



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

Autores:

Jose-Vicente Torregrosa ( Hospital Clinic. Barcelona)

Jorge Cannata Andia (Hospital General de Asturias. Oviedo)

Jordi Bover (Fundació Puigvert, Barcelona)

Francisco Caravaca ( Hospital Univ. Infanta Cristina, Badajoz),

Victor Lorenzo (Hospital Clínico, Tenerife)

Angel Luis Martin de Francisco (Hospital Univ. Valdecilla, Santander)

Alejandro Martin-Malo (Hospital Univ. Reina Sofía, Córdoba)

Isabel Martinez, (Hospital Univ. Galdakao, Bilbao)

Emilio Gonzalez Parra ( Hospital del Aire. Madrid)

Elvira Fernández Giráldez (Hospital Arnau de Vilanova, Lérida)

Mariano Rodríguez Portillo (Hospital Univ. Reina Sofía, Córdoba)

## **INDICE:**

- 1) EVALUACION DEL PROBLEMA DEL METABOLISMO OSEO-MINERAL**
  - 1a) Definiciones**
  - 1b) Fisiopatología**
  - 1c) Lesiones asociadas**
  
- 2) ESTRATEGIAS DIAGNOSTICAS**
  - 2a) Parámetros bioquímicos**
  - 2b) Técnicas de imagen**
  - 2c) Densitometria ósea**
  - 2d) Histología**
  - 2e) Otras técnicas de imagen**
  
- 3) VALORES BIOQUIMICOS RECOMENDADOS SEGUN ESTADIOS**
  
- 4) ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS**
  - Estadios 1-2**
  - Estadio 3**
  - Estadio 4**
  - Estadio 5**
  - Estadio 5D (Dialisis)**
  - Estadio 5T (Trasplante Renal)**
  
- 5) PARATIROIDECTOMIA**
  
- 6) CALCIFILAXIS**

## 1) EVALUACIÓN DEL PROBLEMA DEL METABOLISMO OSEO-MINERAL

### 1a) Definiciones

Osteodistrofia renal ha sido un término empleado tradicionalmente para referirse a las alteraciones del metabolismo óseo-mineral de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Recientemente, la Fundación KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) ha propuesto nuevas definiciones y un sistema de clasificación más integrado, relegando el término tradicional de Osteodistrofia Renal (1- 4).

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

### 1b) Fisiopatología

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

Es conocido que moderados descensos del aclaramiento de creatinina (inferior a 70 mL/min aproximadamente) pueden provocar un aumento de la fosfatemia tras una sobrecarga de fósforo, junto con disminución de la calcemia, que pueden objetivarse de forma puntual y precoz en la evolución de la ERC (5).

El incremento de los valores séricos de fósforo ocurre en estadios 4 y 5 de ERC, si bien la retención de fósforo ocurre más precozmente, no siendo detectada en las determinaciones séricas.

También de forma precoz se observa un descenso discreto pero significativo del calcitriol (1,25(OH)D<sub>3</sub>) en pacientes con ERC, secundario a:

- Pérdida de masa renal, que ocasiona menor disponibilidad de 1-alfa-hidroxilasa.
- Descenso del filtrado glomerular, que conlleva disminución de la 25(OH)D<sub>3</sub> a nivel tubular. La 25(OH)D<sub>3</sub> debe ser filtrada por el glomérulo para alcanzar el túbulo contorneado proximal y allí penetrar por endocitosis dentro de la célula.
- Retención de fósforo, que disminuye la síntesis renal de Calcitriol.

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

La retención de fósforo, junto al déficit de calcitriol y la enfermedad renal per se, son también responsables de la resistencia esquelética a la acción de la PTH (4).

El incremento de los niveles de PTH se observa especialmente con filtrados glomerulares inferiores a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

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

El propio déficit de 25(OH) D<sub>3</sub> (falta de ingesta o exposición solar insuficiente), puede contribuir también en la ERC, al igual que en la población general, al desarrollo de HPT2 y enfermedad metabólica osea, especialmente en estadios precoces (1).

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

Estos receptores de las glándulas paratiroides son:

- **Receptor de vitamina D (VDR).**

- La acción de la vitamina D sobre la PTH es mediada por este receptor, que es un receptor citosólico.
- Con la progresión de la ERC el número de VDR decrece, el propio estado urémico puede disminuir la estabilidad del mRNA VDR, produciendo un descenso en los niveles de proteína del receptor. Además, “toxinas urémicas” disminuyen el paso del complejo VDR –VitD al núcleo y su unión al elemento de respuesta del DNA (6)
- El déficit de VDR produce resistencia a la acción de la vitamina D sobre la síntesis de PTH.
- Las glándulas hiperplásicas, también tienen menos densidad de receptores de VDR.

- **Receptor-sensor de calcio (CaR).**

Situado en la superficie de las células paratiroides, detecta cambios mínimos en los niveles séricos de calcio. Cuando el nivel de calcio sérico desciende, no hay suficiente calcio unido a los receptores del calcio y se deja de inhibir la secreción de PTH.

- Su déficit produce resistencia a la acción del Ca sobre la glándula paratiroidea
- El desarrollo progresivo de hiperplasia paratiroidea secundaria a la ERC está asociado a una disminución de los receptores de calcio en las células paratiroides.

### **Efecto de moléculas y hormonas sobre los receptores:**

- El descenso del calcio extracelular es detectado por el receptor de calcio en la membrana plasmática estimulando la producción de PTH.
- La retención de fósforo estimula la síntesis y secreción de PTH. Además induce hiperplasia de las paratiroides que a su vez disminuye la expresión del CaR y del VDR, que a su vez también favorece la síntesis y secreción de PTH.
- La vitamina D actúa sobre el VDR suprimiendo la síntesis y secreción de PTH. Su déficit disminuye este efecto.
- Un déficit de Calcitriol provoca infra-regulación de la expresión del mRNA de VDR.
- Por el contrario, se sabe que el Calcitriol es capaz de sobreregular su propio receptor en distintos tejidos, también se conoce que existen diferencias entre distintos análogos de la vitamina D (activadores selectivos de los receptores de vitamina D - AsVDR) y también parece que los calcimiméticos podrían aumentar la expresión del receptor de vitamina D en la glándula paratiroides (7)

### **1c) Lesiones asociadas**

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

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

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

Como consecuencia de estos efectos, las alteraciones del metabolismo mineral han demostrado, en la población urémica, ser predictores independientes de mortalidad, especialmente de causa cardiovascular (8-18).

## **2) ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS**

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

En cuanto a la periodicidad de determinaciones bioquímicas, quedan claramente establecidas en la Guía de Calidad de la SEN (21) pero avanzamos a continuación algunas recomendaciones más precisas.

### **2.a) Parámetros Bioquímicos**

#### **- Calcio y Fósforo**

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

$$Ca \text{ total corregido (mg/dl)} = Ca \text{ total (mg/dl)} + 0.8 [4\text{-albumina (gr/dl)}]$$

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

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

#### **- Hormona paratiroidea (PTH)**

PTH intacta (PTH<sub>i</sub>): Sus valores séricos (rango normal 10-65 pg/mL) medidos por inmunoradiometría o inmunoquimioluminiscencia, son el parámetro bioquímico que mejor se correlaciona con las lesiones histológicas de HPT2, especialmente con la actividad osteoblástica.

Por esta razón, los niveles de PTH (en relación a los de calcio y fósforo) son considerados un buen marcador (al menos el mejor disponible) de la enfermedad ósea subyacente, evitándose así la necesidad de recurrir a la biopsia ósea diagnóstica en la mayoría de las situaciones (22).

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

- Niveles de PTH<sub>i</sub> > 450 pg/mL son específicos de enfermedad ósea de alto remodelado, concretamente la osteítis fibrosa o forma mixta; y excluyen prácticamente la enfermedad de bajo remodelado con una elevada especificidad.

- Niveles de PTHi < 120 pg/mL se asocian a enfermedad ósea de bajo remodelado (forma adinámica u osteomalacia) con un valor predictivo cercano al 90%.

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

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

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

#### **- 25 (OH) Vitamina D:**

Es aconsejable la medición de niveles de vitamina D (calcidiol) para prevenir y tratar la frecuente “insuficiencia” (actualmente definida como niveles de calcidiol < 30 ng/mL ó 75 nmol/L) o “deficiencia” (< 15 ng/mL) de vitamina D en los pacientes con ERC y que define la necesidad de aportes nutricionales o suplementos de vitamina D (1).

Existe una tendencia creciente a su uso, desde la población general a los pacientes en programa de diálisis, por los potenciales efectos pleiotrópicos de la vitamina D más allá del hueso, y la prevención de caídas (23).

Aunque los valores séricos bajos de 25-OH-vitamina D se han relacionado con una mayor mortalidad en pacientes incidentes en hemodiálisis, recientemente se ha descrito que el uso de derivados activos de la vitamina D parece hacer desaparecer dicha asociación (6).

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

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

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

#### - **Otros marcadores del remodelado óseo**

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

### **2.b) Técnicas de imagen. Radiología ósea**

- Los estudios radiológicos son útiles como primer escalón de estudio para detectar calcificaciones vasculares y de amiloidosis asociada a depósitos de  $\beta_2$  microglobulina. La radiología simple de abdomen y manos permite detectar calcificaciones vasculares. La radiología de columna lateral dorso-lumbar está indicada en pacientes sintomáticos o en riesgo para la detección de fracturas vertebrales.
- Las técnicas de imagen ósea son, en general, de escasa ayuda diagnóstica, ya que los cambios bioquímicos preceden a los radiológicos. En la

actualidad la evaluación radiológica ósea sistemática de los pacientes asintomáticos no está justificada.

- La resorción subperióstica en la cara radial de las falanges es el signo más precoz y específico de osteítis fibrosa. Otras lesiones clásicas son la acrosteolisis, cráneo en “sal y pimienta”, vértebras en “jersey de rugby” que apoyan el diagnóstico de osteítis fibrosa; o las líneas de Looser propias de la osteomalacia. Todas ellas suelen ser manifestaciones tardías de la enfermedad ósea subyacente.
- Se han descrito correlaciones directas entre presencia de calcificaciones vasculares observadas en radiología simple y riesgo cardiovascular en pacientes en hemodiálisis (24), por tanto, el hallazgo de calcificaciones vasculares puede condicionar las elecciones terapéuticas posteriores.

### **2.c) Densitometría ósea**

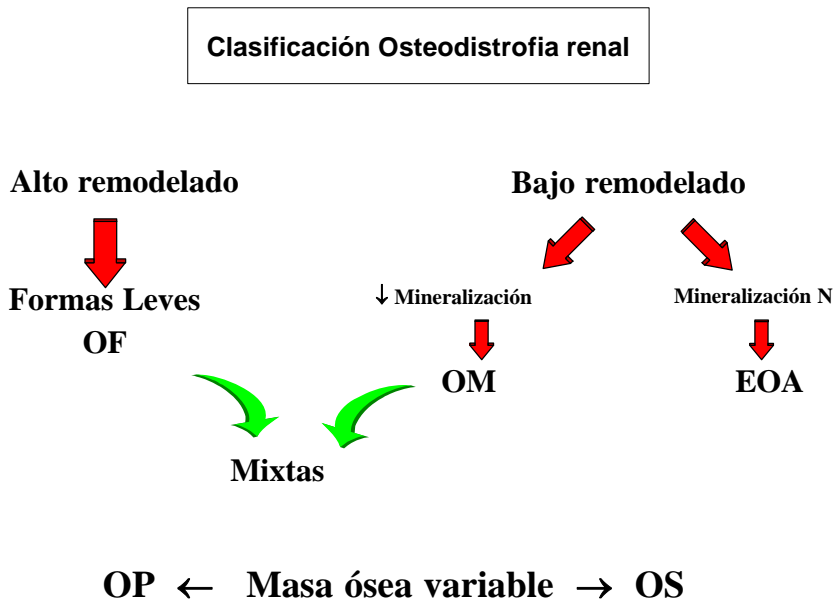
- La absorciometría de rayos X dual (DXA) es actualmente, el método estándar para determinar la densidad mineral ósea (DMO) en la población general. Esto se debe a que ofrece determinaciones precisas en sitios clínicamente importantes y con mínima radiación. Se determina habitualmente en cuello femoral y en columna vertebral (proyecciones antero-posteriores y laterales), aunque no hay consenso definitivo.
- Proporciona información de cambios en el contenido mineral óseo, pero no del tipo de enfermedad ósea subyacente y esto es una consideración especialmente importante en el paciente con ERC.
- La relación de la DMO con el riesgo de fractura en la población con ERC es inconsistente. Sin embargo, varios estudios han mostrado que su medición en el radio distal es predictivo del riesgo de fractura (25) y se correlaciona con la PTH (26) en pacientes en hemodiálisis. Por lo tanto, de usarse, el radio distal es el lugar preferido de medida en los pacientes con ERC. Esto es consistente con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica 2005 ([www.iscd.org/Visitors/positions](http://www.iscd.org/Visitors/positions)).

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

#### **2.d) Histología**

- La biopsia ósea de cresta ilíaca con doble marcaje con tetraciclinas y el estudio histomorfométrico, es el método más preciso para el diagnóstico de la lesión ósea subyacente y el “patrón oro” para estudiar el valor predictivo de otras técnicas diagnósticas menos invasivas.
- La aplicación de criterios histomorfométricos, ha hecho posible uniformizar las clasificaciones de ODR. Actualmente este término, como ya se mencionó en la introducción, se aplica exclusivamente para definir las alteraciones morfológicas óseas asociadas a la ERC, e incluye parámetros de remodelado óseo, tasa de mineralización y volumen óseo (cantidad de hueso por unidad de volumen de tejido óseo total). Se está intentando introducir la clasificación TMV para la valoración histomorfométrica del hueso (T= Turnover, M= Mineralization, V = Bone Volume)
- Clásicamente las lesiones óseas se clasificaban en (Gráfica I): formas de alto remodelado (AR) y bajo remodelado (BR). Dentro de las formas de AR, la forma más característica es la osteítis fibrosa (OF) y su única causa, el HPT 2º. Las formas de BR se subdividen en función de la tasa de mineralización. Si cursan con mineralización normal se denominan enfermedad ósea adinámica (EOA) y si cursan con fallo en la mineralización, osteomalacia (OM). A su vez

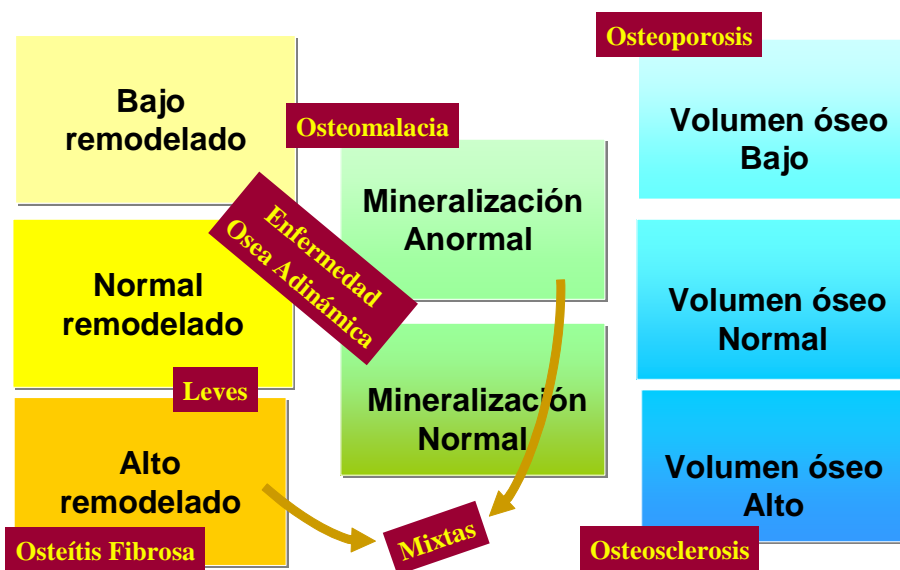
todas las alteraciones morfológicas pueden cursar con masa ósea variable.



Gráfica I

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

## Clasificación ODR



Gráfica II

## **- Indicación de Biopsia Ósea**

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

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

## **2.e) Otras técnicas de imagen. Evaluación de las calcificaciones extraesqueléticas.**

- No hay guías de actuación clínica consensuadas para la evaluación y seguimiento de las calcificaciones extra-óseas en la ERC.
  - Radiografía simple: Herramienta diagnóstica sencilla y económica para la detección de calcificaciones vasculares en el adulto.. Algunos estudios muestran que, mediante un simple score, la radiología de manos, pelvis y columna lumbar lateral, nos puede ayudar a calcular la severidad de las calcificaciones vasculares (24). Por tanto, una Rx

simple basal debería practicarse en todos los pacientes con ERC para valorar las calcificaciones vasculares.

- Otros instrumentos para el diagnóstico por imagen se emplean en función de la disponibilidad en los sitios de trabajo, la experiencia del operador y el tipo de diseño del estudio a realizar.
  - Ecocardiograma: Útil para evaluar las calcificaciones valvulares, e igualmente la geometría y función cardiaca.
  - Ecografía carotídea: Detecta calcificaciones en placas de ateroma y permite medir el grosor íntima-media en vasos carotídeos.
  - Velocidad de la Onda del Pulso carótido-femoral (VOP): Se usará para medir la rigidez (o pérdida de distensibilidad) arterial. Es un método no invasivo, inocuo para el paciente, de fácil realización y alta reproducibilidad.
  - Técnicas de Angiotomografía: Esta modalidad, menos invasiva que la arteriografía, proporciona imágenes de buena calidad para el estudio morfológico del árbol vascular.
  - TAC helicoidal o tomografía con multidetectores Es útil para la valoración de calcificaciones coronarias.
  - Electron-beam computed tomography (EBCT): La mejor técnica validada para la detección de calcificaciones coronarias, pero es extraordinariamente cara.

**ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS**

<b>Marcadores remodelado óseo</b>	No mejor que PTH
<b>Densitometría ósea</b>	Solo en Trasplante Renal
<b>Histología ósea (Biopsia ósea)</b>	Fracturas stress
	Sintomatología y/o analítica no clara
	Enf. ósea AI

<b>Técnicas de imagen</b>	<b>Radiología simple</b>	Detección Calcif. vasculares
	<b>Ecocardiograma</b>	Detección Calcif. valvulares
	<b>Ecografía carotídea</b>	Calcif. Ateromatosas Grosor íntima-media
	<b>Velocidad Onda Pulso (carotídeo-femoral)</b>	Rigidez arterial
	<b>AngioTAC Angio RNM</b>	Arbol vascular
	<b>TAC helicoidal</b>	Calcif. coronarias
	<b>EBCT</b>	Investigación

**Tabla I**

### 3) VALORES BIOQUÍMICOS RECOMENDADOS SEGÚN DIFERENTES ESTADIOS.

Los valores séricos recomendados, según las K-DOQI y revisión literatura, son los que se muestran en la tabla siguiente (Tabla II). No existen evidencias claras, especialmente en pre-diálisis, para aconsejar unos valores bioquímicos determinados, especialmente de PTH. Algunos autores recomiendan la normalización de los valores de PTH, otros aconsejan el inicio de tratamiento al aumentar la PTH respecto a una basal si se dispone de ella (aun dentro del rango de la normalidad) y otros consideran que un cierto grado de hiperparatiroidismo es necesario para mantener una tasa de remodelado óseo normal en caso de presencia indudable de insuficiencia renal.

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

<b>Estadio I</b>	25 D3 = > 30 ng/mL	Ca = 8.4 – 9.5 mg/dL
	PTHi < 65 pg/mL	P = 2.7 – 4.6 mg/dL
<b>Estadio II (FG: 60-89 mL/min)</b>	25 D3 = > 30 ng/mL	Ca = 8.4 – 9.5 mg/dL
	PTHi < 65 pg/mL	P = 2.7 – 4.6 mg/dL
<b>Estadio III (FG: 30-59 mL/min)</b>	25 D3 = > 30 ng/mL	Ca = 8.4 – 9.5 mg/dL
	PTHi < 65 pg/mL	P = 2.7 – 4.6 mg/dL
<b>Estadio IV (FG: 15-29 mL/min)</b>	25 D3 = > 30 ng/mL	Ca = 8.4 – 9.5 mg/dL
	PTHi < 110 pg/mL	P = 2.7 – 4.6 mg/dL

<b>Estadio V</b> (FG: < 15 mL/min)	25 D3 = > 30 ng/mL	Ca = 8.4 – 9.5 mg/dL
	PTHi 150 - 300 pg/mL	P = 2.7 – 5 mg/dL
<b>Estadio VD</b> (diálisis)	25 D3 = > 30 ng/mL	Ca = 8.4 – 9.5 mg/dL
	PTHi 150 - 300 pg/mL	P = 2.7 – 5 mg/dL

**Tabla II**

#### **4) ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS**

##### **ESTADIOS 1-2**

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

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

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

La dieta podría comenzarse con una ingesta de 1 g de proteínas/peso corporal ideal/día; esto condicionaría 2 beneficios, por un lado una disminución en el aporte de fósforo y por otro una disminución de los efectos perjudiciales de la hiperfiltración glomerular (27-32)

**25(OH)D<sub>3</sub>.** Los niveles adecuados de 25(OH)D<sub>3</sub> (superiores 30 ng/mL) son especialmente importantes, ya que serán el sustrato para la producción de 1-25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, además de que su déficit agrava el HPT2. En estos estadios, el

déficit de 25(OH)D<sub>3</sub> puede ser la única causa de HPT<sub>2</sub>, y por tanto, parece aconsejable iniciar su suplementación.

Las dosis precisas no están bien definidas (los ensayos clínicos *en población general* han usado generalmente dosis de 300 a 800 UI/día) considerándose un máximo de 2000 UI/día (aprox. 60.000 unidades/mes) (33,34), aunque una reciente revisión concluyó que la máxima dosis para adultos (sin ERC) podría ser incluso de hasta 10000 UI/día (35).

En España no disponemos de farmacopea para vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) excepto en preparados multivitamínicos. Por otra parte, disponemos de vitamina D<sub>3</sub> en forma de gotas (en frascos de 10 ml = 20.000 UI/frasco = 2000 U/ml = 30 gotas) o varios preparados que contienen 200-800 UI de vitamina D<sub>3</sub> + diversas cantidades de calcio que podrían servir de quelante de fósforo administrados con las comidas. Se recomienda ser prudente con el uso de estas asociaciones, especialmente en pacientes con calcificaciones vasculares o riesgo de padecerlas.

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

**Calcio.** En cuanto al aporte de calcio es imprescindible un aporte suficiente para no estimular la PTH. Una cantidad entre 15-20 mg/Kg/día sería suficiente para asegurar la cobertura de necesidades de dicho elemento. La cantidad recomendada diaria en la población general varía según edad y sexo entre 1000 y 1300 mg/día, considerándose como límite máximo tolerable 2500 mg/día. No es conocido si estas cantidades deberían limitarse en pacientes con calcificaciones vasculares.

### **ESTADIO 3**

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

**Dieta.** La restricción proteica será discretamente más severa (0.9 g/Kg de peso/día), con el fin de evitar el aporte de fósforo y la hiperfiltración. El paciente tolerará fácilmente el cambio, si ya se había adecuado a la dieta desde los estadios anteriores.

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

**25(OH)D<sub>3</sub>.** Los valores de 25(OH)D<sub>3</sub> se seguirán vigilando, para asegurarse de que sean normales.

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

En los estadios previos a la diálisis, en la actualidad solo tienen indicación terapéutica los captore de compuestos cálcicos. Existe, no obstante, amplia experiencia con el uso de hidróxido de aluminio como captore de fósforo en estos estadios.

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

**Metabolitos activos y análogos de la vitamina D.** En este momento ya podría estar indicado comenzar el tratamiento con metabolitos activos de la vitamina D, ya sea Calcitriol (1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) o Alfa-calcidol (1-α (OH) D<sub>3</sub>). El alfa-calcidol precisa de activación hepática.

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

Además el Calcitriol controla su propio metabolismo, y evita que se pierdan sus receptores (VDR), por lo que la respuesta de la glándula paratiroides a calcitriol se mantiene intacta. También mantiene la densidad del receptor megalina localizado en las células tubulares renales, que se encarga de internalizar la 25(OH)D<sub>3</sub> dentro de dichas células, materia prima para la generación renal de calcitriol. Asimismo, también mantiene el número de receptores de Ca (CaR) de la glándula paratiroides (27).

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

### **Activadores selectivos del receptor de vitamina D (AsRVD).**

En nuestro país sólo se encuentra comercializado el Paricalcitol. Se trata de la 19-nor-vitamina D<sub>2</sub> que posee diferentes afinidades sobre el VDR, presentando mayor afinidad a nivel de células paratiroides respecto a osteoblastos, células de pared intestinal y células musculares lisas vasculares. Por ello parece ser menos hipercalcemiante e hiperfosforemiante que calcitriol, como se ha demostrado en diferentes estudios publicados. Por otro lado, parece ejercer, por mecanismos no aclarados, un efecto positivo sobre la supervivencia de los pacientes en diálisis (37-39).

En estudios experimentales, paricalcitol parece provocar menos calcificaciones vasculares comparado con dosis equipotentes de calcitriol (40). La dosis recomendada de Paricalcitol en este estadio es de 1 mcg cada 24 horas ó 2 mcg tres veces por semana. Esta dosis debería ajustarse con controles bioquímicos periódicos.

## ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS

### Estadios I-II

Dieta baja proteinas (1gr/Kg peso/dia)

25D3 si requiere

30.000 ui / mes

### Estadio III

Dieta baja proteinas (0.9 gr/Kg peso/dia)

25D3 si requiere

Vitamina D

AsRVD

Calcitriol 0.25 mcg / 48 h

Alfacalcidol 0.50 mcg / 48 h

Paricalcitol 1 mcg / 24h

Tabla III

## ESTADIO 4

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

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

**25(OH)D<sub>3</sub>.** Los valores de 25(OH)D<sub>3</sub> se seguirán vigilando, para asegurarse de que sean normales. Aunque la conversión a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> está disminuida, se aconseja su control para asegurar los efectos pleiotrópicos de la vitamina D más allá del control del HPT2.

**Captadores de fósforo.** Con este grado de función renal, comienza a ser algo difícil mantener una fosfatemia normal a pesar de la dieta, si no fuera así se puede utilizar una mayor dosis de captadores con las comidas, que si son con contenido cálcico, no deberían sobrepasar los 1500 mg/día.

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

El aluminio sérico debería medirse dos veces al año en aquellos pacientes que reciban captadores de fósforo que contienen aluminio. Valores basales de aluminio sérico  $<20 \mu\text{g/L}$  indican una probable ausencia de sobrecarga de aluminio. Valores repetidos entre  $20-60 \mu\text{g/L}$  son de difícil interpretación. Los valores repetidos  $>60 \mu\text{g/L}$  indican una sobrecarga aluminica (esto no siempre implica enfermedad ósea por aluminio).

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

De las otras alternativas de captadores, el carbonato de lantano y el sevelamer no tienen indicación en etapas prediálisis (solo se debieran utilizar como uso compasivo).

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

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

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

## ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS

### Estadio IV

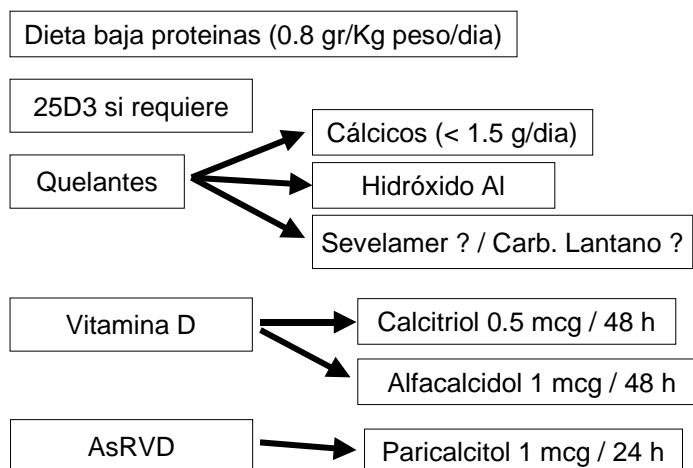


Tabla IV

### ESTADIO 5

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

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

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

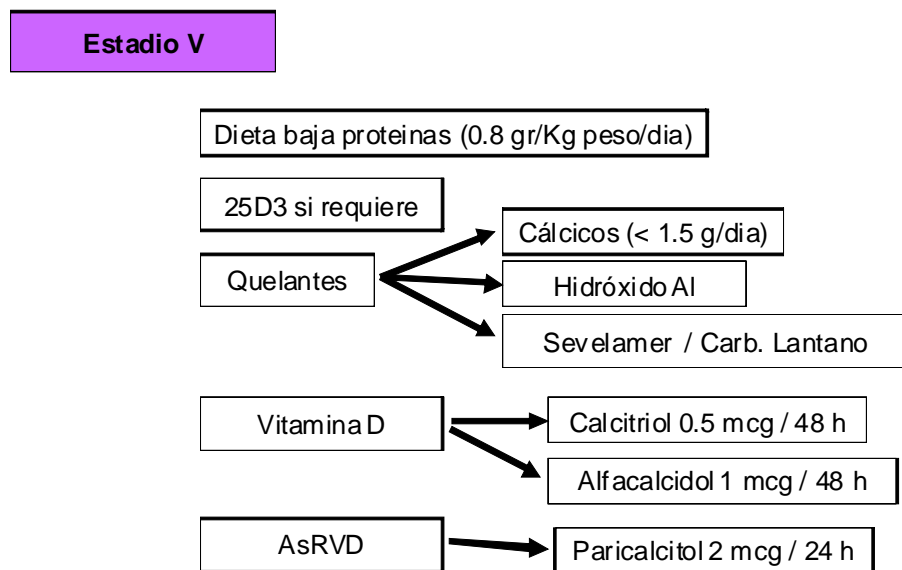
**25(OH)D<sub>3</sub>.** Los valores de 25(OH)D<sub>3</sub> se seguirán vigilando, para continuar asegurándonos de que sean normales. Aunque la conversión a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> está disminuida, se aconseja su control para asegurar los efectos pleiotrópicos de la vitamina D más allá del control del HPT2º.

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

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

**AsRVD.** La dosis inicial recomendada de Paricalcitol en este estadio es de 2 µg cada 24 horas si la PTHi es inferior a 500 pg/ml y de 4 µg cada 24 horas si la PTHi es superior a 500 pg/ml, también modificable en función de calcemia, fosfatemia y valores séricos de PTH.

## ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS



**Tabla V**

## **ESTADIO 5D (DIALISIS)**

### **A) Control del Fósforo**

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

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

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

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

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

### **A1) Dieta**

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

Siempre lo primero debe ser garantizar un adecuado soporte calórico, proteico y mineral. Nunca el precio a pagar por una dieta presuntamente adecuada debe ser la nutrición insuficiente. El sentido común marca las

normas de una dieta equilibrada. Cuatro comidas al menos, balanceada en cuanto a los principios inmediatos (hidratos de carbono, grasas y proteínas).

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

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

## **A2) Diálisis**

La duración idónea de la sesión de diálisis es un tema muy controvertido. Actualmente, se considera que la duración de la diálisis debe individualizarse de acuerdo a los requerimientos de cada paciente. No hay evidencia clara de que exista un efecto independiente del tiempo de diálisis sobre el control del fósforo (41-49), pero los regímenes prolongados se acompañan de una disminución de la necesidad de captadores.

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

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

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

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

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

Para lograr una reducción significativa de los niveles de fósforo sérico, se requiere que la duración de la sesión sea superior a las dos horas. Actualmente, existe una tendencia a aumentar la duración de la sesión de hemodiálisis a un esquema de 2.5-3.0 horas 5-6 veces por semana. En pacientes con fósforo elevado y hemodiálisis a días alternos, la duración mínima de la misma debería ser de 4 horas.

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

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

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

### **A3) Captores de fósforo**

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

Las indicaciones para captadores cálcicos e hidróxido de aluminio son las mismas que en estadios anteriores.

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

El Sevelamer, es un captador de fósforo que no contiene ni calcio ni aluminio. Se trata de un polímero que se une al fósforo a nivel intestinal e impide su absorción. Algunos estudios muestran que es capaz de atenuar la progresión de calcificaciones coronarias y aórticas y también reduce los niveles de lípidos, entre otros posibles efectos pleiotrópicos. Tiene el inconveniente de su alto precio y de presentar una eficacia limitada. Es algo menos potente que los anteriores y esto conlleva que en muchos casos se necesitan tomar un elevado número de comprimidos que pueden ser mal tolerados por los pacientes (50-53).

Un estudio reciente muestra una mejoría de supervivencia en los pacientes en incidentes en diálisis tratados con sevelamer en comparación con captadores cálcicos (54), si bien, otro estudio limita la mejoría de la supervivencia a determinadas subpoblaciones (población de más de 65 años) (55).

El Carbonato de lantano, es un captador 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 a largo plazo. Ha mostrado eficacia en monoterapia. Se presenta en comprimidos masticables de 500, 750 y 1.000 mg, siendo la dosis diaria media recomendada por la OMS 2.250mg (tres comprimidos de 750 mg). Los comprimidos deben masticarse durante las comidas (56).

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

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

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

## **B) Control del Calcio**

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

### **B1) Dieta**

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

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

## **B2) Diálisis**

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

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

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

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

## **C) Control de la PTH**

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

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

### **C1) 25(OH)D<sub>3</sub>**

Existen evidencias indicando que en esta etapa también es necesario mantener niveles adecuados de 25(OH)D<sub>3</sub> (30-40 ng/mL). Como se ha

mencionado, no sólo podría ser útil para el control del HPT2, sino especialmente para otros efectos pleiotrópicos de la vitamina D.

### **C2) Metabolitos activos de la Vitamina D y AsRVD**

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

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

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

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

### **C3) Calcimiméticos**

Otra alternativa terapéutica es el Cinacalcet, un agente calcimimético, que se une al receptor del calcio de la glándula paratiroidea, y lo modifica

alostéricamente de manera que lo hace más sensible a las acciones del calcio extracelular (57-61).

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

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

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

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

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

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

#### Recomendaciones:

- No debe iniciarse el tratamiento con Cinacalcet en pacientes con una concentración sérica de calcio (corregida por la albúmina) por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad (< 8,4 mg/dL).
- En pacientes en diálisis, se podría considerar utilizar Cinacalcet si la PTHi es inferior a 300 pg/mL, siempre y cuando el producto CaxP este elevado (62)
- La dosis inicial recomendada para adultos es de 30 mg una vez al día, que deberá ajustarse cada 2 a 4 semanas no superando la dosis

máxima de 180 mg una vez al día. En caso de necesidad de usar dosis menores, se ha usado la administración del fármaco cada 48 horas aunque no existe experiencia documentada al respecto. Otras dosis intermedias se consiguen con la administración de dosis diferentes (p.ej. 60 mg-30 mg a días alternos corresponderían a una dosificación de 45 mg/día).

- Los niveles de PTH se han de evaluar al menos 12 horas después de la ingesta del fármaco.
- Con cada ajuste de dosis, debe determinarse el calcio sérico semanalmente. En caso de producirse hipocalcemia (cifras inferiores a 7,5 mg/dL), se aconseja, asociar ó aumentar dosis de vitamina D (metabolitos o análogos de vitamina D), reducir la dosis del Cinacalcet o interrumpir su administración.

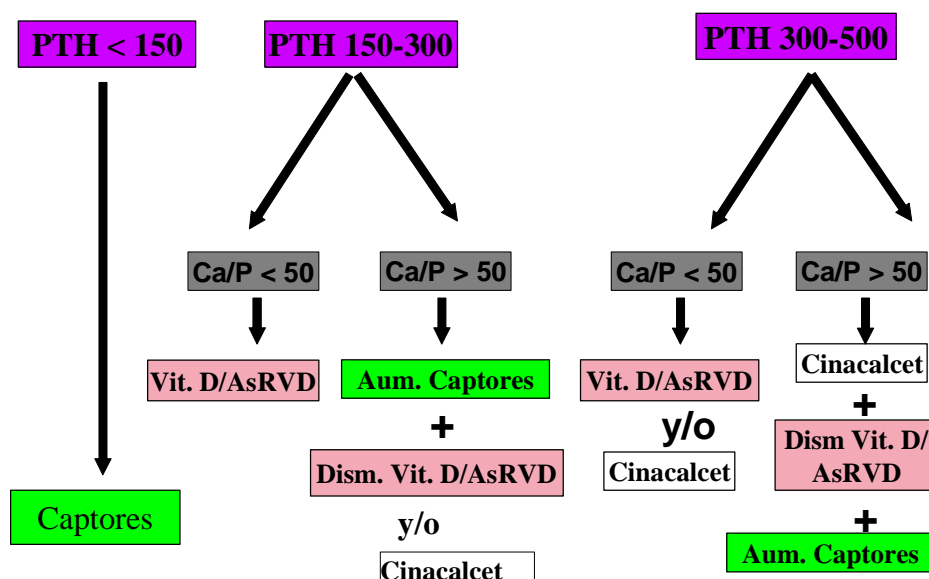
#### **C4) Asociación de Cinacalcet y metabolitos de vitamina D o AsVDR**

Es posible que la asociación de metabolitos de la vitamina D o AsRVD y Cinacalcet pueda ser aditiva y/o sinérgica en el control del HPT2 o presentar otros efectos beneficiosos (p.ej. sobre la calcificación vascular). Se ha observado que el uso de calcimiméticos se ha asociado a una disminución de las necesidades de metabolitos de vitamina D o AsRVD y viceversa.

En las siguientes cuatro gráficas (Gráficas III, IV, V y VI) se muestra un algoritmo orientativo de manejo de las alteraciones bioquímicas del metabolismo oseo-mineral de pacientes en estadio 5D, en función de la PTHi ó del fósforo sérico.

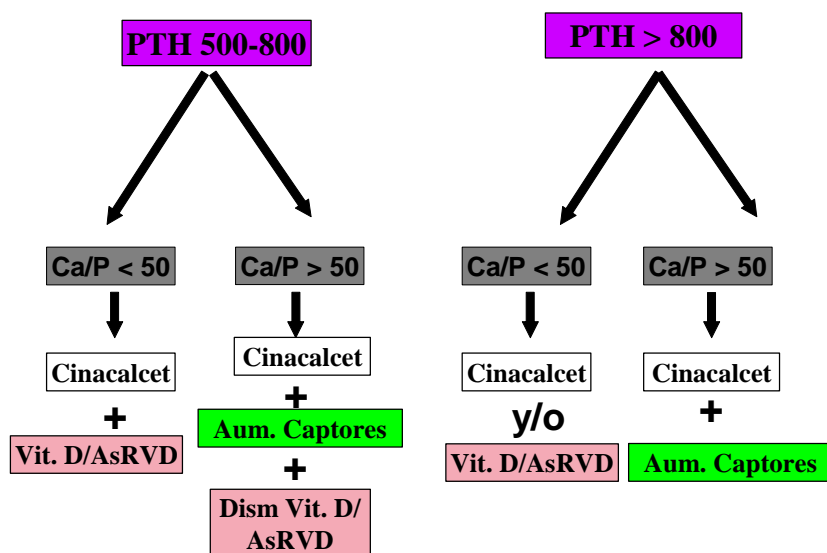
En la gráficas en función de Fósforo sérico, cuando se expresa vitamina D, se refiere tanto a metabolitos activos como análogos de vitamina D o AsRVD.

## Algoritmo de tratamiento en función de PTHi



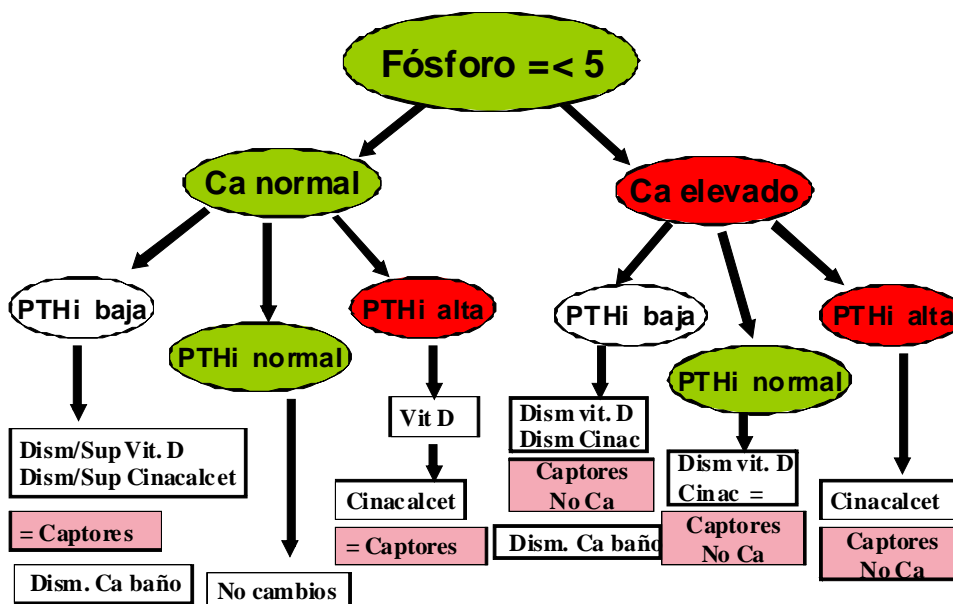
Gráfica III

## Algoritmo de tratamiento en función de PTHi



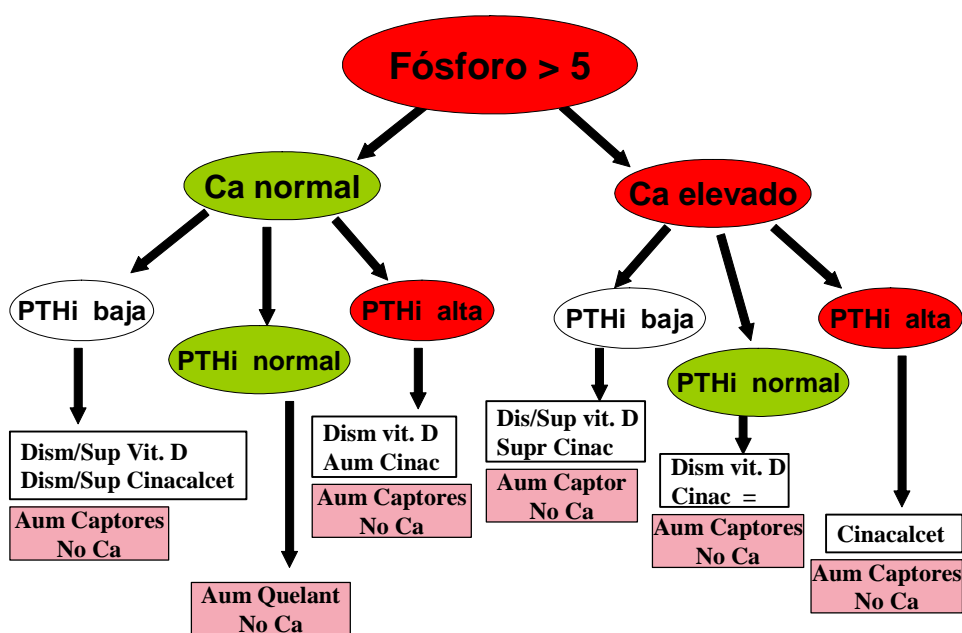
Gráfica IV

### Algoritmo de tratamiento en función de fosfatemia



Gráfica V

### Algoritmo de tratamiento en función de fosfatemia



Gráfica VI

## **ESTADIO 5T (TRASPLANTE RENAL)**

Después del trasplante renal suele producirse una pérdida de masa ósea que acarreará un aumento del riesgo de fracturas lo cual origina una nada despreciable morbilidad (63-77)

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

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

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

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

Las fracturas suelen ocurrir en el postrasplante tardío, afectando mayoritariamente el esqueleto apendicular, particularmente pies y tobillos.

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

El valor de la DMO medida por DXA para evaluar el riesgo de fractura en el trasplante renal no está claramente definido, y de hecho, diferentes

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

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

## **A) Prevención de pérdida de masa ósea tras el trasplante**

### **A1) Metabolitos activos vitamina D y análogos**

Los resultados más prometedores se han encontrado en trabajos con metabolitos activos de la vitamina D, como el Alfacalcidol o Calcitriol. Los metabolitos de la vitamina D probablemente reducen la pérdida ósea post-trasplante, por un lado normalizando la absorción intestinal de calcio, y por otro al suprimir directa o indirectamente la secreción de PTH (78-82).

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

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

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

### **A2)Bifosfonatos.**

Los bifosfonatos constituyen los agentes más prometedores, mejoran la densidad ósea y disminuyen el riesgo de fractura vertebral. Esto es consecuencia de su efecto inhibitor de la resorción ósea, corrigiendo el desequilibrio entre resorción y formación ósea (83-92).

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

- mujeres pos-menopausia,
- edad superior a 60 años,
- antecedentes de tratamiento con esteroides,
- antecedentes de fracturas,
- PTHi superior a 500 pg/ml

o que no responden adecuadamente al calcio más vitamina D.

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

Las dosis recomendadas de las diferentes alternativas son

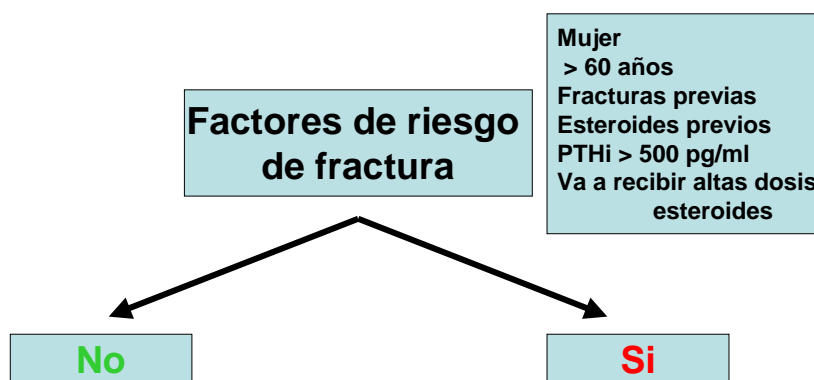
Pamidronato, 60 mg endovenoso, la dosis se puede repetir al mes ó a los 3 meses

Ac. Zoledrónico, 4 mg endovenoso dosis única

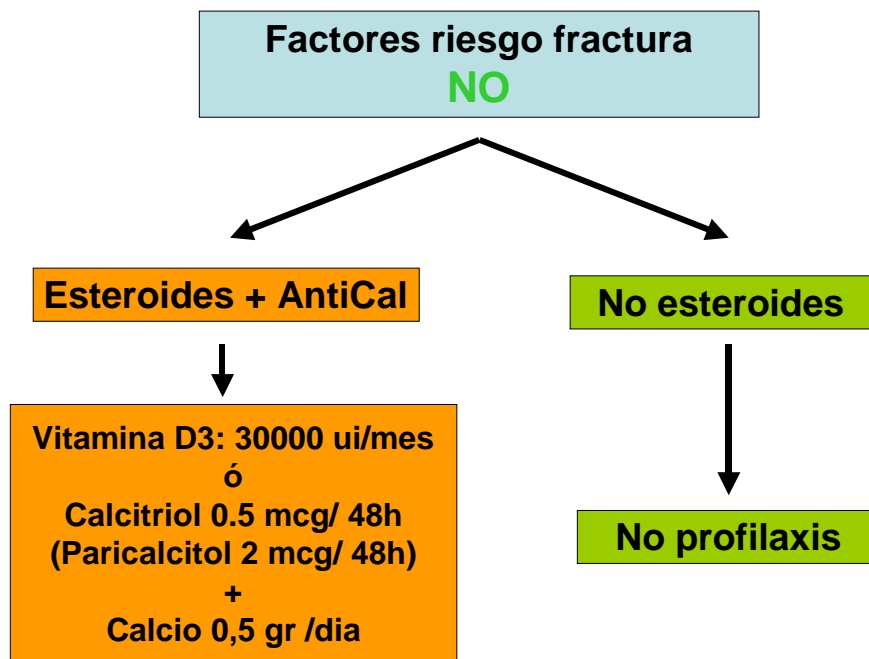
Alendronato, 70 mg oral semanal

Risedronato, 35 mg oral semanal

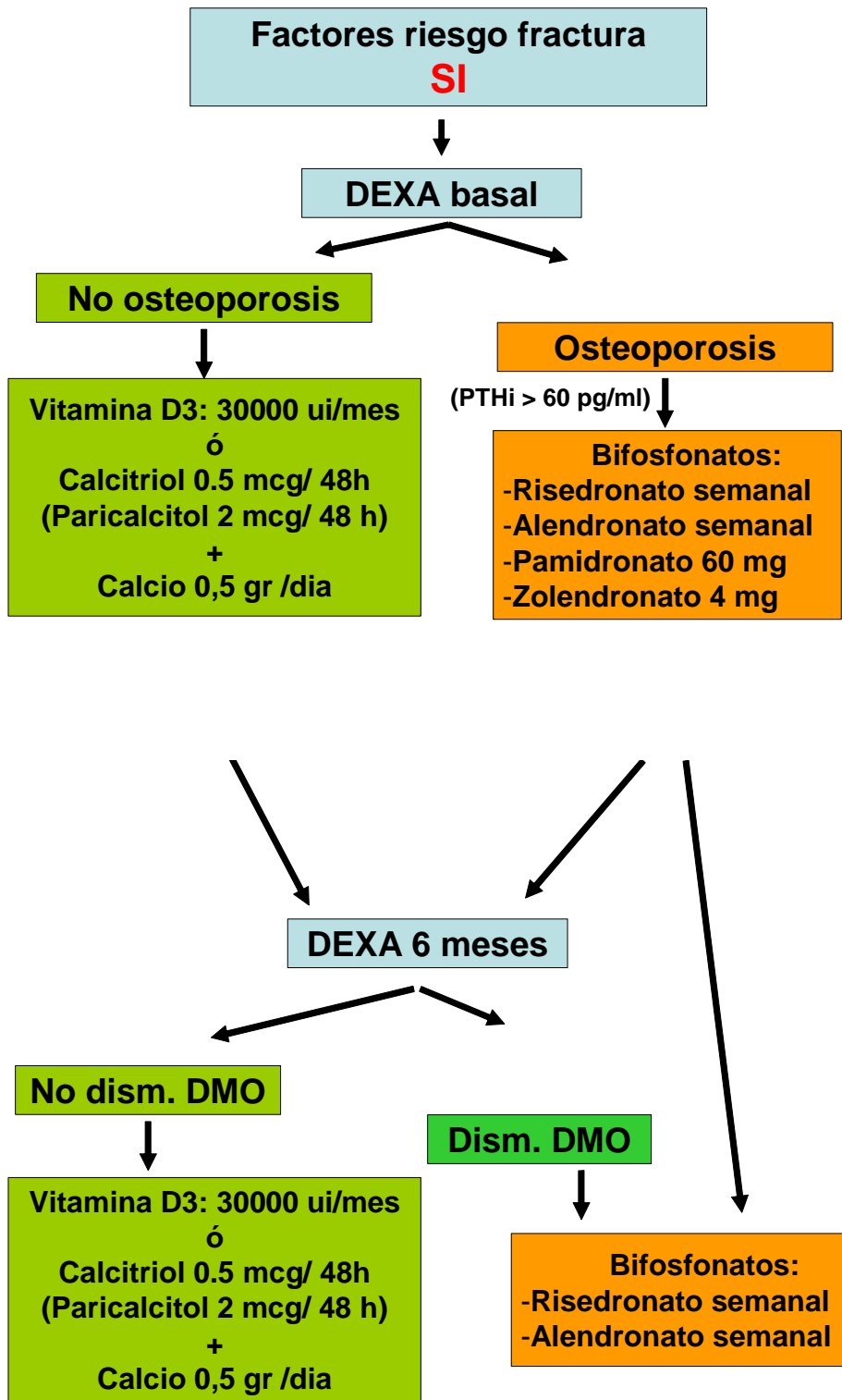
**ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS**      **Trasplante Renal**



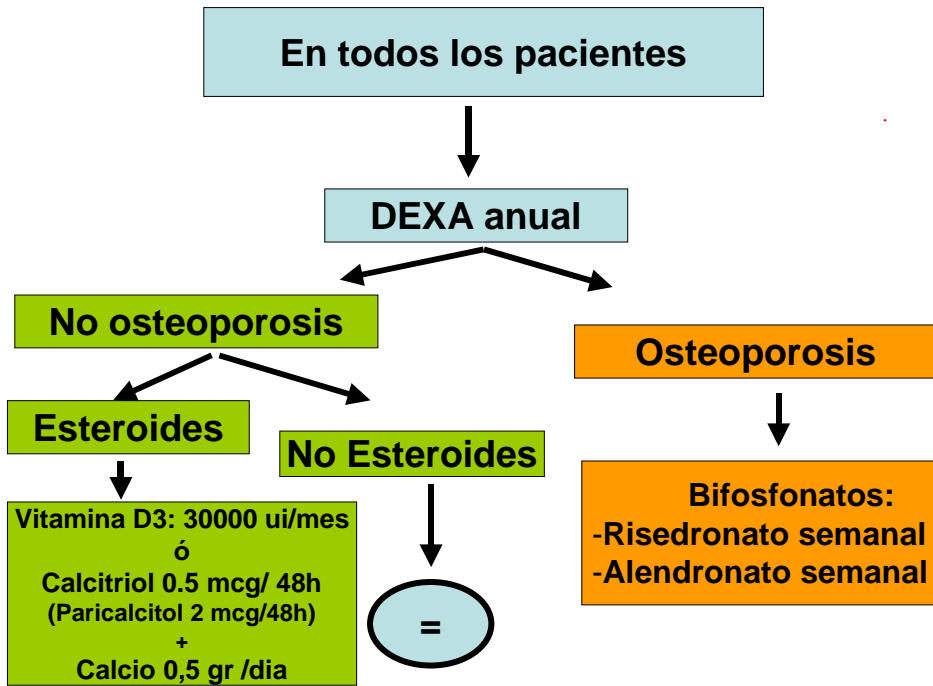
**Gráfica VII**



Gráfica VIII



Gráfica IX



Gráfica X

### B) Tratamiento del HPT persistente.

Recientemente diferentes autores han mostrado la eficacia de los Calcimiméticos en el control de la hipercalcemia secundaria al HPT2 persistente que presentan aproximadamente un 10% de los pacientes trasplantados y que también condicionará una mayor severidad en la disminución de la DMO (93-99).

En pacientes trasplantados, con valores de calcio sérico superiores a 10.5 mg/dl y PTHi por encima rango de normalidad para su función renal, el tratamiento con calcimiméticos podrá controlar tanto la calcemia como el HPT2. Al igual que en pacientes con ERC la dosis inicial aconsejable es de 30 mg /día.

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

## **5) PARATIROIDECTOMÍA**

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

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

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

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

Se recomiendan técnicas de imagen previas a la paratiroidectomía para valorar tamaño glandular, situación y sobre todo presencia de glándulas ectópicas. La asociación de Gammagrafía-MIBI y Ecografía cervical muestra una gran sensibilidad y especificidad (100)

Existe gran controversia sobre cuál es la técnica de extirpación más adecuada, paratiroidectomía total, subtotal o total con autotrasplante. Actualmente la más utilizada es la paratiroidectomía subtotal, porque es la que presenta menor índice de recidivas post-paratiroidectomía, aunque depende en gran parte de la experiencia y capacidad del equipo quirúrgico de cada centro.

## **6) CALCIFILAXIS (ARTERIOLOPATIA UREMICA CALCIFICANTE)**

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

Suele presentarse tanto en pacientes en hemodiálisis como con trasplante renal, siendo excepcional en los pacientes sometidos a diálisis peritoneal o en estadios prediálisis (101-104)

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Normalización de calcemia, fosfatemia y producto fosfo-calcio.** Fundamentalmente con el empleo de captadores no cálcicos, bajas concentraciones de calcio en el baño de diálisis y evitar el uso de metabolitos activos de vitamina D.
- **Control del HPT2,** con Calcimiméticos ó Paratiroidectomía ante la falta de rápida respuesta a los Calcimiméticos (105).
- **Cura tópica** de las úlceras con antiséptico, sin desbridar.
- **Cámara hiperbárica,** con objeto de aumentar la PO<sub>2</sub> tisular y con ello la producción de fibroblastos y de colágeno que pueden favorecer la angiogénesis (106-108).
- **Bifosfonatos,** Los bifosfonatos poseen un potente efecto inhibitorio sobre la actividad osteoclástica y la resorción ósea. La inhibición de la resorción ósea disminuye la concentración de calcio en sangre y con ello reduciría la tendencia de los núcleos minerales para formarse y crecer en las paredes arteriales. Por otro lado, los bifosfonatos podrían inhibir la secreción de citoquinas pro-inflamatorias a nivel de la pared vascular y con ello podrían contribuir a mejorar el cuadro (109-112).

Se puede emplear bifosfonatos orales o endovenosos, los bifosfonatos orales tienen la ventaja de poder administrarse a dosis menores y más constantes y homogéneas que los endovenosos y probablemente de esa forma los bifosfonatos orales tendrían un efecto menor sobre el hueso y mayor sobre el tejido vascular.

Las dosis aconsejadas son: Alendronato semanal, 70 mg via oral una vez por semana ó Risedronato semanal, una dosis oral de 35 mg una vez por semana. Si se usa la forma intravenosa, Pamidronato 60 mg, dosis única al final de la sesión de hemodiálisis.

- **Tiosulfato sódico endovenoso:** Se ha mostrado eficaz. Se desconoce el mecanismo de acción aunque probablemente se

relaciona con la disolución de las sales de calcio depositadas en los vasos (113). Se administra como solución de tiosulfato sódico al 25%, 25g/ 1.73 m<sup>2</sup> a pasar durante una hora al final de cada sesión de hemodiálisis. Se debería administrar hasta la resolución del cuadro.

## TRATAMIENTO CALCIFILAXIS

Normalización Ca, P, CaxP

Control HPT2

Cura tópica

Cámara hiperbárica

Bifosfonatos

Tiosulfato sódico

**Tabla VI**

## **BIBLIOGRAFIA**

1. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am.J Kidney Dis. 42:1-201, 2003
2. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. Am J Kidney Dis 35 (suppl 2):S1-S140, 2000
3. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 69:1945-1953, 2006.
4. Llach F y Bover J. Renal Osteodystrophies. En The Kidney. 6<sup>th</sup> Edition. Brenner BM (editor). W.B. Saunders Company, p 2103-2186, 2000.
5. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. A déficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 11(supl 3):22-8, 1996.
6. Hsu CH, Patel SR. Uremic toxins and vitamin D metabolism. Kidney Int 62: s65-8; 1997.
7. Rodriguez ME, et al. The calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. Am J Renal Physiol 292:1390-5; 2007.
8. Qunibi WY. Consequences of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease (ESRD). Kidney Int 90:S8-S12, 2004

9. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al: Association of elevated serum PO<sub>4</sub>, Ca x PO<sub>4</sub> product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12: 2131–2138, 2001
10. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, et al. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 15:770-799, 2004.
11. Block GA, Cunningham J. Morbidity and mortality associated with abnormalities in bone and mineral metabolism in CKD. In: Olgaard K (ed). *Clinical Guide to the Basics of Bone and Mineral Metabolism in CKD*. chapter 4 National Kidney Foundation: New York, pp 77–92, 2006.
12. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* Jun;35(6):1226-37,2000
13. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 15(8):2208-18. 2004
14. Cunningham J. Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 43:566-571, 2004

15. Rodriguez-Benot A, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Rodríguez M, Aljama P. Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*; 46: 68-77, 2005.
16. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* ; 12: 2131–2138, 2001.
17. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: Evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol*; 15: 770–779, 2004.
18. 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*; 16: 1788–1793, 2005.
19. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW et al. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 43: 558–565, 2004.
20. Jindal K, Chan CT, Deziel C, Hirsch D, Soroka SD, Tonelli M, Cukketon BF. Hemodialysis Clinical Practice Guidelines for the Canadian Society of Nephrology: Mineral Metabolism. *J Am Soc Nephrol*; 17: Suppl 1 S11-S16, 2006.

21. Gonzalez Parra E, Arenas MD, Valencia J, Angoso M. Monitorización del paciente en hemodiálisis. *Nefrologia* 26 (sup 8): 34-53,2006.
22. Torres A, Lorenzo V, Hernandez D, et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 47: 1434-42; 1995.
23. Autier P, et al. Vitamin D supplementation and Total Mortality. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Int Med* 167 (16):1730-1737, 2007
24. Adragao T, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1480-8; 2004.
25. Yamaguchi T, et al. Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures. *Bone* 19:549-55;1996.
26. Ureña P, et al Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18;2325-31,2003.
- 27.4.- Kopple JD et al: Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 52(3):778-791, 1997.
28. Rufino M, Lorenzo V, et al : Is it possible to control hyperphosphatemia with diet, without inducing protein malnutrition ? *Nephrol Dial Transplant* 13 (Suppl 3) 65-67, 1998.

29. Lorenzo V, Torres A: Tratamiento Conservador de la Insuficiencia Renal Crónica. Medidas generales y manejo dietético. En: Hernando L (Editor): Nefrología Clínica. Editorial Panamericana, Madrid, 1997
30. Lorenzo V, Rufino M, Martín M: Aspectos nutricionales en hemodiálisis. En: Valderrábano F (Ed): Tratado de Hemodiálisis. Editorial Medica JIMS SL, Barcelona. Pp 339-349, 1999
31. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 29(4):496-502;1997.
32. Martinez I, Saracho R, Ocharan J, Muñoz RJ, Montenegro J. Role of diet in the management of osteodystrophy during progressive renal insufficiency. *Nefrologia* 23(suppl 2):57-63; 2003.
33. Giovannucci E. Can vitamin D reduce total mortality?. *Arch Int Med* 167 (16):1709-1710, 2007
34. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 85 (1):6-18, 2007.
35. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007
36. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 289:8-28; 2005.
37. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int* 69:33-43; 2006.

38. Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med*; 349: 446–456, 2003.
39. Cheng S, Coyne D. Paricalcitol capsules for the control of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother* 7:617-21:2006.
40. Cardus A, et al. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res* 22: 860-6; 2007.
41. Charra B, Chazot C, Jean G et al. Long 3 x 8 hr dialysis: a three-decade summary. *J Nephrol (S7)*: S64-S69, 2003.
42. Leypoldt JK. Kinetics of beta2-microglobulin and phosphate during hemodialysis: effects of treatment frequency and duration. *Semin Dial*; 18: 401-408, 2005.
43. Mucsi I, Hercz G, Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* ; 53: 1399-1404, 1998.
44. Sigrist MK, Devlin L, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW. Length of interdialytic interval influences serum calcium and phosphorus concentrations. *Nephrol Dial Transplant* ; 20: 1643-1646, 2005.
45. Lindsay RM, Al-Hejaili F, Nesrallah G. Calcium and phosphate balance with quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis*; 42 (suppl 1): S24-S29, 2003.
46. Walsh M, Culeton B, Tonelli M, Manns B. A systematic review of the effect of nocturnal hemodialysis on blood pressure, left ventricular

- hypertrophy, anemia, mineral metabolism, and health-related quality of life. *Kidney Int* ; 67: 1500-1508,2005.
47. Maduell F, Navarro V, Torregrosa E, et al. Change from three times a week on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. *Kidney Int* ; 64: 305-313,2003.
48. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. Hemodiafiltration--a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clinical Nephrology* ; 52: 152-159, 1999.
49. Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B, Kohler H, Petitclerc T, Zucchelli P. Dialysis dose and frequency. *Nephrol Dial Transplant*; 20: 285-296, 2005.
50. Pflanz S, Henderson IS, McElduff N, Jones MC. Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphate-binding agents in chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* ; 9: 1121–1124, 1994.
51. Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renagel Evaluation (CARE Study). *Kidney Int* ; 65: 1914–1926, 2004.
52. Almirall J, Valenzuela MP. The safety of phosphate binders. *Expert Opin Drug Saf* 5:675-86; 2006.
53. Schucker JJ, Ward KE. Hyperphosphatemia and phosphate binders. *Am J Health Syst Pharm* 62:2355-61; 2005.
54. Block GA, et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 71:438-41: 2007.

55. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 72:1130-7; 2007.
56. Freemont AJ. Lanthanum carbonate. *Drugs Today* 42: 759-70; 2006
57. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med*; 350: 1516–1525, 2004.
58. De Francisco ALM Cinacalcet HCL : a novel therapeutic for hyperparathyroidism. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*; 6: 441-452, 2005.
59. Schmitt CP, Odenwald T, Ritz E. Calcium, calcium regulatory hormones, and calcimimetics: impact on cardiovascular mortality. *J Am Soc Nephrol*. Apr;17(4):S78-pubmed
60. Block GA, Martin KJ, De Francisco AL, et al: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* ; 350(15):1516-1525, 2004.
61. Mlittman N, Finkelstein F, Culeton B, et al: Cinacalcet HCl (Sensipar™) for the Management of Secondary Hyperparathyroidism (HPT) in Patients Receiving Peritoneal Dialysis (PD). *J Am Soc Nephrol* ; 15:280, 2004.
62. Chertow GM, Blumenthal S, Turner S et al Cinacalcet hydrochloride in hemodialysis patients on active Vitamine D derivatives with controlled PTH and elevated calcium x phosphorus. *Clin J Am Soc Nephrol* 1(2):305-12, 2006

63. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD: Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 325:544-550, 1991
64. Horber FF, Casez JP, Steiger U, Czerniak A, Montandon A, Jaeger P: Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Min Res* 9:1-9, 1994.
65. Almond MK, Kwan JTC, Evans K, Cunningham J: Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron* 66:52-57, 1994.
66. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, et al: Bone mineral density after kidney transplantation. *Transplantation* 59:982-986, 1995.
67. Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, Gagne M, Cardinal J, Ouimet D: Long term bone loss in kidney transplant recipients: A cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 28:105-114, 1996.
68. Grotz WH, Mundinger FA, Rasenack J, Speidel L, Olschewski M, Exner VM, Scollmeyer PJ: Bone loss after kidney transplantation: A longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 10:2096-2100, 1995.
69. Torres A, Lorenzo V, Salido E: Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol*, 13:551-558, 2002.
70. Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, et al: Factors involved in the loss of bone mineral density after renal transplantation. *Transplant Proc* 27:2224-2225, 1995.

71. Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M et al : Evolution of bone mineral density after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 10 (S6):111-113, 1995.
72. Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR, Lopez M, Martinis R, Arminio A, Bellorin-Font E: Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. *Am J Kidney Dis* 36:160-165, 2000.
73. Epstein S: Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents on the skeleton. *J Bone Min Res* 11:1-7, 1996.
74. Cueto-Manzano AM, Konel S, Hutchison AJ et al: Bone loss in long-term renal transplantation: histopathology and densitometry analysis. *Kidney Int* 55: 2021-2029, 1999.
75. Roe SD, Porter CJ, Godber IM et al: Reduced bone mineral density in male renal transplant recipients: evidence for persisting hyperparathyroidism. *Osteoporosis Int* 16:142-148, 2005.
76. O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Smith CL et al: Risk factors for fractures in kidney transplantation. *Transplantation* 74:362-366, 2002.
77. Durieux S, Mercadal L, Orcel P, et al: Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipient. *Transplantation* 74:496-500, 2002.
78. Sambrook P: Alfacalcidol and calcitriol in the prevention of bone loss after organ transplantation. *Calcif Tissue Int* 65:341-343, 1999.

79. Torres A, García S, Gómez A et al: Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. *Kidney Int* 65:705-712, 2004.
80. De Sevaux RG, Hoitsma AJ, Crstens FH et al: Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: A randomized study. *J Am Soc Nephrol* 13:1608-1614, 2002.
81. El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M et al: Preventing bone loss in renal transplant recipients with vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 14:2975-2979. 2003.
82. Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY et al: Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates postransplant bone loss. *Transplantation* 78:1233-1236, 2004.
83. Coco M, Glicklich D, Claude M, et al: Prevention of Bone Loss in Renal Transplant Recipients: A prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 14: 2669-2676, 2003.
84. Fan SLS, Almond MK, Ball E, Evans K, Cunningham J: Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. *Kidney Int* 57:684-690, 2000.
85. Fan SLS, Kumar S and Ginningham J: Long-term effects on bone mineral density of pamidronate given at the time of renal transplantation. *Kidney Int* 63: 2275-2279, 2003.
86. Grotz W, Nagel Ch, Poeschel D, et al: Effect of Ibandronate on Bone Loss and Renal Function after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 12 :1530-1537, 2001.

87. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P et al: Zoledronic acid to prevent bone loss in the first 6 months after renal transplantation. *Kidney Int* 63: 1130-1136, 2003.
88. Koc M, Tuglular S, Arikan H et al: Alendronate increases bone mineral density in long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc* 34:2111-2113, 2002.
89. Giannini S, Dangel A, Carraro G et al: Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. *J Bone Miner Res* 16:2111-2117, 2001.
90. Torregrosa JV, Moreno A, Gutierrez A, et al. Alendronate for treatment of renal transplant patients with osteoporosis. *Transp Proc* 35(4):1393-5; 2003.
91. Jeffery JR, Leslie WD, Karpinski ME et al: Prevalence and treatment of decreased bone density in renal transplant recipients: A randomized prospective trial of calcitriol versus alendronate. *Transplantation* 76:1498-1502, 2003.
92. Torregrosa JV, et al. Weekly risedronate in kidney transplant patients with osteopenia. *Transplant Int* 20;708-11, 2007.
93. Szwarc I, Argiles A, Garrigue V, Delmas S, Chong G, Deleuze S, Mourad G. Cinacalcet chloride is efficient and safe in renal transplant recipients with posttransplant hyperparathyroidism. *Transplant* 2006; 82 (5): 675-680.
94. Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with

- persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1311-1314.
95. Serra AL, Schwarz AA, Wick FH, Marti HP, Wuthrich RP. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1315-1319.
96. Srinivas TR, Schold JD, Womer KL, et al. Improvement in Hypercalcemia with Cinacalcet after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 323-326.
97. Messa P, Sindici C, Cannella G, Miotti V, Risaliti A, Gropuzzo M, Di Loreto PL, Bresadola F, Mioni G. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 1998; 54: 1704-1713.
98. Apostolou T, Damianou L, Kotsiev V, Drakopoulos S, Hadjiconstantinou V. Treatment of severe hypercalcemia due to refractory hyperparathyroidism in renal transplant patients with the calcimimetic agent cinacalcet. *Clin Nephrol* 2006; 65 (5): 374-377.
99. Serra AL, Savoca R, Huber AR, et al. Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(2): 577-583.
100. Fuster D, Ybarra J, Ortiz J, et al. Role of pre-operative imaging using <sup>99m</sup>Tc-MIBI and neck ultrasound in patients with secondary hyperparathyroidism who are candidates for subtotal parathyroidectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33:467-73; 2006.

101. Llach F. The evolving pattern of calciphylaxis: therapeutic considerations. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16(3):448-451.
102. Llach F. The evolving clinical features of calciphylaxis. *Kidney Int* 2003; 57 (Suppl 85):S122-124.
103. Fernández E, Torregrosa JV, Zárraga S, Campistol JM. Calcinosis tumoral y calcifilaxis en el trasplantado renal. *Nefrología* 1998; 28 (Suppl 2): S77-S83.
- 104.** Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial* 2004; 15(3):172-186.
105. Velasco N, MacGregor MS, Innes A, MacKay IG. Successful treatment of calciphylaxis with cinacalcet - an alternative to parathyroidectomy? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1999-2004.
106. Vassa N, Twardowski ZJ, Campbell J. Hyperbaric Oxygen therapy in calciphylaxis-induced skin necrosis in a peritoneal skin. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 878-881.
107. Podimow T, Wherrett C, Burns KD. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis, a case series. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2176-2180.
108. Basile C, Montanaro A, Masi M, Pati G, De Maio P, Gismondi A. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of calcific uremic arteriopathy, a case series. *J Nephrol* 2002; 15: 676-680.
109. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Bisphosphonates Alendronate and Ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those

- that inhibit bone resorption. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:817-824.
110. Price PA, Omid N, Than NT, Williamson MK. The amino bisphosphonate Ibandronate prevents calciphylaxis in the rat at doses that inhibit bone resorption. *Calcif Tissue Int* 2002; 71:356-363.
111. Monney P, Nguyen QV, Perroud H. Rapid improvement of Calciphylaxis after intravenous pamidronate therapy in a patient with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:2130-2132.
112. Shiraishi N, Kitamura K, Miyoshi T, Adach M, Kohda Y, Nonoguchi H et al. Successful treatment of a patient with severe calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis) by etidronate disodium. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 151-154.
113. Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulphate. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:1104-1108.