



www.sedyt.org

Guías Consensuadas de Diálisis y Trasplantes

[Enlaces](#)



Fecha de realización del consenso: 2003

Publicado en la revista biomédica "Diálisis y Trasplante" (www.elsevier.es/dialisis)

Osteodistrofia renal

GUÍA PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEODISTROFIA RENAL

González Álvarez, M.T., Bover, J., Fernández-Giráldez, E., Foraster, A., Hervás, J.G., Llopis, A., Palma, A., Ruiz-Laiglesia, J.E., Sans, R., Torregrosa, J.V.

El hiperparatiroidismo secundario (HPT 2º) representa una complicación grave de la insuficiencia renal crónica (IRC) y constituye la forma más conocida, aunque no la única, de alteración ósea asociada a la misma. Hasta la última década del siglo XX, el problema de la osteodistrofia renal estaba enfocado sólo hacia las alteraciones óseas ya que los pacientes presentaban importantes dolores musculares, deformidades óseas, fracturas y en los niños se añadía falta de crecimiento estatural conociendo esta alteración como enanismo renal. Hoy el problema se amplía ya que se conoce que tanto el metabolismo de la vitamina D como el del calcio y la hormona paratiroidea juegan un papel fundamental en múltiples cadenas metabólicas. Hay que destacar la utilidad de los niveles normales de vitamina D en el control de las alteraciones inmunitarias y en diversas neoplasias y se sabe también que el hiperparatiroidismo puede acompañarse de un cortejo pluripatológico atribuible a la PTH destacando la anemia, hipertensión arterial y enfermedad vascular, especialmente grave cuando afecta a los vasos coronarios.

Es por ello necesario controlar los niveles de vitamina D y prevenir la aparición de HPT 2º desde fases precoces de la IRC.

¿Por qué aumenta la hormona paratiroidea?

La insuficiencia renal progresiva se acompaña de una incapacidad de eliminar la carga de fósforo y el consiguiente aumento de fósforo plasmático, especialmente en fases tardías de la IRC. Previamente, el fósforo puede acumularse en el tejido renal inhibiendo la 1 alfa-hidroxilasa (1) que es la enzima encargada de transformar el 25-(OH)-colecalfiferol, sintetizado en el hígado, en 1,25-(OH)₂-colecalfiferol o calcitriol. El calcitriol es el metabolito terminal activo de la vitamina D y actúa sobre los receptores (VDR) que se encuentran principalmente en las glándulas paratiroides, intestino, huesos y riñón, pero también en otros tejidos no tan conocidos como la piel, el sistema inmune, las células beta o los vasos sanguíneos (2).

Hoy se da importancia a los niveles de 25-OH-colecalfiferol ya que son un buen marcador del estatus de vitamina D de los pacientes. Esta primera hidroxilación se produce en el hígado a partir del precursor (colecalfiferol) que se sintetiza en la piel mediante la acción de los rayos solares y varía según las razas, las latitudes y la estación del año (3). En los pacientes de edad que toman poco el sol y llevan una vida poco activa en el exterior, estos niveles pueden estar muy reducidos. Este hecho es de especial relevancia teniendo en cuenta que la edad media de los pacientes en diálisis es avanzada.(4)

El calcitriol tiene un doble efecto: el primero es inhibir directamente la síntesis de PTH en las glándulas paratiroides, actuando sobre sus receptores específicos, y el segundo es actuar sobre los receptores intestinales de calcio, favoreciendo la absorción activa del mismo y regulando por tanto, a su vez, la producción de PTH.

Cuando bajan los niveles de calcitriol, disminuye el efecto inhibitor sobre los receptores de vitamina D de las glándulas paratiroides (que a su vez son más escasas a medida que avanza la IRC) y se estimula la producción de PTH y el crecimiento glandular. Al mismo tiempo, el menor efecto sobre los receptores intestinales de calcio, favorece la aparición de hipocalcemia que estimula también la producción de PTH (5).

El sensor del calcio es un receptor acoplado a la proteína G situado en la superficie celular y que responde directamente a las concentraciones de calcio extracelular. Se trata del primer receptor iónico descrito y se encuentra en las glándulas paratiroides y otros tejidos como riñón, cerebro, células tiroideas y tracto gastrointestinal. A nivel de paratiroides regula la producción de PTH, mientras que en el riñón regula la excreción de calcio y otros iones divalentes (6).

Para completar el fenómeno de estimulación, se sabe que el fósforo actúa directamente sobre las glándulas paratiroides y aumenta la síntesis y secreción de PTH por un mecanismo postranscripcional (7,8), y también se habla hoy de la posible existencia de un sensor del fósforo.

Finalmente, la hipertrofia glandular, es decir el aumento del tamaño de las células sin aumento del número de las

mismas, es una primera fase del hiperparatiroidismo que se considera reversible (9), mientras que cuando aumenta el número de células (hiperplasia glandular), y sobre todo cuando estas células pasan del estadio policlonal al estadio monoclonal (10), se considera que el crecimiento es autónomo e irreversible (11). Se ha descrito en la IRC una disminución de la expresión del sensor del calcio en las glándulas hiperplásicas. (12)

Métodos diagnósticos

Alteraciones bioquímicas y hormonales

Las alteraciones óseas de la insuficiencia renal crónica se diagnostican en primer lugar por las alteraciones bioquímicas características como son los niveles de calcemia y fosforemia, las fosfatasas alcalinas totales y la fracción ósea de la fosfatasa alcalina, la fosfatasa ácida tartrato- resistente, los niveles de parathormona intacta (PTH-i) y los niveles de 25-(OH)-colecalfiferol y 1,25-(OH)₂-colecalfiferol o calcitriol.

Se da especial valor al producto fosfocálcico ya que se cree que esta combinación es la responsable de la formación de cristales de hidroxapatita y de los depósitos extraóseos de los mismos.

Radiología ósea

Tuvo su importancia en el diagnóstico de las lesiones óseas, sobre todo en los años en que la bioquímica estaba poco desarrollada. Eran características las alteraciones óseas de los metacarpianos y falanges distales, el adelgazamiento de corticales de huesos largos, el cráneo en sal y pimienta, así como las alteraciones de la lámina dura dentaria. Hoy en día se les da menos valor ya que se encuentran alteraciones bioquímicas y hormonales que preceden a la aparición de las alteraciones radiológicas características y por tanto se inician muchas veces terapias de prevención antes de que aparezcan dichas lesiones óseas. Por otra parte las variaciones radiológicas son muy lentas, por tanto son técnicas poco útiles para el seguimiento de la evolución de las lesiones, así como de la respuesta a los distintos tratamientos.

Gammagrafía paratiroidea

La gammagrafía de sustracción con Talio-Tecnecio o con Sestamibi puede ser de utilidad en la localización de las glándulas más hiperplásicas o autónomas y sobre todo para descartar la presencia de glándulas ectópicas intratímicas o mediastínicas. Se aconseja realizarla antes de la paratiroidectomía para decidir cuales son las glándulas más desarrolladas y/o más activas y por tanto cuáles son las que se deben extirpar y en ningún caso criopreservar. Evita recidivas precoces cuando existen glándulas ectópicas que podrían quedar indagnosticadas.

Biopsia ósea

Es el **gold standard** en el diagnóstico del tipo de afectación ósea. Su uso fue muy extendido para iniciar el conocimiento de las diversas alteraciones óseas en la insuficiencia renal y como respuesta a los tratamientos que se han propuesto a lo largo de las últimas décadas. Por su carácter cruento, que dificulta el poderlas repetir de forma seriada, su uso se ha ido haciendo menos frecuente y queda en la actualidad como una técnica útil para diagnosticar casos difíciles en los que exista controversia entre los datos clínicos y las demás exploraciones o en los que hay una respuesta anómala al tratamiento.

No obstante ha sido la técnica de elección para establecer los distintos tipo de afectación ósea y proponer su tratamiento. La principal alteración en el hiperparatiroidismo secundario es la osteitis fibrosa.

Osteitis fibrosa

Es la principal consecuencia del hiperparatiroidismo secundario. Se caracteriza por la destrucción progresiva de las trabéculas óseas, debido a la estimulación de los osteoclastos por la hormona paratiroidea (13). Este aumento del turnover óseo no va acompañado de la suficiente aposición ósea por parte de los osteoblastos, existe un aumento de su número al igual que el de osteoclastos, por lo que la formación de nuevas trabéculas va a una velocidad inferior a la destrucción y esto lleva a la pérdida de continuidad entre las corticales, debilitando la estructura ósea. Este fenómeno se acompaña de una fibrosis de la médula que a su vez produce una disminución de la formación de elementos formes de la sangre, responsable en parte de la anemia del paciente renal.

En el paciente que vuelve a diálisis tras un trasplante renal éstas alteraciones pueden asociarse a la osteopenia producida por un tratamiento prolongado con corticoides, lo que puede debilitar todavía más las ya escasas y delgadas trabéculas óseas. En estos casos se ha demostrado el efecto beneficioso del tratamiento con vitamina D (14).

Manifestaciones clínicas asociadas al hiperparatiroidismo en la insuficiencia renal crónica

Aunque casi todos los signos y síntomas de la IRC se han asociado de un modo u otro a la PTH vamos a repasar las más destacadas por su mayor repercusión clínica:

- Hipercalcemia
- Depósitos extraóseos
- Calcifilaxis
- Anemia

Hipertensión arterial

La presencia de unos niveles elevados de PTH en fases avanzadas de la insuficiencia renal y especialmente tras iniciar tratamiento renal sustitutivo pueden asociarse a hipercalcemia. Si esta hipercalcemia se asocia a unos elevados niveles de fósforo conduce a un producto fosfocálcico elevado que puede dar lugar a la presencia de depósitos extraóseos de cristales de hidroxapatita. Estos depósitos tienen lugar en partes blandas, en diversos órganos y en los vasos (15), dando lugar a una verdadera osificación activa vascular. Cuando estos fenómenos tienen lugar en pequeños vasos de las extremidades pueden dar lugar al fenómeno de la calcifilaxis (16). Si se depositan en las arterias coronarias pueden dar lugar a fenómenos isquémicos cardíacos (17). Ambos contribuyen a aumentar la mortalidad cardiovascular que es la principal causa de mortalidad en el paciente en diálisis (18). Hoy se sabe que el fósforo así como otros numerosos factores como el AMPc, el TGF beta, el colesterol, los AGES, etc. pueden transformar las células de músculo liso vascular en células semejantes a osteoblastos conduciendo finalmente al depósito en ellas de cristales de hidroxapatita (19).

La anemia de la IRC es parcialmente consecuencia de la fibrosis medular secundaria. Se asocia a otras causas de anemia de la insuficiencia renal crónica, como es la disminución de la producción de eritropoyetina y puede ser responsable de la resistencia al tratamiento con eritropoyetina exógena. La mejoría del hiperparatiroidismo se traduce en una mejor respuesta a las mismas dosis de EPO y en unos mejores niveles de hemoglobina y hematocrito.

La hipertensión arterial es una complicación asociada del hiperparatiroidismo secundario y parece estar relacionada con las alteraciones del metabolismo del calcio así como con el poder vasoconstrictor (agudo) de la PTH en su acción sobre el endotelio vascular (20).

¿Qué cifras de PTH-i se consideran normales para el enfermo con IRC?

A medida que avanza la IRC disminuye la respuesta calcémica a la acción de la PTH, probablemente el receptor 1 de la PTH en el osteoblasto, y al mismo tiempo disminuyen el número de receptores de vitamina D y de sensores del calcio en las glándulas paratiroides, (21-23). Estos hechos conducen a la necesidad de unos niveles más elevados de PTH para conseguir mantener normal el recambio óseo. Por tanto, en esta fase, la elevación de niveles de PTH puede ser inicialmente un mecanismo compensador. Si los niveles de PTH-i se llevan hasta la normalidad, puede producirse una disminución progresiva del recambio óseo hasta frenarlo totalmente dando lugar a la enfermedad ósea adinámica. Esta alteración se caracteriza por la presencia de un muy bajo recambio óseo con ausencia de celularidad y también clínicamente por una mayor tendencia a la hipercalcemia en los pacientes que reciben suplementos de calcio y/o vitamina D, ya que dicho calcio no se incorpora al hueso (al estar prácticamente abolido el turnover óseo) y se deriva hacia otros órganos, como los vasos o partes blandas, pudiendo favorecer las temidas calcificaciones metastásicas. Por tanto, los niveles que se consideran normales de PTH-i aumentan de forma inversa al descenso del filtrado glomerular y se considera que al llegar los pacientes a la insuficiencia renal terminal y por tanto a los requerimientos de diálisis las cifras de PTH intacta no deberían ser inferiores a 250 pmol/l.

Medidas para la prevención de la aparición del hiperparatiroidismo secundario en la IRC

- 1.- Control de la hiperfosforemia
- 2.- Normalización de los niveles de calcio
- 3.- Normalización de los niveles de vitamina D

1.- Control de la hiperfosforemia

Cuando el FG desciende por debajo de 60 ml/min, los niveles de fósforo plasmático son en la mayoría de los casos normales pero puede iniciarse una retención tisular de fósforo que desencadenará el proceso. El objetivo es mantener los niveles de fósforo entre 0,8 y 1,5 mmol/l o lo que es lo mismo entre 2,7 y 4,8 mg/ml.

En esta fase debe iniciarse una **dieta baja en fósforo**, que en la dieta mediterránea consiste en reducir principalmente lácteos, legumbres y proteínas. Existe evidencia en la literatura de que una dieta estricta retarda de forma significativa la aparición del HPT 2º (24).

En la fase siguiente, a medida que avanza la IRC, la dieta es insuficiente y se precisa añadir quelantes del fósforo. Si en ese momento la calcemia es normal o baja podrán utilizarse sales de calcio **controlando periódicamente la calcemia y el producto calcio-fósforo** que no debe exceder de 55 mg²/dl² (25). Se ha demostrado que los niveles elevados de fósforo se asocian a una mayor mortalidad cardiovascular y este hecho es independiente de los niveles de PTH (26). Entre estas sales las más utilizadas son el carbonato y el acetato cálcico. Existen datos en la literatura que avalan que el acetato cálcico puede tener el mismo poder quelante que el carbonato con un aporte de calcio inferior por gramo de producto(27,28). Este hecho puede ser beneficioso de cara a reducir el producto fosfocálcico de una forma más efectiva. Si los niveles de calcio o el producto calcio-fósforo son elevados pueden introducirse compuestos de aluminio en bajas dosis (sobre todo si los niveles de PTH son elevados), preferiblemente sólo durante un tiempo limitado y controlando de forma periódica los niveles de aluminio en sangre (29). En la insuficiencia renal avanzada, en las que el riesgo de osteopatía aluminica o depósitos patológicos de aluminio en otros órganos es elevado, están indicadas las resinas como el sevelamer (30). Se trata de una resina captadora de fósforo y que no lleva sales de calcio ni aluminio. A su efecto beneficioso sobre la fosforemia sin representar un riesgo para los depósitos de cristales de hidroxapatita en los vasos centrales y periféricos y en las válvulas cardíacas se añade su poder hipolipemiente que podría contribuir a reducir la placa de ateroma, y disminuiría por tanto por doble vía el riesgo cardiovascular (31). Su inconveniente por el momento es que se precisan dosis elevadas del producto y que su indicación no está todavía reconocida en prediálisis ni diálisis peritoneal. Existen otros quelantes en estudio como son las sales de hierro (32) o el carbonato de lantano (33) de los que no existe en este momento evidencia suficiente para

que se pueda recomendar su uso de forma sistemática.

2.- Normalizar los niveles de calcio

En las fases precoces del HPT 2º, y debido al déficit de absorción intestinal de calcio, existe tendencia a la hipocalcemia, que puede controlarse con quelantes del P portadores de calcio mientras el producto calcio-fósforo esté dentro de límites normales. Si las cifras de PTH-i están ya elevadas pueden aconsejarse pequeñas dosis de metabolitos de la vitamina D. Deben mantenerse los niveles de calcio normales para cada laboratorio, entre 2 y 2,5 mmol/l o entre 8 y 10 mg/dl.

En fases más avanzadas de la IRC los niveles de calcemia se normalizan o incluso pueden hallarse ligeramente elevados en casos de hiperparatiroidismo autónomo. Debe controlarse de forma estricta el producto calcio-fósforo y si éste supera la normalidad se aconseja retirar las sales de calcio de forma progresiva como en el apartado anterior ya que se ha demostrado una asociación entre los suplementos de calcio y las calcificaciones vasculares (34).

En pacientes con hipercalcemia pueden ser útiles los calciomiméticos, productos que actúan sobre el sensor del calcio y disminuyen la secreción de PTH (35). No están comercializados en la actualidad en nuestro país pero existen experiencias que avalan su utilidad y seguridad en la frenación de la secreción de PTH. (36).

3.- Normalizar los niveles de vitamina D

Como se ha dicho en la introducción la producción de calcitriol desciende de forma progresiva a medida que avanza la insuficiencia renal, y este hecho es más patente en los pacientes malnutridos en los que los niveles de 25-OH-colecalciferol son también infranormales. Es por tanto aconsejable introducir tratamiento con metabolitos terminales de la vitamina D o con 25-OH colecalciferol, siempre que los niveles de 25-OH-colecalciferol sean inferiores a 30 ng/ml (75 nmol/L) y el producto calcio-fósforo lo permita.

Debemos recordar que la vitamina D aumenta la absorción intestinal de P, lo que puede hacer más difícil el control de la hiperfosforemia y que los niveles de vitamina D necesarios para actuar sobre los receptores de vitamina D de las glándulas paratiroides son más elevados a medida que avanza la insuficiencia renal debido a la disminución de la expresión de sus receptores y a la disminución de la sensibilidad (37) Este hecho dificulta el tratamiento ya que obliga a mantener controles frecuentes de los niveles de calcio, fósforo y PTH-i. No obstante, en los niños con insuficiencia renal crónica, se ha demostrado que los aportes de vitamina D mejoran la tasa de crecimiento estatural (38). Recientemente se ha introducido un nuevo derivado de la vitamina D, el paricalcitol que parece tener un efecto inmunomodulador (39) además de actuar de forma más rápida que el calcitriol (40) y ser efectivo incluso con niveles elevados de fósforo (41).

De todos estos conocimientos podemos extraer una serie de conclusiones que constituirán la

Guía actual para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario

Primera visita al nefrólogo

Debe establecerse el tipo de riesgo cardiovascular que presenta el paciente valorando:

presencia de diabetes, cardiopatía isquémica, tipo de enfermedad renal, duración previa de la enfermedad renal, edad, sexo, tratamientos concomitantes (corticoides, anticalcineurínicos, anticomiciales, etc).

Debe realizarse un control de calcemia, fosforemia, fosfatasas alcalinas y PTH-i y si es posible de 25 OH colecalciferol y de 1,25 (OH)₂ colecalciferol

Estos datos nos marcarán las pautas a seguir y la frecuencia de controles a realizar.

Pautas a seguir según el grado de insuficiencia renal

A) Pacientes con FG superior a 60 ml/min

Objetivos : Conseguir unos niveles de PTH-i inferiores a 65 pmol/l, calcemia entre 9 y 10 mg/100 ml, fosforemia inferior a 4,6 mg/100 ml y producto calcio-fósforo inferior a 55 mg²/dl² (23)

Pauta a seguir

1.- Si la primera determinación es normal se harán controles una vez al año.

No existe evidencia de que la adopción de medidas en esta fase sea útil para la prevención del HPT 2º.

2.- Si la primera determinación está alterada, se deberá aconsejar reducir moderadamente los niveles de ingesta proteica, controlar los niveles de fosfatemia y la creatinina en orina.

Existe evidencia de que en fases precoces de la insuficiencia renal existe una disminución de los niveles de calcitriol, en ausencia de PTH elevada. En estos casos se ha demostrado el beneficio de tratar con dosis bajas de calcitriol o alfalcidol (14) Se realizará un control analítico cada 6 meses.

B) Pacientes con FG entre 30 y 60 ml/min.

Objetivos similares a los del apartado anterior

Pauta a seguir

1.- Si las determinaciones basales son normales se realizará un control analítico cada 6 meses.

2.- Si el primer control está alterado se deben solicitar niveles de calcitriol y equilibrio ácido base.

Se iniciará restricción de fósforo en la dieta. Si hay progresión del HPT 2º no hay evidencia si las dosis pequeñas de vitamina D o los quelantes con calcio son mejor que la actitud expectante. Si se introduce cualquiera de las dos líneas de fármaco debe ser con un control analítico estricto y sin combinar ambos.

En un futuro la aparición de nuevos quelantes sin calcio pueden plantear cambios de actitud en este sentido. Los controles deberán ser cada 6 meses si no se inicia tratamiento y cada 3 si se introduce cualquiera de los fármacos antes mencionados.

C) Pacientes con FG inferior a 30 ml/min.

Objetivos similares al apartado anterior y probablemente se deben aceptar niveles ligeramente elevados hasta 100 ó 125 pmol/l.

Pauta a seguir

1.- Control del metabolismo fosfocálcico cada 3 meses.

2.-Si a pesar de la dieta existe hiperfosforemia con niveles de calcio normales o bajos se pueden administrar quelantes portadores de calcio hasta normalizar la fosforemia.

Si los niveles de PTH siguen elevados se pueden administrar pequeñas dosis de vitamina D por vía oral

Si los niveles de calcio están en el rango alto de la normalidad o están francamente altos, deberá administrarse sevelamer o substituir progresivamente los quelantes portadores de calcio por quelantes portadores de aluminio.

En cualquiera de los casos deberá controlarse el producto fosfocálcico para que no supere la cifra de 55 mg²/dl². Si a pesar de todas estas medidas los niveles de PTH siguen ascendiendo y existen repercusiones clínicas deberá valorarse la posibilidad de introducir un calcimimético.

D) Pacientes en tratamiento sustitutivo renal

Objetivos: Debemos recordar como hemos citado anteriormente, que en estos pacientes puede considerarse normal una cifra de PTH-i hasta de 250 pmol/l.

Pauta a seguir

A las medidas anteriores podemos añadir variaciones en el contenido de calcio del líquido de diálisis lo que nos permitirá reducir el aporte de calcio y controlar más fácilmente el producto fosfocálcico.

En los pacientes en hemodiálisis existe la posibilidad de administrar vitamina D en bolus al final de la sesión que parece tener un efecto más frenador sobre las glándulas paratiroides con menor repercusión sobre la calcemia y la absorción de fósforo.

Se están valorando nuevos metabolitos de la vitamina D que tienen al parecer mayor poder frenador con menor influencia sobre la calcemia, como es el paricalcitol.

Los calcimiméticos pueden ser de ayuda en este tipo de pacientes para prevenir la aparición de hipercalcemia y permitir administrar mayores cantidades de metabolitos de la vitamina D.

Si a pesar del tratamiento siguen aumentando los niveles de PTH y su repercusión clínica, debe recurrirse a la paratiroidectomía (42) después de la localización de las glándulas mediante gammagrafía. En la literatura existe discusión sobre cual es el mejor método: la subtotal, la total con reimplante o la total sin reimplante. En cualquiera de los casos la recidiva del hiperparatiroidismo es fácil y deben aplicarse las mismas medidas de prevención que al inicio de la insuficiencia renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fournier A.E., Arnaud C.D., Johnson W.J. et al. Etiology of hyperparathyroidism and bone disease during chronic hemodialysis. *J Clin Invest* 1971; 50: 599-605.
2. Bouillon R., Carmeliet G., Daci E., Sefgaert S., Verstuyf A. Vitamin D metabolism and action. *Osteoporosis Int.* 1998; 8: S 13-S19.
3. McKenna M.J. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am.J.Med* 1992; 93: 69-77.
4. Gomez Alonso C., Naves Diaz M.L., Fernandez Martin J.L.et al. Vitamin D levels and prevalence of secondary hyperparathyroidism in a Spanish population-based sample aged 54 to 89. *J.Bone and Mineral Res.* 2001; 16: s156.
5. Parfitt A.M. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: A disorder of growth. *Kidney Int* 1997; 52: 3-9.
6. Brown EM; MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev.* 2001; 81(1):239-297
7. Slatopolsky E. Dusso A., Brown A.J. The role of phosphorus in the development of secondary hyperparathyroidism and parathyroid cell proliferation in chronic renal failure. *Am J Med Sci*1999; 317: 370-376.
8. Hernández A., Concepción M.T., Rodríguez M., Salido E., Torres A. High phosphorus diet increases preproPTH mRNA independent of calcium and calcitriol in normal rats. *Kidney Int.* 1996; 50: 1872-1878.
9. Wang Q., Palnitkar S., Parfitt A.M. Parathyroid cell proliferation in the rat. Effect of age, and of phosphate administration and recovery. *Endocrinol* 1996; 137: 4558-4562.
10. Arnold A., Brown M.F., Ureña P., Gaz R.D., Sarfati E., Druke T.B. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest* 1995; 95: 2047-2053.
11. Naveh-Many T., Rahamimov R., Livni N., Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate and vitamin D. *J.Clin. Invest.* 1995; 96: 1786-1793.
12. Brown A.J., Ritter C.S., Finch J.L., Slatopolsky E.A. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: Role of dietary phosphate. *Kidney Int* 1999; 55: 1284-1292.
13. Muñoz-Torres M., Higuera López-Frias., Fernandez Garcia D. Avances en el conocimiento de la biología del osteoclasto: el sistema osteoprotegerina-ligando del RANK. *Med Clin* 2004; 122: 75-77.
14. Hamdy N.A.T., Kanis J.A., Beneton M.N.C., et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995; 310: 358-363.
15. Mallick N.P., Berlyne G.M. Arterial calcification after vitamin D therapy in hyperphosphatemic renal failure. *Lancet* 1968; 2: 1316-1320.
16. Drüeke T.B., Rostand S.G. Progression of vascular calcification in uremic patients: can it be stopped? *NDT* 2002; 17: 1365-1368.
17. Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D. Et al. Coronary artery calcification in young adults with end stage renal disease who are undergoing dialysis. *New Eng J Med* 2000; 342: 1478-1483.
18. Ogata H., Ritz E., Odoni G., Amann K., Orth S.R. Beneficial effects of calcimimetics on progression of renal failure and cardiovascular risks factors. *JASN* 2003; 14: 959-967.
19. Jono S., McKee M.D., Murry C.E. Et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: 10e-17e.
20. Alon U.S., Monzavi R., Lilien M., Rasoulpour M., Geffner M.E., Yadin O. Hypertension in hypophosphatemic rickets : role of secondary hyperparathyroidism. *IPNA* 2003. 10-1007.
21. Bover J, Rodriguez M, Trinidad P, Jara A, Martínez ME, Machado L, Llach F y Felsenfeld A. Factors in the development of secondary hyperparathyroidism during graded renal failure in the rat. *Kidney Int* 45: 953-961, 1994.
22. Pictou ML, Moore PR, Mawer EB et al. Down-regulation of human osteoblast PTH/PTHrP receptor mRNA in end-stage renal failure. *Kidney Int* 58: 1440-1449, 2000.
23. Gogusev J., Duchambon P., Hory B et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 328-336.
24. Slatopolsky E., Finch J.L., Denda M. Et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996; 97: 2534- 2540.

25. Eknoyan G., Levin A., Levin N.W. Bone metabolism and chronic kidney disease. *AJKD* 2003; 42; supl 4.
26. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *AJKD* 1998; 31: 607-617.
27. Sheikh M.S., Maguire J.A., Emmett M. Et al. Reduction of dietary phosphorus absorption by phosphorus binders: a theoretically in vitro, and in vivo study. *J Clin Invest* 1989; 83: 66-73.
28. A.Foraster, M.T.González, J.Carreras, M.L.Prieto, J.Sampietro, R. Bonnin y E.Andrés. Acetato cálcico.Una buena alternativa al carbonato cálcico como quelante del fósforo, en los pacientes en hemodiálisis con riesgo de hipercalcemia. *Nefrología* 1998; XVIII : 296-300.
29. Alfrey A.C., Hegg A., Crasvell P. Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:1509-1516.
30. Nagano N., Miyata S., Obana S., Ozai M., Kobayashi N., Fukushima N., Burke S.K, Wada M. Sevelamer hydrochloride (Renagel), a non calcemic phosphate binder, arrests parathyroid gland hyperplasia in rats with progressive chronic renal insufficiency. *NDT* 2001; 16: 1870-1878.
31. Chertow G.M., Burke S.K., Dillon M.A., Slatopolsky E. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calciumxphosphate product and lipid profile of hemodialysis patients. *NDT* 1999; 14: 2907-2914.
32. Yang W.Ch., Yang Ch. Sh.,Hou Ch. Ch., Wu T. H., Young E.W., Hsu Ch.H. An open-label, crossover study of a new phosphate-binding agent in haemodialysis patients: ferric citrate. *NDT* 2002; 17: 265-270.
33. D'Haese P.C., Spasovski G.B., Sikole A., Hutchison A., Freemont T.J., Sulkova S.,Swanepoel Ch., Pejanovic S.,Djukanovic L., Balducci A., Coen G., Sulowicz W., Ferreira A., Torres A., Curic S., Popovic M., Dimkovic N., De Broe M.E. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: Suppl 85: S73-S78.
34. Guerin A.P., London G.M., Marchais S.J., Metivier F.Arterial stiffening and vascular calcifications in end stage renal disease. *NDT* 2000; 342: 1478-1483.
35. Hervas Sánchez J.G. Los calciomiméticos. *Sedyt* 2001; XXII: 1-4.
36. Goodman W.G., Frazao J.M., Goodkin D.A., Turner S. A., Liu W., Coburn J.W. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.*2000; 58: 436-445.
37. Fukuda N., Tanaka H., Tmonaga Y et al. Decreased 1,25 dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92: 1436-1443.
38. Chesney R.W., Moorthy A.V., Eisman J.A. Et al. Increased growth after long-term 1alfa-vitamin D3 in childhood renal osteodistrophy. *N Eng J Med* 1978; 298:238-242.
39. Moe S. M., Zekonis M., Harezlak J., Ambrosius W.T.,Gassensmith C.M.,Murphy C.L.,Russell R.R.,Batiuk T.D. A placebo controlled trial to evaluate immunomodulatory effects of paricalcitol. *AJKD* 2001;38: 792-802.
40. Sprague S.M., Lerma E., McCormick D., Abraham M., Batlle D. Suppression of parathormone hormone secretion in hemodialysis patients: comparison of paricalcitol with calcitriol. *Am J Kidney Dis* 2001;38 Supl 5: S 51-S 56
41. Llach F., Yudd M. Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001;38 Supl 5: S 45-S 50
42. Kaye M., Rosenthal L., Hill R.O., Tabah R.J. Long-term outcome following total parathyroidectomy in patients with end stage renal disease. *Clin Nephrol* 39; 192-197, 1993.

**Rubió**www.laboratoriosrubio.es