

Guía para el tratamiento de la osteodistrofia renal

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

El hiperparatiroidismo secundario (HPT 2º) representa una complicación grave de la insuficiencia renal crónica (IRC). En principio el problema estaba enfocado sólo hacia las alteraciones óseas, ya que los pacientes presentaban importantes dolores musculares, deformidades óseas, fracturas, y en los niños se añadía falta de crecimiento, alteración que se conoce como enanismo renal. Hoy el problema se amplía ya que se conoce que tanto el metabolismo de la vitamina D como el calcio y la hormona paratiroidea (PTH) desempeñan un papel fundamental en múltiples cadenas metabólicas.

Hay que destacar la utilidad de los niveles normales de vitamina D en el control de las alteraciones inmunitarias y en diversas neoplasias. Se sabe también que el hiperparatiroidismo se acompaña de anemia, hipertensión arterial y enfermedad vascular, especialmente grave cuando afecta a los vasos coronarios. Por ello es necesario controlar los niveles de vitamina D y prevenir la aparición de HPT 2º desde fases precoces de la IRC.

¿Por qué aumenta la hormona paratiroidea?

La insuficiencia renal progresiva se acompaña de una alteración tubular con una disminución de la carga filtrada de fósforo y el consiguiente aumento de fósforo plasmático. Esto tiene lugar desde fases precoces de la insuficiencia renal (FG alrededor de 60 mL/min). El fósforo se acumula en el tejido renal e inhibe la 1 alfa hidroxilasa [1], que es la enzima encargada de transformar el 25 (OH)₂ colecalciferol sintetizado en el hígado en 1,25 (OH)₂ colecalciferol o calcitriol. El calcitriol es el metabolito terminal de la vitamina D que actúa sobre los receptores (VDR) que se encuentran principalmente en las glándulas paratiroideas, intestinos, huesos y riñón, pero también en otros receptores no tan conocidos, como la piel, el sistema inmune y las células beta [2].

Hoy se da importancia a los niveles de 25 (OH)₂ colecalciferol, ya que son un buen marcador del *status* de vitamina D de los pacientes. Su síntesis se

Correspondencia:
M.^a T. González Álvarez.
Servicio de Nefrología.
Hospital de Bellvitge. Fei-
xa Llarga s/n. 08907
L'Hospitalet de Llobregat.
Barcelona. E-mail: eme-
te2002@yahoo.com.

© 2004, SEDYT

hace en el hígado a partir del precursor (colecalfiferol), que se sintetiza en la piel mediante la acción de los rayos solares y varía según las razas, las latitudes y la estación del año [3]. En los pacientes de edad que toman poco el sol y llevan una vida poco activa en el exterior, estos niveles pueden estar muy reducidos. Este hecho es de especial relevancia teniendo en cuenta que la edad media de los pacientes en diálisis es avanzada [4].

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

Cuando bajan los niveles de calcitriol disminuye el efecto inhibitor sobre los receptores de vitamina D de las glándulas paratiroides (que a su vez son más escasas a medida que avanza la insuficiencia renal), y se estimula la producción de PTH y por tanto el crecimiento glandular. Al mismo tiempo, el menor efecto sobre los receptores intestinales de calcio, que también se hacen más escasos, conduce a la hipocalcemia, que al actuar sobre el sensor de calcio, estimula también la producción de PTH [5].

El receptor o sensor del calcio es una proteína G acoplada situada en la superficie celular que responde a las concentraciones de calcio extracelular. Se encuentra en concentración elevada en las glándulas paratiroides pero también se expresa en otros tejidos como el riñón, el cerebro, celular tiroideas y

tracto gastrointestinal. En las glándulas paratiroides regula la producción de PTH, mientras que en el riñón regula la excreción de calcio y otros iones divalentes [6].

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

La hipertrofia glandular, es decir, el aumento del tamaño de las células sin un aumento de su número, es una primera fase del hiperparatiroidismo que se considera reversible [9], mientras que cuando aumenta el número de células (hiperplasia glandular) y, sobre todo, cuando estas células pasan del estadio policlonal al monoclonal [10] se considera que el crecimiento es irreversible [11]. Se ha descrito una disminución de la expresión del sensor del calcio en las glándulas hiperplásicas [12].

Métodos diagnósticos

Alteraciones bioquímicas y hormonales

Las alteraciones óseas de la IRC se diagnostican en primer lugar por las alteraciones bioquímicas características, como son los niveles de calcemia y fosforemia, las fosfatasas alcalinas totales y la fracción ósea de la fosfatasa alcalina, la fosfatasa ácida tartratorresistente, los niveles de parathormona intacta (PTH-i) y los niveles de $25(\text{OH})_2$

colecalfiferol y 1,25 (OH)₂ colecalfiferol o calcitriol. Se da especial valor al producto fosfocálcico, ya que se cree que esta combinación es la responsable de la formación de cristales de hidroxapatita y de sus depósitos extraóseos.

Radiología ósea

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

Gammagrafía ósea

Se utiliza para el diagnóstico de la situación del *turnover* óseo. Sirve para hacer un rastreo de la extensión en todo el esqueleto de la afectación ósea. Puede ser útil también para detectar captación de trazador en las partes blandas que, en ausencia de afectación ósea, es un signo indirecto de la presencia de una enfermedad ósea adinámica. En algunos casos ha permitido diagnosticar

la presencia de calcificaciones metastásicas extraesqueléticas.

Densitometría ósea

Resulta poco útil para el diagnóstico y seguimiento de las lesiones de hiperparatiroidismo secundario. Traduce más la osteopenia de la zona que se estudia. Puede ser útil en los casos en los que hay alguna fractura ósea o aplastamientos vertebrales y se utiliza para el control de la osteoporosis corticoidea en pacientes después del trasplante renal.

Gammagrafía paratiroidea

La gammagrafía de sustracción con talio-tecnecio o con sestamibi puede ser de utilidad en la localización de las glándulas más hipertróficas, sobre todo para descartar la presencia de glándulas ectópicas intratímicas o mediastínicas. Se aconseja realizarla antes de la paratiroidectomía para decidir cuáles son las glándulas más desarrolladas y más activas y por tanto cuáles son las que se deben extirpar. Evita recidivas precoces cuando existen glándulas ectópicas que podrían quedar indagnosticadas.

Biopsia ósea

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

para diagnosticar casos difíciles en los que exista controversia entre los datos clínicos y las demás exploraciones o en los que hay una respuesta anómala al tratamiento. No obstante, ha sido la técnica de elección para establecer los distintos tipos de afectación ósea y proponer su tratamiento. La principal alteración en el hiperparatiroidismo secundario es la osteítis fibrosa.

Osteítis fibrosa

Es la principal consecuencia del hiperparatiroidismo secundario. Se caracteriza por la destrucción progresiva de las trabéculas óseas, debido a la estimulación de los osteoclastos por la hormona paratiroidea [13]. Este aumento del *turnover* óseo no va acompañado de la suficiente aposición ósea por parte de los osteoblastos, por lo que la formación de nuevas trabéculas va a una velocidad inferior a la destrucción y esto lleva a la pérdida de continuidad entre las corticales, debilitando la estructura ósea. Este fenómeno se acompaña de una fibrosis de la médula que a su vez produce una disminución de la formación de elementos formes de la sangre, responsable en parte de la anemia del paciente renal. Desde el punto de vista anatomopatológico, esto se traduce en una disminución del volumen óseo, del número de fibroblastos, en un aumento del número y tamaño de los osteoclastos y en una disminución de la producción de tejido osteoide por los osteoblastos, hecho visible cuando antes de una biopsia ósea se hace un doble marcaje con tetraciclina.

En el paciente que vuelve a diálisis tras un trasplante renal estas alteraciones

pueden asociarse a la osteopenia que produce un tratamiento prolongado con corticoides, lo que puede debilitar todavía más las ya escasas y delgadas trabéculas óseas. En estos casos se ha demostrado el efecto beneficioso del tratamiento con vitamina D [14].

Manifestaciones clínicas asociadas al hiperparatiroidismo en la IRC

Vamos a repasar las más destacadas por su mayor repercusión clínica:

- Hipercalcemia
- Depósitos extraóseos
- Calcifilaxis
- Anemia
- Hipertensión arterial

La presencia de unos niveles elevados de PTH en fases avanzadas de la insuficiencia renal pueden asociarse a hipercalcemia. Si esta hipercalcemia se asocia a unos elevados niveles de fósforo, conduce a un producto fosfocálcico elevado que puede crear depósitos extraóseos de cristales de hidroxapatita, los cuales se hallan en partes blandas, en diversos órganos y en los vasos [15], lo que produce una verdadera osificación del endotelio vascular. Cuando estos depósitos tienen lugar en pequeños vasos de las extremidades pueden producir el fenómeno de la calcifilaxis [16], y si se depositan en las arterias coronarias pueden conducir a fenómenos isquémicos cardíacos [17]. Ambos contribuyen a aumentar la mortalidad cardiovascular, que es la principal causa de mortalidad en el paciente en diálisis [18]. Hoy se

sabe que el fósforo ayudado por numerosos factores como el AMPc, el TGF beta, el colesterol, los AGES, etc., puede transformar las células de músculo liso en células semejantes a osteoblastos conduciendo al depósito en ellas de cristales de hidroxapatita [19].

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

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

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

A medida que avanza la IRC se ha demostrado que disminuye el número de receptores de PTH en el hueso y al mismo tiempo el número de receptores de vitamina D y de sensores del calcio en las glándulas paratiroides [21]. Ello hace que se necesiten unos niveles más elevados de PTH para conseguir mantener normal el *turnover* óseo. Por tanto, en esta fase la elevación de niveles de

PTH puede ser un mecanismo compensador. Si los niveles de PTH-i se llevan hasta la normalidad, puede producirse una disminución progresiva del *turnover* óseo hasta frenarlo totalmente, y dar lugar a la enfermedad ósea adinámica. Esta alteración se caracteriza por una mayor facilidad para que el aluminio se deposite en el frente de osificación del osteoide y también por una mayor tendencia a la hipercalcemia en los pacientes que reciben suplementos de calcio, ya que dicho calcio no se incorpora al hueso (al estar prácticamente abolido el *turnover* óseo) y se deriva hacia otros órganos, como los vasos o partes blandas, y da lugar a las temidas calcificaciones metastásicas.

Por tanto, los niveles que se consideran normales de PTH-i aumentan de forma inversa al descenso del filtrado glomerular, y se considera que al llegar los pacientes a la insuficiencia renal terminal y por tanto a los requerimientos de diálisis las cifras de PTH-i no deben ser inferiores a 250 pmol/L.

Medidas para la prevención de la aparición del HPT 2º en la IRC

Control de la hiperfosforemia

Es la primera fase que se inicia cuando el FG desciende por debajo de 60 mL/mn. Los niveles de fósforo plasmático son normales en la mayoría de los casos, pero se inicia una retención de fósforo que desencadenará el proceso. El objetivo es mantener los niveles de fósforo entre 0,8 y 1,5 mmol/L, o lo que es lo mismo, entre 2,7 y 4,8 mg/mL.

En esta fase debe iniciarse una dieta baja en fósforo, que en la dieta mediterránea consiste en reducir principalmente lácteos, legumbres y proteínas. Existe evidencia en la literatura de que una dieta estricta retarda de forma significativa la aparición del HPT 2.º [22].

En la fase siguiente, a medida que avanza la IRC la dieta es insuficiente y se precisa añadir quelantes del fósforo. Si en ese momento la calcemia es normal o baja podrán utilizarse sales de calcio controlando periódicamente la calcemia y el producto calcio-fósforo, que no debe exceder de $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ [23]. Se ha demostrado que los niveles elevados de fósforo se asocian a una mayor mortalidad cardiovascular, hecho que es independiente de los niveles de PTH [24]. Entre estas sales las que más se utilizan son el carbonato y el acetato cálcico. Existen datos en la literatura que avalan que el acetato cálcico puede tener el mismo poder quelante que el carbonato con un aporte de calcio inferior por gramo de producto [25,26]. Este hecho puede ser beneficioso de cara a reducir el producto fosfocálcico de una forma más efectiva. Si los niveles de calcio o el producto calcio-fósforo son elevados, pueden introducirse compuestos de aluminio en bajas dosis (sobre todo si los niveles de PTH son elevados), durante un tiempo limitado y controlando de forma periódica los niveles de aluminio en la sangre [27]. En la insuficiencia renal avanzada, en las que el riesgo de osteopatía aluminica o depósitos patológicos de aluminio en otros órganos es elevado, están indicadas las resinas como el *sevelamer* [28].

Se trata de una resina captadora de fósforo y que no lleva sales de calcio. A su efecto beneficioso sobre la fosforemia, sin que represente un riesgo para los depósitos de cristales de hidroxapatita en los vasos centrales y periféricos y en las válvulas cardíacas, se añade su poder hipolipemiante que puede contribuir a reducir la placa de ateroma, con lo que se reduce por tanto por doble vía el riesgo cardiovascular [29]. Su inconveniente, por el momento, es que se precisan dosis elevadas del producto y que su indicación no está todavía reconocida en prediálisis. Existen otros quelantes en estudio, como son las sales de hierro [30] o el carbonato de lantano [31], de los que no existe en este momento evidencia suficiente para que se pueda recomendar su uso de forma sistemática.

Normalización de los niveles de calcio

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

En fases más avanzadas de la IRC los niveles de calcemia se normalizan o incluso pueden hallarse ligeramente elevados. Debe controlarse de forma estricta el producto calcio-fósforo, y si éste supera la normalidad se aconseja retirar

las sales de calcio de forma progresiva como en el apartado anterior, ya que se ha demostrado una asociación entre los suplementos de calcio y las calcificaciones vasculares [32].

En esta fase hipercalcémica pueden ser útiles los calciomiméticos, productos que actúan sobre el sensor del calcio y disminuyen la secreción de PTH [33]. No están comercializados en la actualidad en nuestro país, pero existen experiencias que avalan su utilidad en el freno de la secreción de PTH sin añadir riesgo de hipercalcemia [34].

Normalización de los niveles de vitamina D

Como se ha dicho en la introducción, la producción de calcitriol desciende de forma progresiva a medida que avanza la insuficiencia renal, y este hecho es más patente en los pacientes malnutridos en los que los niveles de OH colecalciferol son también infranormales. Es por tanto aconsejable introducir tratamiento con metabolitos terminales de la vitamina D o con 25 (OH)₂ colecalciferol, siempre que los niveles de 25 (OH)₂ sean inferiores a 30 ng/mL y el producto calcio-fósforo lo permita.

Debemos recordar que la vitamina D aumenta la absorción intestinal de P, lo que puede hacer más difícil el control de la hiperfosforemia, y que los niveles de vitamina D necesarios para actuar sobre los receptores de vitamina D de las glándulas paratiroides son más elevados a medida que avanza la insuficiencia renal, debido a la disminución de la expresión de sus receptores y a la de la sensibilidad [35]. Este hecho dificulta el

tratamiento ya que obliga a mantener controles frecuentes de los niveles de calcio, fósforo y PTH-i. No obstante, en los niños con insuficiencia renal crónica, se ha demostrado que los aportes de vitamina D mejoran la tasa de crecimiento estatural [36]. Recientemente se ha introducido un nuevo derivado de la vitamina D, el paricalcitol, que parece tener un efecto inmunomodulador [37], además de actuar de forma más rápida que el calcitriol [38] y ser efectivo incluso con niveles elevados de fósforo [39].

De todos estos conocimientos podemos extraer una serie de conclusiones que constituirán la ‘Guía actual para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario’.

Guía actual para el tratamiento del HPT 2º

Primera visita al nefrólogo

- Debe establecerse el tipo de riesgo cardiovascular que presenta el paciente valorando: presencia de diabetes, cardiopatía isquémica, tipo de enfermedad renal, duración previa de la enfermedad renal, edad, sexo, tratamientos concomitantes (corticoides, anti-calcineurínicos, anticomiciales, etc).
- Debe realizarse un control de calcemia, fosforemia, fosfatasas alcalinas y PTH-i y, si es posible, de 25 (OH)₂ colecalciferol y de 1,25 (OH)₂ colecalciferol.

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

Pautas a seguir según el grado de insuficiencia renal

Pacientes con FG superior a 60 mL/mn

Objetivos

Conseguir unos niveles de PTH-i inferiores a 65 pmol/L, calcemia entre 9 y 10 mg/100 mL, fosforemia inferior a 4,6 mg/100 mL y producto calcio-fósforo inferior a 55 mg²/dL² [23].

Pauta a seguir

- Si la primera determinación es normal se harán controles una vez al año. No existe evidencia de que la adopción de medidas en esta fase sea útil para la prevención del HPT 2°.
- Si la primera determinación está alterada, se deberá aconsejar una reducción de los niveles de ingesta proteica, un control de los niveles de fosfatúria y la creatinina en la orina.

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

Pacientes con FG entre 30 y 60 mL/min

Objetivos

Similares a los del apartado anterior.

Pauta a seguir

- Si las determinaciones basales son normales se realizará un control analítico cada seis meses.
- Si el primer control está alterado se

deben solicitar niveles de calcitriol y equilibrio ácido base.

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

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

Pacientes con FG inferior a 30 mL/min

Objetivos

Similares al apartado anterior, pero no se ha establecido en la literatura si los niveles de PTH en este grupo de pacientes deben intentar llevarse a la normalidad o se deben aceptar niveles ligeramente elevados hasta 100 o 125 pmol/L.

Pauta a seguir

- Control del metabolismo fosfocálcico cada tres meses.
- Si a pesar de la dieta existe hiperfosforemia con niveles de calcio normales o bajos se pueden administrar quelantes portadores de calcio hasta normalizar la fosforemia.

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

Si los niveles de calcio están en el intervalo alto de la normalidad o están francamente altos, deberá administrarse sevelamer (vigilar acidosis) o sustituir progresivamente los quelantes portadores de calcio por quelantes portadores de aluminio.

En cualquier caso se deberá controlar el producto fosfocálcico para que no supere la cifra de $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$. Si a pesar de todas estas medidas los niveles de PTH siguen ascendiendo y existen repercusiones clínicas, deberá valorarse la posibilidad de introducir un calcimimético.

Pacientes en tratamiento sustitutivo renal

Objetivos

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

Pauta a seguir

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

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

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

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

Si a pesar del tratamiento siguen aumentando los niveles de PTH y su repercusión clínica, debe recurrirse a la paratiroidectomía [40] después de la localización de las glándulas mediante gammagrafía. En la literatura existe discusión sobre cuál es el mejor método: la subtotal, la total con reimplante o la total sin reimplante. En cualquiera de los casos la recidiva del hiperparatiroidismo es fácil y deben aplicarse las mismas medidas de prevención que al inicio de la insuficiencia renal.

Bibliografía

1. Fournier AE, Arnaud CD, Johson WJ et al. Etiology of hyperparathyroidism and bone disease during chronic hemodialysis. *J Clin Invest* 1971; 50: 599-605.
2. Bouillon R, Carmeliet G, Daci E, Sefgaert S, Verstuyf A. Vitamin D metabolism and action. *Osteoporos Int*. 1998; 8: S13-9.
3. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93: 69-77.
4. Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martín JL, et al. Vitamin D levels and prevalence of secondary hyperparathyroidism in a Spanish population-based sample aged 54 to 89. *Bone Miner* 2001; 16: 156.
5. Parfitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: A disorder of growth. *Kidney Int* 1997; 52: 3-9.
6. Chattopadhyay N. Biochemistry, physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *Int J Biochem Cell Biol* 2000; 32: 789-804.
7. Slatopolsky E, Dusso A, Brown AJ. The role of phosphorus in the development of secondary

- hyperparathyroidism and parathyroid cell proliferation in chronic renal failure. *Am J Med Sci* 1999; 317: 370-6.
8. Hernández A, Concepción MT, Rodríguez M, Salido E, Torres A. High phosphorus diet increases preproPTH mRNA independent of calcium and calcitriol in normal rats. *Kidney Int* 1996; 50: 1872-8.
 9. Wang Q, Palnitkar S, Parfitt AM. Parathyroid cell proliferation in the rat. Effect of age, and of phosphate administration and recovery. *Endocrinol* 1996; 137: 4558-62.
 10. Arnold A, Brown MF, Ureña P, Gaz RD, Sarfati E, Druke TB. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest* 1995; 95: 2047-53.
 11. Naveh-Manly T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96: 1786-93.
 12. Brown AJ, Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: Role of dietary phosphate. *Kidney Int* 1999; 55: 1284-92.
 13. Muñoz-Torres M, Higuera López-Frías, Fernández-García D. Avances en el conocimiento de la biología del osteoclasto: el sistema osteoprotegerina-ligando del RANK. *Med Clin* 2004; 122: 75-7.
 14. Hamdy NAT, Kanis JA, Beneton MNC, Brown CB, Juttmann JR, Jordans JG, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995; 310: 358-63.
 15. Mallick NP, Berlyne GM. Arterial calcification after vitamin D therapy in hyperphosphatemic renal failure. *Lancet* 1968; 2: 1316-20.
 16. Driéke TB, Rostand SG. Progression of vascular calcification in uremic patients: can it be stopped? *NDT* 2002; 17: 1365-8.
 17. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD. Coronary artery calcification in young adults with end stage renal disease who are undergoing dialysis. *New Eng J Med* 2000; 342: 1478-83.
 18. Ogata H, Ritz E, Odoni G, Amann K, Orth SR. Beneficial effects of calcimimetics on progression of renal failure and cardiovascular risks factors. *JASN* 2003; 14: 959-67.
 19. Jono S, McKee MD, Murry CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: 10e-7e.
 20. Alon US, Monzavi R, Lilien M, Rasoulpour M, Geffner ME, Yadin O. Hypertension in hypophosphatemic rickets: role of secondary hyperparathyroidism. *IPNA* 2003. 10-1007.
 21. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E, et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 328-36.
 22. Slatopolsky E, Finch JL, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996; 97: 2534-40.
 23. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and chronic kidney disease. *AJKD* 200; 42 Suppl 4.
 24. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *AJKD* 1998; 31: 607-17.
 25. Sheikh MS, Maguire JA, Emmett M, et al. Reduction of dietary phosphorus absorption by phosphorus binders: a theoretically in vitro, and in vivo study. *J Clin Invest* 1989; 83: 66-73.
 26. Foraster A, González MT, Carreras J, Prieto ML, Sampietro J, Bonnin R et al. Acetato cálcico. Una buena alternativa al carbonato cálcico como quelante del fósforo, en los pacientes en hemodiálisis con riesgo de hipercalcemia. *Nefrología* 1998; XVIII: 296-300.
 27. Alfrey AC, Hegg A, Crasvell P. Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:1509-16.
 28. Nagano N, Miyata S, Obana S, Ozai M, Kobayashi N, Fukushima N, et al. Sevelamer hydrochloride (Renagel), a non calcemic phosphate binder, arrests parathyroid gland hyperplasia in rats with progressive chronic renal insufficiency. *NDT* 2001; 16: 1870-8.
 29. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calciumxphosphate product and lipid profile of hemodialysis patients. *NDT* 1999; 14: 2907-14.
 30. Yang WC, Yang CS, Hou CC, Wu TH, Young EW, Hsu CH. An open-label, crossover study of a new phosphate-binding agent in hemodialysis patients: ferric citrate. *NDT* 2002; 17: 265-70.
 31. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, Hutchison A, Freemont TJ, Sulkova S, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: Suppl 85: S73-8.
 32. Guerin AP, London GM, Marchais SJ,

- Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end stage renal disease. *NDT* 2000; 342: 1478-83.
33. Hervas-Sánchez JG. Los calciomiméticos. *Sedyt* 2001; XXII: 1-4.
34. Goodman WG, Frazao JM, Goodkin DA, Turner SA, Liu W, Coburn JW. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000; 58: 436-45.
35. Fukuda N, Tanaka H, Tmonaga Y, et al. Decreased 1,25 dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92: 1436-43.
36. Chesney RW, Moorthy AV, Eisman JA, Jax DK, Mazess RB, Peluca HF, et al. Increased growth after long-term 1alfa-vitamin D3 in childhood renal osteodistrophy. *N Eng J Med* 1978; 298: 238-42.
37. Moe SM, Zekonis M, Harezlak J, Ambrosius WT, Gassensmith CM, Murphy CL, Russell RR, Batiuk TD. A placebo controlled trial to evaluate immunomodulatory effects of paricalcitol. *AJKD* 2001;38: 792-802.
38. Sprague SM, Lerma E, McCormick D, Abraham M, Batlle D. Suppression of parathormone hormone secretion in hemodialysis patients: comparison of paricalcitol with calcitriol. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 Supl 5: S51-6.
39. Llach F, Yudd M. Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 Supl 5: S45-50.
40. Kaye M, Rosenthal L, Hill RO, Tabah RJ. Long-term outcome following total parathyroidectomy in patients with end stage renal disease. *Clin Nephrol* 1993; 39: 192-7.