



 [IMPRIMIR](#)



18 ABR 11 | [Nefropatía crónica](#)

## Riesgo de muerte y eventos cardiovasculares en la nefropatía crónica

Primera revisión sistemática y crítica de estudios de cohortes de la asociación entre los niveles séricos de P, Parathormona y Ca con la muerte y eventos cardiovasculares en individuos con nefropatía crónica.

Las Guías de Práctica Clínica influyen mucho en las estrategias de manejo de las enfermedades comunes. Cuando se obtiene evidencia de que el tratamiento de los factores de riesgo reduce las enfermedades y mejora los resultados en la salud proporcionada por ensayos grandes, bien realizados, controlados y aleatorizados, las guías pueden resumir en forma adecuada los datos pertinentes y difundir ampliamente las recomendaciones para mejorar las prácticas. Sin embargo, cuando las guías prácticas promueven normas de estrategias terapéuticas sin pruebas suficientes de eficacia o posibles daños, puede dar lugar al sobretratamiento y el uso generalizado inadecuado de medicamentos, servicios o dispositivos. En consecuencia, las guías pueden recomendar intervenciones que en realidad no mejoran los resultados en la salud de la población o la calidad de la atención, aumentar innecesariamente los gastos, e incluso pueden dañar a los individuos, quienes podrían esperar recibir pocos beneficios terapéuticos de un tratamiento insignificante.

Un ejemplo importante es la anemia de la enfermedad renal crónica. Las guías presentan a la anemia como un factor de riesgo de mortalidad, basadas en la evidencia surgida de haber observado la existencia de una asociación entre los niveles bajos de hemoglobina y los riesgos de muerte y hospitalización. Se argumentó que la anemia de las personas con enfermedad renal crónica requiere tratamiento, pero los ensayos controlados y aleatorizados de epoetinas (una intervención que aumenta la hemoglobina) mostraron que el objetivo de alcanzar niveles más elevados de hemoglobina causó daños, lo que indica que las guías existentes (basadas en datos de observación fueron, en el mejor de los casos, engañosas.

Un patrón similar ha surgido de las guías relativas al manejo de los trastornos de los huesos y minerales en los individuos con enfermedad renal crónica. La enfermedad renal crónica provoca alteraciones complicadas en el metabolismo del calcio y el fósforo, por lo que se han desarrollado y recomendado numerosos medicamentos, como los quelantes del fósforo, los compuestos con vitamina D y los agentes calcimiméticos.

Las guías nefrológicas recomiendan objetivos y estrategias terapéuticas para corregir los niveles séricos de fósforo, calcio y de hormona paratiroidea, ya que los datos de observación sugieren que existe una asociación entre estos biomarcadores de riesgo potencial y la enfermedad vascular y la muerte. Sin embargo, hasta la fecha, los ensayos aleatorizados y controlados no han demostrado que el tratamiento de los niveles de minerales con las opciones actuales reduzca los eventos cardiovasculares o la mortalidad. Casi todos los ensayos han sido de poca potencia para el estudio de la mortalidad cardiovascular y un ensayo comparativo grande de quelantes del fósforo en hemodiálisis no halló evidencia de beneficio en la mortalidad. Las guías existentes (basadas principalmente en estudios de observación) pueden ser inapropiadas para promover el tratamiento del metabolismo mineral anormal en individuos con enfermedad renal crónica.

Teniendo en cuenta la carga de morbilidad cardiovascular en individuos con enfermedad renal crónica y el potencial que poseen los niveles séricos de fósforo, hormona paratiroidea y calcio para actuar como factores de riesgo modificables de enfermedad, los autores realizaron una evaluación crítica de las pruebas aportadas de una asociación entre los niveles séricos de minerales y la enfermedad cardiovascular y la mortalidad en individuos con enfermedad renal crónica. En particular, trataron de distinguir los estudios con estimaciones más válidas de la asociación existente entre los niveles de minerales y los resultados, mediante el ajuste por variables de error conocidas.

**Objetivo:** Evaluar la calidad de la evidencia de la asociación entre los niveles de fósforo, hormona paratiroidea y calcio séricos con el riesgo de muerte, mortalidad cardiovascular y eventos cardiovasculares no fatales en pacientes con insuficiencia renal crónica.

**Fuentes de datos:** se utilizaron las bases de datos de MEDLINE entre 1948 y diciembre de 2010 y de EMBASE, entre 1947 y diciembre de 2010. Se realizaron búsquedas sin restricción de idioma. También se hicieron búsquedas manuales en las listas de referencias de los estudios principales, artículos de revisión y guías clínicas, además del examen del texto completo de cualquier citación que pareciese pertinente.

**Selección de los estudios:** de 8.380 citas identificadas en la búsqueda original, 47 estudios de cohortes (N = 327.644 pacientes) cumplieron los criterios de inclusión.

**Extracción de datos:** se analizaron el diseño del estudio, las características de los participantes, las exposiciones y las covariables, junto con los resultados de la mortalidad por todas las causas, la mortalidad cardiovascular y los eventos cardiovasculares no fatales, teniendo en cuenta los diferentes niveles de fósforo, hormona paratiroidea y calcio en el suero. Los datos se resumieron en estudios cruzados (cuando fue posible) y se utilizó el análisis de meta regresión con efectos aleatorios.

**Síntesis de los datos:** el riesgo de muerte aumentó 18% por cada aumento de 1 mg/dL de fósforo sérico (riesgo relativo [RR]: 1,18). No se halló asociación significativa entre la mortalidad por cualquier causa y el nivel sérico de hormona paratiroidea (RR con un aumento de 100 pg/mL: 1.01) o el nivel sérico de calcio (RR por el aumento de 1 mg/dL: 1,08). Los datos de la asociación entre el nivel sérico de fósforo, hormona paratiroidea y calcio con la muerte cardiovascular estuvieron disponibles en solo 1 estudio de cohorte adecuado y ajustado. La falta de ajuste por variables de error no fue una de las principales limitaciones de los estudios disponibles.

## Comentario

Cuando se recibe tratamiento destinado a alcanzar niveles predeterminados de fósforo, hormona paratiroidea y calcio en el suero, las personas con insuficiencia renal crónica, los médicos y los responsables políticos necesitan saber si hay alguna evidencia de que los niveles séricos de fósforo, hormona paratiroidea y calcio tienen alguna relación con los resultados en la salud. Los estudios previos sobre terapéutica del trastorno mineral y óseo en la enfermedad renal crónica no hallaron pruebas de que los agentes probados hasta el momento generen algún beneficio clínico. Según los autores, el presente estudio proporciona la primera revisión sistemática y crítica con datos de estudios de cohortes sobre la asociación entre los niveles de fósforo, hormona paratiroidea y calcio en suero, y la muerte y los resultados cardiovasculares en los individuos con enfermedad renal crónica.

En general, dicen los autores, "no hemos podido demostrar ninguna asociación importante entre los niveles de la hormona paratiroidea y el calcio séricos con la muerte en las personas con enfermedad renal crónica." Si bien puede haber una asociación entre la muerte y la hiperfosfatemia, independientemente de la etapa de la enfermedad renal. Los datos de alta calidad existentes para aceptar la asociación entre la muerte y las enfermedades cardiovasculares con los niveles séricos de fósforo, hormona paratiroidea y calcio, provienen de estudios de cohorte única, pero no estaban disponibles las estimaciones de los eventos cardiovasculares. En consecuencia, sobre la base de datos provenientes de estudios de cohortes y ante la falta de ensayos controlados aleatorizados, las bases probatorias para recomendar clínicamente niveles objetivos de fósforo, hormona paratiroidea y calcio séricos en la insuficiencia renal crónica es son escasas.

La amplia adopción de prácticas de atención médica que tienen pruebas suficientes sobre la seguridad o la eficacia (en este caso dirigidas a los niveles séricos de minerales en los individuos con enfermedad renal crónica) causa un considerable daño no deseado. Ejemplos en medicina son el uso generalizado del tratamiento con encainida y flecainida para suprimir las taquiarritmias ventriculares después de la isquemia miocárdica y de la terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas para prevenir las enfermedades cardiovasculares hasta que ensayos aleatorizados demostraron que este tipo de intervenciones son perjudiciales.

Los autores sostienen que ellos han demostrado que no existen pruebas que avalen que los niveles séricos objetivo de minerales son factores de riesgo de malos resultados de salud en los individuos con enfermedad renal crónica, a pesar de la adopción casi universalidad de estos objetivos en el ámbito de la nefrología. Los datos actuales no apoyan la hipótesis de que las personas con enfermedad renal crónica deben recibir tratamiento para alcanzar los niveles objetivo de hormona paratiroidea o de calcio para reducir la mortalidad o la morbilidad cardiovascular, excepto cuando los niveles extremos de hipocalcemia e hipercalcemia provocan eventos adversos inmediatos clínicamente manifiestos, tales como la tetania y las convulsiones. Por otra parte, el tratamiento de la hiperfosfatemia marcada está vinculado a una importante carga de comprimidos que se asocia con una menor calidad de vida de las personas con enfermedad renal crónica. Mientras no se establezca que la normalización de los niveles séricos de calcio o fósforo o la prevención de alcanzar los límites superior e inferior de la hormona paratiroidea es inútil, es muy necesario obtener evidencia de alta calidad antes del tratamiento específico.

La acumulación de datos de cohortes demuestra que las asociaciones existentes entre los tratamientos dirigidos a la vitamina D y quelantes del fósforo con la menor mortalidad y eventos cardiovasculares observada en los individuos con enfermedad renal crónica pueden ser independientes de los efectos de esos tratamientos. La activación del receptor de la vitamina D puede atenuar la activación de las anormalidades estructurales del ventrículo izquierdo, reducir su masa ventricular, y mejorar la función diastólica. Basados en la asociación hallada en este estudio entre el nivel de fósforo y los eventos cardiovasculares, sumado a esos datos no controlados que sugieren beneficios de las intervenciones específicas en la enfermedad renal crónica, los autores abogan enfáticamente por la realización de un trabajo grande, controlado con

placebo, aleatorizado, que estudie la vitamina D, los agentes calciomiméticos (moduladores alostéricos de los receptores sensibles al que disminuyan la secreción de hormona paratiroidea), o los quelantes de fósforo en los individuos con enfermedades renales crónicas.

Los primeros enfoques de la comunidad nefrológica sobre los objetivos de la hemoglobina es una advertencia pertinente. Debido a que los objetivos de la hemoglobina se convirtieron en la investigación prioritaria, hubo un considerable retraso en iniciar ensayos grandes controlados con placebo de individuos con enfermedad renal crónica y anemia. Del mismo modo, la poca evidencia sobre la asociación entre los niveles minerales séricos y los resultados de salud en el presente análisis sugieren que en los individuos con enfermedad renal crónica no se debe estimular la realización de estudios para establecer niveles séricos objetivo de fósforo, hormona paratifoidea y calcio.

“Nuestro estudio,” dicen los autores, “tiene imitaciones que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, nuestras conclusiones están basadas en datos de baja calidad porque resumen de los efectos hallados en estudios no controlados de cohortes vulnerables a errores impredecibles de las variables medidas y no medidas. En particular, en la mayoría de los estudios incluidos, los RR de un modelo ajustado básico no fueron alterados por otros ajustes con variables adicionales, indicando que el ajuste parcial no fue una limitación importante de esos estudios. En segundo lugar, hemos supuesto que la relación entre los niveles séricos de fósforo, hormona paratiroidea y calcio y los resultados de salud es aproximadamente lineal. A pesar de que hemos evaluado la validez de este supuesto en los estudios individuales con un análisis de regresión, el reducido número de las categorías de exposición dentro de la mayoría de los estudios indica no tuvimos suficiente poder para detectar las relaciones no lineales entre los niveles séricos y los riesgos de mortalidad. En tercer lugar, no hemos evaluado los datos del estudio de la asociación entre los niveles séricos de fosfatasa alcalina o de vitamina D y la mortalidad, los cuales, a su vez, surgieron como predictores de resultados en las poblaciones con y sin enfermedad renal crónica en las cohortes estudiadas y son modificadores potenciales del efecto de las relaciones entre los objetivos séricos y los resultados que hemos observado. Nosotros tampoco hemos estudiado los efectos de los niveles séricos de minerales en otras condiciones clínicas como el dolor musculoesquelético o el prurito. Por último, el fósforo y el calcio pueden funcionar mal como biomarcadores porque representan solo una parte de los depósitos corporales y con el tiempo tienen una variabilidad intraindividual importante (a pesar de los ensayo de precisión).”

En conclusión, los autores sostienen que la evidencia de una asociación entre los niveles séricos de fósforo, calcio u hormona paratifoidea como factores de riesgo para los resultados en la salud de los individuos con enfermedad renal crónica (en cualquier etapa) es insuficiente para informar la toma de decisiones clínicas, políticas, o guías prácticas. Son necesarios ensayos aleatorizados grandes, controlados con placebo, de compuestos de vitamina D, quelantes de fósforo y agentes calciomiméticos, con el fin de evaluar si el tratamiento de los trastornos minerales mejora la evolución de las personas con enfermedades renales crónicas.

♦ Traducción: **Dra. Marta Papponetti**. Esp. Medicina Interna

► [Para acceder a las referencias bibliográficas en formato Pdf, haga clic aquí](#)

---

 [IMPRIMIR](#)



Todos los derechos reservados | Copyright 1997-2011