

Efectividad y seguridad del ácido nicotínico en el tratamiento de la hiperlipidemia asociada a hiperfosfatemia en pacientes con enfermedad renal crónica

C. A. Restrepo Valencia y J. Cruz

Rts de Caldas. Hospital Santa Sofía Manizales. Caldas. Colombia. Sur América.

Nefrología 2008; 28 (1) 61-66

RESUMEN

Objetivo: Establecer si el ácido nicotínico logra reducir significativamente y con seguridad los niveles de lípidos y fósforo sérico en pacientes refractarios al manejo clásico y con enfermedad renal crónica. **Diseño:** Estudio observacional. Lugar: Unidad Renal de RTS Ltda. Sucursal Caldas Hospital Santa Sofía. **Pacientes:** Todos los pacientes con enfermedad renal crónica en terapia dialítica en quienes a pesar de recibir un tratamiento clásico para su hiperlipidemia e hiperfosforemia no lograron una reducción satisfactoria en sus niveles sericos. **Métodos:** Se identificaron aquellos pacientes quienes en los tres meses previos a la intervención habían presentado alteraciones en el perfil lipídico a pesar de recibir dieta baja en grasas y un hipolipemiente (estatina o fibrato). En ellos se determinó si presentaban cifras de fósforo sérico mayores a 5,5 mg/dL no obstante haber recibido recomendaciones nutricionales y tratamiento con quelantes de fosfato vía oral. En ellos se procedió a administrar ácido nicotínico vía oral en la noche hasta llegar a una dosis de 1.000 miligramos (precedido de 100 mg de ácido acetilsalicílico 1 hora antes) durante un periodo de 8 meses, observando su efectividad terapéutica y perfil de seguridad para mejorar el perfil lipídico y reducir el fósforo sérico. **Resultados:** Nueve pacientes cumplieron con los requerimientos, tiempo promedio en diálisis 34 meses, 3 en hemodiálisis, 6 en diálisis peritoneal. Todos los pacientes iniciaron con 500 mg y a los 3 meses llegaron y toleraron bien la dosis de 1.000 mg. Entre las variables evaluadas los cambios más importantes fueron: el Fósforo (P) se redujo alcanzando su disminución un valor significativo a los 8 meses : inicial $6,46 \pm 0,53$, 4 meses $4,37 \pm 0,63$ ($p > 0,05$) y 8 meses $3,94 \pm 0,76$ ($p < 0,01$); el producto Ca x P obtuvo reducciones importantes a los 4 y 8 meses; la reducción en el Colesterol total y los Triglicéridos fue significativa en todos los periodos, no siendo así para la LDL, aunque la HDL se elevó a valores significativos a los 8 meses. No se presentaron modificaciones significativas en la LDL colesterol, PTH intacta, hemoglobina, conteo plaquetario, pruebas de función hepática (AST, ALT y bilirrubinas), pruebas de coagulación (TTP y TP), ácido úrico, glicemia, albúmina, creatinina, Bun, % saturación de transferrina, ferritina, ácido fólico y Vitamina B₁₂.

Ningún paciente presentó efectos secundarios clínicos de importancia, siendo la adherencia al medicamento del 100%. **Conclusiones:** El ácido nicotínico es eficiente, muy bien tolerado y de bajo costo en comparación con otros medicamentos hipofosforémicos, lo cual lo hace ideal para el tratamiento de pacientes con hiperlipidemia e hiperfosforemia refractoria a los tratamientos clásico.

Palabras clave: Ácido nicotínico. Hiperlipidemia. Hiperfosfatemia. Enfermedad renal crónica.

SUMMARY

Objective: To establish if the nicotinic acid in patients with chronic renal disease reduce significantly and with security the levels of lipids and serum phosphate in refractory patients to the classical management. **Design:** Observational study **Place:** Renal Unity RTS Ltda Caldas Santa Sofia Hospital. **Patients:** All the patients with chronic renal disease in dialysis therapy to whom the classical treatment for their hyperlipidaemia and hyperphosphatemia didn't manage a satisfactory reduce of their serum levels. **Methods:** It was identified that those patients who in the 3 previous months to the intervention hadn't presented changes in the lipids profile even though they received low fats diet and a lipid lowering therapies (statin o fibric acid derivates). It was determined in them whether they presented levels of serum phosphorus greater than 5,5 mg/dl even though having received nutritional recommendations and treatment with oral phosphate binding agents (Aluminum hydroxide, Calcium salts or Sevelamer). In them it was proceeded to administrate nicotinic acid via oral at night until a doses of 1,000 milligrams was reached (preceded of 100 mgs of acetylsalicylic acid 1 hour before) during a period of 8 months, observing its therapeutical effectivity and security profile to improve the lipids profile and reduce the serum phosphorus. **Results:** 9 patients complied with the requirements, average time in dialysis 34 months, 3 in hemodialysis and 6 in peritoneal dialysis. All patients started with 500 mgs and 3 months later correctly tolerated the dose of 1,000 mgs. Between the evaluated variables, the most important changes were: the phosphorus reduced reaching a significant value at eight months: initial 6.46 ± 0.53 , four months 4.37 ± 0.63 ($p > 0.05$) and eight months 3.94 ± 0.76 ($p < 0.01$); the product Ca x P obtained important reductions at four and eight months; the total Cholesterol and Triglyceride was significant reduced at all periods, not being so for the

Correspondencia: Cesar Augusto Restrepo Valencia
carvel@telesat.com.co
Hospital Santa Sofía. Manizales. Caldas. Colombia

LDL, although the HDL elevated to significant values at eight months. There were no significant modifications in the LDL cholesterol, intact PTH, hemoglobin, platelet count, hepatic function tests (AST, ALT and Bilirubin), coagulation tests (TTP and TP), uric acid, glycemic control, albumin, creatinine, BUN, % transferrin saturation, ferritin, folic acid and Vitamin B₁₂. No patient presented collateral or clinical effects of importance, being the adherence to the medicament 100%. Conclusions: The nicotinic acid is efficient, very well tolerated and economical in comparison with others drugs, which makes it ideal for the treatment of patients with hyperlipidaemia and refractory hyperphosphatemia to the classical treatments.

Key words: Nicotinic acid. Hyperlipidaemia. Hyperphosphatemia. Chronic renal failure.

INTRODUCCIÓN

La hiperfosforemia es un desorden mineral común en la enfermedad renal crónica (ERC); la retención renal de fosfatos se detecta precozmente desde que la tasa de filtración glomerular (TFG) se hace menor de 70 mL/minuto, y es el resultado de la incapacidad renal para eliminar por filtración glomerular la carga nutricional diaria de fosfato que es alrededor de 1.000-1.800 miligramos, siendo absorbida principalmente en el intestino delgado. Cuando la TFG cae a un valor por debajo de 25 ml/minuto los mecanismos compensadores que permiten adaptarse y excretar la carga diaria de fosfatos se agotan apareciendo hiperfosforemia, la cual se detecta en el 50% de los pacientes en hemodiálisis¹.

Las consecuencias de la hiperfosforemia son: a- disminución del calcio sérico por precipitarse con el a nivel periférico b- disminución en la producción renal de la forma activa de la Vitamina D3, y c- estimulación directa de la glándula paratiroides para sintetizar y secretar paratohormona¹⁻³, mecanismos responsables del hiperparatiroidismo secundario que frecuentemente se observa en la ERC.

Después de recomendar una dieta baja en fosfato, la administración de quelantes de fosfato vía oral es la segunda herramienta para reducir los niveles de fósforo sérico; desafortunadamente cada uno de ellos tienen sus inconvenientes: el hidróxido de aluminio genera alteraciones neurológicas, osteomalacia y anemia; las sales de calcio elevan el producto calcio fósforo con su respectiva precipitación en tejidos blandos, y tanto el Sevelamer como el carbonato de Lantano son medicamentos de alto costo⁴.

Los desórdenes lipídicos son también muy comunes en la ERC, con predominio de elevación de los triglicéridos en pacientes sometidos a hemodiálisis, y elevación del colesterol total y LDL con reducción en las HDL en pacientes en diálisis peritoneal⁵. La asociación hiperlipidemia con hiperfosforemia le imprime al paciente con ERC un altísimo riesgo de complicaciones cardiovasculares con reducción significativa en su expectativa de vida⁶.

El ácido nicotínico es un medicamento antiguo utilizado principalmente para el tratamiento de la hiperlipidemia, pero recientemente se descubrió que tiene la capacidad de inhibir la absorción intestinal de fósforo en parte por disminuir la expresión de la proteína NaPi-2b encargada del cotransporte sodio-fosfato a nivel intestinal⁸⁻¹⁰. Las anteriores observacio-

nes fueron por lo tanto el motivo para animarnos a utilizar este producto en un grupo de pacientes que cumplieran con las características de compartir hiperlipidemia e hiperfosforemia con ERC, de tal manera que se esperaba lograr un doble beneficio y a un muy bajo costo.

MATERIALES Y MÉTODOS

En el proceso de revisión mensual de paraclínicos de los pacientes que asisten regularmente a su terapia dialítica en la unidad renal de RTS Ltda. Sucursal Caldas en el Hospital Santa Sofía (Manizales, Caldas, Colombia), se procedió a reconocer los pacientes que durante los últimos tres meses presentaban alteraciones en el perfil lipídico, identificando aquellos en los cuales persistían elevados los lípidos (cualquiera de los siguientes: colesterol total mayor a 200 mg/dL, LDL mayor a 100 mg/dL, triglicéridos mayor a 300 mg/dL) no obstante el uso de estatina (lovastatina) o fibrato (gemfibrozilo) en forma ininterrumpida en los últimos 4 meses (nunca se combinó estos dos medicamentos). En ellos también se determinó si presentaban hiperfosforemia (fósforo sérico mayor a 5,5 mg/dL) a pesar de haber recibido recomendaciones nutricionales y un quelante de fosfato vía oral por 3 meses. Este último podría haber sido hidróxido de aluminio por máximo 4 semanas seguido por sevelamer por 8 semanas a dosis máxima de 2 tabletas con cada comida cuando el producto Ca x P fuese mayor a 55 o los niveles de calcio sérico mayores a 10,2. Si el producto era inferior a 55 y el calcio sérico inferior a 9,5 se utilizó sales de calcio (carbonato de calcio) a una dosis máxima de 600 mg de calcio elemental con cada comida. Si el paciente cumplía con los requisitos de presentar las dos alteraciones (hiperlipidemia e hiperfosforemia refractarias) fue considerado candidato para la administración diaria de ácido nicotínico (Niaspan®- tabletas de liberación prolongada por 500, 750 y 1.000 mg) 500 mg por noche inicialmente, y si el paciente lo toleraba se aumentaba progresivamente llegando hasta una dosis máxima de 1.000 miligramos a los 3 meses de su inicio, precedidos en 1 hora siempre en forma protocolizada por 100 mg de ácido acetilsalicílico. Durante el tiempo que los pacientes recibieron el ácido nicotínico se suspendió cualquier forma de quelante de fosfato oral, y nos aseguramos que no hubiesen recibido Vitamina D en meses recientes, la cual está contraindicada en presencia de hiperfosforemia; ellos además continuaron recibiendo la estatina oral o el gemfibrozilo, los cuales fueron combinados con el ácido nicotínico. Se excluyeron pacientes con enfermedad hepática, úlcera péptica, neoplasias y gota o hiperuricemia.

La droga fue administrada durante un periodo de 8 meses en cada paciente, registrándose la aparición de efectos secundarios, y se solicitaron exámenes predialíticos mensuales, o en periodos de 2,3, ó 4 meses según los controles habituales establecidos en la unidad renal, siendo determinados por los métodos de laboratorio rutinarios. En vista de que la alteración de mayor riesgo cardiovascular para el paciente la constituía la hiperlipidemia, y el ácido nicotínico está aprobado para ser usado en pacientes con hiperlipidemia y enfermedad renal crónica^{5,11}, no se solicitó el consentimiento informado de los pacientes para la administración del ácido nicotínico, del cual se quería observar si presentaba un efecto beneficioso reductor de fosfatos.

Para obtener el KT/V de la urea se utilizaron las recomendaciones sugeridas en el UPTODATE 14.1 (KT/V calculator), teniendo en cuenta todas las variables allí anotadas.

El programa estadístico utilizado fue EpiInfo versión 6.04d desarrollado por la organización mundial de la salud (OMS), las variables cuantitativas se analizaron por medio de promedios y desviación estándar, utilizando la prueba de *t* de Student; las variables cualitativas por medio de proporciones y la prueba de Chi-cuadrado.

RESULTADOS

Nueve pacientes fueron incluidos en este estudio observacional, edad promedio: 48,2 años, 6 mujeres, 3 varones; causa de la enfermedad renal crónica: 2 Nefropatías hipertensivas, 3 Nefropatías diabéticas, 2 Nefropatías lúpicas, 1 riñón de mieloma y 1 etiología desconocida; tiempo promedio en diálisis: 34,7 meses, 3 pacientes en hemodiálisis y 6 en diálisis peritoneal. Todos los pacientes recibieron a los 3 meses la dosis de 1.000 miligramos y continuaron con ella durante todo el periodo de observación, lográndose adherencia al medicamento del 100%.

Entre los paraclínicos evaluados se encontraron significativas modificaciones, siendo las más importantes: el Calcio (Ca) sérico se elevó progresivamente, y al mes 8 pasó de un valor inicial de 9,63 +/- 1,13 a 10,25 +/- 0,67 (p < 0,05); el Fósforo (P) se redujo alcanzando su disminución un valor significativo a los 8 meses : inicial 6,46 +/- 0,53, 4 meses 4,37 +/- 0,63 (p > 0,05) y 8 meses 3,94 +/- 0,76 (p < 0,01); el producto Ca x P obtuvo reducciones importantes tanto a los 4 como a los 8 meses; la reducción en el Colesterol total y los Triglicéridos fue significativa en todos los periodos, no siendo así para la LDL, aunque la HDL se elevó a valores significativos a los 8 meses; la PTH intacta no tuvo cambios importantes (ver tabla I y figs. 1, 2 y 3). No se presentaron modificaciones importantes en los valores de Hemoglobina, glóbulos blancos, conteo plaquetario, pruebas de función hepática (AST, ALT, Bilirrubinas total y directa), pruebas de coagulación (TTP y TP), ácido úrico, glicemia, albúmina, creatinina, Bun, % saturación transferrina, ferritina, ácido fólico y vitamina B₁₂ (ver tabla II). El KT/V promedio fue de 1,98 y ningún paciente presentó los conocidos efectos secundarios generados por este medicamento: prurito, enrojecimiento facial, diarrea o crisis gotosas.

DISCUSIÓN

Los pacientes con ERC tienen entre 10 a 100 veces más probabilidades de sufrir un evento cardiovascular que la población general⁶. Los niveles altos de fósforo séricos han demostrado que se asocian con mayor mortalidad de todas las causas, mortalidad cardiovascular, calcificaciones vasculares y valvulares¹²⁻¹⁵; de tal manera que se estima que por cada 1 mg/dl de elevación del fósforo sérico en pacientes con ERC se incrementa el riesgo de padecer infarto de miocardio en un 35%¹⁶. Es claro por lo tanto que tratar de reducir los niveles de fósforo sérico a los valores recomendados por las guías DOQI (menores de 5,5 en estadio 5 de ERC) es un objetivo que se debe buscar por parte de todos los nefrólogos¹⁷, objetivo del

Tabla I. Resultados de laboratorio en pacientes tratados

	Mes 0** Inicio del Ácido Nicotínico	Mes 4** diferencia 0-4 meses (p)	Mes 8** diferencia 0-8 meses (p)
Calcio (Ca)	9,63 (1,13)	9,81 (0,78) *	10,25 (0,67) #
Fósforo (P)	6,46 (0,53)	4,37 (0,63) *	3,94 (0,76) +
Producto Ca x P	62,44 (7,19)	42,27 (7,46) +	40,54 (9,36) +
Colesterol Total	283 (86,04)	243 (73,6) +	206,44 (50,3) +
LDL	155,56 (65,94)	142 (73,6) *	114 (50,55) *
HDL	45,56 (5,62)	48,67 (5,3) *	50,22 (5,56) #
Triglicéridos	413,89 (211,44)	255 (83,67) +	242,9 (90) #
PTH intacta	318,22 (396,47)	322,7 (472,49)	334 (343) *

*p > 0,05, *p < 0,05, *p < 0,01.
**Media y Desviación estándar.

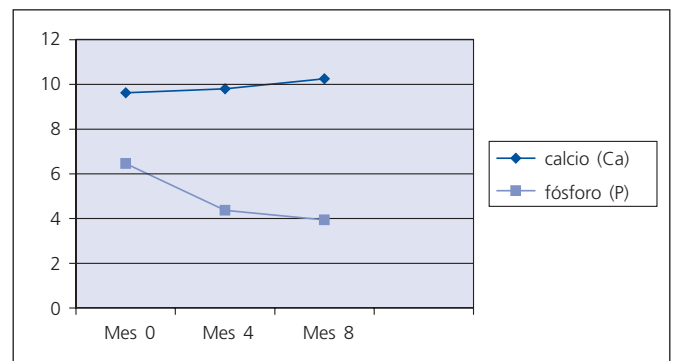


Figura 1.

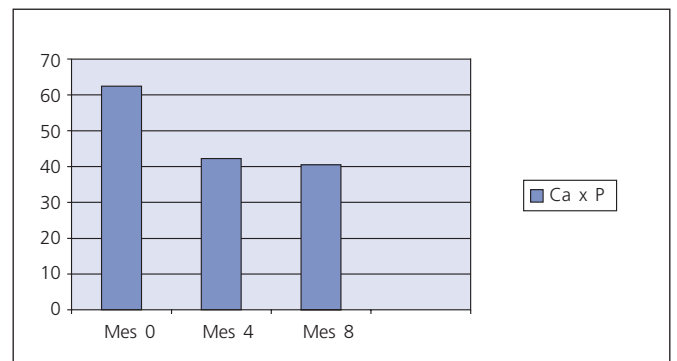


Figura 2.

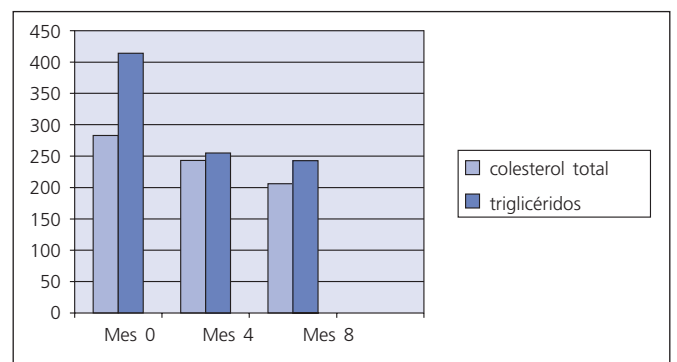


Figura 3.

Tabla II. Resultados de laboratorio en pacientes tratados

	Mes 0**	Mes 4**	Mes 8**
Hemoglobina	11,29 (1,40)	12,74 (1,73)	11,55 (1,56)
Conteo plaquetario	237333 (74949)	227111 (85251)	238375 (65861)
Glicemia	107,8 (60,24)	92 (59,87)	108 (48,54)
Albumina	3,56 (0,61)	3,33 (0,51)	3,67 (0,68)
Fosfatasa Alcalina	236 (139,89)	219 (213,86)	102 (74,44)
AST	20,44 (8,75)	21,44 (9,42)	24,78 (9,03)
Acido úrico	5,14 (0,91)	4,92 (1,23)	4,77 (1,18)
Ferritina	621,71 (404,57)	506,22 (457,24)	508,00 (331,07)
% saturación de transferrina	29,33 (12,09)	25,88 (11,90)	32,33 (17,31)
Ácido fólico	6,33 (2,57)	6,03 (2,67)	9,45 (3,42)
Vitamina B ₁₂	584,83 (337,16)	693 (277,79)7	2 5
(304,56)			

**Media y Desviación estándar.

cual en reciente evidencia se muestra que estamos muy lejos, puesto que solo el 44% de los pacientes en hemodiálisis tienen una concentración de fósforo dentro del rango normal¹⁵.

Tanto la dieta baja en fosfatos, como la hemodiálisis convencional por 4 horas se han demostrado incapaces de lograr las metas sugeridas¹⁸, de ahí que sea necesaria la utilización de quelantes de fosfato vía oral, los cuales permiten la eliminación por tubo digestivo de este mineral.

El hidróxido de aluminio y las sales de calcio se utilizaron por décadas como medicamentos quelantes, pero sus marcados efectos colaterales han llevado a restringir su uso a un grupo especial de pacientes⁴. El carbonato de Lantano es un elemento raro de la tierra con buena capacidad quelante, pero a la fecha hay preocupación respecto a su perfil de seguridad por la gran acumulación hepática que presenta¹⁹, quedando como medicamento quelante de primera elección hasta la fecha el Sevelamer, un polímero sintético intercambiador iónico²⁰, cuya eficacia ha sido demostrado en gran cantidad de trabajos^{21,22}. Desafortunadamente su alto costo y el gran número de tabletas que debe de consumir diariamente el paciente para lograr controlar sus niveles de fósforo sérico, lo hacen de difícil prescripción en nuestro medio.

La capacidad del ácido nicotínico, su metabolito activo la nicotinamida y su prodroga el Niceritrol de reducir el fósforo sérico en pacientes con ERC ha sido demostrado desde hace varios años^{23,24}, recientemente se ha comparado la eficacia de la nicotinamida con el sevelamer²⁵ y el ácido nicotínico a bajas dosis con Carbonato de Lantano²⁶, lográndose una eficacia terapéutica muy similar por ambos productos, con la ventaja de requerir una a dos dosis al día y ser muy costo efectivo²⁷. A diferencia de lo que ocurre con el ácido nicotínico, el cual es comercializado en nuestro país en presentaciones de liberación prolongada en concentraciones de 500, 750 y 1.000 miligramos, la nicotinamida es un preparado magistral, y aunque tiene un buen efecto reductor de fosfatos tiene el inconveniente de generar marcados efectos secundarios²⁸, como se observó en el trabajo realizado por Galeano C y cols., en el cual 1 g diario de nicotinamida logro una significativa reducción del fósforo sérico, pero a expensas de la aparición de muchos efectos secundarios²⁸.

El efecto hipofosforémico del ácido nicotínico fue descubierto accidentalmente por Shimoda y cols., cuando observo

que la administración de Niceritrol a pacientes en hemodiálisis con hipocolesterolemia de HDL reducía significativamente los valores de fósforo sérico²⁴. Ello los llevó a realizar un estudio doble ciego en el cual confirmaron tal efecto a diferencia del placebo²⁹, y posteriormente demostraron en animales de experimentación que el efecto era generado por aumento en las pérdidas de fosfato fecales y no en las urinarias³⁰. Su mecanismo básico de acción radica en inhibir la actividad o expresión de la proteína cotransportadora de sodio-fosfato (NaPi-2b) en el intestino delgado^{7,31}, cuya actividad es regulada por los niveles de fósforo séricos y por la Vitamina D activa [1,25 OH (2) vitamina D (3)]³²⁻³⁴. El ácido nicotínico es una vitamina del complejo B, la cual se convierte en el organismo en los dinucleótidos adenosina nicotinamida (NAD) y fosfato adenosina nicotinamida (NADP), ellos son coenzimas de muchas reacciones de oxidación-reducción, observándose que luego de la administración de nicotinamida las concentraciones corticales renales de NAD se aumentan significativamente, por lo cual inhiben la captación de fosfato por las vesículas del borde en cepillo de las células del tubulo proximal en ratas, inclusive en condiciones de dieta baja en fosfatos, mecanismo de reabsorción mediado por la proteína NaPi-2a^{35,36}. Es posible que estas altas concentraciones se generen también en las células de la mucosa del intestino delgado y allí ejerzan un efecto similar sobre la proteína NaPi-2b inhibiendo su función³¹, promoviendo el aumento en las pérdidas fecales de fosfatos. En nuestro trabajo observamos que el ácido nicotínico genero una reducción significativa de los niveles de fósforo sérico a los 8 meses, pero no a los 4, ello indica que muy probablemente la dosis necesaria a tomar por los pacientes para lograrse el efecto deseado sea de 1.000 miligramos, puesto que en ese momento el 100% de los pacientes ya la recibían.

Además del efecto hipofosforémico del ácido nicotínico, su acción hipolipemiente es muy notoria. Ello es el resultado de su capacidad de reducir la síntesis hepática de VLDL, triglicéridos, y aumentar la síntesis de HDL, también puede reducir los niveles de LDL en un 10-15% y de colesterol total³⁷⁻⁴⁰. Su efecto además se genera por estímulo del receptor GRP109A sobre los adipositos, en los cuales ejerce un efecto inhibidor de la lipasa hormono-sensible⁴¹. Las cifras de colesterol total y LDL se redujeron en el presente trabajo, pero ello puede ser consecuencia de la asociación del ácido nicotínico con el hipolipemiente que previamente recibían los pacientes, y no un efecto aislado del medicamento.

Los niveles de PTH intacta no se modificaron significativamente y no tenemos una explicación clara del porque, aunque es factible que la ausencia de variaciones en los niveles de PTH podrían sugerir que el ácido nicotínico interferiría con la función del cotransportador Na-Pi en la membrana de las células paratiroideas, bloqueando su acción y evitando que las modificaciones del fósforo extracelular afecten la producción y secreción de la paratohormona⁴². Se requiere de un periodo de seguimiento mayor y de un número de pacientes más grande para realmente obtener datos con mayor significancia estadística, aunque es conveniente resaltar que el control del fósforo y del calcio parecen más importante en primer término que el propio control de la PTH, pues la relación entre la mortalidad y fósforo o calcio parece ser más consistente (o menos compleja) que la asociada a PTH²⁰. La reducción en los nive-

les de Fosfatasa alcalina en nuestro estudio de un valor inicial promedio de 236 a 219 a los 4 meses y 102 a los 8 meses, sugiere que el ácido nicotínico al lograr modificar los valores de fósforo sérico altera el proceso de remodelación ósea.

Entre los efectos secundarios atribuibles a dosis altas de ácido nicotínico utilizadas en pacientes en diálisis se encuentran descritos: diarrea⁴³, gota, cefalea, rubor facial, prurito, trombocitopenia^{23,44}, hiperglicemia, elevación de las enzimas hepáticas e hiperuricemia, aunque en recientes publicaciones de trabajos realizados con el uso de preparados de liberación prolongada la aparición de efectos colaterales ha sido idéntica a la del placebo^{45,46}. Ninguno de los efectos secundarios clínicos y de laboratorio se presentó en nuestros pacientes, ello fue muy probablemente el resultado de las bajas dosis utilizadas (máximo 1 g), y de la administración rutinaria de ácido acetilsalicílico (100 mgs 1 hora antes) el cual bloquea el efecto liberador de prostaglandinas (PGD2 y PGE2) inducido por el ácido nicotínico a través de su receptor GPR109A principalmente en las células inmunes de la piel⁴¹.

En conclusión en este trabajo que es el primero a más largo plazo (8 meses) hasta ahora publicado, en el cual se utilizó el ácido nicotínico de liberación prolongada, se muestra su efectividad terapéutica para mejorar el perfil lipídico y corregir la hiperfosfatemia refractaria, demostrando que este medicamento es seguro, de bajo costo y fácil de administrar una vez al día, lo cual aumenta notoriamente la adherencia del paciente, siendo a la fecha el ideal a formular cuando se presenta la combinación de factores hiperlipidemia e hiperfosforemia refractarias al tratamiento clásico en pacientes con ERC.

BIBLIOGRAFÍA

- Restrepo CA. Desórdenes óseos y minerales en la enfermedad renal crónica en: Nefrología Básica editado por Restrepo C A, 1ra ed, Manizales, editorial la Patria, 2007, capítulo 19, pp. 129-133.
- Fukagawa M, Nakanishi S, Kazama JJ. Basic and clinical aspect of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 70: S3-S7, 2006.
- Dusso AS, Arcidiano MV, Álvarez-Hernández D, Yang J, González-Suárez I, Tominaga Y, Slatopolsky E. Pathogenic mechanisms for parathyroid hyperplasia. *Kidney Int* 70: S8-S11, 2006.
- Bellasi A, Kooienga L, Block GA. Phosphate binders: new products and challenges. *Hemodialysis Int* 10: 225-234, 2006.
- Villanueva IB. Hiperlipidemia en la enfermedad renal en: Nefrología Básica editado por Restrepo C A, 1ra ed, Manizales, editorial la Patria, 2007, capítulo 18, pp. 122-127.
- Foley RN, Murray AM, Li S. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the united states medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 16: 489-495, 2005.
- Eto N, Miyata Y, Ohno H, Yamashita T. Nicotinamide prevent the development of hyperphosphataemia by suppressing intestinal sodium-dependent phosphate transporter in rats with adenina-induced renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1378-1384, 2005.
- Debiec H, Lorenc R. Identification of Na, Pi-binding protein in kidney and intestinal brush-border membranes. *Biochem J* 255: 185-191, 1998.
- Hilfiker H, Hattenhauer O, Traebert M, Forster I, Murer H, Biber J. Characterization of a murine type II sodium-phosphate cotransporter expressed in mammalian small intestine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 95: 14564-14569, 1998.
- Field J, Zhang Li, Brun KA, Brooks DP, Edwards RM. Cloning and functional characterization of a sodium dependent phosphate transporter expressed in human lung and small intestine. *Bioch Bioph Res Comm* 258: 578-582, 1999.
- K/DOQI Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 41 (Supl. 3): S1-S91, 2003.
- Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO₄, Ca X PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12: 2131-2138, 2001.
- Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, Phosphate and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 15: 770-779, 2004.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15: 2208-2218, 2004.
- Young EW, Akiba T, Albert J. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 44 (Supl. 3): S34-S38, 2004.
- Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16: 520-528, 2004.
- National kidney Foundation. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42: 1-201, 2003.
- Pohlmeier R, Vienken J. Phosphate removal and hemodialysis conditions. *Kidney Int* 59 (Supl. 78): S190-S194, 2001.
- Slatopolsky E, Liapis H, Finch J. progressive accumulation of lanthanum in the liver of normal and uremic rats. *Kidney Int* 68: 2809-2813, 2005.
- Bover J, Herbener O, Ballarín J, Andrés E, Barceló P. Nuevas estrategias para el hiperparatiroidismo secundario en diálisis (1): nuevos conceptos, nuevos tratamientos. *Nefrología* 25: 100-108, 2005.
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 68: 1815-1842, 2005.
- Asmus HG, Braun J, Krause R. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1653-1661, 2005.
- Takahashi Y, Tanaka A, Nakamura T, Fukuwatari T, Shibata K, Shimada N, Ebihara I, Koide H. Nicotinamide suppresses Hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 65: 1099. 1 1 0 4 , 2004.
- Shimoda K, Akiba T, Matsushima T, Rai T, Abe K, Hoshino M. Niceritrol decreases serum phosphate levels in hemodialysis patients. *Jpn J Nephrol* 40: 1-7, 1998.
- Shahapuni I, Rahmouni K, Harbouche L, El Esper N, Fournier A. Great cost effectiveness of nicotinamide compared with that sevelamer for controlling hyperphosphatemia in dialysis patients. 2007 World Congress of Nephrology p. 131 (s-po-0311), 2007.
- Sampathkumar K, Sooraj Y, Mahaldar AR, Ramakrishnam M. Comparative efficiency of low dose nicotinic acid and lanthanum in lowering the phosphorus levels in hemodialysis patients. 2007 World Congress of Nephrology p. 136 (s-po-0327), 2007.
- Krishnaswamy S, Selvam N, Sooraj YS, Gowthaman S, Ajeshkumar RNP. Extended release nicotinic acid a novel oral agent for phosphate control. *Int Urol Nephrol* 38: 171-174, 2006.
- Galeano C, Navarro P, Teruel JL, Ortuño J. Tratamiento de la hiperfosforemia del enfermo dializado con nicotinamida. *Nefrología* 25: 725-726, 2005.
- Shimoda K, Akiba T, Matsushima T, Rai T, Hoshino M. Niceritrol decreases serum phosphate levels in hemodialysis patients: a randomized double blind, crossover study. *J Am Soc Nephrol* 7: S887, 1996.
- Kuboyama N, Watanabe Y, Yamaguchi M, Sato K, Suzuki T, Akiba T. Effects of niceritrol on faecal and urinary phosphate excretion in normal rats. *Nephrol Dial Transplant* 14: 610-614, 1999.
- Katai K, Tanaka H, Tatsumi S, Fukunaga Y, Genjida K, Morita K, Kuboyama N, Suzuki T, Akiba T, Miyamoto K-I, Takeda E. Nicotinamide inhibits sodium-dependent phosphate cotransport activity in rat small intestine. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1195-1201, 1999.
- Hattenhauer O, Traebert M, Murer H, Biber J. Regulation of small intestinal Na-Pi type IIb cotransporter by dietary phosphate intake. *Am J Physiol* 277: G756-G762, 1999.

33. Huber K, Walter C, Schroder B, Breves G. Phosphate transport in the duodenum and jejunum of goats and its adaptation by dietary phosphate and calcium. *Am J Physiol* 283: R296-R302, 2002.
34. Xu H, Bai L, Collins JF, Ghishan FK. Age dependent regulation of rat intestine type IIb sodium-phosphate cotransporter by 1,25 (OH)₂ vitamin D (3). *Am J Physiol* 282: C487-C493, 2002.
35. Berndt TJ, Pfeifer JD, Knox FG, Kempson SA, Dousa TP. Nicotinamide restores phosphaturic effect of PTH and calcitonin in phosphate deprivation. *Am J Physiol* 242: F447-F452, 1982.
36. Kempson SA, Colon-Otero G, Ou SY, Turner ST, Dousa TP. Possible role of nicotinamide adenine dinucleotide as an intracellular regulator of renal transport of phosphate in rat. *J Clin Invest* 67: 1347-1360, 1981.
37. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, Garg R, Jonson C, Egan D, Kostis JB, Sheps DS, Brinton EA. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease. *JAMA* 284: 1263-1270, 2000.
38. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 341: 498-511, 1999.
39. Grundy S, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D, Ganda OP, Rosenson RS, Buse JB, Robertson DD, Sheehan JP. Efficacy, safety and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 162: 1568-1576, 2002.
40. Carlson LA. Nicotinic acid and other therapies for raising high-density lipoprotein. *Curr Opin Cardiol* 21: 336-344, 2006.
41. Benyo Z, Gille A, Kero J, Csiky M, Suchankova MC, Nusing RM, Moers A, Pfeffer K, Offermanns S. GRP109A (PUMA-G/HM74A) mediates nicotinic acid-induced flushing. *J Clin Invest* 115: 3634-3640, 2005.
42. Myamoto K, Tatsumi S, Morita K, Takeda E. Does the parathyroid «see» phosphate? *Nephrol Dial Transplant* 13: 2727-2729, 1998.
43. Delanaye P, Weekers L, Krzesinski J M. Diarrhea induced by high doses of nicotinamide in dialysis patients. *Kidney Int* 69: 1914, 2006.
44. Rottembourg JB, Launay-Vacher V, Massard J. Trombocytopenia induced by nicotinamide in hemodialysis patients. *Kidney Int* 68: 2911-2912, 2005.
45. European nicotinamide diabetes intervention trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 363: 925-931, 2004.
46. Knip M, Douek IF, Moore WPT, Gillmor HA, McLean AEM, Bingley P J, Gale EAM. Safety of high-dose nicotinamide: a review. *Diabetologia* 43: 1337-1345, 2000.