



Revisión

Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica: 2021 (SEN-MM)

José-Vicente Torregrosa^{a,*}, Jordi Bover^b, Mariano Rodríguez Portillo^c, Emilio González Parra^d, María Dolores Arenas^e, Francisco Caravaca^f, María-Luisa González Casaus^g, Alejandro Martín-Malo^h, Juan Francisco Navarro-Gonzálezⁱ, Víctor Lorenzo^j, Pablo Molina^k, Minerva Rodríguez^l y Jorge Cannata Andia^m

^a Hospital Clínic, Barcelona, España

^b Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

^c Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^d Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^e Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo, Madrid, España

^f Hospital Universitario Infanta Cristina, Badajoz, España

^g Hospital Universitario "La Paz", Madrid, España

^h Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

ⁱ Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España

^j Hospital Clínico, Tenerife, España

^k Hospital Dr. Peset, Valencia, España

^l Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^m Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de febrero de 2022

Aceptado el 26 de marzo de 2022

Palabras clave:

Guías

Recomendaciones

CKD-MBD

PTH

R E S U M E N

Al igual a como ocurrió en el año 2011, cuando la Sociedad Española de Nefrología (SEN) publicó la adaptación española a las guías universales *Kidney Disease Initiative Global Outcomes* (KDIGO) sobre alteraciones del metabolismo óseo-mineral en la enfermedad renal crónica (CKD-MBD), este documento contiene una actualización y adaptación a nuestro medio de las guías KDIGO del 2017. En este campo, al igual que en muchos otros nefrológicos, no se ha podido contestar irrefutablemente muchas cuestiones pendientes aún. Sin embargo, no hay duda acerca de la estrecha relación entre el complejo CKD-MBD/patología cardiovascular/morbimortalidad, nuevos ensayos clínicos aleatorizados en algunas áreas o la aparición de nuevos fármacos han proporcionado notables avances en este campo y crearon la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vtorre@clinic.cat (J.-V. Torregrosa).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.03.007>

0211-6995/© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Hiperparatiroidismo
Fosfato
Fósforo
Osteoporosis

necesidad de dicha actualización. Así, destacamos las discretas divergencias que ofrecemos en los objetivos ideales de las alteraciones bioquímicas del complejo CKD-MBD respecto a las sugerencias de las KDIGO (en relación, por ejemplo, con la hormona paratiroidea o fosfato), el papel de la vitamina D nativa y análogos en el control del hiperparatiroidismo secundario, así como la contribución de nuevos captadores de fosfato y calcimiméticos. Asimismo, es de destacar la adopción de importantes novedades en el diagnóstico de las alteraciones óseas del paciente renal y la necesidad de tomar actitudes más proactivas en su tratamiento. En cualquier caso, la velocidad a la que acaecen novedades actualmente, aunque menor de la que sería deseable, sí impulsan globalmente la necesidad de actualizaciones con menor demora (por ejemplo, a través de *Nefrología al día*).

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Recommendations of the Spanish Society of Nephrology for the management of mineral and bone metabolism disorders in patients with chronic kidney disease: 2021 (SEN-MM)

A B S T R A C T

As in 2011, when the Spanish Society of Nephrology (SEN) published the Spanish adaptation to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) universal Guideline on Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD), this document contains an update and an adaptation of the 2017 KDIGO guidelines to our setting. In this field, as in many other areas of nephrology, it has been impossible to irrefutably answer many questions, which remain pending. However, there is no doubt that the close relationship between the CKD-MBD/cardiovascular disease/morbidity and mortality complex and new randomised clinical trials in some areas and the development of new drugs have yielded significant advances in this field and created the need for this update. We would therefore highlight the slight divergences that we propose in the ideal objectives for biochemical abnormalities in the CKD-MBD complex compared to the KDIGO suggestions (for example, in relation to parathyroid hormone or phosphate), the role of native vitamin D and analogues in the control of secondary hyperparathyroidism and the contribution of new phosphate binders and calcimimetics. Attention should also be drawn to the adoption of important new developments in the diagnosis of bone abnormalities in patients with kidney disease and to the need to be more proactive in treating them. In any event, the current speed at which innovations are taking place, while perhaps slower than we might like, globally drives the need for more frequent updates (for example, through *Nefrología al día*).

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Keywords:

Guidelines
Recommendations
CKD-MBD
PTH
Hyperparathyroidism
Phosphate
Phosphorus
Osteoporosis

Evaluación del problema del metabolismo óseo-mineral

Definiciones

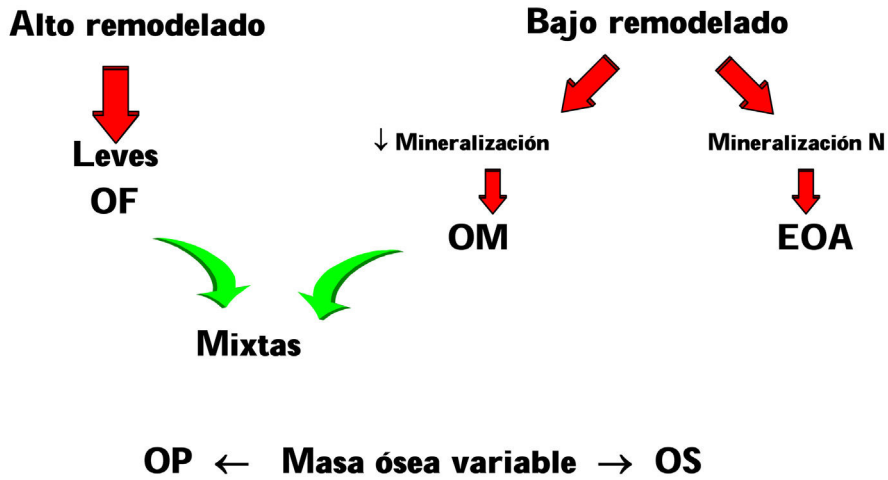
Osteodistrofia renal ha sido un término empleado tradicionalmente para referirse a las alteraciones del metabolismo óseo-mineral de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). La fundación *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) propuso nuevas definiciones y un sistema de clasificación más integrado, relegando el término tradicional de osteodistrofia renal¹⁻⁵.

- **Osteodistrofia renal (ODR):** este término queda restringido a las alteraciones de la morfología y arquitectura ósea propias

de la ERC (figs. 1 y 2). El diagnóstico de confirmación es la biopsia ósea.

- **Alteración óseo-mineral asociada a la ERC:** este término en inglés *Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder* (CKD-MBD) integra todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extraesqueléticas que ocurren como consecuencia de las perturbaciones del metabolismo mineral en la ERC como una entidad sistémica (fig. 3) y que se asocia a un aumento de mortalidad. Se manifiesta por una, o por la combinación de las siguientes manifestaciones:
 - Anormalidades del calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D.
 - Alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto.
 - Calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos blandos.

Patología ósea asociada a ERC



OF:Osteitis fibrosa. OM:Osteomalacia. EOA:Enfermedad ósea adinámica
 OP:Osteopetrosis. OS:Osteoclerosis. ERC: Enfermedad renal crónica

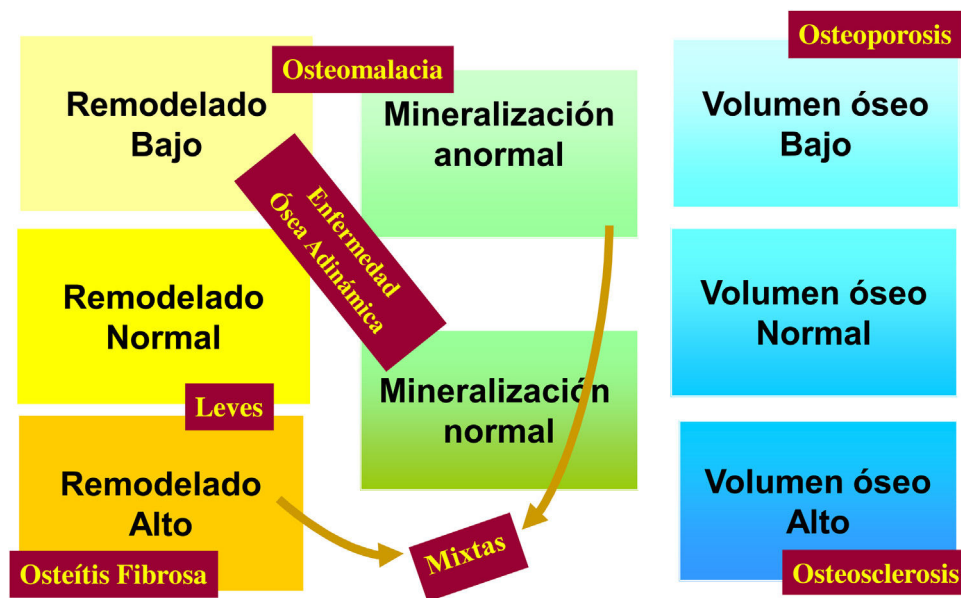
Figura 1 – Osteodistrofia renal

Fisiopatología (fig. 4)

Las diferentes alteraciones metabólicas son secundarias a la pérdida progresiva de masa y/o función renal (capacidad depurativa). El riñón es esencial en la homeostasis mineral por ser fuente de alguna de sus moléculas reguladoras (klotho, calcitriol) y al mismo tiempo órgano diana, siendo el principal regulador del balance del fosfato del organismo. Esto justifica que el deterioro progresivo de la homeostasis fosfocálcica y su

regulación endocrina se inicie en los primeros estadios de la ERC.

Es conocido que descensos moderados del aclaramiento de creatinina (inferior a 70 mL/min aproximadamente) pueden provocar un aumento de la fosfatemia tras una sobrecarga de fósforo, junto con una potencial disminución transitoria de la calcemia, que pueden objetivarse de forma puntual y precoz⁶. Sin embargo, a pesar de la retención precoz de fosfato, el incremento de sus valores séricos no se suele detectar hasta los



T= Turnover o Remodelado; M = Mineralización; V = Volumen

Figura 2 – Clasificación de osteodistrofia renal (Turnover/Mineralización/Volumen)

CHRONIC KIDNEY DISEASE— MINERAL AND BONE DISORDER

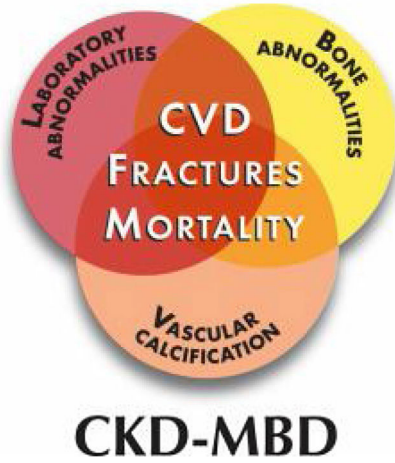


Figura 3 – Concepto CKD-MBD

estadios 4 y 5 de ERC, cuando se sobrepasan los mecanismos fosfatúricos compensadores derivados de la acción del fibroblast growth factor 23 (FGF23) y de la hormona paratiroidea (PTH) que no pueden incrementar la fracción excretada de fósforo (FEP) por encima de 50%. Por eso, la fosfatemia es un marcador poco sensible, más aún si añadimos que el fosfato circulante representa solo un 1% aproximadamente de su contenido total en el organismo. Alternativamente, el aumento precoz de FGF23 en plasma o la evaluación del esfuerzo fosfatúrico (medido como aumento de la fracción excretada de fosfato urinario o transporte máximo de fosfato por filtrado glomerular o simplemente fosfatemia dividida por filtrado) podrían ser buenos indicadores de retención de fosfato antes

del aumento de sus valores séricos. En los estadios tempranos de la enfermedad renal no se ha evaluado si para medir el esfuerzo fosfatúrico, la excreción urinaria de P relativa al filtrado es más fiable o menos que el FGF23⁷.

El FGF23 se incrementa precozmente en la ERC. Su síntesis, fundamentalmente ósea, depende de la interacción entre factores locales, que modulan el remodelado óseo y la mineralización, y factores sistémicos relacionados con la homeostasis mineral. Entre estos últimos, sus principales estímulos son la retención de fosfato, la vitamina D y la PTH. Su control sobre la homeostasis del fosfato se ejerce mediante una acción fosfatúrica para liberarse del exceso de fosfato y mediante la acción inhibitoria de la síntesis de vitamina D para impedir el aumento de fósforo procedente de intestino y hueso.

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

- Una disminución en la disponibilidad de sustrato [calcidiol (25(OH)D₃)] para la síntesis renal de calcitriol. El calcidiol sufre un proceso de filtración glomerular para penetrar en la célula tubular con la intervención de la megalina (un receptor endocítico situado en la membrana apical) e hidroxilarse (en la posición 1-alfa) a calcitriol. La reducción del filtrado glomerular limita el acceso de calcidiol a la célula tubular, situación que se ve agravada si coexiste con una deficiencia nutricional de vitamina D (muy prevalente incluso en la población general) por falta de exposición solar y/o ingesta inadecuada. En fases más avanzadas de la ERC, la disminución de megalina (que está sobreexpresada por el propio calcitriol), contribuye también a esta menor disponibilidad de calcidiol.
- La acción inhibitoria del FGF23 sobre la 1 alfa-hidroxilasa (o CYP27B1), disminuyendo la síntesis renal de calcitriol, al

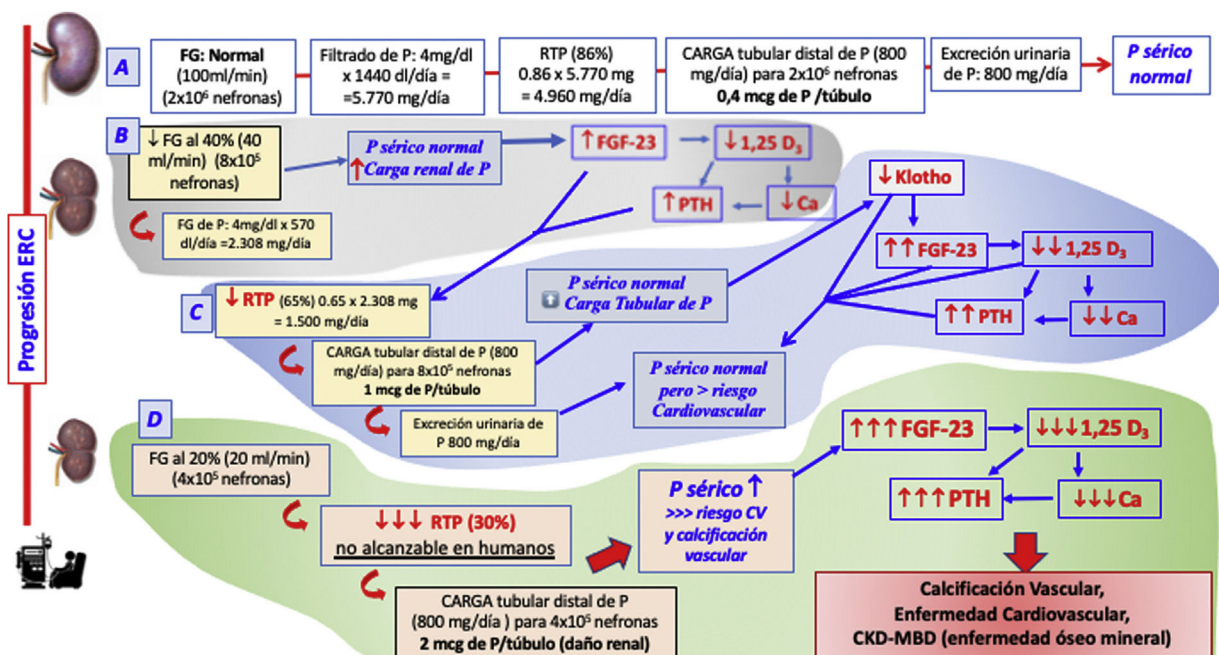


Figura 4 – Fisiopatología. Alteraciones del metabolismo mineral en ERC

mismo tiempo que promueve su catabolismo por la inducción de la 24-hidroxilasa (o CYP24A1).

- La pérdida de masa renal, que ocasiona una menor disponibilidad de 1-alfa-hidroxilasa.

Esta disminución de los niveles de calcitriol se ve en parte contrabalanceada por el efecto estimulador de la PTH sobre la síntesis de calcitriol (1 alfa-hidroxilasa).

Los valores de calcitriol circulante (generalmente no usados en clínica), que ejerce las funciones calciotrópicas a través de la activación endocrina del receptor de la vitamina D (RVD), proceden esencialmente de la síntesis renal. Su descenso contribuye a una disminución en la absorción intestinal de calcio, ya en estadios 2 y 3 de ERC. Sin embargo, también se sintetiza calcitriol en otras células del organismo donde ejerce otras funciones autocrinas y paracrinas pleiotrópicas. Estas células captan el calcidiol circulante, lo hidroxilan a calcitriol, lo utilizan y lo degradan, todo ello intracelularmente. La activación autocrina del RVD, fundamental para la propia supervivencia de la célula renal y para el sistema cardiovascular, depende de factores tisulares específicos y no está regulada hormonalmente (por la PTH y el FGF23).

Por otro lado, una disminución en los niveles circulantes de calcidiol, que también se produce en la ERC, puede comprometer esta activación auto- o paracrina. Esto se debe a: (a) una disminución en su aporte solar e ingesta por restricciones dietéticas, uremia, insuficiencia biliar y pancreática, etc.; (b) un aumento de su catabolismo inducido por el FGF23 (la 24-hidroxilasa también cataboliza al 25(OH)D₃); y (c) una mayor dificultad para acceder al interior de estas células por la infrarregulación de receptores como la megalina u otros, que están inducidos por el propio calcitriol. Además, un estudio muestra que la capacidad del hígado de producir 25(OH)D₃ está disminuida en ratas urémicas y que la paratiroidectomía mejora la capacidad del hígado de producir calcidiol⁸.

La retención de fosfato, junto al déficit de calcitriol y su correspondiente hipocalcemia (transitoria) condicionan el desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario (HPTS). El incremento de los niveles de PTH se observa especialmente con filtrados glomerulares inferiores a 60 mL/min/1,73 m². Además de estos factores, posiblemente también contribuyan moléculas producidas por el propio tejido renal enfermo, o bien la disminución, falta de afinidad o infrarregulación de receptores como la megalina u otros factores correguladores.

El klotho es una molécula que actúa como correceptor del FGFR1⁹, klotho independientemente de FGF23, tiene actividad fosfatúrica¹⁰. En la ERC, la expresión de klotho disminuye y ello puede causar disminución de excreción de P por resistencia al FGF23 y por privación de una acción independiente sobre la fosfatúria. Es posible que la propia excesiva carga tubular de P sea causa de una reducción de la expresión renal de klotho^{9,11}.

En las glándulas paratiroides existen al menos tres receptores clásicos bien conocidos a través de los que se ha demostrado se canalizan los efectos de las moléculas y hormonas que modulan tanto la síntesis y secreción de PTH como el tamaño glandular (proliferación celular, hiperplasia), y que serán de gran importancia para valorar las alternativas terapéuticas frente al HPTS y las alteraciones del complejo CKD-MBD. Recientemente se han aportado evidencias

sólidas sobre la existencia de una nueva función de uno de estos receptores¹².

Estos receptores son:

Receptor de vitamina D

- La acción de la vitamina D sobre la PTH es mediada por este receptor citosólico que se transloca al núcleo para ejercer su acción sobre los elementos de respuesta a la vitamina D del DNA (VDRE).
- Con la progresión de la ERC, el número de RVD decrece; el propio estado urémico puede disminuir la estabilidad del ARNm del RVD, produciendo un descenso en los niveles de proteína del receptor. Además, «toxinas urémicas» disminuyen el paso del complejo RVD-vitamina D al núcleo y su unión a los VDRE¹³.
- El déficit de RVD en la glándula paratiroides produce resistencia a la acción inhibitoria de la vitamina D sobre la síntesis de PTH.
- La hiperplasia de las glándulas paratiroides se acompaña de disminución en la densidad de RVD. En estados avanzados de hiperplasia («hiperplasia nodular»), la disminución de los RVD es muy marcada.

Receptor-sensor de calcio (RSCa)

- Situado en la superficie de las células paratiroides (receptor de membrana), detecta cambios mínimos en los niveles séricos de calcio y actúa a nivel postranscripcional modulando la vida media del ARNm de PTH. Cuando el nivel de calcio sérico desciende, no hay suficiente calcio unido a estos receptores y se deja de inhibir la secreción de PTH.
- Su déficit produce resistencia a la acción inhibitoria del Ca sobre la glándula paratiroides.
- El desarrollo progresivo de hiperplasia paratiroidea secundaria a la ERC está también asociado a una disminución de los RSCa en las células paratiroides.
- El P elevado estimula directamente la secreción y síntesis de PTH¹⁴⁻¹⁷. Posiblemente este efecto lo hace disminuyendo la actividad del RSCa¹⁸.
- Recientemente se ha descrito que el receptor sensor de calcio también actúa como sensor de los niveles de fósforo en la glándula paratiroides¹², hallazgo que ayuda a explicar la rápida y potente respuesta de las elevaciones de fósforo sobre la paratiroides.

Receptor 1 del factor de crecimiento fibroblástico (FGF-R1) y klotho

Se ha demostrado en la paratiroides la existencia del receptor FGF-R1 y su «correceptor», la proteína klotho, que en condiciones fisiológicas permite al FGF23 ejercer una acción inhibitoria sobre la glándula paratiroides. En experimentos en medio urémico, tanto en animales como en muestras de paratiroides hiperplásicas de pacientes, se ha evidenciado una disminución del FGF-R1 y de klotho, lo que conduce a una resistencia de las paratiroides a la acción inhibitoria del FGF23.

Efecto de moléculas y hormonas sobre los receptores:

- El descenso del calcio extracelular es detectado por el RSCa en la membrana plasmática estimulando a nivel postranscripcional la producción de PTH.

- La retención de fosfato estimula la síntesis y secreción de PTH por mecanismos directos (también postranscripcionales), pero también indirectos: disminución de calcitriol, disminución de la respuesta calcémica a la PTH (resistencia a la PTH), etc. Además, induce hiperplasia de las paratiroides que a su vez disminuye la expresión del RSCa y del RVD, que subsecuentemente también favorecen la síntesis y secreción de PTH.
- La vitamina D actúa a nivel transcripcional sobre el RVD suprimiendo la síntesis y secreción de PTH. Su déficit disminuye este efecto.
- El déficit de calcitriol provoca infrarregulación de la expresión del ARNm del RVD. Igualmente, una disminución de calcio parece infrarregular la expresión del RSCa y del RVD, mientras que el aumento de calcio parece aumentar la expresión del RVD pero no del RSCa¹⁹. También se sabe que el calcitriol es capaz de sobrerregular su propio receptor en distintos tejidos¹⁹. En relación con este efecto, también se conoce que existen diferencias entre distintos análogos de la vitamina D, y asimismo, parece que los calcimiméticos podrían aumentar la expresión del RVD en la glándula paratiroides²⁰.
- El calcitriol también puede aumentar la expresión del RSCa. Este efecto se debilita cuando existe hipocalcemia y es más marcado cuando los niveles de calcio son normales o altos, o cuando se administran calcimiméticos²⁰.

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 claramente a un aumento de la morbimortalidad de los pacientes con ERC.

Las calcificaciones valvulares y vasculares no se presentan como un proceso pasivo de deposición de calcio y fósforo. Se ha observado que el incremento de los niveles de fosfato, calcio, los mediadores inflamatorios y la uremia *per se*, entre otros, favorecen la transformación activa de las células musculares lisas en células de estirpe condroosteogénica, que producen matriz colágena que posteriormente se mineraliza (osificación cardiovascular). Múltiples inhibidores de calcificación, tanto sistémicos (por ejemplo, fetuina A) como locales (por ejemplo, *matrix gla protein*) contrabalancean el efecto acelerador de la uremia sobre la calcificación vascular. De hecho, calcio y fosfato se combinan con proteínas inhibidoras de la calcificación para formar nanopartículas calciproteicas (primarias o secundarias) que intervienen en estos procesos de calcificación vascular²¹. La acidosis metabólica puede disminuir la progresión de las calcificaciones²² y la alcalosis (por ejemplo, posdiálisis) podría favorecerla. Las calcificaciones cardiovasculares progresan de manera acelerada en pacientes con ERC.

Otros procesos relacionados con la edad (y en la ERC existe un envejecimiento acelerado multifactorial), como el incremento de la fragilidad ósea y la incidencia de fracturas (osteoporosis senil o postmenopáusica), la debilidad muscular y propensión a las caídas, o la propia enfermedad arteriosclerótica, no pueden considerarse asociadas directamente a la ERC, pero sí coexistir o agravarse con ella. Más aún, influyen

sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los efectos de la ERC sobre sus órganos diana.

Es probable que estos efectos deletéreos sean debidos a fenómenos que trascienden las alteraciones óseas. La hiperfosfatemia se ha asociado a un aumento del grosor íntima-media, rigidez y calcificación vascular, hipertrofia miocárdica y mortalidad^{23,24}, entre otras (inducción de inflamación, estrés oxidativo, disfunción endotelial), además de la progresión de la ERC^{23,24}. La PTH se ha considerado clásicamente como una toxina urémica y se ha asociado a distintos efectos sistémicos⁵. Más recientemente, ha adquirido importancia el déficit de vitamina D, que se asocia a alteraciones de la inmunorregulación, respuesta inflamatoria, regulación de la proliferación celular, secreción de insulina o la producción de renina, entre otros²⁵. Además, el calcidiol tiene una acción directa sobre el metabolismo óseo y es sustrato local para la generación de calcitriol.

Por otra parte, el aumento de FGF23 se ha relacionado con la inducción directa de hipertrofia ventricular izquierda a través del FGF-R4²⁶, así como a la alteración en la vasodilatación dependiente de endotelio y con múltiples efectos sistémicos, incluyendo inflamación y los relacionados con el manejo de calcio y sodio²⁷, entre otros, aunque este último ha sido cuestionado.

Como se ha mencionado, el aumento de FGF23 parece preceder a la elevación de fósforo y PTH en plasma, pero la alteración más precoz en la ERC podría ser la disminución de klotho, tanto como proteína transmembrana, provocando resistencia a la acción de FGF23 en los tejidos en que debería expresarse normalmente, como en su fracción libre circulante. Esta situación podría tener relación con acciones sistémicas implicadas en procesos de envejecimiento prematuro y, al menos en parte, serían independientes del FGF23²⁸.

Como consecuencia de estos efectos, el hueso, concebido como nuevo órgano endocrino (a través no solo del FGF23, sino también de otras hormonas [por ejemplo, osteocalcina] o vías de señalización como la de Wnt [por ejemplo, esclerostina/Dkk1] o la de osteoprotegerina/RANKL), y las alteraciones asociadas del metabolismo mineral han demostrado en la población con ERC (principalmente en diálisis), pero también en la población general, ser predictores independientes de mortalidad, especialmente de causa cardiovascular, sobre la base de múltiples estudios epidemiológicos, metaanálisis, análisis secundarios preespecificados en ensayos clínicos prospectivos aleatorizados y estudios *post hoc*^{24,28-36}.

Sin embargo, no existe prueba definitiva de causalidad, entre otras razones, porque todos los grandes estudios se han visto directa o indirectamente afectados por la falta de poder estadístico final de los mismos^{37,38}.

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 KDOQI, KDIGO, de la opinión de expertos obtenida de la literatura y de la propia opinión de los autores de estas recomendaciones^{1,2,4,39,40}.

Tabla 1 – Periodicidad de estudios bioquímicos

Parámetro	Estadio 3-4	Estadio 5-5D	Trasplante renal
Ca / P	Cada revisión	Cada 1-2 meses	Cada revisión
PTH	Cada 6-12 meses (depende de valores)	Cada 2-3 meses	Cada 6-12 meses (depende de valores)
Fosfatasas alcalinas	Con cada determinación de PTH	Con cada determinación de PTH	Con cada determinación de PTH
Calcidiol	Cada 6-12 meses	Cada 6-12 meses	Cada 6-12 meses
Mg	Cada 6-12 meses	Cada 6-12 meses	Cada 6-12 meses

En cuanto a la periodicidad de determinaciones bioquímicas, si bien están establecidas en la Guía de calidad de la SEN⁴¹, mostramos a continuación algunas recomendaciones más específicas.

Parámetros bioquímicos (tabla 1)

En primer lugar, recomendamos que los laboratorios informen a los clínicos del método de medición usado y reportar cualquier cambio en la metodología, muestra de origen (suero o plasma), así como la manipulación adecuada de las muestras para facilitar una correcta interpretación de los resultados bioquímicos. En la ERC es menos importante el valor aislado de un parámetro que el cambio o tendencias observadas en ese mismo parámetro; por ello es tan importante que los métodos se mantengan y si hay que cambiar debe avisarse para realizar las correcciones oportunas. Esta recomendación es especialmente relevante para la medición de PTH, calcidiol y otras hormonas, así como para la creatinina (métodos con adecuada trazabilidad) y la albúmina (con importantes diferencias entre métodos que usan el azul o el púrpura de bromocresol)⁴²⁻⁴⁴.

Calcio y fosfato

La determinación periódica de valores séricos de calcio y fosfato, junto a la PTH y fosfatasa alcalina, 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), especialmente en caso de hipoalbuminemia o hipoproteinemia.

Ca total corregido (mg/dL) = Ca total (mg/dL) + 0.8 [4-albumina (g/dL)]

Debemos tener en cuenta no obstante que la precisión del uso de calcio corregido por albúmina y calcio ionizado es solo débil, probablemente debido a las variaciones de albúmina, pH, fenómenos de hemoconcentración, y otros, presentes en pacientes en diálisis o con ERC^{45,46}. Incluso se han desarrollado fórmulas de corrección que tienen también en cuenta el fosfato plasmático además de la albúmina⁴⁷.

Es importante también recordar que la concentración extracelular de calcio no siempre se correlaciona con el balance de calcio (que puede ser positivo o negativo con calcio plasmático normal). Lo mismo ocurre con el fosfato, de modo que un fosfato plasmático normal no excluye la presencia de retención sistémica.

Por otra parte, los valores de calcio y fosfato aislados no son suficientes para el manejo de los pacientes con ERC, ya que es

muy habitual la normalidad de calcio y fosfato a expensas de la presencia de HPTS, incluso severo.

- Nos parecen razonables los intervalos de monitorización sugeridos por las KDIGO de: a) estadio 3: Ca y P cada seis a 12 meses; b) estadio 4: Ca y P cada 3-6 meses; c) estadio 5: Ca y P cada uno a tres meses; sin embargo, en estadio 5D, la determinación mensual/bimensual nos parece la más adecuada.
- Puede ser necesaria una mayor frecuencia en pacientes bajo tratamiento con calcimiméticos o con metabolitos activos de la vitamina D, sobre todo en periodo de ajuste de dosis.
- La extracción, en los pacientes en hemodiálisis, debería realizarse en el periodo corto, es decir, prediálisis a mitad de semana.
- El producto calcio-fósforo proporciona una información que puede ser de utilidad, pero solo en pacientes en diálisis y nunca de forma aislada (sin valorar separadamente los valores séricos de calcio y fósforo).

Hormona paratiroidea

Los valores séricos de PTHi (PTH intacta –rango normal 10-65 pg/mL en población general con el desaparecido kit clásico Allegro de Nichols–) medidos por inmunoradiometría o inmunoluminiscencia, es el parámetro bioquímico (junto a la fosfatasa alcalina) que mejor se correlaciona con las lesiones histológicas de HPTS, especialmente con la actividad osteoblástica. De hecho, se podría decir que la PTH refleja directamente la actividad de paratiroides y la fosfatasa alcalina la actividad ósea.

Por esta razón, los niveles de PTH (en relación con los de calcio y fosfato) son considerados un buen marcador de la enfermedad ósea subyacente (al menos el mejor disponible, e idealmente en combinación con la fosfatasa alcalina total o fosfatasa alcalina ósea específica), evitándose así la necesidad de recurrir a la biopsia ósea diagnóstica en la mayoría de las situaciones. Esta sugerencia es especialmente relevante en estas nuevas guías en las que se plantea un tratamiento activo del riesgo de fractura de los pacientes con ERC (por ejemplo, con agentes antirresortivos). Estos deberían evitarse en caso de sospecha de enfermedad ósea adinámica (ver más adelante).

- En pacientes en diálisis, niveles de PTHi > 450-500 pg/mL (o equivalente) suelen ser 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. En un trabajo,

el mejor punto de discriminación para enfermedad ósea de alto remodelado fueron niveles de PTHi > 323 pg/mL (aproximadamente 5X el límite alto de la normalidad)⁴⁸. Obviamente, los valores propuestos por las guías KDIGO 2009 y 2017 (> 9X) incrementan la especificidad a expensas de otros riesgos^{3,4}.

- En pacientes en diálisis, niveles de PTHi < 100-120 pg/mL (o equivalente) se asocian a enfermedad ósea de bajo remodelado (forma adinámica o, más raramente, osteomalacia) con un valor predictivo cercano al 90%. En un trabajo, el mejor punto de discriminación para enfermedad ósea de bajo remodelado fueron niveles < 104 pg/mL (algo menos de 2X el límite alto de la normalidad)⁴⁸. Por tanto, los niveles intermedios (2X-5X-7X para unas guías o 2X-9X para otras como las KDIGO)^{2,4,49,50} son los de menor especificidad para la patología ósea subyacente y no se correlacionan necesariamente con los niveles asociados a mayor supervivencia. También sería conveniente reflexionar sobre el hecho de que los valores de PTH deben de ser considerados de forma relativa al tratamiento que se ha realizado para obtener el control de la PTH.

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. En la antigua literatura⁵¹ se describe una asociación entre niveles elevados de PTH e hipertrofia ventricular izquierda. De este modo, en pacientes en diálisis, tanto niveles inferiores a 150 pg/mL como mayores a 300 pg/mL (aproximadamente 2X-5X el límite alto de la normalidad), según objetivos de las guías KDOQI 2003 o SEN 2011^{1,50}, se han asociado a nivel poblacional a un aumento de mortalidad. En el estudio COSMOS⁵² se estableció que el valor de PTH asociado a la mortalidad mínima en pacientes europeos se situaba en 398 pg/mL. Por otra parte, es necesario subrayar que existe un mayor consenso en que el remodelado óseo bajo (por ejemplo, PTH < 2X el límite bajo de la normalidad) también se asocia a calcificaciones vasculares, fracturas y mortalidad. De cualquier forma, la mortalidad asociada a elevada PTH será modulada por los niveles de P que en parte son causa del hiperparatiroidismo más severo.

Los niveles de PTH deben medirse cada seis a 12 meses en estadios 3-4 en función del valor basal y del grado de progresión de la ERC. Aunque no se vaya a modificar el tratamiento es conveniente conocer la velocidad de aumento de la PTH para tomar medidas en casos extremos o claras tendencias evolutivas. En estadio 5 (incluyendo 5D) cada tres a seis meses según recomiendan las KDIGO.

Puede ser necesaria una mayor frecuencia en pacientes bajo tratamiento, especialmente en etapa de titulación de dosis para analizar eficacia y efectos secundarios, así como para detectar o establecer tendencias. En este sentido, es importante resaltar que más que tratar valores individuales de calcio, fosfato o PTH, deberíamos tener en cuenta estas «tendencias» más que «datos aislados», que pueden ser puntualmente discordantes, así como su consideración conjunta y con los otros parámetros del complejo CKD-MBD (calcidiol, fosfatasa alcalina, calcificación vascular, etc.).

En la actualidad tenemos muchos problemas derivados de la ausencia de homogeneidad de los diferentes métodos de determinación de la PTHi⁴², no existiendo buenos coeficientes de correlación entre ellos, lo que dificulta la interpretación correcta de los resultados de laboratorio. La SEN elaboró un documento que pretende clarificar la interpretación de estos diferentes métodos⁵³ y fórmulas de corrección de PTHi (disponibles en aplicaciones desarrolladas en España como «Global Nephro Calculator») respecto a la referencia «equivalente» del kit clásico usado (Allegro de Nichols) y del que se obtuvo originalmente casi toda la información derivada de esta PTH. Es importante destacar que estos algoritmos iniciales de ajuste intermétodo se establecieron en pacientes con ERC5D en hemodiálisis, y por tanto, no deben ser utilizados en otras poblaciones con ERC, donde la proporción de fragmentos de PTH (que se aclaran por el riñón) es diferente. Por lo tanto, tampoco son aplicables a pacientes en diálisis peritoneal para los que se han propuesto distintos algoritmos⁵⁴.

La determinación de PTH «entera» o «bio-PTH» con métodos que cuantifican la PTH 1-84 (PTH biológicamente activa) con la interferencia de la amino-PTH (PTH 1-84 fosforilada en el aminoácido 14), así como el cálculo del cociente entre distintos fragmentos de PTH⁵⁵, no se recomiendan de momento en la práctica clínica diaria. Asimismo, el uso de mediciones de PTH no oxidada (PTHi-PTH oxidada) tampoco está justificado aún en la práctica clínica⁵⁵.

25 (OH) vitamina D (calcidiol)

Es aconsejable la medición de niveles de vitamina D (calcidiol) para prevenir y tratar la frecuente insuficiencia o deficiencia de esta prohormona. Los niveles de 25 (OH) vitamina D reflejan los depósitos de vitamina D y pueden variar con el grado de exposición (solar o alimentaria). Sin embargo, los niveles óptimos de 25 (OH) vitamina D y el nivel a partir del cual se consideran insuficientes siguen siendo controvertidos tanto para la población general como para los pacientes con ERC.

Extrapolando los resultados de los ensayos clínicos realizados en población general como guía principal, llegamos a la conclusión de que los niveles inferiores a 20 ng/mL (50 nmol/l) son probablemente subóptimos para la salud de los pacientes con ERC, recomendándose por debajo de este umbral el aporte nutricional o suplementos de vitamina D nativa (especialmente colecalciferol o ergocalciferol) como los recomendados para la población general. Probablemente los valores entre 20 y 40-50 ng/mL deberían ser el objetivo mínimo en pacientes con ERC aunque existe mucha controversia aún a este respecto^{56,57}.

Se desconoce la importancia relativa de la medición con los distintos kits disponibles en el mercado, así como el valor clínico de la medición de vitamina D libre.

Los valores séricos bajos de 25-OH-vitamina D se han asociado con una mayor mortalidad global y cardiovascular en pacientes con ERC (en diálisis o no) e incluso en la población general⁵⁸; sin embargo, no se ha descrito mejoría de la supervivencia con suplementación de vitamina D nativa⁵⁹.

Fosfatasa alcalina

La fosfatasa alcalina total es útil, junto a la PTH, como reflejo del recambio óseo en pacientes sin enfermedad hepática. La fosfatasa alcalina ósea probablemente tiene ventajas, pero

estas no necesariamente justifican el coste adicional, aunque la medición conjunta de PTHi y fosfatasa alcalina ósea es el parámetro que mejor se correlaciona con la tasa de recambio óseo en la ERC⁶⁰⁻⁶². Como se ha mencionado, es posible que debamos reevaluar el uso de la fosfatasa alcalina al planear tratamiento proactivo para la osteoporosis del paciente con ERC con el fin de evitar el uso de agentes antirresortivos en casos con elevada sospecha de enfermedad ósea adinámica (niveles de PTH y fosfatasa alcalina relativamente bajos (por ejemplo, fosfatasa alcalina ósea menor de la mediana de los límites de referencia)⁶⁰⁻⁶³. En un trabajo multicéntrico, el mejor punto de corte para discriminar enfermedad ósea de bajo recambio fueron valores fosfatasa alcalina ósea < 33,1 U/L⁴⁸.

Se considera hoy también que la fosfatasa alcalina es un marcador de riesgo de mortalidad de carácter *lineal* (no en forma de U, J o J invertida como la PTH), principalmente en pacientes en hemodiálisis⁶⁴, y se ha descrito la asociación independiente de niveles de fosfatasa alcalina total > 120 UI/L con calcificación coronaria⁶⁵, mortalidad y otros efectos deletéreos⁶⁶. La actividad elevada de fosfatasa alcalina desciende el pirofosfato sérico, importante inhibidor de la calcificación vascular, la hemodiálisis incrementa esta actividad y desciende el pirofosfato sérico incrementando el riesgo de calcificación vascular⁶⁷⁻⁶⁹. Por ello, la fosfatasa alcalina (y el relacionado pirofosfato) podrían constituir una potencial diana de tratamiento para el complejo CKD-MBD en un futuro^{66,70,71}.

1,25-(OH)₂ vitamina D (calcitriol)

No existe evidencia de que su determinación seriada sea útil para el control del paciente con ERC, aunque puede usarse con fines de investigación o en el diagnóstico diferencial de algunos casos de hipercalcemia (sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, linfomas, etc.). En presencia de niveles aumentados de PTH se desconoce cuáles serían los valores normales o aconsejables, pero en presencia de ERC avanzada, niveles «normales» indican patología.

Calciuria-fosfatúria

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. También la previamente mencionada FEP o reabsorción tubular máxima de fósforo (TmP) (FEP normal = 10-20%) pueden ser marcadores precoces de sobrecarga de fósforo.

No obstante, cuanto mayor sea la carga de fósforo en relación al filtrado glomerular, la fracción de excreción aumentará, debido en gran parte a la acción de las fosfatoninas (FGF23, FGF7, *secreted frizzled related protein 4*, etc.) y PTH, que regulan la excreción renal de fósforo mediante la modulación de la expresión de los transportadores sodio-fósforo (NaPi-IIa, NaPi-IIc, y PiT-2 tipo III) en la membrana apical de las células del túbulo proximal. Pero esta fracción de excreción tiene un límite máximo (aproximadamente 50-55% en pacientes sin tubulopatías proximales) que condiciona que, ante una determinada carga de fósforo, una reducción crítica del filtrado

glomerular no pueda hacer frente a la excreción, y de este modo se produzca un balance positivo de fósforo.

Los pacientes con ERC avanzada tratados con diuréticos parecen presentar concentraciones más elevadas de fosfato sérico, quizá interfiriendo de forma indirecta con la máxima capacidad compensatoria renal de excretar fosfato⁷². Una excreción urinaria de fósforo superior a 40 mg por cada mL/min/1,73 m² de filtrado glomerular (por ejemplo, 400 mg de excreción urinaria de fósforo en pacientes con 10 mL/min/1,73 m² u 800 mg en pacientes con 20 mL/min/1,73 m² de FG) se han mostrado como buenos determinantes de hiperfosfatemia⁷³. También se ha sugerido que para pacientes con un filtrado glomerular < 25 o 15 mL/min/1,73m², una fosfatúria < 800 mg/día o < 600 mg/día, respectivamente, serían objetivos razonables⁷. Es de destacar que la cantidad total de P ingerida no se correlaciona siempre bien con la fosfatúria diaria debido a la diferente biodisponibilidad de las diferentes fuentes de P, pudiendo mejorar la correlación con el cociente fósforo/nitrógeno ureico urinario (NUU)⁷⁴. Por último, destacamos que la proteinuria parece aumentar de modo independiente la retención de fósforo⁷⁵.

Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23)

Esta fosfatonina está adquiriendo relevancia no solo como importante mediadora de la fisiopatología del HPTS (su incremento precede al aumento de la PTH), sino también por su asociación a la supervivencia de pacientes con ERC, como marcador precoz de sobrecarga de fósforo o pronóstico del tratamiento del paciente con HPTS^{32,34,76,77}. Se están describiendo no solo nuevas fuentes o reguladores del FGF23 (producción por la célula cardíaca o regulación por Ca, hierro, sodio, entre otros), sino también acciones más allá del sistema cardiovascular (infección, inflamación, etc.)⁷⁸. Sin embargo, su medición en el ámbito clínico sigue sin estar recomendada, excepto en el diagnóstico diferencial de algunas patologías poco comunes. Existen kits de medición para la molécula intacta de FGF-23 y para el fragmento C-terminal⁷⁹. También existen métodos automatizados de medida del FGF23 aún poco extendidos.

Klotho

Aunque se trata de una molécula de extremo interés general como correceptor del FGF23 y por sus acciones independientes que se han relacionado estrechamente con envejecimiento⁹, no existe aún ningún método estandarizado ampliamente aceptado para su medición. Por el momento solo tiene interés en investigación.

Calciproteínas

Su medición como parámetro de propensión a calcificación vascular y su valor clínico son todavía motivo de discusión metodológica⁸⁰.

Otros marcadores del remodelado óseo

Ciertos marcadores del remodelado óseo como la osteocalcina, las piridolinas libres en suero, propéptidos y el telopéptido C-terminal del colágeno muestran buenas correlaciones con la histología ósea, pero no mejoran el poder predictivo de la PTH y/o la fosfatasa alcalina y, por tanto, su uso sistemático no está justificado^{60,63}. Solo la fracción ósea

Tabla 2 – Periodicidad de técnicas de imagen

Técnica	Estadio 3-4	Estadio 5-5D	Trasplante renal
Rx simple abdomen	Basal	Basal	Basal
Rx manos	Basal aconsejable	Basal aconsejable	Basal aconsejable
Rx lateral columna dorso-lumbar	Basal y cada 2-3 años	Basal y cada 2-3 años	Basal y cada 2-3 años
DMO	Basal y cada 2-3 años	Basal y cada 2-3 años	Basal y cada 2-3 años
Riesgo: 65 a Esteroides Fract .previa	1-2 años si antiresortivos	1-2 años si antiresortivos	1-2 años si antiresortivos

de la fosfatasa alcalina, P1NP (marcador de formación ósea) y la fosfatasa ácida tartrato-resistente (marcador de resorción) no se acumulan en presencia de ERC por tener aclaramiento hepático^{60,81}. El interés de su medición podría reevaluarse con la aparición de las nuevas guías para el tratamiento de la osteoporosis en la ERC⁶³.

Técnicas de imagen. Radiología ósea y vascular (tabla 2)

Lacalcificación vascular (y su relación con la patología ósea) es clínicamente relevante y los estudios radiológicos son útiles como primer escalón de estudio para detectar calcificaciones vasculares. La radiología simple de pelvis y manos permite detectar calcificaciones vasculares (índice de Adragao, no sugerido por las guías KDIGO)⁸² al igual que la radiología de columna lateral lumbar (índice de Kauppila)⁸³. Aunque no se puede distinguir radiológicamente si la calcificación afecta a la íntima vascular (secundaria a ateromatosis) o a la capa media (enfermedad de Mönckeberg o aterosclerosis), la presencia de calcificaciones en territorios de arterias elásticas (como la aorta) son más susceptibles a calcificación de la íntima⁸⁴. Por el contrario, las arterias musculares (radiales y digitales) o predominantemente musculares (ilíacas y femorales) parecen más susceptibles a calcificación de la media⁸⁴. Además de la asociación de toda calcificación con mortalidad u hospitalizaciones⁸⁵, el índice de Adragao de manos mostró no solo su importancia pronóstica, sino también su correlación única con función renal y componentes del complejo CKD-MBD⁸⁴. Se han desarrollado otros índices de calcificación aórtica torácica o abdominal⁸⁶.

Se considera que el hallazgo de calcificaciones vasculares puede condicionar las elecciones terapéuticas posteriores, dada la posibilidad de acelerar o disminuir la progresión de calcificaciones vasculares con distintos fármacos destinados al control del complejo CKD-MBD^{87,88}. De todos modos, se trata de un tema controvertido⁸⁹; sin embargo, con un alto grado de evidencia, se sugiere que los pacientes con calcificaciones vasculares o valvulares deben ser considerados en el grupo de riesgo cardiovascular más elevado^{3,4}.

Tanto las radiografías como el *ecocardiograma* pueden usarse para detectar la presencia o ausencia de calcificaciones vasculares o valvulares y constituyen alternativas razonables y económicas a la tomografía computarizada^{3,4}, aunque tienen un bajo poder predictivo negativo (si son negativas no podemos asegurar ausencia de calcificaciones).

Desde el punto de vista óseo, la resorción subperióstica en la cara radial de las falanges es el signo más precoz y específico

de osteítis fibrosa. Otras lesiones clásicas como son la acrosteólisis, cráneo en «sal y pimienta», vértebras en «jersey de rugby», apoyan el diagnóstico de osteítis fibrosa. Por otra parte, las líneas de Looser son propias de la osteomalacia. Todas ellas suelen ser manifestaciones tardías de la enfermedad ósea subyacente. La ampliación radiológica de la columna lumbar previamente mencionada (índice de Kauppila) a la columna dorsal está indicada en pacientes sintomáticos o con elevado riesgo de fractura para la detección de fracturas vertebrales (las llamadas fracturas morfométricas vertebrales, frecuentemente asintomáticas).

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 anteroposteriores y laterales). 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 ERC⁹⁰.

En la población general se define *osteoporosis* por la presencia de una DMO con un T score menor a -2,5 desviaciones estándar. Una porción significativa de fracturas se produce también en el rango de *osteopenia* (T score entre -1 y -2,5 desviaciones estándar). Es necesario recordar que los T score se deberían evaluar solo en fémur total, cuello femoral o columna lumbar (o radio ultradistal en hiperparatiroidismo –ver posteriormente–) para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) porque no son equivalentes a otros T score^{63,90}. Además, por ello, los distintos aparatos usados deben estar validados independientemente para valorar el riesgo de fractura. Este dato es importante a tener en cuenta con la aparición de las densitometrías corporales totales. En las densitometrías óseas convencionales, existen otros datos asociados como el *Trabecular Bone Score* (TBS) o la morfometría densitométrica vertebral, que pueden ayudar a precisar el riesgo de fractura^{63,90}.

Diversos trabajos recientes han demostrado de forma consistente la relación de la DMO con el riesgo de fractura también en la población con ERC. También se ha demostrado que los antiresortivos aumentan la DMO en pacientes con ERC y que sus beneficios, aún sin disponibilidad de biopsias óseas, podría

superar los riesgos del mismo^{4,63,90,91}. Por ello, guías actuales (KDIGO 2017) sugieren la práctica de DMO por DXA en pacientes con ERC 3a-5D con evidencia de CKD-MBD y/o factores de riesgo para osteoporosis (entre los que destaca la edad \geq 65 años y el antecedente de una fractura previa) para valorar el riesgo de fractura si los resultados impactaran sobre decisiones terapéuticas⁴. Asimismo, se han publicado diversos algoritmos al respecto^{61,90,92}, incluso recientemente un consenso europeo para el diagnóstico y manejo de la osteoporosis en pacientes con ERC estadios 4-5D⁶³.

El riesgo de fractura mayor osteoporótica o de cadera a los 10 años en la población general (o la posible indicación de solicitar la medición de la DMO por DXA) se puede valorar usando la *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX, <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=4>). Es posible que esta herramienta pueda usarse en pacientes con ERC^{93,94} y que pueda infraestimar el riesgo real.

No existe consenso sobre el umbral de FRAX indicador de practicar una densitometría. Podríamos considerar inicialmente un riesgo a los 10 años de fractura de cadera > 3% y/o fractura mayor osteoporótica (vertebral, antebrazo, cadera u hombro) > 7,5%⁹⁰. En caso de realizarse la densitometría, probablemente se debería recalculer el FRAX incorporando el resultado de la densitometría, de cara a proponer un tratamiento.

Actualmente se sabe que la ERC aumenta la prevalencia e incidencia de fracturas por osteoporosis, la ocurrencia a edad más temprana y que se asocia a una mayor mortalidad, incluso en ausencia de anormalidades metabólicas persistentes.

Además de la DMO medida en fémur o en la columna lumbar, la pérdida de hueso cortical (el más afectado en los pacientes con ERC con hiperparatiroidismo) se mide de un modo más preciso (pero secundario) en el *radio ultradistal*^{63,95} y se correlaciona (negativamente) con la PTH en pacientes en hemodiálisis⁹⁶. De cualquier forma, esta correlación puede ser inexistente y puede tener poco valor porque un valor puntual de PTH no refleja la historia de cambios de esta hormona, mientras que la DMO refleja de forma acumulativa los cambios de DMO que han ocurrido a lo largo de un tiempo mayor. De usarse, el radio distal podría proporcionar información adicional en los pacientes con ERC, pero evitando el brazo de la fístula A-V funcional⁹⁷.

Histología (biopsia ósea)

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

La aplicación de criterios histomorfométricos ha hecho posible uniformar las clasificaciones de la ODR. Actualmente este término, como ya se mencionó en la introducción, se aplica exclusivamente para definir las alteraciones histomorfológicas 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). Actualmente se usa la clasificación TMV para la valoración

histomorfométrica del hueso (T = turnover, M = mineralization, V = bone volume)²⁻⁴.

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 HPTS. Las formas de BR se subdividen en función de la tasa de mineralización. Si cursan con mineralización normal se denominan enfermedad ósea dinámica (EOA) y si cursan con disminución de la mineralización –con el aumento consiguiente de tejido osteoide–, osteomalacia (OM). A su vez, todas las alteraciones morfológicas pueden cursar con masa ósea variable, generalmente disminuida, por lo que la densitometría por DXA no es capaz de distinguir entre los distintos tipos de ODR⁹⁰.

La clasificación KDIGO de ODR (fig. 2) tiene en cuenta remodelado, mineralización y volumen óseo.

Indicación de biopsia ósea

Aunque ya hemos mencionado que se trata del «patrón de oro» diagnóstico, el mejor conocimiento de la enfermedad y del valor predictivo de los parámetros bioquímicos han logrado que la biopsia ósea sea de indicación excepcional, aunque actualmente se la intenta revitalizar⁹⁸.

Las recomendaciones elaboradas por la SEN, así como las KDIGO^{3,50} han mostrado ser de ayuda limitada en la toma de decisiones. La enfermedad ósea inducida por aluminio virtualmente ha desaparecido con el tratamiento del agua de diálisis, los conceptos previamente definidos como «inexplicables» o «parámetros bioquímicos no concluyentes» ayudan poco a la toma de decisión de tomar biopsia. Asimismo, la indicación de biopsia antes del uso de agentes antirresortivos es cuestionada actualmente^{4,91}.

Por lo tanto, a pesar de su indudable valor diagnóstico, la indicación de biopsia ósea debe ser individualizada en el contexto de casos clínicos donde su valor diagnóstico sea relevante para la toma de decisiones terapéuticas o pronósticas para el enfermo, así como para investigación, con el ánimo de probar y respaldar medidas terapéuticas que se puedan generalizar a otros pacientes.

A considerar:

- a) Manifestaciones clínicas: fracturas patológicas y/o dolores óseos persistentes (especialmente notorios en casos de osteomalacia), alteraciones radiológicas no explicadas por ODR o alteraciones bioquímicas discordantes con el patrón de presentación de la ODR. Todas estas circunstancias conllevan la exploración de otra enfermedad ósea de origen metabólico.

Estos pueden ser ejemplos:

- Alto remodelado: a) oxalosis: imágenes radiológicas severas de osteítis fibrosa, con PTH anodina. El diagnóstico genético antecede a la biopsia, pero puede no ser concluyente. b) enfermedad de Paget, en función de su presentación.
- Bajo remodelado: a) raquitismo/osteomalacia. b) hipofosfatemia crónica sin manifestaciones clínicas o poco evidentes, con estudio genético no concluyente.

Tabla 3 – Valores bioquímicos recomendados^a

Parámetro	Estadio 3-4	Estadio 5-5D	Trasplante renal
Ca mg/dL	8,4-9,5	<9,5 ^b Aceptable hasta 8*	<9,5 ^b Aceptable hasta 8
P mg/dL	2,5-4,5 ^c	2,5-4,5 ^c Tolerancia hasta 5	2,5-4,5 ^c
PTH pg/mL	70-110 ^d	150-(300)-450 2x-5x-7x	
Calcidiol ng/mL	20-40	20 - 40	20-40
Mg mg/dL	1,8-3	1,8-3	1,8-3

^a Valorar tendencias.

^b Evitar hipercalcemia.

^c Con medidas razonables y manteniendo nutrición adecuada.

^d No normalizar completamente con fármacos antiparatiroideos (resistencia a la PTH).

- b) Hipercalcemia persistente no iatrogénica de etiología incierta, con PTH suprimida y potencial enfermedad sistémica no etiquetada.
- c) Eventual exposición a tóxicos de potencial efecto sobre el esqueleto (aluminio, metales pesados, etc.).
- d) Diseños experimentales o de relevancia diagnóstico-terapéutica, como el estudio del potencial efecto de fármacos sobre daño óseo de origen metabólico (fármacos antirresortivos, anabolizantes óseos). Como se ha mencionado con anterioridad, es razonable realizar una biopsia ósea en pacientes con ERC 3a-5D si el conocimiento del tipo de ODR impactara sobre las decisiones terapéuticas^{4,99}.

Sin embargo, las guías actuales consideran que la ausencia de una biopsia ósea no puede ser un factor limitante para prescribir un tratamiento antirresortivo a un paciente con alto riesgo de fractura^{4,91}.

Otras técnicas de imagen

No hay guías de actuación clínica consensuadas para la evaluación y seguimiento de las calcificaciones extraóseas en la ERC.

Radiografías simples: mencionadas con anterioridad, los índices de Adragao y de Kauppila, entre otros, tienen valor pronóstico, por lo que se sugiere su práctica en todos los pacientes con ERC. Estarían particularmente indicadas en caso de poder ayudar a la toma de decisiones terapéuticas (uso de distintos captadores de fósforo o derivados de la vitamina D, calcimiméticos, etc.) y en pacientes en lista de espera de trasplante renal. Su limitación es la baja sensibilidad y el carácter subjetivo de los métodos semicuantitativos¹⁰⁰, por lo que son poco útiles para seguimiento prospectivo.

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.

- **Mamografía:** especialmente útil en mujeres, proporciona una posibilidad única de valorar calcificación de la media arterial¹⁰⁰.

- **Ecocardiograma:** útil para evaluar las calcificaciones valvulares, e igualmente la geometría y función cardiaca.
- **Ecografía carotídea:** detecta calcificaciones en placas de ateroma y permite medir el grosor íntima-media en vasos carotídeos. Permite también la localización de la calcificación en la placa de ateroma o incluso la presencia de calcificaciones que afectan solo la lámina elástica interna.
- **Velocidad de la onda del pulso carótido-femoral (VOP):** se usa para medir la rigidez (o pérdida de distensibilidad) arterial. Es un método no invasivo, inocuo para el paciente, de fácil realización y alta reproducibilidad. Existe correlación entre la VOP y el grado de calcificación vascular.
- **Índice tobillo-brazo:** la disminución del índice tobillo-brazo sugiere la presencia de enfermedad arterial periférica y frecuentemente se asocia a calcificación vascular (al igual que el aumento de la presión de pulso).
- **Técnicas de angiografía:** 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:** considerada como el «patrón de oro» para el estudio de la calcificación vascular al tratarse de una técnica ampliamente disponible con una alta sensibilidad¹⁰⁰. Es útil para la valoración de calcificaciones coronarias⁷¹, siendo posible valorar la progresión de la superficie (índice de Agatston) o el volumen calcificado (índice de Raggi)^{101,102}.
- **Electron-beam computed tomography (EBCT):** la mejor técnica validada para la detección de calcificaciones coronarias, pero de elevado coste.

Valores bioquímicos recomendados según diferentes estadios

Los valores séricos recomendados, según las KDOQI, KDIGO y revisión de la literatura, son los que se muestran en la tabla siguiente (tabla 3). No existen evidencias claras, especialmente antes de diálisis, para aconsejar unos valores bioquímicos determinados, especialmente de PTH.

Algunos autores han recomendado la normalización de los valores de PTH, otros el inicio de tratamiento al observarse un cierto grado de aumento de la PTH respecto a una determinación basal si se dispone de ella (aún dentro del

rango de la normalidad). Actualmente se considera que un aumento moderado de la PTH es necesario, como mecanismo adaptativo, para mantener una tasa de remodelado óseo normal (además de su efecto fosfatúrico y estímulo de la 1- α -hidroxilasa) ante la presencia de resistencia (hiporrespuesta) a la acción de la PTH en la ERC^{4,103,104}.

En cualquier caso, las recomendaciones sobre los parámetros bioquímicos se basan en trabajos observacionales que, en realidad, solo nos pueden hablar de asociaciones. Dada la importante y uniforme asociación con mortalidad de los niveles alterados de calcio y fósforo en pacientes con ERC sugerimos mantener los niveles de calcio y fósforo en el rango normal de laboratorio en pacientes con ERC 3a-5, siempre que las medidas para conseguirlo sean razonables.

No hay que olvidar que los objetivos terapéuticos de las alteraciones del metabolismo óseo mineral deben adecuarse a las características clínicas y objetivos terapéuticos globales de cada paciente, sin que se deba únicamente perseguir el alcanzar determinadas cifras o concentraciones plasmáticas. Como se ha comentado con anterioridad, en pacientes con ERC 3a-5D, los tratamientos deberían basarse en determinaciones seriadas de calcio, fósforo y PTH (además de calcidiol y fosfatasa alcalina) en su conjunto y valorando tendencias⁴.

Respecto al calcio, una excepción sería la presencia de hipocalcemia en pacientes tratados con calcimiméticos (estadio 5D), en los que un cierto grado de hipocalcemia no solo es tolerable, sino que incluso podría resultar beneficioso^{38,101}, motivo por el que las nuevas guías KDIGO 2017 expresan «evitar hipercalcemia», en lugar de aconsejar la normalidad del calcio en todos los pacientes⁴.

En relación con el fósforo, las guías KDIGO 2017 sugieren, de un modo un tanto ambiguo, que en los pacientes con ERC 3a-5D se deberían descender los niveles de fósforo «hacia la normalidad»⁴. Nosotros consideramos que los niveles de fósforo deberían normalizarse siempre que fuera posible con medidas razonables.

Alternativas terapéuticas

Dieta

En pacientes con ERC, donde la excreción urinaria de fósforo está gravemente comprometida, la absorción digestiva va a ser uno de los principales factores determinantes de los niveles de fósforo en sangre. Aunque los pacientes con ERC estadio 5 solo absorben aproximadamente el 60% del fósforo ingerido (frente al 80% de la población general), la capacidad de absorción aumenta con el uso de vitamina D¹⁰⁵.

Dentro de las fuentes de fósforo, se distingue el fósforo orgánico, presente en los alimentos ricos en proteínas, como la carne, los lácteos, los huevos, los cereales, las legumbres y los frutos secos. Es de especial importancia el fósforo inorgánico, incluido en los aditivos alimentarios de los alimentos procesados y refrescos, dada su elevada biodisponibilidad y absorción. Cualquier estrategia para controlar la ingesta dietética de fósforo debe contemplar no solo el contenido de fósforo en los alimentos, sino también su biodisponibilidad; esta última es muy importante debido al incremento de utilización de productos procesados y de bebidas.

Como la cantidad de fósforo en la dieta se relaciona directamente con la cantidad de proteínas en la dieta, la restricción de fósforo muchas veces se asocia a un descenso en la ingesta proteica, comprometiendo la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con ERC^{106,107}. De este modo, el cociente fósforo/creatinina o el recientemente descrito fósforo/NUU, previamente mencionado, representan un mejor método de medida que el simple contenido de fósforo de los alimentos^{74,107}. Existe una gran variabilidad en el cociente fósforo/proteína entre las distintas fuentes de proteínas. La clara de huevo y las proteínas de origen animal, excluyendo lácteos, son una fuente de proteínas con bajo cociente fósforo/creatinina. Por el contrario, la yema de huevo, las proteínas derivadas de la leche, las legumbres y la comida rápida son alimentos con alto cociente. El fosfato de origen vegetal (también orgánico y en su mayor parte asociado a fitatos) es menos absorbible en el tracto gastrointestinal humano^{4,108}, por lo que también podría contemplarse el contenido de fitato en los cálculos dietéticos de los distintos patrones alimentarios en pacientes con ERC¹⁰⁹.

A diferencia del fósforo orgánico, el inorgánico no va ligado a proteínas, alcanzando una biodisponibilidad de prácticamente el 100%, por lo que insistimos en la necesidad de evitar alimentos procesados por su alto contenido de aditivos.

En cualquier caso, la restricción en la ingesta de fósforo nunca debe hacerse a costa de una excesiva restricción de la ingesta proteica, ya que los riesgos asociados a malnutrición pueden superar los beneficios derivados de una menor carga de fósforo.

Vitamina D nativa/calcifediol

Los niveles adecuados de 25(OH)D son especialmente importantes, ya que serán el sustrato para la producción de 1-25(OH)₂D, además de que su déficit agrava el HPTS. En estadios precoces, el déficit de 25(OH)D puede ser la única causa de HPTS y, por tanto, parece aconsejable su medición, así como iniciar su suplementación siguiendo las recomendaciones de la población general¹¹⁰ para asegurar los efectos pleiotrópicos de la vitamina D más allá del control del HPTS. Es bien conocido que el RVD es ubicuo y se expresa en muchos tejidos además de los clásicos. Con la edad disminuyen los RVD de piel y de músculo, hecho que refuerza la necesidad de tener niveles óptimos de esta hormona. La repleción de vitamina D es especialmente importante en caso de implementar tratamientos para la osteoporosis en pacientes con ERC, al aumentar la eficacia de dichos fármacos y evitar efectos secundarios indeseados como la hipocalcemia (principalmente inducida por denosumab)¹¹¹.

No obstante, no existe acuerdo total en la necesidad de suplementación con vitamina D nativa (colecalfiferol/ergocalciferol) o calcidiol/calcifediol en la población general y en pacientes con ERC (especialmente avanzada)^{59,112-114}, ni en los niveles objetivo en la ERC^{56,57}. Ya hemos comentado que nuestra recomendación se basa en la posibilidad de hidroxilación extrarrenal y sus efectos pleiotrópicos auto- o paracrinos y no solo en el control del HPTS.

Calcio

En cuanto al aporte de calcio, es imprescindible un aporte suficiente para reducir la estimulación de la PTH. Sin embargo, debemos tener en cuenta que los pacientes con ERC presentan una disminución de la excreción urinaria de calcio^{115,116}, por lo que como mínimo deberíamos evitar aportes de calcio superiores a los recomendados en la población general¹¹⁰.

Captore de fósforo

- 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. El carbonato de calcio es, por otra parte, el más barato de los captore.
- En estos momentos ya tienen indicación en etapa prediálisis el carbonato de lantano y el carbonato de sevelamer (aunque la ficha técnica especifica valores de fosfato > 1,78 mmol/L [5,5 mg/dL]).
- Sevelamer, del que ya existen genéricos, 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. Varios estudios prospectivos y metaanálisis muestran que es capaz de atenuar la progresión de calcificaciones coronarias y aórticas¹¹⁷ y también reduce los niveles de lípidos y mejora el perfil inflamatorio¹¹⁸, entre otros múltiples efectos pleiotrópicos demostrados a nivel clínico y experimental^{119,120}.
- El sevelamer se presentó inicialmente como clorhidrato de sevelamer y tiene el inconveniente de tener una eficacia limitada, lo que conlleva que en muchos casos se necesite tomar un elevado número de comprimidos que pueden ser mal tolerados por los pacientes. Es posible que dosificaciones en forma de carbonato de sevelamer (polvo para suspensión oral incluso triplicando la dosis) mitiguen este problema. El polvo puede mezclarse con una pequeña cantidad de comida tibia.
- Es de destacar que un estudio y varios metaanálisis muestran una mejoría de supervivencia en los pacientes incidentes en diálisis tratados con sevelamer, en comparación con captore cálcicos¹²¹⁻¹²³, si bien otros estudio prospectivos y metaanálisis limitan la mejoría de la supervivencia a determinadas subpoblaciones (población de más de 65 años) o incluso la cuestionan^{37,124}.
- Carbonato de lantano, es un captor de fósforo potente que no contiene ni aluminio ni calcio y ofrece la posibilidad de mejorar el control del fósforo sérico sin efectos secundarios relevantes como han mostrado diferentes estudios publicados¹²⁵. Estudios observacionales y metaanálisis parecen también mostrar efectos beneficiosos sobre la atenuación de la progresión de calcificación vascular y supervivencia con carbonato de lantano en comparación con captore de fósforo cálcicos^{126,127}.
- Tras la experiencia prolongada con su uso en clínica han desaparecido en gran parte los temores iniciales sobre su posible toxicidad, constituyendo una alternativa eficaz para el tratamiento de la hiperfosfatemia. Tiene una formulación

en polvo que puede mezclarse fácilmente con la comida y podría favorecer la adherencia al tratamiento.

- La asociación de acetato de calcio con carbonato de magnesio, con indicación para pacientes en diálisis, disminuye el aporte de calcio, muestra buenos resultados y no se ha asociado a problemas derivados de la posible hipermagnesemia, habiéndose acompañado además de disminución de los niveles de PTH¹²⁸. Se han descrito también potenciales efectos anticalcificantes del magnesio, tanto en estudios experimentales como en estudios preliminares clínicos^{129,130}. Se aconseja la monitorización del magnesio sérico y del ECG en pacientes tratados con digital. Pudiera tratarse del captor de elección en pacientes con hipomagnesemia (parámetro también asociado a un aumento de mortalidad y no inhabitual en pacientes en diálisis)¹³¹. Además, el magnesio podría disminuir la toxicidad del fosfato¹³².
- Captore basados en hierro. Los captore de fosfato basados en hierro carecen de los efectos pleiotrópicos mencionados. Son relativamente bien tolerados (sobre todo debido al uso de un menor número de comprimidos, por ejemplo en comparación con el clorhidrato de sevelamer), aunque el color oscuro de las heces y la diarrea (a diferencia de otros captore) son sus efectos secundarios más frecuentes y pueden condicionar su uso en algunos pacientes. Entre los dos captore de fosfato basados en hierro (oxihidróxido sucroférico y citrato férrico) existen diferencias significativas, especialmente en relación a su potencia como captor de fósforo (superior para oxihidróxido), absorción de hierro (mayor para citrato) y número de comprimidos (menor para oxihidróxido). Por el momento, solo el oxihidróxido sucroférico está disponible en España. La unión del fosfato al complejo es fuerte y poco soluble y presenta una excelente capacidad de unión al fosfato por unidad prescrita¹³³.

El oxihidróxido sucroférico parece presentar un menor riesgo de interacciones medicamentosas, aunque como todos los captore de fosfato interfiere con la absorción de levotiroxina¹³⁴.

Hasta el momento, no hay ningún trabajo que demuestre de forma convincente cuál debe de ser el captor de primera elección, por lo que se debería tener también en cuenta de forma individual las características, limitaciones y preferencias del paciente¹³⁵. El uso de cualquier captor de fósforo (excepto los basados en aluminio) se ha asociado a una mejoría de la supervivencia en múltiples estudios en pacientes en diálisis^{136,137}, aunque no se puede descartar que este efecto sea debido a que la toma de captore de fósforo permite una dieta algo más liberal y, por tanto, se podría asociar a un mejor estado nutricional. Se considera que, dada la presencia de numerosas alternativas disponibles y la incapacidad de determinar una dosis segura, el uso prolongado de captore de fósforo con aluminio debería evitarse⁴.

Frecuentemente, la hiperfosfatemia se trata con una asociación de varios de estos captore para disminuir el coste asociado al uso de los captore sin calcio, aunque tampoco existe una clara evidencia de una mayor efectividad de su uso combinado¹³⁶. En cualquier caso, continuamos considerando razonable que en la elección del captor se tenga en cuenta el estadio de ERC, la presencia de otros componentes

del complejo CKD-MBD (por ejemplo, la calcificación vascular), terapias concomitantes (derivados de la vitamina D, calcimiméticos, interacciones medicamentosas) y el perfil de efectos secundarios⁴. Subrayamos el aumento de evidencia en las guías KDIGO 2017 que sugieren la necesidad de restringir el uso de captadores basados en calcio en adultos con ERC⁴, dada la publicación de numerosos estudios y metaanálisis que favorecen el uso de captadores sin calcio^{122,123,138}. Esta restricción es especialmente necesaria en pacientes con hipercalcemia persistente o recurrente, sospecha de EOA y/o si los niveles séricos de PTH son persistentemente bajos. Asimismo, las nuevas guías KDIGO 2017⁴ sugieren que las decisiones sobre el uso de tratamientos para disminuir el fósforo deberían basarse en aumentos persistentes o progresivos de la fosfatemia y, aunque reconocemos la presencia de una sobrecarga corporal de fósforo antes de que aparezca hiperfosfatemia, a la luz del conocimiento actual no está aún justificado el tratamiento «preventivo» (por ejemplo, basado en niveles elevados de FGF23 con fósforo plasmático normal)^{4,139-141}. No obstante, es de destacar que solo los captadores sin calcio se han asociado a descensos de FGF23.

Si no fuera suficiente se puede utilizar hidróxido de aluminio durante un corto periodo, administrándolo solo en las comidas cuyo contenido en fósforo lo justifique. La cantidad segura de captadores con aluminio se desconoce. El aluminio sérico debería medirse dos veces al año en aquellos pacientes que reciban captadores de fósforo que lo contienen. 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 consistentemente > 60 µg/L indican una sobrecarga aluminica (esto no siempre implica enfermedad ósea por aluminio)⁵⁰.

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 patológico¹⁴².

Metabolitos activos de vitamina D

Si la PTH aumenta de modo progresivo y persistente a pesar de la corrección de factores modificables (hiperfosfatemia, ingesta excesiva de fósforo, hipocalcemia, déficit de vitamina D), el tratamiento con metabolitos activos de la vitamina D o activadores selectivos del receptor de la vitamina D (AsRVD) podría estar indicado. Dosis bajas de metabolitos activos no suelen provocar hipercalcemia ni hiperfosfatemia y han mostrado, en estudios experimentales, que podrían incluso disminuir la progresión de la ERC entre muchos otros efectos pleiotrópicos¹⁴³. Una forma de determinar que la dosis de vitamina D es inapropiadamente alta puede ser determinar la calciuria y habría que ser muy cuidadosos en pacientes que toman captadores de fósforo cálcicos. La administración de vitamina D se ha asociado con un aumento de la supervivencia a pesar de aumentar los niveles de FGF23, pero no hay estudios clínicos que nos puedan indicar si medir los valores de FGF23 podrían ayudar a decidir una dosis más apropiada de vitamina D. Además, es difícil generalizar sobre las distintas funciones y diferencias entre los distintos metabolitos de la vitamina D, así como separar sus actividades endocrinas de las paracrinas o autocrinas.

En este sentido, tanto el uso de calcitriol como de α -calcidol se ha asociado, en estudios observacionales, con mejor supervivencia de pacientes con ERC no en diálisis¹⁴⁴⁻¹⁴⁶.

El paricalcitol (19-nor-vitamina D₂) posee diferentes afinidades sobre el RVD, presentando mayor afinidad a nivel de células paratiroides respecto a osteoblastos, células de pared intestinal y células musculares lisas vasculares. Por ello parece ser algo menos hipercalcemiante e hiperfosforemiante que el calcitriol, como se ha demostrado fundamentalmente en diferentes estudios experimentales¹⁴⁷. Además, en otros, paricalcitol ha mostrado ser capaz de inducir menos calcificaciones vasculares comparado con dosis equipotentes de calcitriol¹⁴⁷⁻¹⁴⁹, probablemente debido a su efecto diferencial sobre proteínas óseas morfogénicas y la vía de Wnt¹⁴⁹.

Su uso se ha asociado no solo al control del HPTS, sino también a otros efectos pleiotrópicos como la disminución de la proteinuria en orina de 24 h en pacientes diabéticos¹⁵⁰, probablemente asociado a su efecto antirrenina, aunque los resultados de estos estudios son todavía no concluyentes y podrían deberse a un efecto de clase¹⁵¹. Por otro lado, aunque todos los derivados activos de la vitamina D se asocian con mejoría de la supervivencia de los pacientes con ERC en la gran mayoría de estudios publicados (observacionales y metaanálisis tanto en estadios 3a-5 como 5D)^{152,153}, las mejores asociaciones sobre supervivencia se han observado en pacientes en diálisis tratados con paricalcitol¹⁵⁴. No todos los estudios demuestran que el aporte de vitamina D se asocia con menor progresión de la insuficiencia renal y en algún estudio se ha observado que la velocidad de descenso del filtrado glomerular en pacientes con ERC disminuyó tras la retirada de la vitamina D activa¹⁵⁵.

Es de destacar que las guías KDIGO 2017⁴, a raíz de la elevada frecuencia de episodios de hipercalcemia en los estudios PRIMO y OPERA con el uso de altas dosis de paricalcitol (1-2 µg/día) y/o captadores cálcicos en pacientes con HPTS muy leve-moderado^{156,157}, han sugerido que en adultos con ERC 3a-5 no se deberían usar de modo rutinario calcitriol o análogos de la vitamina D y reservarlos para pacientes con hiperparatiroidismo grave y progresivo⁴.

Los autores de estas recomendaciones manifiestan su desacuerdo con este último criterio, considerando que en dichos estudios se usaron dosis inapropiadamente altas de paricalcitol para valorar su posible efecto beneficioso sobre la hipertrofia ventricular izquierda y no sobre el HPTS, y que por ello no se justifica, es más, sería un error esperar a que el HPTS sea grave para prevenir su progresión. Los estudios moleculares de hiperparatiroidismo severos así lo indican^{158,159}, así como estudios clínicos recientes¹⁶⁰.

Por el contrario, los autores de estas guías consideran más apropiado sugerir que no es aconsejable la normalización completa de los niveles de PTHi en la ERC, dada la presencia de hiporrespuesta o resistencia a la acción de la PTH (como ocurre con otras hormonas –insulina, hormona del crecimiento, FGF23, vitamina D–)^{103,104} y que, como se ha mencionado con anterioridad, un discreto aumento de PTH puede tener acciones beneficiosas al aumentar la fosfatúria, la síntesis de calcitriol o normalizar la tasa de formación ósea.

Sin embargo, reconocemos que, especialmente en ERC estadios 3a-5, no se sabe aún cuál es el nivel óptimo de

PTHi^{1,4,50} lo que no justifica tener que esperar a un HPTS «grave» para iniciar tratamiento.

Calcimiméticos: cinacalcet y etelcalcetida

Cinacalcet es un calcimimético oral que se une al RSCa de la glándula paratiroidea y lo modifica alostéricamente, de manera que lo hace más sensible a las acciones del calcio extracelular. *Etelcalcetida* es un pequeño péptido sintético, administrado por vía endovenosa al final de la sesión de diálisis que activa el RSCa incluso en ausencia de calcio; sin embargo, la señalización es mayor en presencia de calcio, por lo que su acción alostérica parece ser también la principal¹⁶¹.

Los calcimiméticos reducen de forma significativa los valores séricos de PTH y, como consecuencia, los de calcemia y eventualmente también de fosfatemia y FGF-23¹⁶²⁻¹⁶⁶. A nivel experimental y clínico se han descrito también distintos efectos pleiotrópicos, entre los que destaca su efecto atenuante sobre la progresión de la calcificación vascular y valvular^{101,167,168}. Además, en diversos estudios clínicos el uso de cinacalcet se ha asociado a una disminución significativa de paratiroidectomías, fracturas, hospitalizaciones de causa vascular y mejoría nominalmente significativa de la supervivencia, al menos en algún subgrupo (≥ 65 años) de pacientes en diálisis^{38,169-172}. Asimismo, se ha descrito una posible reducción del tamaño y vascularización de las glándulas paratiroides¹⁷³.

Entre los efectos secundarios del cinacalcet destacan la intolerancia gastrointestinal, que en algunos casos ha obligado a suspender el fármaco, y la potencial aparición de hipocalcemia sintomática^{38,172}, por lo que se debe ser prudente en pacientes con factores de riesgo a presentar un intervalo QT alargado o pacientes con epilepsia¹⁷². La intolerancia gastrointestinal mejora con la administración *después* de la comida principal y, en algunos casos, de la cena o en dosis divididas. El etelcalcetida endovenoso no mostró diferencias significativas respecto a cinacalcet¹⁷⁴, pero la experiencia clínica parece demostrar que pacientes intolerantes a cinacalcet pueden tolerar etelcalcetida e incluso permitir la detección de pacientes no adherentes al cinacalcet oral¹⁷⁵.

Por otra parte, cinacalcet se metaboliza a través del citocromo P450, por lo que la inhibición de esta enzima puede resultar en aumento de sus niveles (ketaconazol, itraconazol, cimetidina, claritromicina, ritonavir, zumo de pomelo), mientras que su activación (por barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, dexametasona, rifampicina) resultaría en una disminución de los mismos. Debe valorarse también el ajuste de dosis de fármacos metabolizados por CYP2D6 de margen terapéutico estrecho y que requieran ajuste individual de dosis (flecainida, quinidina, antidepresivos tricíclicos, vinblastina, tioridazina, propafenona, metoprolol, etc). La etelcalcetida no presenta estos problemas.

En los pacientes que reciben calcimiméticos se deben realizar controles más frecuentes de calcemia al inicio del tratamiento.

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 *secundario* severo (PTH > 800-1.000 pg/mL –sin hipocalcemia–) en diálisis sin respuesta al tratamiento médico combinado (asociación de calcimiméticos, captadores del fósforo y derivados de la vitamina D) durante más de seis meses.

- Hiperparatiroidismo *terciario* resistente a calcimiméticos o tratamiento combinado
- Hiperfosfatemia severa refractaria.
- Hiperparatiroidismo *primario* (hipercalcemia no iatrogénica con PTH no suprimida) en pacientes con ERC (especialmente jóvenes con criterios quirúrgicos). En estos casos existe la posibilidad de cirugía mínimamente invasiva si la gammagrafía con sestamibi, la ecografía paratiroidea o el PET-scan son positivas.
- Paciente con calcifilaxis y PTHi superior a 500 pg/mL que no responden rápidamente al tratamiento con calcimiméticos.
- Complicaciones asociadas al HPTS 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 ectópicas¹⁷⁶. La asociación de gammagrafía-MIBI y/o SPECT-TAC y/o ecografía cervical muestran una gran sensibilidad y especificidad. El uso de PET-scan con diferentes trazadores (11C-metionina, 18F-fluorocolina) se considera una modalidad de imagen de segunda línea adecuada para permitir paratiroidectomía mínimamente invasiva.

Existe 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 suele presentar menor índice de recidivas poscirugía, aunque depende en gran parte de la experiencia del equipo quirúrgico de cada centro.

Se desaconseja dejar como tejido residual (en caso de paratiroidectomía subtotal o para uso como autotrasplante) una glándula hipercaptante en la gammagrafía.

Se debe recordar, no obstante, que la paratiroidectomía no está exenta de complicaciones¹⁷⁷, con un aumento de mortalidad precoz y aumento de las tasas de hospitalización durante el primer año, aunque con buenos resultados a largo plazo en estudios observacionales¹⁷⁸. Se debe monitorizar adecuadamente la aparición de síndrome de hueso hambriento (> 25% de los pacientes), con un *nadir* entre la semana 1 y 3 postoperatorias. Los factores de riesgo son la edad < 45 años, calcio postoperatorio < 8,4 mg/dL o niveles de fosfatasa alcalina > 120 U/L, entre otros^{178,179}. Su tratamiento requiere dosis elevadas de calcio oral y endovenoso, calcitriol y calcio en el baño elevado temporalmente (una de sus pocas indicaciones)^{178,179}. Se ha sugerido que el uso de bisfosfonatos previo a la paratiroidectomía podría minimizar la severidad del síndrome de hueso hambriento^{179,180}.

Fármacos antirresortivos/osteofrmadores

Bisfosfonatos

En los diferentes estudios realizados en población general se han incluido pacientes con deterioro de función renal, habiéndose observado, en análisis *post hoc*, mejoría de la DMO y disminución del riesgo de fracturas, independientemente de la función renal^{4,181}. De este modo, se han descrito estos beneficios con el tratamiento con *alendronato*, *risendronato*, *denosumab* (y también con el modulador selectivo de receptores estrogénicos, *raloxifeno*) en pacientes (mujeres con osteoporosis) con ERC estadio 1-4 (con creatinina aparentemente normal o < 1,6 mg/dL), sin diagnóstico previo conocido de ERC, pero típicamente con valores normales de calcio, fósforo, PTH y fosfatasa alcalina^{4,181}.

Asimismo, en los pocos estudios publicados de pacientes en diálisis también se ha observado mejoría de la DMO, sobre todo cuando los pacientes presentaban PTH elevada¹⁸². No obstante, se debe tener en cuenta que, según ficha técnica, los bisfosfonatos no están recomendados por falta de experiencia para aclaramientos de creatinina < 35-30 mL/min, aunque se han usado con éxito en pacientes afectados de calcifilaxis¹⁸². Por otro lado, y en contra de lo que se podría esperar, no está claramente demostrado que los bisfosfonatos sean causa de enfermedad ósea adinámica^{4,63}.

Si bien se han descrito muy pocos efectos negativos sobre el riñón con la administración *endovenosa*, es importante alargar el tiempo de infusión, disminuir dosis a la mitad y limitar el tiempo de exposición (por ejemplo, dos años) para evitar efectos secundarios. Se han descrito casos de necrosis tubular, nefritis intersticial y glomerulosclerosis focal con síndrome nefrótico. La administración *oral* no parece alterar la función renal.

Mención especial merece la osteonecrosis de mandíbula que se ha relacionado en los últimos años con el tratamiento con agentes antirresortivos, si bien su incidencia es muy baja. Esta lesión se define como la presencia de una o varias lesiones ulceradas con exposición ósea en el maxilar superior y/o la mandíbula de más de ocho semanas de evolución. Es excepcional que se presente con los bisfosfonatos orales. Los factores de riesgo incluyen la administración de bisfosfonatos endovenosos durante largo periodo de tiempo, neoplasias, quimioterapia, radioterapia, altas dosis de esteroides, abuso de alcohol y/o tabaco, y sobre todo, factores locales como patología periodontal, extracción dental y cirugía máxilo-facial, motivo por el que se recomienda buena higiene bucal y suspensión transitoria de estos fármacos ante la eventualidad de precisar dichos tratamientos, previa valoración del riesgo/beneficio (suspensión solo si el riesgo de fractura es relativamente bajo). También se ha descrito la fractura atípica (diafisaria) femoral. Es posible que los beneficios de disminuir un elevado riesgo de fractura y mortalidad asociada justifiquen el bajo riesgo de estas complicaciones muy poco frecuentes.

Denosumab

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con una gran afinidad y especificidad frente al receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL) que se administra por vía subcutánea cada seis meses. Al inhibir la proliferación y

la actividad de los osteoclastos, el denosumab disminuye la resorción ósea y consecuentemente aumenta la DMO y reduce el riesgo de fracturas¹⁸³. No se elimina por el riñón, lo cual puede ser una ventaja en el paciente con ERC puesto que no existe una restricción directa en pacientes con disminución del filtrado glomerular, ya que no necesita corrección de dosis. Sin embargo, puede ocasionar hipocalcemia severa, especialmente en pacientes con ERC, empeoramiento transitorio del HPTS y se han descrito rebotes de pérdida ósea tras su suspensión¹⁸⁴.

Aunque no existen pruebas concluyentes, ambos agentes antirresortivos (bisfosfonatos, denosumab) podrían exacerbar una enfermedad ósea adinámica, o simplemente no ser efectivos. Por otra parte, es probable que se deba considerar con los bisfosfonatos la posibilidad de «vacaciones terapéuticas» que no estarían indicadas con denosumab, dado que un análisis *post hoc* reciente ha mostrado que los beneficios de denosumab se pierden rápidamente y se incrementa el riesgo de fracturas¹⁸⁵. Estaría indicado el uso de «terapias secuenciales» con estos agentes. Cada vez existe más experiencia sobre su uso prolongado en pacientes con persistencia de alto riesgo de fractura o con osteoporosis inducida por corticoides¹⁸⁶⁻¹⁸⁸.

En cuanto al riesgo de osteonecrosis de mandíbula y fractura atípica femoral, podrían aplicarse los mismos principios mencionados con los bisfosfonatos.

Teriparatida

La teriparatida es un fragmento de la PTH humana constituido por los 34 primeros aminoácidos a contar desde el extremo N-terminal. El péptido interactúa con el receptor tipo 1 de la PTH, que se localiza principalmente en los osteoblastos y en las células de los túbulos renales. La terapia *intermitente* con teriparatida incrementa el número de osteoblastos y la consiguiente formación de hueso (efecto anabólico), mediado por la disminución de la apoptosis osteoblástica y el aumento de la activación de los osteoblastos y de los preosteoblastos. Podría tener indicación en la EOA, pero su uso está limitado a dos años por el riesgo de osteosarcoma¹⁸⁹.

Tratamiento por estadios

Estadios 1-2

Tanto las guías KDOQI como las KDIGO no recomiendan ningún tratamiento en estadios 1-2 de la ERC. Sin embargo, si queremos ser coherentes con los datos obtenidos de varios estudios, podríamos poner en marcha estrategias no de tratamiento, pero sí de prevención.

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 de fósforo 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 ha hablado de dieta.

La dieta podría comenzarse con una ingesta de 0,8 g de proteínas/peso corporal ideal/día (nueva recomendación de la OMS para la población general); esto condicionaría dos beneficios, por un lado, una disminución del aporte de fósforo y un menor estímulo para la PTH y FGF23, y por otro, una disminución de los efectos perjudiciales de la hiperfiltración glomerular¹⁹⁰⁻¹⁹². Hay que tener también en cuenta que, en general, el grado de evidencia presentado en distintas guías de ERC es variable^{4,107}.

25(OH)D₃ (calcidiol)

Se sugiere la medición de los niveles de calcidiol en pacientes con ERC a partir del estadio 3 o en pacientes que, por el motivo que fuere, se diagnostican de HPTS. La deficiencia o insuficiencia de vitamina D se debería reponer siguiendo las estrategias recomendadas en la población general¹¹⁰. Se considera que nivel aconsejado debería ser > 20 ng/mL para cubrir las necesidades diarias del 97,5% de la población o de 30 ng/mL para evitar aumento de los niveles de PTHi^{110,193}.

Las dosis precisas no están bien definidas. Los ensayos clínicos en población general han usado dosis de 300 a 800 UI/día, considerándose actualmente un máximo de 4.000 UI/día¹¹⁰.

En España no disponemos de farmacopea para vitamina D₂ (ergocalciferol), excepto en preparados multivitamínicos. Por otra parte, disponemos de vitamina D₃ (colecalfiferol) en forma de gotas (en frascos de 10 mL = 20.000 UI/frasco = 2.000 U/mL = 30 gotas; 1 gota = 67 UI) o incluso en viales monodosis de 25.000 UI (para administrar habitualmente de modo mensual -830 UI/día- o quincenal). Aunque se debe individualizar su dosificación, en general dosis de colecalfiferol inferiores a 600-800 UI/día (por ejemplo, 9-12 gotas) suelen resultar ineficaces. Existen también varios preparados que contienen 200-800 UI de vitamina D₃ + diversas cantidades de calcio. 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 o capsulas de 0,266 mg = 266 µg = 16.000 UI de 25-(OH) vitamina D generalmente mensual y excepcionalmente

y con mayor control quincenal, durante periodos cortos, existiendo también una presentación en gotas, en frascos de 10 y 20 mL, donde una gota = 240 UI). Se debe prestar atención en pacientes obesos al tratarse de una vitamina liposoluble.

La potencia de calcifediol (µg a µg) parece ser unas cinco veces superior a la del colecalfiferol¹⁹⁴ y su vida media es más prolongada. La administración de calcifediol con periodicidad mensual (excepcionalmente quincenal), con los controles mencionados de los niveles de calcidiol, creatinina, calcio y fósforo, es una alternativa cómoda para adecuar los aportes nutricionales en los pacientes con ERC u osteoporosis¹⁹⁵. Para pacientes con ERC estadios 3-4 con HPS y déficit de vitamina D se ha comercializado ya en algunos países una formulación con liberación extendida/prolongada de calcifediol¹⁹⁶.

Calcio

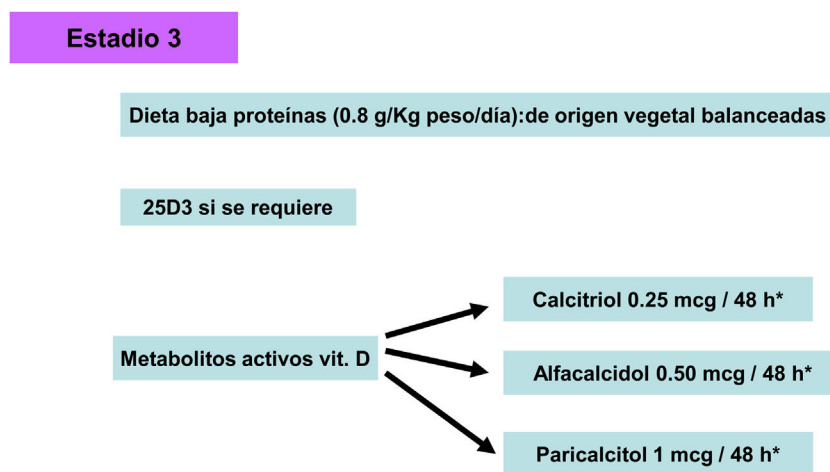
Una cantidad entre 15-20 mg/kg/día en la dieta sería suficiente para asegurar la cobertura de necesidades de dicho elemento. La cantidad recomendada diaria en la población general varía según edad y sexo entre 1.000 y 1.300 mg/día¹¹⁰. No es conocido si estas cantidades debieran limitarse en pacientes con calcificaciones vasculares.

Agentes antirresortivos

Hoy en día existen muy pocos datos en pacientes con ERC, lo cual podríamos considerar paradójico, especialmente si consideramos que este tipo de pacientes presentan un mayor riesgo de fracturas que la población general. Sin embargo, en pacientes con ERC estadios 1-2 y con osteoporosis y/o alto riesgo de fractura, según los criterios de la OMS, se recomienda actualmente el mismo manejo que en la población general⁴.

Estadio 3 (fig. 5)

Durante este periodo se suele observar ascenso de los valores de PTH que comienzan a dibujar un incremento exponencial. Las recomendaciones cambian respecto las anteriores etapas y no existe uniformidad de opinión entre las distintas guías^{4,107}.



* Suelen ser frecuentes y aceptables las dosificaciones 2-3 veces/semana

Figura 5 – Alternativas terapéuticas (estadio 3)

Estadio 4-5

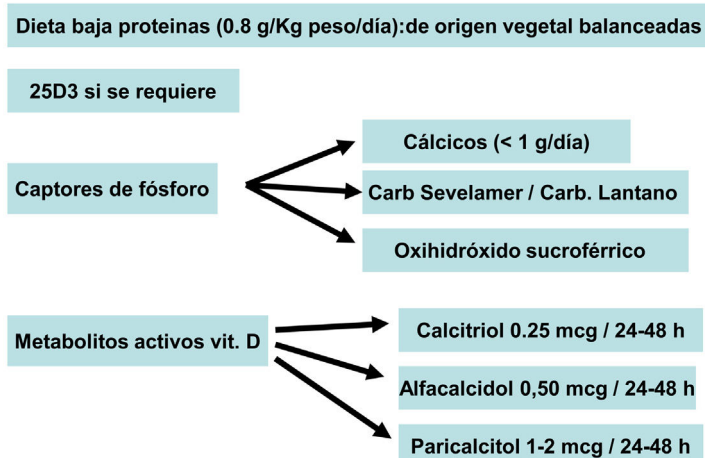


Figura 6 – Alternativas terapéuticas (estadios 4-5)

Dieta

La restricción proteica buscará evitar el aporte de fósforo y la hiperfiltración, pero con monitorización adecuada para evitar malnutrición. El paciente tolerará fácilmente el cambio si ya se había adecuado a la dieta desde los estadios anteriores.

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

25(OH)D₃ (calcidiol)

Los valores de 25(OH)D₃ se seguirán vigilando para asegurarse de que sean normales con colecalciferol o calcifediol en sus distintas formas si se precisa¹¹⁰.

Captadores de fósforo

Con este grado de función renal y la intervención dietética no es difícil mantener una fosfatemia normal al menos hasta estadios 3b avanzados. Si no fuera así, se puede comenzar con captadores de fósforo con las comidas, aunque especialmente los captadores cálcicos se deberían usar con prudencia en pacientes con calcificaciones vasculares.

Metabolitos activos de la vitamina D

La dosis sugerida inicial de calcitriol en caso de aumento progresivo y significativo de los niveles de PTHi es de 0,25 µg dos a tres veces por semana o cada 48 h, y la de α-calcidol de 0,25 µg cada 24-48 h¹⁹⁷. Estas dosis deben ajustarse con controles bioquímicos periódicos sin intentar normalizar los niveles de PTH por los motivos adaptativos explicados con anterioridad. Quizás sea recomendable darlo por la noche porque va seguido de ocho horas de ayuno y así tiene menos efecto sobre la absorción intestinal de calcio.

La dosis sugerida de paricalcitol en este estadio es de 1 mcg doa a tres veces por semana o cada 48 horas según los niveles de PTHi. Esta dosis debería ajustarse con controles

bioquímicos periódicos. La conversión a paricalcitol suele seguir una relación 1 mcg de paricalcitol ≈ 0,25 mcg de calcitriol ≈ 0,50 α-calcidol.

Agentes antirresortivos

En pacientes con ERC 3a-3b con PTH en el rango normal y osteoporosis y/o alto riesgo de fractura, según criterios de la OMS, se sugiere tratamiento como en la población general^{4,198}. Hay que sopesar con cuidado la indicación de bisfosfonatos o denosumab en casos con sospecha de EOA. En pacientes con ERC 3a en adelante (3a-5D) con anomalías bioquímicas del complejo CKD-MBD y DMO disminuida y/o fracturas por fragilidad, se sugiere que las opciones de tratamiento tengan en cuenta la magnitud y reversibilidad de las anomalías bioquímicas y la progresión de la ERC, considerando la posibilidad (no mandatoria) de una biopsia ósea^{4,91,198}.

ESTADIO 4 (fig. 6)

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

Dieta

La restricción proteica será discretamente más importante (máximo 0,8 g/kg de peso/día) pero solo si puede asegurarse una adecuada nutrición.

25(OH)D₃ (calcidiol)

Los valores de 25(OH)D₃ se seguirán vigilando para asegurarse de que sean normales con colecalciferol o calcifediol en sus distintas formas si se requiere.

Captadores de fósforo

Con este grado de función renal, comienza a ser algo difícil mantener una fosfatemia normal a pesar de la dieta. En caso de aumento progresivo y persistente del fósforo por encima de los niveles normales se deberían incrementar las medidas de

restricción de fosfato y/o utilizar una mayor dosis de captadores con las comidas, que, si son con contenido cálcico, no deberían sobrepasar en ningún caso los 1.000 mg/día. Debemos recordar de todos modos que las guías KDIGO 2017⁴ sugieren restringir las dosis de captadores basados en calcio en *adultos* desde el estadio de ERC 3a, habiendo aumentado el grado de evidencia respecto a las guías anteriores, a pesar de las limitaciones en las fichas técnicas para carbonato de lantano y carbonato de sevelámer. Curiosamente, y aceptado en ficha técnica, se podría utilizar hidróxido de aluminio (si estuviera disponible) durante un periodo corto, administrándolo solo en las comidas cuyo contenido en fósforo lo justifique. Existe experiencia con el uso de oxihidróxido sucroférico antes de iniciar la diálisis.

Metabolitos activos y análogos de la vitamina D

En este estadio, según los niveles de PTH, la dosis inicial recomendada de calcitriol es de 0,25-0,50 mcg cada 24-48 horas. Estas dosis deberían ajustarse con controles bioquímicos periódicos. El menor efecto sobre la absorción de calcio y fósforo del paricalcitol, así como su potencial menor efecto sobre las calcificaciones cardiovasculares, puede hacer recomendable su uso en este estadio, especialmente intentando evitar las dosis elevadas de calcitriol o α -calcidiol.

La dosis inicial sugerida de paricalcitol en este estadio es de 1 mcg cada 24-48 horas. Esta dosis debería ajustarse con controles bioquímicos periódicos.

Agentes antirresortivos

Como se ha mencionado con anterioridad, en pacientes con ERC 3a en adelante (3a-5D) con anomalías bioquímicas del complejo CKD-MBD y DMO disminuida y/o fracturas por fragilidad, se sugiere que las opciones de tratamiento tengan en cuenta la magnitud y reversibilidad de las anomalías bioquímicas y la progresión de la ERC, considerando la posibilidad (no mandatoria) de una biopsia ósea. De plantearse tratamiento con agentes antirresortivos por la existencia de un elevado riesgo de fractura en pacientes con aclaramientos de creatinina < 30 mL/min y con control adecuado de las alteraciones bioquímicas propias de la ERC, debería plantearse la posibilidad de tratar con fármacos que no poseen eliminación renal, como denosumab, siguiendo las advertencias mencionadas con anterioridad^{111,199}. El uso de bisfosfonatos no está estrictamente contraindicado, pero no están recomendados por falta de experiencia.

ESTADIO 5 (fig. 6)

En esta fase, el control del HPTS 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.

Dieta

La restricción proteica deberá mantenerse, cuidando no comprometer una adecuada nutrición.

25(OH)D₃ (calcidiol)

Los valores de calcidiol se seguirán vigilando, para continuar asegurándonos de que sean al menos superiores a 20 ng/mL con colecalciferol o calcifediol.

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 habitualmente más elevadas, aconsejándose una mayor restricción de captadores con calcio.

Metabolitos activos 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. La dosis inicial sugerida de paricalcitol en este estadio, a modo de orientación, es de 1 μ g cada 24 horas si la PTHi es inferior a 500 pg/mL e incluso de 1-2 μ g cada 24 horas si la PTHi es superior a 500 pg/mL, también modificable en función de calcemia y fosfatemia.

ESTADIO 5D (DIÁLISIS) (fig. 7)

Control del fosfato

El incremento de los niveles séricos de fosfato 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 HPTS, y otro, reducir el riesgo cardiovascular y la alta tasa de morbi-mortalidad de estos pacientes. La asociación independiente entre hiperfosfatemia y mortalidad ha sido demostrada con el análisis retrospectivo de varias amplias bases de datos. Más recientemente, el estudio COSMOS ha mostrado una reducción significativa del riesgo de mortalidad asociada a los descensos de fósforo sérico⁵². Por tanto, mantener el fósforo dentro de la normalidad (por ejemplo: < 4,5 mg/dL), con medidas razonables, se ha convertido en un objetivo prioritario. Este estudio en pacientes en diálisis muestra que la menor mortalidad se observa con 4,4 mg/dL (intervalo 3,6-5,2) y, en un análisis del «Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study» (DOPPS), la supervivencia de los pacientes mejoraba cuanto menor era el número de valores que no excedieran 4,5 mg/dL durante un período de seis meses²⁰⁰. Asimismo, el área bajo la curva de fósforo de los pacientes (con medidas seriadas, tal y como recomiendan las KDIGO) fue también un mejor predictor de muerte cardiovascular que el nivel de fósforo sérico más reciente²⁰⁰. Por otra parte, los fenotipos asociados a niveles de fósforo mayores de 5 mg/dL (alto fósforo) se asociaron a una mayor tasa de mortalidad y hospitalización, independientemente de los fenotipos de calcio y PTH (alto, normal o bajo)²⁰¹.

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.
- d) En la mayoría de los casos, se requiere una combinación de estas tres alternativas terapéuticas.

Dieta

En hemodiálisis, los requerimientos proteico-energéticos deben ser superiores a los recomendados para la población general, dada la condición catabólica de la técnica y la propia enfermedad. Lógicamente, también son superiores a las recomendadas en el enfermo con ERC aún no en diálisis.

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 y balanceadas en cuanto a los principios inmediatos (hidratos de carbono, grasas y proteínas). Un metaanálisis reciente demuestra que la dieta (y, entre otros, 20-30 minutos/mes de terapia por un dietista) puede reducir los niveles de fósforo sin comprometer la nutrición, pero la calidad de la evidencia es baja y probablemente la terapia será ineficaz si no se mantiene²⁰².

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 podría ser la necesidad de mayores dosis de captadores intestinales del fósforo.

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. Sin embargo, no hay evidencia clara de que exista un efecto independiente del tiempo de diálisis sobre el control del fósforo, exceptuando pacientes con una elevada función renal residual. En términos generales, un incremento del tiempo y/o 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 aleatorizados que confirmen de forma definitiva que un incremento del tiempo de diálisis tenga un efecto sobre el control de la hiperfosfatemia. Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados describen un efecto beneficioso del aumento de la duración de la sesión de hemodiálisis y/o hemodiálisis nocturna intermitente sobre la eliminación de fósforo²⁰³.

- 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 actualmente existe una tendencia a aumentar la frecuencia (en horas totales) de la hemodiálisis con esquemas de 2,5-3,0 horas cinco a seis veces por semana^{204,205}. Como se ha mencionado, el incremento de ambos parámetros, tiempo y frecuencia, puede ser un procedimiento eficaz para el tratamiento de la hiperfosfatemia refractaria. Con la diálisis larga nocturna *diaria* (cinco a seis sesiones de 6-10 horas de duración) existe una marcada disminución de los niveles de fósforo, con una reducción de las dosis de captadores del fósforo (o incluso la necesidad de añadir fosfato al baño de diálisis), aun a pesar de haberse objetivado que los pacientes incrementan la ingesta diaria de fósforo²⁰⁵.

- Técnicas con alto transporte convectivo. Su empleo puede ser considerado como una alternativa terapéutica de la hiperfosfatemia. Las membranas de alto flujo tienen una mayor capacidad de eliminación de fósforo que las de bajo flujo. No obstante, actualmente tampoco hay una evidencia clara de las ventajas potenciales de las nuevas membranas ni de la hemodiafiltración a este respecto.

Captadores de fósforo

Como ya se ha mencionado, la mayoría de los pacientes en hemodiálisis presentan un balance positivo de fósforo, por lo que van a requerir un tratamiento adicional con captadores intestinales de fósforo para evitar la hiperfosfatemia. Las limitaciones potenciales de los captadores cálcicos (asociados o no a magnesio) e hidróxido de aluminio son las mismas que en estadios anteriores, habiéndose sugerido la restricción de los captadores con calcio en adultos y recomendado evitar el uso de captadores con aluminio (además de evitar la contaminación del líquido de diálisis con aluminio)⁴. Existe una amplia experiencia tanto con sevelámer como con carbonato de lantano y menor con oxihidróxido sucroférico, aunque con resultados esperanzadores con este último por el bajo número de comprimidos necesarios para controlar el fósforo sérico. Un nuevo ensayo clínico reciente muestra cómo un control estricto (vs. 5,0-6,0 mg/dL) de fósforo plasmático con carbonato de lantano u oxihidróxido sucroférico podría retrasar la progresión de la calcificación coronaria en estos pacientes²⁰⁶, mientras que en otro ensayo cuyo objetivo era mantener el fósforo plasmático entre 3,5-6,0 mg/dL no se apreciaron diferencias en eventos cardiovasculares entre carbonato de lantano y calcio²⁰⁷.

Control del calcio

Actualmente, como recomendación general sobre los niveles de calcio, se considera que el objetivo es evitar la hipercalcemia (habitualmente > 9,5 mg/dL). Un estudio europeo en pacientes en diálisis⁵² mostró que la menor mortalidad se encontraba con niveles de calcio entre 7,9-9,5 mg/dL.

De manera especial, 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 relacionado con aumentos de mortalidad en pacientes en diálisis o con la presencia de calcificaciones vasculares. Como se ha mencionado con anterioridad, un cierto grado de hipocalcemia (asintomática) inducida por calcimiméticos actualmente se considera tolerable y podría ser incluso beneficiosa, no debiéndose instaurar en este caso maniobras para su normalización. Además, con el calcio más bajo el FGF23 desciende, siempre que el P esté controlado²⁰⁸.

Dieta

El incremento proporcional de calcio con el aumento 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 ya contiene entre 550 y 950 mg de calcio.

La ingesta total de calcio elemento al día no debe exceder los 1.000 mg, incluyendo tanto el calcio de la dieta como el incluido en los captadores del fósforo o resinas de intercambio iónico.

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 un balance negativo de calcio y tendencia al incremento de la PTH. Además, con 1,25 mM podría existir 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 y debiera reservarse solo para la hipocalcemia sintomática grave o el síndrome de hueso hambriento post-paratiroidectomía.

Siguiendo las KDIGO 2017⁴, insistimos en que hay que evitar la hipercalemia y no parece aconsejable el aumento persistente del calcio en el líquido de diálisis como respuesta a la hipocalcemia inducida por calcimiméticos. Además, no podemos olvidar la importancia del control del P en presencia de hipocalcemia. Por otro lado, en pacientes con PTH baja, el líquido de diálisis con Ca de 1,25 mmol/L (incluso de 1 mmol/L) puede estar indicado para estimular la secreción de PTH y evitar la EOA, aunque las concentraciones bajas de calcio en el baño pueden predisponer a arritmias e inestabilidad hemodinámica.

Si es posible, se debe individualizar el contenido de calcio en el líquido de diálisis según las características de cada paciente y la evolución de su PTH²⁰⁹.

Teniendo en cuenta todos los factores mencionados, la concentración recomendable que, en líneas generales, mejor se adapta a las necesidades en situación de normocalcemia y PTH controlada es la de 1,5 mmol/L (3 mEq/L; 6 mg/dL), una prueba de la falta de consenso es que las guías KDIGO⁴ no han llegado a la misma conclusión y sugieren el uso de líquido en el baño entre 1,25 y 1,50 mmol/L (2,5-3 mEq/L). Se desconoce aún cuál es el balance de calcio según el líquido de diálisis en pacientes con hipocalcemia secundaria al uso de calcimiméticos. Todas estas consideraciones son aplicables a la diálisis peritoneal, donde es muy habitual y frecuentemente erróneo el uso de líquidos con contenido de calcio elevado en pacientes

que ya tienen per se una mayor probabilidad de padecer una EOA y mayor tiempo de exposición al mismo^{210,211}.

Control de la PTH

Se sugiere adoptar como objetivo inicial de PTHi valores séricos entre 150-300 pg/mL (aproximadamente 2X-5X) corregida para el kit usado. Cifras fuera de este rango de PTH se han asociado con un incremento de la morbi-mortalidad en los pacientes en hemodiálisis²¹²⁻²¹⁴, aconsejando evitar especialmente valores por debajo de 100-120 y por encima de 500-600 pg/mL como ya se mencionaba en las guías anteriores. Estos últimos valores coinciden aproximadamente con los valores considerados como «*extremos de riesgo*» expresados en las guías KDIGO (evitar valores < 2X y > 9X en relación con los límites superiores de la normalidad del kit usado para la medición de PTHi)^{3,4}. Como se ha comentado con anterioridad, el reciente estudio COSMOS establece como punto de mayor supervivencia a nivel poblacional una PTH de 398 pg/mL⁵². Por ello mencionamos un objetivo terapéutico inicial de PTH entre 2X-5X-7X el límite superior de la normalidad para el kit empleado.

El grupo de trabajo considera que establecer como único margen de control de calidad adecuado unos valores < 2X y > 9X de los límites superiores de la normalidad del kit usado como sugieren las KDIGO es posiblemente inapropiado, puesto que llevaría indefectiblemente a que un número significativo de pacientes estarían fuera de estos rangos debido a la distribución gaussiana de las poblaciones. Estableciendo un objetivo terapéutico más estrecho como el sugerido («apuntar» inicialmente a 2X-5X), aseguraría que un mayor número de pacientes se encontrarían en el margen de seguridad lejos de los extremos de riesgo. Aceptar márgenes tan amplios²⁰⁸ puede también suponer no solo impactos negativos sobre la calidad ósea, sino también favorecer la progresión de la hiperplasia paratiroidea, disminuir la eficacia de las estrategias terapéuticas²⁰⁹ y dificultar además el control de la calcemia y fosfatemia²¹⁵. Algo similar ocurre con el incremento de PTH antes del inicio de diálisis, pues este valor predice el descontrol del HPTS a los 12 meses de diálisis a pesar del uso de más fármacos antiparatiroideos¹⁶⁰. El margen sugerido por las KDIGO se basa en estudios epidemiológicos que asocian estos valores extremos de PTHi con una mayor especificidad para el diagnóstico de enfermedad ósea de AR o BR, u otros que asocian dichos valores a mayor mortalidad²¹⁴.

Para mantener este rango de PTH es prioritario tener bien controlados los niveles de calcio, fósforo y probablemente calcidiol séricos, idealmente desde la etapa prediálisis²⁰⁸. Si una vez logrado este objetivo persisten valores significativamente elevados o progresivamente crecientes de PTH (valorar tendencias crecientes aún dentro del rango entre 2X-9X) se sugiere el uso de metabolitos activos de la vitamina D, calcimiméticos o la combinación de ambos para disminuir la PTH. Debemos tener en cuenta que los fenotipos con PTH baja están asociados a un aumento de mortalidad independientemente de los fenotipos de calcio y fósforo (bajos, normales o altos)²⁰¹. Sin embargo, es posible que esta asociación no sea debida al descenso farmacológico de PTH, sino a la enfermedad de base u otros factores asociados como edad, diabetes, malnutrición, estado inflamatorio, etc.^{63,216}

Aunque el estudio EVOLVE no resultó significativo en su objetivo primario³⁸, la mayoría de miembros de las KDIGO 2017

y de la SEN fueron reticentes a excluir beneficios potenciales de cinacalcet en pacientes con ERC 5D, basándose en una serie de resultados nominalmente significativos en análisis secundarios pre-especificados y estudios *post hoc*^{166,170,171,217,218}. Sin embargo, no se considera que haya aún evidencia suficiente como para priorizar ningún agente anti-paratiroideo²¹⁹ y que todos son aceptables como primera línea de tratamiento en pacientes en diálisis⁴.

También, aquí se considera razonable basar la terapia inicial en los niveles de calcio y fósforo²¹⁶, así como otros aspectos de la CKD-MBD (por ejemplo, calcificación vascular), y que la dosis de captadores del fósforo se ajuste para que los tratamientos para controlar la PTH no comprometan los niveles de calcio y fósforo.

25(OH)D₃ (calcidiol)

Existen sugerencias que indican que en esta etapa también es necesario mantener niveles adecuados de calcidiol^{220,221}. Ello podría ser útil para el control del HPTS, pero especialmente para otros efectos pleiotrópicos, auto- o paracrinos, de la vitamina D.

Metabolitos activos de la vitamina D

El tratamiento con metabolitos activos (calcitriol o α -calcidiol, paricalcitol) permite reducir los niveles de PTH, pero con frecuencia pueden conducir a una elevación del fósforo, calcio y producto calcio x fósforo y requieren un cuidadoso control. Todos los metabolitos activos se han asociado en estudios retrospectivos con aumentos de supervivencia de los pacientes en diálisis a pesar de aumentar los niveles de FGF-23. Una posible explicación es la demostración experimental de que el tratamiento con calcitriol, por ejemplo, atenúa la vía de señalización FGF-23/FGFR-4/calcineurina/NFAT responsable de la inducción de hipertrofia ventricular izquierda por FGF-23^{26,222}, o que los activadores del RVD, particularmente paricalcitol, atenúan la fibrosis cardíaca, al menos parcialmente, mediante la regulación de microARNs²²³.

Se debe minimizar o suspender el tratamiento con metabolitos activos de vitamina D si se observan cifras elevadas de calcio y/o de fósforo no endógeno (ver siguiente párrafo) o si la PTH equivalente es inferior a 100-150 pg/mL (o aproximadamente < 2X el límite superior de la normalidad para el kit usado). Ya hemos mencionado que el paricalcitol tiene menor efecto en la elevación de Ca, P y CaxP y, aunque desciende más rápidamente la PTH, este efecto tiene un valor secundario ya que la disminución de los niveles de PTH no constituye una urgencia médica. Algunos autores valoran la posibilidad de activar los RVD con bajas dosis de paricalcitol (por ejemplo, 1 ug/semana), aún con niveles bajos de PTH^{224,225}, si es que no se usa vitamina D nativa en estas circunstancias. Todos los metabolitos activos de vitamina D se pueden administrar por vía oral o intravenosa a dosis que dependerán de los niveles séricos de PTH, y siempre y cuando los niveles de calcio y fósforo no endógeno estén controlados (por ejemplo, < 9,5 mg/dL y < 5 mg/dL, respectivamente). Ocasionalmente, en algunos casos de HPTS severo, los derivados de la vitamina D pueden *descender* el fósforo plasmático (fósforo endógeno procedente del hueso), pero en caso de hiperfosfatemia manifiesta sería

preferible iniciar tratamiento con calcimiméticos para asociar posteriormente análogos de la vitamina D.

Calcimiméticos: cinacalcet y etelcalcetida

No debería iniciarse el tratamiento con calcimiméticos en pacientes en diálisis con una concentración sérica de calcio (corregida por la albúmina) por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad (< 8,4 mg/dL). Si el paciente ya está en tratamiento con calcimiméticos, por debajo de este valor sí puede *mantenerse* el tratamiento si la situación clínica y la seguridad lo permiten.

En estos pacientes se podría considerar utilizar *cinacalcet* cuando la tendencia de PTH sea hacia el incremento, aunque no haya llegado a 300 pg/mL, siempre y cuando la calcemia y/o fosfatemia estén elevadas.

La dosis inicial recomendada para adultos es de 30 mg una vez al día, que deberá ajustarse cada dos a cuatro semanas sin superar la dosis máxima de 180 mg una vez al día. En caso de necesitar disminuir la dosis, se ha usado la administración del fármaco cada 48 horas. Otras dosis intermedias se consiguen con la administración de pautas diferentes (por ejemplo, 60 mg-30 mg a días alternos corresponderían a una dosificación de 45 mg/día).

Una alternativa terapéutica al cinacalcet para el control del hiperparatiroidismo es el tratamiento con etelcalcetida intravenoso, que además asegura cumplimiento terapéutico en pacientes no adherentes¹⁷⁵. La dosis inicial recomendada de etelcalcetida es de 5 mg, administrados mediante inyección en bolo tres veces por semana (coincidente con las sesiones de hemodiálisis, al final de la sesión). El calcio sérico corregido se debe situar en el límite inferior del intervalo de normalidad o por encima de este antes de la administración de la primera dosis, de un aumento de la dosis o del reinicio después de una interrupción de la dosis. No se debe administrar con una frecuencia superior a tres veces por semana. La dosis de etelcalcetida se debe ajustar de forma individualizada entre 2,5 mg y 15 mg, de acuerdo con los niveles de PTH y calcio, mediante incrementos de 2,5 mg o 5 mg con una frecuencia no superior a cada cuatro semanas hasta una dosis máxima de 15 mg tres veces por semana para alcanzar el valor objetivo de PTH.

La extracción sanguínea para evaluar los niveles de PTH se han de evaluar al menos 12 horas después de la ingesta del fármaco.

En caso de producirse hipocalcemia significativa (por ejemplo, cifras inferiores a 7,5 mg/dL) se aconseja reducir la dosis y/o aumentar dosis de derivados de la vitamina D en caso de PTH aún elevada o si las medidas anteriores no son suficientes.

No se debe aumentar la concentración de calcio en el baño de diálisis para corregir la hipocalcemia a menos que sea sintomática.

Asociación de calcimiméticos y metabolitos activos de la vitamina D

Es posible que la asociación de metabolitos de la vitamina D y calcimiméticos pueda ser aditiva y/o sinérgica en el control del hiperparatiroidismo secundario quizá por su efecto sobrerregulador de los receptores^{19,20,226}, o presentar otros efectos beneficiosos (por ejemplo, sobre la calcificación vascular)²²⁷. Se ha observado que el uso de calcimiméticos

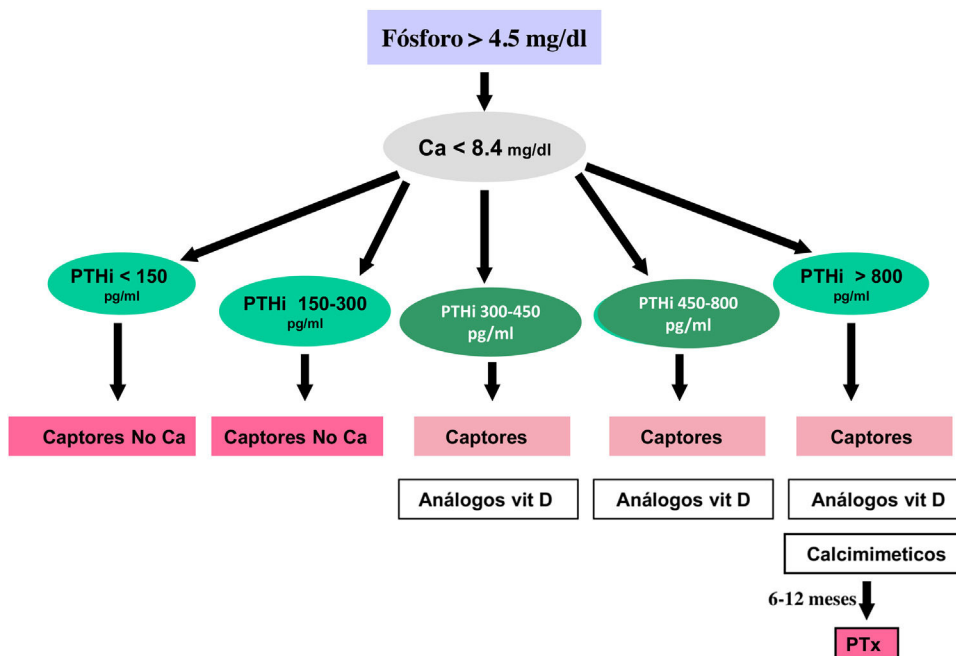


Figura 7 – Algoritmo de tratamiento en diálisis (orientativo) I.

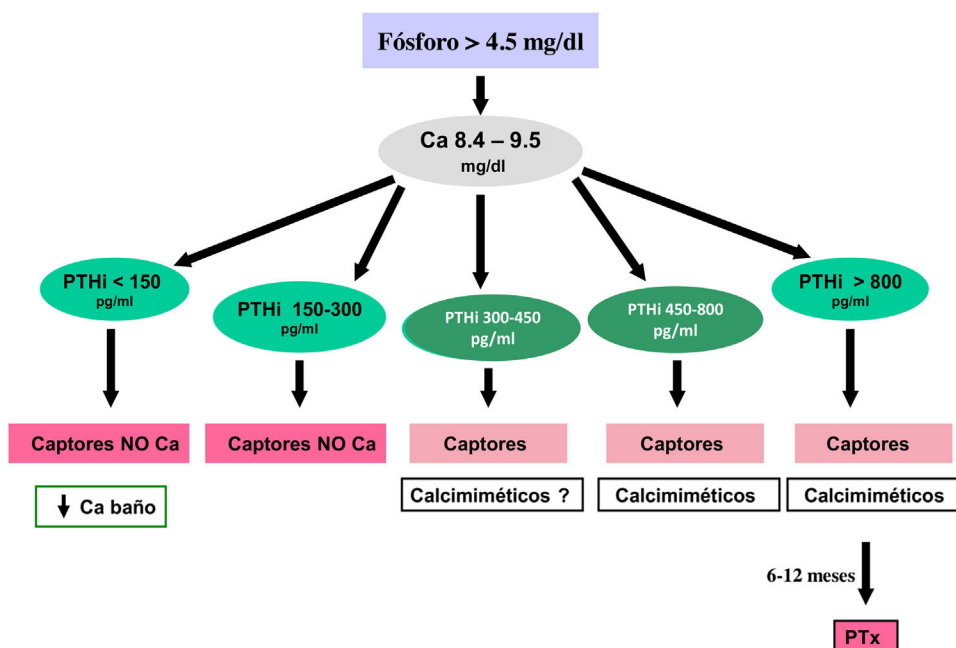


Figura 8 – Algoritmo de tratamiento en diálisis (orientativo) II.

se ha asociado a una disminución de las necesidades de derivados de la vitamina D y viceversa. La combinación de tratamientos puede ayudar no solo a reducir dosis sino también efectos secundarios bioquímicos o clínicos ^{88,228}, tal y como ocurre en el tratamiento combinado en la hipertensión arterial o en la inmunosupresión del trasplante renal.

En las siguientes gráficas (figs. 7, 8, 9, 10, 11 y 12) 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.

ESTADIO 5T (TRASPLANTE RENAL) (figs. 13-15)

Después del trasplante renal, es frecuente la persistencia del hiperparatiroidismo, tanto secundario (PTH elevada con calcio y fósforo normales) como terciario (PTH elevada con calcio alto, con o sin fósforo bajo), niveles elevados de FGF-23 y niveles bajos de vitamina D²²⁹. Además, los inmunosupresores, fundamentalmente los esteroides, tienen efectos nocivos sobre el hueso. A esto hay que añadir la persistencia de diferentes grados de insuficiencia renal, ocasionalmente acidosis

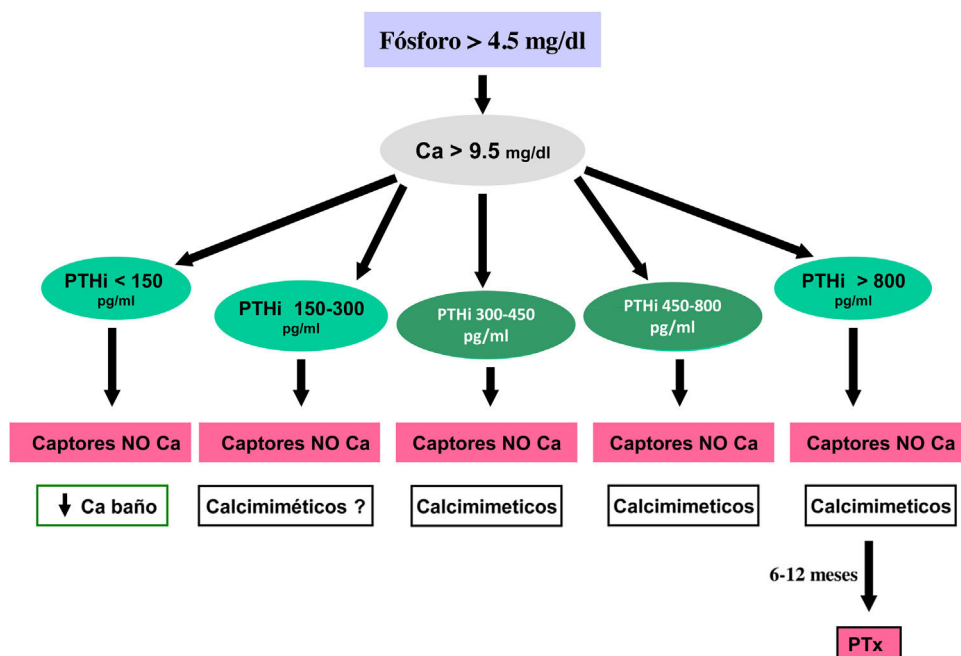


Figura 9 – Algoritmo de tratamiento en diálisis (orientativo) III.

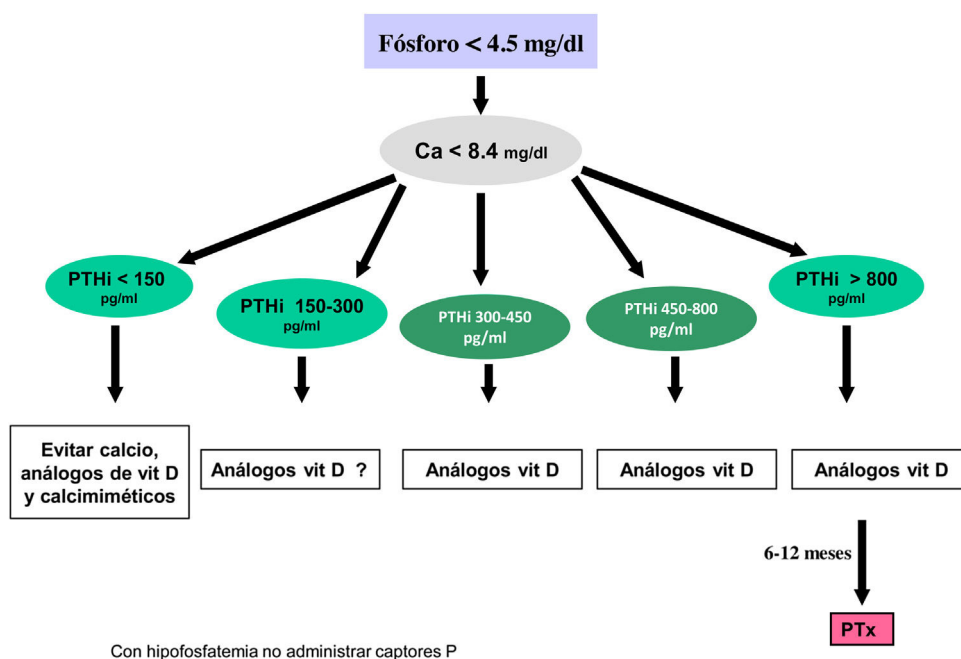


Figura 10 – Algoritmo de tratamiento en diálisis (orientativo) IV.

y el efecto negativo sobre el balance de calcio del uso de diuréticos de asa. Todo ello se traduce, básicamente, en los siguientes problemas:

- Hiperparatiroidismo persistente.
- Pérdida de masa ósea y fracturas.

Hiperparatiroidismo persistente

El HPTS o terciario persistente se encuentra entre un 15-50% de los pacientes después del primer año del trasplante, siendo aquellos que presentan unos valores séricos más elevados de

PTH y calcio en el momento del trasplante los que tendrán mayor persistencia del HPTS a largo plazo^{230,231}.

Hoy en día, desde la introducción del cinacalcet, el porcentaje de pacientes en diálisis que acceden al trasplante con PTH controlada se ha incrementado notablemente, presentándose un nuevo problema como es el de la decisión de suspender o no el cinacalcet en el momento del trasplante.

La persistencia del HPTS es un factor de riesgo de:

- Pérdida de masa ósea e incremento del riesgo de fractura²³¹.
- Hipercalcemia. Su incidencia varía mucho dependiendo del valor y el momento posttrasplante considerado. Entre otros

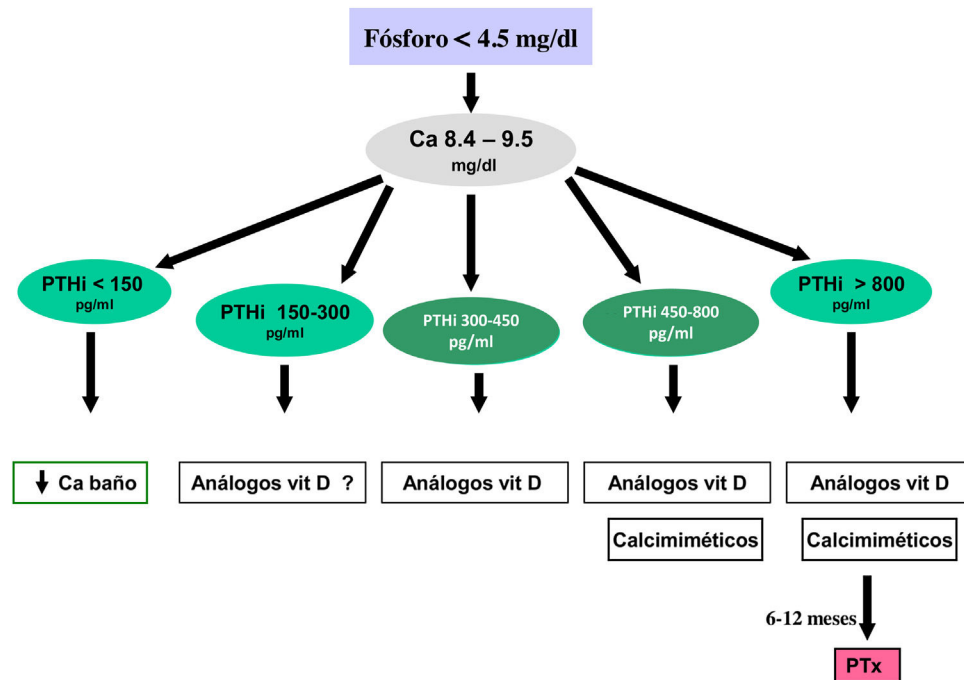


Figura 11 – Algoritmo de tratamiento en diálisis (orientativo) V.

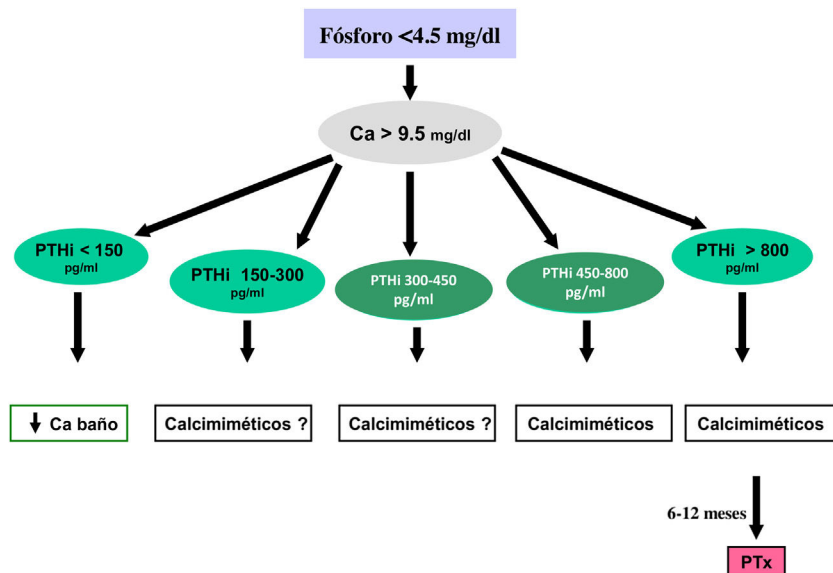


Figura 12 – Algoritmo de tratamiento en diálisis (orientativo) VI.

efectos negativos cardiovasculares, también se ha valorado como uno de los múltiples factores responsables del fracaso del injerto renal a medio plazo²³².

- Hipofosfatemia, probablemente también secundaria a los valores persistentemente elevados de FGF-23^{231,233}.
- Deterioro de función renal y aparición de calcificaciones túbulo-intersticiales²³⁴.

Para el control de estas alteraciones, muchas veces lo más prudente puede ser esperar la evolución, manteniendo un estrecho control de los valores séricos de calcio, fósforo y PTH.

Las alternativas de tratamiento son dos:

- *Paratiroidectomía*. Ha mostrado ser efectiva para el control de la calcemia y mejoría de la DMO, aunque también se ha descrito un deterioro de función renal a corto plazo tras la paratiroidectomía²³⁵. Desde que se ha extendido el uso del cinacalcet, pensamos que la paratiroidectomía podría quedar reservada para los pacientes que no responden a este tratamiento, aunque en un estudio aleatorizado reciente la paratiroidectomía subtotal fue superior y más coste-efectiva que cinacalcet para el control del calcio plasmático si la

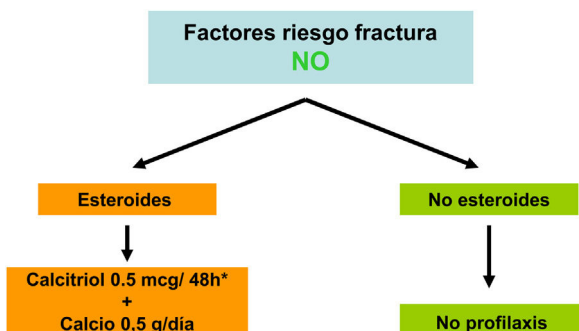


Figura 13 – Algoritmo de tratamiento en trasplante renal (orientativo) I.

duración del tratamiento con cinacalcet fuera superior a 14 meses²³⁶.

- Calcimiméticos (cinacalcet). Se ha mostrado efectivo en la normalización de la hipercalcemia e hipofosfatemia secundarias al hiperparatiroidismo persistente. No se ha descrito ningún efecto negativo sobre la función renal ni interacción con los inmunosupresores (anticalcineurínicos o inhibidores m-TOR)²³⁷⁻²⁴⁰. Además, podrían tener efecto beneficioso sobre la DMO²⁴⁰, aunque este hecho necesita más estudios para su confirmación.

Lo más aconsejable sería, en pacientes con calcemia superior a 10,5 mg/dL y PTHi > 100 pg/mL, iniciar el tratamiento con 30 mg/día y modificar dosis en función de la respuesta.

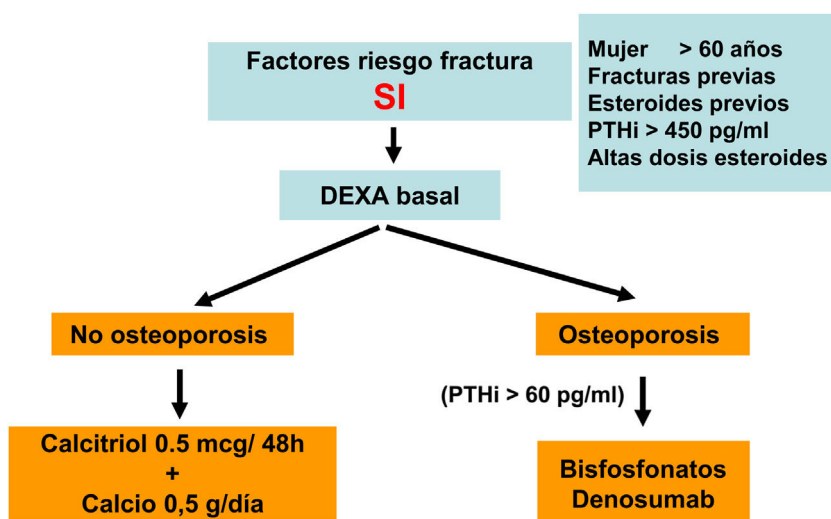


Figura 14 – Algoritmo de tratamiento en trasplante renal (orientativo) II.

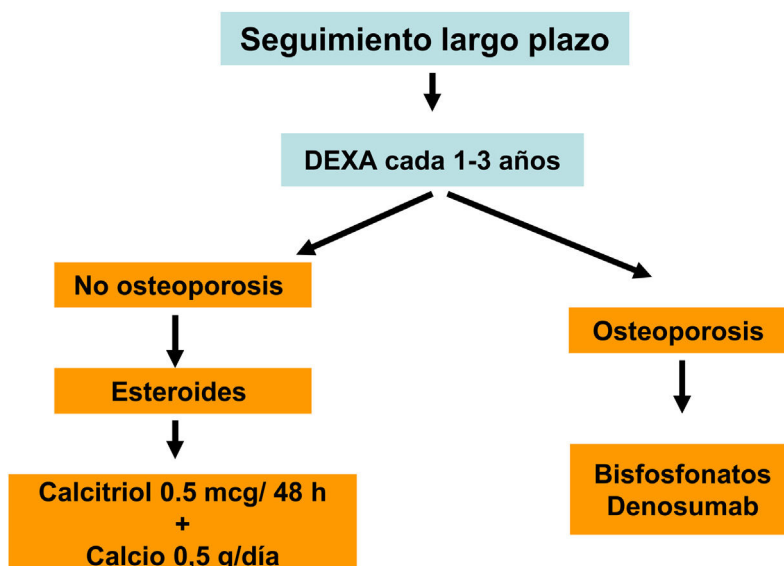


Figura 15 – Algoritmo de tratamiento en trasplante renal (orientativo) III.

Pérdida de masa ósea y fracturas

Diferentes estudios prospectivos han mostrado que en los seis primeros meses del trasplante renal ocurre una pérdida rápida de la DMO, del orden del 7 al 10%, que afecta principalmente al hueso esponjoso (trabecular)²³¹. A nivel de columna lumbar esta pérdida es de 1,5% por mes. A nivel de fémur proximal también se ha descrito una pérdida ósea significativa. Esta disminución de DMO se estabiliza o tiende a recuperarse después de los 12 meses^{231,241,242}.

Estos hallazgos destacan la importancia del inicio de las medidas profilácticas desde el momento del trasplante.

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 a nivel de la columna lumbar, mientras que en otros no se demuestran cambios e incluso se objetiva un ligero incremento en la DMO. Estas discrepancias pueden ser debidas al uso de diferentes dosis de mantenimiento de corticoides.

La pérdida ósea rápida que ocurre después del trasplante condiciona una elevada prevalencia (7-20%) e incidencia (3-4% por año) de fracturas. La tasa de fractura de cadera es de 3,3/1.000 personas-año, lo que supone un 34% más elevada en comparación con pacientes en la lista de espera de trasplante renal²⁴³, y según el *United States Renal Data System* (USRDS), un 22,5% de pacientes trasplantados sufrieron una fractura durante los primeros cinco años²⁴⁴.

Las fracturas, consecuencia de la pérdida ósea inicial, suelen ocurrir en el postrasplante tardío, y aunque la pérdida ósea es preferentemente a nivel del hueso trabecular, la mayoría afectan al esqueleto apendicular, particularmente a pies y tobillos^{231,244}.

Al ser la fractura vertebral un potente factor de riesgo para el desarrollo futuro de fracturas, su detección da la oportunidad de intervenir en la prevención secundaria. De ahí que deba incorporarse una técnica de imagen para la detección de deformidades vertebrales asintomáticas en los pacientes trasplantados con mayor riesgo de fractura.

Actualmente, en los pacientes trasplantados (estadio 1T-5T) con factores de riesgo para osteoporosis en las guías KDIGO 2017 se sugiere medir la DMO para valorar el riesgo de fractura si los resultados afectarán la actitud terapéutica⁴.

De manera ambigua, las KDIGO sugieren globalmente en los pacientes trasplantados y, al menos, un FG > 30 mL/min/1,73 m² y DMO disminuida, tratamiento con vitamina D, calcidiol/alfacalcidol y/o agentes antirresortivos durante los primeros 12 meses tras el trasplante, dependiendo de los valores séricos de calcio, fósforo, PTH, fosfatasa alcalina y calcidiol⁴.

Recomendaciones para la prevención de la pérdida de masa ósea y fracturas postrasplante renal (figs. 13-15)

La prevención de la pérdida ósea y de las fracturas comienza en el momento del trasplante, pero más allá de la disminución de la dosis de corticosteroides, el grado de evidencia de las distintas terapias es bajo²⁴⁵.

- Inmunosupresores

- La primera medida es minimizar las dosis de corticosteroides y suspenderlos desde el momento en que se considere seguro.

- Suplementos de vitamina D y calcio

Se sugiere la normalización de la ingesta de calcio, si es posible con calcio procedente de la dieta o con la administración de suplementos de calcio oral (por ejemplo, 0,5 g/día) y la suplementación con vitamina D de 800-1000 UI/día, bien en forma de colecalciferol o calcidiol. También el uso de metabolitos activos de vitamina D (calcitriol, α -calcidiol o paricalcitol) previenen la pérdida de masa ósea en los primeros meses del trasplante²⁴⁶⁻²⁵⁰.

Se recomienda medir periódicamente tras el trasplante (cada seis meses o un año) los niveles de 25(OH)D₃, y normalizarlos administrando colecalciferol o 25(OH)D₃ (calcidiol) en forma de dosis diaria (800-1000 UI/día) o en pauta mensual o quincenal.

- Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos, en combinación con suplementos de calcio y vitamina D, también se han mostrado eficaces en la prevención de la pérdida ósea postrasplante, así como en el tratamiento de la osteoporosis²⁵¹⁻²⁵⁸. Todos los bisfosfonatos, tanto el pamidronato i.v. como el ibandronato oral mensual o i.v., el risedronato oral semanal o el alendronato semanal, se han mostrado igual de eficaces²⁵¹⁻²⁵⁷. Un metaanálisis reciente mostró un aumento del 6% de la DMO femoral y un 7,4% la DMO lumbar sin afectar la creatinina sérica o el calcio plasmático, pero no se observaron diferencias en la incidencia de fracturas respecto a controles, probablemente por tratarse de una muestra pequeña y corto período de seguimiento²⁵⁹.

Recomendamos la práctica de una densitometría ósea y de una radiografía lateral de columna torácica y lumbar durante la hospitalización del postrasplante, al menos en los receptores con más riesgo de fractura, valorado por criterios clínicos (es decir, sexo, edad, diabetes, tipo de donante) o quizá por FRAX^{260,261}. En lugar de la radiografía, puede ser útil la medición del TBS o la morfometría vertebral obtenida con los nuevos equipos DEXA²⁶². En función de la DMO y valores de PTH evaluaremos el inicio de bisfosfonatos.

En los pacientes de riesgo se aconseja también repetir la exploración al año. Si aparece un empeoramiento significativo en la densitometría al año, o nuevas fracturas, el tratamiento estándar debe ser un bisfosfonato (alendronato, risedronato o ibandronato por vía oral) u otro agente antiresortivo durante un período de tiempo más prolongado.

Posteriormente, podríamos espaciar la DXA cada dos o tres años.

- Denosumab

La administración de denosumab en el primer año postrasplante incrementa la DMO con un efecto terapéutico superior al de las otras alternativas de tratamiento antes descritas^{263,264}.

Deben vigilarse la calcemia y la PTH en unos 15 días después de la primera dosis, por el riesgo de hipocalcemia y el incremento agudo de la PTH. Para evitarla, se recomienda la administración simultánea diaria de vitamina D y calcio oral.

Se ha descrito un aumento de las infecciones urinarias no graves, aunque es algo que es necesario vigilar^{264,265}.

Se administra subcutáneamente a dosis de 60 µg cada seis meses. No necesita ajuste de dosis con la función renal, por lo que estaría principalmente indicado en pacientes trasplantados con deterioro significativo de la función renal o intolerancia a bisfosfonatos.

- Hormona paratiroidea

La teriparatida no se ha mostrado eficaz para prevenir la pérdida de masa ósea postrasplante.

Su empleo debería reservarse para receptores de trasplante con alto riesgo de fractura (fracturas previas, osteoporosis grave –especialmente con fracturas vertebrales incluso agudas-) y sospecha de EOA, como pueden ser aquellos de edad avanzada (> 65 años), diabéticos y con valores séricos muy bajos de PTH (< 60 pg/mL). Se administra en dosis diaria subcutánea de 20 µg aunque puede popularizarse con otras dosis semanales²⁶⁶.

En pacientes receptores de trasplante renal con hipoparatiroidismo (paratiroidectomía previa), en los que la hipocalcemia todavía puede agravarse más con el empleo de esteroides, la teriparatida podría ser una interesante opción terapéutica que ayudara al adecuado control del calcio sérico²³¹ en espera de la aprobación de otras moléculas con indicación específica para el hipoparatiroidismo.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- National Kidney Foundation. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:1-201.
- Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006;69:1945-53.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2009;76:S1-130.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017;7:1-59.
- Llach F, Bover J. Renal Osteodystrophies. En: Brenner BM, editor. *The Kidney*. 6th Edition W.B. Saunders Company; 2000. p. 2103-86.
- 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*. 1996;11:22-8.
- Lorenzo V. Utilidad de los parámetros urinarios en la enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología*. 2019;39:124-32.
- Michaud J, Naud J, Ouimet D, Demers C, Petit JL, Leblond FA, et al. Reduced hepatic synthesis of calcidiol in uremia. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1488-97.
- Kuro OM. The Klotho proteins in health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:27-44.
- Kuro OM. Phosphate and Klotho. *Kidney Int Suppl*. 2011;79:S20-3.
- Muñoz-Castañeda JR, Herencia C, Pendón-Ruiz de Mier MV, Rodríguez-Ortiz ME, Díaz-Tocados JM, Vergara N, et al. Differential regulation of renal Klotho and FGFR1 in normal and uremic rats. *FASEB J*. 2017;31:3858-67.
- Centeno PP, Herberger A, Mun HG, Tu CH, Nemeth EF, Chang W, et al. Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion. *Nat Commun*. 2019;10:4693.
- Hsu CH, Patel SR. Uremic toxins and vitamin D metabolism. *Kidney Int*. 1997;62:s65-8.
- Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A, Ballesteros E, García-Navarro S, Torres A, et al. Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res*. 1996;11:970-6.
- Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, MacDonald PN, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest*. 1996;97:2534-40.
- Nielsen PK, Feldt-Rasmussen U, Olgaard K. A direct effect in vitro of phosphate on PTH release from bovine parathyroid tissue slices but not from dispersed parathyroid cells. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:1762-8.
- Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, Canalejo A, Sabate L, Fernandez Cruz L, et al. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:1845-52.
- Geng Y, Mosyak L, Kurinov I, Zuo H, Sturchler E, Cheng TC, et al. Structural mechanism of ligand activation in human calcium-sensing receptor. *Elife*. 2016;5:e13662.
- Carrillo-Lopez N, Alvarez-Hernandez D, Gonzalez-Suarez I, Román-García P, Valdivielso JM, Fernández-Martín JL, et al. Simultaneous changes in the calcium-sensing receptor and the vitamin D receptor under the influence of calcium and calcitriol. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:3479-84.
- Rodríguez ME, Almaden Y, Cañadillas S, Canalejo A, Siendones E, Lopez I, et al. The calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292:F1390-5.
- Miura M, Iwazu Y, Shiizaki K, Akimoto T, Kotani K, Kurabayashi M, et al. Identification and quantification of plasma calciprotein particles with distinct physical properties in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2018;8:1256.
- Mendoza FJ, Lopez I, Montes de Oca A, Perez J, Rodríguez M, Aguilera-Tejero E. Metabolic acidosis inhibits soft tissue calcification in uremic rats. *Kidney Int*. 2008;73:407-14.
- Qunibi WY. Consequences of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int*. 2004;90:S8-12.
- Scialla JJ, Wolf M. Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10:268-78.

25. Bover J, Egido J, Fernández-Giráldez E, Praga M, Solozábal-Campos C, Torregrosa JV, et al. Vitamin D, vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2015;35:28–41.
26. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011;121:4393–408.
27. Erben RG. Update on FGF23 and Klotho signaling. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;432:56–65.
28. Kuro OM. The FGF23 and Klotho system beyond mineral metabolism. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21 Suppl 1:64–9.
29. 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*. 2001;12:2131–8.
30. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Adeera L. 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*. 2004;15:770–99.
31. Block GA, Cunningham J. Morbidity and mortality associated with abnormalities in bone and mineral metabolism in CKD. En: Olgaard K, editor. *Clinical Guide to the Basics of Bone and Mineral Metabolism in CKD*. New York: National Kidney Foundation; 2006. p. 77–92.
32. Vervloet MG, Massy ZA, Brandenburg VM, Mazzaferro S, Cozzolino M, Ureña-Torres P, et al. Bone: a new endocrine organ at the heart of chronic kidney disease and mineral and bone disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:427–36.
33. Rodríguez-Benot A, Martín-Malo A, Álvarez-Lara MA, Rodríguez M, Aljama P. Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:68–77.
34. Covic A, Vervloet M, Massy ZA, Torres PU, Goldsmith D, Brandenburg V, et al. Bone and mineral disorders in chronic kidney disease: implications for cardiovascular health and ageing in the general population. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:319–31.
35. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2208–18.
36. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: The USRDS Waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1788–93.
37. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fisher D, Garret L, et al. Effects of sevelámer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;72:1130–7.
38. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012;367:2482–94.
39. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, Coen GM, Fukawa M, Langman C, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:558–65.
40. Jindal K, Chan CT, Deziel C, Hirsch D, Soroka SD, Tonelli M, et al. Hemodialysis Clinical Practice Guidelines for the Canadian Society of Nephrology: Mineral Metabolism. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:S11–6.
41. Gonzalez-Parra E, Arenas MD, Valencia J, Angoso M. Monitorización del paciente en hemodiálisis. *Nefrologia*. 2006;26:34–53.
42. Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, Chevenne D, Coumaros G, Lawson-Body E, et al. Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney Int*. 2006;70:345–50.
43. Levey AS, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem*. 2007;53:766–72.
44. de Roij van Zuijdewijn CLM, de Haseth DE, van Dam B, Bax WA, Grooteman MPC, Bots ML, et al. Role of Albumin Assay on Calcium Levels and Prescription of Phosphate Binders in Chronic Hemodialysis Patients. *Nephron*. 2018;140:211–7.
45. Gauci C, Morante O, Fouqueray B, de la Faille R, Maruani G, Haymann JP, et al. Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1592–8.
46. Monfort M, Delanaye P, Chapelle JP, Cavalier E. Plasma calcium in haemodialysis patients: total calcium or ionized calcium? Should we systematically provide a value of total corrected calcium on our protocols? *Ann Biol Clin (Paris)*. 2008;66:573–6.
47. Ferrari P, Singer R, Agarwal A, Hurn A, Townsend MA, Chubb P. Serum phosphate is an important determinant of corrected serum calcium in end-stage kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2009;14:383–8.
48. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, Carvalho AB, Malluche HH, Ferreira A, et al. Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histology in Patients With CKD Treated by Dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:559–66.
49. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutiérrez OM, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis*. 2017;70:737–51.
50. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andía J, Lorenzo V, de Francisco AL, Martínez I, et al. Spanish Nephrology Society Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrologia*. 2011;31:3–32.
51. London GM, Fabiani F, Marchais SJ, de Vernejoul MC, Guerin AP, Safar ME, et al. Uremic cardiomyopathy: an inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int*. 1987;31:973–80.
52. Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G, et al. COSMOS group Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1542–51.
53. de la Piedra C, Fernández E, González Casaus ML, González Parra E. Different biological functions in PTH molecules. What are we measuring? *Nefrologia*. 2008;28:123–8.
54. González-Casaus ML, González-Parra E, Sánchez-González C, Albalade M, de la Piedra-Gordo C, Fernández E, et al. A lower proportion of circulating active parathyroid hormone in peritoneal dialysis does not allow the pth inter-method adjustment proposed for haemodialysis. *Nefrologia*. 2014;34:330–40.
55. Hocher B, Zeng S. Clear the Fog around Parathyroid Hormone Assays. What Do iPTH Assays Really Measure? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:524–6.
56. Strugnell SA, Sprague SM, Ashfaq A, Petkovich M, Bishop CW. Rationale for Raising Current Clinical Practice Guideline Target for Serum 25-Hydroxyvitamin D in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2019;49:284–93.
57. Berg AH, Thadhani RI. Aiming Too Low: Reevaluation of Target Concentrations of Serum 25-Hydroxyvitamin D in Secondary Hyperparathyroidism. *Am J Nephrol*. 2019;49:281–3.
58. Zhang Y, Darssan D, Pascoe EM, Johnson DW, Pi H, Dong J, et al. Vitamin D status and mortality risk among patients on

- dialysis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1742-51.
59. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2019;380:33-44.
 60. Bover J, Ureña-Torres P, Cozzolino M, Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C. The Non-invasive Diagnosis of Bone Disorders in CKD. *Calcif Tissue Int*. 2021;108:512-27.
 61. Pimentel A, Ureña-Torres P, Zillikens MC, Bover J, Cohen-Solal M. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int*. 2017;92:1343-55.
 62. Bover J, Ureña P, Aguilar A, Mazzaferro S, Benito S, López-Báez V, et al. Alkaline Phosphatases in the Complex Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders. *Calcif Tissue Int*. 2018;103:111-24.
 63. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, Haarhaus M, Javaid MK, Lafage-Proust MH, et al. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:42-59.
 64. Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R, Rambod M, Jing J, McAllister CJ, et al. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:2193-203.
 65. Shantouf R, Kovesdy CP, Kim Y, Ahmadi N, Luna A, Luna C, et al. Association of serum alkaline phosphatase with coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1106-14.
 66. Haarhaus M, Brandenburg V, Kalantar-Zadeh K, Stenvinkel P, Magnusson P. Alkaline phosphatase: a novel treatment target for cardiovascular disease in CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:429-42.
 67. Villa-Bellosta R, González-Parra E, Egido J. Alkalosis and Dialytic Clearance of Phosphate Increases Phosphatase Activity: A Hidden Consequence of Hemodialysis. *PLoS One*. 2016;11:e0159858.
 68. Azpiazu D, González-Parra E, Egido J, Villa-Bellosta R. Hydrolysis of Extracellular Pyrophosphate increases in post-hemodialysis plasma. *Sci Rep*. 2018;8:11089.
 69. Azpiazu D, González-Parra E, Ortiz A, Egido J, Villa-Bellosta R. Impact of post-dialysis calcium level on ex vivo rat aortic wall calcification. *PLoS One*. 2017;12:e0183730.
 70. Azpiazu D, Gonzalo S, González-Parra E, Egido J, Villa-Bellosta R. Role of pyrophosphate in vascular calcification in chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2018;38:250-7.
 71. Raggi P, Bellasi A, Bushinsky D, Bover J, Rodriguez M, Ketteler M, et al. Slowing Progression of Cardiovascular Calcification With SNF472 in Patients on Hemodialysis: Results of a Randomized Phase 2b Study. *Circulation*. 2020;141:728-39.
 72. Caravaca F, García-Pino G, Martínez-Gallardo R, Ferreira-Morong F, Luna E, Alvarado R, et al. Increased serum phosphate concentrations in patients with advanced chronic kidney disease treated with diuretics. *Nefrologia*. 2013;33:486-94.
 73. Caravaca F, Caravaca-Fontán F, Azevedo L, Luna E. Cómo estimar la eficacia de un captor del fósforo. *Nefrologia*. 2017;37:311-9.
 74. Pendón-Ruiz de Mier MV, Vergara N, Rodelo-Haad C, López-Zamorano MD, Membrives-González C, López-Baltanás R, et al. Assessment of Inorganic Phosphate Intake by the Measurement of the Phosphate/Urea Nitrogen Ratio in Urine. *Nutrients*. 2021;13:292.
 75. de Seigneux S, Courbebaisse M, Rutkowski JM, Wilhelm-Bals A, Metzger M, Khodo SN, et al. Proteinuria Increases Plasma Phosphate by Altering Its Tubular Handling. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:1608-18.
 76. Isakova T, Cai X, Lee J, Xie D, Wang X, Mehta R, et al. Longitudinal FGF23 Trajectories and Mortality in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:579-90.
 77. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2008;359:584-92.
 78. Richter B, Faul C. FGF23 Actions on Target Tissues-With and Without Klotho. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:189.
 79. Vervloet MG. FGF23 measurement in chronic kidney disease: What is it really reflecting? *Clin Chim Acta*. 2020;505:160-6.
 80. Smith ER. Calciprotein particles: A mineral biomarker in need of better measurement. *Atherosclerosis*. 2020;303:43-5.
 81. Nickolas TL. The Quest for Better Biomarkers of Bone Turnover in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:1353-5.
 82. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1480-8.
 83. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis*. 1997;132:245-50.
 84. Górriz JL, Molina P, Cerverón MJ, Vila R, Bover J, Nieto J, et al. Vascular Calcification in Patients with Nondialysis CKD over 3 Years. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:654-66.
 85. Bellasi A, Raggi P. Techniques and technologies to assess vascular calcification. *Semin Dial*. 2007;20:129-33.
 86. Nakayama M, Kaizu Y, Nagata M, Ura Y, Ikeda H, Shimamoto S, et al. Fibroblast growth factor 23 is associated with carotid artery calcification in chronic kidney disease patients not undergoing dialysis: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2013;14:22.
 87. Bover J, Ureña-Torres P, Lloret MJ, Ruiz-García C, DaSilva I, Diaz-Encarnacion MM, et al. Integral pharmacological management of bone mineral disorders in chronic kidney disease (part I): from treatment of phosphate imbalance to control of PTH and prevention of progression of cardiovascular calcification. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:1247-58.
 88. Bover J, Ureña-Torres P, Lloret MJ, Ruiz-García C, DaSilva I, Diaz-Encarnacion MM, et al. Integral pharmacological management of bone mineral disorders in chronic kidney disease (part II): from treatment of phosphate imbalance to control of PTH and prevention of progression of cardiovascular calcification. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:1363-73.
 89. Zoccali C, London G. Opponent's comments. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:351-2.
 90. Bover J, Ureña-Torres P, Torregrosa JV, Rodríguez-García M, Castro-Alonso C, Górriz JL, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD complex (I): Diagnostic considerations. *Nefrologia*. 2018;38:476-90.
 91. Moe SM, Nickolas TL. Fractures in Patients with CKD: Time for Action. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1929-31.
 92. Khairallah P, Nickolas TL. Management of Osteoporosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:962-9.
 93. Naylor KL, Garg AX, Zou G, Langsetmo L, Leslie WD, Fraser LA, et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:646-53.
 94. Jamal SA, West SL, Nickolas TL. The clinical utility of FRAX to discriminate fracture status in men and women with chronic kidney disease. *Osteoporos Int*. 2014;25:71-6.

95. Yamaguchi T, Kanno E, Tsubota J, Shiomi T, Nakai M, Hattori S. Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures. *Bone*. 1996;19:549-55.
96. Ureña P, Bernard-Poenuro O, Ostertag A, Baudoin C, Cohen-Solal M, Cantor T, et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:2325-31.
97. Muxi A, Torregrosa JV, Fuster D, Peris P, Vidal-Sicart S, Solá O, et al. Arteriovenous fistula affects bone mineral density measurements in end-stage renal failure patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1494-9.
98. Evenepoel P, D'Haese P, Bacchetta J, Cannata-Andia J, Ferreira A, Haarhaus M, et al. Bone biopsy practice patterns across Europe: the European renal osteodystrophy initiative-a position paper. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1608-13.
99. Miller PD. The Role of Bone Biopsy in Patients with Chronic Renal Failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 3:S140-50.
100. Disthabanchong S, Boongird S. Role of different imaging modalities of vascular calcification in predicting outcomes in chronic kidney disease. *World J Nephrol*. 2017;6:100-10.
101. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1327-39.
102. Callister F T.Q., Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam volumetric method. *Radiology*. 1998;208:807-14.
103. Evenepoel P, Bover J, Ureña Torres P. Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2016;90:1184-90.
104. Bover J, Arana C, Ureña P, Torres A, Martín-Malo A, Fayos L, et al. Hiporrespuesta o resistencia a la acción de la hormona paratiroidea en la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2021;41:514-28.
105. Ramirez JA, Emmett M, White MG, Fathi N, Santa Ana CA, Morawski SG, et al. The absorption of dietary phosphorus and calcium in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1986;30:753-9.
106. Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, Van Wyck D, Mehrotra R, Kovesdy CP, et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1511-8.
107. Ikizler TA, Burrows JD, Byham-Gray LD, Campbell KL, Carrero JJ, Chan W, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am J Kidney Dis*. 2020;76 3 Suppl 1:S1-107.
108. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, Jackman LA, Radcliffe JS, Trevino LL, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:257-64.
109. Byrne FN, Gillman BA, Kiely M, Palmer B, Shiely F, Kearney PM, et al. Pilot Randomized Controlled Trial of a Standard Versus a Modified Low-Phosphorus Diet in Hemodialysis Patients. *Kidney Int Rep*. 2020;5:1945-55.
110. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:53-8.
111. Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res*. 2012;27:1471-9.
112. Goldsmith DJ. Pro: Should we correct vitamin D deficiency/insufficiency in chronic kidney disease patients with inactive forms of vitamin D or just treat them with active vitamin D forms? *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:698-705.
113. Agarwal R, Georgianos PI. Con: Nutritional vitamin D replacement in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:706-13.
114. Zoccali C, Mallamaci F. Moderator's view: Vitamin D deficiency treatment in advanced chronic kidney disease: a close look at the emperor's clothes. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:714-6.
115. Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney Int*. 2012;81:1116-22.
116. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, McCabe GP, Moe SM, Weaver CM, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;83:959-66.
117. Wang C, Liu X, Zhou Y, Li S, Chen Y, Wang Y, et al. New Conclusions Regarding Comparison of Sevelamer and Calcium-Based Phosphate Binders in Coronary-Artery Calcification for Dialysis Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2015 Jul 31;10:e0133938.
118. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, Donate-Correa J, Cazaña-Pérez J, García-Pérez J. Effect of Phosphate Binders on Serum Inflammatory Profile Soluble CD14, and Endotoxin Levels in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2272-9.
119. Rodríguez-Osorio L, Zambrano DP, Gracia-Iguacel C, Rojas-Rivera J, Ortiz A, Egado J, et al. Use of sevelamer in chronic kidney disease: beyond phosphorus control. *Nefrología*. 2015;35:207-17.
120. Navarro-González J, Mora-Fernández C, Muros M, Herrera H, García J. Mineral Metabolism and Inflammation in Chronic Kidney Disease Patients: A Cross-Sectional Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1646-54.
121. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;71:41-38.
122. Sekercioglu N, Thabane L, Díaz Martínez JP, Nesrallah G, Longo CJ, Busse JW, et al. Comparative Effectiveness of Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0156891.
123. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer Versus Calcium-Based Binders for Treatment of Hyperphosphatemia in CKD: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:232-44.
124. Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, Mavridis D, Johnson DW, Craig JC, et al. Phosphate-Binding Agents in Adults With CKD: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis*. 2016;68:691-702. Published correction appears in *Am J Kidney Dis*. 2017;70(3):452.
125. Curran MP, Robinson DM. Lanthanum carbonate: a review of its use in lowering serum phosphate in patients with end-stage renal disease. *Drugs*. 2009;69:2329-49.
126. Wilson R, Zhang P, Smyth M, Pratt R. Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:3021-8.
127. Wang F, Lu X, Zhang J, Xiong R, Li H, Wang S. Effect of Lanthanum Carbonate on All-Cause Mortality in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43:536-44.

128. de Francisco ALM, Leidig M, Covic AC, Ketteler M, Benedyk-Lorens E, Mircescu GM, et al. Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:3707-17.
129. Spiegel DM, Farmer B. Long-term effects of magnesium carbonate on coronary artery calcification and bone mineral density in hemodialysis patients: a pilot study. *Hemodial Int*. 2009;13:453-9.
130. Tzanakis IP, Stamataki EE, Papadaki AN, Giannakis N, Damianakis NE, Oreopoulos DG. Magnesium retards the progress of the arterial calcifications in hemodialysis patients: a pilot study. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:2199-205.
131. Massy ZA, Nistor I, Apetrii M, Brandenburg VM, Bover J, Evenepoel P, et al. Magnesium-based interventions for normal kidney function and chronic kidney disease. *Magn Res*. 2016;29:126-40.
132. Sakaguchi Y, Hamano T, Isaka Y. Effects of Magnesium on the Phosphate Toxicity in Chronic Kidney Disease: Time for Intervention Studies. *Nutrients*. 2017;9:112.
133. Sprague SM, Floege J. Sacroferic oxyhydroxide for the treatment of hyperphosphatemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19:1137-48.
134. Bover J, Navarro-González JF, Arenas MD, Torregrosa J-V, Tamargo Menéndez J, Martín de Francisco AL, et al. Pharmacological interactions of phosphate binders. *Nefrologia*. 2018;38:573-8.
135. Arenas MD, Malek T, Álvarez-Ude F, Gil MT, Moledous A, Reig-Ferrer A. Captosres del fósforo: preferencias de los pacientes en hemodiálisis y su repercusión sobre el cumplimiento del tratamiento y el control del fósforo. *Nefrologia*. 2010;30:522-30.
136. Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL, Locatelli F, London G, Gorriz JL, Floege J, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int*. 2013;84:998-1008.
137. Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:388-96.
138. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn DC, Chatterley T, Dorgan M, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:1268-77.
139. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel DM, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1407-15.
140. Toussaint ND, Pedagogos E, Lioufas NM, Elder GJ, Pascoe EM, Badve SV, et al. A Randomized Trial on the Effect of Phosphate Reduction on Vascular End Points in CKD (IMPROVE-CKD). *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:2653-66.
141. Ix JH, Isakova T, Larive B, Raphael KL, Raj DS, Cheung AK, et al. Effects of Nicotinamide and Lanthanum Carbonate on Serum Phosphate and Fibroblast Growth Factor-23 in CKD: The COMBINE Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:1096-108.
142. Cannata JB, Diaz López JB. Insights into the complex aluminium and iron relationship. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6:605-7.
143. Dusso A, González EA, Martín KJ. Vitamin D in chronic kidney disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25:647-55.
144. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, Kestenbaum B. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *Am Soc Nephrol*. 2008;19:1613-9.
145. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med*. 2008;25:168:397-403.
146. Sugiura S, Inaguma D, Kitagawa A, Murata M, Kamimura Y, Sendo S, et al. Administration of alfacalcidol for patients with predialysis chronic kidney disease may reduce cardiovascular disease events. *Clin Exp Nephrol*. 2010;14:43-50.
147. Cardus A, Panizo S, Parisi E, Fernandez E, Valdivielso JM. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res*. 2007;22:860-6.
148. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int*. 2007;72:709-15.
149. Martínez-Moreno JM, Muñoz-Castañeda JR, Herencia C, Oca AM, Estepa JC, Canalejo R, et al. In vascular smooth muscle cells paricalcitol prevents phosphate-induced Wnt/(-catenin) F activation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;303:F1136-44.
150. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:1543-51.
151. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao L-P. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002;110:229-38.
152. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernán MA, Camargo CA Jr, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1115-25.
153. Lu RJ, Zhu SM, Tang FL, Zhu XS, Fan ZD, Wang GL, et al. Effects of vitamin D or its analogues on the mortality of patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71:683-93.
154. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med*. 2003;349:446-56.
155. Caravaca F, Caravaca-Fontán F, Azevedo L, Luna E. Changes in renal function after discontinuation of vitamin D analogues in advanced chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2018;38:179-89.
156. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:674-84.
157. Wang AY, Fang F, Chan J, Wen YY, Qing S, Chan IH, et al. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD—the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:175-86.
158. Santamaría I, Álvarez-Hernández I, Jofré D, Polo R, Menárguez JR, Cannata-Andía JB. Progression of secondary hyperparathyroidism involves deregulation of genes related to DNA. *RNA*. Santamaría stability. *Kidney Int*. 2005;67:2267-79.
159. Santamaría I, Álvarez-Hernández D, Cannata-Andía JB. Genetic and molecular disorders in severe secondary hyperparathyroidism: Lessons from RNA and microarrays studies. *Nephrol*. 2005;18:469-73.
160. Tabibzadeh N, Karaboyas A, Robinson BM, Csomor PA, Spiegel DM, Evenepoel P, et al. The risk of medically uncontrolled secondary hyperparathyroidism depends on parathyroid hormone levels at haemodialysis initiation. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:160-9.
161. Walter S, Baruch A, Dong J, Tomlinson JE, Alexander ST, Janes J, et al. Pharmacology of AMG 416 (Velcalcetide), a novel peptide agonist of the calcium-sensing receptor, for the treatment of secondary hyperparathyroidism in

- hemodialysis patients. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;346:229-40.
162. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*. 2004;350:1516-25.
 163. De Francisco ALM. Cinacalcet HCL: a novel therapeutic for hyperparathyroidism. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:441-52.
 164. Mlittman N, Finkelstein F, Culleton B. Cinacalcet HCl (Sensipar™) for the Management of Secondary Hyperparathyroidism (HPT) in Patients Receiving Peritoneal Dialysis (PD). *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:280.
 165. Chertow GM, Blumenthal S, Turner S, Roppolo M, Stern L, Chi EM, et al. Cinacalcet hydrochloride (Sensipar) in hemodialysis patients on active vitamin D derivatives with controlled PTH and elevated calcium x phosphate. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:305-12.
 166. Bover J, Perez R, Molina M, Benavides B, Ariza F, Miguel JL, et al. Cinacalcet Treatment for Secondary Hyperparathyroidism in Dialysis Patients: An Observational Study in Routine Clinical Practice. *Nephron Clin Pract*. 2010;118:109-21.
 167. Lopez I, Mendoza FJ, Guerrero F, Almaden Y, Henley C, Aguilera-Tejero E, et al. The calcimimetic AMG 641 accelerates regression of extraosseous calcification in uremic rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296:F1376-85.
 168. Ureña-Torres PA, Floege J, Hawley CM, Pedagogos E, Goodman WG, Pétavy F, et al. Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:146-52.
 169. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2005;68:1793-800.
 170. Moe SM, Abdalla S, Chertow GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effects of Cinacalcet on Fracture Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:1466-75.
 171. Parfrey PS, Drüeke TB, Block GA, Correa-Rotter R, Floege J, Herzog CA, et al. The Effects of Cinacalcet in Older and Younger Patients on Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:791-9.
 172. Bover J, Ureña P, Ruiz-García C, daSilva I, Lescano P, del Carpio J, et al. Clinical and Practical Use of Calcimimetics in Dialysis Patients with Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:161-74.
 173. Yamada S, Tokumoto M, Taniguchi M, Toyonaga J, Suehiro T, Eriguchi R, et al. Two Years of Cinacalcet Hydrochloride Treatment Decreased Parathyroid Gland Volume and Serum Parathyroid Hormone Level in Hemodialysis Patients With Advanced Secondary Hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial*. 2015;19:367-77.
 174. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Druke TB, et al. Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317:156-64.
 175. Arenas MD, Rodelo-Haad C, de Mier MVP, Rodriguez M. Control of hyperparathyroidism with the intravenous calcimimetic etelcalcetide in dialysis patients adherent non-adherent to oral calcimimetics. *Clin Kidney J*. 2020;14:840-6.
 176. Torregrosa JV, Félez I, Fuster D. Usefulness of imaging techniques in secondary hyperparathyroidism. *Nefrologia*. 2010;30:158-67.
 177. Ishani A, Liu J, Wetmore JB, Lowe KA, Do T, Bradbury BD, et al. Clinical Outcomes after Parathyroidectomy in a Nationwide Cohort of Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:90-7.
 178. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:952-61.
 179. Jain N, Reilly RF. Hungry bone syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26:250-5.
 180. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:R45-53.
 181. Yenchek RH, Ix JH, Shlipak MG, Bauer DC, Rianon NJ, Kritchevsky SB, et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1130-6.
 182. Torregrosa JV, Ramos AM. Use of bisphosphonates in chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2010;30:288-96.
 183. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract*. 2012;66:1139-46.
 184. Jalleh R, Basu G, Le Leu R, Jesudason S. Denosumab-Induced Severe Hypocalcaemia in Chronic Kidney Disease. *Case Rep Nephrol*. 2018;2018:7384763.
 185. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Beck Jensen JE, McClung M, et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res*. 2018;33:190-8.
 186. Ferrari S, Libanati C, Cjff L, Brown JP, Cosman F, Czerwiński E, et al. Relationship Between Bone Mineral Density T-score and Nonvertebral Fracture Risk Over 10 Years of Denosumab Treatment. *J Bone Miner Res*. 2019;34:1033-40.
 187. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:513-23.
 188. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke B L, Clines GA, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research [published correction appears in *J Bone Miner Res* 2016 Oct;31(10):1910]. *J Bone Miner Res*. 2016;31:16-35.
 189. Anexo 1. Ficha Técnica Europea de FORSTEO® Teriparatida. [consultado Abril 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forsteo-epar-product-information.es.pdf>.
 190. Kopple JD, Levey AS, Greene T, Chumlea WC, Gassman JJ, Hollinger DL, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int*. 1997;52:778-91.
 191. Rufino M, de Bonis E, Martín M, Rebollo S, Martín B, Miquel R, et al. Is it possible to control hyperphosphatemia with diet, without inducing protein malnutrition? *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13 Suppl 3:65-7.
 192. Martínez I, Saracho R, Ocharan J, Muñoz RJ, Montenegro J. Role of diet in the management of osteodystrophy during progressive renal insufficiency. *Nefrologia*. 2003;23 Suppl 2:57-63.
 193. Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martín JL, Díaz-López JB, Fernández-Coto MT, Cannata-Andía JB. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: The importance of 25-hydroxy vitamin D cut-off levels. *Kidney Int Suppl*. 2003;63:S44-8.
 194. Cashman KD, Seamans KM, Lucey AJ, Stöcklin E, Weber P, Kiely M, et al. Relative effectiveness of oral

- 25-hydroxyvitamin D3 and vitamin D3 in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. *Am J Clin Nutr.* 2012;95:1350-6.
195. Olmos JM, Arnaiz F, Hernández JL, Olmos-Martínez JM, González J. Calcifediol mensual frente a calcifediol quincenal en el tratamiento de pacientes osteoporóticos. Estudio en la vida real. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2018;10:89-95.
 196. Sprague SM, Crawford PW, Melnick JZ, Strugnell SA, Ali S, Mangoo-Karim R, et al. Use of Extended-Release Calcifediol to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Stages 3 and 4 Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol.* 2016;44:316-25.
 197. Reichel H. Low-dose alfacalcidol controls secondary hyperparathyroidism in predialysis chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2010;114:c268-76.
 198. Bover J, Ureña-Torres P, Laiz Alonso AM, Torregrosa JV, Rodríguez-García M, Castro-Alonso C, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD (II): Therapeutic implications. *Nefrologia.* 2019;39:227-42.
 199. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res.* 2011;26:1829-35.
 200. Barreto-Lopes M, Karaboyas A, Bieber B, Pisoni RL, Walpen S, Fukagawa M, et al. Impact of longer term phosphorus control on cardiovascular mortality in hemodialysis patients using an area under the curve approach: results from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:1794-801.
 201. Neri L, Kreuzberg U, Bellocchio F, Brancaccio D, Barbieri C, Canaud B, et al. Detecting high-risk chronic kidney disease-mineral bone disorder phenotypes among patients on dialysis: a historical cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34:682-91.
 202. St-Jules DE, Rozga MR, Handu D, Carrero JJ. Effect of Phosphate-Specific Diet Therapy on Phosphate Levels in Adults Undergoing Maintenance Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;16:107-20.
 203. Koh TJK. Nocturnal hemodialysis: improved quality of life and patient outcomes. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2019;12:59-68.
 204. Achinger S, Ayus JC. The role of daily dialysis in the control of hyperphosphatemia. *Kidney Int Suppl.* 2005:S28-32.
 205. Cupisti A, Gallieni M, Rizzo MA, Caria S, Meola M, Bolasco P. Phosphate control in dialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2013;6:193-205.
 206. Isaka Y, Hamano T, Fujii H, Tsujimoto Y, Koiwa F, Sakaguchi Y, et al. Optimal Phosphate Control Related to Coronary Artery Calcification in Dialysis Patients. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32:723-35.
 207. Ogata H, Fukagawa M, Hirakata H, Kaneda H, Kagimura T, Akizawa T. LANDMARK Study Group. *JAMA.* 2021;325:1946-54.
 208. Rodelo-Haad C, Rodríguez-Ortiz ME, Martín-Malo A, Pendon-Ruiz de Mier MV, Agüera ML, Muñoz-Castañeda JR, et al. Phosphate control in reducing FGF23 levels in hemodialysis patients. *PLoS One.* 2018;13:e0201537.
 209. Gonzalez-Parra E, Gonzalez-Casaus ML, Arenas MD, Sainz-Prestel V, Gonzalez-Espinoza L, Muñoz-Rodríguez MA, et al. Individualization of dialysate calcium concentration according to baseline pre-dialysis serum calcium. *Blood Purif.* 2014;38(3-4):224-33.
 210. Méndez-Chacón P, Riccobelli N, Dionisi MP, Sánchez-Álvarez E, Bardales-Viguria F, Méndez-Chacón Rodríguez C, et al. Bone and mineral metabolism at 55 haemodialysis centres in Lima. *Nefrologia.* 2018;38:279-85.
 211. Sánchez C, López-Barea F, Sánchez-Cabezudo J, Bajo A, Mate A, Martínez E, et al., Multicentre Study Group Collaborators. Low vs standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: differences in treatment, biochemistry and bone histomorphometry. A randomized multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1587-93.
 212. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Druke T, de Francisco A, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1948-55.
 213. Naves-Díaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Fernández-Martín JL, Rodríguez-Puyol D, et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1938-47.
 214. Tentori F, Wang M, Bieber BA, Karaboyas A, Li Y, Jacobson SH, et al. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPSstudy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:98-109.
 215. Rodríguez M, Salmeron MD, Martín-Malo A, Barbieri C, Mari F, Molina RI, et al. A New Data Analysis System to Quantify Associations between Biochemical Parameters of Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disease. *PLoS One.* 2016;11:e0146801.
 216. Heaf J. Adynamic bone disease and malnutrition-inflammation-cachexia syndrome. *Kidney Int.* 2007;71:1326.
 217. Wheeler DC, London GM, Parfrey PS, Block GA, Correa-Rotter R, Dehmel B, et al. Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the Evaluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events (EVOLVE) trial [published correction appears in *J Am Heart Assoc.* 2015 Jan;4(1):e000570]. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e001363.
 218. Floege J, Kubo Y, Floege A, Chertow GM, Parfrey PS. The Effect of Cinacalcet on Calcific Uremic Arteriopathy Events in Patients Receiving Hemodialysis: The EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:800-7.
 219. Goldsmith D, Covic A, Vervloet M, Cozzolino M, Nistor I, Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disease (CKD-MBD) working group and the European Renal Best Practice (ERBP) advisory board. Should patients with CKD stage 5D and biochemical evidence of secondary hyperparathyroidism be prescribed calcimimetic therapy? An ERA-EDTA position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:698-700.
 220. Matias PJ, Ferreira C, Jorge C, Borges M, Aires I, Amaral T, et al. 25-Hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:611-8.
 221. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, Borges M, Aires I, Amaral T, et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:905-11.
 222. Leifheit-Nestler M, Grabner A, Hermann L, Richter B, Schmitz K, Fischer DC, et al. Vitamin D treatment attenuates cardiac FGF23/FGFR4 signaling and hypertrophy in uremic rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:1493-503.
 223. Panizo S, Carrillo-López N, Naves-Díaz M, Solache-Berocal G, Martínez-Arias L, Rodríguez-Díez RR, et al. Regulation of miR-29b and miR-30c by vitamin D receptor activators contributes to attenuate uraemia-induced cardiac fibrosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:1831-40.
 224. Cozzolino M, Brancaccio D, Cannella G, Messa P, Gesualdo L, Marangella M, et al. VDRA therapy is associated with improved survival in dialysis patients with serum intact PTH \leq 150 pg/mL: results of the Italian FARO Survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3588-94.

225. Lee GH, Benner D, Regidor DL, Kalantar-Zadeh K. Impact of kidney bone disease and its management on survival of patients on dialysis. *J Ren Nutr.* 2007;17:38–44.
226. Mendoza FJ, Lopez I, Canalejo R, Almaden Y, Martin D, Aguilera-Tejero E, et al. Direct upregulation of parathyroid calcium-sensing receptor and vitamin D receptor by calcimimetics in uremic rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;296:F605–13.
227. Lopez I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E, Perez J, Guerrero F, Martin D, et al. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int.* 2008;73:300–7.
228. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, Amdahl M, Cozzolino M, Goldsmith D, et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3270–8.
229. Taweeseedt PT, Disthabanchong S. Mineral and bone disorder after kidney transplantation. *World J Transplant.* 2015;5:231–42.
230. Torres A, Rodriguez AP, Concepcion MT, Garcia S, Rufino M, Martin B, et al. Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pre-transplant PTH concentrations. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 Suppl 3:94–7.
231. Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P, Eastell R, Khwaja A. Bone Disease after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1282–96.
232. Egbuna OI, Taylor JG, Bushinsky DA, Zand MS. Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin Transplant.* 2007;21:558–66.
233. Evenepoel P, Naesens M, Claes K, Kuypers D, Vanrenterghem Y. Tertiary ‘hyperphosphatoninism’ accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7:1193–200.
234. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH, Haller H, et al. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant.* 2005;5:1934–41.
235. Triponez F, Clark OH, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *Ann Surg.* 2008;248:18–30.
236. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, Taco O, Mast R, Gómez-Vaquero C, et al. A Randomized Study Comparing Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients with Hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:2487–94.
237. Serra AL, Savoca R, Huber AR, Hepp U, Delsignore A, Hersberger M, et al. Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:577–83.
238. Delos Santos R, Rossi A, Coyne D, Maw TT. Management of Post-transplant Hyperparathyroidism and Bone Disease. *Drugs.* 2019;79:501–13.
239. Thiem U, Gessl A, Borchhardt K. Long-term clinical practice experience with cinacalcet for treatment of hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Biomed Res Int.* 2015;2015:292654.
240. Bergua C, Torregrosa JV, Fuster D, Gutierrez-Dalmau A, Oppenheimer F, Campistol JM. Effect of cinacalcet on hypercalcemia and bone mineral density in renal transplanted patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplantation.* 2008;86:413–7.
241. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:551–8.
242. Cunningham J. Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:223–34.
243. Vautour LM, Melton LJ 3rd, Clarke BL, Achenbach SJ, Oberg AL, McCarthy JT. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int.* 2004;15:160–7.
244. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation.* 2009;87:1846–51.
245. Palmer SC, Chung EY, McGregor DO, Bachmann F, Strippoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10:CD005015.
246. Torres A, García S, Gómez A, González A, Barrios Y, Concepción MT, et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. *Kidney Int.* 2004;65:705–12.
247. De Sevaux RG, Hoitsma AJ, Corstens FH, Wetzels JFM. Treatment with vitamin D y calcium reduces bone loss after renal transplantation: A randomized study. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1608–14.
248. El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M, Ghoneim MA. Preventing bone loss in renal transplant recipients with vitamin D. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2975–9.
249. Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY, Marshall C, Thistlethwaite JR, Sprague SM. Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. *Transplantation.* 2004;78:1233–6.
250. Cianciolo G, Galassi A, Capelli I, Angelini ML, La Manna G, Cozzolino M. Vitamin D in Kidney Transplant Recipients: Mechanisms and Therapy. *Am J Nephrol.* 2016;43:397–407.
251. Torregrosa JV, Fuster D, Pedroso S, Diekmann F, Campistol JM, Rubí S, et al. Weekly risedronate in kidney transplant patients with osteopenia. *Transpl Int.* 2007;20:708–11.
252. Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:221–33.
253. Coco M, Glicklich D, Faugere MC, Burris L, Bogner I, Durkin P, et al. Prevention of Bone Loss in Renal Transplant Recipients: A prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2669–76.
254. Grotz W, Nagel Ch, Poeschel D, Cybulla M, Petersen KG, Uhl M, et al. Effect of Ibandronate on Bone Loss and Renal Function after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1530–7.
255. Torregrosa JV, Moreno A, Gutierrez A, Vidal S, Oppenheimer F. Alendronate for treatment of renal transplant patients with osteoporosis. *Transplant Proc.* 2003;35:1393–5.
256. Torregrosa JV, Fuster D, Gentil MA, Marcen R, Guirado L, Zarraga S, et al. Open-label trial: effect of weekly risedronate immediately after transplantation in kidney recipients. *Transplantation.* 2010;89:1476–81.
257. Torregrosa JV, Fuster D, Monegal A, Gentil MA, Bravo J, Guirado L, et al. Efficacy of low doses of pamidronate in osteopenic patients administered in the early post-renal transplant. *Osteoporos Int.* 2011;22:281–7.
258. Wang J, Yao M, Xu JH, Shu B, Wang YJ, Cui XJ. Bisphosphonates for prevention of osteopenia in kidney-transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2016;27:1683–90.
259. Toth-Manikowski SM, Francis JM, Gautam A, Gordon CE. Outcomes of bisphosphonate therapy in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant.* 2016;30:1090–6.

-
260. Naylor KL, Zou G, Leslie WD, Hodsman AB, Lam NN, McArthur E, et al. Risk factors for fracture in adult kidney transplant recipients. *World J Transplant.* 2016;6:370-9.
 261. Naylor KL, Leslie WD, Hodsman AB, Rush DN, Garg AX. FRAX predicts fracture risk in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2014;97:940-5.
 262. Luckman M, Hans D, Cortez N, Nishiyama KK, Agarawal S, Zhang C, et al. Spine Trabecular Bone Score as an Indicator of Bone Microarchitecture at the Peripheral Skeleton in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:644-52.
 263. Brunova J, Kratochvilova S, Stepankova J. Osteoporosis Therapy with Denosumab in Organ Transplant Recipients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:162.
 264. Bonani M, Frey D, Brockmann J, Fehr T, Mueller TF, Saleh L, et al. Effect of Twice-Yearly Denosumab on Prevention of Bone Mineral Density Loss in De Novo Kidney Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant.* 2016;16:1882-91.
 265. Bonani M, Frey D, de Rougemont O, Mueller NJ, Mueller TF, Graf N, et al. Infections in De Novo Kidney Transplant Recipients Treated With the RANKL Inhibitor Denosumab. *Transplantation.* 2017;101:2139-45.
 266. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, Mise K, Hayami N, Suwabe T, et al. Once-weekly teriparatide in hemodialysis patients with hypoparathyroidism and low bone mass: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2016;27:1441-50.