

Bifosfonatos en enfermedad renal

Bisphosphonates in kidney disease

GERMÁN GAMARRA • BUCARAMANGA

Los bifosfonatos son medicamentos cuyo uso fue introducido desde hace varias décadas para la prevención y tratamiento de la osteoporosis; posteriormente se comenzaron a usar en el tratamiento de la hipercalcemia; también existe evidencia de que los bifosfonatos, por su acción anti-reabsortiva, pueden prevenir las complicaciones esqueléticas, reducir el dolor y mejorar la supervivencia en los pacientes con mieloma múltiple, cáncer de seno y cáncer de próstata, indicaciones que motivan su utilización cada vez con mayor frecuencia.

En el presente número de Acta Médica Colombiana (AMC), Restrepo y Manjarres publican un artículo titulado “*Controversias en relación a uso de bifosfonatos en pacientes con enfermedad renal*”, donde revisan y discuten los resultados obtenidos en diferentes estudios que han utilizado estos medicamentos en pacientes con enfermedad renal.

Se conoce que los bifosfonatos, a pesar de su baja absorción por tracto digestivo, se fijan rápidamente en los huesos; sin embargo, aproximadamente 50% del bifosfonato absorbido que no se fija al hueso es eliminado por el riñón; han sido descritas varias complicaciones agudas renales secundarias al uso de bifosfonatos por lo que se recomienda tener cuidado al utilizar dichos medicamentos en los enfermos renales; además, debido a su eliminación renal, es necesario realizar un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Uno de los aspectos interesantes que se plantean con el uso de bifosfonatos en el artículo mencionado y en otros artículos tiene que ver con los posibles beneficios que pueden derivarse de utilizar éstas sustancias que han mostrado unos efectos favorables sobre las calcificaciones vasculares que tienen cada vez una mayor importancia en el estudio de los mecanismos que contribuyen a reducir la morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).

La causa más frecuente de muerte en los pacientes en diálisis se relaciona con la enfermedad cardiovascular (EC) y aunque existe controversia al respecto puede tener relación con la presencia de calcificaciones vasculares, en particular de las arterias coronarias, observada en pacientes en diálisis, en algunos casos desde etapas muy tempranas del tratamiento (1-4)

No se conocen de manera precisa los factores que contribuyen al desarrollo, mantenimiento y progresión de las calcificaciones vasculares anormales en pacientes con ERC en terapia de reemplazo renal; se han mencionado diferentes aspectos asociados con dicho tratamiento como el uso de medicamentos quelantes de fosfato que contienen calcio, la utilización de la vitamina D, el envejecimiento y la composición de los líquidos de diálisis, por mencionar sólo los más conocidos.

Los depósitos de calcio se pueden encontrar en la capa media o en la íntima de la pared vascular y su relación con los eventos cardiovasculares ha sido motivo de controversia. La mayoría de los investigadores consideran que los depósitos de calcio en la capa media, un hallazgo frecuente entre los pacientes en diálisis, se asocia con rigidez de la pared vascular; otros autores consideran que el depósito de calcio en la íntima, una lesión menos frecuente en éstos pacientes, fenómeno que se observa incluso en individuos con función renal normal, se asocia con mayor frecuencia con la presentación de placas arterioescleróticas, infarto del miocardio y la ocurrencia de eventos tromبóticos. Es probable que en los enfermos renales sucedan ambas alteraciones que contribuyan al desarrollo de diferentes problemas incluyendo, además de las anteriormente mencionadas, el compromiso de las arterias iliofemorales que se manifiesta por enfermedad vascular arterial periférica.

Dr. Germán Gamarra Hernández MD, MSc.:
Médico Internista-Nefrólogo-Epidemiólogo
Clínico. Profesor Titular, Departamento de
Medicina Interna, Escuela de Medicina,
Facultad de Salud, Universidad Industrial de
Santander. Bucaramanga, Colombia.
E-mail: ggamarra2000@yahoo.com
Recibido: 16/XI/09 Aceptado: 18/XI/09

Para la detección y cuantificación de las calcificaciones vasculares se han desarrollado varias técnicas comenzando por la más sencilla que es la radiografía simple, que permite visualizar las calcificaciones, hasta la tomografía axial que facilita la medición de la cantidad, extensión y severidad de la calcificación. Otras técnicas que se han utilizado son el ultrasonido y la medicina nuclear.

Las guías K/DOQI para enfermedad cardiovascular sugieren que si se observan calcificaciones vasculares en carótidas, aorta abdominal o arterias de miembros inferiores se debe investigar el compromiso de otros vasos sanguíneos; si se demuestra la presencia de dos o más arterias calcificadas se recomienda utilizar medicamentos quelantes del fosfato que no contengan calcio como el sevelamer.

Cuando se pretende hacer recomendaciones para utilizar medicamentos costosos y con potenciales efectos indeseables frecuentes que limitan su adherencia y por consiguiente su seguridad y eficacia, es necesario hacer una cuidadosa evaluación de la evidencia que soporta dicha recomendación. Restrepo y Manjarrés, en el artículo mencionado, destacan el perfil de seguridad y los resultados obtenidos con el ibandronato cuando lo utilizaron en pacientes con niveles de fósforo y producto calcio-fósforo elevado. Se suministró el medicamento por vía oral a dosis de 150 miligramos por mes durante seis meses a un grupo de pacientes con ERC y alto recambio óseo (PTH intacta mayor de 550 pg/ml) lográndose una reducción "estadísticamente significativa" en los niveles de fósforo a partir del segundo mes de tratamiento comparado con lo observado en los sujetos controles; dicha reducción se mantuvo durante el seguimiento en rango significativo sin que fuera necesario hacer modificaciones importantes en la dieta que pudieran explicar la reducción en los valores de fósforo sérico. Los autores concluyen que "el ibandronato, utilizado a corto plazo en pacientes con ERC y enfermedad ósea de alto recambio óseo es un medicamento altamente efectivo para reducir los valores anormalmente altos de fósforo sérico y producto calcio-fósforo, presentando además un aceptable perfil de seguridad y excelente tolerancia vía oral.

Aunque el estudio anterior pudo demostrar eficacia para reducir el nivel de fósforo sérico de 6,64(SD 0.78) mgr% a 4,80(SD 0.61), siendo dicha reducción "estadísticamente significativa", se desconoce su significado clínico; es decir, no se sabe el efecto benéfico que se deriva de dicha reducción sobre la morbilidad (cardiovascular, complicaciones metabólicas o del hueso) o la mortalidad en los pacientes tratados.

Existen otros estudios, mencionados también por los autores de la publicación que se mencionan en el presente número de AMC y que merecen algunos comentarios como el publicado por Koshiyama y cols que utilizaron etidronato en 57 pacientes diabéticos con osteopenia a quienes se les administró el medicamento; luego de doce meses de tratamiento se observó disminución o estabilización en el grosor de la capa media y de la íntima de la arteria carótida

a diferencia de lo observado en los sujetos controles (6).

Hashiba y cols realizaron otro estudio con el fin de evaluar los efectos del etidronato sobre las calcificaciones aórticas en japoneses tratados con hemodiálisis; se incluyeron 18 pacientes que fueron distribuidos de manera aleatoria al medicamento o al grupo control. El etidronato se suministró a dosis de 200 mgr por vía oral, tres veces a la semana, la noche anterior a la diálisis observándose aumento en el área de calcificación aórtica después de seis meses en los controles mientras que los que recibieron medicamento dicha área no se modificó y el calcio, fósforo y el producto calcio-fósforo se mantuvieron estables sugiriendo inhibición de la calcificación de la pared vascular en los pacientes intervenidos (7).

Teniendo en cuenta que la presencia de calcificaciones en las arterias coronarias se asocia con un aumento en la mortalidad cardiovascular en pacientes con ERC, Nitta y cols evaluaron los efectos del etidronato en 35 pacientes (29 hombres y seis mujeres) en tratamiento con diálisis; en un seguimiento por 12 meses se demostró disminución de la progresión de las calcificaciones en las arterias coronarias en un grupo de 26 sujetos que fueron clasificados como respondedores; adicionalmente, se observó en los no respondedores, que mantuvieron niveles aumentados de PCR (proteína C reactiva) y OPG (osteoprotegerina) sugiriendo que el etidronato redujo la extensión de la calcificación coronaria con disminución de la respuesta inflamatoria crónica (8).

Los resultados presentados en estudios realizados con bifosfonatos en pacientes con ERC son alentadores y muy posiblemente en un inmediato futuro obtendremos resultados de ensayos clínicos que permitan evaluar desenlaces relevantes que midan el impacto del medicamento sobre la calidad de vida y sobre la mortalidad de los pacientes; es probable también que el perfil de seguridad de las nuevas moléculas facilite el uso de los bifosfonatos en enfermos renales; mientras sucede lo anterior podemos mantener las recomendaciones que hacen Restrepo y Manjarrés en su estudio en el sentido de tener cuidado al utilizar éstos medicamentos debido a la nefrotoxicidad descrita y al hecho de que su prolongada vida media en insuficiencia renal requiere ajustar la dosis del bifosfonato de acuerdo con el grado de función renal del paciente y en lo posible elegir un medicamento con menor toxicidad para evitar complicaciones adicionales o el deterioro de la función renal residual.

Referencias

1. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27:394.
2. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478.
3. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62:245.
4. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in

- end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**:1731.
5. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular diseases en dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; **45**(Suppl 3): S1.
 6. **Koshiyama H, Nakamura Y, Tanaka S, Minamikawa J.** Decrease in Carotid Intima-Media Thickness after 1-Year Therapy with Etidronate for Osteopenia Associated with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 2793-2796).
 7. **Hashiba H, Aizawa S, Tamura K, Shigematsu T, Kogo H.** Inhibitory effects of etidronate on the progression of vascular calcification in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2004; **8**: 241-247)
 8. **Nitta K, Akiba T, Suzuki K, Uchida K, Watanabe R I, Majima K, et al.** Effects of cyclic intermittent etidronate therapy on coronary artery calcification in patients receiving long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; **44**: 680-688.