



## EDITORIAL

# *De la osteodistrofia renal a las alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociado a la enfermedad renal crónica: evolución de un concepto*

V. Lorenzo\*, M. Rodríguez Portillo\*\*, R. Pérez García\*\*\* y J. B. Cannata\*\*\*\*

\*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife. \*\*Unidad de Investigación. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. \*\*\*Servicio de Nefrología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. \*\*\*\*Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo.

### CAMBIO EN LAS DEFINICIONES

En los últimos años, se ha puesto de manifiesto que las alteraciones del metabolismo mineral asociadas a la enfermedad renal crónica (ERC) tienen un efecto adverso sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular (CV)<sup>1,2</sup>. Por ello, el enfoque actual del problema tiene dos dianas principales: el esqueleto y el sistema CV. Informaciones recientes sugieren que existe una conexión estrecha entre ambas alteraciones<sup>3,4</sup>. De todo ello nos ocuparemos en esta revisión.

Ante este nuevo reto, KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) coordinada por un grupo internacional de expertos<sup>5</sup> ha propuesto nuevas definiciones y un sistema de clasificación.

- *Osteodistrofia Renal (ODR)*: Este término queda restringido a las alteraciones de la morfología y arquitectura ósea propias de la ERC. El diagnóstico de confirmación es la biopsia ósea.

- *Alteraciones del Metabolismo Óseo y Mineral asociado a la ERC*: Hace referencia a todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extraesqueléticas que ocurren como consecuencia de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC. Esta entidad clínica se denomina «chronic kidney disease-mineral and bone disorder» (CKD-MBD). Se manifiesta por una, o la combinación de las siguientes manifestaciones: 1) Anormalidades del calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH) y Vitamina D; 2) Alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen,

crecimiento o fragilidad del esqueleto, y 3) Calcificaciones CV o de otros tejidos blandos.

Conviene puntualizar que otros procesos relacionados con la edad como el incremento de fragilidad ósea o la enfermedad arteriosclerótica, no puede considerarse asociados directamente a la ERC, pero coexisten con ella. Más aún, influyen sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los efectos de la ERC sobre sus órganos diana.

### Osteodistrofia Renal (ODR)

Clásicamente, la ODR se ha clasificado en 2 tipos: Alto Remodelado (AR) y Bajo Remodelado (BR)<sup>6-9</sup>. Las formas de AR tienen un perfil histológico definido como Osteítis Fibrosa, incluidas también las Formas Leves. La única causa de ODR-AR es el hiperparatiroidismo secundario. En el otro extremo del espectro, se identifican las formas de BR, que en función de la tasa de mineralización, se dividen en: 1) Osteomalacia: mineralización deficiente, y 2) Enfermedad Ósea Adinámica (EOA): mineralización normal.

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

Para unificar criterios en la interpretación de las biopsias óseas, en la conferencia de consenso organizada por KDIGO, se acordó evaluar tres parámetros

**Correspondencia:** Dr. Víctor Lorenzo Sellares  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario de Canarias  
Tenerife  
E-mail: viclorenzo@terra.es

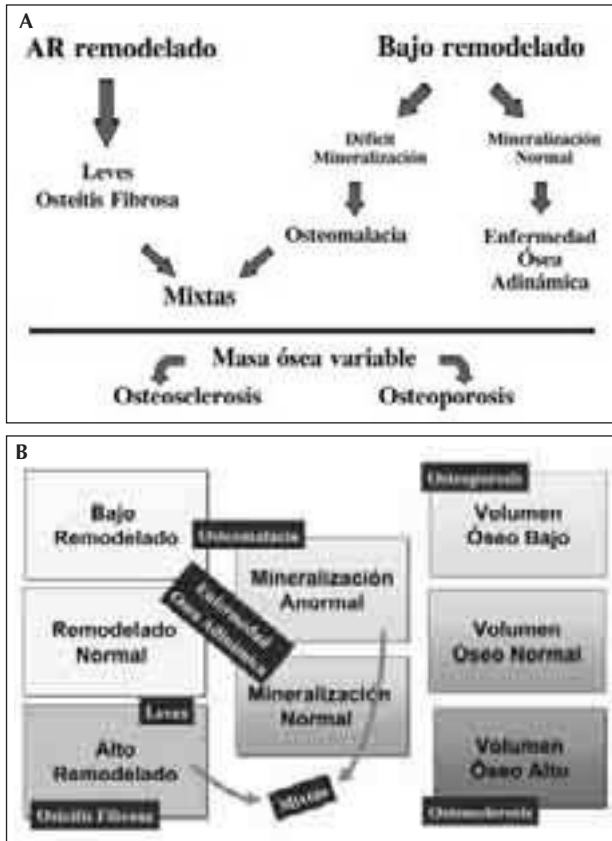


Fig. 1.—1A: Clasificación clásica de la ODR. 1B: Nueva clasificación propuesta por KDIGO (solapamiento de ambas clasificaciones).

histológicos: remodelado (alto, normal o bajo), tasa de mineralización (normal o anormal) y volumen óseo (bajo, normal o alto)<sup>5</sup>.

En la figura 1A se representa la clasificación clásica de ODR en formas de alto y bajo remodelado; y en la figura 1-B la nueva propuesta de clasificación KDIGO y un solapamiento de ambas.

En formato breve, describiremos los factores asociados a las formas de AR y de BR.

### Circunstancias condicionantes de las formas de Alto Remodelado

En general, las forma de AR son más frecuentes en jóvenes en la raza negra y en pacientes con mayor tiempo en diálisis<sup>9-13</sup>. Las alteraciones de los parámetros bioquímicos que condicionan el AR ocurren progresivamente y en paralelo al deterioro de filtrado glomerular<sup>14-16</sup>, tal como se describe sucintamente a continuación y en la figura 2:

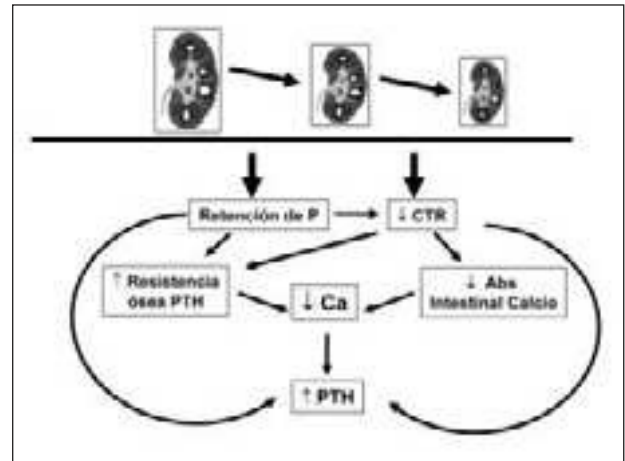


Fig. 2.—Alteraciones del metabolismo mineral asociadas al deterioro progresivo de la función renal (ver texto).

1) Deficiencia de Vitamina D y retención de P. El déficit de 25 (OH) D<sub>3</sub> y la disminución de la síntesis de calcitriol (1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>) ocurren precozmente, y son detectables en el estadio 3 de la ERC. La hiperfosforemia ocurre en ERC 4 y 5, pero en estadios más tempranos de enfermedad renal existe aumento de la fracción de excreción de P y aumento de PTH, que constatan una sobrecarga corporal de P.

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

3) Asimismo, el descenso de vitamina D y la retención de P producen a través de mecanismos directos incremento de la síntesis y secreción de PTH, e hiperplasia paratiroidea. Las dianas sobre las que actúa la calcemia y la vitamina D son a través del receptor-sensor de Ca<sup>17</sup> y el receptor citosólico de la vitamina D<sup>18</sup>. Los mecanismos mediadores de los efectos del fósforo no son del todo conocidos, no existe evidencia de la existencia de un «sensor» de P y el co-transportador Na-P (PIT-1) no se ha confirmado como sensor de P pero se sabe que el P induce proliferación de células paratiroideas y disminuyen la expresión de los receptores de Ca y vitamina D<sup>18</sup>.

### Circunstancias condicionantes de las formas de Bajo Remodelado

Las formas de BR se describieron más tardíamente que las de AR, de forma esporádica y en primer lugar asociadas a la intoxicación aluminica. Con el paso del tiempo, las formas de BR han pasado a ser la forma histológica más frecuente<sup>13,19,20</sup>. Esto se ha de-

bido a que, aunque haya disminuido significativamente la exposición y sobrecarga aluminica, otros factores que favorecen el BR han aumentado: incremento de la edad, mayor presencia de diabetes y el uso inadecuado de calcitriol y captore de P que contienen calcio en el tratamiento del AR<sup>11,13,20,21</sup>. A nivel bioquímico es un hipoparatiroidismo relativo, es decir, con niveles supranormales de PTH, pero insuficientes para mantener un remodelado óseo adecuado en la ERC (por debajo de 150 pg/mL)<sup>9,11</sup>. Durante la última década, el empleo inadecuado de calcitriol y de captore de fósforo con contenido cálcico, ha conducido a un exceso de supresión de la PTH y a un incremento de las formas de hueso adinámico<sup>7,15,22</sup>. Se ha observado una mejora del hueso adinámico al reducir la concentración de calcio en el dializado, estimulando la producción de PTH<sup>23</sup>. La acidosis metabólica crónica también se ha asociado a esta forma histológica ósea<sup>24</sup>.

Ambas formas de ODR, el AR<sup>2</sup> y el BR<sup>25</sup> pueden facilitar el depósito de Ca y P en los tejidos blandos y favorecer de esta forma, las calcificaciones extraesqueléticas.

**Calcificaciones arteriales y de tejidos blandos**

Las calcificaciones valvulares, arteriales y de tejidos blandos tienen mayor prevalencia en la ERC que en la población general, su aparición es más precoz, alcanzan una extensión mayor y progresan más rápidamente<sup>4,26-30</sup>. Los principales factores de riesgo son la edad, la diabetes, el tiempo en diálisis y el propio estado urémico; además de los descritos en la población general. Todo ello favorece de forma incuestionable la elevada mortalidad CV reconocida en esta población<sup>31-35</sup>.



Fig. 3.—Calcificaciones arteriales y de tejidos blandos en la ERC.

Dentro de las calcificaciones arteriales (fig. 3), se describen clásicamente dos tipos: 1) calcificaciones de la media, en arterias de mediano calibre (arteriosclerosis o Esclerosis de Mönckeberg), y 2) calcificaciones en la íntima y placas de ateroma de los grandes vasos (aterosclerosis)<sup>34</sup>. Si bien la primera es más característica de la ERC, ambas son frecuentes y aparecen asociadas.

Aunque con menos impacto sobre la supervivencia, las calcificaciones de otros tejidos blandos no son infrecuentes en la ERC. Estas calcificaciones anormales pueden ser metastásicas (en tejidos no dañados, frecuentemente asociadas a incremento fosfo-cálcico) o distróficas (en tejidos previamente dañados, sin necesidad de alteraciones fosfo-cálcicas).

Merece una mención especial la Arteriopatía Urémica Calcificante (Calcifilaxis) por su evolución tórpida. Se caracteriza por ulceraciones necróticas de la piel, con pequeños depósitos cálcicos, que eventualmente se gangrenan<sup>36,37</sup>.

**Relación entre enfermedad ósea y vascular**

Numerosas evidencias indican que las calcificaciones vasculares no ocurren de forma pasiva sino que se trata de un proceso activo regulado a nivel celular por ciertos componentes del plasma, similar al proceso de calcificación del hueso<sup>4,38-41</sup>.

El líquido extracelular esta sobresaturado de Ca y P, de hecho, con las concentraciones normales que existen en el suero se produce precipitación de fosfato cálcico *in vitro*. Sin embargo en condiciones normales esto no ocurre porque existen factores tanto en el suero como en los tejidos blandos que inhiben la calcificación de forma que en el sujeto sano solo se calcifica el hueso<sup>39,40,42</sup>. En el estado urémico, la calcificación vascular y de otros tejidos blandos esta aumentada y ocurre antes que en la población general<sup>42,43</sup>. No obstante, esto no siempre es así y aproximadamente un 17% de los enfermos con ERC no se calcifican más que la población normal. En resumen, las calcificaciones vasculares y de otros tejidos blandos, resultarían del desbalance entre factores favorecedores e inhibidores de la calcificación en distintos entornos y circunstancias que facilitan este resultado.

**El proceso de calcificación**

Las calcificaciones vasculares siguen un proceso de desarrollo similar al de la formación del hueso. Es un proceso en gran medida activo. En condiciones normales las células musculares lisas vasculares (CMLV)

**Tabla I.** Proteínas que intervienen en la calcificación vascular ya sea favoreciendo o inhibiendo el proceso de calcificación<sup>45</sup>

Proteínas inhibidoras	Proteínas inductoras
Osteopontina	Fosfatasa alcalina
Proteína matriz GLA (MGP)	Osteocalcina
Fetuína (Ahsg)	Osteonectina
Osteoprotegerina	Pirofosfatos
Smad 6	Bone morphogenic protein

tienen mínima expresión de proteínas óseas (fosfatasa alcalina, sialoproteína ósea, proteína matriz GLA). Cuando se pone en marcha el proceso de calcificación, las CMLV expresan Cbfa-1 (core-binding factor a-1) y BMP2 («bone matrix protein 2»). El Cbfa es el factor de transcripción específico de gen osteoblástico, que dirige y regula la expresión de proteínas procalcificantes, sin Cbfa-1 esta facilitación de la calcificación no ocurre<sup>42,44</sup>. Cbfa-1 y BMP-2 actúan como promotores. El siguiente paso, es la acumulación de pequeñas vesículas («matrix vesicles») con alta concentración de calcio y fósforo que son liberadas por las células de la pared vascular<sup>38,39</sup>. La nucleación, acumulación de apatita, se suele producir en células de estirpe osteoblástica («osteoblast-like») o en restos de la apoptosis de CMLV. Al acumularse calcio y fósforo, se comienza a conformar la hidroxiapatita, la misma base estructural de hueso calcificado<sup>38,40,42,45-48</sup>.

Las proteínas procalcificantes más importantes son la fosfatasa alcalina, la osteonectina, la osteocalcina y el BMP2. Estas, se expresan en abundancia en la pared vascular calcificada y en cultivos de células de músculo liso de pared vascular en los que se inducen calcificaciones<sup>45</sup>.

El papel de los inhibidores de la calcificación es objeto de intensa investigación. La calcificación ocurre más rápidamente en ausencia de suero, sugiriendo que hay proteínas que regulan la calcificación de tejidos blandos y que existen inhibidores endógenos. En condiciones normales, la CMLV produce inhibidores de la calcificación, pero parece que en estas células, que han adquirido fenotipo osteoblástico, la expresión de estos inhibidores se pierde y el proceso de calcificación avanza. Modelos con ratones deficientes de proteínas inhibidoras, como la proteína matriz GLA<sup>49,50</sup>, osteoprotegerina<sup>51</sup>, o fetuína<sup>48,52</sup>, desarrollan calcificaciones espontáneas de la media.

En la tabla I se incluye un listado abreviado de las proteínas que intervienen en la calcificación vascular ya sea favoreciendo o inhibiendo el proceso de calcificación.



Fig. 4.—Impacto de las formas histológicas óseas de Alto Remodelado y Bajo Remodelado sobre la calcificación de tejidos blandos.

### Efecto de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral

Todas las series coinciden en señalar, que las calcificaciones vasculares siempre se asocian a aumento de la edad (aterosclerosis y mediasclerosis) y al tiempo en diálisis (mediasclerosis)<sup>4,34</sup>. También, estudios realizados *in vitro* demuestran que el suero urémico es capaz de inducir calcificaciones independientemente de otros factores<sup>44,53</sup>. Junto a estos potentes factores de riesgo, las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC han demostrado ser inductores independientes de calcificación. En relación con las lesiones morfológicas óseas, se ha observado que tanto las formas de AR como las de BR pueden favorecer las calcificaciones vasculares. En las formas de AR el hiperparatiroidismo facilita la salida de Ca y P del hueso, en tanto que el hueso adinámico puede favorecer calcificaciones arteriales posiblemente por no incorporar suficiente calcio y fósforo al tejido óseo, que se acaba depositando en otros tejidos blandos como las arterias<sup>3</sup> (fig. 4). Estos datos sugieren que normalizar el remodelado sería una herramienta útil para prevenir las calcificaciones vasculares. En la tabla II se muestran las alteraciones del metabolismo mineral que han mostrado mayor o menor relación con las calcificaciones vasculares<sup>4</sup>.

### Papel del fósforo y del calcio

Experimentos recientes han demostrado que el incremento de P en medios de cultivo, favorece la transformación de la CMLV en células de estirpe osteogénica, produciendo matriz colágena que posteriormente se mineraliza<sup>46,54</sup>. El primer paso es la activación del

**Tabla II.** Alteraciones del metabolismo mineral que han demostrado relación con las calcificaciones vasculares

- Hiperfosforemia.
- Hipercalcemia.
- Incremento del producto Ca P.
- Hiperparatiroidismo.
- Hipoparatiroidismo relativo.
- Empleo abusivo de calcitriol y ligantes clásicos del fósforo.

co-transportador Na-P (Pit-1) que incrementa la concentración de fósforo intracelular<sup>46</sup>. El aumento de P intracelular sirve de señal para inducir el Cbfa-1, resultando en un aumento de la expresión de proteínas procalcificantes<sup>54</sup>. Finalmente, como ya se ha comentado, por la acción de estas proteínas, se produce la acumulación de calcio y fósforo en vesículas que resultan de la apoptosis de células musculares lisas (cuerpos apoptóticos), o que son liberadas por dichas células que han adquirido un perfil osteogénico<sup>38,55</sup> (fig. 5).

También se ha demostrado que un aumento de la concentración del calcio ejerce un efecto directo estimulador sobre las calcificaciones<sup>38,55</sup> (fig. 5). En cultivos de CMLV el alto contenido cálcico induce calcificaciones incluso cuando el fósforo no está aumentado<sup>38,56</sup>. Al igual que el fósforo, la alta concentración de calcio también estimula la expresión del transportador Na-P (Pit-1) y del Cbfa 1<sup>48,56</sup>. Ambos, el fósforo y calcio elevados inducen de forma independiente calcificaciones, pero conjuntamente ejercen un efecto sinérgico. Es importante señalar que en presencia de fósforo elevado, un pequeño aumento de calcio induce un aumento muy importante de las calcificaciones. Recientes estudios demuestran, que el empleo de captadores de fósforo sin calcio, como el sevelamer,

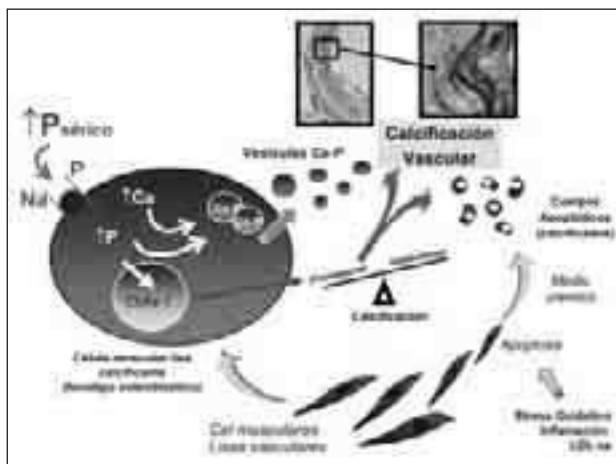


Fig. 5.—Mecanismos propuestos por el que la elevada concentración de P (y también de Ca) inducen la formación de calcificaciones vasculares. Cbfa-1 (core binding factor a-1).

tienen un efecto favorable sobre las calcificaciones y refuerzan la importancia que tiene el control del producto calcio fósforo en la prevención de las calcificaciones<sup>57</sup>. Se han obtenido datos similares en animales administrando carbonato de lantano (Hruska KA y cols., Poster. 39<sup>th</sup> Annual Meeting American Society of Nephrology, San Diego, 2006).

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

**Papel de la vitamina D**

En general, los análogos de la vitamina D, y en especial el calcitriol, son eficaces para descender la PTH; pero aumentan la absorción intestinal de calcio y fósforo, favoreciendo de este modo la calcificación vascular. El peligro de calcificación por vitamina D es mayor cuando la reciben pacientes con hiperfosfatemia que se están tratando simultáneamente con captadores de fósforo que contienen calcio. Además, algunos autores han encontrado que el calcitriol a dosis elevada estimula la calcificación vascular por acción directa sobre la pared vascular<sup>58</sup>. Este tema controvertido merece un análisis específico.

Estudios clínicos recientes han demostrado que el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario con análogos de la vitamina D mejora la supervivencia del paciente<sup>59</sup> tanto si se administra por vía intravenosa como por vía oral<sup>60</sup>. Asimismo, en un estudio retrospectivo, efectuado en una amplia serie de pacientes, se ha demostrado que el paricalcitol, con menos efecto sobre la absorción intestinal de calcio y fósforo, ofrece ventajas en términos de supervivencia cuando se compara con el calcitriol<sup>61</sup>. Asimismo, en el terreno experimental, dos recientes estudios españoles han demostrado que la calcificación vascular es mayor con calcitriol que con paricalcitol<sup>62,63</sup>. El análisis conjunto de estos datos, sugiere que en un terreno clínico donde el calcio y el fósforo estén bien controlados, los análogos de la vitamina D, especialmente aquellos con menos efecto hipercalcemiante e hiperfosforemiante pueden tener un efecto beneficioso sobre la morbi-mortalidad cardiovascular<sup>55</sup>.

**Comentario final**

En resumen, tal como anunciamos en el título de esta revisión, el clásico concepto de osteodistrofia renal ha cobrado una nueva dimensión. Como adaptación a este nuevo escenario, se ha acuñado una deno-

minación más amplia: Alteraciones del Metabolismo Óseo y Mineral asociado a la ERC. En este concepto caben, no sólo la enfermedad ósea, sino también las calcificaciones extraesqueléticas. La conexión entre ambas alteraciones esta bien documentada, siendo actualmente objeto de intensa investigación.

Considerando que la alteración del metabolismo óseo y mineral, y muy especialmente la hiperfosfate-mia, han demostrado ser predictores independientes de calcificaciones y de mortalidad cardiovascular, su prevención y tratamiento se ha convertido en un objetivo prioritario. Recientemente han entrado en el mercado farmacéutico nuevos fármacos: captosres del fósforo sin calcio, nuevos análogos de la vitamina D y calcimiméticos. Se espera que todos ellos aporten beneficios en la prevención y desarrollo de las calcificaciones de tejidos blandos, y como consecuencia de ello, una reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular. Sin duda, es un difícil reto en una población progresivamente más añosa y con mayor comorbilidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM y cols.: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15: 2208-2218, 2004.
- Ganesh SK, Stack AG, Levin NW y cols.: Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12: 2131-2138, 2001.
- London GM, Marty C, Marchais SJ y cols.: Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 15: 1943-1951, 2004.
- Goodman WG, London G, Amann K y cols.: Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43: 572-579, 2004.
- Moe S, Drueke T, Cunningham J y cols.: Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 69: 1945-1953, 2006.
- Lorenzo V. Atlas de Osteodistrofia Renal. <http://www.senefro.org/modules.php?name=atlas&idsection=3&idsubsection=662>, 2006.
- Malluche HH, Langub M, Monier-Faugere MC: The role of bone biopsy in clinical practice and research. *Kidney Int* 56: S20-S25, 1999.
- Monier-Faugere MC, Malluche HH: Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2.248 patients. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 111-120, 1996.
- Torres A, Lorenzo V, Hernández D y cols.: Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 47: 1434-1442, 1995.
- Gupta A, Kallenbach LR, Zasuwa G, Divine GW: Race is a major determinant of secondary hyperparathyroidism in uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 11: 330-334, 2000.
- Hernández D, Concepcion MT, Lorenzo V y cols.: Adynamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients: prevalence and evolution after maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 9: 517-523, 1994.
- Malberti F, Marcelli D, Conte F y cols.: Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study. *J Am Soc Nephrol* 12: 1242-1248, 2001.
- Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y y cols.: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure —an evolving disorder. *Kidney Int* 43: 436-442, 1993.
- Felsenfeld AJ, Rodríguez M: Phosphorus, regulation of plasma calcium, and secondary hyperparathyroidism: a hypothesis to integrate a historical and modern perspective. *J Am Soc Nephrol* 10: 878-890, 1999.
- Slatopolsky E, Brown A, Dusso A: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl* 73: S14-S19, 1999.
- Slatopolsky E, Brown A, Dusso A: Calcium, phosphorus and vitamin D disorders in uremia. *Contrib Nephrol* 149: 261-271, 2005.
- Rodríguez M, Almadén Y, Canadillas S y cols.: The Calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E: Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 289: F8-28, 2005.
- Malluche H, Faugere MC: Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 38: 193-211, 1990.
- Hercz G, Pei Y, Greenwood C y cols.: Aplastic osteodystrophy without aluminum: the role of «suppressed» parathyroid function. *Kidney Int* 44: 860-866, 1993.
- Lorenzo V, Martín M, Rufino M y cols.: Protein intake, control of serum phosphorus, and relatively low levels of parathyroid hormone in elderly hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 37: 1260-1266, 2001.
- Couttenye M, D'haese P, Verschoren W y cols.: Low bone turnover in patients with renal failure. *Kidney Int* 56: S70-S76, 1999.
- Haris A, Sherrard DJ, Hercz G: Reversal of adynamic bone disease by lowering of dialysate calcium. *Kidney Int* 70: 931-937, 2006.
- Bushinsky DA: The contribution of acidosis to renal osteodystrophy. *Kidney Int* 47: 1816-1832, 1995.
- Davies MR, Lund RJ, Mathew S, Hruska KA: Low turnover osteodystrophy and vascular calcification are amenable to skeletal anabolism in an animal model of chronic kidney disease and the metabolic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 16: 917-928, 2005.
- Goldsmith D, Ritz E, Covic A: Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int* 66: 1315-1333, 2004.
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J y cols.: Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 68: 1815-1824, 2005.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD y cols.: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342: 1478-1483, 2000.
- Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S y cols.: Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 39: 695-701, 2002.
- London GM: Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. *J Am Soc Nephrol* 14: S305-S309, 2003.
- Blacher J, Pannier B, Guerin AP y cols.: Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 32: 570-574, 1998.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B y cols.: Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38: 938-942, 2001.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD y cols.: Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 49: 1379-1385, 1996.

34. London GM, Drueke TB: Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 51: 1678-1695, 1997.
35. London GM, Pannier B, Guerin AP y cols.: Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 12: 2759-2767, 2001.
36. Ahmed S, O'Neill KD, Hood AF y cols.: Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am J Kidney Dis* 37: 1267-1276, 2001.
37. Wilmer WA, Magro CM: Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial* 15: 172-186, 2002.
38. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN y cols.: Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 15: 2857-2867, 2004.
39. Shanahan CM, Cary NR, Salisbury JR y cols.: Medial localization of mineralization-regulating proteins in association with Monckeberg's sclerosis: evidence for smooth muscle cell-mediated vascular calcification. *Circulation* 100: 2168-2176, 1999.
40. Shanahan CM: Vascular calcification. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14: 361-367, 2005.
41. Luo G, Ducy P, McKee MD y cols.: Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 386: 78-81, 1997.
42. Moe SM, O'Neill KD, Duan D y cols.: Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int* 61: 638-647, 2002.
43. Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky E: Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 12: 2511-2516, 2001.
44. Moe SM, Duan D, Doehle BP y cols.: Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int* 63: 1003-1011, 2003.
45. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E: Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 68: 429-436, 2005.
46. Giachelli CM: Vascular calcification: *in vitro* evidence for the role of inorganic phosphate. *J Am Soc Nephrol* 14: S300-S304, 2003.
47. Giachelli CM: Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 15: 2959-2964, 2004.
48. Reynolds JL, Skepper JN, McNair R y cols.: Multifunctional roles for serum protein fetuin-a in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification. *J Am Soc Nephrol* 16: 2920-2930, 2005.
49. Shearer MJ: Role of vitamin K and Gla proteins in the pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 3: 433-438, 2000.
50. Shanahan CM, Proudfoot D, Farzaneh-Far A, Weissberg PL: The role of Gla proteins in vascular calcification. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 8: 357-375, 1998.
51. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR y cols.: Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 12: 1260-1268, 1998.
52. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R y cols.: Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 361: 827-833, 2003.
53. Chen NX, O'Neill KD, Duan D, Moe SM: Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 62: 1724-1731, 2002.
54. Jono S, McKee MD, Murray CE y cols.: Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 87: E10-E17, 2000.
55. Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M, Carrillo-López N y cols.: Vascular calcifications: pathogenesis, management, and impact on clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 17: S267-S273, 2006.
56. Yang H, Curinga G, Giachelli CM: Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization *in vitro*. *Kidney Int* 66: 2293-2299, 2004.
57. Mathew S, Lund RJ, Strebeck F y cols.: Reversal of the adynamic bone disorder and decreased vascular calcification in chronic kidney disease by sevelamer carbonate therapy. *J Am Soc Nephrol* 18: 122-130, 2007.
58. Jono S, Nishizawa Y, Shioi A, Morii H: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases *in vitro* vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation* 98: 1302-1306, 1998.
59. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA y cols.: Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 70: 1858-1865, 2006.
60. Naves Díaz M, Guinsbutg A, Marelli C. Oral active vitamin D and hemodialysis (HD) survival in a large cohort from Latin America. The CORES study [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 17, 314 A. 2006.
61. Teng M, Wolf M, Lowrie E y cols.: Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 349: 446-456, 2003.
62. López I, Aguilera E, Mendoza FJ. Calcimimetics decrease vascular calcification in uremic rats with severe secondary hyperparathyroidism treated with active vitamin d analogs. *Nephrol Dial Transplant* 21 (S4): 409-410, 2000.
63. Panizo S, Cardus A, Parisi E. Differential Effects of the Calcitriol and Paricalcitol in the Calcification of Vascular Smooth Muscle Cells *in vitro*. *J Am Soc Nephrol* 17, 687 A. 2006.