

Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos

Comité de Metabolismo Mineral y Óseo, SLANH*

*Grupo Formado por: **SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE NEFROLOGÍA E HIPERTENSIÓN. COMITÉ DE METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO**

Dr. Ezequiel Bellorin-Font. Coordinador. Hospital Universitario de Caracas. Caracas, Venezuela

Dr. Pablo Ambrosoni. Hospital de Clínicas. UDELAR. Montevideo, Uruguay

Dr. Raúl G. Carlini. Ministerio del Poder Popular para La Salud. Caracas, Venezuela

Dr. Aluizio B. Carvalho. Universidad Federal de Sao Paulo. Sao Paulo, Brasil

Dr. Ricardo Correa-Rotter. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México.

Dr. Alfonso Cueto-Manzano. Hospital de Especialidades, CMNO. Guadalajara, México

Dr. Aquiles Jara. Pontificia Universidad Católica. Santiago de Chile, Chile

Dra. Vanda Jorgetti. Universidad de Sao Paulo. Sao Paulo, Brasil

Dr. Armando L. Negri. Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina

Dra. Inés Olaizola. Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay

Dr. Isidro Salusky. University of California. Los Ángeles, EE. UU.

Dr. Eduardo Slatopolsky. Washington University. Saint Louis, EE. UU.

Dr. José R. Weisinger. University of Miami Health System. Miami, EE. UU.

REVISORES INVITADOS: Jorge Cannata-Andía y María Eugenia Canziani

SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE NEFROLOGÍA E HIPERTENSIÓN. MESA DIRECTIVA

Presidente: Dr. Juan Manuel Fernández-Cean. Uruguay

Expresidente: Dr. Ricardo Correa-Rotter. México

Presidente electo: Dr. Walter G. Douthat. Argentina

Secretario: Dr. Oscar Noboa. Uruguay

Tesorero: Dr. Alejandro Ferreiro. Uruguay

Vicepresidente Región 1: Argentina, Chile, Paraguay, Uruguay

Dr. Juan Carlos Flores. Chile

Vicepresidente Región 2: Brasil

Dr. Roberto Pecoits-Filho. Brasil

Vicepresidente Región 3: Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia

Dr. Rafael Gómez Acevedo. Colombia

Vicepresidente Región 4: México, Caribe, Centroamérica, EE. UU. y Canadá latinos

Dra. Zulma Carolina Cruz de Trujillo. El Salvador

RESUMEN	1
PREFACIO	2
INTRODUCCIÓN	3
1. EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES BIOQUÍMICAS	5
2. EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES ÓSEAS	8
3. EVALUACIÓN DE LAS CALCIFICACIONES VASCULARES	12
4. TRATAMIENTO DE LOS TMO-ERC	13
CONFLICTOS DE INTERÉS	20
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
RESUMEN DE RECOMENDACIONES	25

Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos

Ezequiel Bellorin-Font, Pablo Ambrosoni, Raúl G. Carlini, Aluizio B. Carvalho, Ricardo Correa-Rotter, Alfonso Cueto-Manzano, Aquiles Jara, Vanda Jorgetti, Armando L. Negri, Inés Olaizola, Isidro Salusky, Eduardo Slatopolsky, José R. Weisinger. Por el Comité de Metabolismo Mineral y Óseo, Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH)*

Nefrología 2013;33(Suppl.1):1-28

doi:10.3265/Nefrología.pre2013.Feb.11945

RESUMEN

Las guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos, de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH), comprenden un conjunto de recomendaciones elaboradas para dar apoyo al médico en el manejo de estas anomalías en pacientes adultos con enfermedad renal estadios 3 a 5. No se incluyen las alteraciones asociadas al trasplante renal. Los temas abordados en las guías están distribuidos en cuatro capítulos: 1) Evaluación de las alteraciones bioquímicas; 2) Evaluación de las alteraciones óseas; 3) Evaluación de las calcificaciones vasculares, y 4) Tratamiento de los TMO-ERC. Las guías tienen como base las recomendaciones propuestas y publicadas por la Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los TMO-ERC (*KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation,*

prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder [CKD-MBD]), adaptadas a las condiciones de pacientes, instituciones y recursos disponibles en Latinoamérica, con el aval de KDIGO. En algunos casos, las guías corresponden a recomendaciones de manejo definidas directamente por el grupo de trabajo para su aplicación en nuestra región, basadas en la evidencia disponible en la literatura. Cada capítulo contiene las guías propiamente dichas y su fundamentación con base en numerosas referencias bibliográficas actualizadas. Desafortunadamente, existen pocos estudios controlados y con un poder estadístico suficiente en Latinoamérica para dar soporte a recomendaciones específicas para la región, por lo que la gran mayoría de las referencias utilizadas corresponden a estudios realizados en otras regiones. Esto pone en evidencia la necesidad de planificar estudios de investigación dirigidos a establecer la situación actual de los trastornos del metabolismo mineral y óseo en Latinoamérica, así como definir las mejores opciones terapéuticas para nuestra población.

Correspondencia: Ezequiel Bellorin-Font
Coordinador.
Hospital Universitario de Caracas.
Venezuela
ebellorinfon@gmail.com

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Ostodistrofia renal. Metabolismo mineral y óseo. PTH. Vitamina D. Hiperparatiroidismo secundario. Trastornos del metabolismo.

* **Grupo formado por:** Dr. Ezequiel Bellorin-Font. Coordinador. Hospital Universitario de Caracas. Caracas, Venezuela; Dr. Pablo Ambrosoni. Hospital de clínicas. UDELAR. Montevideo, Uruguay; Dr. Raúl G. Carlini. Ministerio del Poder Popular para La Salud. Caracas, Venezuela; Dr. Aluizio B. Carvalho. Universidad Federal de Sao Paulo. Sao Paulo, Brasil; Dr. Ricardo Correa-Rotter. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México; Dr. Alfonso Cueto-Manzano. Hospital de Especialidades, CMNO. Guadalajara, México; Dr. Aquiles Jara. Pontificia Universidad Católica. Santiago de Chile, Chile; Dra. Vanda Jorgetti. Universidad de Sao Paulo. Sao Paulo, Brasil; Dr. Armando L. Negri. Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina; Dra. Inés Olaizola. Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay; Dr. Isidro Salusky. University of California. Los Ángeles, EE. UU.; Dr. Eduardo Slatopolsky. Washington University. Saint Louis, EE. UU.; Dr. José R. Weisinger. University of Miami Health System. Miami, EE. UU.

PREFACIO

La elaboración de las Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos es una iniciativa de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH). Su elaboración estuvo a cargo del Comité de Metabolismo Mineral y Óseo de la SLANH, constituido por una representación internacional de líderes en el área del metabolismo mineral y óseo en la enfermedad renal (*vide supra*).

Se trata de una guía práctica para la estandarización del diagnóstico y tratamiento de los trastornos minerales y óseos de la enfermedad renal crónica (ERC) en sus diferentes etapas (tabla A). Siguiendo la misma tendencia de la comunidad nefrológica mundial, estas guías tienen como base las recomendaciones propuestas y publicadas por la Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los TMO-ERC (*KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder [CKD-MBD]*)¹, así como directrices publicadas por las Sociedades de Nefrología de Argentina, Brasil, México y Uruguay a fin de cubrir necesidades y condiciones de pacientes, instituciones y recursos materiales disponibles en Latinoamérica. Los elementos de las guías KDIGO utilizados en su preparación fueron resumidos, actualizados y adaptados sin alterar su esencia. La utilización de enunciados y conceptos originales de las guías KDIGO ha sido autorizada por dicha organización. En tal sentido, aquellos párrafos correspondientes a estrictas

traducciones de las guías han sido marcados con las iniciales KDIGO al final del párrafo respectivo; mientras que los que corresponden a modificaciones o adaptaciones de las guías realizados por el Comité de la SLANH han sido marcados con las iniciales SLANH.

Los razonamientos que soportan las recomendaciones de estas guías han sido actualizados mediante la inclusión de nuevas referencias bibliográficas. Por otra parte, en muchos casos fueron motivo de amplia discusión a fin de buscar una mejor adaptación a las condiciones regionales y facilitar su aplicación.

Los temas abordados en las guías están constituidos en cuatro capítulos. Cada capítulo contiene las guías propiamente dichas, seguidas de una fundamentación basada en un número de referencias bibliográficas. El razonamiento representa un resumen de la literatura sobre cada guía en cuestión, dirigido a justificar la recomendación allí vertida. Se utilizó el término *evidencia* toda vez que la directriz se basó en evidencia publicada en la literatura, independiente de su gradación. Por el contrario, se utilizó el término *opinión*, de acuerdo a las opiniones contenidas en las directrices consultadas, muchas veces adaptadas a la experiencia personal de los miembros del foro. En las tablas B y C se encuentran los criterios utilizados para la definir la fortaleza y la calidad de la evidencia¹.

Es importante destacar que, como toda guía de práctica clínica, su consulta debe ser hecha con buen tino, pensando siempre que la conducta médica con cada paciente es individual y soberana. Este foro permanecerá abierto a futuras revisiones, y las críticas y sugerencias serán siempre bienvenidas.

Tabla A. Estadios de la enfermedad renal crónica

Estadio de ERC	Descripción	TFG ml/min/1,73 m ²	Comentarios
1	Daño renal con disminución discreta de la TFG	≥ 90	1-5T si es paciente trasplantado
2	Daño renal con disminución discreta de la TFG	60-89	
3	Disminución moderada de la TFG	30-59	
4	Disminución severa de la TFG	15-29	
5-5D	Insuficiencia renal	< 15 (o diálisis)	5D si es paciente en diálisis

*KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*¹.

ERC: enfermedad renal crónica; TFG: tasa de filtración glomerular.

Tabla B. Fortaleza de la evidencia

Nivel	Implicaciones		
	Paciente	Clínico	Política
Nivel 1 <i>Nosotros recomendamos</i>	La mayoría en su situación desearía el curso de acción recomendado	La mayoría de los pacientes deberían recibir el curso de acción recomendado	La recomendación puede ser adoptada como una política en la mayoría de las situaciones
Nivel 2 <i>Nosotros sugerimos</i>	La mayoría en su situación desearía el curso de acción recomendado, pero muchos no	Pueden ser apropiadas diferentes opciones para el paciente	La recomendación puede requerir debate antes de que se pueda determinar una política

KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)¹.

Tabla C. Calidad de la evidencia

Grado	Calidad de la evidencia	Significado
A	Alta	Tenemos confianza en que el verdadero efecto es cercano al estimado
B	Moderada	El efecto verdadero es probablemente cercano al estimado, pero es posible que sea sustancialmente diferente
C	Baja	El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente al estimado
D	Muy baja	El efecto estimado es muy incierto, y frecuentemente puede ser lejano a la verdad

KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)¹.

INTRODUCCIÓN

- Los trastornos del metabolismo mineral y óseo asociados a la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) incluyen: a) alteraciones bioquímicas (calcio, fósforo, hormona paratiroidea [PTH] y vitamina D); b) alteraciones del recambio, mineralización, volumen, crecimiento lineal y resistencia óseas; y c) presencia de calcificaciones vasculares y de tejidos blandos. El término osteodistrofia renal debe utilizarse solo para definir las alteraciones de la histología ósea que ocurren en pacientes con ERC¹. La fisiopatología de esta complicación es compleja y se esquematiza en la figura 1.
- A medida que progresa la ERC, disminuye la excreción renal de fósforo, lo cual lleva a su retención en el organismo². Sin embargo, bajo condiciones clínicas la carga de fósforo estimula la producción del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) por los osteocitos³, el cual a su vez inhibe al cotransportador Na/P del túbulo contor-

nado proximal y resulta en un aumento de la excreción renal de fósforo. El FGF-23 inhibe la 1- α -hidroxilasa, lo cual reduce la producción de calcitriol por el riñón y consecuentemente eleva la producción de PTH^{4,5}. El hiperparatiroidismo resultante incrementa la excreción renal de fósforo⁶. Aunque el FGF-23 actúa en las paratiroides suprimiendo la producción de PTH, la elevación de esta última, a pesar de niveles altos de FGF-23 en pacientes con uremia, sugiere resistencia de las paratiroides al efecto supresor de PTH por parte del FGF-23^{7,8}.

- Si bien existe una relación directa entre la concentración de fósforo sérico y el aumento de la producción de FGF-23, algunas evidencias recientes indican que este factor se eleva en etapas tempranas de la ERC, cuando aún no se ha producido la hiperfosfatemia. De hecho, la hiperfosfatemia es infrecuente con una filtración glomerular por encima de 20 ml/min. Los mecanismos de la elevación del FGF-23 en estas etapas no están claros. En un estudio reciente en niños se demuestra la presencia de FGF-23 en

osteocitos de pacientes con ERC estadios 2-4⁹. La expresión de FGF-23 en osteocitos no mostró diferencias entre pacientes con ERC en etapas tempranas y pacientes en diálisis. Sin embargo, los niveles séricos fueron menores en los pacientes con ERC sin diálisis, probablemente como consecuencia del aclaramiento renal de FGF-23.

- En fases más avanzadas de la ERC, los niveles séricos de calcitriol disminuyen aún más, lo cual lleva a una disminución en la absorción de calcio, constituyendo así un estímulo adicional para la síntesis de PTH^{6,10,11}. La disminución del calcitriol es también el resultado de la reducción del número de nefronas funcionantes y el efecto directo de la sobrecarga de fósforo en el túbulo proximal¹². Otros mecanismos adicionales que contribuyen a la producción excesiva de PTH incluyen una reducción del número de receptores de vitamina D y del receptor sensor de calcio en las paratiroides y una mayor resistencia al efecto de PTH en el hueso debida a la disminución de sus receptores^{10,13}.
- El hiperparatiroidismo secundario tiende a mantener la calcemia al estimular la reabsorción subperióstica, la producción renal de 1,25-dihidroxicolecalciferol y la reabsorción tubular de calcio¹⁴. Aunque este mecanismo de compensa-

ción puede llegar a normalizar la calcemia y la fosfatemia temporalmente, lo hace a expensas de inducir alteraciones del recambio óseo¹⁴.

- Otra posible complicación es la calcificación inadecuada de los huesos (osteomalacia) a consecuencia de la deficiencia de calcitriol.
- La biopsia ósea permite distinguir entre los distintos tipos de osteodistrofia renal¹⁵.
- El término osteodistrofia renal se refiere al conjunto de lesiones histológicas óseas que resultan de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC, y que incluyen: a) hiperparatiroidismo secundario, b) osteomalacia, c) enfermedad ósea adinámica y d) enfermedad mixta¹⁶.
- Aunque la osteodistrofia renal puede estar presente en la mayoría de los pacientes con ERC avanzada, muy pocos tienen síntomas antes de empezar a recibir tratamiento con diálisis^{1,17-19}.
- La osteodistrofia renal se puede prevenir o atenuar con un control adecuado del calcio, fósforo y PTH desde etapas tempranas de la ERC²⁰.

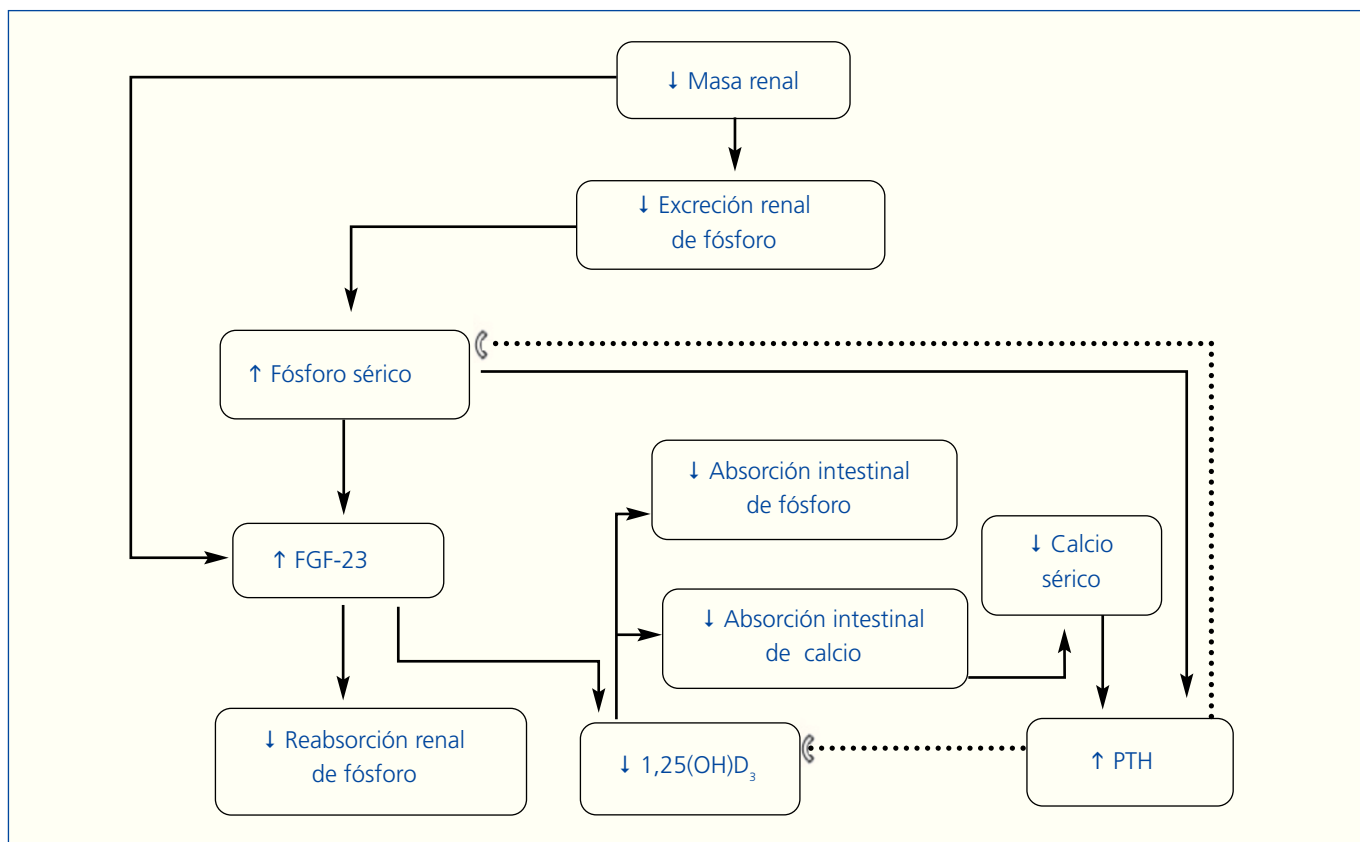


Figura 1. Mecanismos de las alteraciones del metabolismo del calcio, fósforo y hormona paratiroidea en la enfermedad renal crónica.

FGF-23: factor de crecimiento de fibroblastos 23; PTH: hormona paratiroidea.

- El hiperparatiroidismo secundario se caracteriza por un recambio óseo acelerado, aumento del número y actividad de los osteoclastos y osteoblastos e incremento de la resorción ósea, lo que resulta en las típicas lesiones de osteítis fibrosa quística¹⁵.
- Clínicamente se puede manifestar por dolor óseo, y en las radiografías se puede observar reabsorción subperióstica, la cual es más evidente en el borde radial de las falanges medias de los dedos índice y medio, en el extremo distal de las clavículas y en la sínfisis púbica. En casos graves pueden observarse quistes en los huesos largos o planos, así como lesiones escleróticas en la parte superior e inferior de las vértebras. También se pueden observar lesiones de «sal y pimienta» en el cráneo debido a la combinación de áreas de osteopenia y osteoesclerosis, aunque no son exclusivas del hiperparatiroidismo^{21,22}.
- La osteomalacia en la ERC 3-5D es rara actualmente; se caracteriza por bajo recambio óseo, disminución del número de osteoblastos y osteoclastos, y aumento del volumen de osteoide debido a un defecto en la mineralización^{15,23}. Clínicamente se puede manifestar por dolor óseo y fracturas. Aunque la génesis de la osteomalacia en la ERC 3-5 está relacionada a deficiencia de vitamina D, la acumulación de aluminio en los huesos puede estar implicada cuando se utilizan quelantes de fósforo que contienen este elemento^{20,24}.
- La enfermedad ósea adinámica es otro tipo de osteodistrofia renal de bajo recambio óseo, pero, a diferencia de la osteomalacia, no presenta acumulación de osteoide¹⁵. Esta alteración ósea es una de las lesiones más frecuentes en los estadios más tempranos de la ERC²⁵; asimismo, es más prevalente en diabéticos y en personas de edad avanzada. Clínicamente se puede manifestar por hipercalcemia, debido a la captación disminuida de calcio en el hueso, bajas concentraciones séricas de PTH y fosfatasa alcalina, así como por un mayor riesgo de fracturas y calcificación vascular²⁶.
- Otro componente de los TMO-ERC lo constituyen las calcificaciones extraóseas, vasculares y no vasculares^{27,28}. Las calcificaciones arteriales suelen detectarse radiológicamente y pueden afectar cualquier arteria del organismo^{29,30}.
- Las calcificaciones cutáneas pueden manifestarse como pequeñas máculas o pápulas de consistencia firme. Una forma rara pero especialmente grave es la calcifilaxis, que se caracteriza por calcificación de la capa media de las arterias, isquemia distal y desarrollo progresivo de necrosis y úlceras en la piel de los dedos de los pies y manos, muslos, piernas y tobillos^{31,32}. Esta complicación, observada raramente en los estadios iniciales de la ERC, puede presentarse en ERC avanzada en fase de tratamiento sustitutivo; su patogénesis no es del todo conocida.

1. EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES BIOQUÍMICAS

Guías

- 1.1. Se recomienda medir los niveles séricos de calcio, fósforo, hormona paratiroidea intacta (PTHi) y fosfatasa alcalina cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es < 60 ml/min (1C) (SLANH).**
- 1.2. La frecuencia de las mediciones de calcio, fósforo y PTHi debe basarse en la presencia de las anomalías y en la velocidad de progresión de la ERC (tabla 1). En aquellos pacientes que estén recibiendo tratamiento para TMO-ERC y en quienes se han detectado alteraciones bioquímicas, es razonable hacer mediciones más frecuentes para monitorizar las tendencias y evaluar la eficacia del tratamiento y los efectos secundarios (sin grado) (SLANH).**
- 1.3. En pacientes con ERC 3-5D se sugiere medir los niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D [25(OH)D] (calcidiol) y repetirlos dependiendo del valor basal y las intervenciones terapéuticas (2C). También se sugiere tratar la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D de acuerdo a las estrategias recomendadas para la población general (2C) (KDIGO).**
- 1.4. Se recomienda que los médicos sean informados de la metodología y los cambios en las técnicas, tipo de muestra (plasma o suero) y procesamiento utilizado por los laboratorios en las determinaciones bioquímicas en los TMO-ERC 3-5D, a fin de lograr una interpretación adecuada de los resultados (1B) (KDIGO).**

Guía 1

La detección de las alteraciones bioquímicas del metabolismo mineral es esencial en el diagnóstico de TMO-ERC. Estas alteraciones suelen presentarse a partir del estadio 3 de la ERC. Por esta razón, se recomienda iniciar la determinación de los niveles séricos de calcio, fósforo y PTHi a partir de dicho estadio. Sin embargo, la severidad y velocidad de progresión de las alteraciones bioquímicas del metabolismo mineral es muy variable, por lo que la frecuencia de medición debe estar guiada por la presencia, duración y magnitud de las alteraciones encontradas, así como por el grado y progresión de la ERC y el uso de medicamentos para corregir las anomalías. Así, en un estudio con pacientes incidentes en diálisis, los niveles séricos de calcio y fósforo aumentaron durante los primeros seis meses de terapia de reemplazo renal³³.

- Aunque existen numerosos reportes de estudios transversales sobre niveles séricos de calcio, fósforo y PTHi en la

Tabla 1. Frecuencia sugerida de mediciones de calcio, fósforo y hormona paratiroidea intacta

Estadio de ERC	Calcio/fósforo	PTHi	Fosfatasa alcalina	25(OH) vitamina D
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	c/6-12 m	c/12 m ^a	-	c/12 m ^b
4	c/3-6 m	c/6-12 m	c/6-12m ^c	c/12 m ^b
5-5D	c/1-3 m	c/3-6 m	c/3-6 m ^c	c/12 m ^b

^a Depende del nivel basal de PTHi y la velocidad de progresión de la ERC. ^b Repetir la medición dependiendo del valor basal y las intervenciones terapéuticas. Medir preferentemente al final del invierno si hay cambios estacionales. ^c Junto con medición de PTHi. ERC: enfermedad renal crónica; PTHi: hormona paratiroidea intacta.

población con ERC 5D, el estudio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) proporciona la mejor visión global de la prevalencia de trastornos del calcio (corregidos por albúmina) fósforo y PTH³⁴. Desafortunadamente, no hay una estandarización global de los ensayos de PTH.

- Recientemente, los niveles elevados de fosfatasa alcalina total en suero se han reconocido como una posible variable independiente asociada con un incremento en el riesgo relativo (RR) de mortalidad en pacientes con ERC estadio 5D^{35,36}. Regidor et al.³⁵ describieron una asociación entre los niveles séricos de fosfatasa alcalina total y mortalidad entre poblaciones prevalentes en hemodiálisis (HD), además de las curvas en U o J para el calcio, fósforo y PTH, enfatizando aún más la complejidad de la relación entre estas anomalías de laboratorio con los resultados, pero no existe evidencia de que una reducción de estos niveles conduzca a mejores resultados.
- Aunque las recomendaciones sobre la frecuencia de medición del calcio, fósforo y PTHi están basadas en opinión, constituyen un marco general útil en la práctica clínica. No existen datos que muestren que la determinación rutinaria mejore los resultados clínicos en el paciente. No obstante, se puede sugerir cuál puede ser la frecuencia razonable para realizar mediciones de laboratorio de estos

parámetros en TMO-ERC. El médico deberá ajustar la frecuencia de aquellas según la magnitud de las anomalías y la tasa de progresión de la ERC. La frecuencia de las mediciones debe ser individualizada para aquellos pacientes que reciben tratamiento para TMO-ERC con el fin de monitorizar tanto los efectos benéficos del tratamiento como los efectos secundarios.

- En pacientes con ERC estadios 3-5D, se recomienda que las decisiones terapéuticas se basen en la tendencia y no en un solo valor de laboratorio, tomando en consideración, además, todas las evaluaciones disponibles de TMO-ERC (IC).
- La interpretación de los valores bioquímicos y hormonales en el diagnóstico de TMO-ERC requiere del conocimiento del tipo de ensayo y su precisión, variabilidad interensayo, manejo de la muestra de sangre, así como de las variaciones normales posprandiales, diurnas y estacionales. Es debido a estas variaciones en el ensayo que consideramos que deberían usarse preferencialmente las tendencias encontradas en los valores de laboratorio y no los valores individuales, con el fin de determinar cuándo se debe iniciar y/o ajustar el tratamiento. La tabla 2 describe el origen y magnitud de la variación en las mediciones séricas de calcio, fósforo, PTH y esteroides de vitamina D. Esta tabla sirve como una guía para los médicos y consti-

Tabla 2. Origen y magnitud de la variación en la medición sérica de calcio, fósforo, hormona paratiroidea intacta y esteroides de vitamina D

Variable	Calcio	Fósforo	PTH	Esteroides de vitamina D
Coeficiente de variación	+	+	++	++
Variación diurna	+	++	++	-
Variación estacional				++
Variación con las comidas	+	+	+	-
Variación con hora de diálisis	+	+		
Validez del ensayo	+++	+++	+	+

PTH: hormona paratiroidea; +: mínima o baja; ++: moderada; +++: alta o buena; - : No hay variación; espacio en blanco: no se analizó.

tuye la base de la recomendación de que las pruebas de laboratorio deberían medirse usando los mismos ensayos y en horas similares del día o la semana para un paciente dado. Los proveedores de salud deberán familiarizarse con los problemas del ensayo y sus limitaciones. Esta variabilidad enfatiza la importancia de utilizar las tendencias, en lugar de valores absolutos únicos, cuando se toman decisiones sobre el diagnóstico o tratamiento.

- **Calcio:** Los niveles séricos de calcio se miden rutinariamente en los laboratorios clínicos en equipos automatizados usando métodos colorimétricos y estándares de control de calidad. De esta manera, el ensayo es generalmente preciso y reproducible. En individuos sanos, el calcio sérico está rígidamente controlado dentro de un rango estrecho, por lo general 8,5-10,0 o 10,5 mg/dl (2,1-2,5 o 2,6 mmol/l), con algunas, aunque mínimas, variaciones diurnas³⁷. Sin embargo, el rango normal puede variar ligeramente entre laboratorios, dependiendo del tipo de mediciones utilizadas. En pacientes con ERC, los niveles séricos de calcio tienen más fluctuación debido a la alteración de la homeostasis y terapias concomitantes. En aquellos pacientes con ERC estadio 5D, existen fluctuaciones adicionales asociadas con cambios inducidos por la diálisis, la hemoconcentración y la subsiguiente hemodilución. Igualmente, existen variaciones de acuerdo al día en que se toma la muestra; así, los días lunes o martes que constituyen el primer día de diálisis de la semana, muestran valores de calcio superiores (0,01 mg/dl) que las medidas en las sesiones en miércoles o jueves³⁴. En consecuencia, es importante enfatizar que las determinaciones bioquímicas en estos pacientes deben hacerse prediálisis a mitad de semana (*opinión*).
- La concentración de calcio sérico refleja pobremente el calcio corporal total. El compartimiento extracelular solo contiene el 1 % del calcio corporal total; el restante se almacena en los huesos. El calcio sérico ionizado, generalmente 40-50 % del calcio sérico total, es fisiológicamente activo, mientras que el calcio no ionizado está enlazado a la albúmina o aniones como el citrato, bicarbonato y fosfato, siendo por ello fisiológicamente inactivo. En presencia de hipoalbuminemia hay un incremento en el calcio ionizado con relación al calcio total; debido a esto el calcio sérico total podría subestimar el calcio sérico (ionizado) fisiológicamente activo. Comúnmente se usa una fórmula para estimar el calcio ionizado en el calcio sérico total que consiste en añadir 0,8 mg/dl (0,2 mmol/l) por cada gramo de disminución de la albúmina sérica por debajo de 4 g/dl (40 g/l). Esta fórmula para el «calcio corregido» se usa rutinariamente en muchos centros y en muchos ensayos clínicos. Desafortunadamente, algunos datos recientes muestran que este método no es mejor que el calcio total y es menos específico que las mediciones de calcio ionizado³⁸. De forma adicional, el ensayo que se usa para la albúmina podría afectar la medición de calcio

corregido. Desafortunadamente, las mediciones de calcio ionizado no están disponibles de forma rutinaria y, en algunos casos, podrían requerir costos adicionales para las mediciones.

- **Fósforo:** El fósforo inorgánico es crítico para numerosas funciones fisiológicas normales, incluyendo desarrollo esquelético, metabolismo mineral, contenido y función de los fosfolípidos en la membrana celular, comunicación celular, agregación de plaquetas y transferencia de energía a través del metabolismo mitocondrial. Debido a su importancia, el organismo mantiene las concentraciones séricas entre 2,5-4,5 mg/dl (0,81-1,45 mmol/l). Los términos fósforo y fosfato se usan con frecuencia de manera indistinta, pero, estrictamente hablando, el término fosfato significa la suma de dos iones inorgánicos que existen fisiológicamente en el suero y en otros fluidos corporales: el hidrógeno fosfato y el dihidrógeno fosfato. Sin embargo, la mayor parte de los laboratorios reporta como fósforo este componente inorgánico medible. A diferencia del calcio, un componente importante del fósforo es intracelular, y factores como el pH y la glucosa pueden causar desplazamientos de iones fosfatos hacia adentro y afuera de las células, y como consecuencia pueden alterar la concentración sérica sin por ello cambiar el fósforo corporal total.
- El fósforo se mide rutinariamente en laboratorios clínicos en equipos automatizados usando métodos colorimétricos y estándares de control de calidad. De esta manera, el ensayo es, generalmente, preciso y reproducible. La hemólisis durante la recolección de la muestra produce niveles falsamente elevados de fósforo. En individuos sanos, existe una variación diurna, tanto en los niveles séricos como en la excreción urinaria de fósforo. El fósforo sérico alcanza un nivel bajo en las primeras horas de la mañana, aumenta hasta una meseta a las 16:00 horas e incrementa aún más hasta un valor pico entre las 01:00 y 03:00 horas^{39,40}. Sin embargo, en un estudio en pacientes con ERC 5D no se encontró variación diurna de fósforo cuando se estudiaron en un día que no recibieron diálisis⁴¹. Generalmente, los niveles son más elevados después de un largo período de diálisis. En el estudio DOPPS, las muestras de pacientes en HD que se recogieron inmediatamente antes de las sesiones de lunes o martes fueron más elevadas que las de sesiones de miércoles o jueves por 0,08 mg/dl (0,025 mmol/l). De manera que la determinación del fósforo es generalmente válida y reproducible, pero podría verse afectada por variaciones diurnas normales y posprandiales. Una vez más, las tendencias a aumento o disminución progresiva podrían ser más exactas que pequeñas variaciones en los valores individuales.
- **Fosfatasa alcalina:** Las fosfatasas alcalinas son enzimas que digieren el fosfato de las proteínas y de los nucleóti-

dos, y tienen un funcionamiento óptimo en un pH alcalino. La medición del nivel de fosfatasa alcalina total es un ensayo colorimétrico que se realiza rutinariamente en los laboratorios clínicos en equipos automatizados, usando estándares de control de calidad. La enzima se encuentra en el cuerpo en forma de isoenzimas que son características del tejido de origen. Las concentraciones más elevadas se encuentran en el hígado y los huesos, pero también se encuentra en los intestinos, la placenta, los riñones y los leucocitos. La isoenzima fosfatasa alcalina específica para identificar el tejido de donde se origina puede determinarse por fraccionamiento e inactivación por calor, pero no hay gran disponibilidad de estos procedimientos en los laboratorios clínicos. La fosfatasa alcalina específica del hueso se mide con un ensayo inmunoradiométrico; sus niveles elevados se deben generalmente a una función anormal del hígado (en cuyo caso, también otras pruebas son anormales), una elevada actividad ósea o metástasis óseas. Los niveles son normalmente más elevados en niños, con huesos en crecimiento, que en los adultos.

- Es conveniente que los laboratorios reporten el método utilizado, así como cualquier cambio en este, en el tipo de muestra analizada (plasma o suero) o en los requerimientos de manejo de la muestra, pues la correcta interpretación de los resultados requiere el conocimiento de dichas variables, así como de las fluctuaciones normales de los parámetros que se evalúan. Por ejemplo, las determinaciones de PTHi por distintos ensayos detectan en forma diferente el fragmento 7-84 de la PTH, por lo que la medición de esta hormona por dos ensayos diferentes puede dar distintos resultados aun en una misma muestra⁴².
- **Vitamina D:** El término vitamina D representa tanto a la vitamina D₂ (ergocalciferol) como a la vitamina D₃ (colecalciferol). El ergocalciferol es sintetizado en las plantas a partir del ergosterol y, junto con el colecalciferol del aceite de pescado, es una fuente dietética de vitamina D para los humanos. Sin embargo, el 90 % de los requerimientos de vitamina D provienen de la conversión de 7-dehidrocolesterol a colecalciferol, mediante una reacción catalizada por la luz solar en la piel. Tanto la vitamina D₂ como la D₃ sufren una hidroxilación en el hígado para convertirse en 25(OH)D, y posteriormente en el riñón para transformarse en 1,25(OH)₂D₃ o calcitriol, la forma más activa de la vitamina D. El calcitriol (hormona) de la vitamina D juega un papel importante en la homeos-

tasis mineral y en la función músculo-esquelética. Además, se han descrito efectos moduladores de la función endotelial e inmunológica y en la regulación del ciclo celular, entre otros efectos pleiotrópicos.

- En los pacientes con ERC hay una disminución en la actividad de la 1- α -hidroxilasa renal con la consiguiente reducción en los niveles séricos de calcitriol, lo cual contribuye a la hipocalcemia que puede acompañar a esta enfermedad. La deficiencia de calcitriol favorece el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario, ya que esta hormona regula la producción y liberación de PTH a través de receptores específicos.
- La mayoría de los estudios considera como deficiencia una concentración sérica de 25(OH)D menor de 15 ng/ml y como insuficiencia los niveles entre 15 y 30 ng/ml. Sin embargo, no existe consenso respecto a la definición de niveles «adecuados» y «tóxicos» de vitamina D. La deficiencia de 25(OH)D ha sido asociada con mayor riesgo de mortalidad en pacientes con ERC^{43,44} y es uno de los factores que intervienen en la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo, no se ha comprobado que el tratamiento con vitamina D hasta lograr una concentración sérica determinada disminuya la mortalidad, ni se han establecido las cifras óptimas de esta. A pesar de que el beneficio de la corrección de las concentraciones séricas de 25(OH)D no se ha demostrado, consideramos que la medición de vitamina D en los pacientes con estadios 3-5 de ERC puede ser útil^{45,46} (tabla 3).

2. EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES ÓSEAS

Guías

- 2.1. El método diagnóstico más preciso para determinar el tipo de enfermedad ósea asociada a la ERC (osteodistrofia renal) es la biopsia ósea con análisis histomorfométrico (IA) ^(SLANH).**
- 2.2. Es razonable realizar una biopsia ósea en pacientes con estadios 3-5D de ERC en ciertas situaciones, entre las que se incluyen (*sin grado*) ^(SLANH):**
 - **Fracturas o dolor óseo sin causa aparente.**
 - **Sospecha de enfermedad ósea asociada al aluminio.**
 - **Sospecha de osteomalacia.**

Tabla 3. Niveles de vitamina D en suero y dosis sugeridas de tratamiento

Concentración de 25(OH)D	< 5 ng/ml	5-15 ng/ml	16-30 ng/ml
Dosis de ergocalciferol	50.000 UI por semana durante 12 semanas; luego, 50.000 UI por mes	50.000 UI por semana durante 4 semanas; luego, 50.000 UI por mes	50.000 UI por mes

- **Hipercalcemia o hipofosfatemia no explicadas.**
 - **Antes de comenzar tratamiento con bisfosfonatos.**
 - **Antes de paratiroidectomía.**
- 2.3. En pacientes con ERC 3-5D con evidencia de TMO-ERC, se sugiere que no se realicen rutinariamente las pruebas para determinación de la densidad mineral ósea (DMO), debido a que no predicen los riesgos de fractura como en la población general y, por otra parte, no permiten predecir el tipo de osteodistrofia renal (2B)^(KDIGO).**
- 2.4. En pacientes con ERC estadios 3-5D, se sugiere utilizar las mediciones de PTH sérica o de la fosfatasa alcalina específica del hueso para la evaluación de enfermedad ósea debido a que valores marcadamente altos o bajos permiten predecir el recambio óseo subyacente (2B)^(KDIGO).**
- 2.5. En pacientes con ERC estadios 3-5D, se sugiere no medir rutinariamente los marcadores específicos de recambio óseo basados en la síntesis de colágeno (como el propéptido C-terminal de procolágeno tipo I) y su catabolismo (tales como el telopéptido de colágeno tipo I, piridinolina o desoxipiridinolina) (2C)^(KDIGO).**
- 2.6. En pacientes con ERC 3-5D, la medición de PTHi y fosfatasa alcalina no ha demostrado consistentemente una correlación con los cambios histológicos de la osteodistrofia renal (2B)^(SLANH).**
- 2.7. Se sugiere detectar la acidosis metabólica y eventualmente corregirla para evitar la pérdida de masa ósea y muscular en el paciente con ERC 3-5 (sin grado)^(SLANH).**

Guía 2

Los pacientes con ERC 3-5D tienen mayor frecuencia y riesgo de fracturas en comparación con la población general (tablas 4 y 5) y se asocian con un aumento en la morbimortalidad.

- Los principales métodos que se han utilizado para el estudio de la enfermedad ósea asociada a la ERC son la biopsia ósea y la densitometría ósea. Los marcadores bioquímicos de formación y resorción ósea constituyen otros indicadores potenciales de dichas alteraciones.
- La fragilidad ósea puede ser secundaria a alteraciones de la masa y/o de la calidad del hueso. Los distintos tipos de osteodistrofia renal pueden estar asociados con cualquiera de estas alteraciones.
- El análisis histomorfométrico de una biopsia ósea constituye el estándar de oro para el diagnóstico de la osteodistrofia renal, por lo que debe considerarse su realización en aquellos pacientes con síntomas óseos o anomalías bioquímicas sin una etiología clara. También se recomienda en quienes se sospeche enfermedad ósea por aluminio, osteomalacia y previo al inicio de tratamiento con bisfosfonatos, ya que estos fármacos pueden agravar la enfermedad de bajo recambio.
- La biopsia de hueso permite evaluar la calidad ósea y el tipo de alteración predominante, de acuerdo a la fisiopatología (osteítis fibrosa, osteomalacia, enfermedad ósea dinámica y enfermedad mixta). Los parámetros que permiten dicha clasificación son: recambio óseo, mineralización y volumen. Sin embargo, los diferentes tipos de osteodistrofia renal guardan poca relación con las repercusiones clínicas, con el riesgo de fracturas y calcificación arterial^{47,48}. El volumen es otro de los parámetros evaluados en la biopsia ósea y, aunque no forma parte de la clasificación tradicional de la osteodistrofia renal, se ha determinado que constituye una variable que influye de manera independiente en la fragilidad ósea. Por lo tanto, el volumen óseo ha sido incluido dentro de los nuevos parámetros de la clasificación TMV (recambio, mineralización y volumen, por sus siglas en inglés) sugeridos por KDIGO.
- La forma más precisa de determinar la tasa de formación ósea, y por tanto el recambio, es el doble marcaje con tetraciclina, el cual permite también calcular el tiempo de mineralización del osteoide (el segundo parámetro utilizado para clasificar los distintos tipos de osteodistrofia renal) (tabla 6). En América Latina existen pocos laboratorios con capacidad para realizar estudios histomorfométricos de biopsias óseas. Hoy en día, estos están limitados a Brasil (Universidad del Estado de Sao Paulo y Universidad Federal de Sao Paulo) y Venezuela (Hospital Universitario de Caracas).
- La capacidad de la DMO para predecir el riesgo de fracturas o el tipo de osteodistrofia renal en pacientes con ERC 4-5D es débil e inconsistente⁴⁹⁻⁵². Por esto, no se sugiere realizar este estudio en forma rutinaria a los pacientes que tengan evidencia de TMO-ERC.
- La PTH juega un papel esencial en la fisiopatología de los TMO-ERC por su efecto en la regulación del fósforo y el remodelado óseo. La fosfatasa alcalina total es un indicador que refleja actividad osteoblástica si no hay alteración hepática. Los niveles séricos anormales de estos dos indicadores guardan relación, aunque débil, con el grado de recambio óseo, riesgo de fracturas y otros eventos clínicos, incluyendo la mortalidad⁵³⁻⁵⁵. Aunque la biopsia de hueso sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico del tipo de osteodistrofia renal, no es fácilmente accesible para la mayoría de los pacientes; la determinación de PTHi fosfatasa alcalina total u ósea puede ser utilizada para estimar el recambio óseo^{50,56-58}.

Tabla 4. Fracturas en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3-4

Autor	Año	N	Población	Diseño	Edad, años	% con ERC 3-4	Fractura cadera en ERC	Probabilidad
Nickolas	2006	6.270	EE. UU. adultos. NHANES	Transversal	> 50	14	5 %	2,32
Dukas	2005	5.313	Población alemana con OP	Transversal	> 65	61	7,8 %	1,57
Ensrud	2007	9.704 149 casos	Fracturas por OP	Cohorte	> 65	47		1,57, TFGe 45-49
Fried	2007	4.699	Salud cardiovascular	Prospectivo 7 años	> 65		0,97 % anual en mujeres 0,59 % anual en hombres	1,26 %
Jassal	2007	1.023	Rancho Bernardo	Cohorte	Ancianos	50 %	2 % anual	No relacionado
Dooley	2008	33.091	Hombres veteranos > 50	Prospectivo cohorte	Adultos	41 %	0,24 % anual estadio 3 0,47 % anual estadio 4	1,23 % ERC 3 3,65 % ERC 4
LaCroix	2008	39.795 404 casos	WHI	Casos y controles anidados en una cohorte	Mujeres > 50	18 %		2,51

ERC: enfermedad renal crónica; OP: osteoporosis; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; WHI: Women's Health Initiative.

Nickolas TL, McMahon DJ, Shane EJ. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *Am Soc Nephrol* 2006;17:3223-32.

Dukas L, Schacht E, Stähelin HB. In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factor for falls and fractures. *Osteoporos Int* 2005;16:1683-90.

Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Ishani A, Shlipak MG, Stone KL, et al. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women; Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med.* 2007;22;167:133-9.

Fried LF, Biggs ML, Shlipak MG, Seliger S, Kestenbaum B, Stehman-Breen C, et al. Association of kidney function with incident hip fracture in older adults. *Am Soc Nephrol* 2007;18:282-6.

Jassal SK, von Muhlen D, Barrett-Connor EJ. Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 2007;22:203-10.

Dooley AC, Weiss NS, Kestenbaum B. Increased risk of hip fracture among men with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51:38-44.

LaCroix AZ, Lee JS, Wu L, Cauley JA, Shlipak MG, Ott SM, et al.; Women's Health Initiative Observational. Cystatin-C, Renal function, and incidence of hip fracture in postmenopausal women; Women's Health Initiative Observational. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1434-41.

- Otros marcadores de recambio óseo basados en la síntesis de colágeno (propéptido C-terminal de procolágeno tipo 1) o en su catabolismo (como el telopeptido de colágeno tipo 1, piridinolina o desoxipiridinolina) no han sido evaluados de manera extensa en pacientes con ERC 3-5. Los estudios existentes indi-

can que estos y otros marcadores bioquímicos no aportan mayor información que la PTH o la fosfatasa alcalina total para predecir los hallazgos en la biopsia de hueso o los eventos clínicos. Por lo tanto, actualmente no se recomienda su uso en la evaluación de los TMO-ERC.

Tabla 5. Fracturas en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5D

Autor, año	N	Pacientes	Prevalencia			Incidencia		
			Cualquier fractura	Cadera	Columna	Cualquier fractura	Cadera	Columna
Pendras, 1966	19	HD	47 %					
Rubini, 1969	29	HD	27 %					
Parfitt, 1972	16	HD	44 %		25 %			
Piraino, 1988	16	HD: fibrosis				4,8		
Yamaguchi, 1996	124	HD	10 %		11 %			
Atsumi, 1999	187	HD			21 %			
Gerakis, 2000	62	HD	11 %					
Alem, 2000	182.493	Hombres					0,74	
Alem, 2000	143.971	Mujeres					1,36	
Coco, 2000	1.272	HD					1,39	
Stehman-Breen, 2000	4.952	HD					0,69	
Ball, 2002	101.039	USRDS en lista Tx					0,29	
Jamal, 2002	104	HD > 55 años	52 %		33 %			
Kaji, 2002	183	HD		7,60 %				
Ureña, 2003	70	HD	30 %		7 %			
Block, 2004	40.538	HD, Fresenius				0,52		
Inaba, 2005	114	DP > 65 años			18 %			
Danese, 2006	9.007	USRDS					0,65	0,28
Elder, 2006	242	Pre-Tx			28%			
Ersoy, 2006	292	DP	10 %					
Jadoul, 2006	12.782	HD, DOPPS, internacional		2,60 %		2,56	0,89	
Jamal, 2006	52	HD > 50 años	52 %					
Kaneko, 2007	7.159	USRDS					1	
Mitterbauer, 2007	1.777	HD				4,1		

DOPPS: Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study; DP: diálisis peritoneal; HD: hemodiálisis; N: número de pacientes; Tx: trasplante; USRDS: United States Renal Data System.

Pendras JP, Erickson RV. Hemodialysis: a successful therapy for chronic uremia. *Ann Intern Med* 1966;64:293-311.

Rubini ME, Cobun JW, Massry SG, Shinaberger JH. Renal osteodystrophy; some therapeutic consideration relative to long-term dialysis and transplantation. *Arch Intern Med* 1969;124:663-9.

Parfitt AM, Massry SG, Winfield AC. Osteopenia and fractures occurring during maintenance hemodialysis. A new form of renal osteodystrophy. *Clin Orthop Relat Res* 1972;87:287-302.

Piraino B, Chen T, Cooperstein L, Segre G, Puschett J. Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. *Clin Nephrol* 1988;2:57-62.

Yamaguchi T, Kanno E, Tsubota J, Shiomi T, Nakai M, Hattori S, 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* 1996;19:549-55.

Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, Shimizu S, Ohmura A, Inoue T. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 1999;33:287-93.

Gerakis A, Hadjidakis D, Kokkinakis E, Apostolou T, Raptis S, Billis A, et al. Correlation of bone mineral density with the histological findings of renal osteodystrophy in patients on hemodialysis. *J Nephrol* 2000;13:437-43.

Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;58:396-9.

Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1115-21.

Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, Gillen DL, Heckbert SR, Wong CS, et al. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;58:2200-5.

Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *J Am Med Assoc* 2002;288:3014-8.

Jamal SA, Chase C, Goh YI, Richardson R, Hawker GA. Bone density and heel ultrasound testing do not identify patients with dialysis-dependent renal failure who have had fractures. *Am J Kidney Dis* 2002;39:843-9.

Kaji H, Suzuki M, Yano S, Sugimoto T, Chihara K, Hattori S, et al. Risk factors for hip fracture in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2002;22:325-31.

Ureña P, Bernard-Poenu O, Ostertag A, Baudoin C, Cohen-Solal M, Cantor T, et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2325-31.

Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.

Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y. Increased incidence of vertebral fracture in older female hemodialyzed patients with type 2 diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 2005;76:256-60.

Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;47:149-56.

Elder GJ, Mackun KJ. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and diabetes predict reduced BMD in patients with chronic kidney disease. *Bone Miner Res* 2006;21:1778-84.

Ersoy FF, Passadakis SP, Tam P, Memmos ED, Katopodis PK, Ozener C, et al. Bone mineral density and its correlation with clinical and laboratory factors in chronic peritoneal dialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2006;24:79-86.

Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006;70:1358-66.

Jamal SA, Gilbert J, Gordon C, Bauer DC. Cortical pQCT measures are associated with fractures in dialysis patients. *J Bone Miner Res* 2006;21:543-8.

Kaneko TM, Foley RN, Gilbertson DT, Collins AJ. Clinical epidemiology of long-bone fractures in patients receiving hemodialysis. *Clin Orthop Relat Res* 2007;457:188-93.

Mitterbauer C, Kramar R, Oberbauer R. Age and sex are sufficient for predicting fractures occurring within 1 year of hemodialysis treatment. *Bone* 2007;40:516-21.

Tabla 6. Características de la biopsia ósea en los diferentes tipos de osteodistrofia renal

Alteración ósea	Recambio óseo	Mineralización	Volumen
Ostetitis fibrosa	↑	Normal o ↑	Variable
Osteomalacia	↓	↓	Normal o ↑
Enfermedad ósea adinámica	↓	Normal o ↓	Normal o ↓
Enfermedad ósea mixta	↑	↓	Variable

3. EVALUACIÓN DE LAS CALCIFICACIONES VASCULARES

Guías

3.1. En pacientes con ERC 3-5D se sugiere realizar una radiografía lateral de abdomen para detectar la presencia de calcificaciones vasculares. El ecocardiograma también pudiera ser utilizado para detectar calcificaciones valvulares. Estos métodos diagnósticos pueden ser alternativas razonables a otros métodos más complejos que pudieran no estar disponibles, tales como la tomografía axial computada (TAC) o la tomografía de emisión de electrones (EBCT) (2C)^(KDIGO). Es razonable usar esta información para decidir el tratamiento de TMO-ERC (sin grado)^(SLANH).

3.2. Se sugiere que los pacientes con ERC 3-5D con calcificaciones vasculares o valvulares sean considerados de alto riesgo cardiovascular (2A)^(KDIGO).

Guía 3

- Las calcificaciones cardiovasculares pueden ocurrir en la capa íntima o media de las arterias, así como en las válvulas cardíacas, con diversas consecuencias que incluyen: cardiopatía isquémica, accidente vascular cerebral, disfunción valvular, hipertrofia y disfunción ventricular izquierda. En la población general, la magnitud de la calcificación coronaria, determinada por tomografía computada multicorte o EBCT, tiene un alto valor predictivo del riesgo de eventos cardiovasculares^{59,60}. En los pacientes con ERC, la calcificación cardiovascular generalizada es mucho más prevalente, más severa y sigue un curso más acelerado, en comparación con la población general^{61,62}.
- El estándar de oro para la detección de calcificaciones cardiovasculares, tanto en la población general como en los pacientes con ERC, es el índice de calcificación coronaria basado en la TAC. Sin embargo, otros estudios más fácilmente accesibles, como la radiografía lateral de abdomen, la medición de la velocidad de onda de pulso y la ecocardiografía, pueden proporcionar información comparable⁶³⁻⁶⁵. La presencia y severidad de las calcificacio-

nes predice fuertemente la morbilidad y mortalidad de etiología cardiovascular en los sujetos con ERC. La evidencia de ensayos clínicos aleatorizados respecto al impacto de las intervenciones para reducir la progresión de las calcificaciones vasculares sobre la mortalidad es aún limitada. Por todo esto, aunque actualmente no se puede recomendar el tamizaje para la detección de calcificaciones cardiovasculares en todos los sujetos con ERC de manera indiscriminada, pudiera estar justificado en aquellos pacientes con hiperfosfatemia significativa, los que reciben quelantes de fósforo a base de calcio en dosis altas, en pacientes en lista de espera para trasplante renal o en otros casos a juicio del médico.

- Finalmente, una forma poco frecuente pero muy severa de calcificación de la capa media de pequeñas arterias (cutáneas) es la calcifilaxis, llamada también arteriopatía urémica. Esta complicación está fuertemente asociada (en aproximadamente un tercio de los casos) con alteraciones del metabolismo mineral relacionadas con ERC, incluyendo, en un tercio de los casos, el hiperparatiroidismo secundario. Se caracteriza por ulceraciones isquémicas de la piel, muy dolorosas, seguida de superinfecciones. Esta alteración se asocia con una alta mortalidad. Los inhibidores de calcificación (fetuina-A y proteína Gla de la matriz ósea) se han implicado en la patogénesis de la calcifilaxis, pero, debido a la relativamente baja incidencia de la enfermedad, no existen datos concluyentes disponibles que nos permitan comentar sobre la naturaleza del proceso y opciones de tratamiento.
- Se ha señalado que el tratamiento con estatinas tiene un impacto beneficioso en el perfil aterogénico, la progresión del ateroma y eventos cardiovasculares en pacientes sin ERC⁶⁶⁻⁶⁸. En pacientes con ERC, no existen datos sobre los efectos de las estatinas en la calcificación arterial comparados con los de placebo. Aún más, el estudio 4D⁶⁹ (Die Dutch Diabetes Dialysis Study) con atorvastatina y el estudio AURORA⁷⁰ (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects On Regular Haemodialysis) con rosuvastatina no pudieron demostrar el beneficio del tratamiento con dichas drogas en el punto final primario de muerte por causas cardiovasculares, infartos al miocardio no-fatales o accidentes cerebrovasculares, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos sometidos a hemodiálisis crónica. Recientemente, un estudio con ezetimiba

y simvastatina combinados mostró una reducción en el colesterol LDL y en la incidencia de eventos ateroscleróticos severos en pacientes con ERC avanzada, seguidos por un período promedio de 4,9 años⁷¹. Sin embargo, la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA)⁷² no aprobó una nueva indicación de estas dos drogas para enfermedad renal avanzada, ya que el estudio no fue diseñado para determinar el efecto de los dos medicamentos por separado.

4. TRATAMIENTO DE LOS TMO-ERC

Guías

Recomendaciones generales

- 4.1. Se recomienda que las decisiones terapéuticas se basen en tendencias, más que en resultados individuales de laboratorio, y que se considere de manera conjunta toda la información disponible de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociadas a la ERC (1C)^(KDIGO).
- 4.2. Se recomienda que las decisiones terapéuticas de TMO-ERC se basen en las concentraciones séricas de calcio y fósforo consideradas individualmente, en vez del producto calcio x fósforo (Ca x P) (2D)^(KDIGO).
- 4.3. En pacientes con ERC 3-5D, se recomienda que las concentraciones séricas de calcio (ionizado o total corregido) se mantengan dentro del rango normal para el método utilizado (2C)^(KDIGO).
- 4.4. En pacientes con ERC estadios 3-5, se sugiere mantener el fósforo sérico en el rango normal (2C). En pacientes con ERC estadio 5D, se sugiere disminuir los niveles elevados de fósforo hacia el rango normal (2C)^(KDIGO).
- 4.5. En pacientes con ERC estadio 5D, se sugiere usar una concentración de calcio en el líquido de hemodiálisis entre 1,25 y 1,50 mmol/l (2,5 y 3,0 mEq/l) (2D)^(KDIGO).
- 4.6. En pacientes con ERC estadios 3-5 (2D) y 5D (2B), se sugiere usar quelantes de fosfato para el tratamiento de la hiperfosfatemia. Es razonable que la selección del quelante de fosfato tenga en consideración el estadio de la ERC, la presencia de otros componentes de TMO-ERC, terapias concomitantes y perfil de efectos secundarios (*sin grado*)^(KDIGO).
- 4.7. En pacientes con ERC estadios 3-5D e hiperfosfatemia, se recomienda restringir la dosis de quelantes de fosfato a base de calcio y/o la dosis de calcio o análogos de la vitamina D en presencia de hipercalcemia persistente o recurrente (1B)^(KDIGO).
- 4.8. En pacientes con ERC estadios 3-5D e hiperfosfatemia, se sugiere restringir la dosis de quelantes de fosfato a base de calcio en presencia de calcificación arterial (2C) y/o enfermedad ósea dinámica (2C) y/o si los niveles séricos de PTHi son persistentemente bajos (2C)^(KDIGO).
- 4.9. En pacientes con ERC estadio 5D, se sugiere incrementar la eliminación de fósforo a través de la diálisis en el tratamiento de hiperfosfatemia persistente (2C)^(KDIGO).
- Tratamiento dirigido a controlar las concentraciones séricas de fósforo y calcio
- 4.10. Los quelantes de fósforo que contienen calcio son efectivos para disminuir las concentraciones séricas de fósforo. Sin embargo, su uso puede asociarse con hipercalcemia y con una mayor incidencia de calcificación vascular (2C)^(SLANH).
- 4.11. Se recomienda restringir la dosis de quelantes de fósforo que contienen calcio hasta un máximo de 1.500 mg de calcio elemental/día (1B)^(SLANH). También se recomienda restringir o evitar el uso de quelantes de fósforo con calcio en presencia de hipercalcemia, calcificaciones vasculares, enfermedad ósea adinámica o niveles persistentemente bajos de PTHi (2C)^(KDIGO).
- 4.12. Los quelantes de fósforo que contienen aluminio no deberían usarse (1C)^(SLANH).
- 4.13. En pacientes con ERC 3-5 con fósforo sérico normal o elevado, sugerimos no exceder la ingesta de fósforo en la dieta de 800-1.000 mg/día, de forma aislada o en combinación con otros tratamientos (2D)^(SLANH).
- Tratamiento de las concentraciones séricas anormales de PTHi
- 4.14. Se desconoce el nivel óptimo de PTHi en pacientes con ERC 3-5. No obstante, sugerimos que aquellos pacientes con niveles de PTHi por encima de lo normal para el ensayo empleado sean evaluados para determinar la presencia de hiperfosfatemia, hipocalcemia y valores bajos (deficiencia) de 25(OH)D (2C)^(KDIGO). Si están presentes, es razonable corregir estas anomalías con una dieta baja en fósforo, quelantes de fósforo, suplementos de calcio y/o vitamina D (*sin grado*)^(SLANH).

- 4.15.** En pacientes con ERC 3-5D que muestren un incremento progresivo y sostenido de los niveles de PTHi por encima del límite superior del ensayo empleado, a pesar de la corrección de factores arriba mencionados, sugerimos iniciar tratamiento con calcitriol o análogos de la vitamina D (2C)^(KDIGO).
- 4.16.** En pacientes con ERC 5D, sugerimos mantener los niveles de PTHi en un rango aproximado de entre 2 y 9 veces el límite superior normal del ensayo (*sin grado*)^(KDIGO).
- 4.17.** En pacientes con ERC 5D que presenten cambios importantes en los niveles de PTHi en ambas direcciones (superior e inferior) dentro del rango sugerido (2 a 9 veces el límite superior normal del ensayo), se sugiere el inicio o un cambio en la terapia para evitar la progresión de las alteraciones hacia niveles fuera de este rango (2C)^(KDIGO).
- 4.18.** En aquellos pacientes con ERC 5D que presenten una elevación o un incremento progresivo de la PTHi sérica, sugerimos iniciar el uso de calcitriol, análogos de vitamina D, calcimiméticos o la combinación de estos dos grupos de agentes con el fin de reducir los niveles de PTHi (2B)^(KDIGO).
- Es razonable que la selección inicial del fármaco para el control de la PTHi elevada esté basada en las concentraciones séricas de calcio y fósforo, así como otros aspectos de la TMO-ERC (*sin grado*)^(KDIGO).
 - Es razonable que las dosis de los quelantes de fósforo, cálcicos y no cálcicos, sean ajustadas de manera que no comprometan las concentraciones séricas normales de fósforo y calcio (*sin grado*)^(KDIGO).
 - Se recomienda que, en aquellos pacientes con hipercalcemia (1B)^(KDIGO) o hiperfosfatemia (2D)^(KDIGO), el uso de calcitriol y/o análogos de vitamina D sea reducido u omitido.
 - Se sugiere que en pacientes con hipocalcemia, el uso de calcimiméticos sea reducido u omitido, dependiendo de su severidad, de la medicación concomitante y de la presencia de síntomas y signos clínicos (2D)^(KDIGO).
 - Se sugiere que, si los niveles de PTHi disminuyen por debajo de 2 veces el límite superior normal del ensayo, el uso de calcitriol, análogos de vitamina D y/o calcimiméticos sea reducido u omitido (2C)^(KDIGO).
- 4.19.** En pacientes con ERC 3-5D e hiperparatiroidismo severo que no responda al tratamiento médico/farmacológico, se sugiere considerar la paratiroidectomía (2B)^(KDIGO).

Guía 4

Recomendaciones generales

- La medición de los parámetros bioquímicos y hormonales que guían el manejo de los TMO-ERC está sujeta a variaciones dependientes del tipo de ensayo, así como del manejo y momento de toma de la muestra (fluctuación circadiana, posprandial, estacional o posdialítica). En consecuencia, se recomienda basar las decisiones terapéuticas en tendencias más que en valores únicos de dichas determinaciones, las cuales deben realizarse idealmente con el mismo método de laboratorio y a la misma hora del día para un paciente determinado⁷³.

En cuanto al producto Ca x P, actualmente se considera que su utilidad es limitada en la práctica clínica, pues su valor es determinado principalmente por el fósforo sérico y por lo general no brinda información adicional a la proporcionada por los valores individuales de sus dos componentes. Además, existen múltiples situaciones en las que un producto Ca x P normal se asocia con eventos clínicos adversos y viceversa^{74,75}.

El uso del calcio sérico total tiene ciertas limitaciones desde el punto de vista clínico, particularmente en aquellos pacientes con una disminución en la concentración de albúmina sérica. A un pH fisiológico, la albúmina se une aproximadamente al 45 % del calcio total. Por lo tanto, las variaciones de la concentración de albúmina alteran la concentración del calcio sérico total, aun cuando el calcio ionizado permanezca inalterable. Por tales motivos, se han desarrollado algunas fórmulas para corregir los valores de calcio sérico de acuerdo a las concentraciones de albúmina a fin de hacer un estimado de la concentración de dicho elemento en los pacientes con hipoalbuminemia. Sin embargo, cambios en las técnicas de laboratorio para medir la albúmina con bromocresol púrpura (ahora en uso en muchos laboratorios) han cuestionado la utilidad de hacer correcciones del calcio sérico total por la concentración de albúmina⁷⁶. Más aún, la evidencia reciente indica que, dependiendo de los agentes utilizados, pueden verse variaciones tan grandes como 30 % a 40 % en el valor corregido de calcio⁷⁷. Por otra parte, las concentraciones de calcio sérico están sujetas a variaciones importantes relacionadas con la técnica utilizada en la toma de muestra. Así, por ejemplo, el uso de una vena periférica, el torniquete y la práctica de facilitar el llenado venoso mediante el cierre intermitente del puño pueden alterar hasta en un 10 % los valores de calcio. A esto se añade el efecto del tipo de anticoagulante utilizado para la preservación de la muestra⁷⁷. En consecuencia, muchos autores sugieren abandonar la práctica de ajustar los valores de calcio por la albúmina sérica, ya que, salvo en condiciones especiales, puede llevar a una toma de decisiones errónea y potencialmente peligrosa sobre la medicación del paciente. Por tales motivos, consideramos razonable no utilizar las fórmulas disponibles de corrección del calcio sé-

rico por albúmina, sino insistir en mejorar las condiciones de determinación del calcio total y, siempre que sea posible, utilizar las determinaciones del calcio ionizado.

Tratamiento dirigido a controlar los niveles de fósforo y calcio

- A pesar de que la sobrecarga de fósforo es importante en estadios avanzados de la ERC, pocos pacientes con ERC 3-5 presentan concentraciones elevadas de fósforo en sangre en etapas tempranas de la enfermedad. La sobrecarga de fósforo ha sido asociada al desarrollo y progresión del hiperparatiroidismo secundario, niveles séricos reducidos de calcitriol, anomalías en el remodelado óseo y calcificación de tejidos blandos y arterias. También en pacientes con ERC 3-4, los niveles de fósforo sérico en el límite alto de lo normal han sido asociados a un mayor riesgo de mortalidad^{78,79}. Aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados que demuestren el impacto de la disminución de la sobrecarga de fósforo en estos estadios, se sugiere mantener sus concentraciones séricas dentro de valores normales. Las medidas sugeridas para dicho control incluyen restricción de fósforo en la dieta (asegurando una ingesta proteica adecuada) y posiblemente el uso de quelantes de fósforo. La elección del quelante debe ser individualizada y se sugiere tomar en cuenta el perfil de efectos adversos de cada quelante. En la tabla 7 se resume la información esencial de los principales quelantes de fósforo actualmente en uso.
- En múltiples estudios realizados en diferentes partes del mundo se ha mostrado una asociación entre la elevación del fósforo sérico y un incremento en el RR de muerte. En la mayoría de estos estudios, las asociaciones encontradas fueron consistentes y dependientes de la dosis, observándose aumentos progresivos en el riesgo al incrementar los niveles de fósforo sérico. El punto de inflexión, o rango en el que la concentración de fósforo se asocia de manera significativa con una elevada mortalidad por todas las causas, varía entre los diferentes estudios por las razones mencionadas anteriormente, 5,0-5,5 mg/dl (1,6-1,8 mmol/l), > 5,5 mg/dl (> 1,8 mmol/l) 6,0-7,0 mg/dl (1,9-2,3 mmol/l) y > 6,5 mg/dl (> 2,1 mmol/l)^{34,80-82}. El estudio DOPPS mostró que la relación entre la elevación del fósforo sérico y el RR de mortalidad es consistente en todos los países analizados³⁴. El estudio de Noordzij et al.⁸⁰ también encontró relaciones similares en pacientes de diálisis peritoneal (DP) y HD. Estos datos observacionales son consistentes con datos provenientes de estudios experimentales y en animales, lo cual hace biológicamente factible esta asociación. Con base en estas observaciones, se recomienda realizar intervenciones que reduzcan el nivel de fósforo hacia el rango normal.
- La hipofosfatemia también puede ser causa de complicaciones del metabolismo óseo porque ocasiona un trastor-

no de la mineralización pudiendo llegar en casos extremos a la osteomalacia carencial, y a nivel sistémico porque en general se asocia con desnutrición. En la serie DOPPS fue evidente un riesgo creciente de mortalidad en pacientes con ERC estadio 5D con niveles de fósforo menores de 2,0 mg/dl (0,65 mmol/l), aunque menos del 5 % de los pacientes caen en esta categoría de riesgo.

En síntesis, aun cuando no se han estudiado los beneficios de disminuir el nivel de fósforo sérico en los resultados clínicos a nivel del paciente (por ejemplo, hospitalización, fracturas óseas, eventos cardiovasculares, y mortalidad), numerosos datos epidemiológicos muestran asociación positiva, si bien no una relación causal, entre niveles elevados de fósforo sérico y mayor RR de mortalidad, independientemente del estadio de la ERC. Existen datos experimentales que muestran un efecto directo del fósforo en la secreción de PTH, en la proliferación de células paratiroideas y en la calcificación vascular⁸³⁻⁸⁵. Si bien no existen estudios prospectivos aleatorizados y controlados que muestren los beneficios en los resultados a cualquier nivel de control de fosfato, en pacientes con ERC 3-5D se recomienda descender los niveles elevados de fósforo sérico al rango normal en un esfuerzo para controlar las complicaciones de TMO-ERC. El tratamiento siempre debe ser individualizado.

El balance de calcio durante la HD es importante para determinar la función cardiovascular a corto plazo, ya que este influye en la tolerabilidad hemodinámica de la diálisis. A largo plazo, el flujo de calcio durante la HD es un determinante importante del balance de calcio total. La concentración de calcio del dializado debería ajustarse para optimizar la carga total de calcio corporal⁸⁶. Teóricamente, esta estrategia debería ayudar a mejorar la salud ósea determinando un balance negativo de calcio en pacientes con enfermedad ósea adinámica y calcificación, e induciendo un flujo positivo de calcio durante la diálisis en pacientes con hipocalcemia. Sin embargo, estas posibilidades no han sido comprobadas de manera prospectiva. El porcentaje dializable del calcio corporal es muy pequeño y son limitados los estudios que evalúan el balance de calcio. La cantidad total de calcio eliminada con cada tratamiento de diálisis dependerá no solamente de su concentración, sino también del nivel sérico de calcio ionizado, del intervalo interdialítico y de la tasa de ultrafiltración⁸⁷. Los estudios que han medido el flujo neto de calcio durante la hemodiálisis han mostrado que este es casi nulo en pacientes que se dializan con una concentración de calcio de 1,25 mmol/l (2,5 mEq/l) en el dializado^{88,89}. En un estudio más reciente se usaron evaluaciones más frecuentes del dializado drenado y se encontró un flujo medio de calcio en cada sesión de diálisis de -187 ± 232 mg (-46 ± 58 mmol) cuando se utilizó una concentración de calcio de 1,25 mmol/l (2,5 mEq/l). Sin embargo, 6 de los 52 pacientes estudiados tuvieron un balance positivo de calcio, apoyando el hecho de que el flujo de calcio en la hemodiálisis no es uniforme en todos los pacientes⁹⁰. En

Tabla 7. Comparación de quelantes de fósforo disponibles actualmente

Quelante	Presentación	Contenido mineral	Efectividad y ventajas potenciales	Desventajas
Carbonato de aluminio	Cápsulas	Aluminio	Alta capacidad quelante de fósforo	Potencialmente tóxico: trastornos óseos (enfermedad adinámica, osteomalacia), anemia microcítica, demencia, efectos gastrointestinales
Hidróxido de aluminio	Suspensión Tabletas Cápsulas	100 mg a > 200 mg por tableta	Muy efectivo como quelante de fósforo	Potencialmente tóxico: trastornos óseos (enfermedad adinámica, osteomalacia) anemia microcítica, demencia, efectos gastrointestinales
Acetato de calcio	Cápsulas Tabletas	25 % de calcio elemental (169 mg de calcio elemental por tableta de 667 mg)	Efectivo como quelante de fósforo Mayor capacidad quelante y menor absorción intestinal que el carbonato de calcio	Causa potencial de hipercalcemia, riesgo de calcificaciones extraóseas y supresión de PTH, efectos adversos gastrointestinales Mayor costo que el carbonato de calcio
Carbonato de calcio	Suspensión Tabletas Cápsulas masticables	40 % de calcio elemental (200 mg de calcio elemental por tableta de 500 mg)	Efectivo como quelante Bajo costo Disponible fácilmente	Causa potencial de hipercalcemia, riesgo de calcificaciones extraóseas y supresión de PTH, efectos adversos gastrointestinales
Citrato de calcio	Suspensión Tabletas	22 % de calcio elemental	No recomendable en ERC	Aumenta la absorción intestinal de aluminio
Carbonato de calcio/magnesio	Tabletas	Aproximadamente 28 % de magnesio elemental (85 mg de magnesio) y 25 % de calcio elemental (100 mg de calcio)	Efectivo como quelante de fósforo Potencialmente menor carga de calcio que las sales de calcio puras	Efectos adversos gastrointestinales, potencialmente inductor de hipermagnesemia
Hidrocloruro de sevelamer	Tabletas Cápsulas	No contiene	Efectivo como quelante de fósforo. No contiene calcio elemental. No absorbible Disminuye LDL en plasma Puede inducir acidosis	Alto costo Puede disminuir niveles de bicarbonato Puede requerir suplementos de calcio cuando hay hipocalcemia Efectos adversos gastrointestinales
Carbonato de sevelamer	Tabletas Polvo	No contiene	Similar al hidrocloruro de sevelamer Potencialmente mejora el equilibrio ácido-base comparado con hidrocloruro de sevelamer	Alto costo Puede requerir suplementos de calcio cuando hay hipocalcemia Efectos adversos gastrointestinales
Carbonato de lantano	Tabletas masticables	Contiene 250 o 500 mg de lantano elemental por tableta	Efectivo como quelante de fósforo Masticable	Alto costo Riesgo potencial de acumulación de lantano por su absorción intestinal Efectos adversos gastrointestinales

ERC: enfermedad renal crónica; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PTH: hormona paratiroidea.

consecuencia, se considera que, en general, el dializado con una concentración de calcio de 1,25 mmol/l (2,5 mEq/l) podría permitir un balance de calcio casi neutro para la mayoría de los pacientes. No obstante, es importante destacar que una baja concentración de calcio en el dializante podría también causar predisposición a arritmias cardíacas e inestabilidad hemodinámica durante las sesiones de diálisis^{91,92}. Se sugiere mantener flexibilidad en las concentraciones del calcio en el dializado, las cuales deberían ser individualizadas en lo posible según las características del paciente.

- Consideraciones similares se aplican a la DP, en la que la concentración de calcio del dializado debe estar ajustada, en la medida de lo posible, a las necesidades individuales de cada paciente. En comparación con los pacientes que reciben HD, aquellos que reciben DP están expuestos a una concentración de calcio en el dializado por períodos más largos. Por lo tanto, deben evitarse concentraciones de calcio en el líquido de diálisis peritoneal superiores a 3,5 mEq/l (1,75 mmol/l) con el fin de prevenir una sobrecarga de calcio y la inducción de enfermedad ósea adinámica. Se recomiendan concentraciones de entre 2,5 y 3,0 mEq/l (1,25 y 1,50 mmol/l).
- En una revisión sistemática de los estudios aleatorizados controlados que examinan quelantes de fosfato⁹³, se mostró que todas las medicaciones actualmente en uso como quelantes de fosfatos (sales de calcio, sales de aluminio, sevelamer y carbonato de lantano) son efectivas para reducir las concentraciones de fósforo sérico.
- En 3 ensayos clínicos aleatorizados, uno de ellos en pacientes con ERC 3-5 y dos en pacientes con ERC estadio 5D⁹⁴⁻⁹⁶, se encontró que el sevelamer puede atenuar la progresión de la calcificación arterial en comparación con los quelantes a base de calcio. Sin embargo, dicho efecto no fue observado en ensayos clínicos más recientes que compararon el sevelamer con acetato de calcio^{97,98}. Es de hacer notar que las diferencias en el diseño de los estudios pudieran resultar en algunas de las disparidades observadas entre ellos. Aun así, y dado el elevado riesgo cardiovascular de estos pacientes, se sugiere limitar la dosis de quelantes que contienen calcio en los sujetos con evidencia de calcificación vascular, así como en aquellos que presentan PTH persistentemente disminuida o enfermedad ósea adinámica, ya que esto parece favorecer la progresión de la calcificación vascular.
- El uso de carbonato de lantano y sevelamer-HCl^{97,98} no afectó adversamente la histología ósea en estudios a corto plazo y, cuando se comparan con quelantes a base de calcio, podría ser menos probable que conduzcan a enfermedad ósea adinámica. Estudios comparativos con diferentes quelantes de fosfato han mostrado diferencias en los efectos sobre los parámetros bioquímicos de TMO-ERC. Por ejemplo, el uso de sales de calcio se asocia general-

mente con niveles más altos de calcio sérico (y más episodios de hipercalcemia) y niveles séricos de PTH más bajos que cuando se usa sevelamer-HCl o carbonato de lantano. En resumen, no existen suficientes datos comparativos de eficacia en resultados clínicos que permitan recomendar el uso de un quelante específico en todos los pacientes. No obstante, existen datos consistentes con respecto al riesgo de inducir hipercalcemia y sobrecarga de calcio con el uso de quelantes que contienen calcio, por lo que en este caso se necesitaría una reducción en la dosis. Por otra parte, los datos disponibles en biopsias óseas sugieren que aquellos pacientes que reciben quelantes que contienen calcio son más susceptibles de desarrollar enfermedad ósea adinámica.

- Hasta el momento, la evidencia sobre el posible papel de los quelantes a base de calcio comparados con los que no contienen calcio en la patogénesis de la calcificación vascular no es concluyente, por lo que se requiere continuar la investigación para esclarecer este problema. El estudio Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR)⁹⁹ fue realizado en 2.103 pacientes con ERC estadio 5D, aleatorizados para recibir sevelamer-HCl o quelantes cálcicos (70 % con acetato de calcio y 30 % con carbonato de calcio), seguidos por 20 meses aproximadamente. Solo 1.068 pacientes completaron el estudio y no se encontraron diferencias en la mortalidad por todas las causas o por mortalidad específica cuando se compararon los pacientes tratados con hidrocloreuro de sevelamer con los quelantes con calcio. Tampoco se observaron diferencias en la mortalidad cardiovascular y hospitalización, aunque el sevelamer se asoció con mejor supervivencia en pacientes mayores de 65 años de edad⁹⁹. El estudio ha sido cuestionado, sin embargo, por su alta tasa de discontinuación del tratamiento: el porcentaje total de pacientes retirados del estudio fue de 47 % en la rama de sevelamer-HCl y 51 % en la de quelantes cálcicos. Un segundo análisis del estudio DCOR¹⁰⁰, usando datos de los reclamos a Medicare, no mostró un efecto sobre la mortalidad total, mortalidad por causas específicas, morbilidad, primera hospitalización u hospitalización por causa específica. Sin embargo, este estudio mostró un efecto benéfico del sevelamer-HCl sobre los resultados secundarios de múltiples hospitalizaciones por cualquier causa y días en el hospital¹⁰⁰. No obstante, la información de ambos análisis no ha sido considerada de suficiente calidad como para catalogarla como concluyente.

Un segundo estudio⁹⁶ aleatorizó 148 pacientes incidentes (pacientes nuevos) en hemodiálisis para recibir sevelamer-HCl o quelantes cálcicos, seguidos por un período medio de 44 meses. Solo 127 de estos pacientes tuvieron una EBCT y los pacientes retirados del estudio alcanzaron el 26 % en el grupo tratado con sevelamer-HCl y el 27 % en el grupo con quelantes cálcicos. En el análisis univariado se encontró una tasa de mortalidad no ajusta-

da marginalmente mayor en los pacientes asignados a quelantes que contenían calcio, comparada con los pacientes tratados con sevelamer-HCl. No obstante, en el análisis multivariado, la diferencia entre los grupos fue significativa, lo que sugiere un desbalance de covariables que formaron parte del modelo, incrementando la posibilidad de una aleatorización no exitosa. Como consecuencia, la calidad metodológica de este estudio se ha considerado como moderada. Los estudios anteriores no arrojan datos de eventos cardiovasculares, aparte de las tasas de decesos, fracturas o paratiroidectomía, haciendo imposible obtener conclusiones a este respecto. Por otra parte, no hay estudios que hayan examinado los efectos del carbonato de lantano o cualquier otro quelante de fosfato (incluyendo compuestos que contienen calcio o aluminio) en los resultados a nivel del paciente. Dados los hallazgos de los estudios analizados, consideramos que se justifica limitar el consumo de calcio, bajo la forma de quelantes de fosfato, hasta tanto no se disponga de mayor información en pacientes con ERC.

Tratamiento de los niveles anormales de PTHi

Opciones terapéuticas

- Las formas terapéuticas de esteroides de la vitamina D disponibles para su uso en pacientes con ERC en nuestra región incluyen: ergocalciferol, colecalciferol y calcitriol. También se cuenta con análogos de vitamina D activa, derivados sintéticos de vitamina D₂ (paricalcitol y doxercalciferol) y de vitamina D₃ (alfacalcidol). El doxercalciferol y alfacalcidol requieren de la 25-hidroxiación a nivel hepático para convertirse en análogos activos.

La vitamina D y sus análogos han sido empleados en sujetos con ERC 3-5D con el propósito de mejorar las anomalías en la homeostasis mineral y reducir el desarrollo o progresión del hiperparatiroidismo secundario. El uso de ergocalciferol y colecalciferol ha recibido poca atención hasta el momento, pues se consideraba que los niveles de 25(OH)D no tenían gran relevancia en los pacientes con ERC, dada su limitada conversión a calcitriol por la 1- α -hidroxilasa renal. Sin embargo, la prevalencia de niveles deficientes (< 15 ng/ml) o insuficientes (15-30 ng/ml) de 25(OH)D se eleva en pacientes en todos los estadios de ERC¹⁰¹⁻¹⁰³. Alternativamente, algunos estudios recientes sugieren una hidroxilación local importante de vitamina D en diferentes tejidos (por la presencia de 1- α -hidroxilasa), independientemente de la renal. Los calcimiméticos (cinacalcet es el único disponible actualmente en algunos de nuestros países) son moduladores alostéricos del receptor de calcio en las paratiroides, que ocasionan una disminución en la síntesis y liberación de PTH¹⁰⁴. Sin embargo, su uso no está suficientemente documentado en etapas prediálisis.

Recomendaciones de tratamiento

- El hiperparatiroidismo que acompaña a la ERC representa una respuesta adaptativa a las alteraciones del metabo-

lismo mineral asociadas con la disminución en el filtrado glomerular. Dicha respuesta permite mantener temporalmente un estado de homeostasis. Sin embargo, cuando la respuesta de las paratiroides es excesiva o inapropiada, tiene consecuencias clínicas adversas. Actualmente, no está claro cómo diferenciar de manera precisa una elevación compensadora en los niveles de PTH de una respuesta excesiva, y no existen ensayos clínicos que evalúen las ventajas y riesgos de suprimir una elevación moderada de los niveles de esta hormona en los pacientes con ERC moderada o grave que aún no inician diálisis. Por lo tanto, no existen datos que permitan establecer un nivel óptimo de PTH en estos pacientes.

- Aunque la evidencia es escasa, con base en la fisiopatología es razonable sugerir la búsqueda y corrección de los factores modificables que puedan contribuir al hiperparatiroidismo secundario (hipocalcemia, hiperfosfatemia y deficiencia de vitamina D) en aquellos pacientes con niveles de PTH por encima del límite superior de lo normal para el ensayo empleado. Algunos estudios en pacientes con ERC 3-5 sugieren que la suplementación de colecalciferol y calcio puede reducir las concentraciones de PTH¹⁰³.
- En los pacientes con ERC 3-5D e hiperparatiroidismo secundario, el calcitriol y los análogos de la vitamina D han demostrado ser útiles para disminuir los niveles de PTH y mejorar la histología ósea en comparación con placebo¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. Por lo tanto, se sugiere su empleo en aquellos sujetos que persisten con niveles por encima del límite superior del método utilizado, a pesar de la corrección de los factores modificables mencionados anteriormente.
- Tanto el calcitriol como los análogos de la vitamina D pueden incrementar el calcio y el fósforo séricos en pacientes con ERC¹⁰⁹, por lo que es pertinente suspender su uso en caso de hipercalcemia o hiperfosfatemia que no responda a quelantes de fósforo.
- En estudios experimentales que comparan el uso de calcitriol y diferentes análogos sintéticos de la vitamina D, se han encontrado diferencias en el grado de supresión de la PTH, histología ósea e incidencia de hipercalcemia, hiperfosfatemia y calcificación vasculares¹¹⁰⁻¹¹³. Sin embargo, no existe evidencia a favor de ninguno de estos estudios¹¹⁴.

Vitamina D, análogos de vitamina D y calcimiméticos

- Vitamina D:** Las formas terapéuticas de esteroides de la vitamina D disponibles para su uso en pacientes con ERC en nuestra región incluyen: ergocalciferol, colecalciferol y calcitriol. También se cuenta con análogos de vitamina D activa, derivados sintéticos de vitamina D₂ (paricalcitol y doxercalciferol) y de vitamina D₃ (alfacalcidol). El do-

xercalciferol y alfalcidol requieren de la 25-hidroxilación a nivel hepático para convertirse en análogos activos, mientras que el paricalcitol es considerado un activador selectivo del receptor de vitamina D (ASRVD) y no requiere un metabolismo previo para su acción.

- La vitamina D y sus análogos han sido empleados en sujetos con ERC 3-5D con el propósito de mejorar las anomalías en la homeostasis mineral y reducir el desarrollo o progresión del hiperparatiroidismo secundario. Como se mencionó previamente, la prevalencia de niveles deficientes o insuficientes de 25(OH)D es alta en pacientes en todos los estadios de ERC^{101,115,116}

Una serie de estudios demuestra que en pacientes con ERC 5D los niveles elevados de PTHi pueden ser suprimidos efectivamente por el calcitriol, comparado con placebo⁵⁰. Sin embargo, es relativamente frecuente el desarrollo de hipercalcemia en los pacientes tratados con calcitriol. Este problema puede ser limitado con el uso de análogos de la vitamina D. El soporte para el uso de análogos de la vitamina D (paricalcitol y doxercalciferol) se basa en estudios experimentales que muestran una supresión dosis-equivalente de la PTH similar o superior al calcitriol, pero con menos respuesta calcémica y/o actividad fosfatémica^{37,117}. El paricalcitol es un análogo sintético de la vitamina D con modificaciones en la cadena lateral (D2) y el anillo A (19-nor) que le confieren mayor selectividad al interactuar con el ASRVD. El paricalcitol suprime la síntesis y la secreción de PTH, pero se ha demostrado que tiene una menor respuesta calcémica y fosfatémica que el calcitriol, por lo que ha sido utilizado con frecuencia creciente para el control del hiperparatiroidismo secundario de la ERC³⁷. El doxercalciferol es un análogo sintético de la vitamina D que requiere un proceso metabólico de activación por la CYP27 en el hígado para formar la 1- α -25(OH)₂D₂, metabolito mayor, y la 1- α -24(OH)₂D₂, metabolito menor. La activación del doxercalciferol no requiere activación por el riñón. La 1- α -25(OH)₂D₂ tiene la capacidad de suprimir la síntesis y secreción de PTH mediante la activación del receptor de vitamina D (RVD), con una menor respuesta calcémica y fosfatémica que el calcitriol, el compuesto natural. Por estos motivos se usa para el control de hiperparatiroidismo secundario³⁸. Hasta el momento no existe consenso amplio sobre las dosis iniciales de paricalcitol y doxercalciferol. En el caso del paricalcitol, se han utilizado diferentes esquemas de dosificación que incluyen un cálculo según el peso seco del paciente y fórmulas basadas en el valor inicial de la PTHi. Así, por ejemplo, en algunos estudios se han utilizado las fórmulas basadas en el cociente del valor inicial de PTHi dividido entre 80 y hasta 120 a fin de limitar los posibles efectos secundarios en el desarrollo de hipercalcemia o hiperfosfate-mia, o una supresión exagerada de los niveles de PTHi¹¹⁸.

- **Calcimiméticos:** Los calcimiméticos actúan como moduladores alostéricos del receptor de calcio, incrementado la sensibilidad del receptor de calcio en la célula paratiroidal

al calcio extracelular¹¹⁹. La administración de calcimiméticos disminuye la síntesis y secreción de la PTH, reduce la proliferación de las células de la glándula paratiroidal, modula la regulación de genes involucrados en sobreexpresión de los receptores de calcio y del RVD³⁹. Sin embargo, se requieren estudios adicionales sobre el impacto del uso de los calcimiméticos en la morbimortalidad en pacientes con ERC. El cinacalcet es el único calcimimético disponible para uso clínico, no aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino. Esta característica lo diferencia de los esteroides de vitamina D, puesto que puede disminuir los niveles de PTH sin incrementar las concentraciones de calcio y fósforo. En consecuencia, el compuesto puede ser utilizado en pacientes con hiperparatiroidismo secundario cursando con hipercalcemia⁴⁰.

Los estudios controlados sobre calcimiméticos son relativamente escasos y la mayoría de los trabajos publicados se refieren a pacientes en diálisis. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se evaluó el efecto del tratamiento con cinacalcet en pacientes con ERC que no estaban recibiendo diálisis¹²⁰. No obstante, requieren más estudios en poblaciones que no estén en diálisis antes de poder sugerir su uso en la ERC estadios 3-5. Existe un solo estudio controlado y aleatorizado que compara los resultados histomorfométricos de un año de tratamiento con cinacalcet con el tratamiento estándar en pacientes con ERC estadio 5D, usando biopsias de hueso repetidas a tiempo cero y a 12 meses¹²¹. En las biopsias del grupo placebo, el 45 % mostró un mejor recambio y el 23 % mostró un mayor recambio (empeoró). Ninguno de los pacientes mostró osteomalacia, y el cambio en la media del tiempo de mineralización (MLT) fue el mismo en el grupo placebo que en el de cinacalcet. Algunas de las biopsias mostraron un MLT anormalmente alto, pero no se suministraron detalles. El volumen óseo aumentó ligeramente pero no de manera significativa en el grupo con cinacalcet y no hubo cambio en el grupo placebo. En resumen, en este estudio no hubo diferencias significativas con respecto a la histomorfometría ósea, pero estuvo limitado por un pequeño número de pacientes. Los efectos adversos secundarios reportados más frecuentemente con el uso de cinacalcet han sido náuseas y vómitos¹²²⁻¹²⁴. En los pacientes tratados con cinacalcet, las náuseas se presentaron consistentemente, con una frecuencia de más de una vez y media que lo habitual, y los vómitos, el doble. En el estudio de Lindberg¹²³, aproximadamente un cuarto de los pacientes presentaron algunos eventos adversos graves, tanto en el grupo con tratamiento como en el grupo placebo, los cuales podrían o no estar relacionados con el tratamiento. Tanto en el estudio de Block¹²² (15 %) como en el de Lindberg¹²³ (9 %), aproximadamente el doble de pacientes suspendieron el tratamiento en el grupo con cinacalcet debido a los efectos secundarios, principalmente vómitos, náuseas y otros eventos gastrointestinales. En ambos estudios también, el 5 % de los pacientes tratados con cinacalcet y menos del 1 % de los pacientes en los grupos control tuvieron valores de calcio sérico por debajo de 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l). Los episodios hipocal-

cémicos fueron transitorios y raramente asociados con síntomas. En otro estudio de efectividad y seguridad, de 26 a 52 semanas de duración¹²⁵, se consideró que el tratamiento con cinacalcet era seguro y efectivo. Los efectos adversos secundarios (principalmente náuseas y vómitos) provocaron la interrupción de la terapia en un 10 % de los pacientes tratados con cinacalcet y en ninguno del grupo de control, mientras que al 3 % de estos últimos se les tuvo que realizar paratiroidectomía, lo que no sucedió con ninguno de los tratados con cinacalcet. A los 12 meses, no se observó diferencia alguna entre grupos cuando se usó vitamina D (cinacalcet 64 % vs placebo 63 %) o quelantes de fosfato (92 % vs 96 %, respectivamente) y tampoco hubo diferencia en el calcio elemental ingerido con las comidas.

- En pacientes con ERC estadios 3-5D con hiperparatiroidismo severo que no respondan a terapia médica/farmacológica, sugerimos la paratiroidectomía (2B).

No existen estudios que evalúen resultados de mortalidad, enfermedad cardiovascular, hospitalización, fracturas, evolución de la enfermedad ósea, parámetros bioquímicos o calidad de vida posparatiroidectomía. Sin embargo, cuando la paratiroidectomía es ejecutada por un cirujano con experiencia, resulta en una reducción marcada y sostenida de los niveles séricos de PTHi, calcio y fósforo. Una paratiroidectomía subtotal o total con autotrasplante reduce de manera efectiva los niveles elevados de PTHi, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina total. No existe evidencia de que una paratiroidectomía total con reimplante inmediato del tejido paratiroideo ectópico tenga mejor resultado que la paratiroidectomía subtotal 7/8, por lo que se sugiere esta última. No aconsejamos la paratiroidectomía total sin la implantación inmediata del tejido paratiroideo por el riesgo de desarrollar hipoparatiroidismo de muy difícil manejo. La mayor parte de los pacientes que fueron sometidos a una paratiroidectomía muestra mejoría en los parámetros bioquímicos, pero es difícil evaluar las comparaciones entre las terapias médicas y quirúrgicas con relación a resultados de morbilidad y mortalidad. En ausencia de estudios controlados, los estudios observacionales disponibles en los que se comparan pacientes tratados quirúrgica o médicamente están expuestos a una selección sesgada que limita la validez de los resultados encontrados. Los individuos que son candidatos a una paratiroidectomía difieren de los que se seleccionaron para estudios con cinacalcet. El estudio con la mayor muestra es el de Kestenbaum et al.¹²⁶, el cual mostró una mortalidad inferior a largo plazo en pacientes que fueron tratados con paratiroidectomía comparados con una cohorte no tratada quirúrgicamente; sin embargo, se trató de un estudio retrospectivo observacional, en el que la mortalidad posoperatoria a corto plazo fue alta (3,1 %), y el mejor resultado que se obtuvo a largo plazo después de la paratiroidectomía podría ser debido a una selección sesgada, como en el estudio de Trombetti et al.¹²⁷, en el que los pa-

cientes que tuvieron paratiroidectomía eran más jóvenes y tenían menos comorbilidades.

Debido a la falta de estudios controlados y al azar que permitan una adecuada comparación entre la terapia médica vs la quirúrgica del hiperparatiroidismo secundario, estas estrategias de manejo son difíciles de comparar. En pacientes no aptos para cirugía o que estén en espera de cirugía puede pensarse en las terapias médicas, incluyendo tratamiento con cinacalcet. En pacientes aptos para cirugía, generalmente se plantea una paratiroidectomía cuando el hiperparatiroidismo es grave y refractario al control por fármacos, usualmente después de un ensayo terapéutico con calcitriol, un análogo de la vitamina D o cinacalcet.

La paratiroidectomía también puede plantearse cuando el control médico para reducir los niveles de PTHi trae como resultado aumento inaceptable de los niveles séricos de calcio y/o de fósforo (como ocurre con frecuencia cuando se usa calcitriol o análogos de la vitamina D) o cuando no hay tolerancia debido a los efectos adversos. Puede ser difícil determinar lo que constituye un «hiperparatiroidismo refractario». Está claro que, mientras más elevada sea la PTH, es menos probable que la glándula involucre en respuesta a la terapia médica¹²⁴. En suma, ante un hiperparatiroidismo secundario en pacientes con ERC 3-5D, el manejo debe comenzar con tratamiento médico (control del calcio, fósforo, vitamina D, análogos de vitamina D y/o calcimiméticos), y solo ante el fracaso del tratamiento médico o por la presencia de calcifilaxis está indicada la paratiroidectomía.

Conflictos de interés

En la elaboración del presente trabajo, la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH) ha tomado especial cuidado en evitar cualquier influencia o interferencia de la industria o de grupos privados a fin de impedir posibles situaciones que pudieran ser percibidas como conflictos de interés institucional, personal o comercial que pudieran producirse como consecuencia de las relaciones normales de la SLANH como sociedad científica.

En lo individual, todos los miembros del Comité de Metabolismo Mineral y Óseo de la SLANH que participaron en la elaboración de las presentes guías han hecho una declaración de conflictos de interés donde se exponen las relaciones que pudieran ser percibidas como conflictos de interés, tal como se describe a continuación.

Dr. Ezequiel Bellorin-Font: Conferencista/consultante: Sano-fi, Abbott. Conferencista: Amgen.

Dr. Pablo Ambrosioni: No tiene conflictos de interés que declarar.

Dr. Raúl G. Carlini: Conferencista/consultante: Laboratorios Abbott, Sanofi-Genzyme. Conferencista: Novartis, Laboratorio Merck Sharp & Dohme.

Dr. Aluizio B. Carvalho: Asesor/consultante: Sanofi; Laboratorios Abbott, Amgen. Conferencista: Abbott, Amgen, Lilly.

Dr. Ricardo Correa-Rotter: Conferencista: Laboratorios Abbott, Sanofi-Genzyme, Amgen, Novartis. Miembro del comité ejecutivo del estudio de investigación Evolve, auspiciado por Amgen.

Dr. Alfonso Cueto-Manzano: No tiene conflictos de interés que declarar.

Dr. Aquiles Jara: Asesoría: Laboratorios Abbott, Diaverum.

Dra. Vanda Jorgetti: Asesora/consultante: Sanofi-Abbott; Amgen. Conferencista: Sanofi-Genzyme, Laboratorios Abbott, Amgen.

Dr. Armando L. Negri: Conferencista: Laboratorios Abbott, Sanofi-Genzyme.

Dra. Inés Olaizola: No tiene conflictos de interés que declarar.

Dr. Isidro Salusky: Financiamiento de investigación: Laboratorios Abbott, Sanofi-Genzyme, Amgen. Consultante: Kureha America Inc. y Cytochroma.

Dr. Eduardo Slatopolsky: Conferencista/financiamiento de investigación: Laboratorios Abbott, Genzyme-Sanofi.

Dr. José R. Weisinger: Conferencista/asesor: Sanofi-Genzyme, Amgen.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;113:S1-S130.
2. Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, Nagasue K, Okuno S, Yoshihara A, et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004;65:1943-6.
3. Yoshiko Y, Wang H, Minamizaki T, Ijuin C, Yamamoto R, Suemune S, et al. Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23. *Bone* 2007;40:1565-73.
4. Perwad F, Zhang MY, Tenenhouse HS, Portale AA. Fibroblast growth factor 23 impairs phosphorus and vitamin D metabolism in vivo and suppresses 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase expression in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F1577-583.
5. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007;117:4003-8.
6. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:913-21.
7. Canalejo R, Canalejo A, Martinez-Moreno JM, Rodriguez-Ortiz ME, Estepa JC, Mendoza FJ, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1125-35.
8. Galitzer H, Ben-Dov IZ, Silver J, Naveh-Manly T. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;77:211-8.
9. Pereira RC, Juppner H, Azucena-Serrano C, Yadin O, Salusky IB, Wesseling-Perry K. Patterns of FGF-23, DMP1 and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone* 2009;45:1161-8.
10. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int* 2006;69:33-43.
11. Kazama JJ, Sato F, Omori K, Hama H, Schiltz E, Rodriguez-Iturbe B. Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of calcitriol therapy in dialysis patients. *Kidney Int* 2005;67:1120-5.
12. Slatopolsky E. The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. *Kidney Int Suppl* 2011;(121):S3-8.
13. Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:216-24.
14. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl* 1999;73:S14-9.
15. Ott SM. Histomorphometric measurements of bone turnover, mineralization, and volume. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;Suppl 3:S151-6.
16. Moe SM, Drüeke T. Improving global outcomes in mineral and bone disorders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;Suppl 3:S127-30.
17. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;56:1084-93.
18. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, et al. The spectrum of bone disease in chronic renal failure: An evolving disorder. *Kidney Int* 1993;43:436-42.
19. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995;333:166-74.
20. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Role of bone biopsy in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;Suppl 3:S170-4.
21. Jevtic V. Imaging of renal osteodystrophy. *Eur J Radiol* 2003;46:85-95.
22. Adams JE. Renal bone disease: radiological investigation. *Kidney Int Suppl* 1999;73:S38-41.
23. Mazzaferro S, Pasqualia M, Pirrò G, Rotondi S, Tartaglione L. The bone and the Kidney. *Arch Biochem Biophys* 2010;503:95-102.
24. Cournot-Witmer G, Zingraff J, Plachot JJ, Escaig F, Lefèvre R, Boumati P, et al. Aluminum localization in bone from hemodialyzed patients: relationship to matrix mineralization. *Kidney Int* 1981;20:375-8.
25. Lobão R, Carvalho AB, Cuppari L, Ventura R, Lazaretti-Castro M, Jorgetti V, et al. High prevalence of low bone mineral density in pre-dialysis chronic kidney disease patients: bone histomorphometric analysis. *Clin Nephrol* 2004;62:432-9.
26. Frazão JM, Martins P. Adynamic bone disease: clinical and therapeutic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:303-7.
27. Watanabe R, Lemos MM, Manfredi SR, Draibe SA, Canziani ME. Impact of cardiovascular calcification in nondialyzed patients after

- 24 months of follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:189-94.
28. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3815-23.
 29. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1480-8.
 30. Honkanen E, Kauppila L, Wikström B, Rensma PL, Krzesinski JM, Aasarod K, et al. Abdominal aortic calcification in dialysis patients: results of the CORD study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:4009-15.
 31. Rogers NM, Coates PT. Calcific uraemic arteriopathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:629-34.
 32. Tominaga Y. Uremic calciphylaxis syndrome: Calcified uremic arteriopathy. *Intern Med* 2001;40:1174-5.
 33. Melamed ML, Eustace JA, Plantiga LC, Jaar BG, Fink NE, Parekh RS, et al. Third generation parathyroid hormone assay and all cause mortality in incident patients: The CHOICE study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1650-8.
 34. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with levels of serum calcium, phosphorus, and PTH. The Dialysis Outcome and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52:519-30.
 35. Regidor DL, Kovesdy CP, Mehrotra R, Rambod M, Jing J, McAllister CJ, et al. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2193-203.
 36. Blayney MJ, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Bommer J, Pira L, Saito A, et al. High alkaline phosphatase levels in hemodialysis patients are associated with higher risk of hospitalization and death. *Kidney Int* 2008;74:655-63.
 37. Parfitt AM. Bone and plasma calcium homeostasis. *Bone* 1987;8 (Suppl 1):S1-8.
 38. Gauci C, Moranne O, Fouqueray B, de la Faille R, Maruani G, Haymann JP, et al. Pitfall of measuring total blood calcium in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1592-8.
 39. Portale AA, Halloran BP, Morris Jr RC. Dietary intake of phosphorus modulates the circadian rhythm in serum concentration of phosphorus. Implications for the renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest* 1987;80:1147-54.
 40. De Boer IH, Rue TC, Kestenbaum B. Serum phosphorus concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2009;53:399-407.
 41. Triverdi H, Moore H, Aralla J. Lack of significant circadian and post-prandial variation in phosphate levels in subjects receiving chronic hemodialysis therapy. *J Nephrol* 2005;18:417-22.
 42. Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, Chevenne D, Coumaros G, Lawson-Body E, et al. Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney Int* 2006;70:345-50.
 43. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009;75:88-95.
 44. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, Dekker FW, Krediet RT, Ritz E, et al., for the NECOSAD Study Group. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1024-32.
 45. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:50-62.
 46. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, Wolf MS, Thadhani RI, Chiu YW, et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int* 2009;76:977-83.
 47. London GM, Marty C, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, de Vernejoul MC. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1943-51.
 48. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Boutouyrie P, Métivier F, de Vernejoul MC, et al. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1827-35.
 49. Piraino B, Chen T, Cooperstein L, Segre G, Puschett J. Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. *Clin Nephrol* 1988;30:57-62.
 50. Barreto FC, Barreto DV, Moisés RMA, Neves CL, Jorgetti V, Draibe SA, et al. Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: A new insight into an old problem. *Kidney Int* 2006;69:1852-7.
 51. Jamal SA, Chase C, Goh YI, Richardson R, Hawker GA. Bone density and heel ultrasound testing do not identify patients with dialysis dependent renal failure and have had fractures. *Am J Kidney Dis* 2002;39:843-9.
 52. Jamal SA, Hayden JA, Beyene J. Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:674-81.
 53. Reichel H, Esser A, Roth H-J, Schmidt-Gayk H. Influence of PTH assay methodology on differential diagnosis of renal bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:759-68.
 54. Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, Friedler RM, Gao P, Cantor TL, et al. Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int* 2001;60:1460-8.
 55. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Costantini S, Ferrannini M, et al. Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron* 2002;91:103-11.
 56. Gerakis A, Hutchison AJ, Apostolou T, Freemont AJ, Billis A. Biochemical markers for noninvasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and adynamic bone in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2430-8.
 57. Fletcher S, Jones RG, Rayner HC, Harnden P, Hordon LD, Aaron JE, et al. Assessment of renal osteodystrophy in dialysis patients: use of bone alkaline phosphatase, bone mineral density and parathyroid ultrasound in comparison with bone histology. *Nephron* 1997;75:412-9.
 58. Lehmann G, Ott U, Kaemmerer D, Schuetze J, Wolf G. Bone histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in patients with chronic kidney disease stages 3-5. *Clin Nephrol* 2008;70:296-305.
 59. Vliegenthart R, Oudkerk M, Song B, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 2002;23:1596-603.
 60. Vliegenthart R, Hollander M, Breteler MM, van der Kuip DA, Hofman A, Oudkerk M, et al. Stroke is associated with coronary calcification as detected by electron-beam CT: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *Stroke* 2002;33:462-5.
 61. Ix JH, Shlipak MG, Katz R, Budoff MJ, Shavelle DM, Probstfield JL, et al. Kidney function and aortic valve and mitral annular calcification in the

- Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 2007;50:412-20.
62. Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C, Naves-Díaz, Díaz-Lopez JB, Díaz-Corte C, Cannata-Andía JB; Asturias Study Group. Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:239-46.
 63. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, Ratti C, Wildman RP, Block GA, et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:1623-8.
 64. Haydar AA, Covic A, Colhoun H, Rubens M, Goldsmith DJ. Coronary artery calcification and aortic pulse wave velocity in chronic kidney disease patients. *Kidney Int* 2004;65:1790-4.
 65. Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:707-14.
 66. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
 67. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Veevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentere randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
 68. La Rosa JC, Grunig SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
 69. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al., for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-42.
 70. Fellström B, Hallvard H, Alan G, Rose H, Schmieder R, Wilpshaar W, et al., on behalf of the AURORA Study Group. Effect of Rosuvastatin on Outcomes in Chronic Haemodialysis Patients: Baseline Data from the AURORA Study. *Kidney Blood Press Res* 2007;30:314-22.
 71. Baigent C, Landra MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al.; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
 72. www.endocrinetoday.com/view.aspx?rid=91788
 73. Levitt H, Smith KG, Rosner MH. Variability in calcium phosphorus and parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *Hemodial Int* 2009;13:518-25.
 74. O'Neill WC. The fallacy of the calcium-phosphorus product. *Kidney Int* 2007;72:792-6.
 75. Ketteler M, Brandenburg V, Jahnen-Dechent W, Westenfeld R, Floege J. Do not be misguided by guidelines: the calcium x phosphate product can be a Trojan horse. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:673-7.
 76. James MT, Zhang J, Lyon AW, Hemmelgarn BR. Derivation and internal validation of an equation for albumin-adjusted calcium. *BMC Clin Pathol* 2008;8:1-6.
 77. Morton AR, Garland JS, Holden RM. Is the calcium correct? Measuring serum calcium in dialysis patients. *Semin Dial* 2010;23:283-9.
 78. Kestenbaum B. Phosphate metabolism in the setting of chronic kidney disease: significance and recommendations for treatment. *Semin Dial* 2007;20:286-94.
 79. Bellasi A, Mandreoli M, Baldrati L, Corradini M, Di Nicolò P, Malmusi G, et al. Chronic kidney disease progression and outcome according to serum phosphorus in mild-to-moderate kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:883-91.
 80. Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) Study Group. The Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: associated with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:925-32.
 81. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:771-80.
 82. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52:519-30.
 83. Estepa JC, Aguilera-Tejero E, Lopez I, Almaden Y, Rodriguez M, Felsenfeld AJ. Effect of phosphate on parathyroid hormone secretion in vivo. *J Bone Miner Res* 1999;14:1848-54.
 84. Roussanne MC, Lierherr M, Souberbielle JC, Sarfati E, Drüeke T, Bourdeau A. Human parathyroid cell proliferation in response to calcium, MPS R-467, calcitriol and phosphate. *Eur J Clin Invest* 2001;31:610-6.
 85. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;87:E10-7.
 86. Toussaint N, Cooney P, Kerr PG. Review of dialysis calcium concentration in hemodialysis. *Hemodial Int* 2006;10:326-37.
 87. McIntyre CW. Calcium balance during hemodialysis. *Semin Dial* 2008;21:38-42.
 88. Hou SH, Zhao J, Ellman CF, Hu J, Griffin Z, Spiegel DM, et al. Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *Am J Kidney Dis* 1991;18:217-24.
 89. Argilés A, Kerr PG, Canaud B, Flavier JL, Mion C. Calcium kinetics and long-term effects of lowering dialysate calcium concentration. *Kidney Int* 1993;43:630-40.
 90. Sigrist M, McIntyre CW. Calcium exposure and removal in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006;16:41-6.
 91. Maynard JC, Cruz C, Kleerekoper, Levin NW. Blood pressure response to changes in serum ionized calcium during hemodialysis. *Ann Intern Med* 1986;104:358-61.
 92. Van der Sande FM, Cheriex EC, van Kuijk WH, Leunissen KM, et al. Effect of dialysate calcium concentrations on intradialytic blood pressure course in cardiac-compromised patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:125-31.
 93. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1-20.
 94. Russo D, Miranda I, Ruocco C, Battaglia Y, Buonanno E, Manzi S, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int* 2007;72:1255-61.
 95. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression

- of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245-52.
96. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68:1815-24.
 97. Barreto DV, Barreto Fde C, de Carvalho AB, Cuppari L, Draibe SA, Dalboni MA, et al. Phosphate binder impact in bone remodeling and coronary calcification. Results from the BRIC study. *Nephron Clin Pract* 2008;110:c273-83.
 98. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, He DY, Kessler PD, Diaz-Buxo JA, et al.; CARE-2 Investigators. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renegel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008;51:952-65.
 99. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1130-7.
 100. St Peter WL, Liu J, Weinhandl E, Fan Q. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am J Kidney Dis* 2008;51:445-54.
 101. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1026-33.
 102. Elder GJ. Vitamin D levels, bone turnover and bone mineral density show seasonal variation in patients with chronic kidney disease stage 5. *Nephrology (Carlton)* 2007;12:90-4.
 103. Kooienga L, Fried L, Scragg R, Kendrick J, Smits G, Chonchol M. The effect of combined calcium and vitamin D3 supplementation on serum intact parathyroid hormone in moderate CKD. *Am J Kidney Dis* 2009;53:408-16.
 104. Brown EM. Clinical utility of calcimimetics targeting the extracellular calcium-sensing receptor (CaSR). *Biochem Pharmacol* 2010;80:297-307.
 105. Nordal KP, Dahl E. Low dose calcitriol versus placebo in patients with predialysis chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:929-36.
 106. Hamdy NA, Brown CB, Kanis JA. Intravenous calcitriol lowers serum calcium concentrations in uraemic patients with severe hyperparathyroidism and hypercalcaemia. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:545-8.
 107. Coburn JW, Maung HM, Elangovan L, Germain MJ, Lindberg JS, Sprague SM, et al. Doxercalciferol safely suppresses PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis* 2004;43:877-90.
 108. Abboud H, Coyne D, Smolenski O, Anger M, Lunde N, Qiu P, et al. A comparison of dosing regimens of paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4. *Am J Nephrol* 2006;26:105-14.
 109. Baker LR, Muir JW, Sharman VL, Abrams SM, Greenwood RN, Cattell WR, et al. Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1986;26:185-91.
 110. Nakane M, Fey TA, Dixon DB, Ma J, Brune ME, Li YC, et al. Differential effects of Vitamin D analogs on bone formation and resorption. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;98:72-7.
 111. Joist HE, Ahya SN, Giles K, Norwood K, Slatopolsky E, Coyne DW. Differential effects of very high doses of doxercalciferol and paricalcitol on serum phosphorus in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2006;65:335-41.
 112. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2007;72:709-15.
 113. Cardús A, Panizo S, Parisi E, Fernandez E, Valdivielso JM. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res* 2007;22:860-6.
 114. Sprague SM, Coyne D. Control of secondary hyperparathyroidism by vitamin D receptor agonists in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:512-8.
 115. González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004;24:503-10.
 116. Gutiérrez OM, Isakova T, Andress DL, Levin A, Wolf M. Prevalence and severity of disordered mineral metabolism in Blacks with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:956-62.
 117. O'Neill WC. The fallacy of the calcium-phosphorous product. *Kidney Int* 2007;72:792-6.
 118. Worcester EM, Gillen DL, Evan AP, Parks JH, Wright K, Trumbore L, et al. Evidence that postprandial reduction of renal calcium reabsorption mediates hypercalciuria of patients with calcium nephrolithiasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F66-75.
 119. Labriola L, Wallemacq P, Gulbis B, Jadoul M. The impact of the assay for measuring albumin on corrected ('adjusted') calcium concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1834-8.
 120. Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE, Charytan C, de Francisco AL, Jolly S, et al. A randomized, double-blind placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53:197-207.
 121. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Wang G, Frazá O JM, Charytan C, Coburn JW, et al. An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 2008;69:269-78.
 122. Block GA, Martin KJ, de Francisco AI, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68:1793-1800.
 123. Lindberg JS, Culletin B, Wong G, Borah MF, Clark RV, Shapiro WB, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:800-7.
 124. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA, et al. Achieving NKF-J/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005;67:760-71.
 125. Sterrett JR, Strom J, Stummvoll HL, Bahner U, Disney A, Soroka SD, et al. Cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) is an effective chronic therapy for hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 2007;68:10-7.
 126. Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, Gillen DL, Seliger SL, Jadav PR, et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int* 2004;66:2010-6.
 127. Trombetti A, Stoeremann C, Robert JH, Herrmann FR, Pennisi P, Martin PY, et al. Survival after parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease and severe hyperparathyroidism. *World J Surg* 2007;31:1014-21.

1. EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES BIOQUÍMICAS

- 1.1. Se recomienda medir los niveles séricos de calcio, fósforo, hormona paratiroidea intacta (PTHi) y fosfatasa alcalina cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) es < 60 ml/min (1C)^(SLANH).
- 1.2. La frecuencia de las mediciones de calcio, fósforo y PTHi debe basarse en la presencia de las anomalías y en la velocidad de progresión de la ERC (tabla 1). En aquellos pacientes que estén recibiendo tratamiento para TMO-ERC y en quienes se han detectado alteraciones bioquímicas, es razonable hacer mediciones más frecuentes para monitorizar las tendencias y evaluar la eficacia del tratamiento y los efectos secundarios (*sin grado*)^(SLANH).
- 1.3. En pacientes con ERC 3-5D se sugiere medir los niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D [25(OH)D] (calcidiol) y repetirlos dependiendo del valor basal y las intervenciones terapéuticas (2C). También se sugiere tratar la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D de acuerdo a las estrategias recomendadas para la población general (2C)^(KDIGO).
- 1.4. Se recomienda que los médicos sean informados de la metodología y los cambios en las técnicas, tipo de muestra (plasma o suero) y procesamiento utilizado por los laboratorios en las determinaciones bioquímicas en los TMO-ERC 3-5D, a fin de lograr una interpretación adecuada de los resultados (1B)^(KDIGO).

2. EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES ÓSEAS

- 2.1. El método diagnóstico más preciso para determinar el tipo de enfermedad ósea asociada a la ERC (osteodistrofia renal) es la biopsia ósea con análisis histomorfométrico (1A)^(SLANH).
- 2.2. Es razonable realizar una biopsia ósea en pacientes con estadios 3-5D de ERC en ciertas situaciones, entre las que se incluyen (*sin grado*)^(SLANH):
 - Fracturas o dolor óseo sin causa aparente.
 - Sospecha de enfermedad ósea asociada al aluminio.
 - Sospecha de osteomalacia.
 - Hipercalcemia o hipofosfatemia no explicadas.
 - Antes de comenzar tratamiento con bisfosfonatos.
 - Antes de paratiroidectomía.
- 2.3. En pacientes con ERC 3-5D con evidencia de TMO-ERC, se sugiere que no se realicen rutinariamente las pruebas para determinación de la densidad mineral ósea (DMO), debido a que no predicen los riesgos de fractura como en la población general y, por otra parte, no permiten predecir el tipo de osteodistrofia renal (2B)^(KDIGO).
- 2.4. En pacientes con ERC estadios 3-5D, se sugiere utilizar las mediciones de PTH sérica o de la fosfatasa alcalina específica del hueso para la evaluación de enfermedad ósea debido a que valores marcadamente altos o bajos permiten predecir el recambio óseo subyacente (2B)^(KDIGO).
- 2.5. En pacientes con ERC estadios 3-5D, se sugiere no medir rutinariamente los marcadores específicos de recambio óseo basados en la síntesis de colágeno (como el propéptido C-terminal de procolágeno tipo I) y su catabolismo (tales como el telopéptido de colágeno tipo I, piridinolina o desoxipiridinolina) (2C)^(KDIGO).
- 2.6. En pacientes con ERC 3-5D, la medición de PTHi y fosfatasa alcalina no ha demostrado consistentemente una correlación con los cambios histológicos de la osteodistrofia renal (2B)^(SLANH).
- 2.7. Se sugiere detectar la acidosis metabólica y eventualmente corregirla para evitar la pérdida de masa ósea y muscular en el paciente con ERC 3-5 (*sin grado*)^(SLANH).

3. EVALUACIONES DE LAS CALCIFICACIONES VASCULARES

- 3.1. En pacientes con ERC 3-5D se sugiere realizar una radiografía lateral de abdomen para detectar la presencia de calcificaciones vasculares. El ecocardiograma también pudiera ser utilizado para detectar calcificaciones valvulares. Estos métodos diagnósticos pueden ser alternativas razonables a otros métodos más complejos que pudieran no estar disponibles, tales como la tomografía axial computada (TAC) o la tomografía de emisión de electrones (EBCT) (2C)^(KDIGO). Es razonable usar esta información para decidir el tratamiento de TMO-ERC (*sin grado*)^(SLANH).
- 3.2. Se sugiere que los pacientes con ERC 3-5D con calcificaciones vasculares o valvulares sean considerados de alto riesgo cardiovascular (2A)^(KDIGO).

4. TRATAMIENTO DE LOS TMO-ERC

Recomendaciones generales

- 4.1. Se recomienda que las decisiones terapéuticas se basen en tendencias, más que en resultados individuales de laboratorio, y que se considere de manera conjunta toda la información disponible de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociadas a la ERC (1C)^(KDIGO).
- 4.2. Se recomienda que las decisiones terapéuticas de TMO-ERC se basen en las concentraciones séricas de calcio y fósforo consideradas individualmente, en vez del producto calcio x fósforo (Ca x P) (2D)^(KDIGO).
- 4.3. En pacientes con ERC 3-5D, se recomienda que las concentraciones séricas de calcio (ionizado o total corregido) se mantengan dentro del rango normal para el método utilizado (2C)^(KDIGO).
- 4.4. En pacientes con ERC estadios 3-5, se sugiere mantener el fósforo sérico en el rango normal (2C). En pacientes con ERC estadio 5D, se sugiere disminuir los niveles elevados de fósforo hacia el rango normal (2C)^(KDIGO).
- 4.5. En pacientes con ERC estadio 5D, se sugiere usar una concentración de calcio en el líquido de hemodiálisis entre 1,25 y 1,50 mmol/l (2,5 y 3,0 mEq/l) (2D)^(KDIGO).
- 4.6. En pacientes con ERC estadios 3-5 (2D) y 5D (2B), se sugiere usar quelantes de fosfato para el tratamiento de la hiperfosfatemia. Es razonable que la selección del quelante de fosfato tenga en consideración el estadio de la ERC, la presencia de otros componentes de TMO-ERC, terapias concomitantes y perfil de efectos secundarios (*sin grado*)^(KDIGO).
- 4.7. En pacientes con ERC estadios 3-5D e hiperfosfatemia, se recomienda restringir la dosis de quelantes de fosfato a base de calcio y/o la dosis de calcitriol o análogos de la vitamina D en presencia de hipercalcemia persistente o recurrente (1B)^(KDIGO).
- 4.8. En pacientes con ERC estadios 3-5D e hiperfosfatemia, se sugiere restringir la dosis de quelantes de fosfato a base de calcio en presencia de calcificación arterial (2C) y/o enfermedad ósea dinámica (2C) y/o si los niveles séricos de PTHi son persistentemente bajos (2C)^(KDIGO).
- 4.9. En pacientes con ERC estadio 5D, se sugiere incrementar la eliminación de fósforo través de la diálisis en el tratamiento de hiperfosfatemia persistente (2C)^(KDIGO).

Tratamiento dirigido a controlar las concentraciones séricas de fósforo y calcio

- 4.10.** Los quelantes de fósforo que contienen calcio son efectivos para disminuir las concentraciones séricas de fósforo. Sin embargo, su uso puede asociarse con hipercalcemia y con una mayor incidencia de calcificación vascular (2C)^(SLANH).
- 4.11.** Se recomienda restringir la dosis de quelantes de fósforo que contienen calcio hasta un máximo de 1.500 mg de calcio elemental/día (1B)^(SLANH). También se recomienda restringir o evitar el uso de quelantes de fósforo con calcio en presencia de hipercalcemia, calcificaciones vasculares, enfermedad ósea adinámica o niveles persistentemente bajos de PTHi (2C)^(KDIGO).
- 4.12.** Los quelantes de fósforo que contienen aluminio no deberían usarse (1C)^(SLANH).
- 4.13.** En pacientes con ERC 3-5 con fósforo sérico normal o elevado, sugerimos no exceder la ingesta de fósforo en la dieta de 800-1.000 mg/día, de forma aislada o en combinación con otros tratamientos (2D)^(SLANH).

Tratamiento de las concentraciones séricas anormales de PTHi

- 4.14.** Se desconoce el nivel óptimo de PTHi en pacientes con ERC 3-5. No obstante, sugerimos que aquellos pacientes con niveles de PTHi por encima de lo normal para el ensayo empleado sean evaluados para determinar la presencia de hiperfosfatemia, hipocalcemia y valores bajos (deficiencia) de 25(OH)D (2C)^(KDIGO). Si están presentes, es razonable corregir estas anomalías con una dieta baja en fósforo, quelantes de fósforo, suplementos de calcio y/o vitamina D (*sin grado*)^(SLANH).
- 4.15.** En pacientes con ERC 3-5D que muestren un incremento progresivo y sostenido de los niveles de PTHi por encima del límite superior del ensayo empleado, a pesar de la corrección de factores arriba mencionados, sugerimos iniciar tratamiento con calcitriol o análogos de la vitamina D (2C)^(KDIGO).
- 4.16.** En pacientes con ERC 5D, sugerimos mantener los niveles de PTHi en un rango aproximado de entre 2 y 9 veces el límite superior normal del ensayo (*sin grado*)^(KDIGO).
- 4.17.** En pacientes con ERC 5D que presenten cambios importantes en los niveles de PTHi en ambas direcciones (superior e inferior) dentro del rango sugerido (2 a 9 veces el límite superior normal del ensayo), se sugiere el inicio o un cambio en la terapia para evitar la progresión de las alteraciones hacia niveles fuera de este rango (2C)^(KDIGO).
- 4.18.** En aquellos pacientes con ERC 5D que presenten una elevación o un incremento progresivo de la PTHi sérica, sugerimos iniciar el uso de calcitriol, análogos de vitamina D, calcimiméticos o la combinación de estos dos grupos de agentes con el fin de reducir los niveles de PTHi (2B)^(KDIGO).
- Es razonable que la selección inicial del fármaco para el control de la PTHi elevada esté basada en las concentraciones séricas de calcio y fósforo, así como otros aspectos de la TMO-ERC (*sin grado*)^(KDIGO).
 - Es razonable que las dosis de los quelantes de fósforo, cálcicos y no cálcicos, sean ajustadas de manera que no comprometan las concentraciones séricas normales de fósforo y calcio (*sin grado*)^(KDIGO).
 - Se recomienda que, en aquellos pacientes con hipercalcemia (1B)^(KDIGO) o hiperfosfatemia (2D)^(KDIGO), el uso de calcitriol y/o análogos de vitamina D sea reducido u omitido.
 - Se sugiere que, en pacientes con hipocalcemia, el uso de calcimiméticos sea reducido u omitido, dependiendo de su severidad, de la medicación concomitante y de la presencia de síntomas y signos clínicos (2D)^(KDIGO).

Resumen de recomendaciones

- Se sugiere que, si los niveles de PTHi disminuyen por debajo de 2 veces el límite superior normal del ensayo, el uso de calcitriol, análogos de vitamina D y/o calcimiméticos sea reducido u omitido (2C)^(KDIGO).

4.19. En pacientes con ERC 3-5D e hiperparatiroidismo severo que no responda al tratamiento médico/farmacológico, se sugiere considerar la paratiroidectomía (2B)^(KDIGO).