 de ellos estaban en hemodiálisis y 1 de ellos se encontraba en diálisis peritoneal por 50 meses, las edades rondaban aproximadamente los 64 años, empezaron a mostrar lesiones principalmente en las piernas como úlceras necróticas y dolorosas, todos los pacientes tenían hipertiroidismo secundario con alteración del producto calcio-fósforo.

En la figura 73 se muestran las características clínicas de los pacientes la edad, sexo, causa de ERC, tiempo de diálisis con la calcifilaxis, síntomas, enfermedades de fondo asociadas tratamiento indicado y evolución, a dos de ellos se les realizó la extirpación de la tiroides debido a que la ingesta de los quelantes no cálcicos como el sevelamer no mostraba mejoría, se observa además que son los únicos que siguen con vida luego de varios meses, esto indica que el sevelamer retrasa la aparición de la calcificación y por lo tanto ayuda a la calcifilaxis. Así mismo en la figura 74 se observa una lesión ulcerosa en la pierna de uno de los pacientes quien manifiesta calcifilaxis

Khalid M y Ghamdi.Al en el año de 2005 estudiaron a un hombre de 33 años el cual tenía ERC, tuvo trasplante de riñón dos veces ambas fallidas por lo que requirió de hemodiálisis nuevamente, el paciente presentaba hipertiroidismo secundario, el consumía hidróxido de aluminio 2 tabletas al día acompañado de otros fármacos. En la figura 75 se observan los parámetros de laboratorio del paciente en donde se ve que los niveles de fósforo en suero se encuentran fuera del rango normal el cual fue de 2,05 mmol/L y el rango va de 0,7 a 1,45 mmol/L, además el nivel del producto calcio-fósforo fue de 5,84 y el rango normal debe ser menor o igual a 4,4. Lo que indica que el hidróxido de aluminio no es eficaz para tratar la calcifilaxis en pacientes con ERC.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMEDACIONES

Conclusiones

- ✓ Se demostró que el hidróxido de aluminio no es beneficioso para los pacientes con insuficiencia renal crónica ya que puede generar otras enfermedades perjudiciales para el paciente. Como encefalopatías, acumulación a nivel de hueso lo que produce una reducción en la mineralización ósea y genera problemas óseos.
- ✓ El sevelamer si es beneficioso para los pacientes con ERC porque no solo ayuda al control del fósforo sino también a enfermedades asociadas a ello como las calcificaciones vasculares, niveles de colesterol.
- ✓ Con el tratamiento del sevelamer no se tiene el riesgo de sufrir toxicidad en el organismo del paciente a nivel cerebral, óseo y retrasa la calcificación vascular el hidróxido de aluminio no ayuda a retrasar la calcificación.
- ✓ El hidróxido de aluminio si presenta el inconveniente de generar toxicidad a largo plazo en el paciente causando severos problemas de salud lo que empeora el cuadro de la enfermedad. Debido a que al producir la intoxicación por aluminio este se puede acumular en diversos órganos del cuerpo principalmente a nivel cerebral donde los pacientes comienzan a delirar indicando la acumulación de este metal.
- ✓ En cuanto a sus implicaciones en el metabolismo mineral óseo el hidróxido de aluminio es un buen captor de fósforo, pero se debe evitar su utilización excesiva y realizar chequeos al menos 2 veces al año para descartar su acumulación. Las guías KDIGO indican que los quelantes de fósforo que contienen aluminio no deberían usarse.
- ✓ En el caso del sevelamer este es el más recomendable según las guías de nefrología al ser un quelante no cálcico lo que no produce hipercalcemia y controla muy bien los niveles de fósforo. Las guías KDIGO indican que en pacientes con ERC en estadios 3 a 5 e hiperfosfatemia, se sugiere restringir la dosis de quelantes de fosfato a base de calcio porque puede aumentar la incidencia de calcificación vascular.
- ✓ Se demostró que el hidróxido de aluminio no es seguro para ser utilizado en los pacientes con ERC, debido a que por su acumulación puede causar encefalopatía causada por la acumulación de aluminio a nivel cerebral, empeorar los cuadros de anemia e incluso producir problemas óseos.

- ✓ El sevelamer si es seguro, permitiendo mejorar no solo los niveles de fósforo, sino que contribuye a regular los niveles de colesterol total y colesterol LDL. Esto fue demostrado por (Buitrago, et al, 2015) donde se dan a conocer los efectos pleiotropicos del farmaco como el descenso de lipidos, añadido a la reduccion de la calcificación vascular y por ende reduce la mortalida de los pacientes por las causas mencionada.
- ✓ No se encontró evidencia en la cual se pueda relacionar si el tratamiento del sevelamer en la osteítis fibrosa evite que esta suceda, pero puede contribuir a retrasar su aparición debido a que es útil para tratar las calcificaciones vasculares y además ayuda a mantener los niveles de calcio- fósforo.
- ✓ No se encontraron evidencias donde se relacione las fracturas de cadera con la ingesta del hidróxido de aluminio, pero sí se evidencia que su acumulación en los huesos produce una disminución en la mineralización ósea lo que conduce a que el paciente tenga mayor probabilidad de sufrir fracturas.

Recomendaciones

A los profesionales en salud especialmente los nefrólogos, se les recomienda evaluar el uso del sevelamer en beneficio del paciente debido a que el hidróxido de aluminio genera muchos efectos adversos para el paciente a largo plazo por la intoxicación al aluminio y con el sevelamer este le genera efectos beneficiosos.

A la Caja Costarricense del Seguro Social se le recomienda introducir el Sevelamer como tratamiento de primera línea para reducir la hiperfosfatemia en los pacientes sometidos a tratamiento de sustitución renal debido que este genera efectos favorables en el paciente y por ende reduce los costos en tratamientos adicionales causados por el consumo excesivo del hidróxido de aluminio. Además, es el que se recomienda como primera línea de tratamiento según las guías KDIGO al ser un quelante no cálcico.

Se insta a la población a informarse sobre la enfermedad principalmente las personas de zonas endémicas como Guanacaste, realizarse chequeos médicos regularmente e ingerir suficiente agua si se van a exponer muchas horas al sol principalmente en las labores de labranza.

A la Universidad Internacional de las Américas y a las otras universidades que imparten carreras en ciencias de la salud se le recomienda permitirles a los estudiantes indagar más sobre la ERC debido al aumento de esta enfermedad en el país en los últimos años.

A los hospitales nacionales es recomendable que les expliquen a los pacientes sobre la importancia de la utilización de los agentes quelantes para el control de la enfermedad, las consecuencias que pueden presentar si no lo consumen y también brindar nuevas opciones de tratamiento que no causen tantos efectos adversos al paciente.

Para futuras investigaciones es importante buscar nuevas alternativas de tratamiento principalmente en los captadores de fósforo que puedan ser accesible a la población en general y le puedan ayudar al paciente a llevar una mejor calidad de vida. Además de buscar alternativas para mejorar los sabores del medicamento ya que en caso del hidróxido de aluminio este tiene un sabor que los pacientes describen como “sabor a tiza”, por lo tanto, muchos de ellos no lo toman.

Referencias

- Aguilera A, (2016). Análisis del perfil y la sobrecarga del cuidador de pacientes en Diálisis Peritoneal y Hemodiálisis. *Enferm Nefrol*, 359-365.
- Agus, I. (2014). Influence of the use of phosphate binders on serum levels of calcium phosphate in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis: A retrospective and prospective study. *Saudi Pharmaceutical Journal* , 333-337.
- Alcalde. M. (2001). Alteraciones neurológicas y psiquiátricas secundarias a la exposición al aluminio. *pto. de Ciencias Sanitarias y Médico Sociales. Facultad de Medicina*, 17-24.
- Alles, A.. (2011). *Consenso del metabolismo óseo-mineral*. Argentina: Journal
- Allen R. Nissenson, R. . (2009). *Manual de diálisis* (cuarta ed.). España: Elsevier Masson.
- Arroyo, N. . (2014). Efecto en el control del fósforo sérico tras la sustitución de hidróxido de aluminio por acetato cálcico/carbonato magnésico en pacientes en hemodiálisis. *Revista Nefrología. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología* , 199-204
- Astudillo.J, Cocioa.R, Ríos.C. (2016). Osteodistrofia renal y trastornos del metabolismo y la mineralización ósea asociados a enfermedad renal crónica: manifestaciones en radiología. *Revista Chilena de Radiología*, 27-34.
- Ávalos, Á. (27 de Abril de 2017). Enfermedad renal crónica se ensaña con hombres guanacastecos, Internamientos por enfermedad renal crónica se triplican en esta provincia. *La Nación* , págs. 1-3.
- Bhan, I. (2014). Phosphate management in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* , 174-179.
- Bellorin-Font,E et al. (2013). Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos. *Revista Nefrología. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología*, 1-28.
- Borrego.J,Pérez del barrio.P,Serrano.P,García.MJ, et al. (2004). Comparación del efecto quelante del fósforo de carbonato vs acetato de calcio en prediálisis. *Nefrología*, 348-354.
- Bover.J,Górriz.J,Ureña.P,Lloret.M, Ruíz.C, et al. (2016). Detección de las calcificaciones cardiovasculares: ¿ Una herramienta útil para el nefrólogo? *Sociedad Española de Nefrología*, 587-596.
- Bovera.J,Ureña.P,Górriz.J,Lloret.M, Da Silva.L, Ruíz,C,et al . (2016). Calcificaciones cardiovasculares en la enfermedad renal crónica: Potenciales implicaciones terapéuticas. *Sociedad Española de nefrología*, 597-608.
- Block. G, Spiegel.D,Ehrlich.J,Menta.R. (2006).

Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney International* , 1815-1824.

Cabrera, S. (2004). Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Nefrología*, 27-34.

Caja Costarricense del Seguro Social. (2017). *Protocolo para la atención de la persona con enfermedad renal crónica en la red de servicios de salud de la CCSS*. San José: EDNASSS-CCSS.

Carbonell.C,Martín.J. (2008). *Atención Primaria de Calidad Guía de buena práctica clínica en osteoporosis*. Madrid: IM&C, S.A.

Carcelén, A. H. (2008). *Vivir con insuficiencia renal. Guía para enfermos renales* . Sevilla: Safe Creative

Carlos Escalante Gómez, F. Z. (2006). Proteinuria, fisiología y fisiopatología aplicada. *Acta Médica Costarricense*, 83-89.

Cárdenas, O. (2010). Aluminio en pacientes con terapia de reemplazo renal crónico con hemodiálisis en dos unidades renales en Bogotá. *Salud Pública* , 669-681.

Castillo, X. . (03 de Mayo de 2018). Pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis se triplicó. *La Nación* , págs. 1-2.

Cannata.J, Díaz.C. (2012). Osteodistrofia Renal. Etiopatogenia, diagnóstico, prevención y tratamiento. *Instituto Reina Sofía de Investigación* , 1-6.

Contreras, G. . (2007). Estilos de afrontamiento y calidad de vida en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en tratamiento de hemodiálisis. *Acta Colombiana de Psicología* , 169-179.

Contreras, G. (2006). Calidad de vida y adhesión al tratamiento en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento de hemodiálisis. *Universitas Psychologica* , 487-499.

Cuestas, R. C. (2012). Complicaciones más frecuentes de la diálisis peritoneal. *Revnefro*, 1-11.

Clínica Universidad de Navarra. (26 de Enero de 2019). *Clínica Universidad de Navarra*. Obtenido de <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/agente-quelante>.

Dennis Kasper, A. F. (2016). *Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e*. España: Mc Graw Hill Education.

D Russo, I. (2007). The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelame. *International Society of Nephrology* , 1255-1261.

- Douthat.WG, Castellano.M,De la fuente.JL. (2010). Hiperparatiroidismo Secundario en diálisis . *Nefrología*, 657-666.
- Estrada, D. J. (2004). *Insuficiencia Renal Crónica*. México: Universidad Nacional Autónoma de México.
- Dufol, A. (2003). Intoxicación por metales. *ANALES Sis San Navarra* , 141-153.
- Fernández.M,Morales.E,Gutiérrez.E,Polanco.N,Hernández.E, et al. (2017). Calcifilaxis: más allá de CKD-MBD. *Sociedad Española de nefrología*, 501-507.
- Fishbane.S,Delmez.J,Suki.WN,Hariachar.SK.,Heaton.J, et al. (2010). A randomized, parallel, open-label study to compare once-daily sevelamer carbonate powder dosing with thrice-daily sevelamer hydrochloride tablet dosing in CKD patients on hemodialysis. *Elsevier*, 307-315.
- Flores, M. A. (2009). Enfermedad renal crónica: Clasificación, identificación, manejo y complicaciones. *Revista Médica de Chile*, 137-177.
- García.F,Gutiérrez.E,Quintanilla.N,Ríos.F. (2011). *Los medicamentos en la insuficiencia renal* . Madrid: Servicio de Nefrología.
- Genzyme Europe B.V. (2006). *Ficha técnica o resumen de las características del producto*. Reino Unido: Genzyme.
- Gómez de la Fuente.E,Vicente.J,Alvarez.J,Naza.E,Palencia.S. (2007). Calcifilaxis en pacientes dializados. *Nefrología*, 179-182.
- González, D. (2015). Niveles de aluminio plasmático en hemodiálisis según el método de extracción. *centro de hemodiálisis "los llanos"(fariat) móstoles* , 1-7.
- González.M,Bover.J,Fernández.E, Foraster.A,Hervas.J.V,Llopis.A,Palma.A, et al. (2004). Guía para el tratamiento de la osteodistrofia renal. *DyT*, 179-190.
- González.M, González.E, Navas.V,Gracia.C,et al.(2011). Tratamiento de la hiperfosfatemia asociada a la enfermedad renal crónica con carbonato de lantano. Nuevas evidencias. *Elsevier Doyma*, 102-107.
- Goodman.W Salusky.I. (2002). Cardiovascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 336-339.
- Grupo de estudio e investigación de la osteoporosis de la sociedad española de cirugía ortopédica y traumatología. (2010). *Guía de práctica clínica osteoporosis*. Madrid: GEIOS.

- Grupo de estudio de alteraciones del metabolismo mineral y óseo. (2008). Recomendaciones para el manejo de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo de la enfermedad renal crónica en estadio 5. *Sociedad Uruguaya de nefrología*, 1-30.
- Hernández, D. G. (2013). Epidemiología de la insuficiencia renal crónica. *Acta medica de colombia*, 116-117.
- Instituto Mexicano del Seguro Social . (2008). *Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica temprana*. México: IMSS. *nefrología*, 1-30.
- Jara.A. (2012). Calcificaciones vasculares en pacientes con insuficiencia renal crónica. *REV. MED. CLIN. CONDES*, 715-723.
- Ketteler. M Rix.M,Fan.S,Pritchard.N, et al. (2008). Efficacy and tolerability of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* , 1125-1130.
- Ketteler.M,Rix.M,Fan.S, et al.. (2008). Efficacy and tolerability of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 1125-1130.
- Maestre.R. (2014). Aluminio: ingestión, absorción, excreción y toxicidad. *Rev Costarr Salud Pública*, 113-118.Manuel Gorostidi, R. S. (2014). Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica . *Revista Nefrología. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología*, 302- 316.
- Martínez, F. L. (2005). Insuficiencia Renal Crónica: Revisión y Tratamiento Conservador. *Asociación Española de Médicos Internos Residentes*, 1-10.
- Ming Hsien Tsai, Yu Wei Fang,Hung,HsiangLiou,Jhy Gang Leu, Bing Shi Lin. (2018). Association of Serum Aluminum Levels with Mortality in Patients on Chronic Hemodialysis. *Scientific Reports*, 1-8.
- Ministerio de sanidad politica social e igualdad. (2007). *Prospecto Hidróxido de aluminio*. BarcelonaEspaña: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios.
- Mira.A, Gimeno.J,Martínez.G,et al . (2002). Protocolo diagnóstico de las calcificaciones y osificaciones ectópicas. *Medicine*, 4539-4541.
- Nakai, N. (2012). An Overview of Regular Dialysis Treatment in Japan (as of 31 December 2012). *Therapeutic Apheresis and Dialysis* , 535–602 .
- National Institutes of Health. (2007). *Métodos de tratamiento para la insuficiencia renal: Hemodiálisis*. Estados Unidos: NIDDK.

- National Kidney Foundation. (2014). *Hemodiálisis. Lo que necesita saber*. New York: FSC Mixed Sources.
- NephroCare. (14 de Enero de 2019). *Fresenius Medical Care España*. Obtenido de Fresenius Medical Care España: <https://www.nephrocare.es/pacientes/el-rinon-e-insuficiencia-renal/el-estadio-de-mi-enfermedad/estadio-inicial.html>
- Oyuela.J,Maradiaga.L, Mena.E, et al. (2005). Osteodistrofia renal en pacientes con insuficiencia renal crónica atendidos en el Hospital Escuela,Tegucigalpa. *Revista médica de Honduras*, 65-70.
- Oyuela.J, Maradiaga.I,Mena.E,Pineda.J,Cardona.V,et al. (2005). Osteodistrofia renal en pacientes con insuficiencia renal crónica atendidos en el Hospital Escuela, Tegucigalpa. *Revista Medica de Honduras*, 66-70.
- Palmer, S. (2016). Phosphate binding agents in adults with CKD: A network meta-analysis of randomized trials. *AJKD* , 691-702.
- Perez. Bo Zhao, S. (2017). Health Insurace an tha use of peritoneal dialysis in the United States. *AJKD* , 1-9.
- Pérez Fontán, A. R. (2011). ¿Cuándo iniciar diálisis peritoneal y hemodiálisis? *Servicio de nefrología* , 12-19.
- Pérez.L,Lavorato.C,Negrino.A. (2016). Tasa de filtracion glomerular medida y estimada. (parte ii). ajuste a superficie corporaL. *Nefrología, Diálisis y Trasplante*, 34-47.
- Pérez.A,Palanco.M.A . (2011). Carbonato de lantano: una explicación novedosa de una imagen radiológica habitual. *Revista Clínica Española*, 1-60.
- Pereira et al, (2006). *Diálisis y hemodiálisis. Una revisión actual según evidencia*. Colombia: IPS, Grupo de investigación Rehabilitar.
- Peñalba, A. . (2010). Consenso metabolismo óseo y mineral. Sociedad Argentina de Nefrología. Versión 2010. Capítulo IV. Tratamiento de la hiperfosfatemia y mantenimiento del calcio en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en diálisis. *Elsevier Doyma* , 32-38.
- Pierides.A,Edwards.W,et al. (2008). Hemodialysis encephalopathy with osteomalacic fractures and muscle weakness. *International Kidney*, 115-124.
- Piaskowski, P. (2011). Hemodiálisis y diálisis peritoneal. *Nefrología*, 289-302.
- Ramos.R,Moreso.F,Borras.M,Ponz.E,Buades.JM,Teixidó.J,et al.(2008). Sevelamer hydrochloride in peritoneal dialysis patients: results of a multicenter cross-sectional study. *Perit Dial Int.* , 697-701.

- Rincón.P. (2010). Función renal: Fórmulas de estimación del filtrado glomerular (FG). *Servicios de análisis clínicos*, 1-32.
- Roel, M. (2015). ¿Doctor, dónde está mi abrigo? Intoxicación por aluminio en hemodiálisis. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD* , 5 (II), 87-92.
- Ruiz, D. E. (2008). La diálisis peritoneal: Algunos aspectos de situación actual. *Nefrología*, 1-5.
- Sekercioglu, L. (2016). Comparative Effectiveness of Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease:A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Plos One* , 3-18.
- Sellares.V, Torregrosa.J. (2008). Alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica estadios III, IV y V (no en diálisis). *Sociedad Española de Nefrología*, 67-78.
- Suki W. (2007). Effects of sevelamer and calcium based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *International Society of Nephrology* , 1130-1137.
- Spaia.S. (2011). Phosphate binders: Sevelamer in the prevention and treatment of hyperphosphataemia in chronic renal failure. *Quarterly Medical Journal*, 22-26.
- Tapia, F. L. (2011). *Tcae en hemodiálisis*. España: Editorial Publicaciones Vértice.
- Toledo, I, (19 de Enero de 2019). *Fundación Renal FRIAT*. Obtenido de FR: <https://www.friat.es/la-enfermedad-renal/la-hemodialis/>
- Toro.L.(2010). Rol de Klotho y FGF23 en la regulación de fosfato y calcio plasmático. *Servicio de Medicina Interna Hospital Clínica Universitaria de Chile*, 25-32
- Treviño.A. (2010). ¿Por qué, cómo y para qué medir la filtración glomerular? *Med Inst Max Seguro Soc*, 465-467.
- The Indian Society of Nephrology. (2005). Treatment of renal osteodystrophy in chronic kidney disease patients on dialysis. *Indian J Nephrol*, S65-S71.
- Thomas.J, Shuling.L,jiannong.L,Ryan.D,Kilpatrick.B,et al. (2013). Trends in Hip Fracture Rates in US Hemodialysis Patients,1993-2010. *National Kidney Foundation*, 747-754.
- Thrive On. (17 de Enero de 2019). *Fresenius Kidney Care*. Obtenido de Fresenius Medical Care: <https://www.freseniuskidneycare.com/es/about-chronic-kidney-disease/understanding-ckd/diagnosis-and-testing>
- Trujillo Cuellar, J. D. (2015). Alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a la enfermedad renal crónica. *Revista médica MD*, 151-160.
- Universidad de Costa Rica. (15 de Octubre de 2018). *UCR*. Obtenido de UCR: <http://medicina-ucr.com/quinto/wp-content/uploads/2016/04/Seminario-3.-Resumen%20introducci%C3%B3n-al-uso-de-plantas-medicinales-e-interaccion-con-medicamentos..pdf>
- Vila, M. Q. (2006). Insuficiencia renal crónica. *Nefrología*, 159-167.

- Wang TL, Fang.YW,Leu.JG,Tsai,MH. (2017). Association between serum aluminum levels and cardiothoracic ratio in patients on chronic hemodialysis. *Journal PLoS One*, 1-12.
- Yu Feng Lin, Y. (2010). Benefits of Sevelamer on Markers of Bone Turnover in Taiwanese Hemodialysis Patients. *Journal of the Formosan Medical Association* , 663-672.
- Zamudio, C. T. (2003). Insuficiencia Renal Crónica. *Revista médica Hered*