

Alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a la enfermedad renal crónica

Trujillo-Cuellar Hernando, Sierra-Lara Martínez J Daniel y Osorno-Solís Lucía.

Autor para correspondencia

Hernando Trujillo Cuellar. Departamento de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Domicilio: Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan C.P.14000, México D.F.

Contacto al correo electrónico: nandoaimar@gmail.com

Palabras clave: Calcio, enfermedad renal crónica, fósforo, hiperparatiroidismo secundario, vitamina D.

Keywords: Calcium, chronic kidney disease, phosphorus, secondary hyperparathyroidism, vitamin D.

REVISTA MÉDICA MD, Año 6, número 2, noviembre - enero 2015, es una publicación trimestral editada por Roberto Miranda De La Torre, Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. www.revistamedicamd.com, md.revistamedica@gmail.com. Editor responsable: Javier Soto Vargas. Reservas de Derecho al Uso Exclusivo No. 04-2013-091114361800-203. ISSN: 2007-2953. Licitud de Título y Licitud de Contenido: en Trámite. Responsable de la última actualización de este número Comité Editorial de la Revista Médica MD Sierra Grande 1562 Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, C.P. 44340. Fecha de última modificación 31 de enero de 2015.





Alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a la enfermedad renal crónica

Trujillo-Cuellar H^a, Sierra-Lara Martínez D^a, Osorno-Solís L^b

Resumen

Las alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a la enfermedad renal crónica representan un importante conjunto de anormalidades que se presentan casi universalmente en este grupo de pacientes. Se han asociado a un aumento en la morbilidad, mortalidad y deterioro de la calidad de vida en los enfermos renales crónicos. La mayor parte de los estudios que existen al respecto son observacionales y han reportado resultados contradictorios, por lo que permanece como un campo abierto a la investigación. Se realiza una revisión de la literatura, con el objetivo de presentar la información más actual y relevante sobre el tema.

Palabras clave: *Calcio, enfermedad renal crónica, fósforo, hiperparatiroidismo secundario, vitamina D.*

Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)

Abstract

The mineral and osseous metabolism alterations associated to chronic kidney disease represent an important set of abnormalities present almost universally in patients amongst this group. They have been associated to an increase in the morbidity, mortality and deterioration in the quality of life in chronic kidney patients. Most of the existing studies that are related are observational and have reported contradictory results, reason why it is still an open field of research. A revision of the literature is carried out with the objective of presenting the up-to-date and relevant information on the subject.

Key words: *Calcium, chronic kidney disease, phosphorus, secondary hyperparathyroidism, vitamin D.*

a. Departamento de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México.

b. Subdirección de Medicina Crítica, Departamento de Terapia Intensiva, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México.

Autor para correspondencia

Hernando Trujillo Cuellar.
Departamento de Medicina Interna,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición "Salvador Zubirán". Domicilio:
Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección
XVI, Tlalpan C.P.14000, México D.F.
Contacto al correo electrónico:
nandoaimar@gmail.com

Introducción

El término alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a la enfermedad renal crónica describe una amplia gama de anomalías minerales, óseas y cardiovasculares (calcificación extra esquelética) que se desarrollan como complicación de la enfermedad renal crónica (ERC), especialmente en etapas avanzadas. La hiperfosfatemia acompañada de hipocalcemia y niveles bajos de vitamina D, es una alteración prácticamente universal en los pacientes con enfermedad renal crónica etapa 5D y muy frecuente en las etapas 3 a 5. Cuando ésta no se trata, usualmente termina presentándose un hiperparatiroidismo secundario grave que clínicamente se manifiesta con fracturas dolorosas, tumores pardos u osteopenia.

La fisiopatología de los trastornos minerales óseos que se presentan en la enfermedad renal crónica es compleja y aún no se esclarece en su totalidad. Conforme la función renal se va deteriorando, se presentan cambios en los niveles circulantes de hormona paratiroides (PTH), 25-hidroxivitamina D, 1,25 hidroxivitamina D, factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23) y hormona del crecimiento.^{1,2}

En los últimos años ha aumentado el interés por la calcificación extra esquelética secundaria al desequilibrio mineral óseo ya que se ha observado una asociación con las enfermedades cardiovasculares, que son la principal causa de mortalidad en los pacientes con enfermedad renal crónica. Las anomalías óseas, del metabolismo mineral y la calcificación extra esquelética están íntimamente relacionadas y en conjunto contribuyen de forma muy importante a la morbilidad y mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica.¹

La base del tratamiento de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo es la restricción de fósforo en la dieta. En la mayoría de los casos no se logra un adecuado control de la hiperfosfatemia, por lo que hasta el 90% de los pacientes requieren quelantes orales del fósforo para su manejo.² Actualmente existen metas de tratamiento establecidas en guías internacionales que tienen como objetivo un mejor control en los niveles de calcio, fósforo y PTH con la intención de mejorar la calidad de vida y la sobrevida de los pacientes con enfermedad renal crónica.^{1,3} A pesar de esto, hasta la fecha ningún estudio aleatorizado ha demostrado que la reducción en los niveles de fosfato sérico tenga un impacto sobre la mortalidad y en estudios observacionales la evidencia es contradictoria.

Fisiopatología de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo

El fósforo inorgánico cumple múltiples funciones biológicas entre las que se encuentran transducción de señales intracelulares, producción y función de membranas celulares e intercambio de energía. Aproximadamente 80% del fósforo corporal total se encuentra en huesos y dientes; el resto se encuentra en el espacio intracelular y en el suero, donde se encuentra en forma de aniones conocidos como fosfato.²

La dieta occidental habitual incluye entre 1000 y 1700 mg de fosfato, de los cuales se absorben aproximadamente 800

mg. El riñón es el principal responsable de la excreción de fosfato en el organismo.^{4,5} En los pacientes con enfermedad renal crónica, el riñón pierde paulatinamente la capacidad para mantener el balance de fosfato. La hiperfosfatemia suele volverse significativa cuando la tasa de filtración glomerular se encuentra por debajo de 30 mL/min/1.73 m². Esto se debe a una reducción compensatoria en la reabsorción tubular mediada por niveles elevados de hormona paratiroides, factor de crecimiento fibroblástico-23 y el fosfato *per se*.² Inicialmente se propuso que la disminución de la tasa de filtración glomerular llevaba retención de fosfato, lo que producía menor producción de 1,25 hidroxivitamina D y a su vez un efecto directo sobre las glándulas paratiroides con consecuente aumento en la secreción de hormona paratiroides. Recientemente se ha descrito la participación de la hormona FGF-23 en la fisiopatología de las alteraciones minerales y óseas. Esta hormona sintetizada por osteocitos y osteoblastos actúa a nivel renal causando fosfaturia. Sin embargo otra de sus acciones importantes es disminuir la producción de 1,25 hidroxivitamina D al suprimir directamente a la 1-alfa-hidroxilasa. Es por esto que la acción compensatoria de la hormona FGF-23 en el contexto de hiperfosfatemia causa disminución en los niveles de 1,25 hidroxivitamina D y consecuente hiperparatiroidismo.^{1,5}

No se conocen los niveles óptimos de fosfato sérico en los pacientes con enfermedad renal crónica. Existe evidencia contradictoria en cuanto a los niveles de fosfato sérico como marcador independiente de mortalidad en los pacientes que no están en diálisis.⁶⁻⁹ Por otro lado, se ha observado en los pacientes con enfermedad renal crónica etapa 5D que los niveles de fosfato sérico mayores a 6.5 mg/dL aumentan en un 27% el riesgo de muerte, mientras que los niveles menores a 2 mg/dL también aumentan la mortalidad, probablemente representando un marcador de desnutrición.^{1,10} Existen otros estudios observacionales que han reportado aumento de la mortalidad incluso con niveles mayores de 5 mg/dL.¹¹⁻¹⁴ Los niveles mayores de 11 mg/dL se han asociado con un aumento en las tasas de mortalidad de hasta 2.5 veces.²

Podemos concluir que aunque el beneficio clínico (número de hospitalizaciones, fracturas óseas, eventos cardiovasculares y mortalidad) del tratamiento para disminuir los niveles séricos de fosfato ha sido poco estudiado de forma controlada y aleatorizada, existe una gran cantidad de estudios epidemiológicos que han demostrado asociación entre la hiperfosfatemia y el aumento en la mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica, sin que se haya demostrado un vínculo causal.

Diagnóstico

Diagnóstico de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo

Las alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociados a la enfermedad renal crónica (ERC); son una serie de trastornos generalizados que se manifiestan como una o la combinación de los siguientes: trastornos del metabolismo del calcio, fósforo, PTH o vitamina D; trastornos del remodelado, de la mineralización y volumen óseo y/o calcificaciones vasculares o calcificaciones de tejido blando.^{1,3}

Previamente de manera colectiva a este grupo de alteraciones se les conocía como “osteodistrofia renal” sin embargo, actualmente se prefiere reservar dicho término estrictamente para definir las alteraciones óseas asociadas a la ERC observadas mediante estudio de histopatología.¹ Por lo tanto, la osteodistrofia renal se define como una alteración en la morfología ósea en pacientes con ERC y se interpreta como la afección en esqueleto de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociado a la ERC.¹ El diagnóstico se divide con base a los hallazgos identificados en tres rubros: las alteraciones bioquímicas y hormonales, alteraciones óseas y calcificaciones vasculares.

Diagnóstico de las alteraciones bioquímicas y hormonales

Es el primer paso para la identificación y diagnóstico de las alteraciones del metabolismo mineral asociados a ERC. En el año 2009, el grupo de trabajo de KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) emitió las recomendaciones para la identificación de estas alteraciones, enfocadas primordialmente a la detección de trastornos del calcio sérico, fósforo, fosfatasa alcalina (FAL), concentración sérica de hormona paratiroides (molécula intacta) (iPTH), niveles séricos de 25-(OH)-colecalciferol y 1,25-(OH)₂-colecalciferol o calcitriol.^{1,15}

Se deberán realizar mediciones seriadas de calcio, fósforo y FAL desde estadios tempranos de la ERC, generalmente desde el estadio 3 (CKD-3). Para establecer el diagnóstico de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociado a ERC, es necesaria la presencia de una o más alteraciones de mediante estudios de laboratorio.¹

Es importante mencionar que la frecuencia de la medición de esta evaluación se realizará de acuerdo a la presencia y a la magnitud de las alteraciones de estos.^{1,15} Los intervalos recomendados se muestran en la tabla 1.

En relación a la medición de vitamina D en el contexto de ERC, si bien es objeto de debate, es indispensable distinguir entre los componentes activos (calcitriol) e inactivos (vitamina D₂ y D₃, calcidiol), ya que el calcitriol es un importante modulador en la absorción de calcio y fósforo a nivel intestinal, reabsorción renal de calcio y la movilización de calcio en el hueso, además se encarga de regular proliferación y diferenciación de ciertas estirpes celulares,

regular la respuesta inmunológica y producción de renina e insulina;¹⁵ todo esto genera importancia con base a los efectos cardiovasculares que las alteraciones del metabolismo óseo y mineral de la ERC generan. Actualmente los mecanismos que controlan el metabolismo renal del calcitriol en ERC son complejos y no son entendidos en su totalidad.

Por lo tanto, se sugiere realizar la medición de calcidiol (25-OH-D) de manera basal y de acuerdo a las intervenciones realizadas ya que de identificarse deficiencia de esta, se deberá corregir de acuerdo a las guías terapéuticas actuales.^{1,15,16}

Será importante mencionar que no existe consenso actual en el cual se establezca cuáles son los niveles adecuados de vitamina D, por regla general, se define como deficiencia un nivel de calcidiol <10 ng/mL.^{1,17,18}

En la actualidad no existe evidencia en la cual se haya demostrado que la corrección de la deficiencia de la vitamina D tenga efecto directo sobre la mortalidad o presente reducción de esta.¹

En los pacientes que presenta ERC estadio 3 y 4 la deficiencia de vitamina D puede ser una causa de incremento en los niveles de PTH, por lo tanto con base a esto se justifica la medición y terapia de suplementación de esta, aunque no exista evidencia en estudios clínicos realizados al azar.¹

De manera tradicional se consideró a la medición del producto calcio-fósforo como una medida directa del riesgo de depósito de cristales de hidroxiapatita a nivel renal y extrarrenal.^{15,19} Sin embargo, las mediciones de fósforo aunque son válidas y fácilmente reproducibles, son susceptibles a un gran número de variaciones; por lo tanto, la recomendación actual establece que se deberán tomar decisiones terapéuticas en base a las cifras de manera individual de calcio y fósforo y no en base al producto calcio-fósforo.^{19,20}

Diagnóstico de las alteraciones óseas

Las alteraciones óseas del trastorno del metabolismo mineral y óseo asociado a la ERC se pueden presentar como fracturas, dolor óseo, alteraciones en el crecimiento y/o deformidades (niños).^{1,2} Estas anormalidades producen alteraciones en la calidad del hueso aún con adecuado contenido mineral óseo; por lo tanto el método de elección para establecer el diagnóstico de las alteraciones óseas asociadas a ERC es el análisis histopatológico mediante

Tabla 1. Intervalos para la medición de alteraciones metabólicas

Estadio (ERC)	Variable	Intervalo (meses)
3	Ca y P PTH	6-12 Basal
4	Ca y P PTH	3-6 6-12
5 (Incluye 5D)	Ca y P PTH	1-3 3-6
4-5D	FAL	12 (de acuerdo a la elevación de iPTH)

ERC: Enfermedad Renal Crónica; Ca: Calcio; P: Fósforo; iPTH: Paratohormona molécula intacta; 5D: Diálisis; FAL: Fosfatasa alcalina.

Tabla 2. Clasificación de la osteodistrofia renal

Grado	Remodelado	Mineralización
Leve	Aumentado	Normal
Osteítis fibrosa	Muy aumentado	Normal
Osteomalacia	Reducido	Anormal
Adinámica	Muy reducido	Acelular
Mixta	Muy aumentado	Anormal

biopsia ósea.^{1,21}

La biopsia ósea se debe considerar en aquellos pacientes en quienes los signos y síntomas y las alteraciones bioquímicas no tienen una etiología evidente, además se debe considerar realizar biopsia ósea previo al inicio de la terapia con bifosfonatos, ya que la biopsia ósea es la prueba con mayor rendimiento para el diagnóstico de enfermedad adinámica ósea; esto toma importancia actualmente ya que la presencia de enfermedad adinámica ósea es una contraindicación absoluta para la terapia con bifosfonatos.¹

La biopsia ósea se realiza con el fin de identificar los mecanismos fisiopatológicos y la evolución de la enfermedad metabólica ósea; correlacionar los hallazgos histopatológicos con los datos clínicos, así como para determinar la efectividad de la terapéutica empleada.

Las recomendaciones emitidas por KDIGO sugieren que las biopsias óseas deben ser evaluadas con el fin de identificar el grado de remodelado óseo (T), mineralización (M) y volumen (V), (TMV); esto con el fin de lograr una adecuada clasificación de la osteodistrofia renal con base a los hallazgos por histopatología.¹

El término de remodelado se emplea para denotar la tasa de formación de hueso. El grado de mineralización es la medida de maduración del osteoide. Por último, el término volumen hace referencia al resultado de la tasa de formación de hueso y resorción de este, lo cual traduce una medida directa de la fragilidad del hueso. La clasificación de la osteodistrofia renal en base a estos hallazgos se muestran en la tabla 2.

La osteítis fibrosa es la principal consecuencia del hiperparatiroidismo secundario y se caracteriza por la destrucción progresiva de las trabéculas óseas debido a la estimulación de los osteoclastos a través de la paratohormona; es decir, la formación de nuevas trabéculas va a un número inferior en relación a la destrucción y esto conduce a la pérdida de la continuidad de la estructura ósea; con afección de manera directa sobre la médula ósea.²¹

Se han realizado estudios con el fin de evaluar la relación entre los hallazgos histopatológicos y los síntomas, los cuales no han logrado alguna relación directa entre estos; de igual manera no se ha demostrado relación directa entre el tipo de osteodistrofia renal con el riesgo de fracturas, únicamente existen series de pacientes en los cuales se demostró tendencia de la osteomalacia para presentar mayor riesgo de fracturas. Se ha identificado que el grado de calcificación aórtica es

mayor con enfermedad adinámica ósea en comparación con el resto de los tipos de osteodistrofia renal.^{1,23}

Se ha documentado mediante estudio de histopatología la prevalencia de los distintos tipos de osteodistrofia renal, de tal forma, se ha observado que en pacientes con ERC 3-5 el 32% de los pacientes presentan osteítis fibrosa, en pacientes con diálisis peritoneal el 50% de los pacientes presentan enfermedad adinámica ósea y aquellos pacientes en hemodiálisis el 34% presentan osteítis fibrosa y cerca del 32% presentan osteodistrofia mixta.^{1,24,25}

De manera global cuando se realiza medición de la densidad mineral ósea, es un factor que predice el riesgo de fracturas, sin embargo tiene ciertas limitaciones, además de que no es el único factor asociado al riesgo de fracturas; no así cuando se emplea en pacientes con ERC, ya que la medición de la densidad ósea en pacientes con ERC 4-5 no predice el riesgo de fracturas; esto acompañado de que ninguna intervención terapéutica ha demostrado alguna reducción en el riesgo de fracturas en pacientes con ERC 3-5 que tienen densidad ósea disminuida acompañados de alteraciones bioquímicas compatibles con trastornos del metabolismo mineral y óseo asociado a ERC.²⁵⁻²⁷

Si se requiere realizar medición de la densidad ósea en pacientes con ERC 3-5d, el método de elección para la medición de la densidad ósea es mediante energía dual por absorción (DXA) en el tercio distal del radio. Sin embargo, se requieren de técnicas de imagenología de alta resolución no invasivas con el fin de mejorar la predicción del riesgo de fracturas en paciente con ERC.^{1,25}

Con base a lo previo, se sugiere que no se debe realizar de manera rutinaria la medición de la densidad mineral ósea en pacientes con ERC ya que no predice la aparición ni el tipo de osteodistrofia renal.¹

Biomarcadores de afección ósea

Existen una variedad de pruebas útiles para evaluar a los pacientes con osteodistrofia renal de manera inicial. Las herramientas más útiles son la medición de concentración de iPTH y fosfatasa alcalina (específica o no). Se recomienda la medición de ambos, ya que en pacientes con ERC puede identificar remodelado óseo subyacente. Sin embargo estos son incapaces de predecir el tipo de osteodistrofia renal.^{1,28,29}

En pacientes con adecuada función renal el biomarcador de elección para evaluar el grado de resorción ósea es el

telopéptido de la colágena tipo 1, sin embargo este no es útil en pacientes con ERC ya que presenta depuración a nivel renal, dando de esta manera mediciones erráticas;^{1,29,30} por lo tanto no se recomienda realizar la medición de marcadores de remodelado óseo (procolágeno tipo 1) ni marcadores de degradación (telopéptido de la colágena tipo 1) en pacientes con ERC 3-5D.¹

Estudios de imagen para evaluar afección ósea

La evaluación radiográfica del hueso puede proporcionar información complementaria, sin embargo, con base a diferentes estudios este ha demostrado ser inferior a la medición de iPTH para establecer el tipo de enfermedad ósea, como resultado en pacientes con ERC 3-5d los estudios radiográficos óseos de rutina complementarios no han demostrado tener utilidad.^{1,21}

Diagnóstico de calcificaciones vasculares

En la población general las calcificaciones de las placas ateroescleróticas se asocian a eventos cardiovasculares como infarto agudo al miocardio, angina y eventos vasculares cerebrales.³¹ La calcificación de la capa media arterial confiere rigidez arterial, la cual se traduce clínicamente como incremento en la presión de pulso, contribuyendo a las complicaciones de la hipertensión arterial como hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca. Reportes recientes indican calcificaciones cardiovasculares en etapas cada vez más tempranas de la ERC.^{1,31,32}

Existen dos patrones de calcificaciones vasculares predominantemente; calcificación predominante de la íntima (ateroesclerosis) y calcificación predominante de la capa media (arteriosclerosis); la utilidad en la diferenciación entre este tipo de calcificaciones aún se encuentra en debate.³³

El término de calcificaciones vasculares comprende aquellas calcificaciones extraóseas incluyendo calcificaciones arteriales, valvulares y miocárdicas. La presencia de calcificaciones cardiovasculares es considerada factor asociado y predice eventos cardiovasculares de mal pronóstico de manera independiente. El grado de afección de esta entidad ocurre en relación inversamente proporcional a la función renal.^{1,34,35}

Algunos de los factores de riesgo para calcificaciones vasculares son: edad, hiperfosfatemia, ingesta de calcio, terapia con vitamina D, diabetes mellitus, dislipidemia y el uso concomitante de antagonistas de vitamina K.³⁵

Las calcificaciones en su mayoría son identificadas de manera incidental cuando se realizan estudios de imagen por alguna otra indicación.¹

La recomendación actual para identificar estas complicaciones está orientada para pacientes con hiperfosfatemia y aquellos pacientes que son candidatos a trasplante renal.¹

Existen múltiples herramientas no invasivas para la identificación y cuantificación de las calcificaciones vasculares. La técnica más sencilla es con radiografía simple. La recomendación actual sugiere realizar radiografía de abdomen lateral con el fin de identificar la presencia o no de calcificaciones vasculares esto acompañado o no de ecocardiograma con el fin de identificar calcificaciones

valvulares.³⁶

El método de elección para la identificación de las calcificaciones vasculares son los estudios basados en tomografía computada; la cual tiene como desventaja el alto costo desde el punto de vista económico y la accesibilidad a este tipo de estudio, sin embargo de manera alternativa se pueden realizar la radiografía lateral de abdomen y el ecocardiograma en sustitución.^{1,37}

En la actualidad se requieren de estudios que determinen la utilidad del escrutinio de este tipo de complicaciones y su impacto en el pronóstico de los pacientes y en el manejo de esta complicación propia de la ERC.

Tratamiento

El manejo del hiperparatiroidismo secundario incluye el control de la hiperfosfatemia, corrección de la hipocalcemia, administración de esteroles de vitamina D, terapia calcimimética y en algunos casos paratiroidectomía.³⁸

Para el tratamiento de la hiperfosfatemia, las principales medidas incluyen la restricción de fósforo en la dieta, el uso de quelantes de fósforo, diálisis eficiente para remover fosfato y el control del hiperparatiroidismo grave para evitar mayor movilización de fósforo desde el hueso.^{38,39} Las metas de tratamiento más aceptadas fueron publicadas en el 2009 por KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*). Se recomienda mantener niveles séricos de calcio y fósforo dentro del rango normal, además de niveles de PTH entre dos y nueve veces el valor del límite superior normal.¹

Quelantes cárlicos de fósforo

Los quelantes cárlicos de fósforo, ya sean carbonato de calcio o acetato de calcio han demostrado tener una capacidad similar para unirse al fósforo por cada gramo de calcio administrado y por lo tanto se consideran igual de efectivos para reducir los niveles de fosfato.^{3,40} Por otro lado, no se ha observado diferencia en cuanto al riesgo de hipercalcemia entre estos dos tipos de quelantes.⁴¹ Siguen siendo los más utilizados en la práctica contemporánea a nivel mundial. Además de la hipercalcemia, los principales efectos adversos son gastrointestinales.² Existe controversia en cuanto al uso de quelantes orales de fósforo cárlicos y no cárlicos, ya que se ha observado un aumento de la calcificación vascular con el uso de los primeros. No existe evidencia sólida al respecto, sin embargo no se recomienda utilizar quelantes cárlicos en pacientes ancianos, diabéticos, con enfermedad ósea adinámica o aquellos con evidencia bioquímica de inflamación grave o con calcificación vascular ya conocida.³⁹ No existen estudios controlados que hayan evaluado el impacto de los quelantes cárlicos en cuanto a mortalidad, desenlaces cardiovasculares o número de hospitalizaciones.¹

Quelantes no cárlicos de fósforo

Entre los quelantes no cárlicos se encuentran el sevelámero y el carbonato de lantano. El sevelámero es una resina de intercambio iónico que se encuentra en dos presentaciones, clorhidrato de sevelámero y carbonato de sevelámero. No se ha encontrado diferencia en la mortalidad de los pacientes en

diálisis tratados con sevelámero cuando se ha comparado con quelantes cálcicos, aunque en análisis secundarios del estudio más grande al respecto se observó una tendencia hacia la reducción de la mortalidad de pacientes mayores de 65 años y menor número de hospitalizaciones con el uso de sevelámero.⁴² Existen por lo menos tres metaanálisis al respecto donde no se ha observado ninguna diferencia en mortalidad al comparar sevelámero con quelantes cálcicos, por lo que la evidencia no es concluyente.^{41,43,44} En cuanto al control del fosfato sérico, se han encontrado resultados contradictorios cuando se ha comparado al sevelámero con los quelantes cálcicos; en general se consideran igual de eficaces.^{41,42} En la mayoría de los estudios se han observado menores niveles de calcio sérico y mayores niveles de PTH con el uso de quelantes no cálcicos.¹ Las principales desventajas del sevelámero son su alto costo y su mayor índice de efectos adversos gastrointestinales.²

El carbonato de lantano es un agente quelante no cálcico y sin aluminio. No se han observado diferencias significativas en cuanto al control del fosfato sérico con lantano al comprarse con quelantes cálcicos, sin embargo se ha reportado una menor proporción de episodios de hipercalcemia (4.3% vs 8.4%) con lantano.⁴⁵ Al igual que el sevelámero, las principales desventajas del lantano son su alto costo y su perfil de efectos adversos; además, se ha observado una potencial acumulación de lantano en el hueso y otros tejidos.² Ningún estudio controlado de calidad ha comparado los desenlaces clínicos (mortalidad, eventos cardiovasculares, número de hospitalizaciones) de los pacientes tratados con lantano en relación a los que son tratados con quelantes cálcicos.

Quelantes de fósforo que contienen magnesio

Los niveles de magnesio sérico son mayores en los pacientes con enfermedad renal crónica 5D que en las personas con riñones sanos. Se han reportado casos de paro respiratorio secundario a hipermagnesemia en pacientes en diálisis por exceso de aporte oral de magnesio. Es por esto que los quelantes que contienen magnesio no se consideran como primera línea de tratamiento en el manejo de la hiperfosfatemia en este grupo de pacientes.² Existen estudios clínicos con poca población donde no se ha observado diferencia en los niveles de fosfato sérico de los pacientes tratados con quelantes cálcicos y aquellos tratados con quelantes que contienen magnesio.^{46,47} Las ventajas de este tipo de quelantes son muy similares a las que ofrecen los quelantes no cálcicos sin magnesio, incluyendo menor proporción de episodios de hipercalcemia.² Hasta la fecha ningún estudio clínico ha evaluado los desenlaces clínicos de los pacientes tratados con quelantes que contienen magnesio en comparación con quelantes cálcicos.

Desarrollo de nuevos quelantes no cálcicos

Debido a la importancia de las alteraciones minerales y óseas en los pacientes con enfermedad renal crónica, especialmente en los pacientes etapa 5D, aún existen varias líneas de investigación sobre nuevos quelantes libres de calcio. Entre otros se encuentran el hidroxicarbonato de hierro y magnesio (fermagate), MCI-196 (colestilan), niacina,

nicotinamida, SBR-759 y chitosan.^{2,38}

Esteroles y análogos sintéticos de vitamina D

Los esteroles naturales de vitamina D incluyen al ergocalciferol, colecalciferol, 25-hidroxivitamina D y calcitriol. Entre los análogos sintéticos de vitamina D2 encontramos al paricalcitol y doxercalciferol, mientras que los análogos sintéticos de vitamina D3 incluyen al alfacalcidol, falecalcitriol y 22-oxacalcitriol.¹

En estudios observacionales se ha encontrado que los pacientes con enfermedad renal crónica tienen niveles más bajos de 25-hidroxivitamina D que la población general. Además se ha observado un aumento en la mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica y niveles bajos de vitamina D.^{15,48,49}

Los esteroles de vitamina D han generado un particular interés ya que se ha observado una aparente disminución en la mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica que tienen niveles normales de 25-hidroxivitamina D. No se ha demostrado como tal una relación causa-efecto ni se ha dilucidado el mecanismo por lo que esto sucede.³⁸ No existe evidencia en estudios controlados y aleatorizados de que el tratamiento con esteroles de vitamina D mejore la supervivencia de los pacientes con ERC, incluyendo aquellos en diálisis. A pesar de esto, se recomienda normalizar los niveles de 25-hidroxivitamina D en todos los pacientes con ERC etapas 3-5D.¹

El uso de esteroles de la vitamina D ha demostrado mejorar los niveles de PTH, calcio, fósforo y 25-hidroxivitamina D cuando se ha comparado contra placebo;¹ además, se ha observado que los pacientes tratados con colecalciferol requieren menores dosis de paricalcitol, sevelámero y darbepoetina.^{15,50} El uso de calcitriol y análogos sintéticos de vitamina D ha demostrado mejoría de la osteitis fibrosa, la mineralización y el recambio óseo, a expensas de aumento en el riesgo de enfermedad adinámica ósea.⁴⁵⁻⁴⁷ Finalmente, se ha observado que los pacientes diabéticos tratados con colecalciferol además de un bloqueador del eje renina-angiotensina-aldosterona han tenido una disminución adicional de la albuminuria.⁵¹

Calcimiméticos

Múltiples estudios clínicos han demostrado que el tratamiento complementario de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo con clorhidrato de cinacalcet mejora los niveles de calcio, fósforo y PTH. Este agente actúa inhibiendo directamente la secreción de PTH al bloquear el receptor sensible a calcio en las glándulas paratiroides.³⁸

En estudios observacionales se ha encontrado que cuando se agrega clorhidrato de cinalacet al tratamiento estándar de los pacientes en diálisis existe una disminución en la mortalidad general de estos pacientes, así como en la mortalidad secundaria a eventos cardiovasculares.⁵² Por otro lado, en un estudio prospectivo controlado aleatorizado, no se encontró diferencia significativa en la calcificación vascular de los pacientes en diálisis tratados con clorhidrato de cinacalcet más dosis bajas de esteroles de vitamina D versus los pacientes que solo recibieron esteroles de vitamina D; excepto en la calcificación de la válvula aórtica.⁵³ El estudio

Tabla 3. Quelantes orales de fósforo y sus principales características

Medicamentos	Dosis	Ventajas	Desventajas	Efectos en la mortalidad
Quelantes cárnicos de fósforo				
Carbonato de calcio	500-1250 mg/d (3-6 tabletas)	Efectivo, poco costoso	Puede contribuir a hipercalcemia, promover calcificación vascular o ambos	Se desconocen
Acetato de calcio	667 mg/d (6-12 tabletas)	Efectivo, poco costoso	Puede contribuir a hipercalcemia, promover calcificación vascular o ambos	Se desconocen
Quelantes de fósforo que contienen magnesio				
Hidróxido de magnesio	311 mg/d (1-6 tabletas)	Efectivo, poco costoso	Depresión respiratoria potencial, diarrea	Se desconocen
Carbonato de magnesio	63 mg/d (2-6 tabletas)	Efectivo, poco costoso	Depresión respiratoria potencial, diarrea	Se desconocen
Quelantes no cárnicos de fósforo				
Clorhidrato de sevelámero	800 mg/d (6-12 tabletas)	Efectivo, no contiene calcio, reduce c-LDL	Efectos gastrointestinales adversos, costo elevado	No existe diferencia en supervivencia cardiovascular con quelantes de calcio
Carbonato de sevelámero	800 mg/d (6-12 tabletas)	Misma sustancia activa del hidroclorido de sevelámero, menor riesgo de acidosis metabólica	Efectos gastrointestinales adversos, costo elevado	Se desconoce
Carbonato de lantano	250-1000 mg/d (3-6 tabletas masticables)	Efectivo, no contiene calcio	Acumulación potencial en hueso y otros tejidos, costo elevado	Se desconoce
Calcimiméticos				
Clorhidrato de cinacalce	30-180 mg/d	Efectivo, no contiene calcio	Costo elevado y alteraciones gastrointestinales e hipocalcemia	Falta información

clínico controlado con más población hasta la fecha en el que se evaluó el impacto del tratamiento complementario con clorhidrato de cinacalce en los pacientes en diálisis, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a los desenlaces clínicos (mortalidad y eventos cardiovasculares mayores) al compararse con los pacientes que recibían tratamiento estándar.⁵⁴ Las principales desventajas del clorhidrato de cinacalce son su alto costo y su mayor tasa de efectos adversos, sobre todo hipocalcemia y alteraciones gastrointestinales.^{38,54}

Diálisis eficiente

La concentración óptima de calcio en el baño de diálisis debe individualizarse en cada paciente con la intención de mejorar tanto la tolerancia hemodinámica como el balance total de calcio. Idealmente se debe tratar de disminuir el flujo de calcio durante la hemodiálisis en los pacientes con enfermedad ósea adinámica y calcificación extravascular; y

lograr un balance positivo de calcio en los pacientes con hipocalcemia.¹ Hasta la fecha no existe ningún estudio prospectivo que haya determinado la concentración ideal de calcio que permita llegar a estas metas. Esto se debe a que el flujo de calcio durante la diálisis no es uniforme en todos los pacientes.⁵⁵ La cantidad total de calcio removido también depende de los niveles séricos de calcio ionizado, intervalo intradialítico y tasa de ultrafiltración.⁵⁶ La recomendación más aceptada es utilizar una concentración de calcio en el baño de diálisis de 2.5 mEq/L (1.25 mmol/L), ya que permite un balance casi neutro de calcio para la mayoría de los pacientes.¹ En el caso de los pacientes en diálisis peritoneal, se recomiendan evitar concentraciones mayores a 3.5 mEq/L (1.75 mmol/L), ya que se encuentran expuestos por períodos más prolongados al líquido de diálisis. Se recomiendan concentraciones entre 2.5 y 3 mEq/L (1.25 mmol/L y 1.50 mmol/L).¹

En cuanto al control de la hiperfosfatemia, existen estudios controlados que han demostrado que la hemodiálisis

nocturna prolongada (seis veces por semana) tiene mayor impacto en los niveles de calcio, fósforo y PTH en comparación con la hemodiálisis estándar (tres veces por semana, cuatro horas por sesión), además de disminuir los requerimientos de quelantes orales.⁵⁷ Se recomienda aumentar la remoción de fosfato sérico en la diálisis de aquellos pacientes que no toleren quelantes orales de fósforo o que no acepten tomar altas dosis de estos.¹

Paratiroidectomía

Se recomienda el tratamiento quirúrgico para el control del hiperparatiroidismo grave en los pacientes con enfermedad renal crónica que no respondan a tratamiento farmacológico óptimo, en aquellos que el tratamiento con análogos de vitamina D o calcitriol eleven desproporcionadamente los niveles de calcio y fósforo o en los pacientes que no toleren el tratamiento farmacológico por efectos adversos.¹ Mientras más elevados se encuentren los niveles de PTH, menor probabilidad de que haya respuesta al tratamiento farmacológico.^{58,59} Ninguna técnica quirúrgica (paratiroidectomía total, inferior o subtotal) ha demostrado ser mejor que las otras.^{1,60} No existen estudios clínicos prospectivos que hayan comparado el impacto de la paratiroidectomía contra el tratamiento médico en cuanto a la mortalidad, eventos cardiovasculares, hospitalizaciones, fracturas o calidad de vida. En los estudios observacionales que existen, la mayoría de los pacientes tratados quirúrgicamente han demostrado una mejoría sostenida de los parámetros bioquímicos; sin embargo existen altas tasas de recurrencia e hipoparatiroidismo.^{60,61} Los estudios observacionales que han reportado menor mortalidad en los pacientes tratados con paratiroidectomía son retrospectivos y están sujetos a muchos sesgos.⁶²⁻⁶⁴

Tratamiento de las alteraciones óseas con bifosfonatos y otros fármacos

Debido a la poca evidencia que existe sobre los bifosfonatos y otros fármacos para el tratamiento de la osteoporosis en los pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3-5D que se presentan con densitometrías anormales, su uso no está recomendado.^{1,65,66} Los pacientes con ERC estadios 1-3 con diagnóstico de osteoporosis o alto riesgo de fractura sin evidencia de alteraciones del metabolismo mineral y óseo

pueden ser tratados como la población general.⁶⁷⁻⁶⁹ En cuanto a los pacientes con ERC avanzada (estadios 4-5D), se recomienda realizar una biopsia de hueso antes de iniciar tratamiento con este tipo de agentes. En la tabla 3, se resumen las modalidades terapéuticas para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario.

Conclusiones

Las alteraciones del metabolismo mineral y óseo son complicaciones frecuentes en los pacientes con enfermedad renal crónica y se han asociado a un aumento en la morbilidad y disminución de la calidad de vida en múltiples estudios clínicos. Las anomalías sistémicas que se presentan pueden manifestarse como alteraciones en los niveles séricos del calcio, fósforo, PTH o vitamina D, alteraciones en el recambio óseo y la mineralización, o como calcificaciones extravasculares. Todas ellas pueden estar presentes al mismo tiempo o pueden manifestarse individualmente.

Los mecanismos fisiopatológicos que condicionan estas alteraciones siguen siendo un rompecabezas incompleto. A pesar de conocer algunas piezas, no se ha logrado impactar positivamente en los desenlaces clínicos (mortalidad, eventos cardiovasculares, aumento del riesgo de fracturas) de los pacientes con ERC. La relación entre los marcadores bioquímicos de la función ósea y la calcificación vascular es un fenómeno fascinante pero complejo de interpretar, con muchas asociaciones causales aún por dilucidar completamente. La mayoría de los estudios clínicos controlados que existen al respecto se han basado en una particular estrategia terapéutica, sin tratar en su conjunto las alteraciones del metabolismo óseo y mineral; ninguno de ellos ha demostrado resultados exitosos. Los estudios que se realicen en el futuro deben tomar en cuenta todos los parámetros afectados y realizar múltiples intervenciones si se pretende impactar realmente en la morbilidad de estos pacientes.

Existen algunos expertos que no consideran a las alteraciones del metabolismo óseo y mineral propiamente como un síndrome, ya que no se ha demostrado el valor predictivo de sus componentes individuales y permanece sin probarse que en su conjunto sean un factor de riesgo modificable.⁷⁰

Referencias bibliográficas

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76 (Suppl 113):S1-S130.
- Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral Phosphate Binders in Patients with Kidney Failure. *N Engl J Med* 2010;362:1312-24.
- K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42 (Suppl 3):S1-S201.
- Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;74:148-57.
- Sherman RA. Dietary phosphate restriction and protein intake in dialysis patients: a misdirected focus. *Semin Dial* 2007;20:16-8.
- Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:520-528.
- Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med* 2007;167:879-885.
- Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M et al. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005;112:2627-2633.
- Menon V, Greene T, Pereira AA et al. Relationship of phosphorus and calcium-phosphorus product with mortality in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;46:455-463.
- Tentori F, Blayney MJ, Albert JM et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52:519-530.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-2218.
- Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW et al. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:925-932.
- Young EW, Albert JM, Satayathum S et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005;67:1179-1187.
- Kimata N, Albert JM, Akiba T et al. Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: the Japan dialysis outcomes and practice patterns

- study. *Hemodial Int* 2007;11:340–348.
- 15.Evenepoel P, Rodriguez M Ketteler M. Laboratory Abnormalities in CKD-MBD: Markers, Predictors, or Mediators of Disease? *Semin Nephrol* 2014; 34:151–163
- 16.Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31–38.
- 17.Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005; 135: 317–322.
- 18.Hollis BW. Assessment of vitamin D status and definition of a normal circulating range of 25-hydroxyvitamin D. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15: 489–494.
- 19.Ketteler M, Brandenburg V, Jähnen-Dechent W et al. Do not be misguided by guidelines: the calcium x phosphate product can be a Trojan horse. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 673–677.
- 20.O'Neill WC. The fallacy of the calcium-phosphorus product. *Kidney Int* 2007; 72: 792–796.
- 21.Dolores Prados-Garrido M, Bover J, Gonzalez Alvarez M, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo de la enfermedad renal crónica (CKD-MBD). *Dial Traspl* 2011;32(3):108–118.
- 22.Bakkaloglu SA, Wesseling-Perry K, Pereira RC, et al. Value of the new bone classification system in pediatric renal osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:1860.
- 23.Araujo SM, Ambrosoni P, Lobao RR et al. The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview. *Kidney Int* 2003; 63(Suppl 85): S54–S56
- 24.Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385–397.
- 25.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: 674–681.
- 26.Coen G, Ballanti P, Bonucci E et al. Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron* 2002; 91: 103–111.
- 27.Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF et al. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1993; 44: 1071–1077
- 28.Urena P, De Vernejoul MC. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int* 1999; 55: 2141–2156.
- 29.Ivaska KK, Gerdhem P, Akesson K et al. Effect of fracture on bone turnover markers: a longitudinal study comparing marker levels before and after injury in 113 elderly women. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1155–1164
- 30.Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1526–1536.
- 31.Ketteler M, Schlieper G, Floege J. Calcification and cardiovascular health: new insights into an old phenomenon. *Hypertension* 2006; 47: 1027–1034.
- 32.Oei HH, Vliegenthart R, Deckers JW et al. The association of Rose questionnaire angina pectoris and coronary calcification in a general population: the Rotterdam Coronary Calcification Study. *Ann Epidemiol* 2004; 14: 431–436
- 33.Sigrist M, Bungay P, Taal MW et al. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 707–714.
- 34.Tatler GL, Baillod RA, Varghese Z et al. Evolution of bone disease over 10 years in 135 patients with terminal renal failure. *BMJ* 1973; 4: 315–319.
- 35.Massy ZA, Drüeke TB. Vascular calcification. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22:405.
- 36.Bellasi A, Ferramosca E, Muntnar P et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 438–441.
- 37.Vliegenthart R, Oudkerk M, Song B et al. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Eur Heart J* 2002; 23: 1596–1603. 25.
- 38.Goldfarb S, Martin KJ. Disorders of Divalent Ions, Renal Bone Disease, and Nephrolithiasis. *NephSAP* 2012;11(4):231-302.
- 39.Cozzolino M, Mazzaferro S, Brandenburg V: The treatment of hyperphosphatemia in CKD: Calcium-based or calcium-free phosphate binders? *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:402–407.
- 40.Janssen MJ, van der Kuy A, ter Wee PM, van Boven WP. Aluminum hydroxide, calcium carbonate and calcium acetate in chronic intermittent hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1996;45:111-9.
- 41.Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009;54:619-37.
- 42.Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1130-7.
- 43.Tonelli M, Wiebe N, Culleton B et al. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2856-66.
- 44.Jamal SA, Fitchett D, Lok CE, Mendelsohn DC, Tsuyuki RT. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3168-74.
- 45.Finn WF. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2006;65:191-202.
- 46.Tzanakis IP, Papadaki AN, Wei M et al. Magnesium carbonate for phosphate control in patients on hemodialysis: a randomized controlled trial. *Int Urol Nephrol* 2008;40:193-201.
- 47.Delmez JA, Kelber J, Norwood KY, Giles KS, Slatopolsky E. Magnesium carbonate as a phosphorus binder: a prospective, controlled, crossover study. *Kidney Int* 1996;49:163-7.
- 48.Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Jolly SE, Jain A, Schreiber MJ Jr et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis* 2011;58:536–543.
- 49.Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: A meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 2011;58: 374–382.
- 50.Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, Borges M, Aires I, Amaral T et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: Effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5: 905–911.
- 51.Kim MJ, Frankel AH, Donaldson M, Darch SJ, Pusey CD, Hill PD et al. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF-b1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin- aldosterone system inhibition. *Kidney Int* 2011;80:851–860.
- 52.Shireman TI, Almehmri A, Wetmore JB, Lu J, Pregenzer M, Quarles LD. Economic analysis of cinacalcet in combination with low-dose vitamin D versus flexible-dose vitamin D in treating secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010;56:1108–1116.
- 53.Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K et al. ADVANCE Study Group: The ADVANCE study: A randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1327–1339.
- 54.Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG et al. EVOLVE Trial Investigators: Effect of Cinacalcet on Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Dialysis. *N Engl J Med* 2012;367:2482-94.
- 55.Sigrist M, McIntyre CW. Calcium exposure and removal in chronic hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006;16:41–46.
- 56.McIntyre CW. Calcium balance during hemodialysis. *Semin Dial* 2008;21:38–42.
- 57.Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298:1291–1299.
- 58.Moe SM, Chertow GM, Coburn JW et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005;67:760–771.
- 59.Jofre R, Lopez Gomez JM, Menarguez J et al. Parathyroidectomy: whom and when? *Kidney Int* 2003; 63: S97–100.
- 60.Neonakis E, Wheeler MH, Krishnan H et al. Results of surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1995;130:643–648.
- 61.Gasperri G, Camandonia M, Abbona GC et al. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Ann Sur* 2001;233:65–69.
- 62.Gagne ER, Urena P, Leite-Silva S et al. Short and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:1008–1017.
- 63.Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int* 2004;66:2010–2016.
- 64.Trombetti A, Stoermann C, Robert JH et al. Survival after parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease and severe hyperparathyroidism. *World J Surg* 2007;31:1014–1021.
- 65.Li KC, Yeung LK, Lin SH et al. Acute effect of pamidronate on PTH secretion in postmenopausal hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1221–1227.
- 66.Amerling R, et al. Bisphosphonate use in chronic kidney disease associated with adynamic bone disease. Abstract from the ISN Nexus Symposium on the Bone and the Kidney, 12–15 October 2006, Copenhagen, Denmark. International Society of Nephrology (ISN): Brussels, Belgium, 2006, p 33.
- 67.Hernandez E, et al. Effects of raloxifene on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2003;63:2269–2274.
- 68.Hamdy NA, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995;310:358–363.
- 69.Baker LR, et al. Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1986;26:185–191.
- 70.Cozzolino M, et al. Is chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) really a syndrome? *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:1815–1820.