

# Alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica estadios III, IV y V (no en diálisis)

V. Lorenzo Sellares\* y V. Torregrosa\*\*

\*H. Universitario de Canarias. \*\*H. Clínic. Barcelona.

## RESUMEN

- Con la progresión de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) tiene lugar la aparición de alteraciones del metabolismo mineral.
- La secuencia clásica de eventos se inicia con el déficit de síntesis de calcitriol y la retención de fósforo. Como consecuencia de ello, desciende el calcio sérico y se estimula la hormona paratiroidea (PTH), produciendo en el hueso la Enfermedad Ósea de Alto Remodelado (AR), conocida como Osteítis Fibrosa, y en el otro extremo tenemos las formas de Bajo Remodelado (BR). Descritas más tardíamente, e inicialmente asociadas a la intoxicación aluminica, hoy las vemos principalmente en la población añosa y/o diabética, que en un ambiente urémico, presentan niveles relativamente bajos de PTH para mantener un remodelado óseo normal, también se incluye la Osteomalacia, que tras la desaparición de la intoxicación aluminica es rara de observar.
- En las formas de AR el hiperparatiroidismo facilita la salida de calcio (Ca) y fósforo (P) del hueso, en tanto que el hueso adinámico limita la incorporación de Ca y P al tejido óseo. Por lo tanto, ambas formas facilitan la disponibilidad de Ca y P, que se acaba depositando en otros tejidos blandos como las arterias.
- Hoy en día, la conexión entre enfermedad ósea y calcificaciones vasculares en la ERC es un fenómeno contrastado.

## 2. Estrategias Diagnósticas

### Calcio, Fósforo

- Tienen poca capacidad de predecir de la enfermedad ósea subyacente, pero su determinación periódica es decisiva para el manejo terapéutico del paciente, sobre todo en etapas de titulación de dosis de ligantes intestinales del fósforo, análogos de la vitamina D o calcimiméticos.
- Idealmente debe usarse el Ca<sup>++</sup>, pero rutinariamente se emplea el Ca total. Es recomendable ajustar para los niveles de albúmina en caso de hipoalbuminemia (por cada g/dL de descenso de albúmina, el Ca sérico total disminuye 0,9 mg/dl). La siguiente fórmula facilita el cálculo rápido del calcio total corregido: Ca total corregido (mg/dL) = Ca total (mg/dL) + 0,8 [4-albúmina (g/dL)].

### Hormona Paratiroidea

- La PTH «intacta» es el parámetro bioquímico que mejor se correlaciona con la histología ósea (niveles medidos

con el ensayo «Allegro» de Nichols Institute Diagnostics, ya no disponible). Actualmente, se dispone de varios ensayos que emplean anticuerpos contra distintos fragmentos de la molécula, con importante variabilidad inter-método, y que no se han validado. El ensayo de PTH entera o completa («whole» 1-84) no está disponible actualmente. Falta consensuar y uniformar criterios, es una asignatura pendiente.

- En etapas de titulación de dosis de ligantes intestinales del fósforo, análogos de la vitamina D o calcimiméticos, puede ser necesario medirlos con mayor frecuencia según criterio de clínico.

### Calcifediol (25(OH)D<sub>2</sub>)

- Es importante mantener niveles adecuados de 25(OH)D<sub>3</sub> (> 30 ng/mL), ya que serán el sustrato para la producción de 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, además su déficit agrava el hiperparatiroidismo.
- Determinar los niveles de 25(OH)D<sub>3</sub> cada 6-12 meses es una recomendación orientativa.

*Otros marcadores del remodelado óseo* (osteocalcina, la fosfatasa alcalina total y ósea, las piridolinas libres en suero, y el telopéptido C-terminal de la colágena) no mejoran el poder predictivo de la PTH, por tanto su uso sistemático no está justificado.

### Estudios radiológicos

- De escasa ayuda diagnóstica, ya que los cambios bioquímicos preceden a los radiológicos. En la actualidad la evaluación radiológica sistemática del esqueleto en los pacientes asintomáticos no está justificada. Son útiles como primer escalón de estudio para detectar calcificaciones vasculares y de amiloidosis por β<sub>2</sub> microglobulina y en pacientes sintomáticos o en riesgo para la detección de fracturas vertebrales.

### Densitometría ósea

- La absorciometría fotónica dual (DEXA) es el método estándar para determinar la densidad mineral ósea (habitualmente en cuello femoral y vértebras).
- Proporciona información de cambios en el contenido mineral óseo, pero no del tipo de enfermedad ósea subyacente.
- Es de utilidad para el seguimiento de la masa ósea postrasplante o para el estudio de cambios de masa ósea en el

mismo enfermo. Su valor como predictor del riesgo de fractura no está demostrado en la población en tratamiento sustitutivo renal o con enfermedad renal crónica avanzada.

- Indicada en pacientes con fracturas o factores de riesgo de osteoporosis.

#### Biopsia Ósea

- «Patrón oro» para el diagnóstico de la enfermedad ósea. Con el mejor conocimiento del valor de los parámetros no invasivos, su uso es infrecuente.
- Indicación: Fracturas patológicas en ausencia o ante mínimo trauma. Enfermos sintomáticos en presencia de parámetros clínicos incongruentes. Un caso característico es la presencia de hipercalcemia inexplicable por enfermedad sistémica, con valores séricos de PTH no concluyentes (entre 120-450 pg/mL como rango orientativo).

#### Evaluación y seguimiento de la Calcificaciones Cardiovasculares.

- No hay guías de actuación clínica consensuadas para la evaluación y seguimiento de las calcificaciones extraóseas en la ERC.
- Son herramientas clínicas para el estudio y seguimiento de la enfermedad cardiovascular según criterio clínico. No tienen una periodicidad establecida.

### 3. Valores bioquímicos recomendados

Los valores bioquímicos recomendados en las Guías de Actuación Clínica para los parámetros de estudio del metabolismo mineral se resumen en la figura 3. Los valores recomendados de PTH no coinciden plenamente con las guías K/DOQI. La gran variabilidad en los valores de PTH en función de los ensayos aplicados nos ha llevado a ampliar el rango de PTH recomendado en los estadios III y IV de ERC.

### 4. Tratamiento

#### 4.1. Dieta

- La dieta recomendada al paciente con ERC se apoya clásicamente en la restricción proteica y para el control del metabolismo mineral en la restricción de fósforo. Se da la circunstancia favorable de que existe un paralelismo entre la ingesta de proteínas y fósforo.
- En estadios III, IV y V, se recomienda limitar la ingesta de fósforo entre 0,8-1 g/día cuando los niveles séricos de fósforo y PTH estén por encima del rango recomendado. Esto equivale aproximadamente a una dieta de 50-60 g de proteínas.
- Esta razonable estrategia antiproteinúrica y al mismo tiempo restrictiva de fósforo, es también nutricionalmente segura.
- ¿Qué les decimos que coman? De forma práctica y sobre simplificada recomendamos al día: Proteínas animales: 1 ración (100-120 g), lácteos: 1 ración (equivalente a 200-240 mL de leche, ó 2 yogures), pan, cereales, pastas (1 taza de pasta, arroz o legumbre + algo de pan o galletas), verduras y frutas relativamente libres, pero con moderación.

#### 4.2. Medicación

Deben suministrarse suplementos de Vitamina D en caso que los niveles séricos sean inferiores a 30 ng/mL. En España esta comercializada la Vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) como vitamina D<sub>3</sub> Berenguer® 2.000UI/mL solución. También se dispone de combinaciones de calcio con colecalfiferol. La mayoría de las presentaciones tienen alrededor de 500 mg de Ca<sup>+</sup> y 400 UI de colecalfiferol. Alternativamente, se ha empleado el Calcifediol (25(OH)D<sub>3</sub>), como Hidroferol 100 mcg/mL, aunque el rango de dosis es muy variable y no está establecido.

#### 4.3. Ligantes del fósforo

- Emplearlos en caso de hiperfosfatemia. Comenzar con captadores de fósforo de contenido cálcico (carbonato o acetato cálcico), que además proporcionan calcio si la ingesta dietética es insuficiente. No sobrepasar 1,5 g de Ca<sup>++</sup> al día.
- Los más empleados son el carbonato y el acetato cálcico. El acetato cálcico muestra un poder captor similar al carbonato cálcico pero con una menor sobrecarga de calcio, por lo que tendría ciertas ventajas además de su mayor efecto en distintos rangos de pH. Sin embargo, la intolerancia gástrica es más frecuente con esta presentación.
- En ocasiones habrá que recurrir al hidróxido de Aluminio para controlar la fosforemia o por aparición de hipercalcemia.
- Los valores séricos de aluminio deben mantenerse inferiores a 30 mcg/L, evitar el consumo continuado mayor de 6 meses y dosis diarias mayores de 1,5 g.
- El sevelamer conlleva riesgo de acidosis y no tiene la aprobación en estadios prediálisis.
- El Carbonato de Lantano se ha comercializado recientemente en España, aunque aún no está aprobada su indicación en la etapa prediálisis de la ERC.

#### 4.4. Derivados de la vitamina D

- Indicados cuando los niveles de PTH estén elevados.
- Es un prerrequisito para su empleo tener los niveles séricos de CA y P controlados.
- En España está disponible el 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (Calcitriol) y el 1α(OH)D<sub>3</sub> (α-Calcidiol). Las dosis deben titularse hasta conseguir normalizar la PTH. Con frecuencia hay que aumentar las dosis de ligantes ya que estos derivados de la vitamina D aumentan la absorción intestinal de calcio y fósforo. Dosis bajas no provocan hipercalcemia ni hiperfosfatemia y no empeoran la evolución de la función renal.
- Dosis orientativas: Calcitriol 0,25 mcg cada 48 horas y la α-Calcidiol 0,50 mcg cada 48 horas.
- En breve estará disponible en el mercado español la presentación oral del Paricalcitol (dosis iniciales recomendadas de 1 mcg/24 hs) con menos efecto hipercalcemiante e hiperfosforemiante.

Aun no está indicado el uso clínico de los calcimiméticos en la etapa prediálisis, siendo esta indicación objeto de estudio actualmente.

*Palabras clave:* Metabolismo mineral. Enfermedad renal crónica. Tratamiento.

**SUMMARY**

- With progression of chronic kidney disease (CKD), disorders of mineral metabolism appear.
- The classic sequence of events begins with a deficit of calcitriol synthesis and retention of phosphorus. As a result of this, serum calcium decreases and parathyroid hormone (PTH) is stimulated, producing in the bone the high turnover (HT) bone disease known as osteitis fibrosa while on the other extreme we find the forms of low turnover (LT) bone disease. Described later and initially associated with aluminum intoxication, these diseases are now seen primarily in older and/or diabetic patients, who in a uremic setting have relatively low levels of PTH to maintain normal bone turnover. Osteomalacia is also included in this group, which after the disappearance of aluminum intoxication is rarely observed.
- LT forms of hyperparathyroidism facilitate the exit of calcium (Ca) and phosphorus (P) from bone, whereas the adynamic bone limits the incorporation of Ca and P into bone tissue. Therefore, both forms facilitate the availability of Ca and P, which ends up being deposited in soft tissues such as arteries.
- The link between bone disease and vascular calcifications in CKD is now a well-established phenomenon.

**2. Diagnostic strategies****Calcium, Phosphorus**

- They have little capacity to predict underlying bone disease, but their regular measurement is decisive for therapeutic management of the patient, especially in the dose titration stages of intestinal phosphorus binders, vitamin D analogs or calcimimetics.
- Ideally,  $Ca^{++}$  should be used, but total Ca is routinely used. It is recommended to adjust albumin levels in the event of hypoalbuminemia (for each g/dL of decrease in albumin, total serum Ca decreases 0.9 mg/dL). The following formula facilitates rapid calculation of corrected total calcium:  $\text{Corrected total Ca (mg/dL)} = \text{total Ca (mg/dL)} + 0.8 [4 - \text{albumina (g/dL)}]$ .

**Parathyroid hormone**

- «Intact» PTH is the biochemical parameter that best correlates with bone histology (levels measured with the Allegro assay from Nichols Institute Diagnostics, no longer available). Various assays are currently available that use antibodies against different fragments of the molecule, but they have significant inter-method variability and have not been validated. A whole PTH assay (1-84) is currently unavailable. A consensus to establish uniform criteria for PTH measurement remains to be established.
- During the dose titration stages of intestinal phosphorus binders, vitamin D analogs or calcimimetics, more frequent measurement may be required based on clinical judgment.

**Calcifediol (25(OH)D<sub>3</sub>)**

- It is important to maintain adequate levels of 25(OH)D<sub>3</sub> (> 30 ng/mL), since they will be the substrate for production of 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and their deficiency aggravates hyperthyroidism.
- Determining 25(OH)D<sub>3</sub> levels every 6-12 months is a recommended guideline.

Other markers of bone turnover (osteocalcin, total and bone alkaline phosphate, free pyridolines in serum, and C-terminal telopeptide of collagen) do not improve the predictive power of PTH and therefore their systematic use is not justified.

**Radiologic studies**

- Radiologic studies are of little diagnostic utility, because biochemical changes precede radiologic changes. Systematic radiologic evaluation of the skeleton in asymptomatic patients is not justified at present. They are useful as the first step in the study to detect vascular calcifications and amyloidosis due to b2-microglobulin and in symptomatic and at risk patients to detect vertebral fractures.

**Bone densitometry**

- Dual energy x-ray absorptiometry (DEXA) is the standard method to determine bone mineral density (usually in the femoral neck and vertebrae).
- It provides information on changes in bone mineral content, but not on the type of underlying bone disease.
- It is useful for follow-up of bone mass or for the study of bone mass changes in the same patient. Its value as a predictor of the risk of fracture has not been demonstrated in patients on kidney replacement therapy or with advanced chronic kidney disease.
- It is indicated in patients with fractures or risk factors for osteoporosis.

**Bone biopsy**

- The «gold standard» for diagnosis of bone disease. With improved knowledge of the value of noninvasive parameters, its use is infrequent.
- Indications: Pathological fractures in the presence or absence of minor trauma. Symptomatic patients in the presence of incongruent clinical parameters. A typical case is the presence of unexplained hypercalcemia from systemic disease, with inconclusive serum PTH values (between 120-450 pg/mL as an estimated range).

**Evaluation and follow-up of cardiovascular calcifications**

- There are no consensuated clinical practice guidelines for the evaluation and follow-up of extraosseal calcifications in CKD.
- The clinical tools for evaluation and follow-up of cardiovascular disease are used based on clinical judgment. The periodicity of follow-up has not been established.

**3. Recommended biochemical values**

The biochemical values recommended in clinical practice guidelines for the evaluation of bone mineral metabolism are summarized in Figure 3. The recommended PTH values do not fully coincide with the K/DOQI guidelines. The wide variability in PTH values depending on the assays used has led us to expand the recommended PTH range in stage 3 and 4 CKD.

**4. Treatment****4.1. Diet**

- The recommended diet for the patient with CKD is traditionally based on protein restriction and phosphorus restriction for control of mineral metabolism. A favorable circumstance is that there is a close relationship between protein and phosphorus intake.
- In CKD stages 3, 4 and 5, it is recommended to restrict phosphorus intake to between 0.8-1 g/day when serum levels of phosphorus and PTH are above the recommended range. This is approximately equivalent to a diet of 50-60 g of protein.

## Guías S.E.N.

- This reasonable antiproteinuric strategy that also restricts phosphorus intake is nutritionally safe.
- What should we tell them to eat? In a practical and oversimplified way, we recommend the following daily intake: Animal proteins: 1 serving (100-120 g), dairy products: 1 serving (equivalent to 200-240 mL of milk or 2 yoghourts), bread, cereals, pastas (1 cup of pasta, rice or legumes + some bread or cookies), vegetables and fruits relatively freely, but with moderation.

### 4.2. Medication

Vitamin D supplements should be provided if serum levels are less than 30 ng/mL. In Spain, vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) is marketed as Vitamin D<sub>3</sub> Berenguer® 2,000 IU/mL of solution. Combinations of calcium with cholecalciferol are also available. Most of the dosage forms contain approximately 500 mg of Ca<sup>+</sup> and 400 IU of cholecalciferol. Alternatively, calcifediol (25(OH)D<sub>3</sub>), as Hidroferol® 100 mcg/mL, has been used, although the dose range is very variable and has not been established.

### 4.3. Phosphorus binders

- Use if hyperphosphatemia occurs. Start with calcium-containing phosphorus binders (calcium carbonate or calcium acetate), which also provide calcium if dietary intake is inadequate. Do not exceed 1.5 g of Ca<sup>+</sup> per day.
- The most used are calcium carbonate and calcium acetate. Calcium acetate shows a similar binding potency to calcium carbonate but with a lesser calcium overload, and thus would have certain advantages as well as its greater effect at different pH ranges. However, gastric intolerance is more frequent with this dosage form.
- Aluminum hydroxide may sometimes be required to control phosphoremia or the occurrence of hypercalcemia.
- Serum aluminum values should be maintained below 30 mcg/L. Avoid use for longer than 6 months and daily doses greater than 1.5 g.
- Sevelamer is associated with an increased risk of acidosis and has not been approved for use in predialysis stages.

- Lanthanum carbonate has been recently marketed in Spain, although its indication for use in the predialysis stage of CKD is still not approved.

### 4.4. Vitamin D derivatives

- Indicated when PTH levels are elevated.
- A prerequisite for their use is that Ca and P serum levels are adequately controlled.
- Vitamin D derivatives available in Spain are 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (Calcitriol) and 1α(OH)D<sub>3</sub> (α-Calcidiol). Doses should be titrated until PTH levels are normalized. Phosphate binder doses often need to be increased because these vitamin D derivatives increase intestinal absorption of calcium and phosphorus. Low doses do not cause hypercalcemia or hyperphosphatemia and do not worsen the course of renal function.
- Recommended doses: Calcitriol 0.25 mcg every 48 hours and α-Calcidiol 0.50 mcg every 48 hours.
- Soon to be available on the Spanish market is the oral dosage form of paricalcitol (recommended initial dose of 1 mcg/24 h), with a lesser hypercalcemic and hyperphosphoremic effect.

Clinical use of calcimimetics in the predialysis state is not yet recommended and is currently under investigation.

Key words: Mineral metabolism. Chronic kidney disease. Treatment.

## ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL EN LA ERC: SECUENCIA DE EVENTOS

En los últimos años, se ha puesto de manifiesto que las alteraciones del metabolismo mineral asociadas a la enfermedad renal crónica (ERC) tienen un efecto adverso sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular (CV)<sup>1,2</sup>. De hecho, estudios recientes, han demostrado que existe una conexión estrecha entre ambas alteraciones<sup>3,4</sup>.

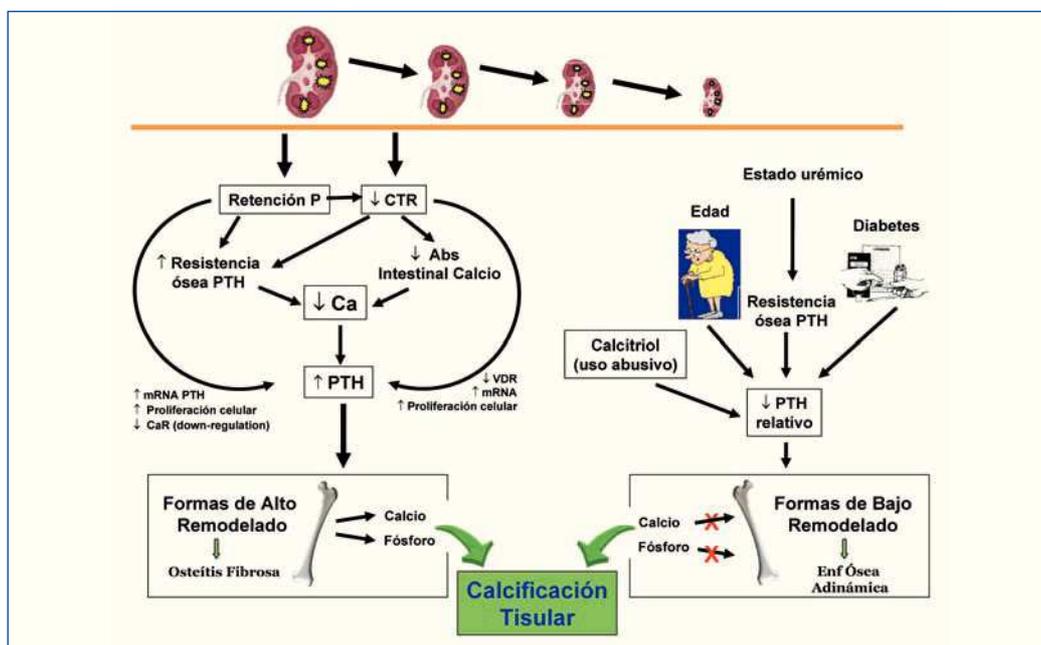


Figura 1.

Ante este nuevo enfoque, el grupo KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)<sup>5</sup> ha redefinido el clásico concepto de osteodistrofia renal lanzando la siguiente propuesta:

- **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.

- **Alteraciones del Metabolismo Óseo y Mineral asociado a la ERC:** Hace referencia a todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extraesqueléticas que ocurren como consecuencia de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC. Esta entidad clínica se denomina «chronic kidney disease-mineral and bone disorder» (CKD-MBD). 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, y 3) Calcificaciones cardiovascular o de otros tejidos blandos.

Otros procesos relacionados con la edad como el incremento de la fragilidad ósea o la enfermedad arteriosclerótica, no puede considerarse asociados directamente a la ERC, pero coexisten con ella.

- **Circunstancias condicionantes de las formas de Alto Remodelado:** En general, las formas de AR son más frecuentes en pacientes jóvenes, en la raza negra, y con mayor tiempo en diálisis<sup>6-10</sup>. Las alteraciones de los parámetros bioquímicos que condicionan el AR ocurren progresivamente y en paralelo al deterioro de filtrado glomerular<sup>11,12</sup>, tal como se describe sucintamente a continuación y en la figura 1:

1) El déficit de calcifediol ( $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) y la disminución de la síntesis de calcitriol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) ocurren precozmente, y son detectables en el estadio 3 de la ERC. La hiperfosforemia ocurre en ERC 4 y 5, pero en estadios más tempranos de enfermedad renal existe aumento de la fracción de excreción de P y aumento de PTH, que constatan una sobrecarga corporal de P.

2) La retención de P y la deficiencia de vitamina D causan hipocalcemia por descenso de la absorción intestinal de Ca, resistencia esquelética a la PTH y formación de complejos Ca-P.

3) Asimismo, el descenso de vitamina D y la retención de P producen a través de mecanismos directos incremento de la síntesis y secreción de PTH, e hiperplasia paratiroidea. El incremento de los niveles de PTH se observa especialmente con filtrados glomerulares inferiores a  $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ .

Las dianas sobre las que actúa la calcemia y la vitamina D son el receptor-sensor de  $\text{Ca}^{13}$  y el receptor citosólico de la vitamina  $\text{D}^{14}$ . Los mecanismos mediadores de los efectos del P no son del todo conocidos, pero se sabe que induce proliferación de células paratiroides y disminuye la expresión de los receptores de Ca y vitamina  $\text{D}^{14}$ .

- **Circunstancias Condicionantes de las Formas de Bajo Remodelado**

Las formas de BR se describieron más tardíamente que las de AR, de forma esporádica y en primer lugar asociadas a la in-

toxicación aluminica. Con el paso del tiempo, las formas de BR han pasado a ser la forma histológica más frecuente<sup>9,15,16</sup>. Esto es debido a que otros factores que favorecen el BR han aumentado: incremento de la edad, mayor presencia de diabetes y el uso inadecuado de calcitriol y ligantes de P que contienen calcio en el tratamiento del hiperparatiroidismo<sup>7,9,16,17</sup> (fig. 1).

A nivel bioquímico se presenta como un hiperparatiroidismo relativo, es decir, con niveles supranormales de PTH, pero insuficientes para mantener un remodelado óseo adecuado en pacientes con ERC (por debajo de  $150 \text{ pg/mL}$ )<sup>7,10</sup>. La acidosis metabólica crónica también se ha asociado a esta forma histológica ósea<sup>18</sup>.

Estudios recientes han demostrado que tanto las formas de AR como las de BR pueden favorecer las calcificaciones vasculares. En las formas de AR el hiperparatiroidismo facilita la salida de Ca y P del hueso, en tanto que el hueso adinámico puede favorecer calcificaciones arteriales posiblemente por no incorporar suficiente Ca y P al tejido óseo, que se acaba depositando en otros tejidos blandos como las arterias<sup>3</sup> (fig. 1). Estos datos sugieren que normalizar el remodelado óseo sería una herramienta útil para prevenir las calcificaciones vasculares.

- **Calcificaciones Arteriales y de Tejidos Blandos**

Las calcificaciones valvulares, arteriales y de tejidos blandos tienen mayor prevalencia en la ERC que en la población general, su aparición es más precoz, alcanzan una extensión mayor y progresan más rápidamente<sup>4,19,21</sup>. Los principales factores de riesgo son, además de los descritos en la población general; el tiempo en diálisis, el propio estado urémico y las alteraciones del metabolismo mineral.

Dentro de las calcificaciones arteriales, se describen clásicamente dos tipos: 1) Calcificaciones de la media, en arterias de mediano calibre (arteriosclerosis o Esclerosis de Mönckeberg), y 2) Calcificaciones en la íntima y placas de aterosclerosis de los grandes vasos (aterosclerosis)<sup>22</sup>. Si bien la primera es más característica de la ERC, ambas son frecuentes y aparecen asociadas.

Aunque con menos impacto sobre la supervivencia, las calcificaciones de otros tejidos blandos no son infrecuentes en la ERC. Merece una mención especial la Arteriopatía Urémica Calcificante (Calcifilaxis) por su evolución tórpida. Se caracteriza por ulceraciones necróticas de la piel, con pequeños depósitos cálcicos, que eventualmente se gangrenan<sup>23</sup>.

- **Conexión entre Enfermedad Ósea y Calcificaciones Vasculares**

Las calcificaciones vasculares siguen un proceso de desarrollo similar al de la formación del hueso. Es un proceso en gran medida activo (fig. 2). En condiciones normales las células musculares lisas vasculares (CMLV) tienen mínima expresión de proteínas calcificantes (fosfatasa alcalina, sialoproteína ósea, proteína matriz GLA). Cuando se pone en marcha el proceso de calcificación, las CMLV expresan Cbfa-1 (core-binding factor  $\alpha$ -1) y BMP2 («bone matrix protein 2») que actúan como promotores. El Cbfa es el factor de transcripción específico de gen osteoblástico, que regula la expresión de proteínas procalcificantes<sup>24,25</sup>. El siguiente paso, es la acumulación de pequeñas vesículas («matrix vesicles») y de cuerpos apoptóticos calcificados con alta concentración de Ca y P. Con la liberación de estos y por efecto de las proteínas procalcificantes comienza

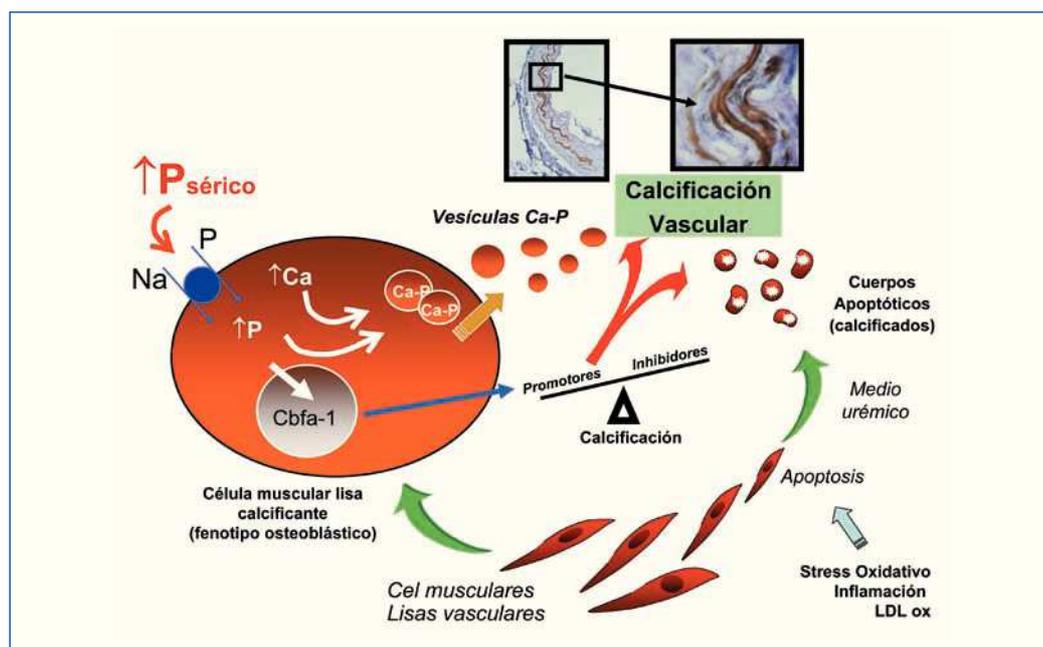


Figura 2.

la nucleación y acumulación de hidroxiapatita la misma base estructural de hueso calcificado<sup>25-28</sup>.

Se ha observado que las proteínas procalcificantes (fosfatasa alcalina, la osteonectina, la osteocalcina y el BMP2) se expresan en abundancia en la pared vascular calcificada<sup>26</sup>, mientras que se deprime la expresión de proteínas inhibitoras de la calcificación (GLA<sup>29,30</sup>, osteoprotegerina<sup>31</sup>, o fetuína<sup>32,33</sup>).

#### • Papel del Fósforo, Calcio y PTH

El incremento de P en medios de cultivo, favorece la transformación de la CMLV en células de estirpe osteogénica, produciendo matriz colágena que posteriormente se mineraliza<sup>34,35</sup>. Como mostramos en la figura 2, el aumento de P intracelular sirve de señal para inducir el Cbfa-1, resultando en un aumento de la expresión de proteínas procalcificantes<sup>35</sup>. También se ha demostrado que un aumento de la concentración del Ca ejerce un efecto directo estimulador sobre las calcificaciones<sup>36,37</sup>. Ambos, el P y Ca elevados inducen de forma independiente calcificaciones, pero conjuntamente ejercen un efecto sinérgico.

Respecto a la PTH, solo ha demostrado tener algún efecto *in vitro* acelerando o favoreciendo la calcificación de la CMLV, pero no se ha observado ninguna asociación directa o independiente a nivel clínico<sup>4</sup>.

#### • Papel de la Vitamina D

En general, los análogos de la vitamina D, y en especial el calcitriol, son eficaces para descender la PTH; pero aumentan la absorción intestinal de Ca y P, favoreciendo de este modo la calcificación vascular. El peligro de calcificación por vitamina D es mayor cuando la reciben pacientes con hiperfosfatemia que se están tratando simultáneamente con captadores de fósforo que contienen Ca. Además, algunos autores han encontrado que el calcitriol en dosis elevada estimula la calcificación vascular por acción directa sobre la pared vascular<sup>38</sup>.

Sin embargo, en estudios clínicos se ha observado que el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario con análogos de la

vitamina D mejora la supervivencia del paciente<sup>39</sup>. Asimismo, en un estudio retrospectivo, efectuado en una amplia serie de pacientes, se ha demostrado que el paricalcitol, con menos efecto sobre la absorción intestinal de Ca y P, ofrece ventajas en términos de supervivencia cuando se compara con el calcitriol<sup>40</sup>. El análisis conjunto de estos datos, sugiere que en un terreno clínico donde el Ca y el P estén bien controlados, los análogos de la vitamina D, especialmente aquellos con menos efecto hipercalcemiante e hiperfosforemiante pueden tener un efecto beneficioso sobre la morbi-mortalidad cardiovascular<sup>37</sup>.

#### 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<sup>5,41,42</sup>, especialmente las Guías K/DOQI<sup>43</sup>, de la opinión de expertos obtenida de la literatura y de la propia opinión de los autores de estas recomendaciones.

La periodicidad en la determinación de los parámetros bioquímicos va en gran medida en función de circunstancias clínicas individuales. De hecho, en etapas de titulación de dosis de ligantes intestinales del fósforo, análogos de la vitamina D o calcimiméticos, puede ser necesario medirlos con mayor frecuencia según criterio del clínico. De allí que en unas guías de actuación clínica solamente podamos efectuar unas recomendaciones generales y orientativas (fig. 3).

#### • Calcio, Fósforo

Tienen poca capacidad predictiva de la enfermedad ósea subyacente, pero su determinación periódica es decisiva para el manejo terapéutico del paciente.

En etapas de titulación de dosis de ligantes intestinales del fósforo, análogos de la vitamina D o calcimiméticos, puede ser necesario medirlos con mayor frecuencia según criterio de clínico.

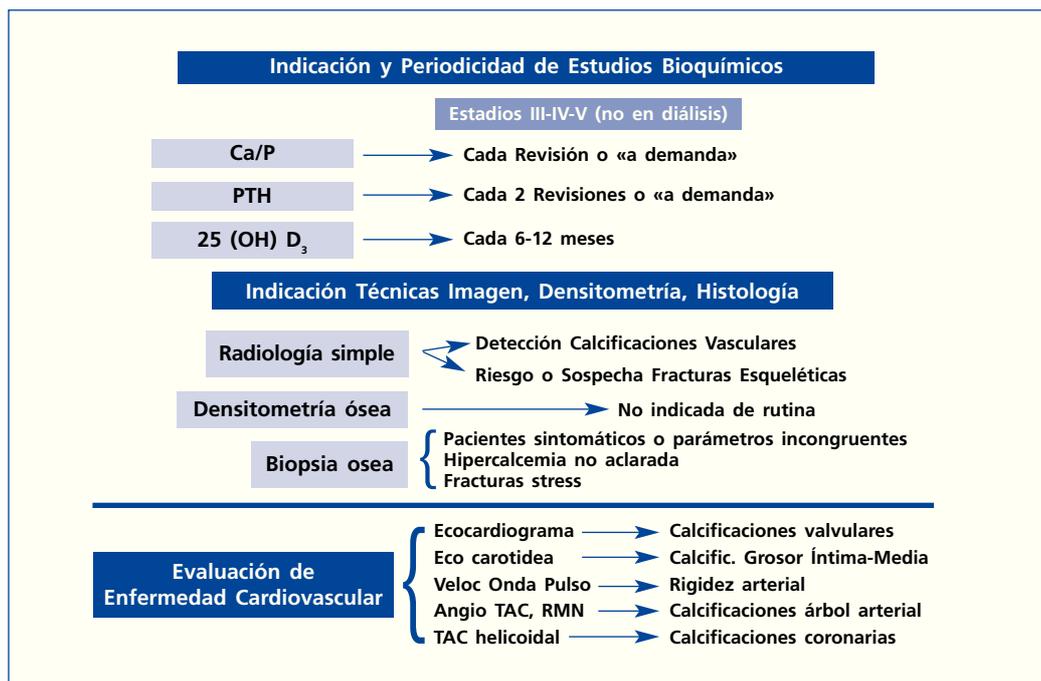


Figura 3.

Idealmente usar el Ca<sup>++</sup>, pero rutinariamente se emplea el Ca total. Recomendable ajustar para los niveles de albúmina en caso de hipoalbuminemia (por cada g/dL de descenso de albúmina, el Ca sérico total disminuye 0,9 mg/dl). La siguiente fórmula facilita el cálculo rápido del calcio total corregido: *Ca total corregido (mg/dl) = Ca total (mg/dl) + 0,8 [4-albúmina (g/dl)]<sup>44</sup>.*

• **Hormona Paratiroidea**

La PTH «intacta» es el parámetro bioquímico que mejor se correlaciona con la histología ósea<sup>10,45</sup>. Sin embargo, los estudios que han demostrado esta correlación se han realizado con el ensayo «Allegro» de Nichols Institute Diagnostics, que ya no está disponible.

Actualmente, se dispone de varios ensayos que emplean anticuerpos contra distintos fragmentos de la molécula, con importante variabilidad inter-método, y que no se han validado<sup>46</sup>. En España se emplean de forma variable métodos isotópicos (IRMAs) y métodos automatizados electroquimioluminiscentes. Asimismo existe importante variabilidad en la forma de extraer la muestra (suero, plasma) y en su tratamiento (congelación, refrigeración, etc.). El más reciente ensayo de PTH entera o completa («whole» 1-84) no está disponible actualmente.

Esta disparidad conlleva una gran variabilidad de valores de PTH entre técnicas, lo que hace muy difícil efectuar recomendaciones objetivas en las guías de actuación clínicas. Consensuar y uniformar criterios, es una asignatura pendiente. Debemos asumir que las recomendaciones que efectuemos llevan un considerable margen de error en función del método aplicado.

• **Calcifediol (25(OH)D<sub>3</sub>)**

El déficit de 25(OH)D<sub>3</sub> (falta de ingesta o exposición solar insuficiente), puede contribuir también en la ERC, al igual que en la población general, al desarrollo de hiperparatiroidismo secundario y enfermedad metabólica ósea, especialmente en estadios precoces<sup>43,47,48</sup>.

Es importante mantener niveles adecuados de 25(OH)D<sub>3</sub> (> 30 ng/ml), ya que serán el sustrato para la producción de 1-25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, además su déficit agrava el hiperparatiroidismo.

• **Otros marcadores del remodelado óseo**

Osteocalcina, la fosfatasa alcalina total y ósea, las piridolinas libres en suero, y el telopéptido C-terminal de la colágena no mejoran el poder predictivo de la PTH, por tanto su uso sistemático no está justificado<sup>5,43</sup>.

• **Aluminio**

El aluminio sérico debería medirse dos veces al año en aquellos pacientes que reciban captore de fósforo que contienen aluminio. Valores basales de aluminio sérico < 20 µg/L indican 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)<sup>5,43</sup>. 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.

• **Estudios radiológicos**

Las técnicas de imagen son, en general, de escasa ayuda diagnóstica de la enfermedad ósea subyacente, ya que los cambios bioquímicos preceden a los radiológicos. En la actualidad la evaluación radiológica 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. Otros lesiones clásicas son la acrosteólisis, craneo 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.

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 de columna lateral dorso-lumbar está indicada en pacientes sintomáticos o en riesgo para la detección de fracturas vertebrales<sup>5,43</sup>.

• **Densitometría ósea**

La absorciometría fotónica dual (DEXA) es el método estándar para determinar la densidad mineral ósea (habitualmente en cuello femoral y vértebras)<sup>5,43</sup>. Proporciona información de cambios en el contenido mineral óseo, pero no del tipo de enfermedad ósea subyacente. Es de utilidad para el seguimiento de la masa ósea postrasplante, en pacientes con fracturas o factores de riesgo de osteoporosis, o para el estudio de cambios de masa ósea en el mismo enfermo. Su valor como predictor del riesgo de fractura no está demostrado en la población en tratamiento sustitutivo renal o con enfermedad renal crónica avanzada.

Aunque la relación de la densidad mineral ósea con el riesgo de fractura en la ERC es inconsistente, algún estudio han mostrado que su medición en el radio distal es predictivo del riesgo de fractura y se correlaciona con la PTH<sup>49</sup> en pacientes en hemodiálisis.

• **Biopsia Ósea**

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<sup>5,43</sup>.

Clásicamente, la ODR se ha clasificado en 2 tipos: Alto Remodelado (AR) y Bajo Remodelado (BR)<sup>10,50-52</sup>. Las formas de AR tienen un perfil histológico definido como Osteítis Fibrosa, incluidas también las Formas Leves. La única causa de ODR-AR es el hiperparatiroidismo secundario. En el otro extremo del espectro, se identifican las formas de BR, que en función de la tasa de mineralización, se dividen en: 1) Osteomalacia: mineralización deficiente,

Remodelado (turn-over)	Mineralización	Volumen
Bajo	Normal	Bajo
Normal		Normal
Alto	Anormal	Alto

y 2) Enfermedad Ósea Adinámica (EOA): mineralización normal.

El AR y BR pueden estar asociados a masa ósea normal, aumentada (Osteosclerosis) o disminuida (Osteopenia u Osteoporosis, en función de la magnitud de pérdida de masa ósea). Estas últimas se ven fundamentalmente asociadas a la EOA. Conviene aclarar que las formas de AR y de BR representan alteraciones cualitativas de la morfología del hueso. En cambio, la osteosclerosis y la osteoporosis representan cambios cuantitativos, sin que ello implique alteraciones en la estructura íntima del hueso.

Para unificar criterios en la interpretación de las biopsias óseas, en la conferencia de consenso organizada por KDIGO, se acordó evaluar tres parámetros histológicos<sup>5</sup> en función del tipo de remodelado, la tasa de mineralización y el volumen óseo, de la siguiente forma:

En la figura 4 se representa la clasificación clásica de ODR en formas de alto y bajo remodelado superpuestas a la nueva propuesta de clasificación KDIGO.

• **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 está indicada en las siguientes situaciones: Fracturas patológicas en ausencia o ante mínimo trauma, enfermos sintomáticos en presencia de parámetros clínicos incongruentes. Un caso característico es la presencia de hipercalcemia inexplicable por enfermedad sistémica, con valores séricos de PTH no concluyentes (entre 120-450 pg/ml como rango orientativo).

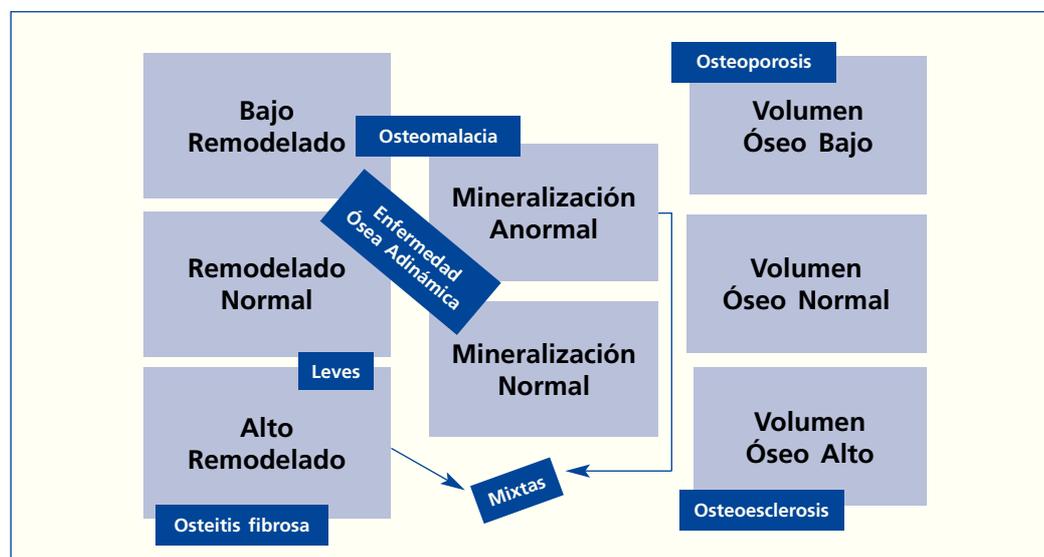


Figura 4.

• **Evaluación de las Calcificaciones Extraesqueléticas**

No hay guías de actuación clínica consensuadas para la evaluación y seguimiento de las calcificaciones extraóseas en la ERC. Las herramientas diagnósticas actuales se aplican en función de criterios clínicos individuales, de la disponibilidad de cada Hospital, de la experiencia del operador y del tipo de diseño del estudio a realizar.

– **Radiografía simple:** herramienta diagnóstica sencilla y económica para la detección de calcificaciones vasculares en el adulto<sup>53</sup>. Es la única indicada en el estudio rutinario del paciente con ERC.

– **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 (PWV):** 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 y Angiorresonancia magnética:** Estas modalidades, menos invasivas que la arteriografía, prescinden del empleo de contrastes nefrotóxicos y proporcionan imágenes de buena calidad para el estudio morfológico del árbol vascular.

– **Electron-beam computed tomography (EBCT):** técnica validada para la detección de calcificaciones coronarias.

**VALORES BIOQUÍMICOS RECOMENDADOS**

Los valores bioquímicos recomendados en las Guías de Actuación Clínica para los parámetros de estudio del metabolismo mineral se resumen en la figura 5.

Estas recomendaciones coinciden plenamente con otras guías de actuación clínica<sup>5,41,43</sup> a excepción de los niveles de

PTH. Por lo dicho previamente, la gran variabilidad en los valores de PTH en función de los ensayos aplicados nos ha llevado a ampliar el rango de PTH recomendado en los estadios III y IV de enfermedad renal crónica.

Tampoco debemos olvidar que las recomendaciones de estos valores de PTH se basan principalmente en su asociación con los parámetros de remodelado óseo. Sin embargo, no se ha establecido asociación entre niveles de PTH y lesiones cardiovasculares. Niveles relativamente más elevados o más bajos de PTH se han correlacionado con mayor riesgo cardiovascular, aunque no hay un rango definitivamente establecido.

**PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO<sup>41,43</sup>**

**Dieta<sup>43,54-56</sup>**

La dieta recomendada al paciente con ERC se apoya clásicamente en la restricción proteica y para el control del metabolismo mineral en la restricción de fósforo. Se da la circunstancia favorable de que existe un paralelismo entre la ingesta de proteínas y fósforo.

En estadios III, IV y V, se recomienda limitar la ingesta de P entre 0,8-1 g/día cuando los niveles séricos de P y PTH estén por encima del rango recomendado (fig. 6). Esto equivale aproximadamente a una dieta de 50-60 g de proteínas. Esta estrategia antiproteínúrica y al mismo tiempo restrictiva de fósforo, es también nutricionalmente segura.

Como norma práctica hay que multiplicar la ingesta de proteína en g por 12-16 para obtener la ingesta de P. Aunque en esta proporción influye sensiblemente la ingesta de lácteos. Más lácteos implica mayor proporción de P. De forma orientativa, en los lácteos la proporción es aproximada es de 20 mg P/g de proteínas, le siguen legumbres y cárnicos con 10-15 mg P/g y algo menos los pescados y mariscos. También son ricos en P las bebidas como cocoa, cerveza, colas y los conservantes artificiales.

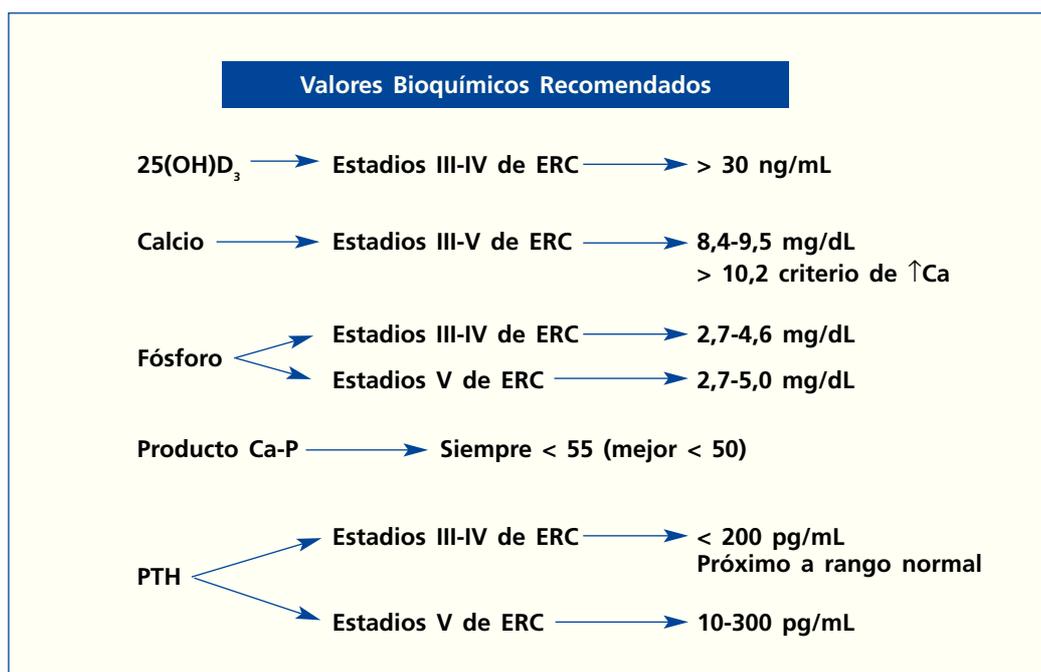


Figura 5.

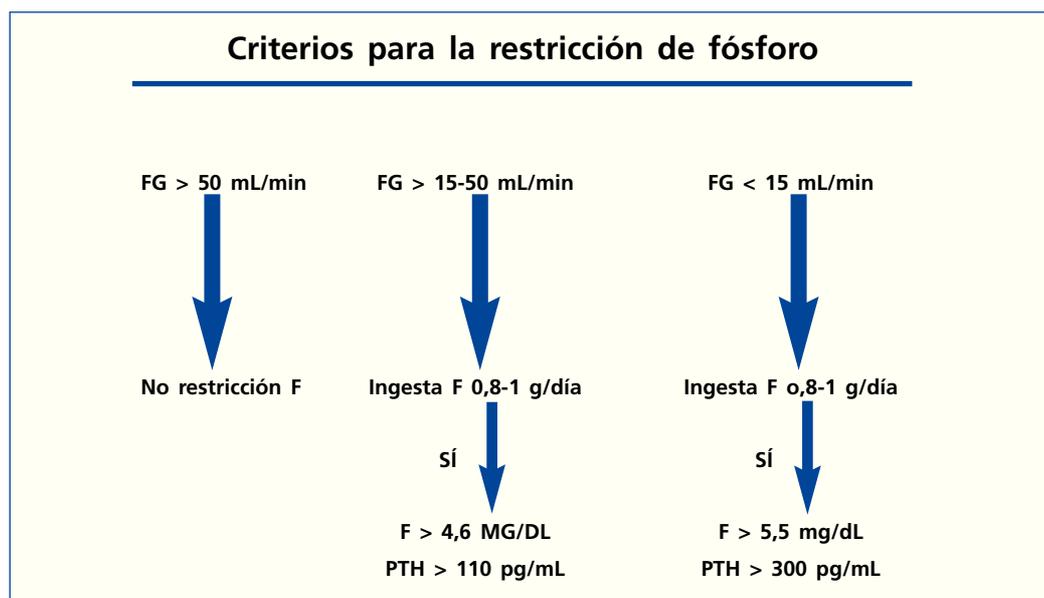


Figura 6.

Respecto al Ca, los requerimientos normales son: 1.200-1.600 mg/día. Una dieta de 40-60 g de proteínas aporta 300-700 mg de Ca. Incrementar el aporte de Ca, implica aumentar ingesta de lácteos, que a su vez son ricos en P. Por tanto, el déficit de Ca debe corregirse con suplementos orales. Idealmente la suma de todas las entradas de Ca debería ser de 1-1,5 g/día, tolerancia hasta 2 g/d (para un sujeto normal). Dado que la ingesta de Ca para la mayoría de pacientes con ERC es 300-700 mg/d, las dosis de ligantes cálcicos no deberían exceder de 1-1,5 g Ca<sup>++</sup> por día.

- ¿Qué les decimos que coman? En la figura 7 se describen unas recomendaciones dietéticas sencillas y fáciles de asimilar por el paciente. Esta restricción proteica, recomendada como medida renoprotectora, proporciona una restricción adecuada de F y al mismo tiempo previene la desnutrición.

### Medicación

Las recomendaciones farmacológicas se resumen en la figura 8.

#### • Vitamina D

Deben suministrarse suplementos en caso que los niveles séricos sean inferiores a 30 ng/mL<sup>43,47,48</sup>. En España está comercializada la Vitamina D3 (colecalfiferol) como Vitamina D3 Berenguer® 2.000UI/ml solución. También se dispone de combinaciones de calcio con colecalfiferol. La mayoría de las presentaciones tienen alrededor de 500 mg de Ca<sup>+</sup> y 400UI de colecalfiferol.

Alternativamente, se ha empleado el Calcifediol (25-hidroxicolecalfiferol), como Hidroferol 100 mcg/ml, aunque el rango de dosis es muy variable y no está establecido.

#### • Ligantes del fósforo<sup>43,57</sup>

Empleando una razonable dieta de restricción proteica, se consigue una fosfatemia normal hasta estadio III y con frecuen-

cia en estadio IV, especialmente en pacientes añosos. Si no fuera así, se puede comenzar con captore de fósforo de contenido cálcico que además pueden ofrecer un sobre aporte de calcio si la ingesta dietética es insuficiente, sin sobrepasar 1,5 g de Ca<sup>++</sup> al día. Sólo en raras ocasiones habrá que recurrir al hidróxido de aluminio (los valores séricos de aluminio deben ser inferiores a 60 ug/L) para controlar la fosforemia.

Los más empleados son el carbonato y el acetato cálcico. El acetato cálcico muestra un poder captor similar al carbonato pero con un menor sobrecarga de Ca, por lo que tendría ciertas ventajas además de su mayor efecto en distintos rangos de pH. Sin embargo, la intolerancia gástrica es más frecuente con esta presentación.

El sevelamer conlleva riesgo de acidosis y no tiene la aprobación para estos estadios.

El Carbonato de Lantano se ha comercializado recientemente en España. Aunque aún no está aprobada su indicación en la etapa prediálisis de la ERC, no se han descrito efectos adversos que prevengan su empleo.

#### • Derivados de la vitamina D<sup>43,47</sup>

Indicados cuando los niveles de PTH estén elevados. Es un prerequisite para su empleo tener los niveles séricos de Ca y P controlados. En España está disponible el 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (Calcitriol) y el 1α(OH)D<sub>3</sub> (α Calcidiol). Las dosis deben titularse hasta conseguir normalizar la PTH. Con frecuencia hay que aumentar las dosis de ligantes ya que estos derivados de la vitamina D aumentan la absorción intestinal de Ca y P. Dosis bajas no provocan hipercalcemia ni hiperfosfatemia y no empeoran la evolución de la función renal.

Dosis orientativas: Calcitriol es de 0,25 mcg cada 48 horas y la Alfa-calcidol de 0,50 mcg cada 48 horas.

En breve estará disponible en el mercado español la presentación oral del Paricalcitol (19-nor-vit D2), este activador selectivo del receptor de vitamina D (AsRVD) tiene menos efecto hipercalcemiante e hiperfosforemiante (dosis iniciales recomendadas de 1 mcg/24 hs).

### ¿Qué les decimos que coman?

---

 **Proteínas animales**    1 ración al día (± 100 g)

 **Lácteos**    1 ración

 **Pan/cereales/pastas**    1 ración

 **Tubérculos, hortalizas, frutas: libre**

**Suplementos: Calcio, Vitaminas hidrosolubles, Hierro**

*Se trata de recomendaciones generales, que deben adecuarse a las circunstancias individuales de cada paciente.*



Figura 7.

### Colecalciferol si requiere → 30.000 UI/mes

---

**Primer Objetivo:**

- ↪ Niveles de Calcio y Fósforo en rango de normalidad para cada Estadio
- ↪ Iniciar con quelantes cálcicos (carbonato o acetato). No sobrepasar 1,5 g Ca<sup>++</sup> al día
- (OH)<sub>3</sub> Al: si no responde
- Sevelamer no aprobado en etapa pre-diálisis (riesgo acidosis)
- Carbonato de Lantano aún no aprobado en la etapa pre-diálisis

**Siguiente Objetivo:**

- ↪ Niveles de PTH en rango de normalidad para cada Estadio
- ↪ Análogos de la Vitamina D, titular dosis:

Calcitriol 0,25-9,5 mcg/48 h  
 Alfalcidol 0.50-1,0 mcg/48 h  
 Paracalcitol oral 1,0-2,0 mcg/48h (aún no disponible)

Calcimiméticos: aún no aprobada la indicación en etapas pre-diálisis

Figura 8.

Aun no está indicado el uso clínico de los calcimiméticos en la etapa prediálisis, siendo esta indicación objeto de estudio actualmente.

estos casos se presenta como adenoma aislado y no como hiperplasia difusa.

### Paratiroidectomía

La paratiroidectomía se debe considerar si todas las medidas anteriormente mencionadas son ineficaces para controlar la PTH. Es excepcional la necesidad de recurrir a la paratiroidectomía en la etapa prediálisis. Cuando existe hipercalcemia sostenida y niveles elevados de PTH en estadios no avanzados de ERC, debemos pensar en la presencia asociada de una hiperparatiroidismo primario. En caso de confirmarse, el abordaje quirúrgico se limita a la adenomectomía, ya que en

### BIBLIOGRAFÍA

1. Block GA, Raggi P, Bellasi A y cols. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007.
2. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW y cols. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131-2138.
3. London GM, Marty C, Marchais SJ y cols. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1943-1951.
4. Goodman WG, London G, Amann K y cols. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 572-579.

5. Moe S, Drueke T, Cunningham J y cols. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945-1953.
6. Gupta A, Kallenbach LR, Zasuwa G, Divine GW. Race is a major determinant of secondary hyperparathyroidism in uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 330-334.
7. Hernández D, Concepcion MT, Lorenzo V y cols. Adynamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients: prevalence and evolution after maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 517-523.
8. Malberti F, Marcelli D, Conte F y cols. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1242-1248.
9. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y y cols. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure —an evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43: 436-442.
10. 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* 1995; 47: 1434-1442.
11. Felsenfeld AJ, Rodríguez M. Phosphorus, regulation of plasma calcium, and secondary hyperparathyroidism: a hypothesis to integrate a historical and modern perspective. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 878-890.
12. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Calcium, phosphorus and vitamin D disorders in uremia. *Contrib Nephrol* 2005; 149: 261-271.
13. Rodríguez M, Almadén Y, Canadillas S y cols. The Calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007.
14. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-28.
15. Malluche H, Faugere MC. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 1990; 38: 193-211.
16. Hercz G, Pei Y, Greenwood C y cols. Aplastic osteodystrophy without aluminum: the role of «suppressed» parathyroid function. *Kidney Int* 1993; 44: 860-866.
17. Lorenzo V, Martín M, Rufino M y cols. Protein intake, control of serum phosphorus, and relatively low levels of parathyroid hormone in elderly hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 37: 1260-1266.
18. Bushinsky DA. The contribution of acidosis to renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1995; 47: 1816-1832.
19. Goldsmith D, Ritz E, Covic A. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int* 2004; 66: 1315-1333.
20. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD y cols. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-1483.
21. London GM. Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S305-S309.
22. London GM, Drueke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1678-1695.
23. Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial* 2002; 15: 172-186.
24. Moe SM, Duan D, Doehle BP y cols. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int* 2003; 63: 1003-1011.
25. Moe SM, O'Neill KD, Duan D y cols. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 2002; 61: 638-647.
26. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 429-436.
27. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2959-2964.
28. Shanahan CM. Vascular calcification. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14: 361-367.
29. Shearer MJ. Role of vitamin K and Gla proteins in the pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 433-438.
30. Shanahan CM, Proudfoot D, Farzaneh-Far A, Weissberg PL. The role of Gla proteins in vascular calcification. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1998; 8: 357-375.
31. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR y cols. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260-1268.
32. Reynolds JL, Skepper JN, McNair R y cols. Multifunctional roles for serum protein fetuin-a in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Soc Neph* 2005; 16: 2920-2930.
33. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R y cols. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361: 827-833.
34. Giachelli CM. Vascular calcification: *in vitro* evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S300-S304.
35. Jono S, McKee MD, Murry CE y cols. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: E10-E17.
36. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN y cols. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2857-2867.
37. Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M, Carrillo-López N y cols. Vascular calcifications: pathogenesis, management, and impact on clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S267-S273.
38. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases *in vitro* vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation* 1998; 98: 1302-1306.
39. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA y cols. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70: 1858-1865.
40. Teng M, Wolf M, Lowrie E y cols. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446-456.
41. Jindal K, Chan CT, Deziel C y cols. Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S1-27.
42. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW y cols. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 558-565.
43. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: S1-201.
44. Portale A. Blood calcium, phosphorus, and magnesium. En: Favus, M. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, PA, Lippincott, Williams & Wilkins 1999; 115-118.
45. Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF y cols. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1993; 44: 1071-1077.
46. Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC y cols. Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney Int* 2006; 350.
47. Schomig M, Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 1. Use of vitamin D metabolites. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 18-24.
48. Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martín JL y cols. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: the importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. *Kidney Int* 2003; Supl. 44-S48.
49. Urena P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A y cols. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2325-2331.
50. Lorenzo V. Atlas de Osteodistrofia Renal. <http://www.senefro.org/modules.php?name=atlas&idsection=3&idsubsection=662>. 2006.
51. Malluche HH, Langub M, Monier-Faugere MC. The role of bone biopsy in clinical practice and research. *Kidney Int* 1999; 56: S20-S25.
52. Monier-Faugere MC, Malluche HH. Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2.248 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 Supl. 3: 111-120.
53. Adragao T, Pires A, Lucas C y cols. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1480-1488.
54. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: S1-140.
55. Rufino M, De BE, Martín M y cols. Is it possible to control hyperphosphataemia with diet, without inducing protein malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 Supl. 3: 65-67.
56. Lorenzo V, Torres A. Tratamiento Conservador de la Insuficiencia Renal Crónica. Hernando, L. 1997. *Nefrología Clínica*. Editorial Panamericana, Madrid.
57. Emmett M. A comparison of clinically useful phosphorus binders for patients with chronic kidney failure. *Kidney Int* 2004; Supl. S25-S32.