

Incluida en INDEX MEDICUS y MEDLINE

nefrología

Volumen 28 - Suplemento 1 - 2008



Guías SEN



**RECOMENDACIONES
DE LA SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA
PARA EL MANEJO DE LAS
ALTERACIONES DEL
METABOLISMO ÓSEO-MINERAL
EN LOS PACIENTES
CON ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA**



**Sociedad
Española de
Nefrología**

Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología

Versión íntegra en www.revistanefrologia.com

REVISTA NEFROLOGÍA

DIRECTOR: Carlos Quereda Rodríguez Navarro

DIRECTORES HONORARIOS: Luis Hernando; David Kerr; Rafael Matesanz

SUBDIRECTORES: Roberto Alcázar (Sitio web); Andrés Purroy (Formación Continua); Fernando García López (Metodología y Calidad)

COMITÉ DE REDACCIÓN (Editores de Área Temática)

Nefrología Experimental

A. Ortiz*
J. Egido de los Ríos
S. Lamas
J. M. Lopez Novoa
D. Rodríguez Puyol
J. M.ª Cruzado

Nefrología Clínica

M. Praga*
J. Ara
J. Ballarín
G. Fernández Juárez
F. Rivera
A. Segarra

Nefropatía Diabética

F. de Alvaro*
J. L. Górriz
A. Martínez Castela
J. F. Navarro
J. A. Sánchez Tornero

Nefropatías Hereditarias

R. Torra*
X. Lens
J. C. Rodríguez Pérez
M. Navarro
E. Coto
V. García Nieto

Enfermedad Renal Crónica

A. L. Martín de Francisco*
A. Otero
E. González Parra
I. Martínez
J. Portolés Pérez

IRC-Metabolismo Ca/P

E. Fernandez*
J. Cannata Andía
R. Pérez García
M. Rodríguez
J.-V. Torregrosa

Hipertensión Arterial

R. Marin*
J. M.ª Alcázar
L. Orte
R. Santamaría
A. Rodríguez Jornet

Nefrop. y Riesgo Vascular

J. Díez*
A. Cases
J. Luño

Calidad en Nefrología

F. Álvarez-Ude*
M.ª D. Arenas
E. Parra Moncasi
P. Rebollo
F. Ortega

Fracaso Renal Agudo

F. Liaño*
F. J. Gainza
J. Lavilla

Diálisis Peritoneal

R. Selgas*
M. Pérez Fontán
C. Remón
M. E. Rivera Gorrin
G. del Peso

Hemodiálisis

A. Martín Malo*
P. Aljama
F. Maduell
J. A. Herrero
J. M. López Gómez
J. L. Teruel

Trasplante Renal

J. Pascual*
M. Arias
J. M.ª Campistol
J. M.ª Grinyó
M. A. Gentil
A. Torres

Nefrología Pediátrica

I. Zamora*
N. Gallego
A. M.ª Sánchez Moreno
F. Villalta

Nefropatología

J. Blanco*
I. M.ª García
E. Vázquez Martul
A. Barat Cascante

Nefrología Basada en la Evidencia

Vicente Barrio* (Director de Suplementos); Fernando García Lopez: Asesor Metodología Editores: M.ª Auxiliadora Bajo; J Conde; Joan M Díaz; Mar Espino; Domingo Hernández; Ana Fernández; Milagros Fernández; Fabián Ortiz; Ana Tato.

* Coordinadores de área temática.

COMITÉ EDITORIAL

A. Alonso
J. Arrieta
F. J. Borrego
D. del Castillo
P. Gallar
M. A. Frutos
D. Jarillo
V. Lorenzo
A. Mazuecos
A. Oliet
L. Pallardo
J. J. Plaza
D. Sánchez Guisande
J. Teixidó

J. Alsina
P. Barceló
J. Bustamente
A. Darnell
P. García Cosmes
M. T. González
L. Jiménez del Cerro
J. Lloveras
B. Miranda
J. Olivares
V. Pérez Bañasco
L. Revert
A. Serra
F. A. Valdés

F. Anaya
A. Barrientos
A. Caralps
P. Errasti
F. García Martín
M. González Molina
I. Lampreabe
B. Maceira
J. Mora
J. Ortuño
S. Pérez García
J. L. Rodicio
L. Sánchez Sicilia
A. Vigil

J. Aranzábal
G. Barril
F. Caravaca
C. de Felipe
S. García de Vinuesa
A. Gonzalo
R. Lauzurica
J. F. Macías
E. Martín Escobar
J. M.ª Morales
R. Peces
B. Rodríguez-Iturbe
J. M. Tabernero
A. Vallo

G. de Arriba
C. Bernis
C. Caramelo
E. Fernández Giráldez
F. J. Gámez Campderá
P. Gómez Fernández
E. Huarte
E. López de Novales
R. Marcén
J. Montenegro
A. Palma
L. Piera
J. Rodríguez Soriano
A. Tejedor

(La Comisión de Redacción y el Comité Editorial están en fase de reestructuración).

COORDINACIÓN EDITORIAL

Grupo Aula Médica, S. L.



C/ Isabel Colbrand, 10-12

Oficina 78. 2.ª planta

C. I. Venecia • Edificio Alfa

28050 Madrid (España)

Teléfono: +34 91 358 64 78

Fax: 91 358 9979

SUSCRIPCIONES, PUBLICIDAD, EDICIÓN

Precio suscripción por un año: • Profesional: 132 € + IVA
• Instituciones: 180 € + IVA

© Copyright 2008. Nefrología. Reservados todos los derechos

- Depósito legal: M.10.667-1989
- ISSN: 0211-6995
- Publicación autorizada como soporte válido: 20/05-12-CM

© Sociedad Española de Nefrología 2008. Reservados todos los derechos mundiales. No puede reproducirse, almacenarse en un sistema de recuperación o transmitirse en forma alguna por medio de cualquier procedimiento sea éste, mecánico, electrónico, de fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el previo permiso escrito del editor.

Nefrología se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

La revista Nefrología está impresa en papel libre de ácido, norma ISO 9706.

JUNTA DIRECTIVA (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA)

Presidente:

Ángel Luis Martín de Francisco Hernández

Vicepresidente:

Rafael Pérez García

Secretario:

Roberto Alcázar Arroyo

Tesorero:

Joan Fort Ros

Vocales:

M.ª Antonia Álvarez de Lara Sánchez

Alfonso Otero González

Concepción Laviades Álvarez

Emilio González Parra

Director Revista NEFROLOGÍA:

Carlos Quereda Rodríguez

Coordinador del Registro de Diálisis y Trasplante:

Fernando García López

Coordinadores de Docencia e Investigación:

Armando Torres Ramírez

Mariano Rodríguez Portillo

Responsable de la selección de trabajos:

Aleix Cases Amenós

Correo electrónico SEN: senefro@senefro.org • Web SEN: <http://www.senefro.org>

Correo electrónico revista: <http://www.revistanefrologia.com>

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN NEFROLOGÍA

NEFROLOGÍA es la publicación oficial de la **Sociedad Española de Nefrología**. Publica artículos de investigación básica o clínica relacionados con la nefrología, la diálisis y el trasplante renal. Los trabajos en NEFROLOGÍA aparecen en las bases de datos bibliográficas INDEX MEDICUS, MEDLINE, EMBASE, IME, IBECs. Los sumarios son reproducidos en Current Contents-Clinical Practice, Current Advances in Biological Sciences y en otras publicaciones del ISI: los resúmenes, en Excerpta Medica. Todos los artículos publicados se encuentran en el sitio Web de la revista (www.revistanefrologia.com) en los idiomas español o inglés.

NEFROLOGÍA publica al año 6 **números ordinarios** y una serie de monográficos sobre temas de actualidad. Se rige por el sistema de revisión por pares y todos los trabajos originales se someten a evaluación interna y por revisores externos. El idioma de la revista es el español, pero se admiten artículos en inglés en autores que no son de habla hispanica.

Puede accederse al contenido completo de las normas de publicación de NEFROLOGÍA en el sitio Web de la misma (www.revistanefrologia.com)

CONTENIDO

La revista **NEFROLOGÍA** publicará de manera habitual los siguientes contenidos: 1) Artículos originales; 2) Originales breves; 3) Revisiones; 4) Minirrevisiones; 5) Editoriales; 6) Comentarios editoriales; 7) Casos clínicos; 8) Cartas al Director; y 9) Otras secciones: artículos especiales, foros, resúmenes de congresos, imágenes en nefrología, notas técnicas, problemas diagnósticos, etc.

1) Artículos originales: son trabajos de investigación empírica con una extensión máxima de 4.000 palabras, excluyendo el título, palabras clave, referencias bibliográficas, tablas y pies de figuras. Los manuscritos deben componerse de las siguientes secciones: el título, en español e inglés; un resumen estructurado en al menos cuatro secciones (antecedentes, métodos, resultados y conclusiones), de 250 palabras, con dos versiones, una en español y otra en inglés; palabras clave en español e inglés, con un máximo de 6; introducción; material y métodos; resultados; discusión; agradecimientos; bibliografía, con un máximo de 50 citas; tablas; pies de figuras; y figuras. El número máximo total de tablas o figuras es de 6. También se incluirá un pequeño resumen de pocas líneas con dos epígrafes: ¿Qué se sabe de esta cuestión? Y ¿Qué aporta este estudio? Por iniciativa de los autores o a requerimiento de los revisores, se puede aportar información complementaria de métodos, tablas y figuras que no se publicará en la versión en papel de NEFROLOGÍA sino en la versión electrónica de internet, junto con el original.

2) Artículos originales breves: trabajos empíricos con una extensión máxima de 1.500 palabras, resumen estructurado de 150 palabras, un máximo de 2 tablas o figuras y 15 referencias bibliográficas.

3) Revisiones: trabajos de revisión con una extensión máxima de 6.000 palabras, un máximo de 6 tablas o figuras y un número máximo de 150 referencias bibliográficas. Se incluirá un *Resumen* de 250 palabras (el resumen será estructurado cuando se trate de una *Revisión Sistemática*: objetivo, fuentes de datos, selección de los estudios, extracción de datos, síntesis de datos, conclusiones). Se incluirá también un apartado denominado *Conceptos Clave* en los que se resumirá en forma de puntos con frases cortas las principales ideas del artículo. Los trabajos a incluir en la sección *Formación Continuada* seguirán las mismas normas que las Revisiones.

4) Revisiones Cortas: trabajos de revisión sobre temas muy concretos, descritos con una estrategia de concisión y claridad. Extensión máxima de 3.000 palabras, un máximo de 3 tablas o figuras y un número máximo de 40 referencias bibliográficas. Se incluirá un *Resumen* de 150 palabras. Se incluirá también un apartado denominado *Conceptos Clave* en los que se resumirá en forma de puntos con frases cortas las principales ideas del artículo.

5) Editoriales: solicitados por los directores o propuestos sin invitación por los autores, con una extensión máxima de 2.500 palabras, sin resumen, con una tabla o figura posible y un máximo de 30 referencias bibliográficas.

6) Revisiones editoriales: análisis exhaustivos de temas específicos en nefrología, solicitados por los directores, aunque los autores pueden proponer temas

concretos a la revista, con una extensión máxima de 4.000 palabras, un resumen no estructurado, y hasta 3 o 4 tablas o figuras y un máximo de 80 referencias bibliográficas.

7) Casos clínicos: descripción de casos clínicos con una extensión máxima de 1.500 palabras, estructurada en apartados: antecedentes, descripción del caso o casos, discusión, agradecimientos, bibliografía, tablas, leyenda de figuras, figuras; 2 tablas o figuras y un máximo de 10 referencias bibliográficas.

8) Cartas al director: relacionadas con artículos publicados previamente en NEFROLOGÍA, con una extensión máxima de 450 palabras y 5 referencias bibliográficas.

9) Imágenes en nefrología: imágenes ilustrativas de aspectos específicos de nefrología, que pueden incluir imágenes de patología, radiología, lesiones cutáneas, etc. La extensión total del texto acompañante será de 300 palabras. Se admiten hasta 2 figuras, que deben ser de alta calidad. Sin referencias.

10) Notas técnicas: descripciones de técnicas nuevas, tanto en la clínica como en el laboratorio o en técnicas de imagen, así como modificaciones de técnicas preexistentes. Hasta 1.500 palabras, incluyendo resumen pero excluyendo tablas, figuras y referencias. Hasta 20 referencias bibliográficas.

11) Problemas diagnósticos: se plantea un diagnóstico a partir de una exposición previa, con una pregunta única y una respuesta concisa. Se admiten figuras ilustrativas. El texto tendrá un máximo de 500 palabras, sin resumen y un máximo de 5 referencias.

TIPOS ESPECIALES DE ARTÍCULOS

A) Descripciones de ensayos clínicos.- Un ensayo clínico se define como cualquier proyecto de investigación que asigna prospectivamente a sujetos humanos a grupos de intervención y de comparación para estudiar la relación causa-efecto entre la intervención y un resultado de salud.

– Ensayos controlados aleatorizados (en donde la asignación a los grupos se efectúa al azar): La consideración para publicar un ensayo clínico en la revista Nefrología exige su registro previo en un registro público de ensayos clínicos que sea aceptable para *the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*. Esta política se aplica a cualquier ensayo clínico cuyo reclutamiento haya comenzado después del 1 de enero de 2008. En aquellos ensayos que comenzaron su reclutamiento antes de esa fecha, pedimos que el registro se haya efectuado antes del 1 de abril de 2008. El contenido de los ensayos clínicos deberá cumplir con las recomendaciones de la declaración CONSORT, en sus apartados y en la presentación de un diagrama de flujo¹.

– Ensayos no aleatorizados (en donde la asignación a los grupos de intervención o comparación no se efectúa al azar): se recomienda a los autores que sigan las orientaciones de la declaración TREND².

B) Descripciones de pruebas diagnósticas.- Se recomienda a los autores que sigan las orientaciones de la iniciativa STARD³.

C) Descripciones de metanálisis.- Se recomienda a los autores de meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados que sigan las orientaciones de la declaración QUOROM⁴ y a los autores de metanálisis de estudios observacionales que sigan las orientaciones del grupo MOOSE⁵.

D) Estudios de cohortes, de casos y controles y transversales.- Se recomienda a los autores que sigan las orientaciones de la declaración STROBE⁶.

El envío de un trabajo a la revista implica que es original, no ha sido publicado, excepto en forma de resumen, y se ha enviado únicamente a NEFROLOGÍA. También que, de ser aceptado, queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación total o parcial deberá ser autorizada por su Director. El Comité de Redacción se reserva el derecho de introducir modificaciones de estilo o acortar los textos que lo precisen, siempre con el compromiso de respetar el contenido del original.

NÚMEROS MONOGRÁFICOS

Se elaborarán siempre tras la oportuna valoración del Director de NEFROLOGÍA, quien determinará su extensión, características y fuentes de financiación. Habitualmente versarán sobre un único tema específico de interés en el campo de la especialidad. La preparación del número monográfico será efectuada por uno o varios editores especiales en quien delegará el Director de la Revista y que serán los responsables de todo el proceso.

NEFROLOGÍA BASADA EN LA EVIDENCIA

Se publicarán suplementos de Nefrología Basada en la Evidencia que contienen resúmenes estructurados de trabajos de investigación publicados en otras revistas nefrológicas, así como comentarios editoriales, revisiones, análisis estructurados de problemas clínicos y otros artículos que abordan aspectos relacionados con la formulación de preguntas clínicas de interés, la recuperación de bibliografía adecuada, lectura crítica de la literatura médica y la aplicación de la evidencia al paciente. En los números ordinarios se podrán incluir artículos específicos sobre estos temas. La preparación de estos suplementos y de los artículos de los números ordinarios será efectuada por varios editores especiales en quien delegará el Director de la Revista y que serán los responsables de todo el proceso.

FORMATO DE LOS MANUSCRITOS

1) Aspectos generales. - Los manuscritos deben presentarse a doble espacio, con márgenes de 2,5 cm y con páginas numeradas consecutivamente.

2) Título. - El título debe acompañarse de un título corto de no más de 50 caracteres para los encabezamientos de página.

3) Autores. - Los autores indicarán su nombre y apellidos, su lugar de trabajo y su dirección de correo electrónico. Se indicará un autor a quien debe ser enviada su correspondencia.

4) Financiación. - Los autores indicarán la fuente de financiación del trabajo de investigación que someten a evaluación.

5) Resumen y cuerpo del manuscrito. - Se seguirán las indicaciones señaladas anteriormente.

6) Referencias bibliográficas. - Se identificarán en el texto mediante llamada en números arábigos en superíndice y numeración consecutivas, según su orden de aparición en el texto, tablas y figuras. Las citas seguirán el estilo establecido por el Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

7) Tablas y figuras. - Se numerarán con números arábigos de manera correlativa en orden de aparición en el texto. Tablas y figuras se acompañarán de títulos explicativos y las notas al pie necesarias para interpretar correctamente la información presentada sin recurrir al texto. Las tablas se enumerarán por cifras romanas, según el orden de aparición del texto. Para las notas explicativas al pie se utilizarán llamadas en forma de letras minúsculas en superíndice y en orden alfabético (a, b...). Cada tabla y los títulos y pies de figuras se presentarán en páginas independientes. Las figuras se presentarán en un formato electrónico de gráficos de baja resolución cuando se remita el manuscrito para revisión. NEFROLOGÍA podrá solicitar a los autores que remitan las figuras en formato de alta resolución cuando el manuscrito se haya aceptado para su publicación. Si una tabla o figura se ha publicado con anterioridad, los autores deberán aportar el permiso por escrito del propietario de su derecho de copia, si lo hubiere, para su reproducción en forma impresa y electrónica, y deberá citarse la fuente.

DECLARACIÓN DE LOS AUTORES

Los autores firmantes, al enviar un trabajo a NEFROLOGÍA asumen la siguiente declaración:

1) Haber participado en el diseño, realización o análisis e interpretación de los resultados del trabajo.

2) Haber participado en la redacción del mismo o en la revisión de su contenido intelectual.

3) Aprobar la forma final del trabajo que se adjunta a esta declaración.

4) Aprobar su envío para publicación en NEFROLOGÍA.

5) Que las fuentes de financiación están expresamente declaradas en el trabajo (sobre todo aquellas que pudieran plantear un conflicto de intereses).

6) Que las personas que se citan en los agradecimientos han dado su aprobación para ello.

7) Que el artículo no ha sido publicado en ninguna otra revista ni enviado para publicación simultáneamente.

8) Que se cede a NEFROLOGÍA la propiedad intelectual del trabajo, así como el derecho a permitir la reproducción de datos o ilustraciones en otras publicaciones.

9) Se entiende que cada uno de los firmantes se responsabiliza del contenido del texto.

Los autores podrán indicar qué grado de contribución individual ha tenido cada autor en la elaboración de cada aspecto del artículo (concepción, diseño, ejecución, análisis, interpretación de los resultados, redacción).

CONFLICTO DE INTERESES

Al someter un manuscrito a evaluación por el Comité de Redacción, los autores deben enviar una declaración de conflictos de intereses con el contenido del artículo. Esta declaración deberá describir la relación de los autores con las compañías que puedan tener un interés económico en la información contenida en el manuscrito. Esta relación deberá incluir, entre otras, la recepción de becas, pagos de viajes o recepción de fondos en concepto de asesoría. También se declarará la ausencia de conflicto de intereses. Cuando un manuscrito se acepte para su publicación, los autores deberán indicar los posibles conflictos de intereses en un impreso específico.

ENVÍO DE MANUSCRITOS

Nefrología no admite escritos recibidos vía correo postal ordinario. El método de envío es exclusivamente por Internet en www.revistanefrologia.com.

Para poder enviar un original para su publicación en Revista Nefrología se debe estar registrado en la página Web previamente. Un usuario nuevo puede registrarse en la sección «Nuevo usuario». Al validarse con la dirección de correo electrónico y la contraseña se accederá a la zona privada y en «Mis artículos», «nuevos», se abre una ventana para remitir el artículo. En esa ventana aparecen casillas para introducir los datos siguientes: 1) sección de la revista en la que se desea publicar el trabajo; 2) título del manuscrito; 3) declaración de que el manuscrito es original y no se encuentra en proceso de evaluación por ninguna otra revista científica; 4) declaración de publicación redundante; 5) declaración de conflicto de intereses; 6) declaración de autoría; 7) identificación del autor o autores responsables del trabajo y descripción de las colaboraciones de cada uno de los autores firmantes (opcional); 8) datos completos de localización del autor responsable de la correspondencia, y 9) el contenido del manuscrito.

PRUEBAS DE IMPRENTA

Se enviarán pruebas de imprenta al autor para la correspondencia. Solo se admitirán correcciones de errores tipográficos. Las galeradas corregidas deberán ser devueltas a la dirección que se indique en un plazo máximo de dos días después de recibidas. De no recibirse en el plazo fijado se considerarán aceptadas.

Para cualquier problema, duda o sugerencia en relación con la remisión de manuscritos a la revista NEFROLOGÍA se puede contactar con el personal de apoyo en info@revistanefrologia.com y se pondrán en contacto con usted lo antes posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moher D, Schulz KF, Altman D; CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 1987-91.
2. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94: 361-66.
3. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis PP, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, De Vet HC; Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. Toward complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. *BMJ* 2003; 326: 41-4.
4. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354: 1896-900.
5. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283: 2008-12.
6. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 2007; 4: e296.

INSTRUCTIONS FOR WORKS PUBLICATION IN NEFROLOGÍA

NEFROLOGÍA is the official publication of the **Spanish Society of Nephrology**. It publishes articles on basic and clinical research relating with nephrology, dialysis, and renal transplant. The works published in NEFROLOGÍA appear in the following bibliographic databases: IME, IBECs, MEDLINE and EMBASE. All the articles published can be found at the website of the Journal (www.revistanefrologia.com) both in English and in Spanish.

NEFROLOGÍA publishes 6 **ordinary issues** and a monographic series on current topics. It is governed by a peer-review system and all original works are submitted to internal evaluation and to external referees. The language of the Journal is Spanish, although articles in English are accepted from non-Spanish speaking authors.

The full content of the publication instructions in NEFROLOGÍA can be accessed at the journal's website (www.revistanefrologia.com)

CONTENTS

The journal **NEFROLOGÍA** will usually publish the following contents: 1) Original articles; 2) Short originals; 3) Review articles; 4) Mini-review articles; 5) Editorials; 6) Editorial commentaries; 7) Case reports; 8) Letters to the Editor and 9) Other sections: especial articles, fora, congress summaries, images in nephrology, technical notes, diagnostic problems, etc.

1) Original articles: these are empiric research works, with a maximum extension of 4,000 words, excluding the title, key words, bibliographic references, tables and figure legends. The manuscripts must include the following sections: the title, in Spanish and in English; a structured abstract with at least four sections (background, methods, results, and conclusions), of 250 words, with two versions: one in Spanish and another one in English; key words, with a maximum number of 6, in Spanish and in English; introduction; material and methods; results; discussion; acknowledgements; bibliography, with a maximum number of 50 references; tables; figure legends; and figures. The maximum number of tables or figures is 6. A brief summary will also be included with two headings: What is known about this issue? What does this study provide? On the authors' initiative or by request from the referees, additional information may be provided about methods, tables, and figures that will not be published on the paper version of NEFROLOGÍA but on the electronic version, together with the original.

2) Short original articles: these are empiric works with a maximum extension of 1,500 words, a structured abstract of 150 words, a maximum number of 2 tables or figures, and 15 bibliographic references.

3) Review articles: these are review works with a maximum extension of 6,000 words, a maximum number of 6 tables or figures, and a maximum number of 150 bibliographic references. An *Abstract* of 250 words will be included, (the abstract must be structured in the case of *Systematic Reviews*: objective, data sources, selection of studies, data extraction, data synthesis, conclusions). A section called *Key Concepts* will also be included summarizing in a short-phrase bullet form the main ideas of the article. The articles to be included in the section *Continual Education* will adhere to the same instructions as for Review Articles.

4) Short review articles: these are review works on very short concrete topics, described following a strategy of concision and clarity. Maximum extension 3,000 words, maximum number of 3 tables or figures, and maximum number of 40 bibliographic references. A 150-words long *Abstract* will be included. A section called *Key concepts* will also be included summarizing in a short-phrase bullet form the main ideas of the article.

5) Editorials: these will be requested by the Editors, or proposed without invitation by the authors, with a maximum extension of 2,500 words, without an abstract, with one table or figure, if possible, and a maximum number of 30 bibliographic references.

6) Editorial reviews: these are comprehensive analyses of specific topics on nephrology, requested by the Editors, although the authors may propose specific

themes to the Journal, with a maximum extension of 4,000 words, a non-structured abstract, and up to 3 or 4 tables or figures, and a maximum number of 80 bibliographic references.

7) Case reports: these are descriptions of clinical cases with a maximum extension of 1,500, structured in the following sections: background, description of the case or cases, discussion, acknowledgements, bibliography, tables, figures legends, figures; 2 tables or figures, and a maximum number of 10 bibliographic references.

8) Letters to the editor: relating to articles previously published in NEFROLOGÍA, with a maximum extension of 450 words and 5 bibliographic references.

9) Images in nephrology: images illustrating specific issues on nephrology, which may include images on pathology, radiology, skin lesions, etc. The total extension of the accompanying text will be 300 words. Up to 2 figures will be admitted, which must be of high quality. Without references.

10) Technical notes: these are new descriptions or techniques, both clinical and from the laboratory, or imaging-guided techniques, as well as modifications of preexistent techniques. Up to 1,500 words, including an abstract but excluding tables, figures and references. Up to 20 bibliographic references.

11) Diagnostic problems: a diagnosis is outlined from a previous presentation with a single question and a concise answer. Illustrative figures are admitted. The maximum extension of the text will be 500 words, without an abstract and a maximum number of 5 references.

SPECIAL TYPES OF ARTICLES

A) Description of clinical trials.- A clinical trial is defined as any research project prospectively assigning human subjects to intervention and comparison groups to study the cause-effect relationship between the intervention and a health outcome.

– Randomized controlled trials (in which group assignment is done randomly): the consideration to publish a clinical trial in the journal NEFROLOGÍA requires previous registry on a public registry of clinical trials in order to be accepted by the *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*. This policy will be applied to any clinical trial which recruitment has begun after January 1st of 2008. For those clinical trials having recruited patients before that date, we will ask that the registry has been done before April 1st of 2008. The content of the clinical trials must adhere to the recommendations of the CONSORT Declaration, for both their sections and the presentation of a flow diagram¹.

– Non-randomized trials (in which group assignment (intervention or comparison) is not random): the authors are recommended to follow the guidelines of the TREND Declaration².

B) Descriptions of diagnostic tests.- The authors are recommended to follow the guidelines of the STARD Initiative³.

C) Descriptions of meta-analyses.- The authors of meta-analyses of randomized clinical trials are recommended to follow the guidelines of the QUOROM Declaration⁴ and the authors of meta-analyses of observational studies to follow the guidelines of the MOOSE Group⁵.

D) Cohort, case-control, and cross-sectional studies.- The authors are recommended to follow the guidelines of the STROBE Declaration⁶.

Sending a work to the Journal implies that this is an original one, it has not been published, except in abstract form, and has been exclusively sent to NEFROLOGÍA. Also, in case of being accepted, it remains under the Journal's property so that the Editor must authorize its partial or total publication. The Editing Committee reserves the right to introduce modifications in the writing, to shorten the texts requiring so, always with the commitment of being respectful with the original content.

MONOGRAPHIC ISSUES

These will always be elaborated after appropriate assessment of the Editor of NEFROLOGÍA, who will determine their extent, characteristics and financial sources. They usually will verse on a single specific topic of interest within the field of the specialty. The elaboration of a monographic issue will be done by one or several special editors, to whom the Journal's Editor will delegate, and who will be responsible for the whole process.

EVIDENCE-BASED NEPHROLOGY

Supplements of Evidence-based nephrology containing structured summaries of research works published in other Nephrology journals, as well as editorial commentaries, review articles, structured analyses of clinical problems and other articles discussing issues related with the formulation of questions of clinical interest, the recuperation of appropriate bibliography, critical reading of the medical literature, and the application of the evidence to the patient. Specific articles on these topics may be included in ordinary issues. The preparation of these supplements and of the articles in the ordinary issues will be done by special editors, to whom the Journal's Director will delegate, and who will be responsible for the whole process.

FORMAT OF THE MANUSCRIPTS

1) General aspects. - The manuscripts will be presented at double space, with 2.5-cm margins and consecutively numbered pages.

2) Title. - The title must be accompanied by a short title of no more than 50 characters, for page headings.

3) Authors. - The authors will indicate their first name and last name, their workplace, and their e-mail address. An author will be indicated, to whom the correspondence will be sent.

4) Financing. - The authors will indicate their financing source for the research work submitted to evaluation.

5) Abstracts and manuscript's core. - The above-mentioned instructions will be followed.

6) Bibliographic references. - These will be indicated in the text by a reference mark in superscripted Arabic figures and consecutive numeration, by order of appearance in the text, tables and figures. The citations will follow the style established by the International Committee of Medical Journals Editors (www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

7) Tables and figures. - These will be correlatively numbered with Arabic figures by order of appearance in the text. Tables and figures will be accompanied by explicative titles and the footnotes required to correctly interpret the information presented without needing to go to the text. The tables will be numbered with Roman figures, by order of appearance in the text. For explicative footnotes, reference marks in the form of superscripted small letters will be used by alphabetic order (a, b...). Each table with the titles and figure legends will be presented on separate pages. The figures will be presented on low-resolution graphic electronic format when the manuscript is sent for review. NEFROLOGÍA may request the authors to send the figures in a high-resolution format once the manuscript has been accepted for publication. In the case of previously published tables or figures, the authors must provide a written authorization of the proprietary of the copyright, if existing, for paper and electronic reprint, and the source must be cited.

AUTHORS' DECLARATION

The signing authors, by sending their work to NEFROLOGÍA, assume the following declaration:

1) To have participated in the design, execution, or analysis and interpretation of the work's results.

2) To have participated in the manuscript writing or in reviewing its intellectual content.

3) To approve the final form of the work accompanying this declaration.

4) To approve the sending for publication in NEFROLOGÍA.

5) That financing sources are expressly declared in the work (especially those that may pose a conflict of interests).

6) That the persons involved and cited in the acknowledgements have given their consent for that.

7) That the article has not been published in other journals or sent for publication simultaneously.

8) That the work's intellectual property is ceded to NEFROLOGÍA, as well as the right to allow the reprint of data or illustrations in other publications.

9) It is assumed that each one of the signing authors is responsible for the content of the text.

The authors may indicate the level of individual contribution of each author to the elaboration of each one of the aspects of the article (conception, design, execution, analysis, interpretation of the results, writing).

CONFLICT OF INTERESTS

When submitting the manuscript for evaluation by the Editing Committee, the authors must send a declaration of conflict of interests together with the content of the article. This declaration must describe the relationship of the authors with companies that may have a financial interest in the information contained in the manuscript. This relationship includes, among others, the reception of grants, travel payments, or reception of funds under the concept of consultancy. The absence of a conflict of interests will also be declared. Once the manuscript has been accepted for publication, the authors will have to indicate the potential conflicts of interests on a specific form.

SENDING THE MANUSCRIPTS

NEFROLOGÍA does not admit manuscripts sent by ordinary post. The sending method is exclusively through the Internet at www.revistanefrologia.com.

In order to be able to send an original article for publication in the journal NEFROLOGÍA, the person has to be previously registered at the web page. A new user may register through the section «Nuevo usuario». Once the e-mail address and the password have been validated, access to the private zone will be allowed and in «Mis artículos», «nuevos», a window opens to send the article. In this window, there are fields to introduce the following data: 1) section in the Journal where the authors wish to publish the article; 2) title of the manuscript; 3) declaration stating the manuscript is original and is not being evaluated in any other scientific journal; 4) declaration of redundant publication; 5) declaration of conflict of interests; 6) declaration of authorship; 7) identification of the author or authors responsible of the work and description of the collaboration of each one of the signing authors (optional); 8) full data for locating the author responsible of the correspondence and 9) the manuscript's content.

PRINTING PROOFS

Printing proofs will be sent to the author for correspondence. Correction of typographic errors will be only admitted. The galley proofs corrected must be returned to the address indicated within two days maximum from reception. If they are not received within the established time, they will be considered accepted.

In case of any problem, doubt or suggestion regarding the sending of the manuscripts to the journal NEFROLOGÍA, you may contact the supporting staff at info@revistanefrologia.com which will get in contact with you as soon as possible.

BIBLIOGRAPHY

1. Moher D, Schulz KF, Altman D; CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 1987-91.
2. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Public Health* 2004; 94: 361-66.
3. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis PP, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, De Vet HC; Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. Toward complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. *BMJ* 2003; 326: 41-4.
4. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354: 1896-900.
5. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000; 283: 2008-12.
6. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Göttsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med* 2007; 4: e296.

Guías SEN

RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA PARA EL MANEJO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO-MINERAL EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Autores:

José-Vicente Torregrosa (Hospital Clínic, Barcelona), Jorge Cannata Andia (Hospital General de Asturias, Oviedo), Jordi Bover (Fundació Puigvert, Barcelona), Francisco Caravaca (Hospital Univ. Infanta Cristina, Badajoz), Víctor Lorenzo (Hospital Clínico, Tenerife), Ángel Luis Martín de Francisco (Hospital Univ. Valdecilla, Santander), Alejandro Martín-Malo (Hospital Univ. Reina Sofía, Córdoba), Isabel Martínez (Hospital Univ. Galdakao, Bilbao), Emilio González Parra (Hospital Gómez Ulla, Madrid), Elvira Fernández Giráldez (Hospital Arnau de Vilanova, Lérida), Mariano Rodríguez Portillo (Hospital Univ. Reina Sofía, Córdoba)

- 1 **OBJETIVOS Y MÉTODO DE LAS RECOMENDACIONES DE LA SEN SOBRE EL MANEJO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO-MINERAL EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**
- 3 **EVALUACIÓN DEL PROBLEMA DEL METABOLISMO ÓSEO-MINERAL**
 - 2a) Definiciones
 - 2b) Fisiopatología
 - 2c) Lesiones asociadas
- 5 **ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS**
 - 3a) Parámetros bioquímicos
 - 3b) Técnicas de imagen
 - 3c) Densitometría ósea
 - 3d) Histología
 - 3e) Otras técnicas de imagen
- 9 **VALORES BIOQUÍMICOS RECOMENDADOS SEGÚN ESTADIOS**
- 10 **ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS**
 - Estadios 1-2
 - Estadio 3
 - Estadio 4
 - Estadio 5
 - Estadio 5D (Diálisis)
 - Estadio 5T (Trasplante Renal)
- 18 **PARATIROIDECTOMÍA**
- 19 **CALCIFILAXIS**
- 20 **BIBLIOGRAFÍA**

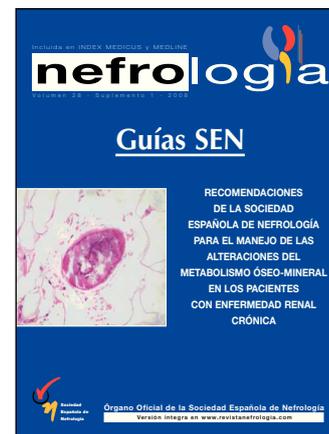


Foto de portada: Calcificación microvascular. Gentileza de la Dra. Elvira Fernández, publicada en Nefrología 2008; 28(1):20-24.

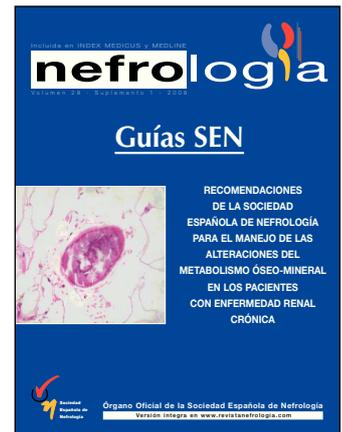
SEN Guidelines

RECOMMENDATIONS OF THE SPANISH SOCIETY OF NEPHROLOGY FOR MANAGING BONE-MINERAL METABOLIC ALTERATIONS IN CHRONIC RENAL DISEASE PATIENTS

Authors:

José-Vicente Torregrosa (Hospital Clínic, Barcelona), Jorge Cannata Andia (Hospital General de Asturias, Oviedo), Jordi Bover (Fundació Puigvert, Barcelona), Francisco Caravaca (Hospital Univ. Infanta Cristina, Badajoz), Víctor Lorenzo (Hospital Clínico, Tenerife), Ángel Luis Martín de Francisco (Hospital Univ. Valdecilla, Santander), Alejandro Martín-Malo (Hospital Univ. Reina Sofía, Córdoba), Isabel Martínez (Hospital Univ. Galdakao, Bilbao), Emilio González Parra (Hospital Gómez Ulla, Madrid), Elvira Fernández Giráldez (Hospital Arnau de Vilanova, Lérida), Mariano Rodríguez Portillo (Hospital Univ. Reina Sofía, Córdoba)

- 1 OBJECTIVES AND METHOD OF THE SEN RECOMMENDATIONS ON THE MANAGEMENT OF BONE-MINERAL METABOLIC ALTERATIONS IN CHRONIC RENAL DISEASE PATIENTS
- 3 EVALUATION OF THE ISSUE OF BONE-MINERAL METABOLISM
 - 2a) Definitions
 - 2b) Pathophysiology
 - 2c) Associated lesions
- 5 DIAGNOSTIC STRATEGIES
 - 3a) Biochemical parameters
 - 3b) Imaging techniques
 - 3c) Bone densitometry
 - 3d) Histology
 - 3e) Other imaging techniques
- 9 BIOCHEMICAL VALUES RECOMMENDED BY STAGES
- 10 THERAPEUTIC ALTERNATIVES
 - Stages 1-2
 - Stage 3
 - Stage 4
 - Stage 5
 - Stage 5D (Dialysis)
 - Stage 5T (Renal Transplant)
- 18 PARATHYROIDECTOMY
- 19 CALCIPHYLAXIS
- 20 REFERENCES



Objetivos y método de las recomendaciones de la SEN sobre el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica

E. González Parra¹ y J. V. Torregrosa²

¹Servicio de Nefrología. Hospital «Gómez Ulla». Madrid. ²Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona.

La Sociedad Española de Nefrología ha elaborado unas recomendaciones sobre el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con ERC que tienen como fin último, servir de apoyo al nefrólogo en el manejo de estas alteraciones. Estas recomendaciones nacieron como consecuencia de la inquietud que existe entre los nefrólogos, a la hora de optimizar los múltiples tratamientos de los que se disponen en la actualidad, y ante la evidencia de que varios de las recomendaciones existentes en la actualidad, como las guías KDOQI¹ no reflejaban la situación real, y en muchos aspectos, habían sido sobrepasadas por la evidencia científica actual, y no contemplan los últimos tratamientos.

Cuando se planteó su realización, hace tres años, nos encontramos en una situación en la que no era aconsejable redactarlas. Los motivos para no hacerlo era que en ese momento se estaba replanteando la nomenclatura, actualmente vigente, por la comisión de las KDIGO², que ya han sido concluidas. Además estaba próxima la comercialización de los calcimiméticos, que como todos conocemos han modificado sustancialmente, el tratamiento de esta patología.

Una vez que han desaparecido estas causas, se hacía más necesaria la elaboración de estas recomendaciones. No han faltado los que han desaconsejado su realización, pues lejos de asentarse definitivamente el arsenal terapéutico de estas alteraciones, continúa modificándose. El Carbonato de Lantano ha sido recientemente comercializado en España y la 19-nor-vitamina D (Paricalcitol) oral será comercializado en breve.

En un primer momento se decidió realizar una guía terapéutica que detallara la evidencia científica, que existiera sobre este campo. Sin embargo la evidencia científica disponible es baja o muy baja, por lo que se ha decidido elaborar unas recomendaciones, lo más actualizadas posibles, que puedan ser revisadas en cuanto sea preciso.

Con todo ello se ha elaborado este documento que pretende colaborar con el clínico en el manejo de las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico, por un grupo de expertos de nuestra sociedad, que son referentes internacionales sobre el tema.

Esto le da un doble valor, ser unas recomendaciones actualizadas, lo que ha permitido introducir los últimos avances hasta este año, y el haber sido realizado por autoridades científicas de reconocido prestigio. Actualmente se disponen de tres guías internacionales sobre este tema. Las guías KDOQI con un esquema diferente, que hace mención a los estadios 3, 4 y 5 de la ERC así como al trasplante, las guías de la UK renal association³ que hacen referencia a todos los estadios de la ERC y que se incluye en el módulo de las complicaciones de la ERC. Esta guía es muy sencilla y su esquema hace referencia a los parámetros de referencia como calcio, fósforo, PTH, así como el uso de vitamina D y la toxicidad por aluminio. La tercera es la guía de la Sociedad Canadiense de nefrología⁴ que analiza este problema pero solo en el estadio 5.

OBJETIVO

El objetivo principal de estas recomendaciones es el de atender a la inquietud existente entre los nefrólogos, a la hora de optimizar los múltiples tratamientos de los que se disponen en la actualidad. Esta continua variación hace que varias de las recomendaciones existentes en la actualidad, como las guías KDOQI² no reflejan la situación real, y en muchos aspectos no contemplan los últimos tratamientos. No pretenden definir un único camino en el tratamiento de las alteraciones del metabolismo fosfocálcico, pues la comisión opina que el tratamiento debe ser individualizado, teniendo en cuenta las peculiaridades de cada caso. Estas recomendaciones tienen como única misión ayudar al clínico a tomar las decisiones que crean adecuadas según unas amplias coordenadas según la bibliografía consultada y la experiencia de la comisión que lo ha elaborado.

El comité de expertos describe la evidencia científica publicada y la opinión del grupo en la identificación, evaluación y tratamiento de las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo en los pacientes con insuficiencia renal en cualquiera de sus estadios.

Como en el resto de documentos y guías SEN se ha mantenido una absoluta independencia económica y de conflicto de intereses de los redactores de las recomendaciones. Ninguno de los responsables ha recibido ninguna retribución económica por su trabajo, y la industria ha colaborado económicamente

Correspondencia: Emilio González Parra.
Hospital «Gómez Ulla». Madrid.

para la realización y publicación siempre a través de la secretaría de la SEN, con el fin de mantener la máxima independencia.

El alto número de nefrólogos implicados en la redacción y corrección, así como en la sugerencia de modificaciones, durante los dos años que ha tardado su elaboración, hace que el resultado final sea aún más relevante.

Se ha pretendido que las recomendaciones tengan una utilidad práctica, sean actuales y presenten un alto rigor científico. No se han tenido en cuenta las implicaciones económicas de los tratamientos propuestos, y solo se han valorado los beneficios comprobados o esperables para el paciente.

MÉTODO

El desarrollo de estas recomendaciones nació de la propia Sociedad Española de Nefrología, y el grupo encargado de su realización fue designado por la Junta Directiva de la Sociedad de acuerdo con su contrastada experiencia.

El comité de expertos seleccionó los temas a desarrollar, tras lo cual fueron repartidos entre grupos reducidos de sus miembros. Estos grupos desarrollaron los temas propuestos intentando definir la evidencia científica existente, en alta o muy alta (estudios randomizados o grandes estudios observacionales) o baja o muy baja evidencia. La evidencia baja o muy baja fue valorada por el grupo definiendo recomendaciones cuando se estimaba conveniente.

Una vez desarrollados los temas, el comité de redacción realizó una labor de síntesis y agrupación según el siguiente esquema, y siempre teniendo en cuenta los diferentes estadios de enfermedad renal:

- Evaluación del problema.
- Estrategias diagnósticas.
- Valores bioquímicos recomendados.
- Alternativas terapéuticas.

- Paratiroidectomía.

Esta primera redacción fue evaluada por todo el comité que la adaptó a la filosofía final del proyecto. El resultado se presentó en el congreso de la SEN celebrado en Madrid en el año 2006, y publicado en la página web de la SEN. Durante 6 meses fue revisado por un número elevado de correctores externos pertenecientes a la sociedad y por todo socio que quería dar su opinión. Los cambios propuestos se discutieron por el comité en el congreso anual celebrado en Cádiz en el 2007, con lo que se definió el documento definitivo actual.

Los niveles de evidencia son en su mayoría bajos o muy bajos, por lo que el resultado final es el de unas recomendaciones por los redactores, con una base bibliográfica amplia y una valoración detenida por el comité de expertos. El nivel científico del comité encargado hace que estas recomendaciones tengan un alto interés para el clínico.

Se acompañan de algoritmos terapéuticos que ayudan al clínico de una manera rápida y sencilla a comprender y aplicar lo desarrollado en el texto.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42: 1-201, 2003.
2. Moe S, Drueke T, Cunningham J y cols. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 69: 1945-1953, 2006.
3. Clinical Practice guidelines of the UK renal association. www.renal.org/guidelines/module2.html
4. Jindal K, Chan CT, Deziel C, Hirsch D, Soroka SD, Tonelli M, Cukketon BF: Hemodialysis Clinical Practice Guidelines for the Canadian Society of Nephrology: Mineral Metabolism. *J Am Soc Nephrol* 17: Supl. 1: S11-S16, 2006.

Evaluación del problema del metabolismo óseo-mineral

J. V. Torregrosa¹, J. Cannata², J. Bover³, F. Caravaca⁴, V. Lorenzo⁵, A. L. Martín de Francisco⁶, A. Martín-Malo¹⁰, I. Martínez⁷, E. González Parra⁸, E. Fernández Giráldez⁹ y M. Rodríguez¹⁰

¹Hospital Clínic. Barcelona. ²Hospital General de Asturias. Oviedo. ³Fundació Puigvert. Barcelona. ⁴Hospital Infanta Cristina. Badajoz. ⁵Hospital Clínic. Tenerife. ⁶Hospital Marqués de Valdecilla. Santander. ⁷Hospital Galdakao. Vizcaya. ⁸Hospital Gómez Ulla. Madrid. ⁹Hospital Arrau de Vilanova. Lérida. ¹⁰Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

2A) DEFINICIONES

Osteodistrofia renal ha sido un término empleado tradicionalmente para referirse a las alteraciones del metabolismo óseo-mineral de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Recientemente, la Fundación KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ha propuesto nuevas definiciones y un sistema de clasificación más integrado, relegando el término tradicional de Osteodistrofia Renal¹⁻⁴.

- *Osteodistrofia Renal (ODR)*: Este término queda restringido a las alteraciones de la morfología y arquitectura ósea propias de la ERC. El diagnóstico de confirmación es la biopsia ósea.
- *Alteración óseo-mineral asociada a la ERC*: Este término integra todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extra-esqueléticas que ocurren como consecuencia de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC. Se manifiesta por una, o la combinación de las siguientes manifestaciones:
 - 1) Anormalidades del calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D.
 - 2) Alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto.
 - 3) Calcificaciones cardio-vasculares o de otros tejidos blandos.

2B) FISIOPATOLOGÍA

Las diferentes alteraciones metabólicas son secundarias a la pérdida progresiva de masa y función renal.

Es conocido que moderados descensos del aclaramiento de creatinina (inferior a 70 mL/min aproximadamente) pueden provocar un aumento de la fosfatemia tras una sobrecarga de fósforo, junto con disminución de la calcemia, que pueden objetivarse de forma puntual y precoz en la evolución de la ERC⁵.

El incremento de los valores séricos de fósforo ocurre en estadios 4 y 5 de ERC, si bien la retención de fósforo ocurre

más precozmente, no siendo detectada en las determinaciones séricas.

También de forma precoz se observa un descenso discreto pero significativo del calcitriol (1,25(OH)₂D₃) en pacientes con ERC, secundario a:

- Pérdida de masa renal, que ocasiona menor disponibilidad de 1-alfa-hidroxilasa.
- Descenso del filtrado glomerular, que conlleva disminución de la 25(OH)D₃ a nivel tubular. La 25(OH)D₃ debe ser filtrada por el glomérulo para alcanzar el túbulo contorneado proximal y allí penetrar por endocitosis dentro de la célula.
- Retención de fósforo, que disminuye la síntesis renal de Calcitriol.

El déficit de síntesis de calcitriol disminuye la absorción intestinal de calcio. Este fenómeno ocurre precozmente ya en estadios 2 y 3 de ERC.

La retención de fósforo, junto al déficit de calcitriol y la enfermedad renal *per se*, son también responsables de la resistencia esquelética a la acción de la PTH⁴.

El incremento de los niveles de PTH se observa especialmente con filtrados glomerulares inferiores a 60 mL/min/1,73 m².

Junto a la retención de fósforo, déficit de calcitriol e hipocalcemia, en el establecimiento del hiperparatiroidismo secundario (HPT2), es posible que también puedan jugar un papel precoz moléculas producidas por el propio tejido renal enfermo, o bien la disminución, falta de afinidad o infraregulación de receptores como la megalina u otros, factores correuladores, etc.

El propio déficit de 25(OH) D₃ (falta de ingesta o exposición solar insuficiente), puede contribuir también en la ERC, al igual que en la población general, al desarrollo de HPT2 y enfermedad metabólica ósea, especialmente en estadios precoces¹.

En las glándulas paratiroides existen al menos dos receptores conocidos a través de los que se canalizan los efectos de las moléculas y hormonas que modulan tanto la síntesis y secreción de PTH como el tamaño glandular y que serán de gran importancia para valorar las alternativas terapéuticas frente al HPT 2^o.

Estos receptores de las glándulas paratiroides son:

Correspondencia: José Vicente Torregrosa.
Servicio de Nefrología-Trasplante Renal. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
e-mail: vtorre@clinic.ub.es

- *Receptor de vitamina D (VDR)*
 - La acción de la vitamina D sobre la PTH es mediada por este receptor, que es un receptor citosólico.
 - Con la progresión de la ERC el número de VDR decrece, el propio estado urémico puede disminuir la estabilidad del mRNA VDR, produciendo un descenso en los niveles de proteína del receptor. Además, «toxinas urémicas» disminuyen el paso del complejo VDR-VitD al núcleo y su unión al elemento de respuesta del DNA⁶.
 - El déficit de VDR produce resistencia a la acción de la vitamina D sobre la síntesis de PTH.
 - Las glándulas hiperplásicas, también tienen menos densidad de receptores de VDR.
- *Receptor-sensor de calcio (CaR)*
Situado en la superficie de las células paratiroides, detecta cambios mínimos en los niveles séricos de calcio. Cuando el nivel de calcio sérico desciende, no hay suficiente calcio unido a los receptores del calcio y se deja de inhibir la secreción de PTH.
 - Su déficit produce resistencia a la acción del Ca sobre la glándula paratiroidea.
 - El desarrollo progresivo de hiperplasia paratiroidea secundaria a la ERC está asociado a una disminución de los receptores de calcio en las células paratiroides.

Efecto de moléculas y hormonas sobre los receptores

- El descenso del calcio extracelular es detectado por el receptor de calcio en la membrana plasmática estimulando la producción de PTH.
- La retención de fósforo estimula la síntesis y secreción de PTH. Además induce hiperplasia de las paratiroides que a su vez disminuye la expresión del CaR y del VDR, que a su vez también favorece la síntesis y secreción de PTH.

- La vitamina D actúa sobre el VDR suprimiendo la síntesis y secreción de PTH. Su déficit disminuye este efecto.
- Un déficit de Calcitriol provoca infra-regulación de la expresión del mRNA de VDR.
- Por el contrario, se sabe que el Calcitriol es capaz de sobre-regular su propio receptor en distintos tejidos, también se conoce que existen diferencias entre distintos análogos de la vitamina D (activadores selectivos de los receptores de vitamina D-AsVDR) y también parece que los calcimiméticos podrían aumentar la expresión del receptor de vitamina D en la glándula paratiroides⁷.

2C) LESIONES ASOCIADAS

Como consecuencia de estas alteraciones se producirá un daño en los tejidos diana. El esqueleto y el sistema cardiovascular son los tejidos principalmente afectados. Las calcificaciones de tejidos blandos y la calcifilaxis son también complicaciones de gran importancia pues se asocian a un aumento importante de la morbi-mortalidad de los pacientes con ERC.

Las calcificaciones vasculares no se presentan como un proceso pasivo. Se ha observado que el incremento de los niveles de fósforo, calcio, mediadores inflamatorios y la uremia *per se* favorecen la transformación de las células musculares lisas en células de estirpe osteogénica, que producen matriz colágena que posteriormente se mineraliza.

Otros procesos relacionados con la edad, como el incremento de fragilidad ósea, la debilidad muscular y propensión a las caídas o la enfermedad arteriosclerótica, no pueden considerarse asociados directamente a la ERC, pero sí coexistir con ella. Más aún, influyen sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los efectos de la ERC sobre sus órganos diana.

Como consecuencia de estos efectos, las alteraciones del metabolismo mineral han demostrado, en la población urémica, ser predictores independientes de mortalidad, especialmente de causa cardiovascular⁸⁻¹⁸.

Estrategias diagnósticas

El objetivo es definir los métodos diagnósticos idóneos para el estudio y manejo de las alteraciones del metabolismo mineral. esta información resulta de la síntesis de las recomendaciones extraídas de las guías de actuación clínica, tales como las guías K/DOQI, KDIGO, de la opinión de expertos obtenida de la literatura y de la propia opinión de los autores de estas recomendaciones^{1,2,19,20} (tabla I).

En cuanto a la periodicidad de determinaciones bioquímicas, quedan claramente establecidas en la Guía de Calidad de la SEN²¹ pero avanzamos a continuación algunas recomendaciones más precisas.

3A) PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

– Calcio y Fósforo

- Los niveles de calcio y fósforo tienen poca capacidad predictiva de la enfermedad ósea subyacente y son frecuentemente normales en presencia de HPT2. Sin embargo, su determinación periódica, junto a la PTH, es decisiva para el manejo terapéutico del paciente.
- Idealmente debe usarse el calcio iónico, pero hay problemas de procesado y costo para su uso rutinario. Usando el calcio total, es recomendable ajustar para los niveles de albúmina (o proteínas plasmáticas) en caso de hipoalbuminemia o hipoproteinemia.

$$Ca \text{ total corregido (mg/dl)} = Ca \text{ total (mg/dl)} + 0,8 [4\text{-albumina (gr/dl)}]$$

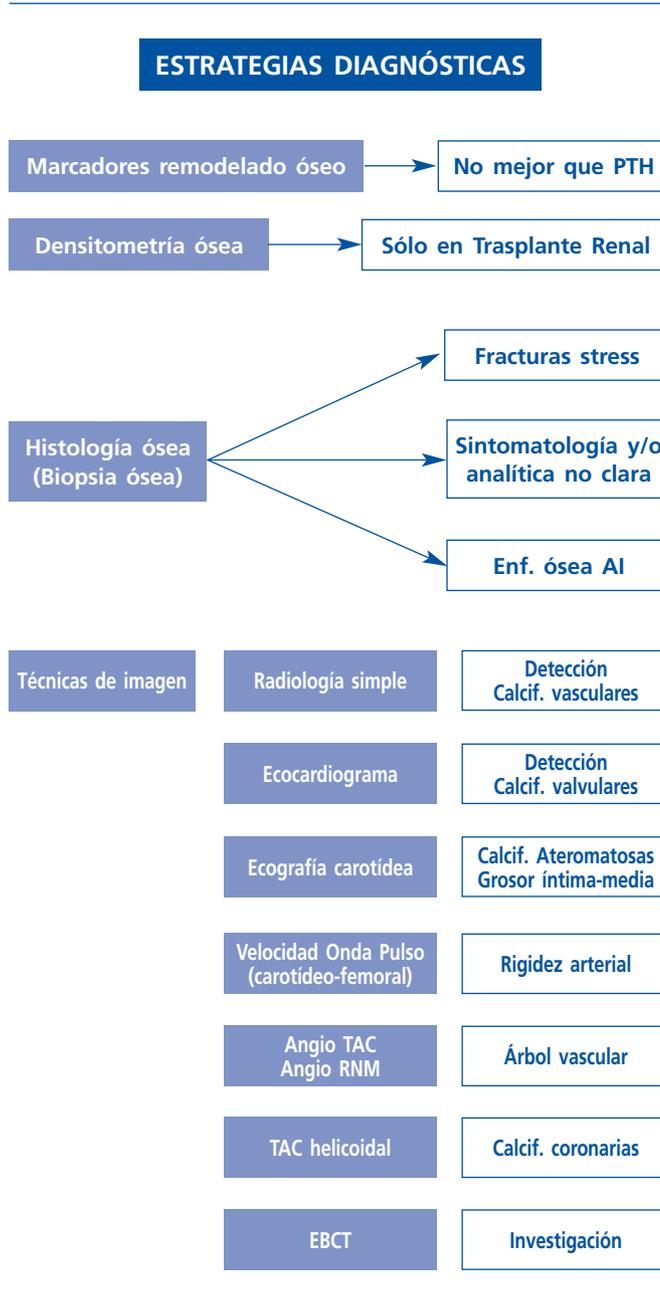
Aunque, cabe recordar que la concentración extracelular de calcio, no siempre se correlaciona con el balance de calcio.

- Es recomendable medirlos al menos cada 3 meses en estadios 3-4-5 de ERC y mensualmente en diálisis (estadio 5D). Puede ser necesaria una mayor frecuencia en pacientes bajo tratamiento con calcimiméticos o con derivados de la vitamina D, tanto metabolitos activos como análogos o AsVDR, especialmente en etapas de titulación de dosis.
- La extracción, en los pacientes en hemodiálisis, debería realizarse en el periodo corto, es decir, pre-diálisis a mitad de semana.
- El producto calcio-fósforo proporciona una información útil en pacientes en diálisis, pero nunca de forma aislada (sin niveles de calcio y fósforo). En el paciente pre-diálisis es el parámetro menos útil para la detección de una alteración del metabolismo mineral.

– Hormona paratiroidea (PTH)

PTH intacta (PTH_i): Sus valores séricos (rango normal 10-65 pg/mL) medidos por inmunoradiometría o inmunoquimioluminiscencia, son el parámetro bioquímico que mejor se

Tabla I.



correlaciona con las lesiones histológicas de HPT2, especialmente con la actividad osteoblástica.

Por esta razón, los niveles de PTH (en relación a los de calcio y fósforo) son considerados un buen marcador (al menos el mejor disponible) de la enfermedad ósea subyacente, evi-

tándose así la necesidad de recurrir a la biopsia ósea diagnóstica en la mayoría de las situaciones²².

Es posible que los nuevos tratamientos del HPT2 o nuevas técnicas de medición de la PTH modifiquen en un futuro próximo los niveles de PTH considerados como adecuados.

- Niveles de PTHi > 450 pg/mL son específicos de enfermedad ósea de alto remodelado, concretamente la osteítis fibrosa o forma mixta; y excluyen prácticamente la enfermedad de bajo remodelado con una elevada especificidad.
- Niveles de PTHi < 120 pg/mL se asocian a enfermedad ósea de bajo remodelado (forma adinámica u osteomalacia) con un valor predictivo cercano al 90%.

No se ha establecido una asociación entre niveles de PTH y lesiones cardiovasculares. Niveles relativamente más elevados o más bajos de PTH se han correlacionado con mayor riesgo de mortalidad, especialmente cardiovascular, aunque no hay un rango definitivamente establecido. Sin embargo, el remodelado óseo bajo parece asociarse a mayor grado de calcificaciones vasculares.

Los niveles de PTH deben medirse al menos cada 6-12 meses antes de la entrada en diálisis y cada 1-3 meses en pacientes en diálisis o en estadios terminales de la ERC.

En la actualidad tenemos muchos problemas derivados de la ausencia de homogeneidad de los diferentes métodos de determinación de la PTH, no existiendo buenos coeficientes de correlación entre ellos, lo que dificulta la interpretación correcta de los resultados de laboratorio. La Sociedad Española de Nefrología está elaborando un documento que pretende clarificar la interpretación de estos diferentes métodos.

– 25 (OH) Vitamina D

Es aconsejable la medición de niveles de vitamina D (calcidiol) para prevenir y tratar la frecuente «insuficiencia» (actualmente definida como niveles de calcidiol < 30 ng/mL ó 75 nmol/L) o «deficiencia» (< 15 ng/mL) de vitamina D en los pacientes con ERC y que define la necesidad de aportes nutricionales o suplementos de vitamina D¹.

Existe una tendencia creciente a su uso, desde la población general a los pacientes en programa de diálisis, por los potenciales efectos pleiotrópicos de la vitamina D más allá del hueso, y la prevención de caídas²³.

Aunque los valores séricos bajos de 25-OH-vitamina D se han relacionado con una mayor mortalidad en pacientes incidentes en hemodiálisis, recientemente se ha descrito que el uso de derivados activos de la vitamina D parece hacer desaparecer dicha asociación⁶.

– *Fosfatasa Alcalina*: La fosfatasa alcalina total, puede ser útil, junto a la PTH, como predictora del recambio óseo. La fosfatasa alcalina ósea probablemente tiene ventajas marginales, pero éstas no justifican el coste adicional.

– *1,25-(OH)2 Vitamina D*: No existe evidencia de que su determinación seriada sea útil para el control del paciente renal aunque puede usarse con fines de investigación. En presencia de niveles aumentados de PTH se desconoce cuáles serían los valores normales o aconsejables.

– *Calciuria-Fosfaturia*: A lo largo de la evolución de la enfermedad renal, se puede producir una disminución de la capacidad excretora de calcio o de fósforo. Se ha sugerido que, determinaciones seriadas de calciuria permitirían monitorizar la potencial sobrecarga de calcio en pacientes con ERC. Si bien no existe consenso al respecto.

– *Otros marcadores del remodelado óseo*: Ciertos marcadores del remodelado óseo como la osteocalcina, las piridolinas libres en suero, y el telopéptido C-terminal de la colágena, muestran buenas correlaciones con la histología ósea pero no mejoran el poder predictivo de la PTH, por tanto su uso sistemático no está justificado.

3B) TÉCNICAS DE IMAGEN. RADIOLOGÍA ÓSEA

• Los estudios radiológicos son útiles como primer escalón de estudio para detectar calcificaciones vasculares y de amiloidosis asociada a depósitos de $\beta 2$ microglobulina. La radiología simple de abdomen y manos permite detectar calcificaciones vasculares. La radiología de columna lateral dorso-lumbar está indicada en pacientes sintomáticos o en riesgo para la detección de fracturas vertebrales.

• Las técnicas de imagen ósea son, en general, de escasa ayuda diagnóstica, ya que los cambios bioquímicos preceden a los radiológicos. En la actualidad la evaluación radiológica ósea sistemática de los pacientes asintomáticos no está justificada.

• La resorción subperióstica en la cara radial de las falanges es el signo más precoz y específico de osteítis fibrosa. Otras lesiones clásicas son la acrosteólisis, cráneo en «sal y pimienta», vértebras en «jersey de rugby» que apoyan el diagnóstico de osteítis fibrosa; o las líneas de Looser propias de la osteomalacia. Todas ellas suelen ser manifestaciones tardías de la enfermedad ósea subyacente.

• Se han descrito correlaciones directas entre presencia de calcificaciones vasculares observadas en radiología simple y riesgo cardiovascular en pacientes en hemodiálisis (24), por tanto, el hallazgo de calcificaciones vasculares puede condicionar las elecciones terapéuticas posteriores.

3C) DENSITOMETRÍA ÓSEA

• La absorciometría de rayos X dual (DXA) es actualmente, el método estándar para determinar la densidad mineral ósea (DMO) en la población general. Esto se debe a que ofrece determinaciones precisas en sitios clínicamente importantes y con mínima radiación. Se determina habitualmente en cuello femoral y en columna vertebral (proyecciones antero-posteriores y laterales), aunque no hay consenso definitivo.

• Proporciona información de cambios en el contenido mineral óseo, pero no del tipo de enfermedad ósea subyacente y esto es una consideración especialmente importante en el paciente con ERC.

• La relación de la DMO con el riesgo de fractura en la población con ERC es inconsistente. Sin embargo, varios estudios han mostrado que su medición en el radio distal es predictivo del riesgo de fractura²⁵ y se correlaciona con la PTH²⁶ en pacientes en hemodiálisis. Por lo tanto, de usarse, el radio distal es el lugar preferido de medida en los pacientes con

ERC. Esto es consistente con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica 2005 (www.iscd.org/Visitors/positions).

- Existe la preocupación de que los resultados de la DMO de cadera o lumbar, pudiera ser malinterpretada y conducir a la administración inadecuada de fármacos antiresortivos.
- La densitometría ósea se ha demostrado de gran utilidad para el seguimiento de la masa ósea postrasplante o para el estudio de cambios de masa ósea en el mismo enfermo.

3D) HISTOLOGÍA

• La biopsia ósea de cresta ilíaca con doble marcaje con tetraciclinas y el estudio histomorfométrico, es el método más preciso para el diagnóstico de la lesión ósea subyacente y el «patrón oro» para estudiar el valor predictivo de otras técnicas diagnósticas menos invasivas.

• La aplicación de criterios histomorfométricos, ha hecho posible uniformizar las clasificaciones de ODR. Actualmente este término, como ya se mencionó en la introducción, se aplica exclusivamente para definir las alteraciones morfológicas óseas asociadas a la ERC, e incluye parámetros de remodelado óseo, tasa de mineralización y volumen óseo (cantidad de hueso por unidad de volumen de tejido óseo total). Se está intentando introducir la clasificación TMV para la valoración histomorfométrica del hueso (T = Turnover, M = Mineralización, V = Bone Volume).

• Clásicamente las lesiones óseas se clasificaban en (fig. 1): formas de alto remodelado (AR) y bajo remodelado (BR). Dentro de las formas de AR, la forma más característica es la osteítis fibrosa (OF) y su única causa, el HPT 2º. Las formas de BR se subdividen en función de la tasa de mineralización, si cursan con mineralización normal se denominan enfermedad ósea adinámica (EOA) y si cursan con fallo en la mineralización, osteomalacia (OM). A su vez todas las alteraciones morfológicas pueden cursar con masa ósea variable.

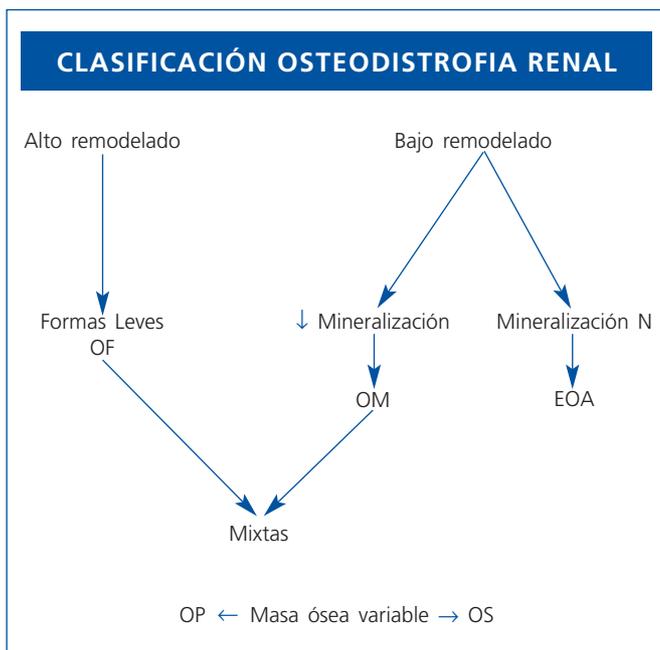


Figura 1.

- Recientemente el grupo KDIGO ha clasificado las formas de ODR, en función del tipo de remodelado, la tasa de mineralización y el volumen óseo, de la siguiente forma (fig. 2):

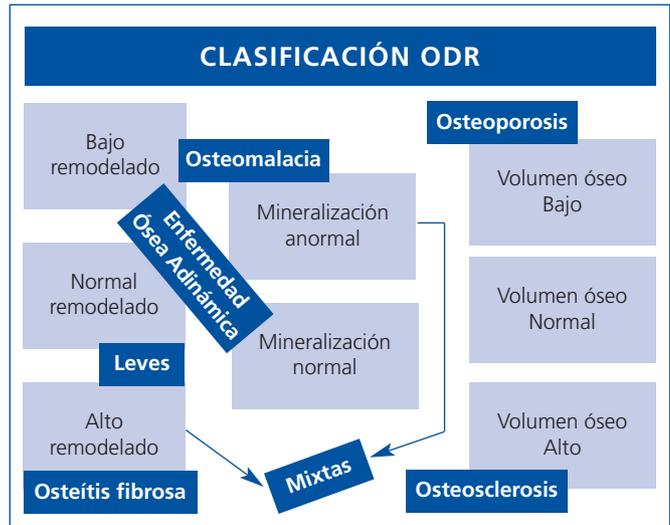


Figura 2.

– Indicación de biopsia ósea

El mejor conocimiento de la enfermedad y del valor predictivo de los parámetros bioquímicos, han logrado que la biopsia ósea sea de indicación excepcional.

– Actualmente la biopsia ósea transilíaca esta indicada en las siguientes situaciones:

- Fracturas patológicas en ausencia o ante mínimo trauma.
- Enfermos sintomáticos (p.ej., dolor óseo inexplicable) en presencia de parámetros clínicos incongruentes. Un caso característico es la presencia de hipercalcemia inexplicable por causa farmacológica o enfermedad sistémica, con valores séricos de PTHi no concluyentes (entre 120-450 pg/mL como rango orientativo).
- Enfermos con sospecha de enfermedad ósea inducida por aluminio (historia de exposición, con PTH < 120 pg/mL y, eventualmente, test de desferrioxamina positivo) antes de decidir un tratamiento quelante con desferrioxamina.
- Preparatiroidectomía si ha habido una exposición importante al aluminio en el pasado o si los parámetros bioquímicos de HPT2 no son evidentes.
- Antes del inicio de tratamiento con bifosfonatos en pacientes con filtrado glomerular muy reducido, sobre todo si la PTHi no es muy elevada (< 500 pg/ml).

3E) OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN. EVALUACIÓN DE LAS CALCIFICACIONES EXTRAESQUELÉTICAS

- No hay guías de actuación clínica consensuadas para la evaluación y seguimiento de las calcificaciones extra-ósseas en la ERC.
 - *Radiografía simple*: Herramienta diagnóstica sencilla y económica para la detección de calcificaciones vasculares en el adulto. Algunos estudios muestran que,

- mediante un simple score, la radiología de manos, pelvis y columna lumbar lateral, nos puede ayudar a calcular la severidad de las calcificaciones vasculares²⁴. Por tanto, una Rx simple basal debería practicarse en todos los pacientes con ERC para valorar las calcificaciones vasculares.
- Otros instrumentos para el diagnóstico por imagen se emplean en función de la disponibilidad en los sitios de trabajo, la experiencia del operador y el tipo de diseño del estudio a realizar.
 - *Ecocardiograma*: Útil para evaluar las calcificaciones valvulares, e igualmente la geometría y función cardíaca.
 - *Ecografía carotídea*: Detecta calcificaciones en placas de ateroma y permite medir el grosor íntima-media en vasos carotídeos.
 - *Velocidad de la Onda del Pulso carótido-femoral (VOP)*: Se usará para medir la rigidez (o pérdida de distensibilidad) arterial. Es un método no invasivo, inocuo para el paciente, de fácil realización y alta reproducibilidad.
 - *Técnicas de Angiotomografía*: Esta modalidad, menos invasiva que la arteriografía, proporciona imágenes de buena calidad para el estudio morfológico del árbol vascular.
 - *TAC helicoidal o tomografía con multidetectores*: Es útil para la valoración de calcificaciones coronarias.
 - *Electron-beam computed tomography (EBCT)*: La mejor técnica validada para la detección de calcificaciones coronarias, pero es extraordinariamente cara.

Valores bioquímicos recomendados según diferentes estadios

Los valores séricos recomendados, según las K-DOQI y revisión literatura, son los que se muestran en la tabla siguiente (tabla II). No existen evidencias claras, especialmente en prediálisis, para aconsejar unos valores bioquímicos determinados, especialmente de PTH. Algunos autores recomiendan la normalización de los valores de PTH, otros aconsejan el inicio de tratamiento al aumentar la PTH respecto a una basal si

se dispone de ella (aun dentro del rango de la normalidad) y otros consideran que un cierto grado de hiperparatiroidismo es necesario para mantener una tasa de remodelado óseo normal en caso de presencia indudable de insuficiencia renal.

En cualquier caso, las recomendaciones sobre los parámetros bioquímicos se basan en trabajos observacionales que, en realidad, solo nos pueden hablar de asociaciones.

Tabla II.

Estadio I	25 D3 = > 30 ng/mL	Ca = 8,4-9,5 mg/dL
	PTHi < 65 pg/mL	P = 2,7-4,6 mg/dL
Estadio II (FG: 60-89 mL/min)	25 D3 = > 30 ng/mL	Ca = 8,4-9,5 mg/dL
	PTHi < 65 pg/mL	P = 2,7-4,6 mg/dL
Estadio III (FG: 30-59 mL/min)	25 D3 = > 30 ng/mL	Ca = 8,4-9,5 mg/dL
	PTHi < 65 pg/mL	P = 2,7-4,6 mg/dL
Estadio IV (FG: 15-29 mL/min)	25 D3 = > 30 ng/mL	Ca = 8,4-9,5 mg/dL
	PTHi < 110 pg/mL	P = 2,7-4,6 mg/dL
Estadio V (FG: < 15 mL/min)	25 D3 = > 30 ng/mL	Ca = 8,4-9,5 mg/dL
	PTHi 150-300 pg/mL	P = 2,7-5 mg/dL
Estadio VD (diálisis)	25 D3 = > 30 ng/mL	Ca = 8,4-9,5 mg/dL
	PTHi 150-300 pg/mL	P = 2,7-5 mg/dL

Alternativas terapéuticas

ESTADIOS 1-2

Las Guías K/DOQI todavía no recomiendan ningún tratamiento en estadios iniciales de la ERC. Sin embargo, si queremos ser coherentes con los datos obtenidos de varios estudios, podríamos poner en marcha mecanismos si no de tratamiento al menos de prevención (tabla III).

Dieta. Es conocido que pacientes con discreta pérdida de la función renal ya presentan retención de fósforo, con descensos no detectables del calcio total y aumento de PTH si son sometidos a una sobrecarga de fósforo, por lo que comenzar con una discreta restricción del mismo parece adecuado.

Por otro lado, el paciente estará más receptivo a someterse a una dieta cuando se le acaba de diagnosticar una enfermedad renal que cuando el diagnóstico se ha realizado tiempo atrás y nadie le hubiera hablado de dieta.

La dieta podría comenzarse con una ingesta de 1 g de proteínas/peso corporal ideal/día; esto condicionaría 2 beneficios, por un lado una disminución en el aporte de fósforo y por otro una disminución de los efectos perjudiciales de la hiperfiltración glomerular²⁷⁻³².

$25(OH)D_3$. Los niveles adecuados de $25(OH)D_3$ (superiores 30 ng/mL) son especialmente importantes, ya que serán el sustrato para la producción de $1-25(OH)_2 D_3$, además de que su déficit agrava el HPT2. En estos estadios, el déficit de $25(OH)D_3$ puede ser la única causa de HPT2, y por tanto, parece aconsejable iniciar su suplementación.

Las dosis precisas no están bien definidas (los ensayos clínicos en población general han usado generalmente dosis de 300 a 800 UI/día considerándose un máximo de 2.000 UI/día (aprox. 60.000 unidades/mes)^{33,34}, aunque una reciente revisión concluyó que la máxima dosis para adultos (sin ERC) podría ser incluso de hasta 10.000 UI/día³⁵.

En España no disponemos de farmacopea para vitamina D_2 (ergocalciferol) excepto en preparados multivitamínicos. Por otra parte, disponemos de vitamina D_3 en forma de gotas (en frascos de 10 ml = 20.000 UI/frasco = 2.000 U/ml = 30 gotas) o varios preparados que contienen 200-800 UI de vitamina D_3 + diversas cantidades de calcio que podrían servir de quelante de fósforo administrados con las comidas. Se recomienda ser prudente con el uso de estas asociaciones, especialmente en pacientes con calcificaciones vasculares o riesgo de padecerlas.

Otra posibilidad más cómoda es el empleo de *calcifediol* (ampollas de 266 ug = 16.000 UI). La administración de calcifediol con periodicidad semanal – quincenal, con controles de los niveles de calcidiol (objetivo > 30 ng/ml) es una alternativa cómoda para adecuar los aportes nutricionales en los pacientes con ERC.

Calcio. En cuanto al aporte de calcio es imprescindible un aporte suficiente para no estimular la PTH. Una cantidad entre 15-20 mg/kg/día sería suficiente para asegurar la cobertura de

necesidades de dicho elemento. La cantidad recomendada diaria en la población general varía según edad y sexo entre 1.000 y 1.300 mg/día, considerándose como límite máximo tolerable 2.500 mg/día. No es conocido si estas cantidades deberían limitarse en pacientes con calcificaciones vasculares.

ESTADIO 3

Durante este periodo se observa el ascenso claro de los valores de PTH que comienzan a dibujar una asíntota. Las recomendaciones cambian respecto las anteriores etapas (tabla III).

Dieta. La restricción proteica será discretamente más severa (0,9 g/kg de peso/día), con el fin de evitar el aporte de fósforo y la hiperfiltración. El paciente tolerará fácilmente el cambio, si ya se había adecuado a la dieta desde los estadios anteriores.

Algunos autores sólo limitan productos con contenido desproporcionado en fósforo respecto al contenido proteico (abuso de lácteos, sodas, productos preparados) pues muchos pacientes pierden apetito hacia las proteínas a medida que avanza la enfermedad renal de un modo espontáneo.

$25(OH)D_3$. Los valores de $25(OH)D_3$ se seguirán vigilando, para asegurarse de que sean normales.

Captadores de fósforo. Con este grado de función renal y la dieta no es difícil mantener una fosfatemia normal. Si no fuera así, se puede comenzar con captadores de fósforo de contenido cálcico con las comidas que además pueden ofrecer un sobreaporte de calcio si la ingesta dietética es insuficiente. No obstante, se deberían usar con prudencia en pacientes con calcificaciones vasculares.

En los estadios previos a la diálisis, en la actualidad sólo tienen indicación terapéutica los captadores de compuestos cálcicos (carbonato y acetato cálcico). Existe, no obstante, amplia experiencia con el uso de hidróxido de aluminio como captador de fósforo en estos estadios.

El acetato cálcico muestra un poder captador similar al carbonato cálcico pero con un menor sobrecarga de calcio, por lo que tendría ciertas ventajas además de su mayor efecto en distintos rangos de pH. El carbonato de calcio es, por otra parte, el más barato de los captadores.

Metabolitos activos y análogos de la vitamina D. En este momento ya podría estar indicado comenzar el tratamiento con metabolitos activos de la vitamina D, ya sea Calcitriol ($1-25(OH)_2 D_3$) o Alfa-calcidol ($1-\alpha (OH) D_3$). El alfa-calcidol precisa de activación hepática.

Dosis bajas no provocan hipercalcemia ni hiperfosfatemia y no empeoran la evolución de la función renal.

Además el Calcitriol controla su propio metabolismo, y evita que se pierdan sus receptores (VDR), por lo que la respuesta de la glándula paratiroides a calcitriol se mantiene intacta. También mantiene la densidad del receptor megalina localizado en las células tubulares renales, que se encarga de internalizar la 25(OH)D₃ dentro de dichas células, materia prima para la generación renal de calcitriol. Asimismo, también mantiene el número de receptores de Ca (CaR) de la glándula paratiroides²⁷.

La dosis recomendada inicial de calcitriol es de 0,25 µg cada 48 horas y la de α-calcidol de 0,50 µg cada 48 horas. Estas dosis deben ajustarse con controles bioquímicos periódicos.

Activadores selectivos del receptor de vitamina D (AsRVD). En nuestro país sólo se encuentra comercializado el Paricalcitol. Se trata de la 19-nor-vitamina D₂ que posee diferentes afinidades sobre el VDR, presentando mayor afinidad a nivel de células paratiroides respecto a osteoblastos, células de pared intestinal y células musculares lisas vasculares. Por ello parece ser menos hipercalcemiante e hiperfosforemiante que calcitriol, como se ha demostrado en diferentes estudios publicados. Por otro lado, parece ejercer, por mecanismos no aclarados, un efecto positivo sobre la supervivencia de los pacientes en diálisis³⁷⁻³⁹.

En estudios experimentales, paricalcitol parece provocar menos calcificaciones vasculares comparado con dosis equipotentes de calcitriol⁴⁰. La dosis recomendada de Paricalcitol en este estadio es de 1 mcg cada 24 horas ó 2 mcg tres veces

por semana. Esta dosis debería ajustarse con controles bioquímicos periódicos.

ESTADIO 4

En esta fase la elevación del valor de PTH es más severa y más rápida, por lo que se debe ser más estricto en dieta y tratamiento (tabla IV).

Dieta. La restricción proteica será discretamente más severa (0,8 g/kg de peso/día). Una ingesta proteica superior a 0,6 mg/kg/día asegura una nutrición adecuada.

25(OH)D₃. Los valores de 25(OH)D₃ se seguirán vigilando, para asegurarse de que sean normales. Aunque la conversión a 1,25(OH)₂D₃ está disminuida, se aconseja su control para asegurar los efectos pleiotrópicos de la vitamina D más allá del control del HPT2.

Captore de fósforo. Con este grado de función renal, comienza a ser algo difícil mantener una fosfatemia normal a pesar de la dieta, si no fuera así se puede utilizar una mayor dosis de captore con las comidas, que si son con contenido cálcico, no deberían sobrepasar los 1.500 mg/día.

Si no fuera suficiente se puede valorar el empleo de otras alternativas. Por un lado, se puede utilizar hidróxido de aluminio durante un corto periodo de tiempo, administrándolo sólo en las comidas cuyo contenido en fósforo lo justifique. No debe administrarse conjuntamente con sales de citrato ya que aumentan la absorción de aluminio.

Tabla III.

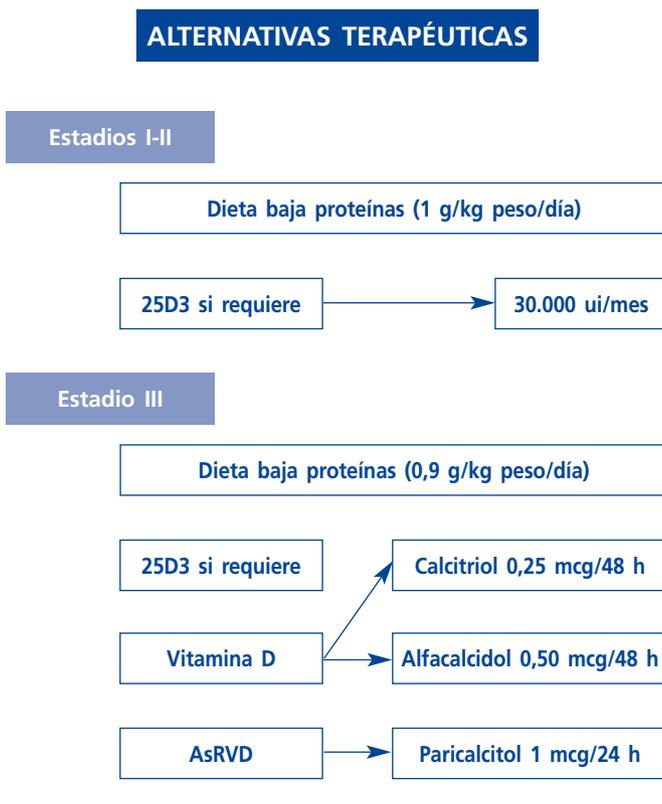
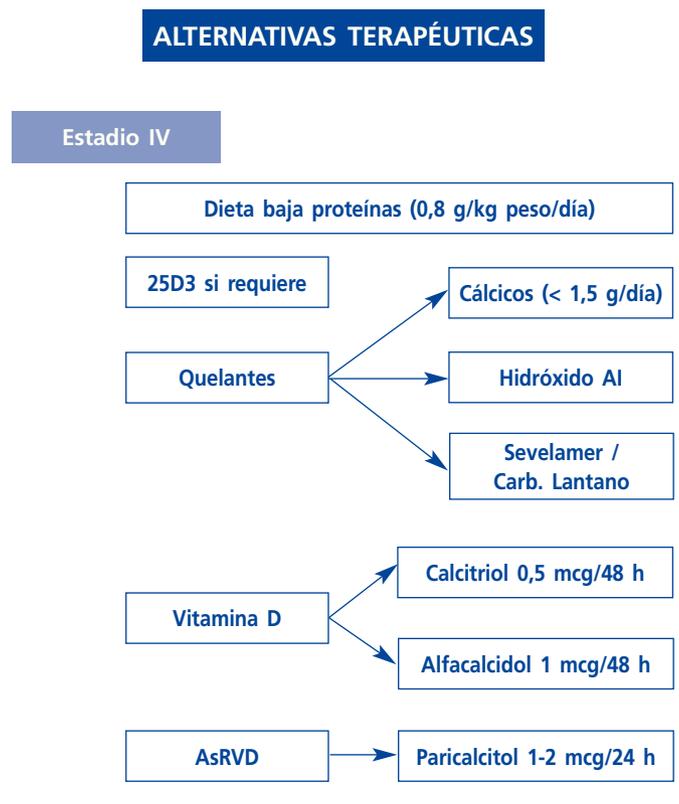


Tabla IV.



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 < 20 µg/L indican una probable ausencia de sobrecarga de aluminio. Valores repetidos entre 20-60 µg/L son de difícil interpretación. Los valores repetidos > 60 µg/L indican una sobrecarga aluminica (esto no siempre implica enfermedad ósea por aluminio).

En pacientes con depleción de hierro, el riesgo de incorporación tisular de aluminio es mayor, por lo tanto, valores muy inferiores a los ya mencionados pueden tener un significado patológico.

De las otras alternativas de captadores, el carbonato de lantano y el sevelamer, al igual que el hidróxido de aluminio, no tienen indicación en etapas pre-diálisis (se deben utilizar como uso compasivo).

Metabolitos activos y análogos de la vitamina D. En este estadio, según los niveles de PTH, la dosis recomendada de calcitriol es de 0,25-0,50 mcg cada 24-48 horas y la de α-calcidol de 1 mcg cada 24-48 horas. Estas dosis deberían ajustarse con controles bioquímicos periódicos.

AsRVD. El menor efecto sobre la absorción de fósforo puede hacer recomendable su uso en este estadio.

La dosis inicial recomendada de Paricalcitol en este estadio es de 1 mcg cada 24 horas (ó 2 mcg cada 48 horas). Esta dosis debería ajustarse con controles bioquímicos periódicos.

ESTADIO 5

En esta fase el control del HPT 2º es más difícil. La función renal está severamente deteriorada y tanto la función excretora como las endocrinas son deficientes, la variabilidad bioquímica es grande y la situación puede variar en poco tiempo, por lo que el tratamiento es más difícil de estandarizar.

Si el paciente ha sido controlado desde estadios precoces, generalmente, la pauta del estadio anterior es suficiente (tabla V).

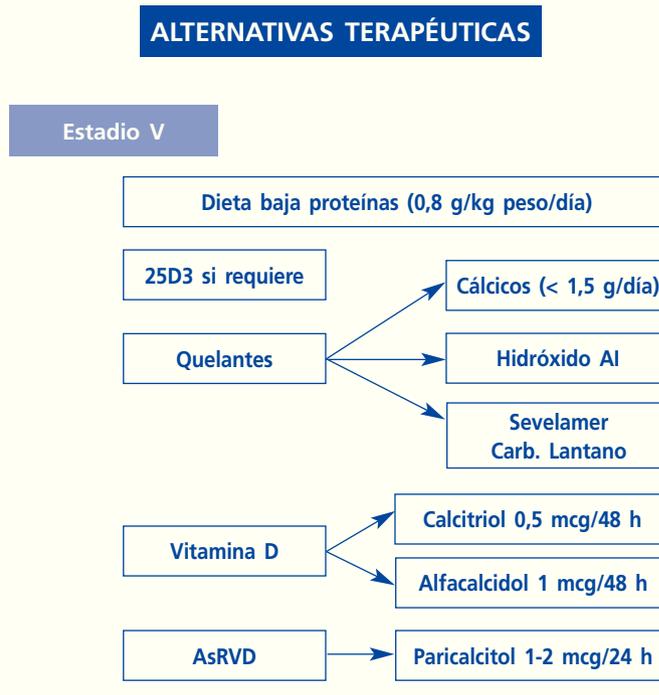
Dieta. La restricción proteica será discretamente más severa (máximo 0,8 g/kg de peso/día), cuidando no comprometer una adecuada nutrición.

25(OH)D₃. Los valores de 25(OH)D₃ se seguirán vigilando, para continuar asegurándonos de que sean normales. Aunque la conversión a 1,25(OH)₂D₃ está disminuida, se aconseja su control para asegurar los efectos pleiotrópicos de la vitamina D más allá del control del HPT2º.

Captadores de fósforo. Con este grado de función renal, es muy difícil mantener una fosfatemia normal si no se administran captadores de fósforo con las comidas. La pauta es la misma que en el estadio anterior con dosis más altas. Es más frecuente el uso del aluminio que debe usarse con prudencia e, idealmente, de modo transitorio.

Metabolitos activos y análogos de la vitamina D. En este estadio, las dosis recomendadas son las mismas que en el anterior, aunque se podrán modificar en función de la calcemia, fosfatemia y valores séricos de PTH.

Tabla V.



AsRVD. La dosis inicial recomendada de Paricalcitol en este estadio es de 1 mcg cada 24 horas si la PTH es inferior a 500 pg/ml y de 2 mcg cada 24 horas si la PTH es superior a 500 pg/ml, también modificable en función de calcemia, fosfatemia y valores séricos de PTH.

ESTADIO 5D (DIÁLISIS)

A) Control del Fósforo

El incremento de los niveles séricos de fósforo es uno de los principales problemas que presentan los pacientes con ERC en tratamiento con diálisis. Evitar la hiperfosfatemia tiene dos objetivos, uno conseguir un adecuado control del metabolismo óseo-mineral, preferentemente para evitar el desarrollo y las complicaciones del HPT2, y otro reducir el riesgo cardiovascular y la alta tasa de morbi-mortalidad de estos pacientes. La relación independiente entre hiperfosfatemia y mortalidad ha sido demostrada con el análisis retrospectivo de varias amplias bases de datos.

Por tanto, mantener el fósforo dentro de la normalidad, se ha convertido en un objetivo prioritario.

En este caso, el tratamiento de la hiperfosfatemia se basa en tres pilares fundamentales:

- a) Restricción de la ingesta dietética de alimentos con alto contenido en fósforo sin comprometer la ingesta básica de proteínas.
- b) Modificaciones de las características y esquema de diálisis para optimizar la eliminación de este soluto.
- c) Administración de captadores del fósforo.

En la mayoría de los casos se requiere una combinación de estas tres alternativas terapéuticas.

A1) Dieta

En hemodiálisis los requerimientos proteicos deben ser superiores a los recomendados para la población general, dada la condición catabólica de la técnica y la enfermedad. Lógicamente, también son superiores a las recomendadas al enfermo urémico aún no en diálisis.

Siempre lo primero debe ser garantizar un adecuado soporte calórico, proteico y mineral. Nunca el precio a pagar por una dieta presuntamente adecuada debe ser la nutrición insuficiente. El sentido común marca las normas de una dieta equilibrada. Cuatro comidas al menos, balanceada en cuanto a los principios inmediatos (hidratos de carbono, grasas y proteínas).

Se considera que la ingesta óptima de proteínas debe ser de 1-1,2 g/kg/día (de las cuales el 50% deben ser de alto valor biológico, es decir proteínas animales) y la calórica de 30-35 kcal/kg de peso (35 para menores y 30 para mayores de 65 años). En diálisis peritoneal la recomendación incluso es mayor (1,2-1,3 g/kg de peso/día).

Esta mayor liberación de la dieta proteica puede ocasionar un efecto adverso en la entrada de fósforo. Es decir, el precio a pagar por asegurar los requerimientos proteicos mínimos es la necesidad de mayores dosis de captosres intestinales del fósforo.

A2) Diálisis

La duración idónea de la sesión de diálisis es un tema muy controvertido. Actualmente, se considera que la duración de la diálisis debe individualizarse de acuerdo a los requerimientos de cada paciente. No hay evidencia clara de que exista un efecto independiente del tiempo de diálisis sobre el control del fósforo⁴¹⁻⁴⁹, pero los regímenes prolongados se acompañan de una disminución de la necesidad de captosres.

En términos generales, un incremento del tiempo y la frecuencia de la diálisis mejoran la eliminación de solutos.

– *El tiempo de duración* de la sesión de diálisis puede ser determinante en la eliminación de pequeños solutos, que están principalmente localizados en el espacio intracelular, como es el caso del fósforo.

No existen estudios prospectivos, controlados y randomizados que confirmen de forma definitiva, que un incremento del tiempo de diálisis tenga un efecto sobre el control de la hiperfosforemia.

Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados, describen un efecto beneficioso del aumento de la duración de la sesión de hemodiálisis sobre la eliminación de fósforo.

– *Incrementar la frecuencia* de las sesiones de hemodiálisis es otra alternativa. Tampoco hay estudios adecuados, para valorar el efecto del incremento de la frecuencia sobre el aclaramiento del fósforo. La mayoría de estos trabajos son estudios observacionales, con un escaso número de pacientes seleccionados, seguidos por un corto espacio de tiempo.

Para lograr una reducción significativa de los niveles de fósforo sérico, se requiere que la duración de la sesión sea su-

perior a las dos horas. Actualmente, existe una tendencia a aumentar la duración de la sesión de hemodiálisis a un esquema de 2,5-3,0 horas 5-6 veces por semana. En pacientes con fósforo elevado y hemodiálisis a días alternos, la duración mínima de la misma debería ser de 4 horas.

Como se ha mencionado, el incremento de ambos parámetros, tiempo y frecuencia, pueda ser un procedimiento eficaz para el tratamiento de la hiperfosforemia refractaria. Con la diálisis larga nocturna diaria (5-6 sesiones de 6-10 horas de duración) existe una marcada disminución de la hiperfosforemia, con una reducción de las dosis de captosres del fósforo, incluso a pesar de haberse objetivado que los pacientes incrementan la ingesta diaria de fósforo.

– *Técnicas con alto transporte convectivo*. Su empleo puede ser considerado como una alternativa terapéutica de la hiperfosforemia.

Las membranas de alto flujo tienen una mayor capacidad de eliminación de fósforo que las de bajo flujo. Por otra parte, varios estudios randomizados han confirmado que la hemodiafiltración (difusión y convección) con alto transporte convectivo, incrementa el aclaramiento de un amplio espectro de solutos, en concreto el fósforo, cuando se compara con la hemodiálisis con membranas de bajo y alto flujo. No obstante, actualmente, tampoco hay una evidencia clara de las ventajas potenciales de las membranas de alto flujo ni de la hemodiafiltración.

A3) Captosres del Fósforo

Como ya se ha mencionado en el apartado anterior, la mayoría de los pacientes en hemodiálisis, van a presentar un balance positivo de fósforo, por lo que van a requerir un tratamiento adicional con captosres intestinales de fósforo, para evitar la hiperfosforemia.

Las indicaciones para captosres cálcicos e hidróxido de aluminio son las mismas que en estadios anteriores^{50,51}.

En este estadio sí existe indicación para el empleo del Sevelamer así como del Carbonato de lantano.

El Sevelamer, es un captor de fósforo que no contiene ni calcio ni aluminio. Se trata de un polímero que se une al fósforo a nivel intestinal e impide su absorción. Algunos estudios muestran que es capaz de atenuar la progresión de calcificaciones coronarias y aórticas y también reduce los niveles de lípidos, entre otros posibles efectos pleiotrópicos. Tiene el inconveniente de su alto precio y de presentar una eficacia limitada. Es algo menos potente que los anteriores y esto conlleva que en muchos casos se necesitan tomar un elevado número de comprimidos que pueden ser mal tolerados por los pacientes^{52,53}.

Un estudio reciente muestra una mejoría de supervivencia en los pacientes en incidentes en diálisis tratados con Sevelamer en comparación con captosres cálcicos⁵⁴, si bien, otro estudio limita la mejoría de la supervivencia a determinadas subpoblaciones (población de más de 65 años)⁵⁵.

El Carbonato de Lantano es un captor metálico de fósforo, potente, que no contiene ni calcio ni aluminio. Diferentes estudios a largo plazo reflejan que, utilizado en monoterapia, es capaz de controlar el fósforo sérico en un elevado porcentaje de pacientes, sin efectos secundarios relevantes. Se presenta en comprimidos masticalbes de 500, 750 y 1.000 mg, siendo

la dosis diaria media recomendada por la OMS de 2.250 mg (tres comprimidos de 750 mg). Los comprimidos deben masticarse durante las comidas⁵⁶.

Hasta el momento, no hay ningún trabajo que demuestre de forma convincente, cuál debe de ser el captor de primera elección, aunque se ha mencionado la ventaja de supervivencia atribuida al Sevelamer en relación a los captores de calcio.

Muy frecuentemente la hiperfosfatemia se trata con una asociación de varios de estos captores, aunque tampoco existe evidencia de una mayor efectividad de su uso combinado.

Obviamente, los niveles de calcio, el producto calcio-fósforo, las cifras de PTH y/o el tratamiento asociado con vitamina D o sus análogos y calcimiméticos condicionan el uso de uno u otro.

B) Control del Calcio

El calcio en los pacientes debe mantenerse en el rango normal, se aconseja que esté entre 8,4-9,5 mg/dL. Se ha descrito un incremento monótonico de la mortalidad con niveles altos de calcio en estudios retrospectivos de amplias bases de datos, aunque estos resultados no han sido siempre confirmados. Especialmente se debería evitar la asociación de niveles elevados de calcio con PTH baja, así como la asociación de niveles elevados de calcio y fósforo, combinaciones que se han asociado con aumentos de mortalidad en pacientes en diálisis o con la presencia de calcificaciones vasculares.

B1) Dieta

El incremento proporcional de calcio con el incremento de las recomendaciones proteicas varía en función de la cantidad de lácteos. De forma orientativa, una dieta de 1-1,2 g/kg/día de proteínas contiene entre 550 y 950 mg de calcio.

La ingesta total de Calcio elemento al día no debe exceder los 2 gramos, incluyendo tanto el calcio de la dieta como el incluido en los captores del fósforo o resinas de intercambio iónico (ej. Resín-calcio).

B2) Diálisis

Ajustes en la concentración de calcio en el líquido de diálisis pueden contribuir a optimizar el balance de calcio en estos enfermos.

No existe un consenso sobre cuál debe ser el contenido de calcio en el líquido de diálisis. Valores de 1,25 mM (2,5 mEq/l; 5 mg/dl) se han asociado con balance negativo de calcio y tendencia al incremento de la PTH. Además con 1,25 mM existe una peor tolerancia hemodinámica a la ultrafiltración, que se potencia si el contenido de magnesio no es adecuado. Niveles más elevados, 1,75 mM (3,5 mEq/l; 7 mg/dl) frenan la secreción de PTH pero producen un balance positivo de calcio.

Si es posible, se debe individualizar el contenido de calcio en el líquido de diálisis, de acuerdo a las características de cada paciente. No parece aconsejable el aumento persistente del calcio en el líquido de diálisis como respuesta a la hipocalcemia inducida por calcimiméticos. Por otro lado, en pacientes con PTH baja, el líquido de diálisis con Ca de 1,25 mM puede estar indicado para estimular la secreción de PTH, y evitar la enfermedad ósea adinámica.

La concentración recomendable en situación de normocalcemia y PTH controlada es de 1,5 mM (3 mEq/l; 6 mg/dl).

C) Control de la PTH

Las K/DOQI recomiendan mantener la PTHi entre 150-300 pg/mL. Cifras fuera de este rango de PTH se han asociado con un incremento de la morbi-mortalidad en los pacientes en hemodiálisis, aconsejando evitar especialmente valores por debajo de 100 y por encima de 500 pg/mL.

Para mantener este rango de PTH es prioritario tener bien controlados los niveles de calcio y fósforo séricos. Si una vez logrado este objetivo no se consigue controlar la PTH se puede instaurar otro tipo de tratamiento con análogos de la vitamina D y/o calcimiméticos.

C1) 25(OH)D₃

Existen evidencias indicando que en esta etapa también es necesario mantener niveles adecuados de 25(OH)D₃ (30-40 ng/mL). Como se ha mencionado, no sólo podría ser útil para el control del HPT2, sino especialmente para otros efectos pleiotrópicos de la vitamina D.

C2) Metabolitos activos de la Vitamina D y AsRVD

El tratamiento con metabolitos activos (Calcitriol o Alfa-calcidol) permite reducir los niveles de PTH, pero un uso inadecuado puede conducir a una elevación del fósforo, calcio y producto calcio x fósforo. Todos los metabolitos activos se han asociado en estudios retrospectivos a aumentos de supervivencia de los pacientes en diálisis.

Los AsRVD (Paricalcitol) tienen menor efecto en la elevación de Ca, P y CaxP, desciende más rápidamente la PTH y se debe suspender menos frecuentemente su uso como respuesta a alteraciones bioquímicas. En estudios retrospectivos, se ha asociado su uso a ventajas de supervivencia respecto calcitriol en pacientes en diálisis.

Se debe minimizar o suspender el tratamiento con vitamina D, si se observan cifras elevadas de calcio y/o de fósforo o si la PTH es inferior a 100 pg/mL. Algunos autores opinan que una dosis mínima entre 1-5 microgramos semanales de paricalcitol deberían mantenerse para asegurar la activación de los receptores de vitamina D, asociados a una mejoría de supervivencia. Tanto los metabolitos activos como los análogos o ASVDR se pueden administrar de forma intravenosa, a dosis que dependerán de los niveles séricos de PTH, y siempre y cuando los niveles de calcio y fósforo estén controlados (< 9,5 mg/dL y < 5 mg/dL, respectivamente).

En nuestra experiencia, las dosis iniciales de Paricalcitol calculadas según el valor de PTHi deberían ser menores a las recomendadas en su ficha (PTHi/80). Consideramos que son aconsejables dosis menores (máximo de 1 mcg por PTHi/120) para un adecuado control del HPT2.

C3) Calcimiméticos

Otra alternativa terapéutica es el Cinacalcet, un agente calcimimético, que se une al receptor del calcio de la glándula paratiroidea, y lo modifica alostéricamente de manera que lo hace más sensible a las acciones del calcio extracelular⁵⁷⁻⁶¹.

Parece evidente que reduce de una forma significativa los niveles de PTH, con una reducción simultánea del calcio y fósforo.

La disminución de la PTH con Cinacalcet es rápida y transitoria con un efecto máximo después de las 4 horas seguido de un retorno lento hacia los niveles previos a la administración del fármaco.

Entre los efectos secundarios, destacan la intolerancia gastro-intestinal que en algunos casos ha obligado a suspender el fármaco y la aparición de hipocalcemia. No se ha demostrado ninguna interacción entre cinacalcet e inhibidores de la bomba de protones o captore de fósforo.

El Cinacalcet se metaboliza a través de las acciones sobre el citocromo P450 por lo que la inhibición de esta enzima puede resultar en aumento de los niveles de Cinacalcet (ketoconazol, itraconazol, cimetidina, claritromicina, ritonavir, zumo de pomelo) o disminución de los niveles (barbitúricos, fenitoína, carbamacepina, dexametasona, rifampicina).

Debe valorarse también el ajuste de dosis de fármacos metabolizados por CYP2D6 de margen terapéutico estrecho (flecainida, quinidina, antidepresivos tricíclicos, vinblastina, tioridazina, propafenona, metoprolol, etc.). Se debe ser muy prudente en pacientes con antecedentes de epilepsia.

En los pacientes que reciben Cinacalcet, se deben realizar controles frecuentes de calcio, sobre todo al inicio de la medicación, ajustando los captore de fósforo, y asociando al tratamiento metabolitos o análogos de vitamina D o AsRVD si fuera necesario.

Recomendaciones:

- No debe iniciarse el tratamiento con Cinacalcet en pacientes con una concentración sérica de calcio (corregida por la albúmina) por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad (< 8,4 mg/dL).
- En pacientes en diálisis, se podría considerar utilizar Cinacalcet si la PTHi es inferior a 300 pg/mL, siempre y cuando el producto CaxP este elevado⁶².
- La dosis inicial recomendada para adultos es de 30 mg una vez al día, que deberá ajustarse cada 2 a 4 semanas no superando la dosis máxima de 180 mg una vez al día. En caso de necesidad de usar dosis menores, se ha usado la administración del fármaco cada 48 horas aunque no existe experiencia documentada al respecto. Otras dosis intermedias se consiguen con la administración de dosis diferentes (p.ej., 60 mg-30 mg a días alternos corresponderían a una dosificación de 45 mg/día).
- Los niveles de PTH se han de evaluar al menos 12 horas después de la ingesta del fármaco.
- Con cada ajuste de dosis, debe determinarse el calcio sérico semanalmente. En caso de producirse hipocalcemia (cifras inferiores a 7,5 mg/dL), se aconseja, asociar o aumentar dosis de vitamina D (metabolitos o análogos de vitamina D), reducir la dosis del Cinacalcet o interrumpir su administración.

C4) Asociación de Cinacalcet y metabolitos de vitamina D o AsRVD

Es posible que la asociación de metabolitos de la vitamina D o AsRVD y Cinacalcet pueda ser aditiva y/o sinérgica en el control del HPT2 o presentar otros efectos beneficiosos (p.ej.,

sobre la calcificación vascular). Se ha observado que el uso de calcimiméticos se ha asociado a una disminución de las necesidades de metabolitos de vitamina D o AsRVD y viceversa.

En las siguientes cuatro figuras (figs. 3, 4, 5 y 6) se muestra un algoritmo orientativo de manejo de las alteraciones bioquímicas del metabolismo óseo-mineral de pacientes en estadio 5D, en función de la PTHi o del fósforo sérico.

En las figuras en función de Fósforo sérico, cuando se expresa vitamina D, se refiere tanto a metabolitos activos como análogos de vitamina D o AsRVD.

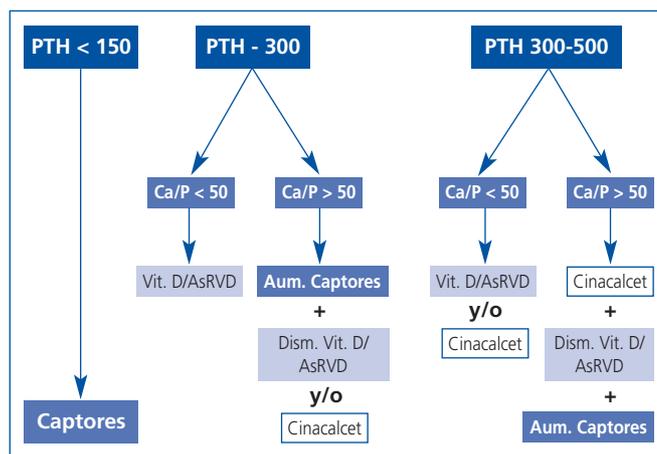


Figura 3. Algoritmo de tratamiento en función de PTHi.

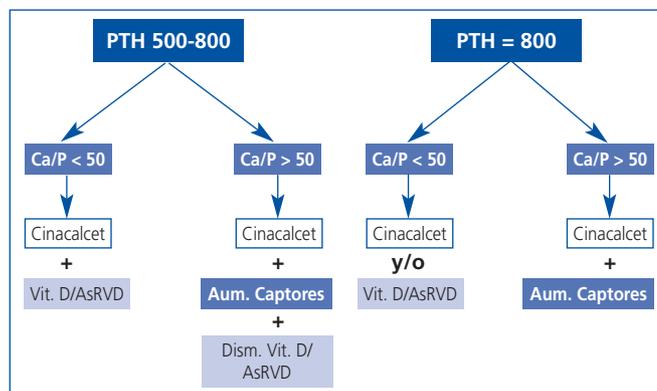


Figura 4. Algoritmo de tratamiento en función de PTHi.

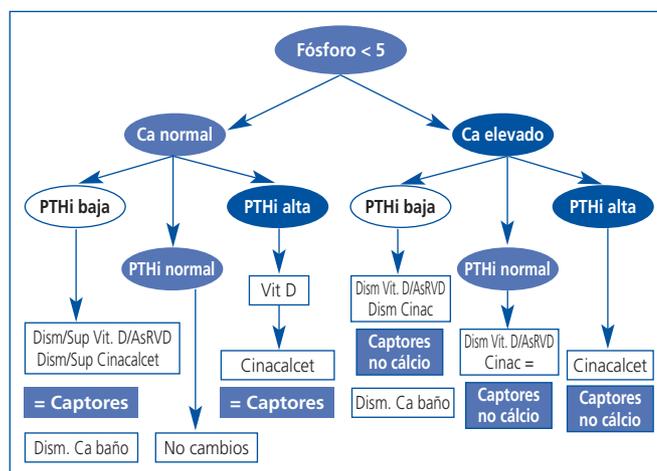


Figura 5. Algoritmo de tratamiento en función de fosfatemia.

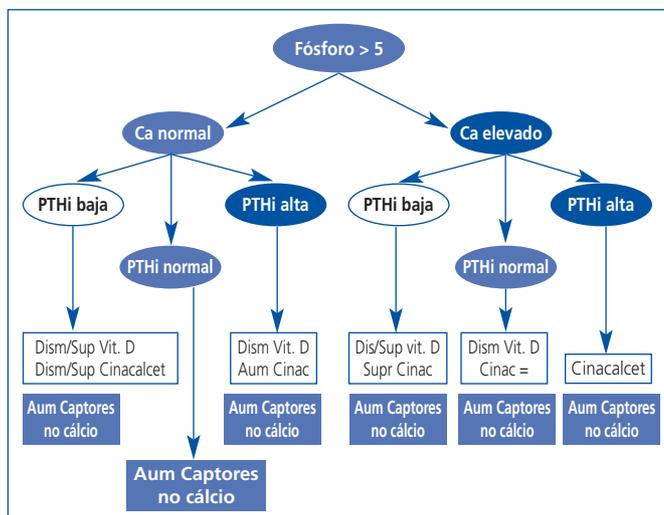


Figura 6. Algoritmo de tratamiento en función de fosfemia.

ESTADIO 5T (TRASPLANTE RENAL)

Después del trasplante renal suele producirse una pérdida de masa ósea que acarreará un aumento del riesgo de fracturas lo cual origina una nada despreciable morbilidad⁶³⁻⁷⁷.

Esta disminución de masa ósea se produce principalmente en los 6 primeros meses del trasplante y afecta fundamentalmente al hueso esponjoso. Esta disminución de DMO se estabiliza o tiende a recuperarse después de los 12 meses. Estos hallazgos destacan la importancia del inicio de las medidas profilácticas desde el momento del trasplante (figs. 7, 8, 9 y 10).

En cuanto a la pérdida ósea a largo plazo, se observan discrepancias entre los estudios, constatándose en unos una tasa de pérdida ósea del 1-2% por año, mientras que en otros no se demuestran cambios e incluso se objetiva un ligero incremento en la densidad mineral ósea. Estas discrepancias pueden ser debidas a las diferentes dosis de esteroides. Además, los factores que contribuyen a la pérdida ósea persistente y tardía, son diferentes a aquellos que en un principio contribuyeron a la pérdida inicial de hueso trabecular.

A pesar de que los mecanismos patogénicos de estas anomalías no han sido aclarados completamente, varios trabajos sugieren que la enfermedad ósea preexistente, el tratamiento inmunosupresor, los niveles persistentemente elevados de PTH post-trasplante, y las alteraciones en el metabolismo del fósforo, juegan un papel importante.

La pérdida ósea rápida que ocurre después del trasplante condiciona la elevada prevalencia (7-20%) e incidencia (3-4% por año) de fracturas, muy superior a la de la población general de la misma edad y sexo.

Las fracturas suelen ocurrir en el post-trasplante tardío, afectando mayoritariamente al esqueleto apendicular, particularmente pies y tobillos.

Los factores de riesgo de fractura en la población trasplantada renal descritos en la literatura son: edad superior a 60 años, mujer, antecedentes de fracturas previas, tratamiento previo con esteroides y PTHi superior a 500 pg/mL.

El valor de la DMO medida por DXA para evaluar el riesgo de fractura en el trasplante renal no esta claramente

definido, y de hecho, diferentes estudios sugieren que el valor predictivo del riesgo de fractura con la DXA puede ser inferior en la población trasplantada que en la población general.

Hoy en día se está bastante de acuerdo en que lo más probable es que el riesgo de fractura resulte de una suma de pérdida de densidad ósea y alteraciones estructurales óseas. No obstante, en estos momentos, los clínicos debemos seguir utilizando la DXA de manera similar a la población no trasplantada.

A) Prevención de pérdida de masa ósea tras el trasplante

A1) Metabolitos activos vitamina D y análogos

Los resultados más prometedores se han encontrado en trabajos con metabolitos activos de la vitamina D, como el Alfacalcidol o Calcitriol. Los metabolitos de la vitamina D probablemente reducen la pérdida ósea post-trasplante, por un lado normalizando la absorción intestinal de calcio, y por otro al suprimir directa o indirectamente la secreción de PTH⁷⁸⁻⁸².

El uso de metabolitos activos o análogos de vitamina D, así como de suplementos orales de calcio, debe ser la norma en pacientes que reciban esteroides, siempre que la calcemia lo permita. Las dosis serán similares a los pacientes en estadios III-IV.

Sin embargo, el riesgo de hipercalcemia ha limitado su uso sistemático, de ahí que el empleo de AsVDR como el Paricalcitol, puede ayudar al manejo de estos pacientes.

En pacientes trasplantados, la administración de AsRVD, nos puede aportar ventajas añadidas, por sus efectos inmunomoduladores y probable mejoría de la supervivencia.

A2) Bifosfonatos

Los bifosfonatos constituyen los agentes más prometedores, mejoran la densidad ósea y disminuyen el riesgo de fractura vertebral. Esto es consecuencia de su efecto inhibitor de la resorción ósea, corrigiendo el desequilibrio entre resorción y formación ósea⁸³⁻⁹².

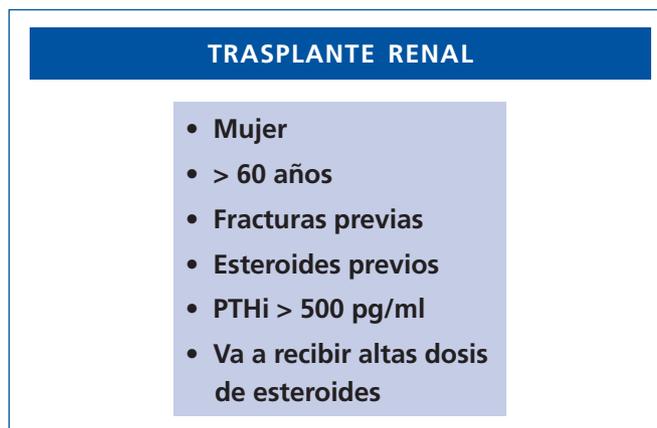


Figura 7. Factores de riesgo de fractura «de novo» en trasplante renal.

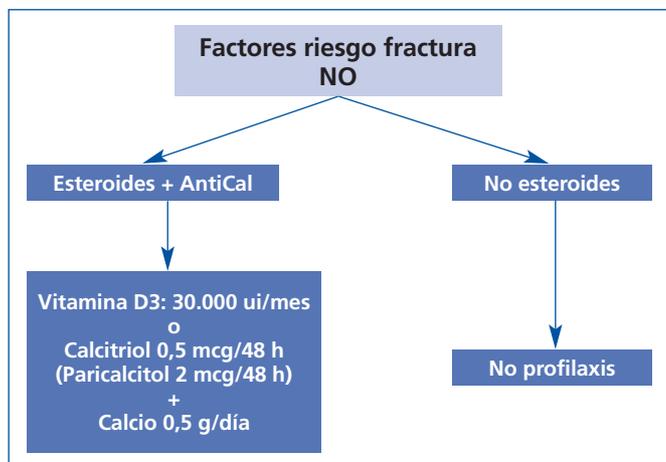


Figura 8. Algoritmo de tratamiento/prevenión pérdida de masa ósea en pacientes con trasplante renal sin riesgo de fractura.

Los bifosfonatos deben reservarse para los pacientes con riesgo de fractura:

- mujeres post-menopausia,
- edad superior a 60 años,

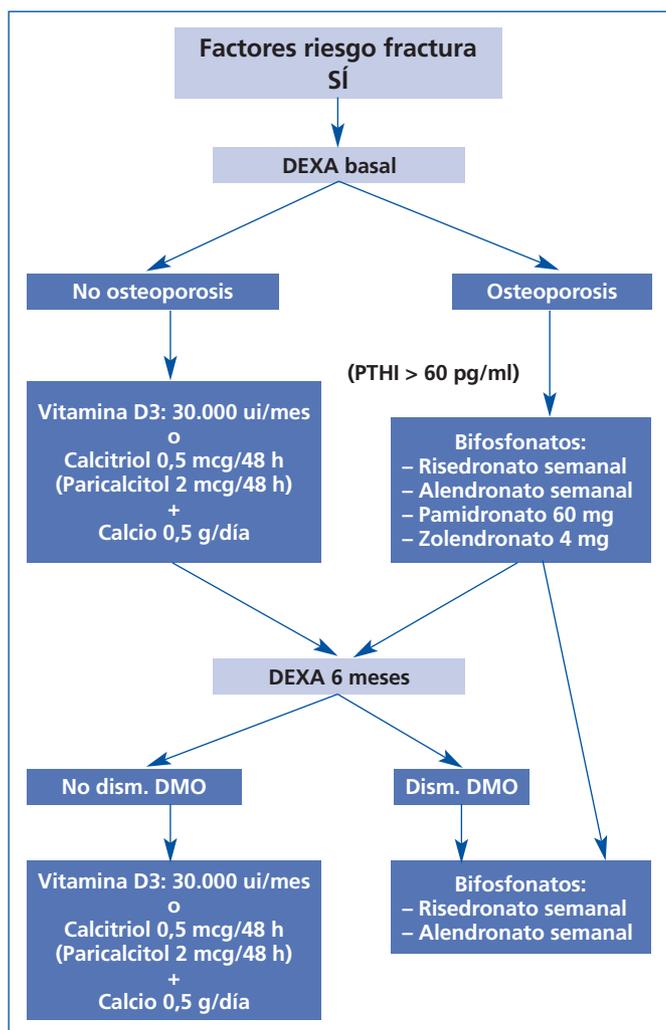


Figura 9. Algoritmo de tratamiento/prevenión pérdida de masa ósea en pacientes con trasplante renal con riesgo de fractura.

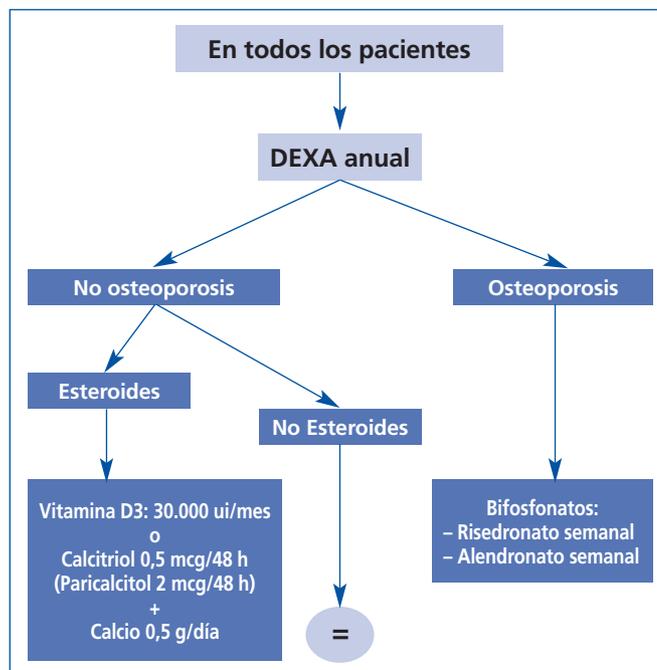


Figura 10. Algoritmo de tratamiento/prevenión pérdida de masa ósea en pacientes con trasplante renal a partir del primer año de trasplante.

- antecedentes de tratamiento con esteroides,
- antecedentes de fracturas,
- PTHi superior a 500 pg/ml
- o que no responden adecuadamente al calcio más vitamina D.

En las siguientes figuras se muestra un algoritmo orientativo de manejo de la patología ósea en el paciente con trasplante renal. En síntesis, deberíamos determinar PTH, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, así como DEXA en el momento del trasplante, posteriormente a los 6 y 12 meses y a partir de entonces anualmente, para poder adecuar el manejo del paciente.

Las dosis recomendadas de las diferentes alternativas son:

- Pamidronato, 60 mg endovenoso, la dosis se puede repetir al mes o a los 3 meses.
- Ac. Zoledrónico, 4 mg endovenoso dosis única.
- Alendronato, 70 mg oral semanal.
- Risedronato, 35 mg oral semanal.

B) Tratamiento del HPT persistente

Recientemente diferentes autores han mostrado la eficacia de los Calcimiméticos en el control de la hipercalcemia secundaria al HPT2 persistente que presentan aproximadamente un 10% de los pacientes trasplantados y que también condicionará una mayor severidad en la disminución de la DMO⁹³⁻⁹⁹.

En pacientes trasplantados, con valores de calcio sérico superiores a 10,5 mg/dl y PTHi por encima rango de normalidad para su función renal, el tratamiento con calcimiméticos podrá controlar tanto la calcemia como el HPT2. Al igual que en pacientes con ERC la dosis inicial aconsejable es de 30 mg/día.

En principio, y dada la ausencia de evidencia, todavía no se aconseja la administración conjunta de calcimiméticos y bifosfonatos.

Paratiroidectomía

La paratiroidectomía se debe considerar si todas las medidas anteriormente mencionadas son ineficaces para controlar la PTH.

Hoy en día, con la introducción de las nuevas alternativas de tratamiento médico, las indicaciones podrían quedar reducidas a:

- Hiperparatiroidismo con hipercalcemia resistente a las alternativas médicas (fundamentalmente Calcimiméticos) y,
- Paciente con calcifilaxis y PTHi superior a 500 pg/mL,

aunque también se podría aconsejar si se presentan complicaciones asociadas como ruptura tendinosa, dolor óseo severo o anemia refractaria.

Se recomiendan técnicas de imagen previas a la paratiroidectomía para valorar tamaño glandular, situación y sobre todo presencia de glándulas ectópicas. La asociación de Gammagrafía-MIBI y Ecografía cervical muestra una gran sensibilidad y especificidad¹⁰⁰. No es necesario realizar biopsia ósea previamente, aunque es necesario descartar intoxicación aluminica.

Existe gran controversia sobre cuál es la técnica de extirpación más adecuada, paratiroidectomía total, subtotal o total

con autotrasplante. Actualmente la más utilizada es la paratiroidectomía subtotal, porque es la que presenta menor índice de recidivas post-paratiroidectomía, aunque depende en gran parte de la experiencia y capacidad del equipo quirúrgico de cada centro. En el periodo postoperatorio se suele producir el síndrome del hueso hambriento, lo que lleva a una caída importante del calcio sérico, pudiendo incluso aparecer signos de tetania.

Para minimizar la hipocalcemia post-operatoria se aconseja administrar calcitriol oral 0-5 a 1 microg/día inmediatamente después de la paratiroidectomía. Simultáneamente, calcio oral en cantidad de 1 a 3 g/día de calcio elemental, aumentando la dosis 0,5 g al día en intervalos entre 3 y 7 días hasta que la concentración de calcio comience a elevarse por encima de 8 mg/dl.

Si la concentración de calcio disminuye por debajo de 7,5 mg/dl o si aparece tetania se aconseja administrar calcio i.v. (gluconato cálcico), bien a través de una vena periférica, en la hemodiálisis o añadiéndolo a las bolsas del líquido de diálisis en pacientes en diálisis peritoneal.

Calcifilaxis (arteriopatía urémica calcificante)

La calcifilaxis es una alteración vascular rara aunque grave, con una elevada tasa de morbi-mortalidad, que se caracteriza por una progresiva calcificación vascular con necrosis isquémica de los tejidos blandos y de la piel y que afecta casi exclusivamente a pacientes con insuficiencia renal crónica.

Suele presentarse tanto en pacientes en hemodiálisis como con trasplante renal, siendo excepcional en los pacientes sometidos a diálisis peritoneal o en estadios prediálisis¹⁰¹⁻¹⁰⁴.

Los factores de riesgo más relevantes para el desarrollo de Calcifilaxis son:

- Concentración sérica elevada de Calcio y Fósforo.
- HPT2.
- Hipoalbuminemia.
- Obesidad.
- Altas dosis de metabolitos activos de vitamina D.
- Warfarina.

Las lesiones cutáneas de calcifilaxis se presentan como una serie de nódulos subcutáneos y placas violáceas, purpúricas o equimóticas, extremadamente dolorosas, sobre una base de eritema moteado o reticular semejante a la livedo reticularis. Estas lesiones progresan en pocos días a la formación de úlceras necróticas recubiertas de escaras negruzcas.

Las lesiones se distribuyen preferentemente por las extremidades. Se distingue un tipo distal de calcifilaxis, con afectación de piernas, pies y dedos, y un tipo proximal, menos frecuente y de peor pronóstico, con compromiso de muslos, nalgas y abdomen.

El procedimiento radiográfico más sensible para detectar la calcifilaxis es la realización de una placa usando la técnica de la mamografía.

La gammagrafía ósea se ha mostrado como un técnica diagnóstica muy sensible, observándose una hipercaptación subcutánea del isótopo (Tecnecio 99), característica de la calcifilaxis correspondiente a las placas calcificadas.

Si es posible se debe evitar la biopsia de la lesión cutánea ya que puede precipitar su ulceración y posterior infección, con el consecuente riesgo de septicemia. Además, los hallazgos histopatológicos pueden ser inespecíficos. El diagnóstico puede basarse en los hallazgos clínicos característicos antes descritos.

Las medidas terapéuticas que han resultado eficaces, pero de forma irregular incluyen (tabla VI):

- *Normalización de calcemia, fosfatemia y producto fosfo-calcio.* Fundamentalmente con el empleo de captore de cálcicos, bajas concentraciones de calcio en el baño de diálisis y evitar el uso de metabolitos activos de vitamina D.

Tabla VI.

TRATAMIENTO CALCIFILAXIS
Normalización Ca, P, CaxP
Control HPT2
Cura tópica
Cámara hiperbárica
Bifosfonatos
Tiosulfato sódico

- *Control del HPT2*, con Calcimiméticos o Paratiroidectomía ante la falta de rápida respuesta a los Calcimiméticos¹⁰⁵.
- *Cura tópica* de las úlceras con antiséptico, sin desbridar.
- *Cámara hiperbárica*, con objeto de aumentar la PO₂ tisular y con ello la producción de fibroblastos y de colágeno que pueden favorecer la angiogénesis¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.
- *Bifosfonatos*, los bifosfonatos poseen un potente efecto inhibitorio sobre la actividad osteoclástica y la resorción ósea. La inhibición de la resorción ósea disminuye la concentración de calcio en sangre y con ello reduciría la tendencia de los núcleos minerales para formarse y crecer en las paredes arteriales. Por otro lado, los bifosfonatos podrían inhibir la secreción de citoquinas pro-inflamatorias a nivel de la pared vascular y con ello podrían contribuir a mejorar el cuadro¹⁰⁹⁻¹¹².
Se puede emplear bifosfonatos orales o endovenosos, los bifosfonatos orales tienen la ventaja de poder administrarse a dosis menores y más constantes y homogéneas que los endovenosos y probablemente de esa forma los bifosfonatos orales tendrían un efecto menor sobre el hueso y mayor sobre el tejido vascular.
Las dosis aconsejadas son: Alendronato semanal, 70 mg vía oral una vez por semana o Risedronato semanal, una dosis oral de 35 mg una vez por semana. Si se usa la forma intravenosa, Pamidronato 60 mg, dosis única al final de la sesión de hemodiálisis.
- *Tiosulfato sódico endovenoso*: Se ha mostrado eficaz. Se desconoce el mecanismo de acción aunque probablemente se relaciona con la disolución de las sales de calcio depositadas en los vasos (113). Se administra como solución de tiosulfato sódico al 25%, 25 g/1,73 m² a pasar durante una hora al final de cada sesión de hemodiálisis. Se debería administrar hasta la resolución del cuadro.

Bibliografía

- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42: 1-201, 2003.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 35 (Supl. 2): S1-S140, 2000.
- Moe S, Drueke T, Cunningham J y cols. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 69: 1945-1953, 2006.
- Llach F, Bover J. Renal Osteodystrophies. En: *The Kidney*. 6th Edition. Brenner BM (editor). W. B. Saunders Company, pp. 2103-2186, 2000.
- Martínez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. A déficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 22-8, 1996.
- Hsu CH, Patel SR. Uremic toxins and vitamin D metabolism. *Kidney Int* 62: s65-8, 1997.
- Rodríguez ME y cols. The calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. *Am J Renal Physiol* 292: 1390-5, 2007.
- Qunibi WY. Consequences of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 90: S8-S12, 2004.
- Ganesh SK, Stack AG, Levin NW y cols. 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 y cols. 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: 770-799, 2004.
- Block GA, Cunningham J. Morbidity and mortality associated with abnormalities in bone and mineral metabolism in CKD. En: Olgaard K (ed). *Clinical Guide to the Basics of Bone and Mineral Metabolism in CKD*. chapter 4 National Kidney Foundation: New York, pp. 77-92, 2006.
- Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* Jun; 35 (6): 1226-37, 2000.
- 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 (8): 2208-18, 2004.
- Cunningham J. Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 43: 566-571, 2004.
- Rodríguez-Benot A, Martín-Malo A, Álvarez-Lara MA, Rodríguez M, Aljama P. Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 46: 68-77, 2005.
- 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.
- Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRD Waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 16: 1788-1793, 2005.
- Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW y cols. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 43: 558-565, 2004.
- Jindal K, Chan CT, Deziel C, Hirsch D, Soroka SD, Tonelli M, Cukketon BF. Hemodialysis Clinical Practice Guidelines for the Canadian Society of Nephrology: Mineral Metabolism. *J Am Soc Nephrol* 17: Supl. 1 S11-S16, 2006.
- González Parra E, Arenas MD, Valencia J, Angoso M. Monitorización del paciente en hemodiálisis. *Nefrología* 26 (Supl. 8): 34-53, 2006.
- Torres A, Lorenzo V, Hernández D y cols. Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 47: 1434-42, 1995.
- Autier P y cols. Vitamin D supplementation and Total Mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Int Med* 167 (16): 1730-1737, 2007.
- Adragao T y cols. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1480-8, 2004.
- Yamaguchi T y cols. Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures. *Bone* 19: 549-55, 1996.
- Ureña P y cols. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18: 2325-31, 2003.
- Kopple JD y cols. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 52 (3): 778-791, 1997.
- Rufino M, Lorenzo V y cols. Is it possible to control hyperphosphatemia with diet, without inducing protein malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 65-67, 1998.
- Lorenzo V, Torres A. Tratamiento Conservador de la Insuficiencia Renal Crónica. Medidas generales y manejo dietético. En: *Hernando L (Editor): Nefrología Clínica*. Editorial Panamericana, Madrid, 1997.
- Lorenzo V, Rufino M, Martín M. Aspectos nutricionales en hemodiálisis. En: *Valderrábano F (Ed): Tratado de Hemodiálisis*. Editorial Médica JIMS SL, Barcelona, pp. 339-349, 1999.
- Martínez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 29 (4): 496-502, 1997.
- Martínez I, Saracho R, Ocharán J, Muñoz RJ, Montenegro J. Role of diet in the management of osteodystrophy during progressive renal insufficiency. *Nefrología* 23 (Supl. 2): 57-63, 2003.
- Giovannucci E. Can vitamin D reduce total mortality? *Arch Int Med* 167 (16): 1709-1710, 2007.
- Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 85 (1): 6-18, 2007.
- Wolf M, Shah A, Gutiérrez O y cols. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 289: 8-28, 2005.
- Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int* 69: 33-43, 2006.
- Teng M, Wolf M, Lowrie E y cols. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 349: 446-456, 2003.
- Cheng S, Coyne D. Paricalcitol capsules for the control of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother* 7: 617-21, 2006.
- Cardus A y cols. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res* 22: 860-6, 2007.

41. Charra B, Chazot C, Jean G y cols. Long 3 x 8 hr dialysis: a three-decade summary. *J Nephrol* (S7): S64-S69, 2003.
42. Leypoldt JK. Kinetics of beta2-microglobulin and phosphate during hemodialysis: effects of treatment frequency and duration. *Semin Dial* 18: 401-408, 2005.
43. Mucsi I, Hercz G, Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 53: 1399-1404, 1998.
44. Sigrist MK, Devlin L, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW. Length of interdialytic interval influences serum calcium and phosphorus concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1643-1646, 2005.
45. Lindsay RM, Al-Hejaili F, Nesrallah G. Calcium and phosphate balance with quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 42 (Supl. 1): S24-S29, 2003.
46. Walsh M, Culleton B, Tonelli M, Manns B. A systematic review of the effect of nocturnal hemodialysis on blood pressure, left ventricular hypertrophy, anemia, mineral metabolism, and health-related quality of life. *Kidney Int* 67: 1500-1508, 2005.
47. Maduell F, Navarro V, Torregrosa E y cols. Change from three times a week on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. *Kidney Int* 64: 305-313, 2003.
48. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. Hemodiafiltration — a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clinical Nephrology* 52: 152-159, 1999.
49. Locatelli F, Buoncrisiani U, Canaud B, Kohler H, Petittlerc T, Zucchelli P. Dialysis dose and frequency. *Nephrol Dial Transplant* 20: 285-296, 2005.
50. Pflanz S, Henderson IS, McElduff N, Jones MC. Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphate-binding agents in chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1121-1124, 1994.
51. Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL y cols. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: the Calcium Acetate Renal Evaluation (CARE Study). *Kidney Int* 65: 1914-1926, 2004.
52. Almirall J, Valenzuela MP. The safety of phosphate binders. *Expert Opin Drug Saf* 5: 675-86, 2006.
53. Schucker JJ, Ward KE. Hyperphosphatemia and phosphate binders. *Am J Health Syst Pharm* 62: 2355-61, 2005.
54. Block GA y cols. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 71: 438-441, 2007.
55. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL y cols. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 72: 1130-7, 2007.
56. Freemont AJ. Lanthanum carbonate. *Drugs Today* 42: 759-70, 2006.
57. Block GA, Martin KJ, De Francisco AL y cols. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 350: 1516-1525, 2004.
58. De Francisco ALM. Cinacalcet HCL: a novel therapeutic for hyperparathyroidism. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 6: 441-452, 2005.
59. Schmitt CP, Odenwald T, Ritz E. Calcium, calcium regulatory hormones, and calcimimetics: impact on cardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol* Apr; 17 (4): S78-pubmed.
60. Block GA, Martin KJ, De Francisco AL y cols. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 350 (15): 1516-1525, 2004.
61. Mittman N, Finkelstein F, Culleton B y cols. Cinacalcet HCl (Sensipar®) for the Management of Secondary Hyperparathyroidism (HPT) in Patients Receiving Peritoneal Dialysis (PD). *J Am Soc Nephrol* 15: 280, 2004.
62. Chertow GM, Blumenthal S, Turner S y cols. Cinacalcet hydrochloride in hemodialysis patients on active Vitamine D derivatives with controlled PTH and elevated calcium x phosphorus. *Clin J Am Soc Nephrol* 1 (2): 305-12, 2006.
63. Julián BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 325: 544-550, 1991.
64. Horber FF, Casez JP, Steiger U, Czerniak A, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Min Res* 9: 1-9, 1994.
65. Almond MK, Kwan JTC, Evans K, Cunningham J. Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron* 66: 52-57, 1994.
66. Grotz WH, Munding FA, Gugel B y cols. Bone mineral density after kidney transplantation. *Transplantation* 59: 982-986, 1995.
67. Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, Gagne M, Cardinal J, Ouimet D. Long term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 28: 105-114, 1996.
68. Grotz WH, Munding FA, Rasenack J, Speidel L, Olschewski M, Exner VM, Scollmeyer PJ. Bone loss after kidney transplantation: a longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 10: 2096-2100, 1995.
69. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 13: 551-558, 2002.
70. Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M y cols. Factors involved in the loss of bone mineral density after renal transplantation. *Transplant Proc* 27: 2224-2225, 1995.
71. Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M y cols. Evolution of bone mineral density after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 10 (S6): 111-113, 1995.
72. Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR, López M, Martinis R, Arminio A, Bellorin-Font E. Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. *Am J Kidney Dis* 36: 160-165, 2000.
73. Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents on the skeleton. *J Bone Min Res* 11: 1-7, 1996.
74. Cueto-Manzano AM, Konel S, Hutchison AJ y cols. Bone loss in long-term renal transplantation: histopathology and densitometry analysis. *Kidney Int* 55: 2021-2029, 1999.
75. Roe SD, Porter CJ, Godber IM y cols. Reduced bone mineral density in male renal transplant recipients: evidence for persisting hyperparathyroidism. *Osteoporosis Int* 16: 142-148, 2005.
76. O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Smith CL y cols. Risk factors for fractures in kidney transplantation. *Transplantation* 74: 362-366, 2002.
77. Durieux S, Mercadal L, Orce P y cols. Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipient. *Transplantation* 74: 496-500, 2002.
78. Sambrook P. Alfacalcidol and calcitriol in the prevention of bone loss after organ transplantation. *Calcif Tissue Int* 65: 341-343, 1999.
79. Torres A, García S, Gómez A y cols.: Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. *Kidney Int* 65: 705-712, 2004.
80. De Sevaux RG, Hoitsma AJ, Crstens FH y cols. Treatment with vitamin D y calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 13: 1608-1614, 2002.
81. El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M y cols. Preventing bone loss in renal transplant recipients with vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 14: 2975-2979, 2003.
82. Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY y cols. Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. *Transplantation* 78: 1233-1236, 2004.
83. Coco M, Glicklich D, Claude M y cols. Prevention of Bone Loss in Renal Transplant Recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 14: 2669-2676, 2003.
84. Fan SLS, Almond MK, Ball E, Evans K, Cunningham J. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. *Kidney Int* 57: 684-690, 2000.
85. Fan SLS, Kumar S, Gunningham J. Long-term effects on bone mineral density of pamidronate given at the time of renal transplantation. *Kidney Int* 63: 2275-2279, 2003.
86. Grotz W, Nagel Ch, Poeschel D y cols. Effect of Ibandronate on Bone Loss and Renal Function after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 12: 1530-1537, 2001.
87. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P y cols. Zoledronic acid to prevent bone loss in the first 6 months after renal transplantation. *Kidney Int* 63: 1130-1136, 2003.
88. Koc M, Tuglular S, Arkan H y cols. Alendronate increases bone mineral density in long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc* 34: 2111-2113, 2002.
89. Giannini S, Dangel A, Carraro G y cols. Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. *J Bone Miner Res* 16: 2111-2117, 2001.
90. Torregrosa JV, Moreno A, Gutiérrez A y cols. Alendronate for treatment of renal transplant patients with osteoporosis. *Transp Proc* 35 (4): 1393-5, 2003.

91. Jeffery JR, Leslie WD, Karpinski ME y cols. Prevalence and treatment of decreased bone density in renal transplant recipients: a randomized prospective trial of calcitriol versus alendronate. *Transplantation* 76: 1498-1502, 2003.
92. Torregrosa JV y cols. Weekly risedronate in kidney transplant patients with osteopenia. *Transplant Int* 20; 708-11, 2007.
93. Szwarz I, Argiles A, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Deleuze S, Mourad G. Cinacalcet chloride is efficient and safe in renal transplant recipients with posttransplant hyperparathyroidism. *Transplant* 82 (5): 675-680, 2006.
94. Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1311-1314, 2005.
95. Serra AL, Schwarz AA, Wick FH, Marti HP, Wuthrich RP. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 20: 1315-1319, 2005.
96. Srinivas TR, Schold JD, Womer KL y cols. Improvement in Hypercalcemia with Cinacalcet after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 323-326, 2006.
97. Messa P, Sindici C, Cannella G, Miotti V, Risaliti A, Gropuzzo M, Di Loreto PL, Bresadola F, Mioni G. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 54: 1704-1713, 1998.
98. Apostolou T, Damianou L, Kotsiev V, Drakopoulos S, Hadjiconstantinou V. Treatment of severe hypercalcemia due to refractory hyperparathyroidism in renal transplant patients with the calcimimetic agent cinacalcet. *Clin Nephrol* 65 (5): 374-377, 2006.
99. Serra AL, Savoca R, Huber AR y cols. Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 22 (2): 577-583, 2007.
100. Fuster D, Ybarra J, Ortiz J y cols. Role of pre-operative imaging using ^{99m}Tc-MIBI and neck ultrasound in patients with secondary hyperparathyroidism who are candidates for subtotal parathyroidectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33: 467-73, 2006.
101. Llach F. The evolving pattern of calciphylaxis: therapeutic considerations. *Nephrol Dial Transplant* 16 (3): 448-451, 2001.
102. Llach F. The evolving clinical features of calciphylaxis. *Kidney Int* 57 (Supl. 85): S122-124, 2003.
103. Fernández E, Torregrosa JV, Zárraga S, Campistol JM. Calcinosis tumoral y calciphylaxis en el trasplantado renal. *Nefrología* 28 (Supl. 2): S77-S83, 1998.
104. Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial* 15 (3): 172-186, 2004.
105. Velasco N, MacGregor MS, Innes A, MacKay IG. Successful treatment of calciphylaxis with cinacalcet - an alternative to parathyroidectomy? *Nephrol Dial Transplant* 21: 1999-2004, 2006.
106. Vassa N, Twardowski ZJ, Campbell J. Hyperbaric Oxygen therapy in calciphylaxis-induced skin necrosis in a peritoneal skin. *Am J Kidney Dis* 23: 878-881, 1994.
107. Podimow T, Wherrett C, Burns KD. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis, a case series. *Nephrol Dial Transplant* 16: 2176-2180, 2001.
108. Basile C, Montanaro A, Masi M, Pati G, De Maio P, Gismondi A. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of calcific uremic arteriopathy, a case series. *J Nephrol* 15: 676-680, 2002.
109. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Bisphosphonates Alendronate and Ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21: 817-824, 2001.
110. Price PA, Omid N, Than NT, Williamson MK. The amino bisphosphonate Ibandronate prevents calciphylaxis in the rat at doses that inhibit bone resorption. *Calcif Tissue Int* 71: 356-363, 2002.
111. Monney P, Nguyen QV, Perroud H. Rapid improvement of Calciphylaxis after intravenous pamidronate therapy in a patient with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2130-2132, 2004.
112. Shiraishi N, Kitamura K, Miyoshi T, Adach M, Kohda Y, Nonoguchi H y cols. Successful treatment of a patient with severe calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis) by etidronate disodium. *Am J Kidney Dis* 48: 151-154, 2006.
113. Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulphate. *Am J Kidney Dis* 43: 1104-1108, 2004.