



**RECONSTRUCCIÓN  
DEL METABOLISMO  
CALCIO-FÓSFORO  
TRAS TRASPLANTE  
RENAL**



**UNIVERSIDAD DE GRANADA**



**HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES**



**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**MEMORIA PRESENTADA PARA LA OBTENCIÓN DEL  
GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA**

**RECONSTRUCCIÓN DEL METABOLISMO CALCIO-FÓSFORO  
TRAS EL TRASPLANTE RENAL**

**MARÍA DOLORES MARTÍNEZ ESTEBAN  
GRANADA, 2008**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: María Dolores Martínez Esteban  
D.L.: GR. 473-2009  
ISBN: 978-84-691-9297-9



**SEBASTIÁN CEREZO MORALES**, Doctor en Medicina, Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, y Profesor Titular de la Universidad de Granada,

**CERTIFICA:** Que el trabajo de investigación que se expone en la presente Tesis Doctoral ***RECONSTRUCCIÓN DEL METABOLISMO CALCIO-FÓSFORO TRAS EL TRASPLANTE RENAL*** ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina de la Universidad de Granada, correspondiendo fielmente a los resultados obtenidos.

Una vez redactada ha sido revisada por mí y la encuentro conforme para ser presentada y aspirar al grado de Doctor en Medicina ante el Tribunal que en su día se designe.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes extiendo el presente en la ciudad de Granada, siendo el día catorce de Octubre del año dos mil ocho.

Granada, 14 de Octubre de 2008.

Fdo.



Fdo.: Sebastián Cerezo Morales.



**RAFAEL JOSÉ ESTEBAN DE LA ROSA**, Doctor en Medicina y Médico Especialista en Nefrología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada,

**CERTIFICA:** Que el trabajo de investigación que se expone en la presente Tesis Doctoral ***RECONSTRUCCIÓN DEL METABOLISMO CALCIO-FÓSFORO TRAS EL TRASPLANTE RENAL*** ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina de la Universidad de Granada, correspondiendo fielmente a los resultados obtenidos.

Una vez redactada ha sido revisada por mí y la encuentro conforme para ser presentada y aspirar al grado de Doctor en Medicina ante el Tribunal que en su día se designe.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes extiendo el presente en la ciudad de Granada, siendo el día catorce de Octubre del año dos mil ocho.

Granada, 14 de Octubre de 2008.

Fdo.: 

Fdo.: Rafael José Esteban de la Rosa.



**JOSÉ MANUEL COZAR OLMO**, Doctor en Medicina, Jefe de Sección de Urología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, y Profesor Asociado a tiempo parcial -Área de Cirugía- de la Universidad de Granada.

**CERTIFICA:** Que el trabajo de investigación que se expone en la presente Tesis Doctoral ***RECONSTRUCCIÓN DEL METABOLISMO CALCIO-FÓSFORO TRAS EL TRASPLANTE RENAL*** ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina de la Universidad de Granada, correspondiendo fielmente a los resultados obtenidos.

Una vez redactada ha sido revisada por mí y la encuentro conforme para ser presentada y aspirar al grado de Doctor en Medicina ante el Tribunal que en su día se designe.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes extiendo el presente en la ciudad de Granada, siendo el día catorce de Octubre del año dos mil ocho.

Granada, 14 de Octubre de 2008.

Fdo.: 

Fdo.: José Manuel Cózar Olmo.

Como resultado de la presente tesis doctoral se realizaron las siguientes publicación original y comunicación oral a congreso nacional:

- Bravo J, Esteban RJ, Medina A, et al: Successful kidney transplantation reduces hyperplastic parathyroid gland. *Transplant Proc* 2007; 39: 125-131.

- Martínez MD, Esteban RJ, Haouari O, et al: Reducción del volumen de las glándulas paratiroides hiperplásicas tras el trasplante renal. XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante. *Diálisis y Trasplante* 2006; 27: 2.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Juan A. Bravo Soto, Nefrólogo del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, auténtico motor de este trabajo y estimado compañero, por su disponibilidad, grandes aportaciones y la confianza depositada en mi persona.

Al Dr. Rafael José Esteban de la Rosa, por su ayuda, dedicación, disponibilidad y orientación en la realización de esta tesis doctoral. Por estar siempre ahí y ayudarme en la resolución de las distintas dificultades que han ido surgiendo con optimismo y paciencia.

Al Dr. Sebastián Cerezo Morales por darme la oportunidad de realizar este trabajo bajo su dirección.

Al Dr. Jose Manuel Cozar Olmo, director de esta tesis, por su apoyo y confianza.

Al Dr. Juan de Dios Luna del Castillo, por su importante colaboración y su disponibilidad.

Al Dr. Antonio Medina Benítez, Radiólogo del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por su tiempo y su gran dedicación a la realización de este trabajo.

Al Dr. Mariano Rodríguez Portillo, Coordinador de la Unidad de Investigación del Hospital Reina Sofía de Córdoba y Profesor Titular del Departamento de Medicina de la Universidad de Córdoba , por su amabilidad y disponibilidad para revisar el presente trabajo.

A los compañeros del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, que colaboran para mejorar las cotas alcanzadas en el trasplante renal.

A los pacientes que han hecho posible este estudio, a sus familias y a las asociaciones para enfermos renales que les apoyan.

A mi niña Lola, que tantas veces ha sabido esperar a mamá.

A mi esposo, por entender el papel que mi profesión ocupa en mi vida, por su apoyo y por la seguridad que me transmite.

A mi niño Sergio, que ha dado una inyección de alegría a mi vida.

A mi hermana, a Carlos y a Luis, porque celebran mis logros como suyos.

A mi madre, por su tiempo, su entrega y dedicación absoluta. Por ser un ejemplo de lucha y coraje, por su generosidad, por su paciencia, su optimismo.  
Por haber sido y ser una gran madre.

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

**ALP:** alkaline phosphatase – fosfatasa alcalina total.

**AsRVD:** activador selectivo del receptor de la Vitamina D.

**bALP:** bone ALP – fracción ósea de la fosfatasa alcalina total.

**CaR:** receptor sensor del calcio.

**CKD-MBD:** chronic kidney disease – mineral and bone disorder.

**CMO:** contenido mineral óseo.

**DEXA:** dual energy X-ray absorptiometry.

**DFO:** desferroxamina.

**DMO:** densidad mineral ósea.

**DP:** diálisis peritoneal.

**EAR:** enfermedad ósea de alto remodelado.

**EBR:** enfermedad ósea de bajo remodelado.

**EOA:** enfermedad ósea adinámica.

**ERC:** enfermedad renal crónica.

**ERCT:** enfermedad renal crónica terminal.

**FG:** filtrado glomerular.

**GFR:** glomerular filtration rate.

**GPT:** glándulas paratiroides.

**HD:** hemodiálisis.

**HPT:** hiperparatiroidismo.

**HPT2°:** hiperparatiroidismo secundario.

**IRC:** insuficiencia renal crónica.

**iPTH:** hormona paratiroidea intacta.

**KDIGO:** Kidney Disease: Improving Global Outcomes.

**KDOQI:** Kidney Disease Outcomes Initiative.

**MDRD:** Modification of Diet in Renal Disease

**ODR:** osteodistrofia renal.

**PTX:** paratiroidectomía.

**TC:** tomografía computerizada.

**TFG:** tasa de filtrado glomerular.

**TR:** trasplante renal.

**TRS:** tratamiento renal sustitutivo.

**US:** ultrasound, ecografía;

**US-0:** ecografía basal.

**US-12:** ecografía realizada al 12º mes de TR.

**VDR:** receptor para la vitamina D.

**VDRE:** elementos respondedores a la vitamina D.

**25 (OH)D3:** 25 hidroxil – vitamina D.

**1,25 (OH)<sub>2</sub> D3:** 1,25 dihidroxil-vitamina D, calcitriol.

<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>- 23 -</b>
1. CONSIDERACIONES GENERALES.....	- 23 -
2. REGULACIÓN DEL METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO EN EL SUJETO SANO.....	- 25 -
<b>2.1. Calcio, fósforo, vitamina D. Otras sustancias.....</b>	<b>- 25 -</b>
<b>2.2. El hueso: Composición. Tipos de tejido. Remodelado óseo ...</b>	<b>- 49 -</b>
<u>2.2.1. Composición del hueso.....</u>	<u>- 49 -</u>
<u>2.2.2. Remodelado óseo.....</u>	<u>- 53 -</u>
3. ENFERMEDAD ÓSEA ASOCIADA A ERC: DE LA OSTEODISTROFIA RENAL A LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO.....	- 56 -
<b>3.1. Clasificación de la ERC.....</b>	<b>- 56 -</b>
4. HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO: FISIOPATOLOGÍA E HIPERPLASIA GLANDULAR PARATIROIDEA.....	- 60 -
5. EVALUACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA OSTEODISTROFIA RENAL: PROPUESTA DEL GRUPO DE TRABAJO KDIGO. .-	- 69 -
<b>5.1. Enfermedad ósea de alto remodelado: Osteítis fibrosa .....</b>	<b>- 70 -</b>
<b>5.2. Enfermedad ósea de bajo remodelado.....</b>	<b>- 71 -</b>
<u>5.2.1 Osteomalacia .....</u>	<u>- 71 -</u>
<u>5.2.2 Hueso adinámico.....</u>	<u>- 72 -</u>

<b>5.3. Trastornos mixtos</b> .....	<b>- 74 -</b>
<b>5.4. Alteraciones óseas según estadio de ERC</b> .....	<b>- 74 -</b>
<b>5.5. Enfermedad ósea y vascular en la ERC</b> .....	<b>- 77 -</b>
<b>6. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD MINERAL Y ÓSEA ASOCIADA A ERC.</b> .....	<b>- 83 -</b>
<b>6.1. Formas clínicas de enfermedad ósea asociada a ERC</b> .....	<b>- 83 -</b>
<b>6.2. Biomarcadores óseos en sangre y remodelado óseo</b> .....	<b>- 86 -</b>
<u>Calcio y fósforo:</u> .....	<u>- 87 -</u>
<u>PTH:</u> .....	<u>- 87-</u>
<u>Marcadores de formación ósea</u> .....	<u>- 95 -</u>
<u>Marcadores de resorción ósea</u> .....	<u>- 97 -</u>
<b>6.3. Histología ósea: Biopsia ósea: histomorfometría estática-dinámica</b> .....	<b>- 99 -</b>
<b>6.4. Pruebas de imagen sobre hueso y GPT</b> .....	<b>- 101 -</b>
<u>6.4.1. Radiología ósea simple</u> .....	<u>- 101 -</u>
<u>6.4.2. Gammagrafía ósea</u> .....	<u>- 102 -</u>
<u>6.4.3. Densitometría ósea</u> .....	<u>- 104 -</u>
<u>6.4.4. Ecografía cervical de GPT</u> .....	<u>- 107 -</u>
<u>6.4.5. Gammagrafía TC 99-m sesta-MIBI</u> .....	<u>- 109 -</u>
<u>6.4.6. Otras pruebas de imagen</u> .....	<u>- 110 -</u>
<u>Tomografía computerizada</u> .....	<u>- 110 -</u>
<u>Resonancia Magnética</u> .....	<u>- 110 -</u>
<u>Tomografía por emisión de positrones (PET) con C-metionina-11</u> ..	<u>- 111 -</u>

7. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD MINERAL.....	- 111 -
Y ÓSEA ASOCIADA A ERC.....	- 111 -
<i>Estadíos 1 y 2</i> .....	- 112 -
<i>Estadío 3</i> .....	- 114 -
<i>Estadío 4</i> .....	- 116 -
<i>Estadío 5</i> .....	- 118 -
<i>Estadío 5D (Diálisis)</i> .....	- 120 -
Características de la diálisis:.....	- 121 -
Dieta.....	- 123 -
Captadores de fósforo.....	- 124 -
Control de la PTH.....	- 125 -
Control de los niveles de 25(OH)D <sub>3</sub> .....	- 126 -
Metabolitos activos de la Vitamina D y AsRVD.....	- 126 -
Calcimiméticos.....	- 127 -
Paratiroidectomía.....	- 130-
Inyección percutánea de etanol o calcitriol.....	- 132 -
<i>Estadío 5T (trasplante renal)</i> .....	- 134 -
<b>II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....</b>	<b>- 146 -</b>
<i>Objetivos generales:</i> .....	- 147 -
<i>Objetivos concretos:</i> .....	-148-

<b>III. MATERIAL Y MÉTODO. ....</b>	<b>- 150 -</b>
1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y PACIENTES .....	- 150 -
1.1 <i>Grupo y protocolo de estudio. Aparatos, técnicas empleadas y unidades de variables.....</i>	<i>- 151 -</i>
1.1.1 <u>Características basales de la muestra.....</u>	<u>- 151 -</u>
1.1.2 <u>Protocolo de estudio, variables y unidades de medida.....</u>	<u>- 153 -</u>
1.1.3 <u>Descripción de las técnicas, procedimientos y aparatos empleados:--</u>	<u>154</u>
1.2. <i>Método estadístico y soporte informático .....</i>	<i>- 159 -</i>
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>- 162 -</b>
1. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA.....	- 163 -
2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y VALORES BIOQUÍMICOS BASALES: RELACION CON US-0 .....	- 166 -
<u>Medida de parámetros bioquímicos de acuerdo a los resultados US-0:..</u>	<u>- 169 -</u>
<u>Análisis de la evolución de las cifras de PTHi en el primer año tras el trasplante renal:.....</u>	<u>- 175 -</u>
3. EVOLUCION DEL VOLUMEN GLANDULAR PARATIROIDEO Y MEDIDAS BIOQUÍMICAS EN EL GRUPO P+ .....	- 182 -
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>- 188 -</b>
<b>VI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>- 196 -</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>- 198 -</b>

# I. INTRODUCCIÓN

## 1. CONSIDERACIONES GENERALES.

“Como es frecuente en muchas enfermedades crónicas, gran parte de los problemas que presentan los pacientes en los estadios avanzados de la enfermedad renal crónica podrían haberse evitado si se hubieran diagnosticado y tratado en estadios más tempranos. La prevención, no solo de la progresión de la enfermedad renal sino también del desarrollo y severidad de las complicaciones metabólicas, es una asignatura pendiente en la nefrología” (Caravaca 2006).

Esta sentencia es aplicable al problema de la ODR. Término acuñado en la década de los 90 por Malluche (1990), Salusky (1996), LLach (2003) y Coburn (2003), alude a las numerosas alteraciones bioquímicas y morfofuncionales del metabolismo mineral y óseo que pueden sufrir los pacientes con ERC, principalmente aquellos que se encuentran en TRS del tipo diálisis. La importancia de esta patología radica en que se asocia a una elevada morbi-mortalidad, sobre todo cardiovascular, con gran frecuencia asociada a diferentes grados de HPT y calcificación vascular. Por todo ello, son continuos los esfuerzos hacia un mejor conocimiento de las bases íntimas que subyacen a este problema con la finalidad de ofrecer nuevas y mejores opciones terapéuticas que rebajen el precio humano que hoy día se paga. En los últimos

años se ha incrementado el arsenal terapéutico. Cinacalcet oral (Sterrett 2007) y paricalcitol endovenoso (Lindberg 2001, Sprague 2003) son prueba de ello, con excelentes resultados en el manejo del HPT asociado a ERC. Recientemente se ha comercializado en España un nuevo captor de fósforo, carbonato de lantano, que viene avalado por resultados alentadores (Drüeke 2007), y se dispone desde Octubre de 2008 de paricalcitol en su presentación oral. Si bien las expectativas terapéuticas para nuestros pacientes parecen muy favorables en los próximos años, no cabe duda que ello dependerá en gran medida, por una parte, de nuestra capacidad profesional para ir acomodando la investigación básica que se nos brinda a nuestra práctica asistencial cotidiana y del entusiasmo que depositemos en estos nuevos retos, y por otra, e incluso llega a ser a veces más importante, de la capacidad de nuestras autoridades sanitarias para permitir el empleo de estos nuevos fármacos (ya consolidados en el ámbito científico-médico) sin no más restricciones que las intrínsecamente relacionadas con la indicación. No cabe duda que serán los estudios de seguimiento los que refrenden las bondades de tales fármacos.

A continuación, repasaremos aspectos relevantes del metabolismo mineral y óseo en el sujeto sano con el objeto de allanar lo que acontece en las diferentes estructuras implicadas durante la enfermedad renal crónica (ERC) Seguidamente esbozaremos aspectos decisivos que han motivado controversias con respecto a las guías KDOQI y búsqueda de mejores criterios que nos aproximen a la realidad de la enfermedad mineral y ósea relacionada con la ERC, y su vecindad a la patología cardiovascular. Plantearemos las dificultades diagnósticas y terapéuticas, en particular en lo concerniente al HPT. Por último, comentaremos las ventajas que ofrece el trasplante renal,

como mejor alternativa de TRS, para resolver o atenuar la enfermedad ósea relacionada con ERC, así como sus limitaciones. Tales premisas nos servirán para apoyar las inquietudes que animaron el presente trabajo de investigación.

## 2. REGULACIÓN DEL METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO EN EL SUJETO SANO.

El mantenimiento de la homeostasis mineral en el organismo, el metabolismo óseo y la función renal son tres factores muy relacionados entre sí. El riñón regula la eliminación urinaria de calcio y fósforo, manteniendo el balance corporal de ambos. Esto se consigue respondiendo a los cambios en la absorción intestinal de calcio y fósforo, y modificando el intercambio iónico entre el líquido extracelular y el hueso.

Para poder entender los cambios que acontecen en el hueso y en el metabolismo mineral conforme avanza la enfermedad renal crónica, es necesario primero tener un conocimiento global del metabolismo óseo-mineral.

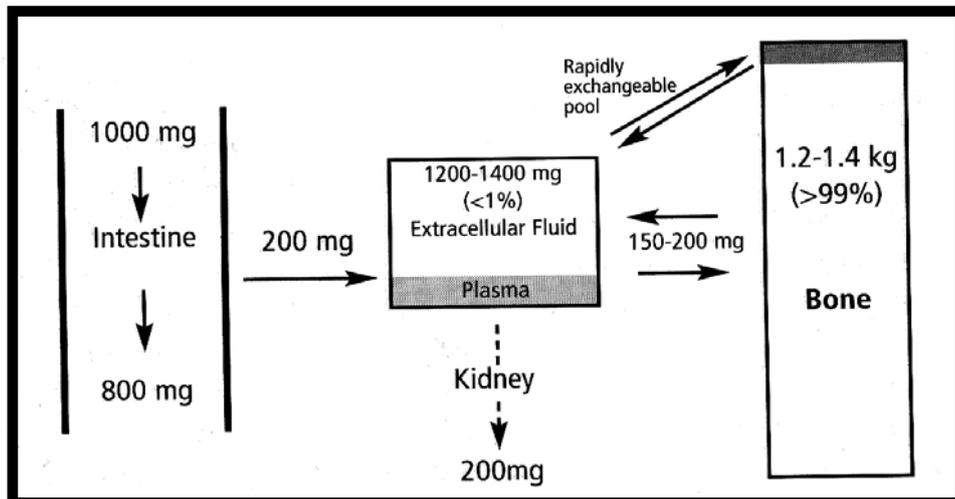
Estudiaremos la homeostasis del Calcio-Fósforo centrándonos en sus principales protagonistas: Calcio, fósforo y vitamina D.

### 2.1. Calcio, fósforo, vitamina D. Otras sustancias.

#### ***El Calcio***

Es el catión divalente más abundante del organismo. Se distribuye en el medio extracelular y en el intracelular, pero su presencia es especialmente importante en el compartimento transcelular que constituye el tejido óseo. Más del 99% del calcio se encuentra en el compartimento óseo y menos de un 1%

en el líquido extracelular. El esqueleto de una persona adulta contiene aproximadamente 1.4 Kg de calcio elemental, que desempeña una función básicamente estructural. Sólo una pequeña cantidad de unos 200 mg se emplea para el intercambio diario con el líquido extracelular en el proceso de remodelamiento óseo. Sin embargo existe un pool óseo de calcio que se intercambia con mayor facilidad y que es capaz de satisfacer los requerimientos de calcio a corto plazo. En este intercambio rápido de calcio desde el hueso influyen varias hormonas, y entre ellas la paratohormona (PTH)



**Figura 1.** Homeostasis normal del calcio. K-DIGO (2006)

La homeostasis del calcio se mantiene gracias a un equilibrio entre la absorción neta intestinal, regulada por la vitamina D, y la excreción urinaria regulada por la PTH; ambas regulan el reservorio esquelético que puede ser utilizado en caso necesario.

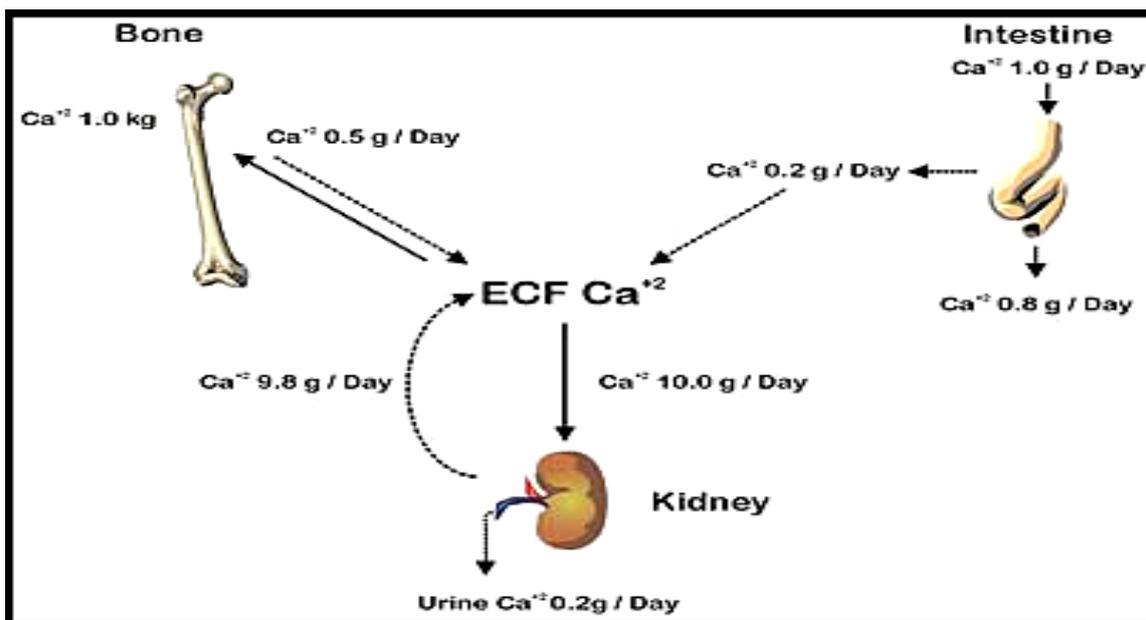


Figura 2. Representación de la homeostasis del calcio; hueso, intestino y riñón.

### 2.1.1. Absorción

Un adulto joven ingiere alrededor de 800 mg de calcio, que junto a los 200 mg procedentes de las secreciones pancreática, biliar e intestinal, se traduce en 1000 mg diarios, de los cuales se absorben 200-300 mg (un 30%).

Es decir, que entra en el organismo a partir de los alimentos y se absorbe en el intestino delgado. Existen dos vías de absorción intestinal de calcio:

Transporte transcelular: se da principalmente en duodeno y requiere la entrada apical pasiva, el transporte intracelular de calcio unido a una calbindina específica y la extrusión activa basolateral a través de la Calcio- $\text{Mg}_2+$ -ATPasa y los intercambiadores de  $\text{Na}^+$  X  $\text{Ca}_2^+$ . La expresión de la bomba de Calcio es dependiente de la vitamina D activa o  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , también llamada calcitriol.

Transporte paracelular: de predominio en yeyuno e ileon. Se produce a través de las estrechas uniones entre las células de la mucosa. La permeabilidad de estas uniones aumenta con la ingesta de azúcares y la administración de vitamina D.

Los factores hormonales involucrados en la absorción de Calcio son: vitamina D, hormona paratiroidea, calcitonina, hormona del crecimiento, estrógenos, glucocorticoides y hormona tiroidea.

Nos centraremos en los dos primeros factores hormonales:

### ***Vitamina D:***

La vitamina D<sub>3</sub> o colecalciferol se sintetiza en la piel y es la forma fisiológica de la vitamina en los seres humanos. Si la exposición a la luz solar es óptima no se necesitan suplementos de vitamina D.

La denominada vitamina D y su metabolito hepático, el 25 hidroxivitamina D, son precursores de la síntesis de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> o calcitriol, que es el metabolito activo. Por ello, más que de “vitamina D”, debería hablarse de “sistema endocrino de la vitamina D”, y considerar el calcitriol como una hormona.

#### SISTEMA ENDOCRINO DE LA VITAMINA D

La vitamina D<sub>3</sub> se produce en la piel a partir del 7-dehidrocolesterol por irradiación ultravioleta (UV) de longitud de onda entre 290 y 315 nm, que rompe el anillo B para formar pro-vitamina D<sub>3</sub>. La pro-vitamina D<sub>3</sub> se isomeriza a vitamina D<sub>3</sub>, pero si persiste la irradiación UV lo hace a taquisterol o lumisterol en un mecanismo protector del exceso de formación de vitamina D<sub>3</sub>. La vitamina D<sub>3</sub> sale de la piel unida a la proteína ligadora de vitamina D (DBP) La

vitamina D<sub>2</sub> se produce artificialmente por irradiación del ergosterol, y puede utilizarse como suplemento vitamínico. La vitamina D<sub>3</sub> tiene una acción biológica varias veces mayor que la vitamina D<sub>2</sub>, aunque en guías y farmacopeas las citan como equipotentes. A partir de aquí nos referiremos a ambas como vitamina D.

La vitamina D en el hígado (y también otros tejidos) se metaboliza a 25 hidroxivitamina D por acción sobre todo de la enzima mitocondrial (CYP27) y menos de la microsomal (CYP2C11). Es el metabolito circulante más abundante y tiene una prolongada vida media, por lo que se le considera el índice del *status* nutricional en vitamina D. Este proceso está limitado porque el 25 hidroxicolecalciferol ejerce una inhibición por retroacción sobre las reacciones de conversión.

Esto tiene importancia por dos razones:

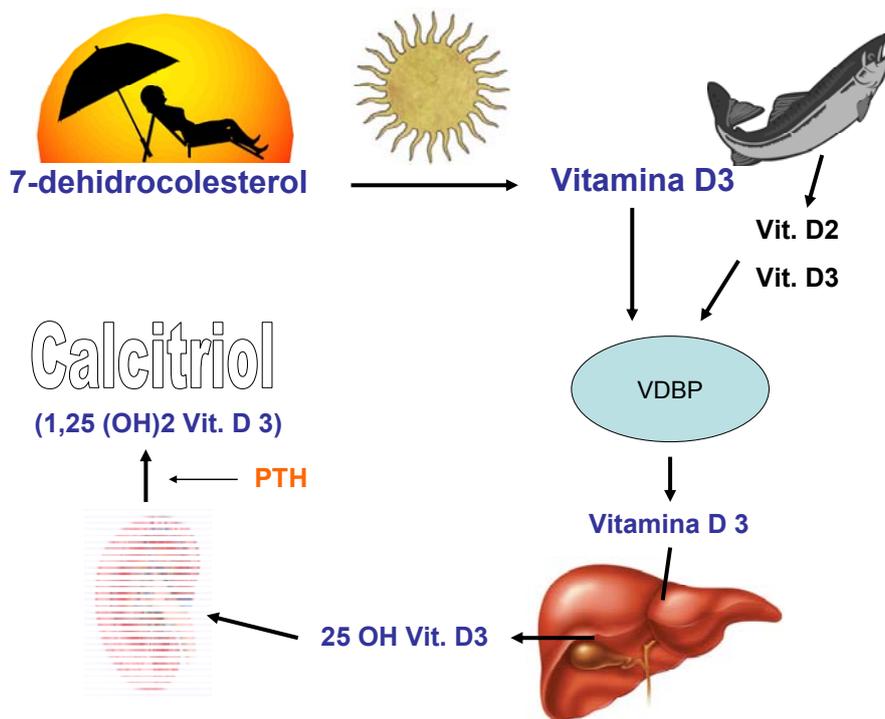
1. Este mecanismo regula con precisión la concentración de 25 hidroxicolecalciferol que hay en el plasma. Esto evita una actividad excesiva de la vitamina D cuando está presente en una cantidad demasiado grande.

2. Esta conversión controlada de la vitamina D<sub>3</sub> en 25 hidroxicolecalciferol, conserva la vitamina D almacenada en el hígado para su utilización en el futuro, pues una vez que ha sido transformada solo persiste en el organismo unas cuantas semanas, mientras que en su forma de vitamina D puede ser almacenada en el hígado durante muchos meses.

El nivel en suero de 25 hidroxicolecalciferol es un reflejo de las reservas de vitamina D. Su nivel idóneo está en 30 ng/mL, entrando en déficit por debajo de esa cifra, mayor cuanto más baja sea.

A partir de la 25(OH)D<sub>3</sub> se forma 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> por acción de la 25OHD-1 $\alpha$  hidroxilasa (CYP1 $\alpha$ ), en las células tubulares renales principalmente, aunque también en otras. La enzima 1- $\alpha$ -hidroxilasa tiene una Km mucho más grande que la concentración de sustrato, con lo que su capacidad de formar calcitriol depende del aporte del mismo. Este hecho tiene una gran trascendencia, puesto que el calcitriol es la forma más activa. La actividad de la CYP1 $\alpha$  renal es estimulada por la hormona paratiroidea (PTH), y se inhibe por el calcio y el fósforo altos. La producción extrarrenal se estimula por citoquinas (interferón  $\gamma$  y TNF preferentemente), más que por la PTH, y resulta poco inhibida por el calcio y el fósforo. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> reduce sus propios niveles, disminuyendo su producción y aumentando su catabolismo. El 1,25 dihidroxicolecalciferol es en realidad una hormona esteroidea, no una vitamina, ya que estas últimas no se sintetizan en el organismo y hay que ingerirlas. Se trata del principal estimulador de la absorción de calcio.

La enzima 24 hidroxilasa (CYP24) es responsable de la hidroxilación en posición 24 de la 25OHD y la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> para formar 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> y 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub>, respectivamente. Se expresa fundamentalmente en el túbulo renal, pero su distribución tisular es mucho más amplia (en general, donde existen receptores del calcitriol). La afinidad por la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> es más alta que por la 25OHD, por lo que se ha considerado que esta enzima constituye un eficiente mecanismo para eliminar el exceso y toxicidad de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. No obstante, la 24,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> y la 1,24,25(OH)<sub>3</sub>D<sub>3</sub> tienen acciones biológicas específicas, sobre todo en el hueso.



**Figura 3.** Proceso de activación del colecalciferol hasta su producto activo 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>.

La vitamina D y todos sus metabolitos se transportan en sangre ligados a la DBP (85%) y a la albúmina (15%). Las acciones biológicas se llevan a cabo por medio del receptor de la vitamina D (VDR), miembro de una amplia familia que incluye además glucocorticoides, mineralocorticoides, hormonas sexuales, tiroideas y retinoides, entre otros.

El VDR, después de unirse a la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, se heterodimeriza con otros receptores hormonales, en particular con la familia de los receptores retinoides X. Este complejo se liga a secuencias de DNA, llamadas elementos de respuesta a vitamina D (VDRE), en las regiones promotoras de los genes que regula. Los heterodímeros VDR/RXR activados forman complejos con unas proteínas adicionales llamadas coactivadoras, para formar un puente con el complejo VDR/RXR que une los VDRE a las proteínas responsables de la

transcripción, como la RNA polimerasa II en el lugar de comienzo de la transcripción.

El calcitriol, además de regular la expresión genética, también tiene acciones no genómicas que incluyen la capacidad de estimular el paso de calcio a través de la membrana plasmática, aunque los mecanismos implicados no están suficientemente claros.

El calcitriol regula el transporte transcelular de calcio en el duodeno proximal, promoviendo el paso a través del borde en cepillo al interior de la célula y su salida a través de la membrana basocelular. La entrada de calcio ocurre en contra del gradiente, estando controlada por canales específicos de calcio llamados CaT1 y calmodulina, unidos a una miosina específica. El transporte de calcio en la célula está regulado por proteínas ligadoras de calcio llamadas calbindinas. Una gran parte del transporte se produce dentro de las vesículas. La salida de calcio de la célula a través de la membrana basocelular precisa energía, y está mediada por ATP, que precisa una bomba de calcio o CaATPasa. El calcitriol induce tanto las calbindinas como la CaATPasa, pero la regulación de entrada de calcio no depende tanto de la síntesis proteica. Mecanismos similares modulan la reabsorción de calcio en el túbulo distal del riñón, con proteínas involucradas homólogas aunque no idénticas.

La acción del calcitriol sobre hueso es menos conocida. Los VDR se encuentran en los osteoblastos, donde la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  promueve su diferenciación y regula la producción de proteínas tales como el colágeno, la fosfatasa alcalina y la osteocalcina. También induce en las membranas celulares el RANKL. De esa manera, el calcitriol regula tanto la formación como la resorción óseas.

En situaciones carenciales de calcio, el calcitriol es esencial para la mineralización del hueso. Una deficiencia severa y prolongada de vitamina D (niveles de 25(OH)D<sub>3</sub> menores de 10 ng/ml) conduce a la inhibición de la mineralización primaria de la matriz ósea y raquitismo u osteomalacia. Una reducción menos severa de aporte de vitamina D (niveles de 25(OH)D<sub>3</sub> menores de 15 ng/ml) representa una insuficiencia en vitamina D, que induce hiperparatiroidismo secundario, el cual acelera la pérdida de hueso, contribuyendo a la osteoporosis. La prevalencia de insuficiencia en vitamina D es alta en grupos de ancianos, niños y emigrantes de color (debido a falta de exposición ultravioleta solar y baja ingesta dietética) y en diversas enfermedades. También es alta en pacientes tratados con corticoides, barbitúricos, etc.

Los VDR no se encuentran restringidos sólo a tejidos diana clásicos de la vitamina D, como intestino, hueso, riñón y paratiroides, relacionados con la homeostasis calcio-fósforo, sino que se encuentran en casi todas las células de tejidos normales y neoplásicos, lo que justifica la gran variedad de acciones endocrinas, paracrinas y autocrinas del calcitriol en el organismo.

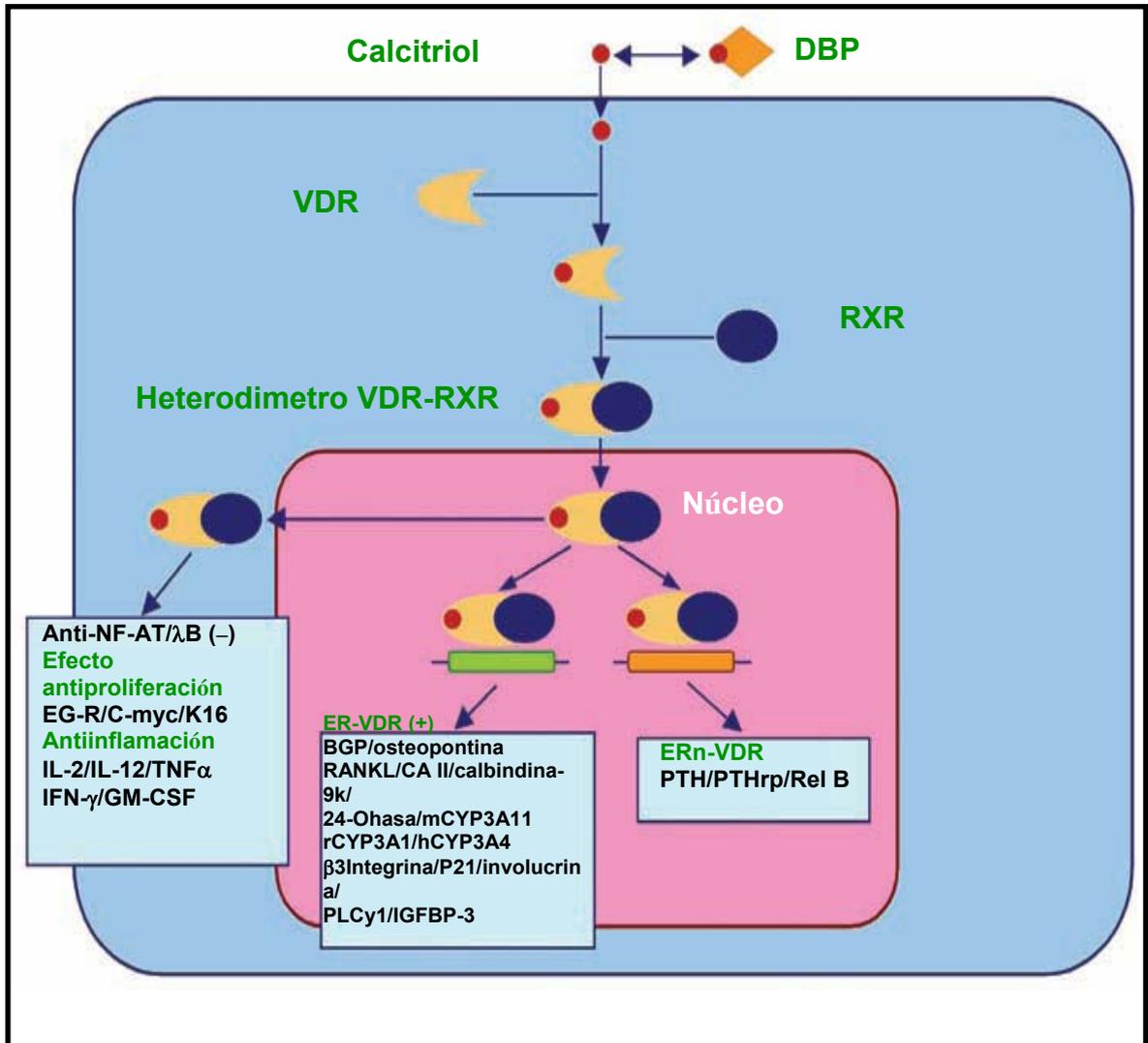
Los efectos bien conocidos que el 1,25 dihidroxicolecalciferol ejerce a través de los VDR son:

- Aumento de la absorción intestinal del calcio, aumentando las calbindinas.
- Aumento de la absorción del fósforo.
- Aumento de la reabsorción de calcio y fósforo a nivel renal.
- Estimula la reabsorción ósea en hueso; promueve la mineralización.
- Inhibe la síntesis de PTH.

- Inhibe la proliferación de células principales.
- Inhibe la  $1\alpha$  hidroxilasa.
- Participa en el crecimiento y maduración celular.

Por otro lado tenemos las acciones no clásicas del calcitriol, que incluyen la regulación de la proliferación y diferenciación de células normales y neoplásicas, la regulación de la secreción hormonal, así como la regulación de la función inmune. Los macrófagos y linfocitos, además de poseer VDR, contienen CYP1 $\alpha$ , por lo que tienen la capacidad de producir calcitriol en determinadas circunstancias. Como consecuencia de la mínima capacidad reguladora de la actividad CYP1 $\alpha$  en esas células estimulada por interferón  $\gamma$ , se produce la hipercalcemia e hipercalciuria de la sarcoidosis y otras granulomatosis. Los linfomas (tanto de Hodgkin como de no Hodgkin) también presentan aumento en la producción de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

En los recuadros, ER-VDR (+) y ER-VDR (-) indican una regulación bien por aumento o disminución del producto proteínico del gen según la célula diana de que se trate.



**Figura 4.** Acciones del calcitriol mediadas por los VDR

La unión de la vitamina D a su receptor (VDR) propicia por tanto la síntesis de proteínas transportadoras del calcio y probablemente, la síntesis y activación de la calcio-ATPasa.

Todo ello favorece el paso de Calcio a través de las células de la mucosa intestinal (Brown 2002).

La 25(OH)D<sub>3</sub>, de síntesis hepática, también es capaz de estimular la absorción intestinal de calcio pero con tan solo el 1% de eficacia de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

### ***Hormona paratiroidea***

Aumenta la absorción intestinal de calcio de modo indirecto, al estimular la síntesis renal de vitamina D<sub>3</sub>.

El efecto renal lo ejerce a través de su extremo amino-terminal, uniéndose al receptor PTH-R1 o PTH/PTHrP. Favorece la reabsorción de calcio a nivel del túbulo distal, mientras que la inhibición de la reabsorción de fósforo se hace a nivel del túbulo proximal. También estimula en las células del túbulo proximal la actividad de la 1  $\alpha$  hidroxilasa, favoreciendo la síntesis renal de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

El efecto final es el aumento del calcio, disminución del fósforo, aumento de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en el suero y a nivel de la orina: fosfaturia, disminución del calcio ( a no ser que la calcemia sea muy alta y la carga tubular sobrepase la capacidad de reabsorción del túbulo distal).

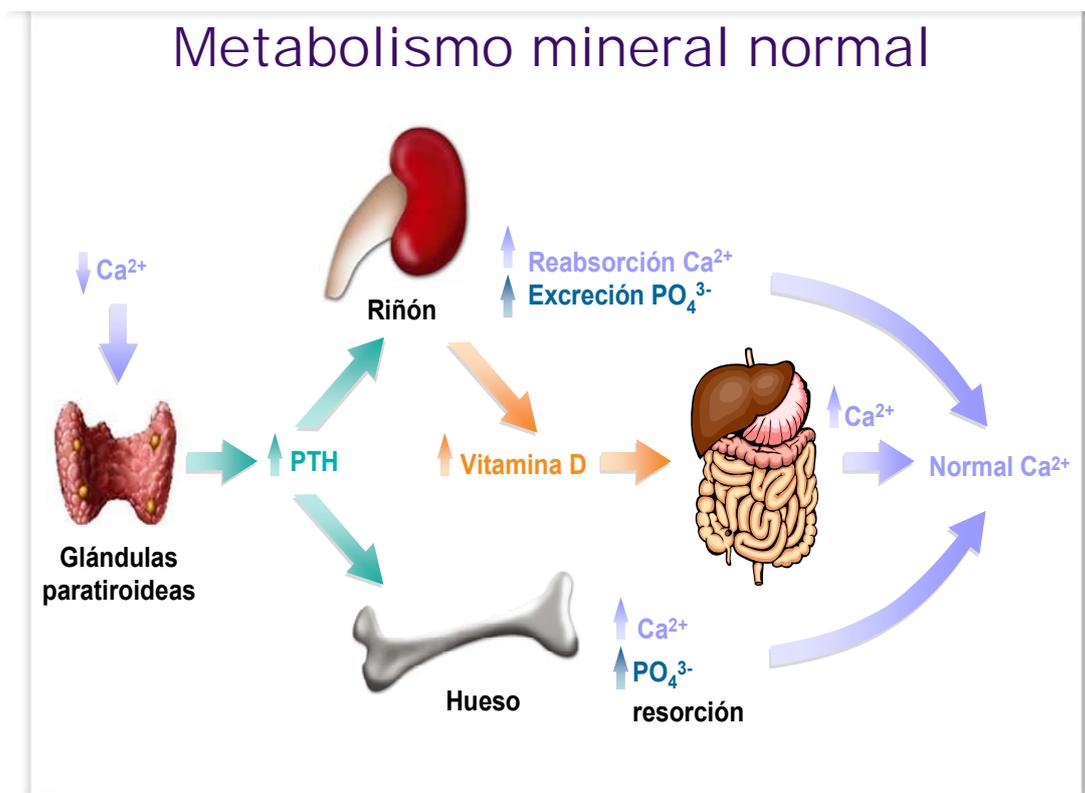


Figura 5. Representación del metabolismo mineral normal.

### **Calcitonina**

Es capaz de estimular la síntesis de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y la absorción intestinal de calcio, incluso en ausencia de PTH. En presencia de PTH, la hipocalcemia inducida por calcitonina estimula la secreción de PTH y ésta aumenta la producción renal de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

### **Hormona de crecimiento**

Acrecienta la absorción intestinal de calcio, pero no queda claro si lo hace directamente o a través de la vitamina D.

### **Estrógenos**

Son necesarios para la síntesis renal de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  en la mujer. Su déficit en la mujer es el responsable de la menor producción de Vitamina D y la menor absorción de calcio.

### **Glucocorticoides**

Inhiben la expresión de la calbindina y de otros genes intestinales dependientes de la Vitamina D. Esto deprime la absorción intestinal de Calcio y se puede corregir con suplementos de Vitamina D.

### **Hormona tiroidea**

Produce la salida de calcio del hueso, suprimiendo la secreción de PTH, y la síntesis renal de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , provocando una disminución en la absorción intestinal de calcio.

La absorción de Calcio está regulada también por factores **no hormonales**:

**Ingesta de Calcio:** si aumenta la ingesta de Calcio, la elevación incipiente de sus niveles plasmáticos frena la secreción de PTH, por lo que se reduce la síntesis renal de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , disminuyendo la absorción intestinal. Si por el contrario se reduce la ingesta de calcio, se estimula la secreción de PTH, que a su vez aumenta la síntesis renal de la forma activa de la Vitamina D.

**Ingesta de Sodio:** la ingesta excesiva de Sodio aumenta la excreción de Calcio a nivel renal. Esto estimula la secreción de PTH y por consiguiente la síntesis renal de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  y la absorción intestinal del calcio. En jóvenes y en mujeres premenopáusicas, este mecanismo se encuentra intacto y mantienen el balance de Calcio incluso ante la ingesta elevada de sal. Pero en

ancianos y en mujeres postmenopáusicas, donde la síntesis renal de vitamina D activa está disminuida, no se produce un aumento compensador en la absorción intestinal de calcio ante la calciuria generada por la ingesta elevada de sal, con lo cual obtenemos un balance negativo de calcio en este grupo.

**Depleción de fosfato:** la depleción de fosfatos con antiácidos es capaz de estimular directamente la producción de vitamina D3 activa, de forma independiente de la PTH, aumentando la absorción intestinal de calcio.

**Furosemida:** eleva la excreción urinaria de calcio, produciendo un aumento compensador de su absorción intestinal. Aunque es de esperar un aumento en la síntesis de PTH y de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  no siempre se encuentran elevados.

**Tiazidas:** reducen la hipercalciuria al bloquear la secreción tubular distal de calcio, normalizando la absorción intestinal en los pacientes con aumento de la absorción secundario a hipercalciuria.

**Acidosis metabólica:** conlleva la utilización de  $(\text{CO}_3)_2\text{Ca}$  del hueso para neutralizar el exceso de Hidrogeniones. En la acidosis metabólica crónica, esto supone una desmineralización del hueso con salida de calcio al plasma, lo que frena la secreción de PTH y la síntesis consiguiente de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , disminuyendo de esta manera la absorción intestinal de calcio .

**Ligantes de Calcio:** Los ácidos grasos, fosfatos, oxalatos, fitato, celulosa, tetraciclinas o fibras dietéticas reducen el calcio libre accesible a la absorción. También en el síndrome del intestino corto, la absorción de calcio está disminuída.

### **2.1.2. Excreción renal.**

La excreción neta de calcio debe equilibrar a la ingesta para obtener un balance externo próximo a 0.

El calcio es filtrado en función a su unión a proteínas; la totalidad del calcio filtrado es recuperado a lo largo de la nefrona según el principio de carga y por último el segmento distal ajusta de manera exquisita la excreción renal final, en función a las cantidades de calcio absorbidas en el intestino.

Comentábamos que una dieta normal proporciona unos 800-1000 mg de calcio, de los cuales se reabsorben unos 200-300 mg. La concentración normal de calcio en el plasma es de 9.5 mg/dL con la siguiente distribución: 4.5 mg/dl están unidos a proteínas y no es filtrable, 4.5 mg/dl está libre, en forma iónica y es filtrable y 0.5 mg está presente en forma de complejos con citrato, fosfato y bicarbonato y también es filtrable. Es decir, que cada día se filtran 5.0 mg/dl x 180 L, que son 9000mg al día, de los cuales 8700 se reabsorben para dejar una excreción neta de 300 mg/día, similar a la absorción neta intestinal. El 70% se reabsorbe en el túbulo proximal, el 20% en el Asa de Henle, el 5-10% en el túbulo distal y menos del 5% en el sistema colector. El ajuste final de la excreción renal de Calcio tiene lugar en el túbulo distal que es donde van a actuar la mayor parte de las hormonas que regulan el balance de calcio.

Tal y como ocurre en el intestino, también en el riñón existen dos vías preferentes de reabsorción de calcio:

- Transporte transcelular: implica una entrada apical, probablemente por los canales del calcio, el transporte de calcio unido a la calbindina, y finalmente, la extrusión basolateral mediante bombas de calcio o intercambiadores  $\text{Ca}^{2+} \times \text{Na}^{+}$ . Este

tipo de transporte es más relevante en el asa de Henle, especialmente en el túbulo distal, donde es controlado por la PTH.

- Transporte paracelular: el calcio es arrastrado entre las uniones por el conjunto del líquido reabsorbido. La mayor parte de la reabsorción proximal es de este tipo (“solvent drag”). El aumento de reabsorción proximal se debe a aquellas situaciones que suelen producir este efecto:

- ✓ Hipovolemia.
- ✓ Vasoconstricción eferente.
- ✓ Angiotensina II.
- ✓ Catecolaminas  $\alpha$ .

A nivel proximal, la PTH inhibe la reabsorción de líquido, reduciendo la reabsorción proximal de calcio.

### **Regulación hormonal del transporte renal de calcio:**

**Hormona paratiroidea:** aumenta la reabsorción fraccional de calcio. Sin embargo no implica que reduzca la calciuria. Tiene efectos contrarios sobre la reabsorción proximal y distal de calcio; a nivel proximal, la inhibición de transporte de bicarbonato reduce el “solvent drag” y la reabsorción de calcio, mientras que a nivel distal y del asa activa los canales apicales de calcio, lo que aumenta su reabsorción. El efecto que predomina es la reabsorción neta de calcio.

**1,25 (OH)<sub>2</sub> D3:** es difícil diferenciar los efectos de renales del 1,25 (OH)<sub>2</sub>D3 y los de la PTH, ya que están interrelacionados. Parece que el primero estaría

implicado en la síntesis de calbindina, necesaria para la reabsorción transcelular de calcio en el asa de Henle y el túbulo distal. En ausencia de vitamina D la reabsorción renal de calcio está disminuida.

**Calcitonina:** en dosis suprafisiológicas promueve la calciuresis. Su mecanismo está poco estudiado.

**PTH rP:** actúa a nivel renal sobre los mismos receptores de la PTH. Tiene los mismos efectos que ésta.

**Glucocorticoides:** producen hipercalciuria por rebosamiento, pero también inhiben el transporte renal de calcio. Son útiles en el manejo agudo de la hipercalcemia, aunque a largo plazo producen balance negativo de calcio.

**Insulina:** el hiperinsulismo se asocia con la hipercalciuria y ésta constituye un hallazgo habitual en el síndrome hipermetabólico.

**Regulación no hormonal del transporte renal de calcio:**

**Volemia:** la expansión de volumen aumenta el filtrado glomerular y reduce la absorción proximal; como consecuencia de ello aumento la excreción urinaria de calcio. La contracción de volumen produce el efecto contrario.

**Ingesta de sodio:** provoca la pérdida urinaria de Calcio y aumenta la calciuria. Como consecuencia, se estimula la PTH y el  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , que tienden a aumentar la absorción intestinal de calcio. La ingesta de Sodio puede provocar hipercalciuria hiperabsortiva. Un aumento de 100 mEq/día en la ingesta de Sodio causa un aumento en la calciuria de 25-50 mg/día.

**Ingesta de Calcio:** el riñón normal se adapta para conseguir una excreción diaria de Calcio similar a la ingesta. Cambios en el contenido dietético de calcio se traducen en cambios proporcionales en la calciuria después de 2-4 días.

**Balance de  $PO_4^{3-}$ :** El cambio en el producto  $Ca^{2+} \times PO_4^{3-}$ , aumenta el paso de Calcio al hueso o a otros tejidos. Por otro lado el  $PO_4^{3-}$  oral quela en parte, el  $Ca^{2+}$  intestinal y provoca una menor absorción. En tercer lugar, el fosfato estimula la PTH, que a su vez aumenta la absorción distal de Calcio y además parece capaz de estimular directamente la misma.

**Equilibrio ácido-base:** la acidosis metabólica aguda o crónica produce hipercalciuria y esto puede provocar osteodistrofias severas y nefrocalcinosis. Esta hipercalciuria puede deberse a la utilización del  $CO_3^{2-}$  del Carbonato Cálcico óseo, pero también existe a nivel distal un efecto procalciúrico directo, donde la mayor reabsorción de  $Cl^-$  y  $Na^+$  reducen la reabsorción de  $Ca^{2+}$ . En cambio la alcalosis metabólica o la presencia de bicarbonato en la luz distal, reducen la reabsorción distal de calcio.

**Hipercalcemia:** la hipercalcemia primaria produce hipercalciuria por rebosamiento pues aumenta la carga filtrada, disminuye la reabsorción pasiva proximal de calcio, se inhibe la secreción de PTH (con menor reabsorción distal) y la síntesis de  $1,25(OH)_2D_3$  (con menor absorción intestinal), en un intento por compensar la alteración.

**Furosemida:** La inhibición del transporte de  $Na^+$ ,  $Cl^-$  y  $K^+$  en el Asa de Henle aumenta la carga al Túbulo distal. El aumento en la reabsorción distal de  $Cl^-$  y de  $Na^+$  reduce la reabsorción distal de  $Ca^{2+}$  y aumenta la Calciuria.

**Tiazidas:** inhiben el transporte de  $Cl^-$  y  $Na^+$  a nivel distal, facilitando la reabsorción distal del Calcio por el intercambiador  $Na^+ \times Ca^{2+}$  basolateral. Son

útiles para reducir la calciuria en la osteoporosis de la mujer postmenopáusica o en la litiasis cálcica hipercalcémica.

En el líquido extracelular la fracción ionizada de calcio es la que tiene mayor importancia y la que está estrechamente regulada, pues es la que interacciona directamente con la membrana celular, con varios canales de membrana y con el receptor del calcio. Las concentraciones plasmáticas de calcio varían entre 8.4-10.2 mg/dL o 2.1-2.6 mmol/L. Las medidas de calcio plasmático total se afectan por variaciones en los niveles plasmáticos de albúmina y pH sanguíneo. En general, teniendo como referencia una concentración de albúmina plasmática de 4.0 gr/dL, los valores de calcio plasmático total descienden 0.8 mg/dL por cada 1 gr/dL menos de albúmina plasmática. Así mismo descensos del pH sanguíneo disminuye la fracción de calcio unida a la albúmina, con lo que baja la medida de calcio plasmático total, mientras sube el valor de calcio iónico. El rango normal de calcio iónico es de 4.4-5.2 mg/dL (1.1-1.3 mmol/L). Medir el calcio iónico resulta útil en aquellas personas con afecciones que modifiquen la concentración plasmática de albúmina o el pH.

## **El fósforo**

El término fósforo hace referencia al fósforo inorgánico elemental (que se mide en el plasma) y el término fosfato implica sus formas aniónicas, pero en el terreno clínico ambos términos se aplican indistintamente.

La concentración normal de fósforo es de 2.5-4.5 mg/dl. La cantidad total de fosfato en el organismo es de aproximadamente 700 g, distribuidos:

- 85% en el hueso.
- 15% en los tejidos blandos.
- 0.1% en el espacio extracelular.

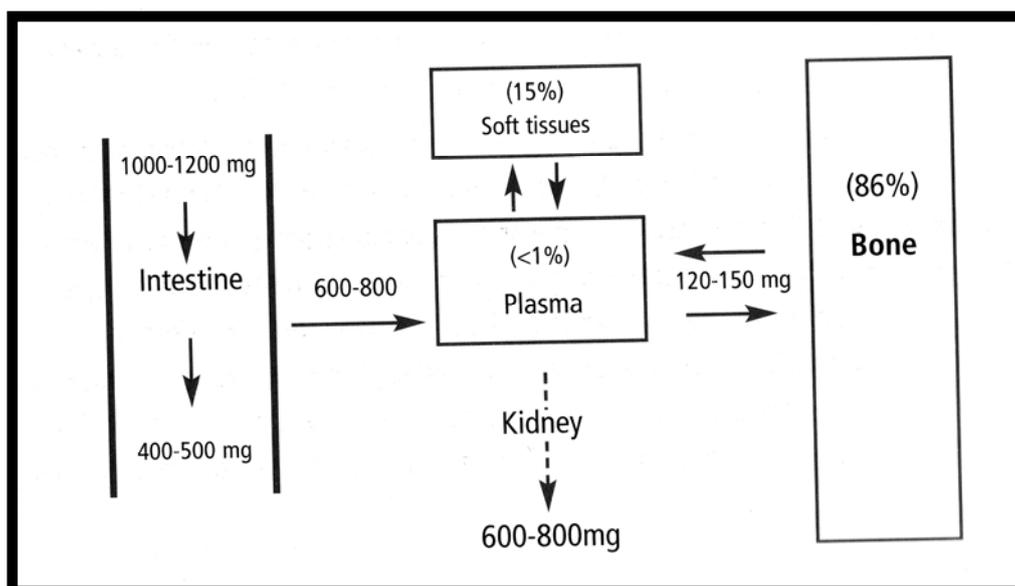
Un adulto normal consume en torno a 1-1.5 g de fósforo al día. Las principales fuentes dietéticas son la carne roja, los productos lácteos, pescado y aves. El balance corporal total de fósforo generalmente es neutral en un adulto sano con función renal normal.

Aproximadamente 125-150 mg de fósforo entra y sale cada día del líquido extracelular como resultado del remodelado óseo. En adultos, el balance esquelético de fósforo es cercano a cero si no existe alteración del metabolismo mineral-óseo. Debido a que la capacidad de los riñones para modificar la excreción de fósforo por orina es grande, la cantidad de fósforo que se intercambia diariamente entre el hueso y el líquido extracelular, no afecta de manera importante a los niveles de fósforo plasmático a no ser que la función renal esté claramente disminuida ( $\text{GFR} < 40 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ).

Quarles (2003) identificó factores que juegan un papel importante regulando la incorporación de fósforo al hueso por los osteoblastos y mediando en la mineralización esquelética. Estos factores, a los que en conjunto se les conoce como fosfatoninas, parecen formar parte de una nueva vía

hormonal/autocrina/paracrina que no sólo afecta al metabolismo del fósforo en el hueso, sino que también regula la homeostasis del fósforo sistemáticamente. Así el factor de crecimiento fibroblástico, producido por el hueso, el **FGF-23** ha sido identificado como la principal fosfatonina que interviene en un eje hueso-riñón que regula la homeostasis del fósforo.

Entre el 60-70% del fósforo procedente de la dieta se absorbe en el tracto intestinal, en el yeyuno. La cantidad neta de fósforo que pasa al líquido extracelular procedente del tracto digestivo es de 600-800 mg diarios. Esta es la cantidad que se ha de eliminar por orina para mantener el balance corporal neutral de fósforo.



**Figura 6.** Homeostasis normal de fósforo. KDIGO (2006).

La absorción intestinal de fósforo se realiza por un proceso pasivo o difusional que es concentración dependiente (Drezner 1996). La presencia de ciertas sustancias en la luz intestinal puede retrasar la absorción de fósforo. Así, una dieta con alto contenido en calcio disminuye la absorción neta de

fósforo, al promover la formación de complejos insolubles fosfo-cálcicos, dentro de la luz intestinal. Otras sustancias como el hidróxido de aluminio, el carbonato de aluminio y el carbonato de lantano, también ligan al fósforo en el intestino delgado disminuyendo su absorción. Los esteroides de la vitamina D promueven la absorción intestinal de fósforo, aumentando el cotransporte de sodio-fosfato a través del borde en cepillo apical de la membrana. El efecto de la vitamina D para aumentar la absorción intestinal de fósforo es un factor que conduce a empeorar la hiperfosforemia de muchos pacientes con ERC a los que se les prescribe esteroides de la vitamina D para tratar el HPT<sup>2</sup>.

Se elimina fundamentalmente por vía renal y aproximadamente 60-70% del fósforo filtrado se reabsorbe de forma activa en el túbulo proximal. En segmentos más distales de la nefrona se reabsorben cantidades menores de fósforo. En situación de estabilidad, la eliminación urinaria de fósforo es similar a la absorción (400-1000 mg/día).

La PTH modifica de forma potente la excreción renal de fósforo, pudiendo aumentarla de forma considerable. Actúa principalmente en la nefrona proximal disminuyendo la reabsorción de fósforo. El FGF23 que antes nombramos, es un factor fosfatúrico que se identificó a raíz de estudios genéticos del raquitismo hipofosfatémico. Lo producen predominantemente los osteoblastos del hueso, pero se expresa en cantidades menores en otros tejidos. El FGF23 se une al receptor del FGF del túbulo proximal, inhibiendo la reabsorción de fósforo y dañando la producción de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

Los efectos del calcitriol en el manejo renal del fósforo no han sido claramente definidos y aunque su administración generalmente reduce la eliminación urinaria de fósforo, los cambios en las concentraciones de calcio en

plasma mediados por la vitamina D y las concentraciones de PTH pueden ser los responsables de este efecto. Otras hormonas que afectan a la excreción renal de fósforo son la calcitonina, la insulina y el glucagón. El efecto de la calcitonina en la eliminación renal de fósforo es relativamente pequeño. La administración de insulina generalmente reduce la eliminación urinaria de fósforo, pero el efecto anabólico de la insulina que promueve la entrada de fósforo en las células puede contribuir, al menos en parte a este efecto. El glucagón aumenta la eliminación urinaria de fósforo. Los diuréticos que actúan en la nefrona proximal como la acetazolamida y los diuréticos del asa pueden también aumentar la eliminación en orina del fósforo.

**Tabla 1.** Eliminación renal del fósforo (KDIGO 2006)

<b>Factores que aumentan la excreción de fósforo</b>	<b>Factores que disminuyen la excreción de fósforo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentración alta de fósforo en plasma</li> <li>• PTH</li> <li>• Calcitonina</li> <li>• Enfermedad tubular renal</li> <li>• Expansión de volumen</li> <li>• Acidosis metabólica</li> <li>• Glucocorticoides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentración baja de fósforo en plasma</li> <li>• Enfermedad renal crónica</li> <li>• Hormona del crecimiento</li> <li>• Hormona Tiroidea</li> </ul>

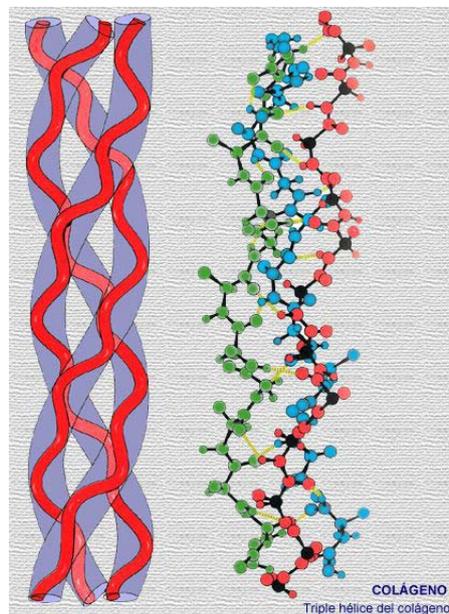
## 2.2. El hueso: Composición. Tipos de tejido. Remodelado óseo

### **2.2.1. Composición del hueso**

El hueso se compone de una recia matriz orgánica que se fortalece notablemente por depósitos de sales de calcio. El hueso compacto está compuesto en un 30% de su peso por matriz y en un 70% por sales.

- **Matriz orgánica del hueso:** se compone en un 50-95% por colágeno, y el resto es un medio gelatinoso homogéneo llamado sustancia fundamental. Las fibras de colágeno se disponen primariamente siguiendo las líneas de fuerza tensional, confiriendo al hueso su gran resistencia a la tensión. La sustancia fundamental está compuesta de líquido extracelular y proteoglicanos, especialmente condroitín sulfato y ácido hialurónico. La función precisa de cada uno de ellos se desconoce aunque ayudan a controlar el depósito de sales de Calcio.
- **Sales óseas:** se componen principalmente de calcio y fosfato. La principal sal cristalina es la hidroxapatita, cuya fórmula es  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . la relación relativa entre Calcio y fósforo puede variar notablemente en función de las condiciones nutricionales, siendo la relación potencial de 1.3 a 2.0. En las sales óseas existen también iones de magnesio, sodio, potasio y carbonato. Parece que se conjugan con los cristales de hidroxapatita en lugar de organizarse por sí mismos en cristales independientes.

Cada fibra de colágeno del hueso compacto se compone de segmentos que se repiten con una periodicidad de 640 ángstrom en toda su longitud. Los cristales de hidroxapatita reposan sobre cada segmento de la fibra, estrechamente ligados a ella. Este enlace íntimo evita el cizallamiento del hueso. Además los segmentos de las fibras de colágeno se superponen entre sí, lo que hace que los cristales de hidroxapatita se superpongan como ladrillos de una pared.



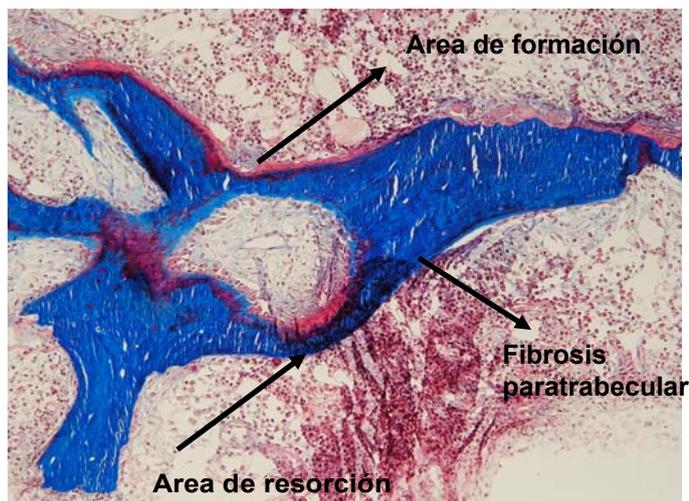
**Figura 7.** Estructura del colágeno: tres cadenas de aminoácidos formando una triple hélice

Las fibras de colágeno proporcionan al hueso gran resistencia a la tensión mientras que las sales de calcio muestran gran resistencia a la compresión.

Las concentraciones de iones de calcio y de fosfato en el líquido extracelular son considerablemente mayores que las que se necesitan para

causar la precipitación de la Hidroxiapatita. Sin embargo en casi todos los tejidos del organismo existen inhibidores de la precipitación, como el pirofosfato. Por eso en los tejidos normales, excepto el hueso no hay precipitación de cristales de Hidroxiapatita, a pesar del estado de sobresaturación de los iones.

El hueso se encuentra en un proceso de remodelamiento constante. En primer lugar, los grupos de osteoclastos remueven discretas cantidades de hueso existente en la fase de reabsorción y posteriormente, los osteoblastos reponen volúmenes equivalentes de huesos en las zonas de reabsorción.



**Figura 8.** Área de formación y resorción ósea junto a fibrosis trabecular. (Imágen cedida por J.A Bravo Soto).

La fase inicial de la formación de hueso es la secreción de moléculas de colágeno y de sustancia fundamental por los osteoblastos. Los monómeros de colágeno se polimerizan rápidamente para formar fibras de colágeno. El tejido resultante se convierte en osteoide. A medida que éste se forma, algunos osteoblastos quedan atrapados en él, pasando a llamarse osteocitos. En pocos días empiezan a precipitar sales de calcio sobre las fibras de colágeno. Se

forman primero diminutos nidos que se van multiplicando y creciendo durante días y semanas hasta formar los cristales de hidroxapatita.

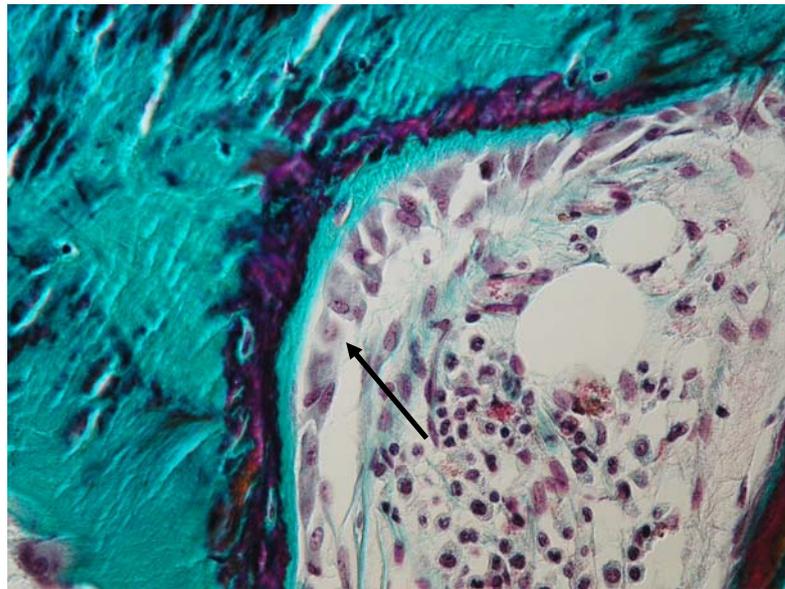
Las sales de calcio que se depositan primero son unos compuestos amorfos, no cristalinos que pasan por un proceso de adición de átomos, de reabsorción y nueva precipitación hasta convertirse en cristales de hidroxapatita en el plazo de semanas o meses. Un pequeño porcentaje puede permanecer en forma amorfa y esto es importante pues pueden reabsorberse rápidamente cuando existe una necesidad adicional de calcio en el líquido extracelular.

#### Calcio intercambiable

Si se eliminan de los líquidos corporales grandes cantidades de iones de calcio, su concentración se normaliza en el plazo de 30 min a 1 hora o poco más. El hueso contiene un tipo de calcio intercambiable que siempre está en equilibrio con los iones de calcio de los líquidos extracelulares. Normalmente supone entre el 0.4 y el 1% de todo el calcio del hueso, depositado en una forma de sal fácilmente movilizable, como es el  $\text{CaHPO}_4$  y otras sales amorfas de calcio. Su importancia radica en que brinda un mecanismo rápido de amortiguamiento para evitar que la concentración de calcio iónico de los líquidos extracelulares se eleve o descienda en exceso en situaciones transitorias de exceso o falta de disponibilidad de calcio.

### **2.2.2. Remodelado óseo**

El hueso está siendo continuamente depositado por los osteoblastos y continuamente reabsorbido por los osteoclastos. Los primeros se encuentran en las superficies externas de los huesos y en las cavidades óseas. En los huesos vivos, algo de hueso se está formando continuamente.



**Figura 9.** Trabécula con osteoblastos cúbicos y débil fibrosis paratrabecular. (Imágen cedida por J.A Bravo Soto).

Los osteoclastos son células fagocitarias derivadas de los monocitos, multinucleadas, que se forman en la médula ósea. Normalmente están activos en menos del 1% de las superficies óseas de un adulto.

La absorción de hueso se produce en la inmediata vecindad de los osteoclastos. Emiten proyecciones análogas a las vellosidades hacia el hueso y se cree que secretan dos tipos de sustancias; enzimas proteolíticas y varios

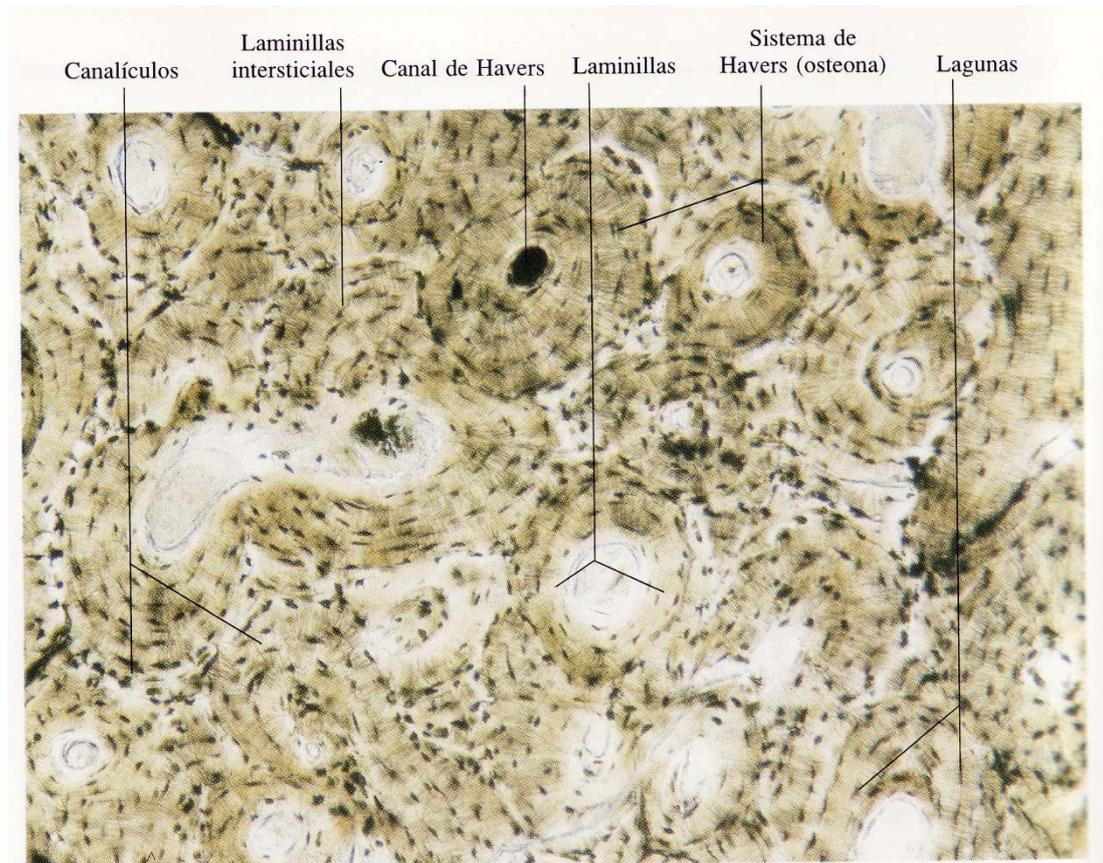
ácidos. Las enzimas digieren la matriz orgánica del hueso y los ácidos disuelven las sales óseas.

Normalmente, salvo en el hueso en crecimiento, las tasas de depósito y absorción son iguales y la masa ósea permanece constante. Los osteoclastos suelen formar pequeñas masas que fagocitan el hueso en unas tres semanas excavando un túnel de 0.2 a 1 mm de diámetro y varios milímetros de longitud.



**Figura 10.** Osteoclasto (Tricrómico). Nomarsky. (Imágen cedida por J.A Bravo Soto).

Después los osteoclastos desaparecen y el túnel es invadido por los osteoblastos. El depósito de hueso continúa durante varios meses y se va depositando en sucesivas capas concéntricas (lamelas), dentro de la cavidad, hasta llenar el túnel. El depósito cesa cuando el hueso comienza a invadir los vasos sanguíneos que irrigan el área. El conducto por el que discurren esos vasos se denomina conducto de Havers y es lo único que queda de la cavidad original. Cada nueva área de hueso se llama osteona.



**Figura 11.** Composición del hueso compacto.

El depósito y reabsorción continuos de hueso tienen funciones fisiológicas importantes:

- El hueso adapta su resistencia al grado de tensión al que se somete. En consecuencia, aumenta de espesor cuando se somete a cargas importantes.
- La forma del hueso puede incluso cambiar de disposición para soportar adecuadamente las fuerzas mecánicas.
- Debido a que el hueso viejo se vuelve frágil y débil se necesita nueva matriz orgánica a medida que degenera la vieja matriz.

### 3. ENFERMEDAD ÓSEA ASOCIADA A ERC: DE LA OSTEODISTROFIA RENAL A LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO.

#### 3.1. Clasificación de la ERC.

Es bien sabido que la ODR ya comienza en las fases iniciales de la ERC. Por ello la prevención debe hacerse desde el comienzo de la evolución de la enfermedad renal. Reichel et al (1991) estudiaron enfermos con tasas de filtrado glomerular entre 80-60 mL/min y encontraron que un gran porcentaje de ellos presentaba valores elevados de PTH.

Previamente Malluche et al (1976) realizando biopsias de hueso a pacientes con TGF de 80 mL/min observaron ya datos de osteítis fibrosa incipiente.

Además en el estudio de Martínez (1996) se pudo constatar que pacientes con estadio 1 de ERC según las guías K/DOQI con TFG igual o superior a 90 mL/min, y enfermedad renal diagnosticada por técnicas de imagen o biopsia, tenían valores de PTH significativamente más altos que los controles sanos (ajustando por edad, sexo e ingesta proteica), si bien el valor de PTH aun estaba dentro del rango de la normalidad.

Por ello, resulta preceptivo recapitular en los siguientes párrafos sobre el concepto actual de ERC y su clasificación según severidad y tratamiento (Levey et al. 2005; KDIGO-CKD), ya que en lo sucesivo habrá momentos en

que conectemos la patología ósea con el proceso de ERC según dicha clasificación.

Hemos de tener en cuenta que la enfermedad renal constituye un problema de salud pública mundial con incidencia y prevalencia en aumento, altos costes y resultados pobres (Eknoyan 2004). Hay incluso una prevalencia más alta de estadios tempranos en la ERC, con resultados adversos que incluyen la pérdida de función renal, la enfermedad cardiovascular (ECV) y la muerte prematura. La epidemia de ERC es global. Los resultados adversos de la ERC son universales, al igual que las estrategias basadas en la evidencia para su prevención, detección, evaluación y tratamiento. El desarrollo, diseminación e implementación de guías de práctica clínica son medios para mejorar los resultados en ERC.

La Guía de práctica clínica en Enfermedad Renal Crónica de la “National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative” (K/DOQI): “Evaluación, Clasificación y estratificación de Riesgo” publicada en 2002 proporcionó la primera definición de ERC independientemente de la causa, y clasificó su severidad según la tasa de filtrado glomerular. En ella se define la ERC como el daño renal o una tasa de filtrado glomerular  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> durante 3 meses o más, independientemente de la causa. El daño renal en muchas enfermedades renales se puede constatar por la presencia de albuminuria, definida como el cociente albúmina/creatinina  $> 30$  mg/g en dos de tres muestras de orina.

**Tabla 2.** Criterios para la definición de ERC (KDOQI 2002).

**Kidney damage for  $\geq 3$  months, as defined by structural or functional abnormalities of the kidney, with or without decreased GFR, that can lead to decreased GFR, manifest by either:**

- Pathologic abnormalities; or
  - Markers of kidney damage, including abnormalities in the composition of the blood or urine, or abnormalities in imaging tests
- GFR  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for  $\geq 3$  months, with or without kidney damage**

El filtrado glomerular puede estimarse a partir de los valores de creatinina sérica empleando el volumen urinario o mediante fórmulas como la de Cockcroft-Gault o MDRD.

#### **CALCULO DEL FILTRADO GLOMERULAR: FORMULA DE COCKROFT-**

##### **GAULT**

FG (hombre) en mL/min = ( 140 - edad) x PCI / (72 x Crs)

FG (mujer) en mL/min = (140 - edad) x PCI x 0.85 / (72 x Crs)

Crs = creatinina sérica (mg/dL)

##### **FORMULA DE MDRD**

Filtrado glomerular (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) = 170 x[creatinina sérica, mg/dL]-  
0.999 x [Edad, años]-0.176 x [0.762 si sexo femenino] x [nitrogeno ureico  
sérico,mg/dL]-0.170 x [albúmina sérica. g/dL]+ 0.318.

En principio la ERC se podría clasificar en función a la severidad, diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

Stage	Description <i>clinically significant</i>	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )
1	Kidney damage with normal or ↑ GFR	≥ 90
2	Kidney damage with mild ↓ GFR	60-89
3	Moderate ↓ GFR <b>T for transplant</b>	30-59
4	Severe ↓ GFR <b>D for dialysis</b>	15-29
5	Kidney failure	< 15 (or dialysis)

**Figura 12.** Clasificación actual de la Enfermedad Renal Crónica basada en su severidad y actuación terapéutica (modificada de Levey 2005)

En general estas guías han sido ampliamente difundidas y aceptadas, no obstante autores como Colandonato (2002), Chen ( 2003) o Levey ( 2003) expresaban sus preocupaciones sobre la definición y clasificación de ERC, los métodos para estimar la TFG y el establecimiento de la proteinuria.

La primera “Internacional Controversias Conference” del grupo K/DIGO sobre ERC en adultos se llevó a cabo en Amsterdam, los días 16-17 de Noviembre de 2004. Los temas que se trataron incluían la definición y clasificación de ERC, la estimación de la TFG y la medida de la proteinuria y microalbuminuria.

#### 4. HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO: FISIOPATOLOGÍA E HIPERPLASIA GLANDULAR PARATIROIDEA.

Como ya hemos mencionado, la gran mayoría de los pacientes con insuficiencia renal en diálisis tienen cierto grado de hiperparatiroidismo secundario, que comienza en estadios muy tempranos de la enfermedad renal y que progresa conforme ésta avanza (Martínez 1996). El desarrollo de este HPT 2º se debe a múltiples factores, como el déficit de calcitriol, la retención de fósforo, un descenso en la expresión del receptor del calcio en la glándula paratiroidea y una resistencia esquelética a la acción calcemiente de la PTH (Felsenfeld 1997, Silver 2002, Martin 2004) (Tabla 3)

**Tabla 3.** Factores que contribuyen al Hiperparatiroidismo secundario. (Modificada de K-DIGO 2006)

<b>Hipocalcemia</b>
<b>Hiperfosfatemia (Retención de fosfato)</b>
<b>Déficit de calcitriol</b>
<b>Respuesta esquelética anómala a la PTH</b>
<b>Proliferación celular aumentada (glándulas paratiroideas)</b>
<b>Degradación alterada de la PTH</b>
<b>Regulación anormal de la secreción calcio-dependiente de PTH (set-point anormal)</b>

En cuanto a las fases en las que podemos dividir la evolución del HPT<sup>2º</sup>, podemos hacer referencia a otro estudio de Martínez et al (Martínez 1996) con 165 pacientes con IRC en diferentes estadios, a los que se les suspendió el tratamiento con calcio, calcitriol y quelantes del fósforo. Se midieron los niveles de calcio, fósforo, calcitriol y PTH y no se encontró hipocalcemia ni hiperfosforemia hasta avanzada la insuficiencia renal. Los valores de calcitriol fueron significativamente más bajos en los que tenían tasa de filtrado glomerular (TFG) inferior a 70 mL/min comparado con los que tenían más de 90 mL/min. En cuanto a la PTH, se mantiene en rango normal si la TFG está por encima de 50 mL/min; entre 50-25 mL/min dibuja una curva ascendente y por debajo de 25 mL/min asciende casi verticalmente.

Habría por tanto, una **fase precoz** en los estadios 1-2 de la IRC, donde se producen aumentos puntuales del fósforo y descensos del calcio en relación con la ingesta, junto con una elevación puntual de la PTH, y un descenso en los valores de calcitriol en relación a la pérdida de masa renal y de filtrado glomerular.

Posteriormente se produce una **fase de mantenimiento**, en estadios 3-5 de la ERC, con descenso mantenido de los valores de Calcitriol, hipocalcemia e hiperfosforemia. El déficit de calcitriol va a ocasionar (Dusso 2003):

- Hipocalcemia, al disminuir su absorción intestinal. El descenso de la calcemia inactiva al CaR y promueve en minutos la secreción de PTH. La Hipocalcemia mantenida durante horas actúa en el núcleo aumentando la transcripción del gen de la prepro PTH. La hipocalcemia mantenida durante días,

semanas o meses ocasiona la Hiperplasia de la glándula paratiroidea (Brawn 1993, Parffit 1997, Li 1998).

- Disminución de la formación de la propia vitamina (promueve la disminución de la megalina en el túbulo contorneado proximal y la falta de entrada por endocitosis del 25 (OH) D3 empeorando más el déficit).

- Disminución de sus receptores. Es capaz de regular su propio metabolismo y estabilizar el receptor del ARNm del receptor de la vitamina D (VDR), provocando el mantenimiento de éstos a nivel de la glándula.

- Disminución del receptor-sensor del calcio al no activar su síntesis.

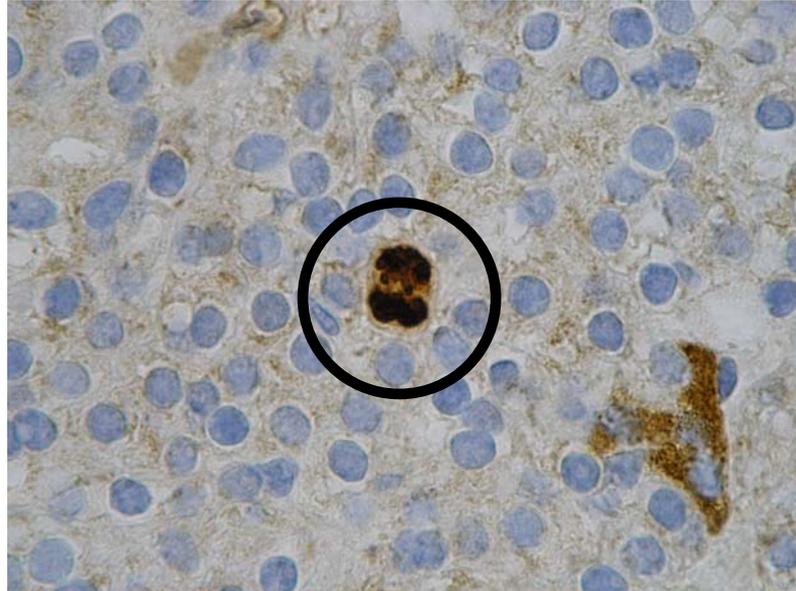
Todo esto se traduce en aumento de producción y secreción de PTH.

Las elevadas concentraciones de fósforo también suponen un factor decisivo en el desarrollo del HPT2<sup>a</sup> pues estabiliza el ARNm de la hormona facilitando su síntesis, promueve la hiperplasia de la glándula paratiroides, disminuye la efectividad del tratamiento con calcitriol e inhibe la actividad de la 1 alfa-hidroxilasa (Almadén 1996, Slatopolsky 1996).

Posiblemente otros factores estén implicados en el desarrollo del HPT2<sup>o</sup>. Entre éstos, podemos destacar el descenso del receptor de la megalina necesario para la endocitosis de la 25(OH)D3 y de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D3, cuya síntesis está favorecida además por esta última (Nykjaer 1999). La reducción del ácido retinoico (RXR) podría también estar implicada, siendo este imprescindible para formar el heterodímero con Calcitriol/VDR y actuar sobre los elementos respondedores a Vitamina D (VDRE) (Sawaya 1997). Esto provocaría una falta de afinidad del resto de los componentes del complejo RXR/VDR+Calcitriol+VDRE o falta de respuesta de los cofactores por ellos reclutados.

Por último parece que se produce un aumento de la calreticulina que podría unirse a los VDRE en el núcleo e impedir así la unión de RXR/VDR+Calcitriol en la glándula paratiroides (Sela-Brown 1998).

En el pasado, los mecanismos que conducían a la secreción anormal de PTH y su acción en pacientes y animales urémicos recibieron más atención que aquellos mecanismos que subyacen a la hiperplasia glandular paratiroidea. Si bien en los últimos años se ha producido un avance en los conocimientos de la regulación de la actividad del ciclo celular, su aplicación al tejido paratiroideo es aun modesta. Esto puede deberse a que las células paratiroideas tienen un bajo "turnover". El grupo de Parffit estimó que su vida media era aproximadamente 2 años en ratas adultas (Wang 1996) y 20 años en adultos humanos basado en determinaciones postmortem ( Wang 1997). No obstante, la mejora en los últimos tiempos de las técnicas para medición del ciclo celular así como la mejora en las técnicas de imagen hace que hoy en día se confiera una mayor importancia al estudio del morfológico y no solo funcional de las glándulas paratiroides.



**Figura 13.** Célula principal en mitosis (ki-67). (Imágen cedida por J.A Bravo Soto).

Es bien sabido que un aumento mantenido de la producción de PTH se relaciona con un aumento del tamaño glandular paratiroideo (Drüeke 1995, Parffit 1997, Silver 1997). Aunque la relación entre proliferación y aumento en la producción hormonal resulte obvia desde un punto de vista patológico y clínico, los mecanismos que subyacen a estos procesos aun no están claramente determinados. Tanto es así que en las diferentes formas de hiperparatiroidismo primario parece que primero sucede la proliferación celular aumentada y que ésta se sigue de un aumento en la producción de PTH, mientras que en las formas secundarias de hiperparatiroidismo, parece que la secuencia de eventos es la contraria. Tampoco está del todo claro si proliferación celular y producción hormonal son procesos paralelos o sincrónicos.

El aumento en la masa glandular paratiroidea en la ERC se debe a un aumento en el número de células (Parffit 1997, Szavo 1989). La hipertrofia celular, de jugar algún papel, sería mínimo.



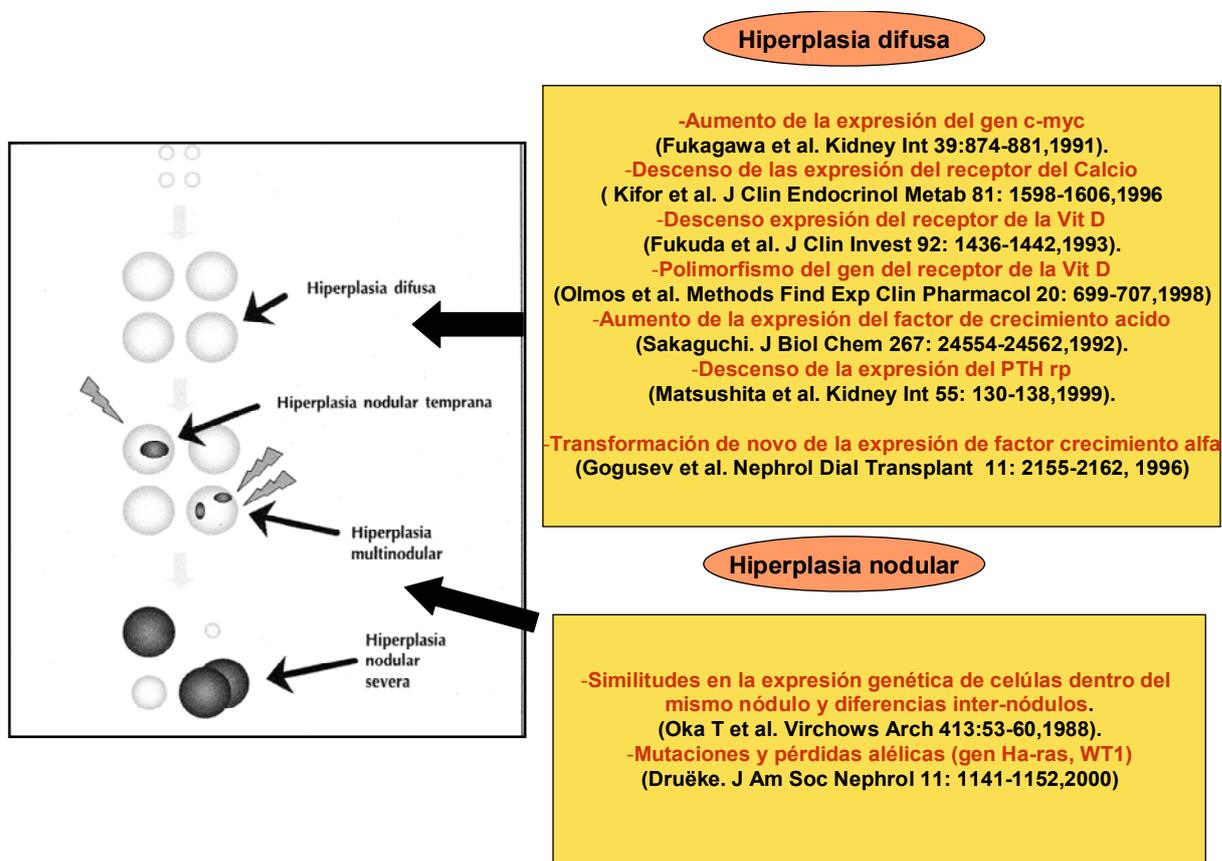
**Figura 14.** Hiperplasia difusa (Hematoxilina-eosina). (Imágen cedida por J.A. Bravo Soto).

En los estadios iniciales de la ERC la proliferación celular parece ser difusa y homogénea, al menos en la rata y probablemente ocurre lo mismo en humanos. Las formaciones nodulares aparecen en glándulas aumentadas de tamaño en estadios avanzados de enfermedad renal, principalmente en pacientes en situación de diálisis crónica con HPT 2º severo.

La proliferación celular paratiroidea es policlonal en estadios iniciales de la enfermedad renal (Drüeke 1995).

En la siguiente figura mostramos la transformación del tejido paratiroideo normal hasta la hiperplasia nodular en estadios avanzados de ERC

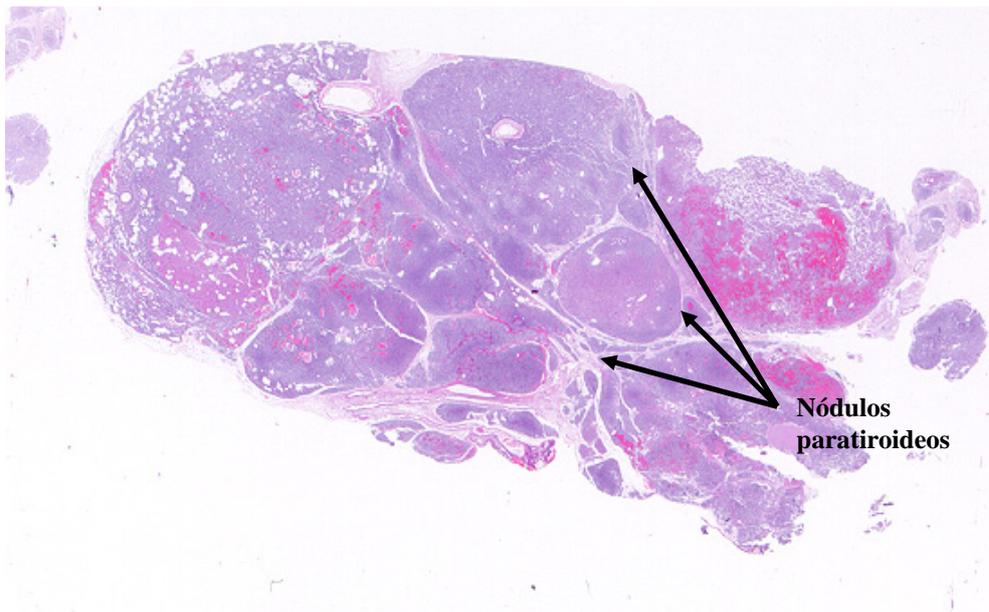
así como los mecanismos que subyacen a nivel molecular a la hiperplasia difusa y nodular del tejido paratiroideo.



**Figura 15.** Factores involucrados en el crecimiento glandular paratiroideo.

En estadios avanzados de la ERC suceden cambios en el modo de crecimiento celular, especialmente en pacientes en tratamiento prolongado con diálisis. Con frecuencia aparecen formaciones nodulares dentro del tejido hiperplásico. Dichos nódulos se componen de células más próximas unas de otras que en la hiperplasia difusa pura, con núcleos más grandes y una mayor proliferación celular (De Francisco 1985, Loda 1994), menor número de VDR (Fukuda 1993) y de receptores sensores del calcio (Kifor 1996, Gogusev 1997) y un set point

de calcio más alto para la secreción de PTH (Wallfelt 1988). En un estudio de Oka (1988), los análisis inmunohistoquímicos de las formaciones nodulares revelaron similitudes en la expresión genética en células del mismo nódulo, pero diferencias entre nódulos.



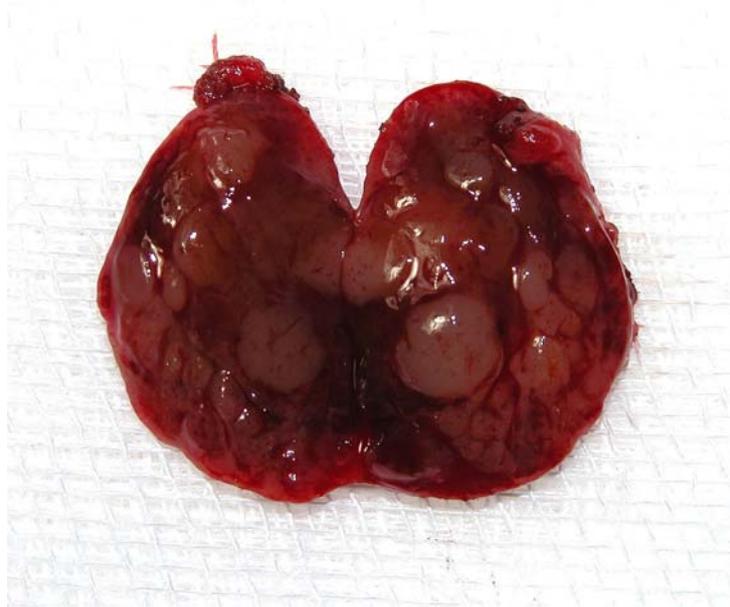
**Figura 16.** Hiperplasia nodular (Hematoxilina-eosina). (Imagen cedida por J.A. Bravo Soto).

Esta hiperplasia nodular se ha asociado a mayor resistencia al tratamiento médico de la secreción aumentada de PTH (Wallfelt 1988, Niederle 1988) y las tasas de recurrencia de hiperparatiroidismo después de la paratiroidectomía eran mayores cuando se autoimplantaba tejido nodular en lugar de tejido hiperplásico sin formaciones nodulares ( Tominaga 1992).

No está clara la razón para la alta frecuencia de proliferación clonal. Probablemente la estimulación prolongada sobre un tejido con un patrón de crecimiento extremadamente lento favorece la aparición de clones de células

con proliferación más activa. Parece que también pueden estar implicados defectos en los mecanismos de reparación del DNA (Malachi 1993). Inagaki et al. (1998) estudiaron 33 pacientes con HPT urémico severo y encontraron pérdida alélica del gen Ha-ras en el 9% de los pacientes y 1 de cada 8 pacientes urémicos presentaba pérdida alélica del gen supresor de tumores WT1.

En teoría, el aumento de masa glandular paratiroidea por estímulos endógenos o exógenos debería ser reversible en caso de que ese estímulo desaparezca. Si ésto realmente ocurre sigue siendo un tema controvertido, pero su importancia clínica no debe pasarnos inadvertida pues si un paciente en situación de diálisis alcanza una masa glandular crítica, sin posibilidad de regresión, lo apropiado sería tomar las medidas oportunas previas al trasplante y evitar exponer al paciente al desarrollo de hipercalcemia y de complicaciones asociadas. La inquietud por conocer si este crecimiento glandular anómalo podía efectivamente ser reversible en unas condiciones en las que los estímulos que lo provocaron habían desaparecido, tal y como ocurre en el trasplante renal funcionando, fue el motor que impulsó el presente trabajo.



**Figura 17.** Hiperplasia nodular (corte en fresco). (Imagen cedida por J.A. Bravo Soto).

## 5. EVALUACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA OSTEODISTROFIA RENAL: PROPUESTA DEL GRUPO DE TRABAJO KDIGO.

El Hiperparatiroidismo secundario y la osteodistrofia renal son complicaciones frecuentes en la enfermedad renal crónica, y tienen un impacto importante en la supervivencia del paciente con Insuficiencia Renal.

La conferencia sobre definición, evaluación y clasificación de la osteodistrofia renal, celebrada en Madrid (Septiembre de 2005) define dos conceptos (Moe 2006):

### **1º. Enfermedad renal crónica- alteración mineral y ósea (CKD-MBD):**

es el término más amplio que engloba todos los desórdenes del metabolismo mineral y óseo secundario a la ERC:

- Anormalidades del calcio, fósforo, PTH, vitamina D.
- Anormalidades del turnover óseo.
- Calcificaciones vasculares.

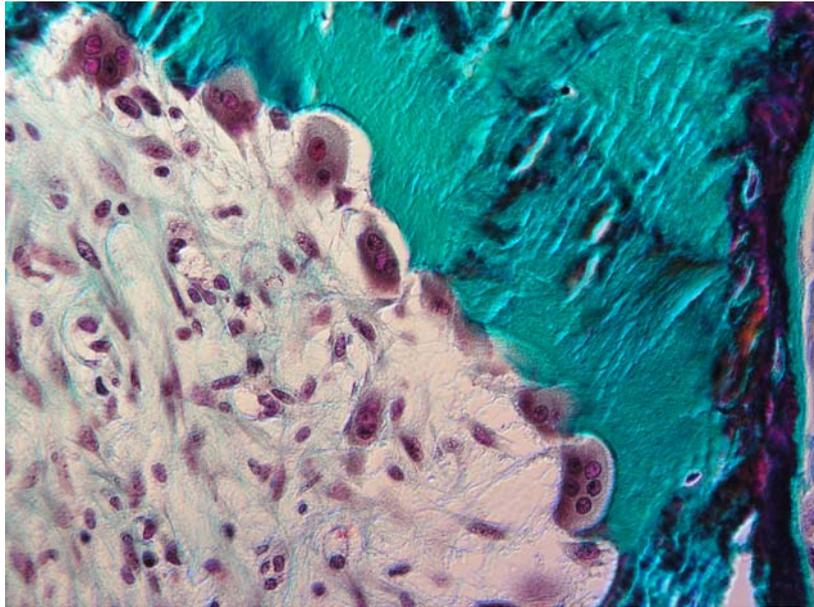
**2º. Osteodistrofia renal:** son las lesiones óseas propias de la ERC. Para su evaluación es necesaria la biopsia renal y se propone la clasificación TMV:

- **T:** Bone turnover; puede ser bajo, normal, alto.
- **M:** Mineralización; puede ser normal o anormal.
- **V:** Volumen óseo; puede ser bajo, normal o alto.

La clasificación se basa en hallazgos histológicos. La Enfermedad ósea de alto remodelado se caracteriza por un remodelado anormal y aumentado, e incluye la osteítis fibrosa y los desórdenes mixtos. Por otra parte tenemos la Enfermedad ósea de bajo remodelado, donde hay un descenso en la formación y mineralización ósea, que incluye la osteomalacia y el Hueso adinámico.

### 5.1. Enfermedad ósea de alto remodelado: Osteítis fibrosa

Este HPT2º está implicado en la patogénesis de la Osteítis fibrosa, que es la forma histológica más común de Osteodistrofia renal. Se caracteriza por fibrosis medular y una tasa aumentada de recambio óseo, incluyendo aumento en la formación y resorción ósea. Esta última se debe a un aumento en el número de osteoclastos y mayor actividad de los mismos. El aumento de la formación ósea se caracteriza por aumento de osteoblastos y depósito de osteoide anormal.



**Figura 18.** Area de resorción ósea en Enfermedad de alto remodelado (Tricrómico). (Imagen cedida por J.A. Bravo Soto).

## 5.2. Enfermedad ósea de bajo remodelado

Dentro de las formas histológicas de Enfermedad ósea de bajo remodelado, encontramos la osteomalacia y el hueso adinámico.

### **5.2.1 Osteomalacia**

Entre los años 1970s y 1980s esta forma histológica era relativamente frecuente y se debía a una exposición aumentada a Aluminio proveniente del agua para preparar el dializado o de los quelantes del fósforo con aluminio empleados en los pacientes con ERC en estadio 5. Las mejoras en la purificación del agua y el menor uso de estos quelantes han hecho que baje la incidencia de osteomalacia (Antonsen 1996, Couttenye 1999). Ocasionalmente los pacientes en diálisis pueden presentar osteomalacia no asociada con la toxicidad por aluminio. Ésta puede ser debida al déficit de vitamina D, a

fármacos (como los inductores de las vías del citocromo P450), alcohol, déficit de calcio y/o fosfato u otras toxinas.

La osteomalacia se desarrolla por una inhibición en el proceso de mineralización. En el hueso se observan grandes lagunas osteoides y un aumento de la superficie trabecular cubierta de osteoide con descenso en la tasa de formación ósea. La actividad celular es lenta y se observa disminución e incluso ausencia tanto de osteoblastos como de osteoclastos que lleva a una acumulación de osteoide.

### **5.2.2 Hueso adinámico**

Los mecanismos exactos que subyacen a la EOA no están completamente claros. Se ha observado en pacientes con afectación renal antes y después del tratamiento con diálisis peritoneal o hemodiálisis. La prevalencia de EOA varía entre un 15-60% de los pacientes en diálisis y tienen niveles de PTH más bajos que aquellos que presentan otros tipos de enfermedades óseas. La supresión excesiva de la actividad de la GPT con una alta ingesta de calcio y/o la administración de  $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$  para obtener unos niveles sanguíneos adecuados de PTH puede ser una causa de esta entidad. También se ha encontrado EOA después de la paratiroidectomía en pacientes con ERC con diabetes (Pei 1993, Andrés 1987) y en pacientes con acúmulo de aluminio (Kerr 1986, Ward 1978); en todas estas circunstancias, los niveles de PTH son bajos.

Esta relación entre PTH y EOA es comprensible, puesto que en estos pacientes se necesita una mayor secreción de PTH para mantener unas tasas normales de formación ósea. Los pacientes con EOA tienen mayor tasa de

fracturas y microfracturas, causando dolor óseo. La incorporación de calcio al hueso adinámico es reducida y por ello los pacientes con EOA pueden desarrollar hipercalcemia si tienen una ingesta elevada de calcio o el concentrado para diálisis tiene alto contenido en calcio.

Histológicamente, el número de osteoblastos está reducido, mientras que el de osteoclastos puede ser normal o bajo. Los lugares de formación de hueso nuevo se ven muy reducidos. Hay un descenso en la mineralización ósea, pero también en el depósito osteoide por lo que el grosor osteoide permanece igual.

En algunos casos de hueso adinámico la función de los osteoblastos mejora con el tiempo (si la causa es reversible). En otros casos la formación y el recambio óseo no vuelven a la normalidad (Salusky 2001) Casi el 40% de los pacientes adultos en hemodiálisis e incluso un porcentaje mayor de los pacientes que tienen tratamiento sustitutivo renal con diálisis peritoneal, tienen hallazgos histológicos en las biopsias de hueso compatibles con un hueso adinámico (Los factores de riesgo se describen en la tabla a continuación).

**Tabla 4.** Causas de osteodistrofia renal de bajo remodelado. (Modificado de Salusky et al. J Am Soc Nephrol, Vol. 12, 2001)

Permanentes	Reversibles
PTX con niveles bajos de PTH	Terapia con Calcitriol
Osteopenia inducida por esteroides	Exceso de Calcio oral – dieta / dializado
Osteoporosis: deficiencia de estrógenos; Edad.	Inmovilización
Diabetes mellitus	Toxicidad por aluminio

Un estado nutricional pobre puede también contribuir al desarrollo de un hueso adinámico (Fukagawa 2000, Lorenzo 2001). En pacientes ancianos en hemodiálisis, la ingesta reducida de proteínas y fósforo y los valores más bajos de fósforo en plasma, se correlacionan con niveles bajos de PTH (Lorenzo 2001), lo que podría ser el factor más importante en el desarrollo del hueso adinámico.

Las concentraciones plasmáticas de calcio son generalmente más elevadas en estos pacientes, debido a la menor capacidad del hueso para tamponar el exceso de calcio exógeno proveniente de los quelantes del fósforo con calcio y del calcio del dializado (Salusky 2001).

### 5.3. Trastornos mixtos

Encontramos hallazgos Histológicos de osteítis fibrosa y de osteomalacia dentro del mismo hueso. La osteomalacia es debida a veces a la acumulación de aluminio, pero también pueden contribuir a su desarrollo la hipocalcemia y la hipofosfatemia.

### 5.4. Alteraciones óseas según estadio de ERC.

La enfermedad ósea puede ocurrir de forma temprana en el curso de la ERC y empeora conforme avanza el deterioro de la función renal. En el estadio 5 de ERC, la enfermedad ósea es común y en el momento de iniciar diálisis casi todos los pacientes están afectados. Es decir, que los pacientes con ERC

(especialmente los que están en estadio 5) tienen un riesgo aumentado de sufrir fracturas óseas (Coco 2000, Steheman-Breen 2000).

Comenzando el estadio 3, los pacientes con ERC casi siempre tiene HPT2º y niveles elevados de PTH (Martínez 1997, Brossard 2000). En estos pacientes la lesión clásicamente encontrada en la biopsia ósea es la osteítis fibrosa quística secundaria a hiperparatiroidismo (Sherrard 1993, Coen 1996), aunque estudios más recientes han mostrado una prevalencia en aumento de otras lesiones ósea como la EBR (Shin 1999, Sánchez 2000). Además del HPT2º, existen otros factores comunes en la ERC que pueden tener un mayor impacto en el metabolismo mineral y óseo. Algunos de estos factores se muestran en la siguiente tabla (Tabla 5).

**Tabla 5.** Factores que pueden influir en el tipo de osteodistrofia de los pacientes con ERC (KDOQI 2003).

**Factors Prevalent in CKD Patients  
Which May Influence the Type of Osteodystrophy Lesion**

- Prolonged aluminum exposure
- Glucocorticoid therapy as in patients with parenchymatous kidney diseases and in kidney transplant recipients
- Previous parathyroidectomy
- Vitamin D treatment
- Diabetes mellitus<sup>a</sup>
- $\beta_2$ -microglobulinemia amyloidosis
- Metabolic acidosis
- Hypophosphatemia secondary to aggressive dietary phosphate restriction or excessive use of phosphate binders

<sup>a</sup> Diabetes mellitus is a common cause of CKD and is responsible for 30%-40% of patients reaching dialysis.

La terapia con metabolitos activos de la 1,25 hidroxivitamina D, así como el uso de algunos quelantes del fósforo, ajustes en el contenido de calcio del dializado y el empleo de otros fármacos como los agentes anti- resorción ósea, han llevado a emerger trastornos del hueso asociados con niveles bajos o casi normales de PTH. Muchas de estas lesiones se acompañan de tasas de formación ósea por debajo de lo normal (EOA o EBR).

Existen otros factores independientes de la ERC que pueden afectar al metabolismo mineral – óseo de estos pacientes (Tabla 6).

**Tabla 6.** Factores no relacionados con la ERC que pueden afectar al metabolismo óseo-mineral de los pacientes con ERC (KDOQI 2003)

<b>Non-CKD-Related Factors Which May Affect Bone Metabolism in CKD Patients</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Old age</li><li>▪ Postmenopausal status</li><li>▪ Race</li><li>▪ Nutritional vitamin D deficiency</li><li>▪ Medications that interfere with Vitamin D metabolism (e.g., anticonvulsants)</li><li>▪ Malignancy with or without bone metastasis</li><li>▪ Prolonged immobilization</li></ul>

La edad avanzada y el déficit de hormonas sexuales (estrógenos y andrógenos) se asocian con osteoporosis y pérdida de masa ósea. El déficit nutricional de vitamina D, medicaciones que afectan al metabolismo de la vitamina D como los anticonvulsivantes y/o hipofosfatemia podrían causar una mineralización deficiente que acabara generando osteomalacia.

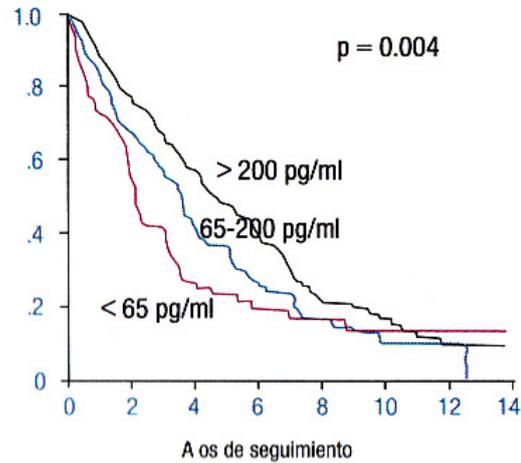
## 5.5. Enfermedad ósea y vascular en la ERC

Como consecuencia de las alteraciones en el metabolismo mineral-óseo de los pacientes con ERC, se producirá un daño en los tejidos diana. El esqueleto y el sistema cardiovascular son los tejidos principalmente afectados. Las calcificaciones de tejidos blandos y la calcifilaxis son también complicaciones de gran importancia pues se asocian a un aumento importante de la morbi-mortalidad de los pacientes con ERC.

Numerosos estudios han relacionado la enfermedad óseo-mineral con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares que influyen en la menor supervivencia del paciente con ERC. Avram et al (2001) pusieron de manifiesto que en los pacientes con niveles reducidos de PTH, tanto de Hd como de DP existía una mayor mortalidad. Esto era más característico de ancianos, diabéticos, malnutridos e inflamados.

### PTH Y MORTALIDAD (I)

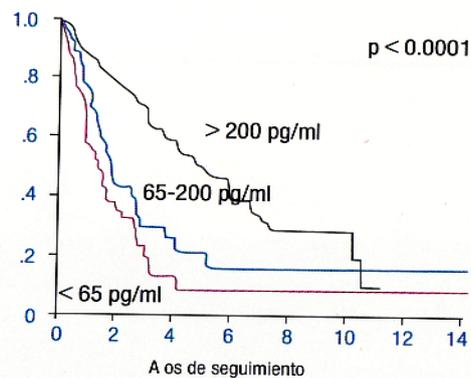
277 pacientes prevalentes DP



**Figura 19.** Relación entre PTH y mortalidad en pacientes en DP (Avram 2001).

### PTH Y MORTALIDAD (I)

345 pacientes prevalentes HD

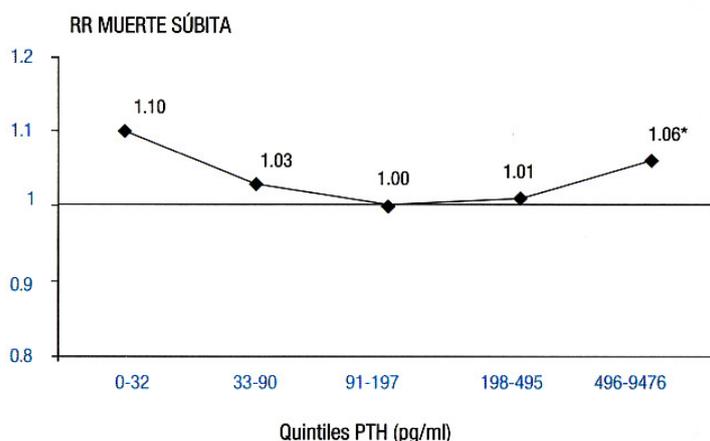


**Figura 20.** Relación entre PTH y mortalidad en pacientes en HD (Avram 2001)

Las curvas de supervivencia no ajustadas a las características demográficas y clínicas de la población de estudio pueden mostrar una peor evolución entre los pacientes con niveles más bajos de PTH.

En cambio el estudio de Ganesh (2001) muestra que tanto los niveles reducidos como los muy elevados de PTH, se asocian con mayor riesgo relativo de muerte súbita.

### PTH Y MORTALIDAD (II)

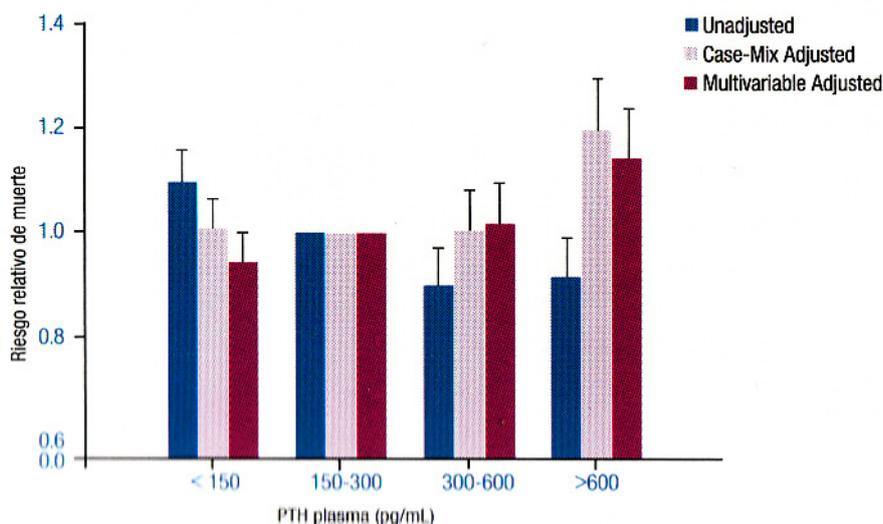


**Figura 21.** Relación entre PTH y mortalidad (Ganesh 2001).

Posteriormente, Block et al. realizaron un estudio con más de 40000 pacientes en hemodiálisis (2004) en el que se muestra que el riesgo relativo de muerte según los niveles no ajustados de PTH es más elevado entre aquellos pacientes con hipoparatiroidismo relativo, que entre los que padecen diferentes grados de hiperparatiroidismo. Pero cuando los niveles de PTH se ajustan a la casuística (datos demográficos, diabetes y tiempo en diálisis) y a la casuística junto con otros factores (peso corporal, albúmina, dosis de diálisis...) el riesgo relativo de muerte se incrementa entre un 15-20% en pacientes con niveles de

PTH > 600 pg/mL, con respecto a los que mantienen cifras de PTH entre 150-300 (Figura 22)

### PTH Y MORTALIDAD (III)



**Figura 22.** Relación entre PTH y mortalidad (Block 2004).

En el año 2004 Stevens y colaboradores encontraron que tanto el hiperparatiroidismo como el hipoparatiroidismo se asocian a peor supervivencia, cuando se asocian a alteraciones en los niveles de calcio y fósforo sérico. Es decir que era el trastorno mineral global y no el grado de hiperparatiroidismo lo que influía en la supervivencia de los pacientes.

La alteración mineral que se relaciona de forma más consistente con la mortalidad de los pacientes con ERC es la hiperfosforemia. Block et al demostraron que el riesgo relativo de mortalidad ajustado aumentaba de forma proporcional al aumento de las concentraciones de fósforo sérico. Sin embargo el riesgo apenas era apreciable si no se ajustaban otros determinantes (Block

2004). Sucedió lo mismo con las concentraciones de calcio y con el producto Ca x P. Los niveles reducidos de calcio se asocian en este estudio a menor mortalidad.

Entre los participantes del estudio DOPPS (Young 2005), se observó un mayor riesgo de muertes en los pacientes con hiperfosforemia, hipercalcemia, y producto Ca x P elevado. La hipofosforemia se asocia a mayor riesgo de muerte, mientras que la hipocalcemia se asocia a mejor supervivencia.

En el estudio NECOSAD con 1629 pacientes se muestra que la hiperfosforemia (niveles que sobrepasan los 5,5 mg/dl según las recomendaciones KDOQI) y los niveles elevados de Ca x P (por encima de 55) se asocian a mayor riesgo de muerte, mientras que ni los niveles de calcio ni de PTH influían en la supervivencia ajustada (Noordzij 2005).

Otro de los pilares importantes en la fisiopatología del HPT2º es el déficit en la producción de vitamina D activa de los pacientes con ERC. Shoji en 2004 comparó la tasa de mortalidad entre pacientes en Hd que recibían de forma regular tratamiento con 1 alfa-vitamina D3 y los que no recibían ninguna forma de vitamina D, concluyendo que los primeros presentaban menor índice de mortalidad por causa cardiovascular que los no tratados, sin diferencias en la mortalidad por otras causas. Y en el año 2005 Teng et al. publicaron un trabajo en el que se analizaba la supervivencia a dos años desde el comienzo de la diálisis, comparando a pacientes tratados con vitamina D intravenosa con pacientes no tratados. Observaron que la reducción de la mortalidad que aportaba el tratamiento con vitamina D intravenosa era del 20%. (Teng 2005).

Las calcificaciones vasculares y cardíacas, la toxicidad de concentraciones elevadas de fósforo, calcio y PTH, así como el déficit de vitamina D son los

principales mecanismos patogénicos que relacionan las alteraciones minerales y la patología cardiovascular.

Las calcificaciones vasculares no se presentan como un proceso pasivo. Se ha observado que el incremento de los niveles de fósforo, calcio, mediadores inflamatorios y la uremia per se, favorecen la transformación de las células musculares lisas en células de estirpe osteogénica, que producen matriz colágena que posteriormente se mineraliza. Pueden detectarse radiológicamente, apareciendo como una densidad fina, granular que sigue el trayecto de la arteria, al depositarse calcio entre la media y la elástica interna. La luz del vaso normalmente no se ve afectada. También se pueden presentar las calcificaciones como placas ateroscleróticas en la íntima de grandes vasos. Es posible que los pacientes urémicos sean más propensos a este tipo de calcificación por la presencia de hipertensión y aterosclerosis acelerada. Las calcificaciones arteriales son raras en niños, infrecuentes entre los 15-30 años de edad y comunes a partir de los 40 años. Pueden afectar a casi todas las arterias y llegar a ser tan extensas que la arteria sea tan rígida como para dar problemas en la creación de fístulas arterio-venosas para hemodiálisis o problemas para el trasplante renal. La tendencia a la regresión es pequeña y se ha visto en algunos pacientes meses o años después de la PTX subtotal o del TRR.

## 6. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD MINERAL Y ÓSEA ASOCIADA A ERC.

### 6.1. Formas clínicas de enfermedad ósea asociada a ERC.

Generalmente la enfermedad ósea asociada a la Insuficiencia renal no da síntomas hasta que la osteodistrofia renal está muy avanzada. Estos síntomas suelen ser poco específicos y su severidad no se correlaciona con los cambios bioquímicos, radiológicos ni histológicos.

A veces los pacientes refieren dolor óseo generalizado o localizado en rodillas, muñecas o tobillos. El dolor óseo más severo se relaciona normalmente con la osteomalacia inducida por aluminio, y la debilidad ósea y las fracturas son más frecuentes en estos casos.

En otras ocasiones presentan debilidad muscular, que se limita casi exclusivamente a la musculatura proximal y que puede ser debida al HPT<sup>2º</sup>, a la depleción de fósforo, toxicidad por aluminio o niveles bajos de vitamina D en el plasma. En casos de HPT<sup>2º</sup> severo se han descrito rupturas espontáneas de tendones, sobre todo en los tendones del cuádriceps, tríceps y en los extensores de los dedos.

El prurito es un síntoma común entre los pacientes con insuficiencia renal. Se suele asociar a niveles elevados de PTH, hipercalcemia, producto calcio-fósforo elevado y calcificaciones metastásicas. Si el prurito es severo y no responde a tratamiento médico, estaría indicado el realizar una paratiroidectomía subtotal.

La amiloidosis relacionada con la diálisis se debe a la acumulación de beta2 microglobulina, normalmente tras 8-12 años de tratamiento renal sustitutivo con diálisis. Clínicamente se puede manifestar como Sd. Del túnel carpiano, artralgias que afectan sobre todo al hombro, o tenosinovitis de los flexores de los dedos (Martin 2004).

Las calcificaciones extraesqueléticas, tanto las metastásicas como las que afectan a la vasculatura son comunes en los pacientes en diálisis. Puesto que ya nos hemos detenido en el epígrafe anterior en las calcificaciones vasculares, centraremos ahora nuestra atención en las calcificaciones de tejidos blandos. Constituyen un problema serio en los pacientes con ERC y se pueden localizar en las arterias, en los ojos, en las vísceras, periarticulares y en la piel. Otros lugares donde se deposita calcio con frecuencia en estos pacientes son las válvulas Aórtica y Mitral.

Existen varios factores presentes en los estadios 4 y 5 de ERC que pueden predisponer a las mismas (Tabla 7).

**Tabla 7.** Factores que predisponen a la calcificación de tejidos blandos (KDOQI 2003)

#### **Factors That May Predispose to Soft-Tissue Calcification in Stages 4 and 5 CKD**

- 
- Hyperphosphatemia
  - An increase in serum calcium-phosphorus product
  - Secondary hyperparathyroidism
  - Local tissue injury
  - A rise in local pH of tissue
  - Removal of calcification inhibitors by dialysis
  - Excessive calcium intake
-

Quizás el factor más importante sea el aumento del producto CaxP en el líquido extracelular. La alcalosis que a menudo ocurre tras la diálisis puede persistir durante el periodo interdialítico y predisponer a la precipitación de sales de calcio en los tejidos blandos. Un aumento del pH local debido a una pérdida de CO<sub>2</sub> de la parte expuesta del ojo puede ser la causa de las calcificaciones que se observan en la conjuntiva y en la córnea de algunos de estos pacientes. La PTH favorece el movimiento de calcio al interior de las células, con lo que el HPT<sup>2º</sup> puede jugar un papel importante en la génesis de la calcificación de los tejidos blandos de los pacientes con ERC. El daño local en el tejido también puede predisponer a su calcificación cuando el producto CaxP es normal o ligeramente elevado. Se ha demostrado también la expresión de genes que codifican para ciertas proteínas implicadas en la prevención de la calcificación en macrófagos y en células musculares lisas de las paredes de los vasos sanguíneos. Una de estas proteínas es la matrix gla protein (MGP), cuyo déficit permite la calcificación de la media de los vasos sanguíneos.

La naturaleza química de las calcificaciones de tejidos blandos puede variar según el tejido. Por ejemplo, las calcificaciones encontradas en los tejidos no viscerales (periarticular y vascular) consiste en hidroxapatita, con una relación Ca: Mg: P similar a la del hueso. En cambio las encontradas en órganos viscerales como el músculo miocárdico se compone de  $(CaMg)_3(PO_4)_2$  con mucho mayor contenido en magnesio.

En combinación con la osteítis fibrosa (por la extracción aumentada de calcio y fósforo desde el hueso) y también el relación al hueso adinámico (por su incapacidad para formar hueso nuevo), encontramos un trastorno denominado Calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificante, con daño vascular que genera grandes úlceras y necrosis de la piel.

## 6.2. Biomarcadores óseos en sangre y remodelado óseo

En un paciente con enfermedad renal crónica, debemos medir periódicamente los niveles de calcio plasmático, fosfatos, PTH y Fosfatasa Alcalina. Tanto las guías americanas como las europeas han establecido la periodicidad con que deben determinarse, así como los niveles objetivos de tales parámetros bioquímicos.

**Tabla 8.** Valores recomendados de los parámetros bioquímicos del metabolismo mineral y óseo en sujetos con ERC según estadio, y periodicidad de la determinación. KDIGO 2006 (modificado de K/DOQI 2003).

CKD Stage	GFR range (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	Measurement frequency	sCa corrected	sP	CaxP	i PTH
3	30-59	Every 12 months	Normal range for Laboratory	2.7-4.6 mg/dL 0.87-1.49 mmol/L	<55 mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> 4.44 mmol <sup>2</sup> /L <sup>2</sup>	35-70 pg/mL
4	15-29	Every 3 months	Normal range for Laboratory	2.7-4.6 mg/dL 0.87-1.49 mmol/L	<55 mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> 4.44 mmol <sup>2</sup> /L <sup>2</sup>	70-110 pg/mL
5	<15	Every month	8.4-9.5 mg/dL 2.10-2.37 mmol/L	3.5-5.5 mg/dL 1.13-1.78 mmol/L	<55 mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> 4.44 mmol <sup>2</sup> /L <sup>2</sup>	150-300 pg/mL

**Calcio y fósforo:**

Sus niveles tienen poca capacidad predictiva de la enfermedad ósea, pero su determinación periódica, junto con los niveles de PTH, son importantes para el manejo terapéutico de los pacientes

En la práctica asistencial, solemos medir la concentración de calcio sérico (sCa); sin embargo, el calcio importante para los procesos fisiológicos es el ionizado, que debe de mantenerse entre 4.4-5.2 mg/dL (1.1-1.3 mmol/L), y varía según la técnica utilizada. El problema de utilizar el calcio ionizado es el coste y los problemas de procesado. Si usamos el calcio total hemos de corregir el valor de sCa medido según la concentración de albúmina sérica del paciente en caso de que los niveles de albúmina o proteínas totales de los pacientes sean bajos (Alb < 4 g/dL, PT < 6 g/dL). Para ello se suelen emplear diferentes fórmulas, si bien la habitualmente empleada consiste en añadir al valor de sCa medido 0.8 mg/dL por cada 1 g/dL de descenso en los niveles de albúmina plasmática por debajo de los 4 g/dl (Tabla 9).

**Tabla 9.** Fórmulas para corregir el Calcio sérico.

$$\text{Calcio corregido (mg/dL)} = \text{calcio medido (mg/dL)} - (\text{albúmina} + 4)$$

$$\text{Calcio corregido (mg/dL)} = \text{calcio medido (mg/dL)}/0.6 + \text{proteínas totales}/18.5$$

$$\text{Calcio corregido (mg/dL)} = \text{Ca total (mg/dL)} + 0.8 [4-\text{albúmina (gr/dL)}]$$

$$\text{Calcio corregido (mg/dL)} = \text{calcio medido (mg/dL)}/(\text{proteínas totales}/16) + 0.55$$

En cuanto al fósforo, sus niveles varían considerablemente dependiendo del momento del día en que se obtenga la determinación, así como de la ingesta de alimentos. Para que la determinación sea más fiable, la muestra de sangre debería extraerse con el paciente en ayunas.

Es recomendable medirlos al menos cada 3 meses en estadios 3-4-5 de ERC y mensualmente en diálisis (Estadio 5D) (Guías SEN-ODR, 2008). En determinadas circunstancias (tratamiento con calcimiméticos o con derivados de la vitamina D) puede ser necesario determinarlos con mayor frecuencia.

Las Guías KDIGO de 2006, recomendaban determinar los niveles de calcio y fósforo cada 12 meses en Estadio 3, cada 3 meses en Estadio 4 y mensualmente en estadio 5, con la salvedad de que habría que aumentar la frecuencia si el paciente recibe tratamiento para las anomalías del metabolismo calcio –fósforo.

### **PTH:**

La determinación de PTH resulta un tema de mayor controversia, y se está convirtiendo actualmente en motivo de debate, pues el aceptar los niveles que nos da el laboratorio va a repercutir en una u otra medida terapéutica, con lo cual la forma de determinarla debería ser similar o equivalente en todos los centros.

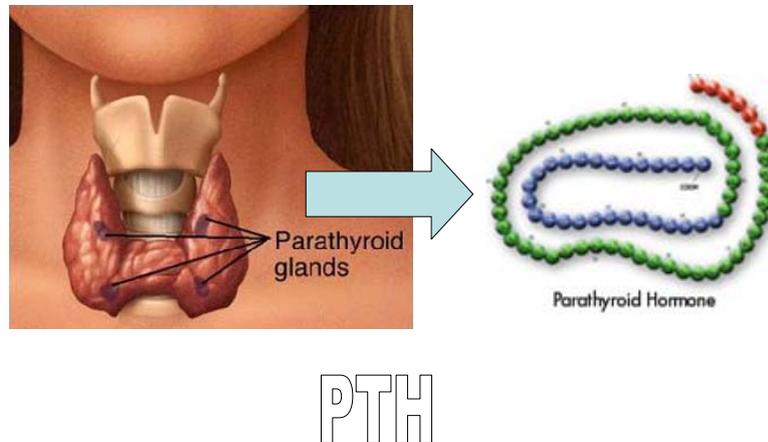
Los valores séricos de PTHi (rango normal 10-65 pg/mL) medidos por inmunoradiometría o inmunoquimioluminiscencia, son el parámetro bioquímico que mejor se correlaciona con la enfermedad ósea subyacente (Torres 1995).

Resultará por tanto útil detenernos en el conocimiento de esta hormona cuya secuencia aminoacídica resultó una tarea difícil de detectar. El polipéptido hormonal que había obtenido Collip era una serie de fracciones de la molécula, pues en el proceso de purificación se rompía la molécula por diferentes sitios, sobre todo en aquellas localizaciones en las que existía ácido aspártico.

Brewer et al en la década de los 70 y posteriormente Sauer y cols, determinaron la secuencia de la fracción 1-34 amino terminal en bovinos y humanos, definiendo esa región como la biológicamente activa de la hormona.

Potes en el año 1973 y Tregear en 1974 sintetizan este fragmento 1-34, dando lugar a un desarrollo en la biología molecular aplicada al estudio de la paratohormona y del metabolismo óseo (Klaus 2006, Verbotes 2003, Frolich 1990, Blind 1988, NFK-DOQI 2003).

Hoy sabemos que la hormona paratiroidea, codificada por un gen que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 11, se sintetiza primero en los ribosomas en forma de preprohormona, con una cadena polipeptídica de 110 aminoácidos. Ésta es escindida primero y se convierte en una pro hormona de 90 aminoácidos, y después en la hormona propiamente dicha de 84 aminoácidos, por el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi; finalmente es empaquetada en gránulos secretorios en el citoplasma de las células. La hormona final tiene un peso molecular de 9500 daltons aproximadamente.



- Péptido de 84 AA
- Actividad biológica en 34 residuos del terminal NH<sub>2</sub>

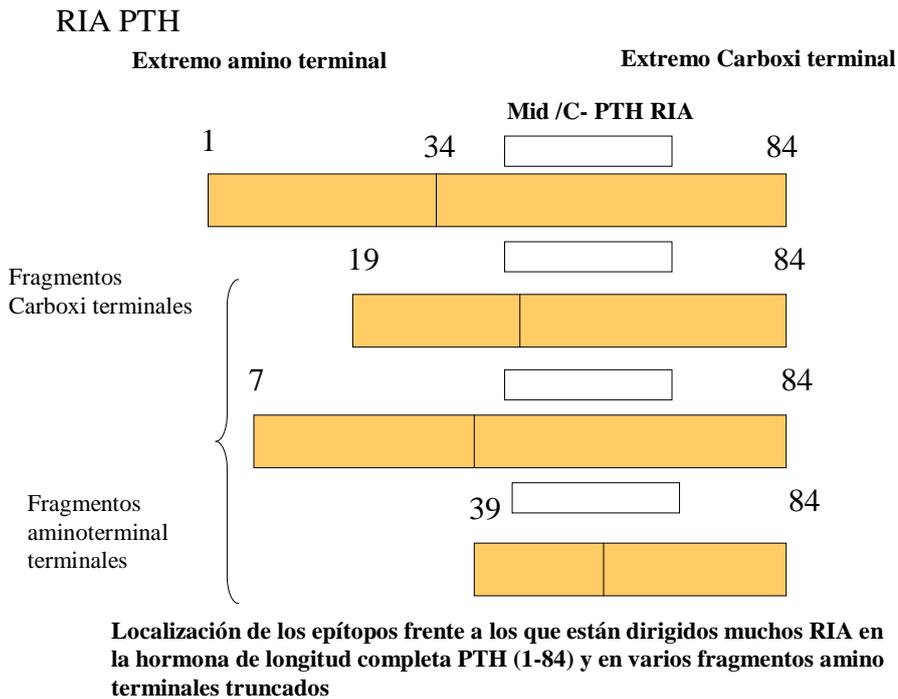
**Figura 23.** Estructura de la hormona paratiroidea.

También se han aislado de las glándulas paratiroides compuestos más pequeños de tan sólo 34 aminoácidos, contiguos al extremo N-terminal, que muestran actividad plena de parathormona. De hecho, dado que los riñones eliminan rápidamente la hormona completa de 84 aminoácidos en minutos, pero los fragmentos duran horas, una gran proporción de la actividad hormonal es causada por los fragmentos.

La actividad biológica sobre el metabolismo del Calcio se concentra fundamentalmente en los primeros 6 aminoácidos del extremo N-terminal (Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln). Después de su secreción en la glándula paratiroidea, la PTH es escindida a nivel hepático en sus fragmentos Amino-terminal y Carboxi-terminal. El primero, al igual que la hormona intacta tiene una vida media en plasma de escasos 5 minutos, mientras que el fragmento carboxi-terminal

muestra una vida media mucho más larga y en especial en los casos de Insuficiencia Renal Crónica, donde está disminuida su eliminación renal (Bervoets 2003, NFK-DOQI 2003, Kuizon 2002, Salusky 1996).

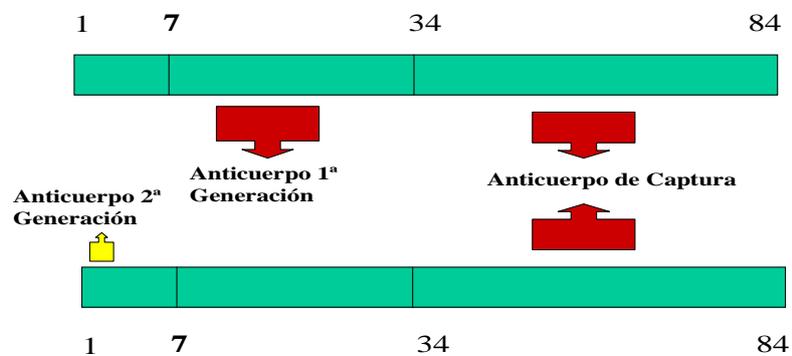
Las primeras determinaciones de PTH sérica realizadas entre 1960 y 1987 se basaban en técnicas de radioinmunoanálisis (RIA), usando un solo anticuerpo contra la región carboxiterminal o fragmentos intermedios, de actividad biológica indefinida, en especial en pacientes con Insuficiencia renal crónica y depuración disminuida (Goodman 2005, Frolich 1990, Blind 1988, Parthemore 1978). Esta medición guardaba una pobre relación con los parámetros clínicos, bioquímicos e histomorfométricos.



**Figura 24.** Método de detección de PTH por Radioinmunoanálisis.

A partir de 1987 se introdujo el método radioinmunométrico (IRMA), donde se detectaba la hormona por medio de dos anticuerpos dirigidos contra los extremos amino y carboxiterminal, denominada técnica Sandwich, PTH intacta o IRMA manual. Se conoce como la segunda generación en la medición de PTH y fue comercializada por Nichols desde 1987.

En 1992 introdujo el IRMA automatizada de la hormona, constituyendo desde entonces el sistema de determinación en los estudios de metabolismo óseo. Uno de los dos anticuerpos usados por esta técnica es un anticuerpo fijo, no marcado que se fija a una larga fracción de la región media de la PTH. El segundo anticuerpo, marcado con Yodo 125, reconoce un segmento de aminoácidos de la región aminoterminal.



**Figura 25.** Diferencias entre los análisis inmunométricos de primera y segunda generación.

LePage y D'Amour (1998) demostraron que al fraccionar el suero de los pacientes urémicos mediante cromatografía líquida, era posible detectar dos picks inmunorreactivos con el método Nichols tradicional. Uno de los picks conmigra con la fracción 1-84 de la PTH, y el otro pick conmigra con la fracción 7-84 de la PTH sintética. Esto demostraba que un importante fragmento que no correspondía a 1-84 PTH era detectado por IRMA, concretamente el fragmento 7-84 PTH, que en pacientes con IRC llega a constituir el 50% del valor total detectado por la técnica tradicional.

En el año 2002, Gao, D'Amour et al comunicaron el desarrollo de una determinación inmunoradiométrica de la hormona que medía de forma exclusiva la fracción 1-84 PTH biológicamente activa, excluyendo la fracción 7-84 incluida en el método tradicional. Se denominó "total PTH assay value", constituyendo la última generación de los métodos de medición de PTH (Gao 2001, Friedman 2004, Faugere 2001, Slatopolsky 2000, John 1999). En esta medición el anticuerpo marcado sólo reconoce los 6 primeros aminoácidos del segmento aminoterminal de la hormona, excluyendo el fragmento 7-84 PTH. Así se separa la fracción biológicamente activa, denominada CAP-PTH de la inactiva o CIP-PTH.

En relación al efecto biológico de la CIP-PTH, Slatopolsky y cols (2000) inyectaron la 1-84 PTH (CAP-PTH) a ratas paratireidectomizadas poniendo de manifiesto un aumento significativo de la calcemia de  $0,65 \pm 0,10$  mg/dL. En cambio, al inyectar 7-84 PTH (CIP-PTH) demostró una disminución discreta pero significativa de la calcemia ( $-0,3 \pm 0,08$  mg/dL). Al inyectarlas juntas a concentraciones iguales 1:1 Molar, se observó que el efecto calcemiante de la CAP-PTH era anulado por la CIP-PTH. Al medir la excreción renal de fosfatos

se observó que la administración de CAP-PTH aumentó significativamente la excreción de fósforo corregido para el filtrado glomerular, mientras que la inyección simultánea la redujo en 50.2% de forma significativa. Esto ponía de manifiesto el efecto biológico antagónico de ambas. Cuando midieron la PTH en lisado de células paratiroides de pacientes urémicos, encontraron que tanto la 1-84 PTH como la 7-84 PTH eran sintetizadas por la misma célula.

Posteriormente Divieti y cols. (2002) sugirieron que la 7-84 PTH podría actuar a través de receptores distintos del PTH1R, que fuera específico para el extremo carboxiterminal y que frenara la diferenciación osteoclástica en el hueso.

El hecho de que las mediciones de segunda generación de la parathormona incluyan dos hormonas distintas y de efectos opuestos, en proporción variable dependiendo del grado de IRC, puede explicar las contradicciones en los resultados de estudios que relacionan los hallazgos bioquímicos con la histomorfometría ósea (Quarles 1992, Wang 1995, Oi 1995, Goodman 1999, LLach 2003, NFK-DOQI 2003).

En los pacientes en diálisis, la concentración de iPTH se ha venido empleando para diferenciar la enfermedad ósea de alto vs. bajo remodelado (EAR vs. EBR). Torres y cols., en un amplio estudio de 119 pacientes observaron que una PTHi menor de 120 pg/mL, conseguía para el diagnóstico de bajo remodelado una sensibilidad del 48% y una especificidad del 94%. Una PTHi por encima de 450 pg/ml descartó el bajo remodelado con un valor predictivo positivo de 1 (Torres 1995). Si el paciente recibe calcitriol, los valores de PTH son más difíciles de interpretar pues el calcitriol puede disminuir de forma directa el remodelado óseo sin que esto tenga traducción paralela en los

valores de PTH. En estos casos resulta útil la ayuda de un segundo marcador bioquímico, reflejo de actividad osteoblástica en el hueso, como es la Fosfatasa Alcalina Ósea (bALP).

### Marcadores bioquímicos del remodelado óseo

Los marcadores bioquímicos del remodelado óseo permiten evaluar la actividad formativa y resorptiva ósea de forma incruenta. Son productos derivados del colágeno tipo I de la matriz ósea o enzimas o proteínas secretadas por las células óseas. Estas sustancias se liberan al torrente sanguíneo, y posteriormente, pueden ser determinadas por sangre u orina. Entre los marcadores capaces de valorar la actividad formativa del tejido óseo, tenemos las fosfatasas alcalina total y ósea, la osteocalcina y los propéptidos carboxiterminal y aminoterminal del procolágeno I. Disponemos de otros marcadores para analizar la actividad resorptiva: fosfatasa ácida resistente al tartrato, hidroxiprolina, piridinolinas, deoxipiridinolinas libres, los telopéptidos aminoterminal y carboxiterminal del colágeno tipo I, el alfa y beta Crosslaps, el glucósido de hidroxilisina y la sialoproteína ósea.

### MARCADORES DE FORMACIÓN ÓSEA

#### **Fosfatasa Alcalina total y ósea**

La ALP es una isoenzima producida en hígado y por osteoblastos. Otros órganos como el intestino, la placenta o el riñón la producen pero su contribución a la concentración total en sangre es escasa. En los pacientes urémicos la elevación de la ALP tiene fundamentalmente origen esquelético y se correlaciona con valores elevados de iPTH. Por ello, la medición conjunta de ambos parámetros tiene valor en el diagnóstico diferencial de la enfermedad ósea de alto y bajo remodelado.

No obstante hemos de tener en cuenta que los estudios que correlacionan la fosfatasa alcalina total con la histología ósea son inconsistentes (Llach 1986, Siede 1980). La bALP es la fracción de la fosfatasa Alcalina total que se relaciona directamente con el osteoblasto. Existen estudios que ponen de manifiesto su buena correlación con los niveles de PTH y con los índices histomorfométricos del Hiperparatiroidismo secundario (Urena 1996, Jarava 1996, Coen 1998, Rix 1999,). Couttenye (1996) observó que en pacientes en hemodiálisis la concentración de bALP igual o inferior a 27 U/L era un buen marcador de enfermedad ósea adinámica con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 86%. En los casos que comentaba de administración de calcitriol, sobre todo cuando éste se administra en forma de pulsos, y PTH entre los 250-450 pg/mL, el encontrarnos con valores de bALP superiores a 20 ng/mL determinados por IRMA apoyaría la existencia de alto remodelado. No obstante, la Fosfatasa Alcalina no es el único marcador de actividad ósea.

**Osteocalcina:**

La osteocalcina es una proteína no colágena que está presente en la matriz ósea y es producida por los osteoblastos (Price 1980). El problema es que depende de la filtración renal para su excreción, con lo que en estadio 5 de ERC, se acumularía en el plasma. Algunos autores encuentran menor asociación entre su concentración sérica y parámetros histomorfométricos respecto a la obtenida con las concentraciones de iPTH y bALP (Urena 1995, Urena 1996); sin embargo, otros autores encuentran que esta relación es significativa (Charcón 1986, Coen 1998).

### **Propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I**

No hemos de olvidar que el mayor componente de la matriz ósea es el colágeno tipo I. Los osteoblastos estimulan la síntesis de colágeno mediante la producción intracelular de procolágeno. Se puede medir el extremo carboxiterminal de esta molécula y ser indicador indirecto de la actividad osteoblástica (Coen 1992).

### **Propéptido Aminoterminal del procolágeno tipo I**

Se libera también en el proceso de formación de la molécula de colágeno y pasa a la circulación sanguínea. Tiene la ventaja de que no se elimina por orina, por lo que puede ser un marcador de utilidad en los pacientes con insuficiencia renal.

## **MARCADORES DE RESORCIÓN ÓSEA**

En el extremo opuesto tendríamos a los productos de degradación del colágeno como marcadores de resorción ósea:

### **Piridinolina y deoxipiridinolina**

Los puentes que estabilizan las fibras de colágeno maduro se liberan por la acción de los osteoclastos en el proceso de resorción ósea y se liberan intactos a la sangre. Así, la pirodinolina y la Deoxipirodinolina guardan una fuerte correlación los niveles de iPTH, Fosfatasa Alcalina Ósea e Histología ósea (Urena 1995; Ibrahim 1995). Tienen el inconveniente de eliminarse por orina, por lo que van a estar aumentados en pacientes con insuficiencia renal.

### **Hidroxirolina**

Es un marcador poco específico del hueso, con mala correlación con los parámetros de resorción ósea medidos por histomorfometría, por lo que actualmente se considera superado por otros parámetros más modernos.

### **Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I (NTX)**

El fragmento aminoterminal de la región telopeptídica del colágeno tipo I se puede detectar mediante un inmunoensayo, y puede ser utilizado como marcador de resorción ósea. No obstante, a causa de su bajo peso molecular, se elimina también por orina.

### **Beta-Crosslaps ( $\beta$ CTX)**

Procede de la región telopeptídica carboxiterminal del colágeno tipo I, y al igual que el NTX, es un buen marcador de resorción en la mayoría de patologías óseas.

### **Fosfatasa ácida resistente al tartrato**

Igarishi et al (2002) identificaron la fracción específica osteoclástica de la fosfatasa ácida tartrato resistente. Esta enzima lisosomal es sintetizada por los osteoclastos y vertida a la circulación con lo que puede ser un buen marcador no invasivo de resorción ósea.

### 6.3. Histología ósea. Biopsia ósea. Histomorfometría estática-dinámica.

Se trata sin duda de la herramienta más potente y fiable para detectar las anomalías estructurales del hueso. Estamos hablando de la prueba de oro para el conocimiento e interpretación de las lesiones histológicas óseas. Su principal limitación, pese a que sea realizada por una persona entrenada, es que se trata de una prueba diagnóstica invasiva y potencialmente dolorosa. Es gracias al avance en el instrumental que se emplea, así como en las técnicas de procesamiento de muestras por lo que está aumentando su uso como arma diagnóstica.

Podríamos decir que estaría indicada en aquellos casos en los que no hemos llegado a un diagnóstico mediante pruebas no invasivas y precisamos tomar una actitud referente al tratamiento.

En líneas generales las indicaciones más frecuentes serían (K-DIGO, 2006):

1. Pacientes con hipercalcemia mantenida no inducida por aportes de calcio, en los que la PTH se sitúa en valores no concluyentes (120-450 pg/mL).

2. Pacientes con sospecha de enfermedad ósea de bajo remodelado inducida por aluminio.

3. Pacientes que van a ser paratiroidectomizados con historia y/o sospecha de exposición aluminica.

En la etapa prediálisis la biopsia ósea solo está indicada en pacientes sintomáticos o con fracturas patológicas.

Hasta 1960 se decalcificaban las muestras antes de procesarlas, pero esto impedía distinguir el hueso mineralizado del osteoide. Posteriormente

aparecieron técnicas de procesado sin decalcificar y tinciones que distinguían entre hueso mineralizado y no mineralizado.

Generalmente se realiza en la cresta iliaca por resultar más fácilmente accesible, y contiene hueso cortical y trabecular en la misma proporción que el resto del esqueleto además de tener un remodelado ágil. La muestra se obtiene con un trócar de 6-8 mm de diámetro y borde serrado, administrándole previamente al paciente un sedante suave e infiltrando un anestésico local.

En cuanto a las complicaciones de la técnica, si bien son raras (Duncan 1981) si la realiza un experto, las más frecuentes son los hematomas, el dolor o la infección de la herida.

Para el procesado de las muestras se emplean resinas de poliéster con monómeros de tipo metacrilato o estirene, que una vez que han polimerizado se convierten en un medio con consistencia similar a la del hueso, que permite su corte en microtomos especiales.

El marcaje del hueso con tetraciclina ha permitido conferir dinamismo a su estudio. Se administra tetraciclina oral, que es un antibiótico autofluorescente que se fija a las áreas de mineralización activa previo a la realización de la biopsia. La pauta es de dos cursos de dos días separados entre 12-14 días. Las características del depósito y la distancia entre las dos dosis administradas nos darán información sobre el grado de avance en la mineralización.

Los avances técnicos han permitido que programas informáticos cuantifiquen los componentes del tejido óseo. Existen parámetros histomorfométricos consensuados para la medición cuantitativa de las estructuras óseas (Guías KDOQI 2003). La estereología es la disciplina

matemática que consiste en deducir estructuras tridimensionales a partir de áreas bidimensionales. La conversión de áreas a volúmenes se deduce del teorema de Delesse (1848): fracciones de área son iguales a fracciones de volumen en secciones infinitamente delgadas. Secciones histológicas bidimensionales muestran perfiles tridimensionales.

#### 6.4. Pruebas de imagen sobre hueso y GPT.

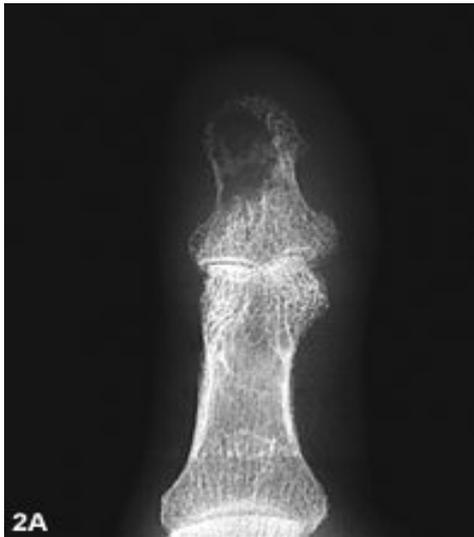
Una vez tenemos la sospecha clínica y por los parámetros bioquímicos de que el paciente presenta un Hiperparatiroidismo secundario, las pruebas de imagen para evaluar las glándulas paratiroideas nos pueden aportar información adicional sobre la severidad del Hiperparatiroidismo, que puede hacer plantearse la necesidad de tratamiento quirúrgico, o bien pueden ser útil en la evaluación de la respuesta al tratamiento que siga el paciente.

##### **6.4.1. Radiología ósea simple.**

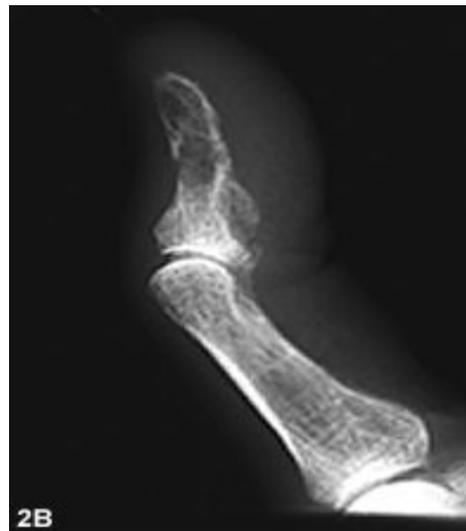
La radiología ósea nos puede poner de manifiesto calcificaciones vasculares o fracturas patológicas, con incidencia diferentes en pacientes con perfil bioquímico similar. La frecuencia de repetición de estos estudios dependerá de la situación clínica de cada paciente.

Centrándonos en el daño óseo que genera el HPT<sup>2º</sup>, el examen por rayos X nos va a proporcionar una información limitada, pues las características patológicas no son específicas de esta entidad, y además aparecen tarde en el curso de la enfermedad, con lo que más que apoyarnos en ellas como método diagnóstico, deberíamos retener la idea de que cuando las detectamos, es

porque la desmineralización ósea es bastante severa. Lo más característico es la reabsorción subperióstica, que suele aparecer en las falanges medias. Otros lugares que presentan habitualmente erosión subperióstica son el extremo proximal de la tibia, el cuello de Fémur y del Húmero, extremo distal de Radio y de la clavícula.



**Figura 26.** Tumor pardo en la falange distal del 1º dedo de la mano



**Figura 27.** Falange media del 1º dedo de la mano. Pérdida de definición de la cortical sobre el borde radial y desflecamiento

#### **6.4.2. Gammagrafía ósea.**

Indica la respuesta dinámica del hueso a una agresión sobre él, reflejando los cambios metabólicos óseos. En la osteodistrofia renal, la gammagrafía ósea refleja alteraciones más precozmente que la radiología. Además de las alteraciones metabólicas del hueso, puede demostrar depósitos anormales de fosfato cálcico fuera del tejido óseo como ocurre con las calcificaciones heterotópicas de los tejidos blandos.

El Tc-99m es el isótopo radiactivo más empleado. Su fijación al tejido óseo se realiza fundamentalmente por adsorción en la superficie de la capa de iones hidratados del cristal de la hidroxiapatita de la superficie de mineralización ósea, con particular afinidad por los sitios de formación de hueso nuevo. Esto explica que haya una mayor captación de trazador en las zonas con mayor actividad osteogénica. En menor proporción existe también fijación en la matriz orgánica del hueso.

Se trata de una exploración sumamente sensible, pero con escasa especificidad, ya que tanto las lesiones traumáticas, como las inflamatorias, infecciosas o tumorales pueden presentar captación de polifosfatos en la gammagrafía y dar lugar a imágenes activas.

La principal característica de la gammagrafía normal es la simetría entre las dos mitades del esqueleto dividido por el plano sagital. Las zonas normales que presentan mayor captación de trazador son las que se hallan más cerca del detector. La imagen patológica característica es la "imagen activa", que se caracteriza por un aumento focal de captación del trazador en relación con las estructuras óseas contralaterales o adyacentes.

En los casos graves o muy evolucionados de ODR, se observa una hipercaptación ósea difusa y simétrica en todo el esqueleto axial y apendicular, más marcado en territorios periarticulares, calota craneal, mandíbula, esternón, extremos costales y columna vertebral. Otro hallazgo poco habitual es el depósito extraóseo patológico del trazador por calcificaciones heterotópicas. En la osteomalacia secundaria a la toxicidad por aluminio, la captación de trazador en las estructuras óseas se encuentra disminuída de forma difusa, debido al depósito del aluminio en la matriz de osificación que bloquea la mineralización.

### **6.4.3. Densitometría ósea.**

Bajo la denominación de densitometría ósea se incluyen varias técnicas que permiten de forma incruenta el cálculo preciso y fiable de la masa ósea. En su mayoría, estas técnicas se basan en el uso de los rayos X, pero también se utilizan los ultrasonidos. Se ofrece un resumen de estos métodos de medición en la siguiente tabla.

**Tabla 10.** Métodos de medición *in vivo* del contenido mineral

**A) Contenido mineral del cuerpo entero**  
• Absorciometría radiológica de doble energía (DXA)

**B) Contenido mineral en regiones específicas**  
• Fotodensitometría radiográfica  
• Absorciometría radiológica de doble energía (DXA)  
• Ultrasonidos (QUS)  
• Tomografía computerizada (QCT)  
- Columna  
- Antebrazo

Entre las técnicas desarrolladas para medir la masa ósea, destacan la absorciometría monofotónica (SPA), la absorciometría de doble fotón (DPA), la absorciometría con rayos X de energía doble (DXA) y la tomografía axial computerizada (TAC).

En la actualidad, la técnica de densitometría ósea más difundida es la absorciometría radiológica de doble energía (DXA). Se trata de la técnica de elección para el diagnóstico, evaluación de gravedad y monitorización de los pacientes afectados por alteraciones óseas metabólicas. Su uso en la práctica clínica experimentó un importante impulso tras la publicación en 1994 de un

informe técnico de la Organización Mundial de la Salud que validaba su uso en la clínica y proporcionaba unos criterios diagnósticos universales para clasificar a la población en función de la cuantificación de la densidad mineral ósea (DMO) (World Health Organization 1994)

La mejor forma de medir la densidad mineral del hueso y detectar si el paciente tiene osteopenia u osteoporosis es mediante la realización de una Densitometría. Un hallazgo común en los pacientes en Hemodiálisis es una densidad mineral ósea disminuida (Stein 1996), con riesgo de fractura de cadera mucho mayor que la población general (Alem 2000, Coco 2000).

Sin embargo, la densitometría no proporciona información específica sobre el recambio óseo significativamente alterado en la Enfermedad renal crónica. No existe una buena correlación con la histología ósea, información que resulta importante para decidir el tratamiento. Existe controversia a la hora de decidir en qué hueso debemos medir la densidad mineral ósea. Su medida a nivel de la Columna vertebral podría estar artefactada por las calcificaciones Aórticas que suelen acontecer en los pacientes con IRC. Además en los pacientes con HPT 2º puede haber esclerosis en el hueso trabecular que dé como resultado una densidad ósea aumentada, aunque sea un hueso alterado estructuralmente (Piraino 1988). Parece que la medida de la densidad mineral ósea en la cadera y en el radio es más precisa y proporciona menos artefactos.

Los valores de medición de las exploraciones densiométricas se expresan en gramos por centímetro cuadrado (DMO) o en gramos (CMO). Los valores DMO se expresan como valores absolutos y también como porcentaje y número de desviaciones estándar respecto a la media de individuos jóvenes (de 20 a 40 años) del mismo sexo y etnia (T-score) y respecto a la media de

DMO de individuos de la misma edad y sexo (Z-score). Debido a que los resultados se expresan en valores absolutos y relativos, se puede identificar a los pacientes osteopénicos u osteoporóticos por cualquiera de los criterios actualmente aceptados:

- **Paciente osteopénico**: T-score por debajo de -1 hasta -2,5 desviaciones estándar respecto a la media de individuos jóvenes del mismo sexo y etnia.
- **Paciente osteoporótico**: T-score por debajo de -2,5 desviaciones estándar respecto a la media de individuos jóvenes del mismo sexo y etnia.

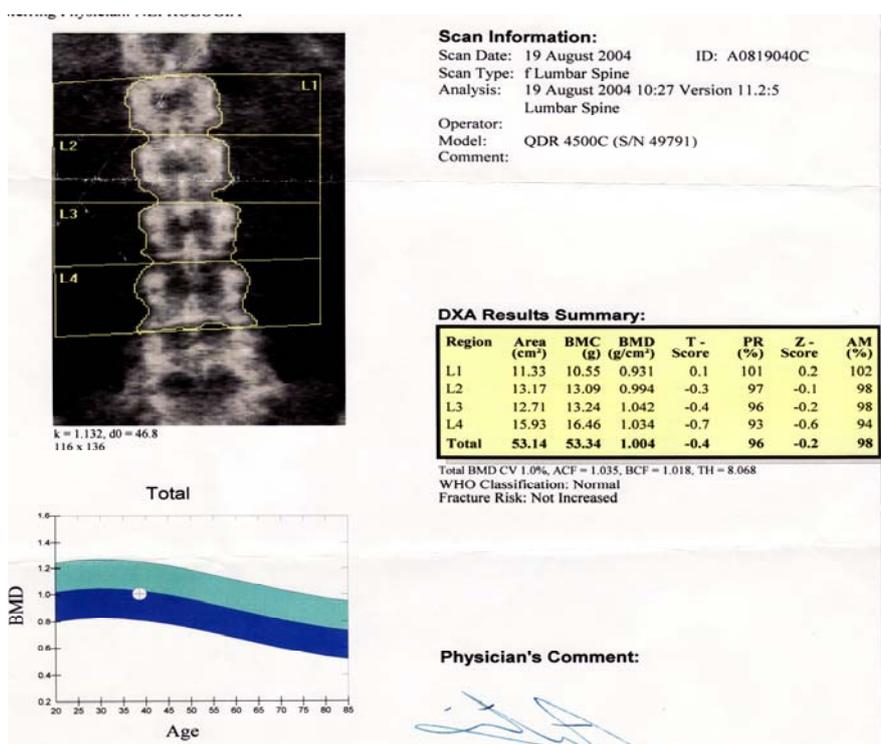


Figura 28. Imagen de una densitometría normal.

Las medidas seriadas de la Densidad Mineral Ósea, junto a la evaluación de la clínica del paciente y la consideración de los marcadores bioquímicos de formación y resorción ósea además de la histología del hueso nos podrían aportar información valiosa de la progresión de la desmineralización esquelética del paciente.

#### **6.4.4. Ecografía cervical de GPT.**

Las glándulas paratiroides son por lo general cuatro pequeñas glándulas localizadas en cara posterior de los lóbulos tiroideos, y en íntima relación anatómica con el tiroides. Por su localización, las solemos dividir en dos superiores y dos inferiores, si bien en algunos casos, presentan localización aberrante. Sus pequeñas dimensiones (2 x 4 x 8 mm) dificultan su visualización en la mayoría de los casos en circunstancias no patológicas. Sin embargo el Hiperparatiroidismo secundario puede conseguir que unas glándulas que en principio no son visibles por técnicas de imagen no invasivas, se puedan ver.

La Ecografía, realizada por una persona experta puede tener suficiente especificidad a la hora de proporcionar información no solo del tamaño glandular, sino también del tipo de hiperplasia glandular. La indicación clásica de la ecografía Doppler en el HPT<sup>2º</sup> es la localización prequirúrgica, que permite limitar la exploración quirúrgica reduciendo el tiempo de intervención y el trauma quirúrgico.

En el estudio de las GPT se utilizan transductores lineales multifrecuencia de 7.5-12 MHz Doppler color. Las GPT patológicas se observan como una imagen nodular, hipoeoica, homogénea, de morfología redondeada u oval y

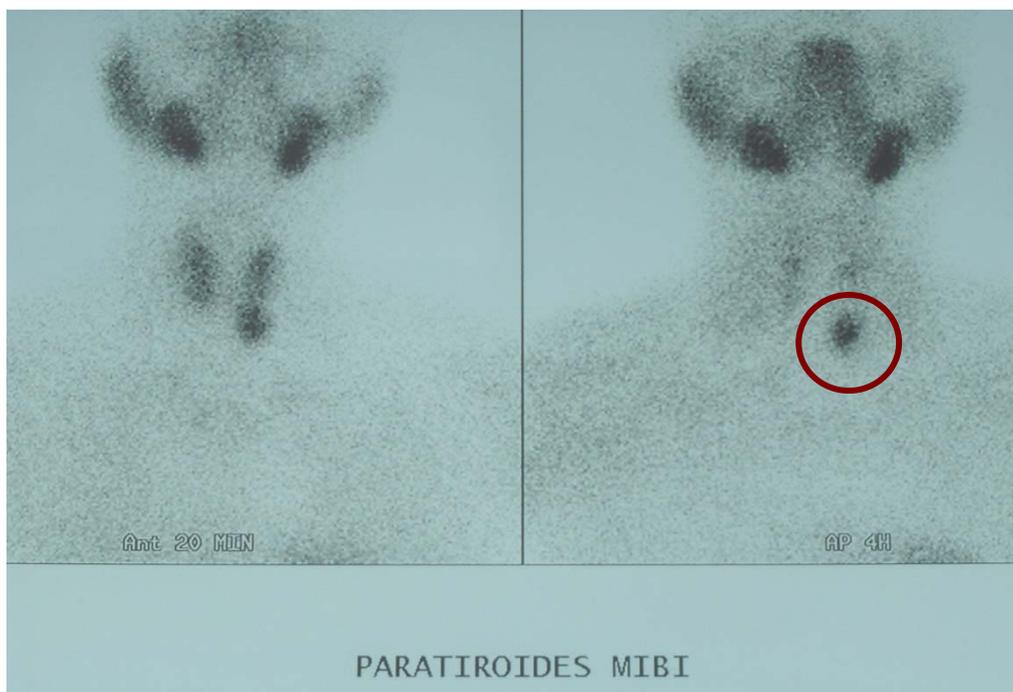
de contornos lisos delimitados por una fina línea ecogénica. Cuando son ovales, su eje longitudinal es paralelo al eje longitudinal del tiroides. En alrededor de un 15-20% la ecoestructura glandular puede ser heterogénea, debido a la presencia de necrosis y/o hemorragia o bien calcificación en GPT muy aumentadas de tamaño. El tamaño de las paratiroides se ha relacionado con la gravedad y el pronóstico del HPT<sup>2º</sup>, así como con la respuesta al tratamiento con pulsos de calcitriol (Fukagawa 1994).

La sensibilidad está condicionada por la localización de la glándula, el tamaño, el número de GPT patológicas, la coexistencia de bocio y los antecedentes de cirugía cervical. Diversos estudios han analizado la sensibilidad y especificidad de la exploración ecográfica en los pacientes con HPT. Torregrosa et al. (1998), estudiaron a 16 pacientes con HPT primario y 22 con HPT<sup>2º</sup>, encontrando que la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de la ecografía eran menores en los pacientes con HPT <sup>2º</sup>, siendo respectivamente 41, 89 y 52%. Estos resultados fueron superponibles a estudios posteriores (Ruda 2005).

También resulta útil la ecografía para la localización glandular con vistas a efectuar un tratamiento del HPT <sup>2º</sup> con inyección percutánea con Etanol o Calcitriol. La persona que realice la exploración debe estar entrenada para detectar unas glándulas que en principio no son visibles hasta que no alcanzan un determinado volumen.

#### **6.4.5. Gammagrafía TC 99-m sesta-MIBI.**

La gammagrafía en doble fase con MIBI es la técnica más empleada de las pruebas de imagen. Consiste en la inyección intravenosa de 740 MBq de tecnecio-99m sestamibi, con lo que se obtienen imágenes planares de cuello y tórax superior en proyección anterior a los 15 minutos (fase precoz o tiroidea) y a los 120 minutos (fase tardía o paratiroidea). El tejido paratiroideo normal no se detecta en ninguna de las dos fases. Las GPT patológicas tienden a retener el radiotrazador de forma progresiva en el tiempo.



**Figura 29.** Gammagrafía de paratiroides con MIBI en fase paratiroidea patológica. Se observa una captación focal por hiperplasia paratiroidea única.

La gammagrafía con MIBI está indicada para la realización de pruebas de imagen preoperatorias y para el seguimiento de pacientes con hiperparatiroidismo secundario que reciben tratamiento

La sensibilidad de esta prueba es variable y parece ser mayor al intentar localizar una glándula en pacientes con HPT 2º recurrente. (Olaizola 2000).

#### **6.4.6. Otras pruebas de imagen.**

##### **Tomografía computerizada.**

En comparación con la gammagrafía de paratiroides y la ecografía, la TC tiene un papel poco importante en los estudios preoperatorios de los pacientes con HPT 2º. Esta técnica detecta GPT patológicas de un tamaño hasta 4 mm, así como masas de tejidos blandos en una situación yuxtatiroidea, subesternal o retroclavicular.

Se ha demostrado útil para detectar GPT ectópicas, sin embargo su sensibilidad es baja cuando éstas se encuentran a nivel de los hombros o el esternón, pues su proximidad a estructuras óseas produce artefactos que dificultan la interpretación de las imágenes.

##### **Resonancia Magnética.**

Esta técnica es capaz de caracterizar lesiones nodulares en función de los cambios de intensidad en las imágenes ponderadas en T1 y T2. También posibilita el uso de contraste para realzar las lesiones así como la opción de realizar reconstrucciones en 3-D. La distinción entre masas de tejidos blandos y adenomas o hiperplasias de GPT suele ser difícil, debido a que ambos tejidos pueden mostrar una baja intensidad de señal en T1 con una hiperseñal en T2.

De momento se usa generalmente en aquellos casos en los que se sospecha una localización ectópica de la GPT o previa a reoperaciones para eliminar el tejido paratiroideo residual.

### **Tomografía por emisión de positrones (PET) con C-metionina-11.**

Otto et al. (2004) sugieren que esta técnica puede ser muy eficaz si se consideran únicamente aquellos pacientes en quienes otras pruebas de imagen, como el MIBI o la ecografía, no son resolutivas. Concluyen además que la PET es más precisa que las anteriores para la detección de ectopias.

## **7. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD MINERAL Y ÓSEA ASOCIADA A ERC.**

Clásicamente, se ha empezado a tratar el HPT2º cuando la patología estaba muy evolucionada, con valores de PTH aumentados que se acompañaban habitualmente de hiperfosfatemia y frecuentemente de hipocalcemia. En ese momento la GPT presentaba ya un cierto grado de hiperplasia y todo esto condicionaba unos malos resultados terapéuticos. Es por ello que actualmente se tiende a tratar el HPT2º de forma más precoz, cosa lógica si sabemos que éste comienza en fases tempranas de la evolución de ERC, con lo que actuar sobre él con prontitud nos debe ayudar a controlar el desarrollo de esta patología y de sus futuras posibles complicaciones.

Las guías K/DOQI (2003) clasifican la ERC en 5 estadios en relación a la tasa de filtrado glomerular. Esto nos permite marcar pautas de tratamiento en función al escalón en que nos encontremos, recomendándonos iniciar el tratamiento del HPT2º a partir del estadio 3 (TFG entre 30-59 mL/min).

Las mismas guías indican qué valores de Calcio, Fósforo y PTH hemos de conseguir con el tratamiento y la frecuencia con la que debemos medir esos parámetros coincidiendo con las guías K/DIGO (2006). (Tabla 8)

Con la intención de optimizar los múltiples tratamientos de los que se dispone en la actualidad, aparecen en 2008 las Guías de la SEN (Sociedad Española de Nefrología) sobre ODR. Estas guías contemplan tratamientos que no se reflejan en las Guías KDOQI (2003) y plantean el tratamiento de las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo en los pacientes con insuficiencia renal en cualquiera de sus estadios y no sólo a partir del Estadio 3 como las Guías KDOQI.

Aunque nos detendremos en cada especialidad terapéutica, dejaremos constancia de las pautas de tratamiento por estadios de ERC que proponen las Guías SEN-ODR:

## Estadios 1 y 2

Tal y como comentamos, las **guías K/DOQI** indican que el tratamiento del HPT<sup>2º</sup> debe comenzar en el **Estadio 3** que es cuando se empieza a observar un aumento claro de la PTH. Pero desde etapas anteriores, desde el Estadio 2, la restricción de fósforo en la dieta se asocia con elevación de los niveles de Calcitriol y normalización de la respuesta de sus órganos diana. Es importante el control de la fosfatemia pues además de sus efectos de reducción de la calcemia, ha demostrado en estudios in Vitro y en vivo con animales que incrementa de forma directa la síntesis y liberación de PTH, así como la proliferación celular. Además genera un descenso en la expresión del sensor del calcio (CaR) de la glándula paratiroides e induce resistencia de ésta al

tratamiento con vitamina D. Es capaz así mismo de inducir la conversión fenotípica de las células musculares lisas a células osteogénicas facilitando la aparición de calcificaciones vasculares. Por todo esto es un predictor independiente de mortalidad en la ERC y debe convertirse en un punto estratégico en cuanto al tratamiento del HPT2º asociado a la ERC.

Si a pesar de las medidas dietéticas los niveles de fósforo se elevaran más de lo deseado, podremos empezar a usar quelantes de fósforo con calcio (Carbonato cálcico/Acetato cálcico), que ayudaría además a mantener una calcemia dentro de rango normal. Una cantidad de calcio entre 15-20 mg/Kg/día sería suficiente para asegurar la cobertura de necesidades de dicho elemento. La cantidad recomendada diaria en la población general varía según edad y sexo entre 1000 y 1300 mg/día, considerándose como límite máximo tolerable 2500 mg/día.

Los niveles adecuados de 25(OH)D3 (superiores 30 ng/mL) son especialmente importantes, ya que serán el sustrato para la producción de 1-25(OH)<sub>2</sub>D3, además de que su déficit agrava el HPT2. En estos estadios, el déficit de 25(OH)D3 puede ser la única causa de HPT2º, y por tanto, parece aconsejable iniciar su suplementación. Las dosis precisas no están bien definidas (los ensayos clínicos *en población general* han usado generalmente dosis de 300 a 800 UI/día) considerándose un máximo de 2000 UI/día (Giovannucci 2007, Hathcock 2007), aunque una reciente revisión de Wolf (2007) concluyó que la máxima dosis para adultos (sin ERC) podría ser incluso de hasta 10000 UI/día.

### Estadio 3

- **Dieta:** la restricción proteica será algo más intensa (0.9 mg/kg/día), para evitar el exceso de fósforo y la hiperfiltración.
- **25(OH)D<sub>3</sub>:** se seguirán vigilando los niveles.
- **Captore de fósforo.** Si con la dieta no se mantiene una fosfatemia normal, se puede comenzar con captore de fósforo de contenido cálcico con las comidas que además pueden ofrecer un sobreaporte de calcio si la ingesta dietética es insuficiente. En los estadios previos a la diálisis, en la actualidad solo tienen indicación terapéutica los captore de compuestos cálcicos. Existe, no obstante, amplia experiencia con el uso de **hidróxido de aluminio** como captore de fósforo en estos estadios. El **acetato cálcico** muestra un poder captore similar al **carbonato cálcico** pero con una menor sobrecarga de calcio, por lo que tendría ciertas ventajas además de su mayor efecto en distintos rangos de pH.
- **Metabolitos activos y análogos de la vitamina D:** el 1-25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> controla su propio metabolismo y evita que se pierdan sus receptores (VDR), manteniendo intacta la respuesta de la glándula paratiroides al calcitriol. El calcitriol mantiene también la densidad del receptor de la megalina localizado en las células tubulares renales, que es el encargado de internalizar la 25(OH)D<sub>3</sub> en dichas células para que sirva de sustrato para la síntesis de Calcitriol. Además éste es capaz de mantener los receptores sensibles al calcio (CaR) de la glándula paratiroides (Kopple 1997). La densidad normal de receptores de calcitriol y de calcio inhibe la hiperplasia de glándula paratiroides. Por

- **Activadores selectivos del Receptor de la vitamina D (AsRVD):** el análogo de la vitamina D, paricalcitol, tiene acciones sobre el receptor de vitamina D y el receptor sensor del calcio en la glándula paratiroidea. Además tiene una menor acción sobre el receptor de vitamina D en el intestino, con lo que su efecto sobre la absorción intestinal de calcio y fósforo es menor, pudiendo utilizarse en los casos de ERC en que se quiera evitar la hipercalcemia y la hiperfosforemia.

**Tabla 12.** Alternativa de tratamientos para estadios 1, 2 y 3 de las Guías SEN-ODR (2008).

Alternativas terapéuticas	
Estadio I-II	Dieta baja proteínas (1g/kg peso/día)
	25D3 si requiere → 30.000 UI/mes
Estadio III	Dieta baja proteínas (0,9 g/kg peso/día)
	25D3 si requiere → Calcitriol 0,25 µg/48 h
	Vitamina D → α-calcidol 0,50 µg/48 h
	AsVDR → Paricalcitol 1-2 µg/24-48 h

## Estadio 4

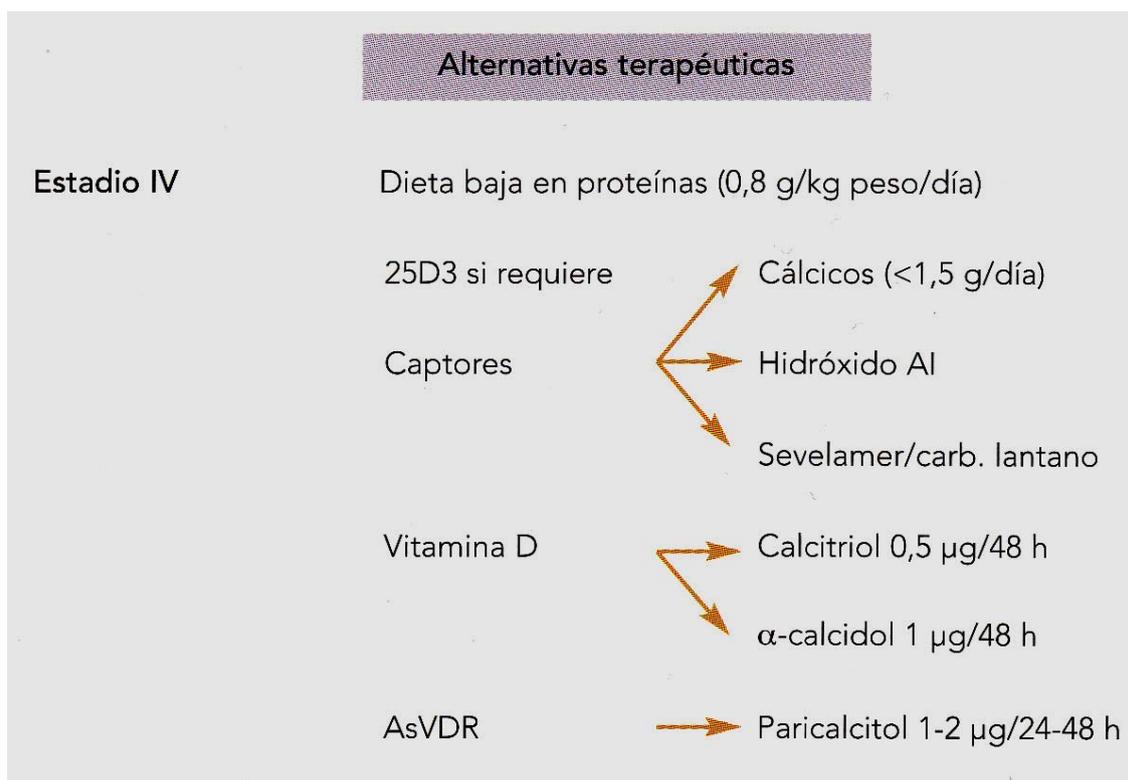
En esta fase la elevación del valor de PTH es más severa y más rápida, por lo que se debe ser más estricto en dieta y tratamiento (Tabla 13).

- **Dieta.** La restricción proteica será discretamente más severa (0.8 g/Kg de peso/día). Una ingesta proteica superior a 0.6 mg/Kg/día asegura una nutrición adecuada.
- **25(OH)D3.** Los valores de 25(OH)D3 se seguirán vigilando, para asegurarse de que sean normales. Aunque la conversión a 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 está disminuida, se aconseja su control para asegurar los efectos pleiotrópicos de la vitamina D más allá del control del HPT<sup>2º</sup>.
- **Captore de fósforo.** Con este grado de función renal, comienza a ser algo difícil mantener una fosfemia normal a pesar de la dieta, si no fuera así se puede utilizar una mayor dosis de captore con las comidas, que si son con contenido cálcico, no deberían sobrepasar los 1500 mg/día. Si no fuera suficiente se puede utilizar Hidróxido de aluminio durante un corto periodo de tiempo, administrándolo sólo en las comidas cuyo contenido en fósforo lo justifique. No debe administrarse conjuntamente con sales de citrato ya que aumentan la absorción de aluminio. El aluminio sérico debería medirse dos veces al año en aquellos pacientes que reciban captore de fósforo que contienen aluminio. Valores basales de aluminio sérico <20 tg/L indican una probable ausencia de sobrecarga de aluminio. Valores repetidos entre 20-60 tg/L son de difícil interpretación. Los valores repetidos >60 tg/L indican una sobrecarga alumínica (esto no siempre implica enfermedad ósea por aluminio). En pacientes con depleción de hierro, el riesgo de

incorporación tisular de aluminio es mayor, por lo tanto, valores muy inferiores a los ya mencionados pueden tener un significado patológico.

De las otras alternativas de captadores, el **carbonato de lantano y el sevelamer no tienen indicación en etapas prediálisis** (solo se debieran utilizar como uso compasivo).

- **Metabolitos activos y análogos de la vitamina D.** En este estadio, según los niveles de PTH, la dosis recomendada de calcitriol es de 0.25-0.50 mcg cada 24-48 horas y la de  $\alpha$ -calcidol de 1 mcg cada 24-48 horas. Estas dosis deberían ajustarse con controles bioquímicos periódicos.
- **AsRVD.** El menor efecto sobre la absorción de fósforo puede hacer recomendable su uso en este estadio. La dosis inicial recomendada de Paricalcitol en este estadio es de 1 mcg cada 24 horas (ó 2 mcg cada 48 horas). Esta dosis debería ajustarse con controles bioquímicos periódicos

**Tabla 13.** Algoritmo de tratamiento Estadio IV de ERC (Guías SEN-ODR 2008)

## Estadio 5

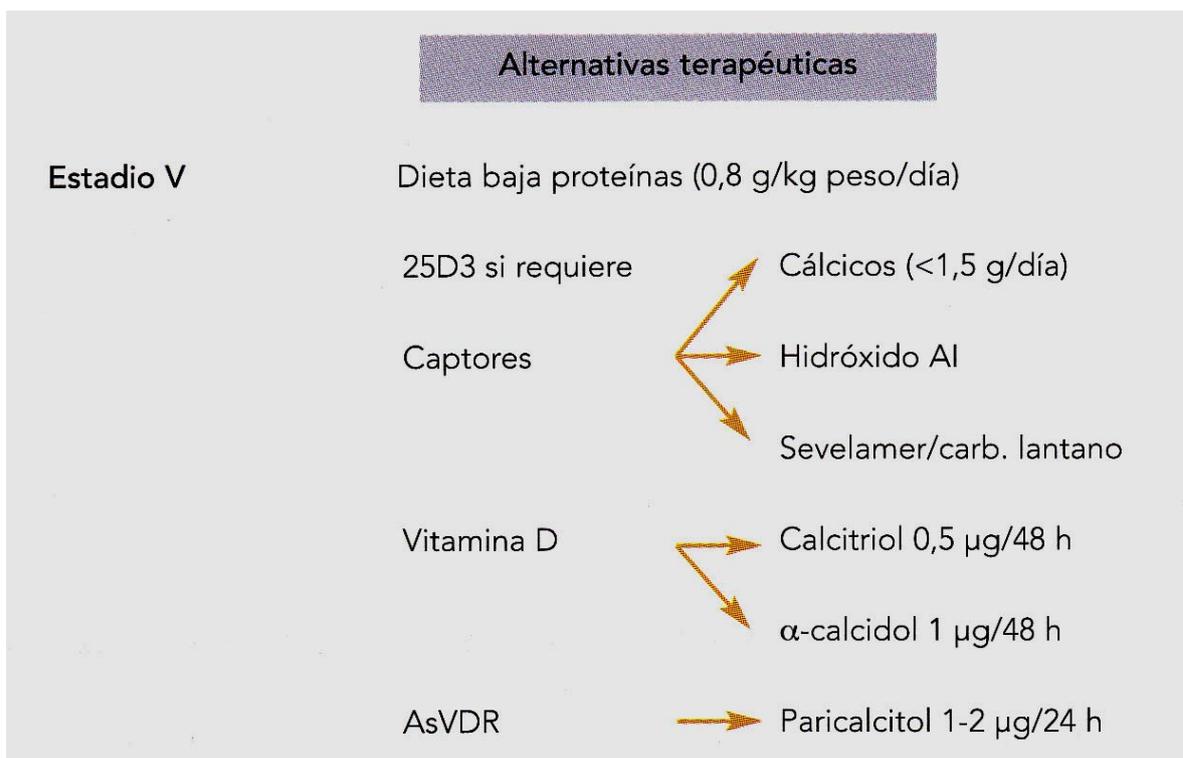
En esta fase el control del HPT 2º es más difícil. La función renal está severamente deteriorada y tanto la función excretora como las endocrinas son deficientes, la variabilidad bioquímica es grande y la situación puede variar en poco tiempo, por lo que el tratamiento es más difícil de estandarizar. Si el paciente ha sido controlado desde estadios precoces, generalmente, la pauta del estadio anterior es suficiente (Tabla 14).

- **Dieta.** La restricción proteica será discretamente más severa (máximo 0.8 gr/ Kg de peso / día), cuidando no comprometer una adecuada nutrición.

- **25(OH)D3.** Los valores de 25(OH)D3 se seguirán vigilando, y nos aseguraremos de que sean normales. Aunque la conversión a 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 está disminuida, se aconseja su control para asegurar los efectos pleiotrópicos de la vitamina D.
- **Captore de fósforo.** Con este grado de función renal, es muy difícil mantener una fosfatemia normal si no se administran captore de fósforo con las comidas. La pauta es la misma que en el estadio anterior con dosis más altas. Es más frecuente el uso del **aluminio** que debe usarse con prudencia e, idealmente, de modo transitorio, por los problemas ligados a su acumulación. Las sales de calcio (**carbonato o acetato cálcico**): ligan el fosfato intestinal, reduciendo la hiperfosfatemia y, al mismo tiempo, normalizan los valores del calcio y, por consiguiente, disminuyen el estímulo sobre la secreción de PTH. Estos productos deben administrarse preferentemente con las comidas. El objetivo es mantener el fósforo plasmático entre 4.5 y 5.5 mg/dL, evitando la hipercalcemia, complicación especialmente frecuente si los pacientes reciben al mismo tiempo calcitriol o si presentan una disminución del remodelado óseo (osteomalacia o enfermedad ósea adinámica). Hay que monitorizar, de forma cuidadosa los valores del calcio.
- **Metabolitos activos y análogos de la vitamina D.** En este estadio, las dosis recomendadas son las mismas que en el anterior, aunque se podrán modificar en función de la calcemia, fosfatemia y valores séricos de PTH.
- **AsRVD.** La dosis inicial recomendada de Paricalcitol en este estadio es de 2 µg cada 24 horas si la PTHi es inferior a 500 pg/mL y de 4 µg cada

24 horas si la PTHi es superior a 500 pg/mL, también modificable en función de calcemia, fosfatemia y valores séricos de PTH.

**Tabla 14.** Algoritmo de tratamiento Estadio V de ERC (Guías SEN-ODR 2008)



### Estadio 5D (Diálisis)

Una vez que los pacientes se encuentran en situación de diálisis, el control de la hiperfosfatemia se hace más difícil y se basa fundamentalmente en:

- Modificaciones de las características y esquema de diálisis para optimizar la eliminación de este soluto.
- Restricción de la ingesta dietética de alimentos con alto contenido en fósforo sin comprometer la ingesta básica de proteínas.
- Administración de captore del fósforo.

### **Características de la diálisis:**

La duración idónea de la sesión de diálisis es un tema muy controvertido. Actualmente, se considera que la duración de la diálisis debe individualizarse de acuerdo a los requerimientos de cada paciente. No hay evidencia clara de que exista un efecto independiente del tiempo de diálisis sobre el control del fósforo (Leypoldt 2005, Sigrist 2005), pero los regímenes prolongados se acompañan de una disminución de la necesidad de captosres.

En términos generales, un incremento del tiempo y la frecuencia de la diálisis mejoran la eliminación de solutos.

**El tiempo de duración** de la sesión de diálisis puede ser determinante en la eliminación de pequeños solutos, que están principalmente localizados en el espacio intracelular, como es el caso del fósforo. No existen estudios prospectivos, controlados y randomizados que confirmen de forma definitiva, que un incremento del tiempo de diálisis tenga un efecto sobre el control de la hiperfosforemia. Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados, describen un efecto beneficioso del aumento de la duración de la sesión de hemodiálisis sobre la eliminación de fósforo.

**Incrementar la frecuencia** de las sesiones de hemodiálisis es otra alternativa. Tampoco hay estudios adecuados, para valorar el efecto del incremento de la frecuencia sobre el aclaramiento del fósforo. La mayoría de estos trabajos son estudios observacionales, con un escaso número de pacientes seleccionados, seguidos por un corto espacio de tiempo. Para lograr una reducción significativa de los niveles de fósforo sérico, se requiere que la duración de la sesión sea superior a las dos horas. Actualmente, existe una tendencia a aumentar la duración de la sesión de hemodiálisis a un esquema

de 2.5-3.0 horas 5-6 veces por semana. En pacientes con fósforo elevado y hemodiálisis a días alternos, la duración mínima de la misma debería ser de 4 horas.

Con la diálisis larga nocturna diaria (5-6 sesiones de 6-10 horas de duración) existe una marcada disminución de la hiperfosforemia, con una reducción de las dosis de captadores del fósforo, incluso a pesar de haberse objetivado que los pacientes incrementan la ingesta diaria de fósforo.

**Técnicas con alto transporte convectivo.** Su empleo puede ser considerado como una alternativa terapéutica de la hiperfosforemia. Las membranas de alto flujo tienen una mayor capacidad de eliminación de fósforo que las de bajo flujo. Por otra parte, varios estudios randomizados han confirmado que la hemodiafiltración (difusión y convección) con alto transporte convectivo, incrementa el aclaramiento del fósforo, cuando se compara con la hemodiálisis con membranas de bajo y alto flujo. No obstante, actualmente, tampoco hay una evidencia clara de las ventajas potenciales de las membranas de alto flujo ni de la hemodiafiltración.

En cuanto al control del calcio sérico, ajustes en la concentración de calcio en el líquido de diálisis pueden contribuir a optimizar el balance de calcio en estos enfermos. No existe un consenso sobre cuál debe ser el contenido de calcio en el líquido de diálisis. Valores de 1.25 mM (2.5 mEq/L; 5 mg/dL) se han asociado con balance negativo de calcio y tendencia al incremento de la PTH. Además con 1.25 mM existe una peor tolerancia hemodinámica a la ultrafiltración, que se potencia si el contenido de magnesio no es adecuado. Niveles más elevados, 1.75 mM (3.5 mEq/L; 7 mg/dL) frenan la secreción de PTH pero producen un balance positivo de calcio.

Si es posible, se debe individualizar el contenido de calcio en el líquido de diálisis, de acuerdo a las características de cada paciente. No parece aconsejable el aumento persistente del calcio en el líquido de diálisis como respuesta a la hipocalcemia inducida por calcimiméticos. Por otro lado, en pacientes con PTH baja, el líquido de diálisis con Ca de 1.25 mM puede estar indicado para estimular la secreción de PTH, y evitar la enfermedad ósea adinámica. La concentración recomendable en situación de normocalcemia y PTH controlada es de 1.5 mM (3 mEq/L: 6 mg/dL).

### **Dieta**

En hemodiálisis los requerimientos proteicos deben ser superiores a los recomendados para la población general y al enfermo urémico aún no en diálisis, dada la condición catabólica de la técnica y la enfermedad. Se debe garantizar un adecuado soporte calórico, proteico y mineral.

Se considera que la ingesta óptima de proteínas debe ser de 1-1.2 g/Kg/día (de las cuales el 50 % deben ser de alto valor biológico, es decir proteínas animales) y la calórica de 30-35 Kcal/Kg de peso (35 para menores y 30 para mayores de 65 años).

En diálisis peritoneal la recomendación incluso es mayor (1.2-1.3 g/ Kg de peso / día).

Esta mayor liberación de la dieta proteica puede ocasionar un efecto adverso en la entrada de fósforo, de manera que se requieran mayores dosis de captadores intestinales del fósforo.

El incremento proporcional de calcio con el incremento de las recomendaciones proteicas varía en función de la cantidad de lácteos. De

forma orientativa, una dieta de 1-1.2 gr/Kg/día de proteínas contiene entre 550 y 950 mg de calcio.

La ingesta total de Calcio elemento al día no debe exceder los 2 gramos, incluyendo tanto el calcio de la dieta como el incluido en los captosres del fósforo o resinas de intercambio iónico (Martínez 1997).

### **Captosres de fósforo**

Como ya se ha mencionado en el apartado anterior, la mayoría de los pacientes en hemodiálisis, van a presentar un balance positivo de fósforo, por lo que van a requerir un tratamiento adicional con captosres intestinales de fósforo, para evitar la hiperfosforemia. Las indicaciones para **captosres cálcicos** e **hidróxido de aluminio** son las mismas que en estadios anteriores. En este estadio sí existe indicación para el empleo del Sevelamer así como del Carbonato de Lantano.

El **Sevelamer**, es un captor de fósforo que no contiene ni calcio ni aluminio. Se trata de un polímero que se une al fósforo a nivel intestinal e impide su absorción. Algunos estudios muestran que es capaz de atenuar la progresión de calcificaciones coronarias y aórticas y también reduce los niveles de lípidos, entre otros posibles efectos pleiotrópicos. Tiene el inconveniente de su alto precio y de presentar una eficacia limitada. Es algo menos potente que los anteriores y esto conlleva que en muchos casos se necesitan tomar un elevado número de comprimidos que pueden ser mal tolerados por los pacientes (Qunibi 2004, Almirall 2006). Un estudio reciente muestra una mejoría de supervivencia en los pacientes en incidentes en diálisis tratados con sevelamer en comparación con captosres cálcicos (Block 2007), si bien, otro

estudio limita la mejoría de la supervivencia a determinadas subpoblaciones (población de más de 65 años) (Suki 2007).

El **Carbonato de lantano**, es un captor de fósforo potente que no contiene ni aluminio ni calcio y ofrece la posibilidad de mejorar el control del fósforo sérico sin efectos secundarios relevantes como han mostrado diferentes estudios a largo plazo. Ha mostrado eficacia en monoterapia. Se presenta en comprimidos masticables de 500, 750 y 1.000 mg, siendo la dosis diaria media recomendada por la OMS 2.250mg (tres comprimidos de 750 mg). Los comprimidos deben masticarse durante las comidas (Freemont 2006).

Muy frecuentemente la hiperfosfatemia se trata con una asociación de varios de estos captosres, aunque no existe evidencia de una mayor efectividad de su uso combinado. Obviamente, los niveles de calcio, el producto calcio-fósforo, las cifras de PTH y/o el tratamiento asociado con vitamina D o sus análogos y calcimiméticos condicionan el uso de uno u otro.

### **Control de la PTH**

Las K/DOQI recomiendan mantener la iPTH entre 150-300 pg/mL. Cifras fuera de este rango de PTH se han asociado con un incremento de la morbimortalidad en los pacientes en hemodiálisis, aconsejando evitar especialmente valores por debajo de 100 y por encima de 500 pg/mL. Para mantener este rango de PTH es prioritario tener bien controlados los niveles de calcio y fósforo séricos. Si una vez logrado este objetivo no se consigue controlar la PTH se puede instaurar otro tipo de tratamiento con análogos de la vitamina D y/o calcimiméticos.

### **Control de los niveles de 25(OH)D3**

Existen evidencias indicando que en esta etapa también es necesario mantener niveles adecuados de 25(OH)D3 (30-40 ng/mL) que no sólo podría ser útil para el control del HPT<sup>2º</sup>, sino especialmente para otros efectos pleiotrópicos de la vitamina D.

### **Metabolitos activos de la Vitamina D y AsRVD**

El tratamiento con metabolitos activos (Calcitriol o Alfa-calcidiol) permite reducir los niveles de PTH, pero un uso inadecuado puede conducir a una elevación del fósforo, calcio y producto calcio x fósforo. Todos los metabolitos activos se han asociado en estudios retrospectivos a aumentos de supervivencia de los pacientes en diálisis.

Los AsRVD (Paricalcitol) tienen menor efecto en la elevación de Ca, P y CaxP, descienden más rápidamente la PTH y se deben suspender menos frecuentemente su uso como respuesta a alteraciones bioquímicas. En estudios retrospectivos, se ha asociado su uso a ventajas de supervivencia respecto calcitriol en pacientes en diálisis.

Se debe minimizar o suspender el tratamiento con vitamina D, si se observan cifras elevadas de calcio y/o de fósforo o si la PTH es inferior a 100 pg/mL. Algunos autores opinan que una dosis mínima entre 1-5 microgramos semanales de paricalcitol deberían mantenerse para asegurar la activación de los receptores de vitamina D, asociados a una mejoría de supervivencia. Tanto los metabolitos activos como los análogos o ASVDR se pueden administrar de forma intravenosa, a dosis que dependerán de los niveles séricos de PTH, y siempre y cuando los niveles de calcio y fósforo estén controlados (<9.5 mg/dL y <5 mg/dL, respectivamente).

Según recomendaciones de las Guías SEN-ODR, las dosis iniciales de Paricalcitol calculadas según el valor de iPTH deberían ser menores a las recomendadas en su ficha (PTHi/80), considerándose aconsejables dosis menores (máximo de 1 mcg por iPTH/120) para un adecuado control del HPT2°.

### **Calcimiméticos**

Otra alternativa terapéutica para el manejo del HPT2° es el uso de los calcimiméticos, cuyo principal exponente es Cinacalcet. Esta molécula está comercializada en España desde 2005 y tiene como indicaciones autorizadas el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis y la reducción de la hipercalcemia en pacientes con carcinoma de paratiroides. Si bien se está utilizando para TR en pacientes hipercalcémicos (Juan Bravo, datos no publicados).

Cinacalcet se une al receptor del calcio de la glándula paratiroidea, y lo modifica alostéricamente de manera que lo hace más sensible a las acciones del calcio extracelular (Block 2004, De Francisco 2005, Chertow 2006), consiguiendo una reducción significativa de los niveles de PTH, con una reducción simultánea del calcio y fósforo.

La disminución de la PTH con Cinacalcet es rápida y transitoria con un efecto máximo después de las 4 horas seguido de un retorno lento hacia los niveles previos a la administración del fármaco. Entre los efectos secundarios, destacan la intolerancia gastro-intestinal que en algunos casos obliga a suspender el fármaco y la aparición de hipocalcemia. No se ha demostrado

ninguna interacción entre cinacalcet e inhibidores de la bomba de protones o captadores del fósforo.

El cinacalcet se metaboliza a través de las acciones sobre el citocromo P450 por lo que la inhibición de esta enzima puede resultar en aumento de los niveles de cinacalcet (ketaconazol, itraconazol, cimetidina, claritromicina, ritonavir, zumo de pomelo) o disminución de los niveles (barbitúricos, fenitoína, carbamacepina, dexametasona, rifampicina).

Debe valorarse también el ajuste de dosis de fármacos metabolizados por CYP2D6 de margen terapéutico estrecho (flecainida, quinidina, antidepresivos tricíclicos, vinblastina, tioridazina, propafenona, metoprolol, etc). Se debe ser muy prudente en pacientes con antecedentes de epilepsia.

En los pacientes que reciben Cinacalcet, se deben realizar controles frecuentes de calcio, sobre todo al inicio de la medicación, ajustando los captadores del fósforo, y asociando al tratamiento metabolitos o análogos de vitamina D o AsRVD si fuera necesario.

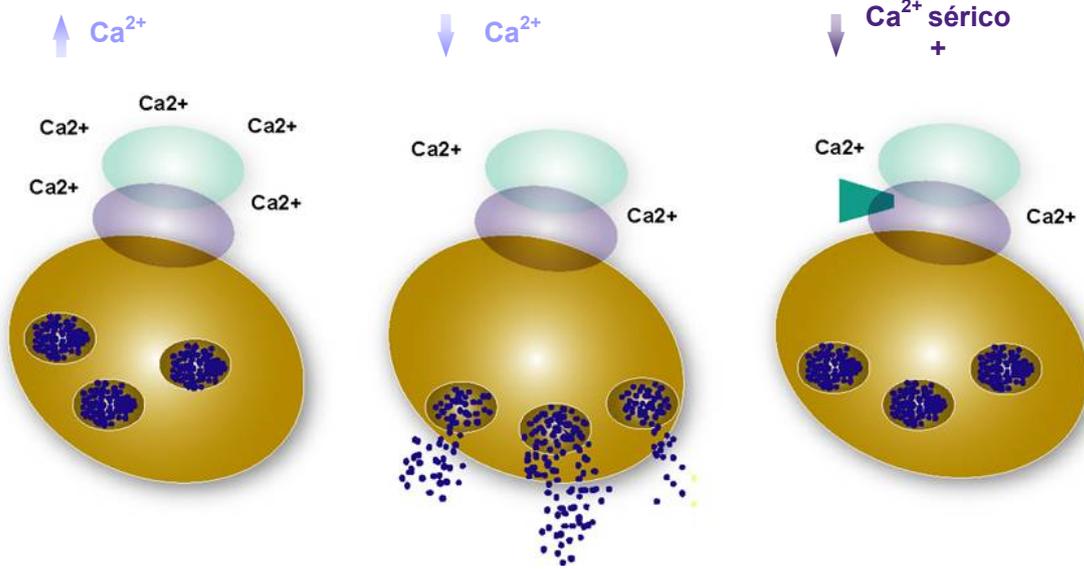
Recomendaciones:

- No debe iniciarse el tratamiento con Cinacalcet en pacientes con una concentración sérica de calcio (corregida por la albúmina) por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad (< 8.4 mg/dL).
- En pacientes en diálisis, se podría considerar utilizar Cinacalcet si la PTHi es inferior a 300 pg/mL, siempre y cuando el producto CaxP este elevado (Chertow 2006) .La dosis inicial recomendada para adultos es de 30 mg una vez al día, que deberá ajustarse cada 2 a 4 semanas no superando la dosis máxima de 180 mg una vez al día. En caso de necesidad de usar dosis menores, se ha usado la administración del

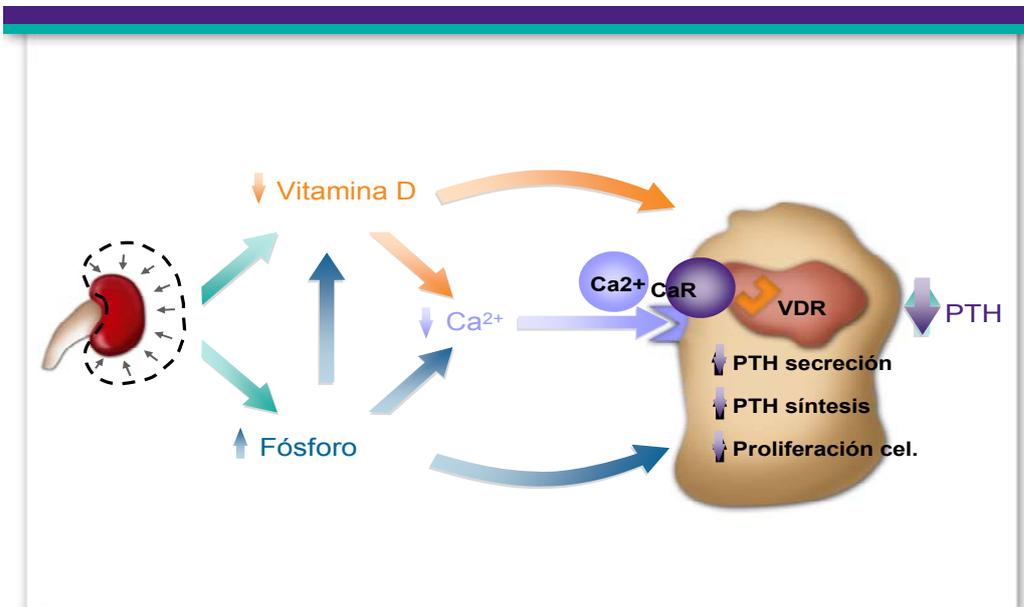
- Los niveles de PTH se han de evaluar al menos 12 horas después de la ingesta del fármaco.
- Con cada ajuste de dosis, debe determinarse el calcio sérico semanalmente. En caso de producirse hipocalcemia (cifras inferiores a 7.5 mg/dL), se aconseja, asociar ó aumentar dosis de vitamina D (metabolitos o análogos de vitamina D), reducir la dosis del Cinacalcet o interrumpir su administración.

### **Asociación de Cinacalcet y metabolitos de vitamina D o AsVDR**

Es posible que la asociación de metabolitos de la vitamina D o AsRVD y Cinacalcet pueda ser aditiva y/o sinérgica en el control del HPT2 o presentar otros efectos beneficiosos (p.ej. sobre la calcificación vascular). Se ha observado que el uso de calcimiméticos se ha asociado a una disminución de las necesidades de metabolitos de vitamina D o AsRVD y viceversa.



**Figura 30.** Acción de los calcimiméticos (Goodman WG *et al. Adv Renal Replace Therapy* 2002;9:2000–8).



**Figura 31.** Efecto de los calcimiméticos sobre la PTH (modificado de Goodman 2002)

## **Paratiroidectomía**

La paratiroidectomía se debe considerar si todas las medidas anteriormente mencionadas son ineficaces para controlar la PTH. Hoy en día, con la introducción de las nuevas alternativas de tratamiento médico, las indicaciones podrían quedar reducidas a (KDIGO 2006):

- Hiperparatiroidismo con hipercalcemia resistente a las alternativas médicas (fundamentalmente Calcimiméticos).
- Paciente con calcifilaxis y PTHi superior a 500 pg/mL, aunque también se podría aconsejar si se presentan complicaciones asociadas como ruptura tendinosa, dolor óseo severo , anemia refractaria, enfermedad ósea hiperparatiroidea progresiva y debilitante evaluada por radiografías o histológicamente, prurito que no responde a tratamiento médico o tratamiento dialítico, o progresión de las calcificaciones extraesqueléticas.

Se recomiendan técnicas de imagen previas a la paratiroidectomía para valorar tamaño glandular, situación y sobre todo presencia de glándulas ectópicas. La asociación de Gammagrafía-MIBI y Ecografía cervical muestra una gran sensibilidad y especificidad. Existe gran controversia sobre cuál es la técnica de extirpación más adecuada.

Las aproximaciones quirúrgicas pueden ser:

- Paratiroidectomía total con implante de un fragmento glandular en el antebrazo;
- Paratiroidectomía subtotal dejando un pequeño fragmento glandular *in situ* en el cuello;
- O paratiroidectomía total extrayendo las cuatro glándulas sin ningún tipo de tejido residual.

En principio las dos primeras técnicas estarían destinadas a pacientes incluidos en lista de espera de trasplante renal que van a “normalizar” su función renal, mientras que la última es defendida por algunos en pacientes que van a permanecer de por vida en un ambiente urémico estimulador del tejido paratiroideo residual.

Actualmente la más utilizada es la paratiroidectomía subtotal, porque es la que presenta menor índice de recidivas post-paratiroidectomía, aunque depende en gran parte de la experiencia y capacidad del equipo quirúrgico de cada centro.



**Figura 32.** Paratiroidectomía subtotal. Hiperplasia nodular (Imagen cedida por J. A. Bravo Soto)

### **Inyección percutánea de etanol o calcitriol**

Los factores etiológicos más importantes de resistencia al tratamiento médico del HPT<sup>2º</sup> son el descenso de receptores de vitamina D (VDR) y de receptor sensor del calcio (CaSR) en las células paratiroideas. Cuando el HPT<sup>2º</sup> alcanza estos niveles en muchos casos se ha necesitado realizar la paratireidectomía-autotrasplante, con los consiguientes problemas que pueden acarrear, como la necesidad de anestesia general, hiper o hipofunción de la GPT autotrasplantada... Los avances en ultrasonografía han permitido acceder directamente a los nódulos e inyectar en los mismos agentes supresores de la PTH. El más usado es el etanol, resultando tan efectivo como la paratireidectomía con autotrasplante (Kitaoka 1994). El grupo de Kazuhiro en 2005 investigó los efectos de la inyección directa en las GPT hiperplásicas de maxacalcitol, concluyendo que suprimía la síntesis y secreción de PTH, la sobrerregulación de la expresión de los VDR y CaSR e inducía la apoptosis. Ya en el año 2003, este grupo demostró que la inyección percutánea con maxacalcitol conseguía regresar la hiperplasia de las GPT e inducir apoptosis en la uremia.

## Estadío 5T (trasplante renal)

“Garantizar la vida de un ser humano gracias a la sustitución de uno de sus órganos destruido por un órgano sano... representa ciertamente la epopeya más apasionante de la ciencia médica de nuestro siglo, tanto en lo que supone de hazaña terapéutica como por su significación y sus repercusiones en el conocimiento de nuestro universo biológico” (Vicente 1994). El TR como TRS para aquellas personas que sufren ERC avanzada se erige en una eficaz herramienta y exponente de referencia para conseguir este objetivo. Por ello, los recursos humanos, sociales, sanitarios, científicos, jurídicos y económicos destinados a tal fin, y todos los esfuerzos que contribuyan a su mejora serán siempre insuficientes.

Si bien han sido muchos los avances en el plano científico-médico los que han posicionado al TR como una modalidad normalizada de TRS, es la farmacoterapia inmunosupresora la que lo ha fortalecido aun más. Sobre este asunto Grinyó (1998) ya perfiló su futuro en su editorial *Inmunosupresión: hacia el 2000*: “El simbolismo mítico de los milenios parece obligar a cambios muy tangibles marcando puntos de inflexión en los distintos ámbitos de la actividad humana...”, y en los últimos años la eclosión de nuevos inmunosupresores, cada vez más selectivos, ha venido a intentar satisfacer demandas no resueltas.

Si la insuficiencia renal es responsable del HPT<sup>2º</sup>, cabría esperar que el mejor tratamiento para el mismo fuera la normalización de la función renal con el TR. Es cierto que un trasplante renal funcional corrige la mayoría de las alteraciones metabólicas de la uremia. El aumento del filtrado glomerular y la recuperación de la función tubular permiten corregir la acidosis metabólica, los

niveles plasmáticos de calcio y fósforo, disminuir los niveles sanguíneos de hormona paratiroidea e incrementar los niveles de calcitriol de la uremia.

Pero el que mejoren no significa siempre que se normalicen, pues no es raro que los pacientes con injerto renal funcionante sigan mostrando alteraciones y persistan en ellos el hiperparatiroidismo.

Los enfermos con trasplante renal de más de 2.5 años de evolución que mantienen una función renal normal con Creatinina < 1.5 mg/dL tienen niveles medios de PTH entre 100-125 pg/mL, menores a los previos antes del trasplante pero que todavía no se equiparan a los de una persona sana (PTH < 60 pg/mL) y con pacientes con insuficiencia renal incipiente que tienen niveles de PTH entre 40-50 pg/mL (Martínez 1996). Estos niveles elevados de PTH se correlacionan directamente con la calcemia y se asocian a la hipofosfatemia (Torre 1997). Por ello es necesario llegar al trasplante con el mejor control del metabolismo calcio-fósforo.

Al igual que en los receptores de otros órganos, la pérdida de masa ósea es más pronunciada en los primeros 6 meses postrasplante (Julian 1991). Algunos autores documentan la persistencia de una pérdida progresiva de masa ósea y otros describen una recuperación parcial. Esto se debe fundamentalmente a la distinta dosis de esteroides y de anticalcineurínicos recibida (Horber 1994, Grotz 1995).

Prácticamente todos los receptores de TR muestran una DMO reducida a los 5 años postrasplante con alteraciones en la arquitectura del hueso trabecular (Grotz 1995, Torres 2002).

A los factores de riesgo clásico para el desarrollo de osteoporosis (edad avanzada, menopausia, dieta pobre en calcio...) hemos de sumar en los

receptores de un TR la severidad del hiperparatiroidismo secundario previo al trasplante, el grado de función renal que se consigue tras el mismo y el tratamiento inmunosupresor (esteroides y en menor medida anticalcineurínicos). Se ha demostrado además que el polimorfismo del receptor de vitamina D en el extremo 5'-UTR se asocia a los cambios de densidad ósea en el primer año del trasplante. También se ha demostrado que los pacientes con algún alelo de riesgo ("B") muestran mejor respuesta de su DMO al tratamiento con calcitriol que los restantes (Torres 1996).

Por otra parte, la hipofosfatemia que ocurre tras el TR, se asocia a disminución de la formación ósea y aumento del periodo de mineralización, independientemente de los valores de PTH (Carlini 2000). En primera instancia se produce por una alteración del transporte de fosfato dependiente de sodio en el túbulo proximal que da lugar a un aumento en la eliminación urinaria de fosfato. Los niveles elevados de PTH, los niveles bajos de calcitriol y la terapia inicial con corticoides pueden contribuir a esta excesiva eliminación urinaria de fósforo. Si bien la hipofosfatemia de las primeras semanas del trasplante suele asociarse a valores elevados de PTH, en muchas ocasiones es independiente de los mismos, lo que sugiere que otros factores fosfatúricos pudieran estar elevados (Rosenbaum 1981). Estos factores sean probablemente las fosfatoninas, capaces de disminuir el fósforo sérico al reducir su reabsorción renal y al suprimir la metabolización de la vitamina D en calcitriol inhibiendo a la 1-alfa- hidroxilasa (Levi 2001, Green 2001). Una de estas fosfatoninas, el FGF-23, en pacientes trasplantados renales, alcanza unas concentraciones en sangre elevadas cuando empeora la función renal, de igual manera que en pacientes con insuficiencia renal crónica que no han recibido trasplante renal

(Laasson 2003). Además de empeorar la osteopenia u osteomalacia que pudiera presentar el paciente, la hipofosfatemia persistente puede dar lugar a arritmias cardíacas y alteraciones de la contractilidad, problemas respiratorios y complicaciones neurológicas (Rubin 1990).

Los pacientes con niveles de fósforo < 1.5 mg/dL en el post-trasplante deben recibir suplementos de fósforo con excepción de los que presentan hiperparatiroidismo persistente con niveles elevados de PTH en plasma. En estos casos su administración podría exacerbar el hiperparatiroidismo existente, especialmente en los pacientes no hipercalcémicos. Por eso es tan útil la determinación de PTH, ayudándonos a valorar si el paciente requiere además la administración de vitamina D o suplemento de Calcio oral. Existen estudios que demuestran que el Dipiridamol puede incrementar los niveles de fósforo en pacientes trasplantados después de tres semanas de tratamiento. Ya se había demostrado en animales de experimentación que aumentaba la reabsorción tubular de fósforo (Balal 2005).

En cuanto a la enfermedad ósea tras el trasplante, en los tres primeros meses tras el mismo se produce una pérdida rápida de densidad ósea en el hueso esponjoso. En la columna, la pérdida supone un 4-8% respecto a los valores basales. Entre los 6 meses y el año tras el trasplante, la masa ósea se estabiliza e incluso tiende a la recuperación (Julian 1991, Torregrosa 1995).

Esta pérdida se atribuye sobre todo a la terapia con corticoides y otros inmunosupresores. La administración prolongada de corticoides inhibe de forma directa la formación de hueso, disminuyendo la diferenciación y agrupación de los osteoblastos, favoreciendo su apoptosis e inhibiendo la síntesis de colágeno tipo I. Además son capaces de incrementar la actividad de

los osteoclastos, resultando todo en un aumento de la resorción ósea (Canalis 1996, Moe 1997). También son capaces de estimular la resorción ósea a través de la supresión de los esteroides gonadales.

Reducen los niveles plasmáticos de calcio al inhibir la síntesis de 1.25 dihidroxicolecalciferol, disminuyendo la absorción intestinal de calcio y aumentando su excreción urinaria. Esto da lugar a un balance negativo de este catión y a un aumento de la secreción de PTH y una mayor resorción ósea.

La dosis de 2.5 mg/día se consideran bajas, entre 2.5-7.5 mg/día se suelen considerar dosis terapéuticas fisiológicas, pero a partir de esta cifra se produce un incremento progresivo en la pérdida de masa ósea y fracturas patológicas de manera exponencial. No sólo la dosis sino también la duración del tratamiento serán lo que determine la gravedad de la osteoporosis (Clowes 2001, Saag 2003).

La pérdida de masa ósea debida a esteroides es tanto trabecular como cortical y parece que producen una pérdida de masa ósea en dos fases: primero se produce un incremento en la resorción ósea y posteriormente se da una disminución en la formación ósea (King 1996).

Los esteroides tienen efectos negativos sobre el hueso, tanto directos como indirectos. Los efectos de otros inmunosupresores con respecto a la densidad mineral ósea no están claros. La ciclosporina A podría contribuir a la pérdida de masa ósea post-trasplante, pues se ha asociado a osteopenia con alto remodelado en experimentos con ratas (Epstein 1996). Sin embargo en los modelos in Vitro parece que inhiben la resorción ósea (Stewart 1989) y en receptores humanos los estudios no son uniformes en cuanto a la pérdida de masa ósea (Westeel 2000, McIntyre 1995, Grotz 1994).

El efecto del tacrólimus en la densidad mineral ósea de los receptores de trasplante renal no ha sido bien estudiado, pero parecer causar menor pérdida mineral ósea que la ciclosporina (Goffin 2003, Monegal 2001, Movsowitz 1989, Cvetkovic 1994). Tanto la CsA como el tacrólimus inhiben la calcineurina. La isoforma alfa y la beta de la calcineurina se expresan en los osteoblastos y en los osteoclastos y son capaces de modular la diferenciación de los osteoblastos, así como la osteoclastogénesis. Hoy en día se desconoce realmente el mecanismo que produce la disminución de masa ósea de alto remodelado secundaria al tratamiento con anticalcineurínicos, así como cual es el papel exacto que parecen tener los linfocitos T y B en las acciones de los anticalcineurínicos sobre el hueso.

El efecto de otras terapias inmunosupresoras (sirolimus, micofenolato mofetilo y azatriopina) en el metabolismo óseo no es bien conocido, pero parece tener poco o ningún efecto en la masa ósea (Aroldi 1997).

Dado que la pérdida más rápida de masa ósea ocurre inmediatamente tras el trasplante, es importante tomar medidas lo antes posible. No hay terapias establecidas pero las recomendaciones en líneas generales serían las siguientes (KDIGO 2006):

- Los pacientes con niveles plasmáticos de calcio normales, deberían recibir **suplementos de calcio**; unos 1000 mg al día para los varones y 1500 mg al día para mujeres post-menopausicas.
- En aquellos pacientes con buena función renal que no tienen tras el trasplante hipercalcemia persistente, bajas dosis de **colecalfiferol** o **ergocalciferol** pueden minimizar la osteopenia inducida por los corticoides. El **calcitriol**, usado con suplementos de calcio demostró una disminución de

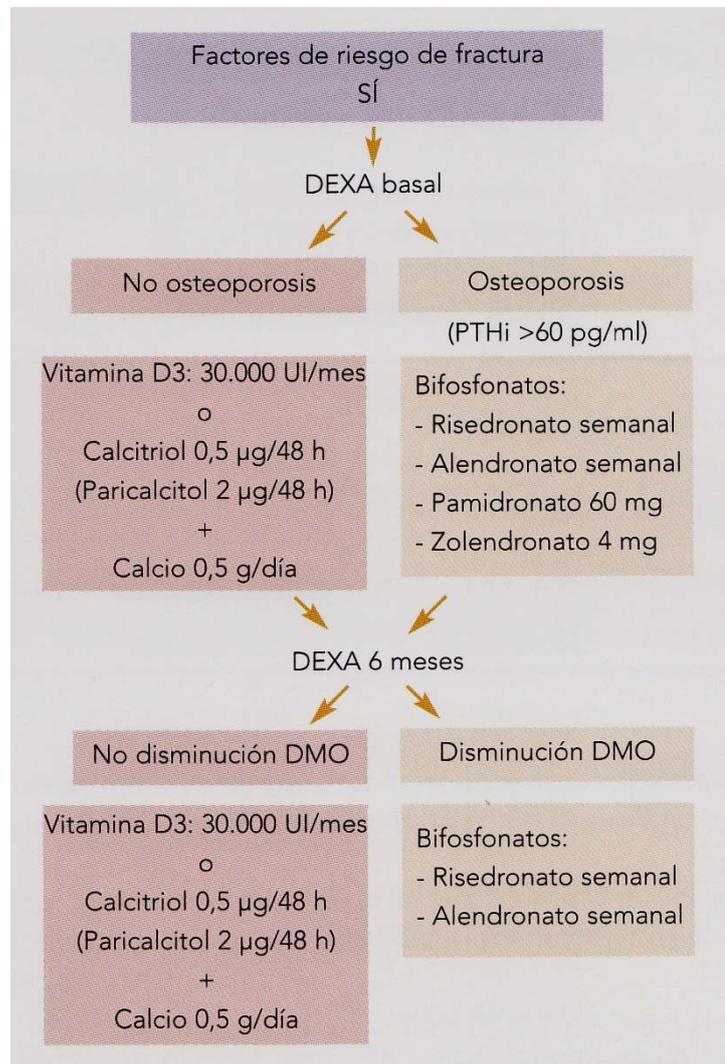
pérdida de masa ósea tras el trasplante en un estudio doble ciego controlado con placebo (Josephson 2004).

- En cuanto al uso de **bifosfonatos** tras el trasplante, hay estudios que sugieren que tiene efecto beneficioso en el mantenimiento de la densidad mineral ósea tanto en el periodo inmediato al trasplante (Fan 2000) como en el tardío (Arlen 2001). Los bifosfonatos constituyen los agentes más prometedores, mejoran la densidad ósea y disminuyen el riesgo de fractura vertebral. Esto es consecuencia de su efecto inhibitor de la resorción ósea, corrigiendo el desequilibrio entre resorción y formación ósea (Coco 2003, Haas 2003, Koc 2002)

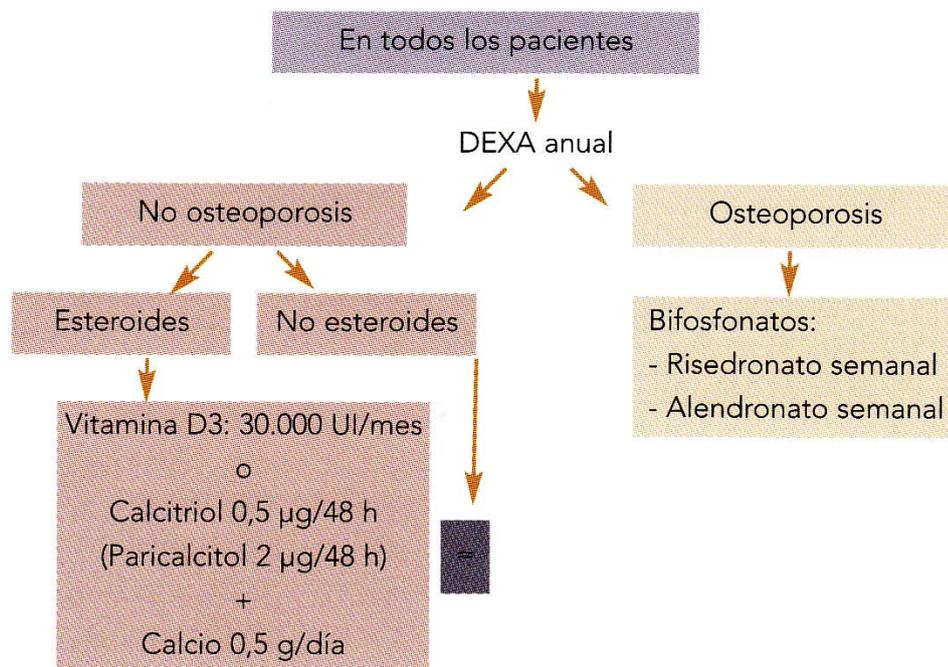
Los bifosfonatos deben reservarse para los pacientes con riesgo de fractura: mujeres pos-menopausia, edad superior a 60 años, antecedentes de tratamiento con esteroides, antecedentes de fracturas, iPTH superior a 500 pg/ml o que no responden adecuadamente al calcio más vitamina D.

En las siguientes gráficas se muestra un algoritmo orientativo de manejo de la patología ósea en el paciente con trasplante renal. En síntesis, deberíamos determinar PTH, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, así como DXA en el momento del trasplante, posteriormente a los 6 y 12 meses y a partir de entonces anualmente, para poder adecuar el manejo del paciente.

Las dosis recomendadas de las diferentes alternativas son Pamidronato, 60 mg endovenoso, la dosis se puede repetir al mes ó a los 3 meses. Ac. Zoledrónico, 4 mg endovenoso dosis única. Alendronato, 70 mg oral semanal. Risedronato, 35 mg oral semanal.



**Figura 33.** Pauta de actuación en pacientes TR con riesgo de fractura (Guías SEN-ODR 2008)



**Figura 34.** Pauta de actuación en todos los pacientes con TR (Guías SEN-ODR 2008).

No deberían ser usados en mujeres premenopáusicas y los podríamos considerar en pacientes trasplantados con riesgo elevado de enfermedad ósea y los que tienen fractura pre-existentes.

- Algunos estudios ponen de manifiesto el efecto beneficioso del uso de la **calcitonina** para la enfermedad ósea post-trasplante. (Grotz 1998, Ugur 2000). La calcitonina es muy poco potente y realmente, sobre todo en pacientes que están recibiendo esteroides, los resultados son muy pobres. Aunque dicho sea de paso, también es cierto que para combatir el dolor óseo, sí que se ha utilizado y con resultados bastante satisfactorios. Es decir, si el paciente lo que tiene es dolor óseo y

realmente la masa ósea no está muy disminuida, se podría utilizar calcitonina.

- En cuanto al **Raloxifeno**, en trasplantados renales, a pesar de que hay muy pocos estudios, el reemplazamiento hormonal lo podemos dejar como incógnita porque ha demostrado muy poco y realmente tenemos más efectos secundarios que beneficios. Es decir, en estos momentos no podríamos afirmar que hay indicación de reemplazamiento hormonal en estos pacientes.
- **Estroncio**: por último, el bromato de estroncio es un metal que se fija en el hueso y aumenta la formación y frena la resorción, pero realmente se deposita hasta en un 40%. En estos momentos podemos decir que en cualquier paciente con insuficiencia renal está contraindicado y en los pacientes trasplantados también. Es decir, no deberíamos utilizar el bromato de estroncio en los pacientes con trasplante.

Hemos tratado la influencia que puede ejercer el trasplante renal en la evolución del HPT<sup>2º</sup>, pero ¿cómo puede influir el HPT en la evolución del trasplante? Pues la respuesta será diferente dependiendo del momento en que la formulemos. En las primeras etapas del trasplante, los niveles elevados de PTH pueden aumentar el calcio citosólico de las células del túbulo proximal durante la reperfusión, contribuyendo a la génesis de una necrosis tubular aguda (Trandl 1993) A más largo plazo pueden favorecer el desarrollo de pérdida de masa ósea y afectar a la función renal al producir hipercalcemia, alteraciones lipídicas o elevaciones de la presión arterial. Incluso hay trabajos

experimentales que le atribuyen a la PTH un efecto inmunomodulador que podría estar implicado en una mayor incidencia de rechazo (Massry 2001).

No es infrecuente encontrarnos con hipercalcemias tras el trasplante renal. Esto podría ser debido a la persistencia del HPT2º, al aumento de los niveles de calcitriol o a la hiposfosforemia y la movilización de las calcificaciones desde las partes blandas. Se puede presentar dentro de los 3 primeros meses tras el trasplante, debido a HPT2º severos en la etapa de diálisis y su tratamiento suele ser la paratiroidectomía aunque en algunos casos se han utilizado los bifosfonatos. En otras ocasiones el paciente puede presentar una Hipercalcemia transitoria que suele desaparecer en el primer año del trasplante. Esto ocurre en un 25-50% de los pacientes trasplantados renales. Por lo general no requieren otro tratamiento más que la corrección de la hiposfosforemia si la hubiera. Pero en 10-15% de los casos (Torres 2002) esta hipercalcemia se muestra de forma persistente. Para saber si se debe a HPT2º persistente se precisaría determinar los niveles de PTH, que en este caso estarían por encima de los niveles normales. Conviene realizar una densitometría ósea vertebral y de cadera. Si la densidad mineral ósea está disminuida, se debe intentar administrar calcitriol en día alternos, en administración nocturna para evitar la hipercalcemia. Si no resulta efectivo o las cifras de calcio se mantienen por encima de los 12 mg/dL sería indicación de paratiroidectomía. En estos casos el uso de **calcimiméticos** se ha convertido en una buena alternativa para el tratamiento del hiperparatiroidismo persistente y de la hipercalcemia en la población trasplantada (Kruse 2005, Srinivas 2006, Kruse 2005).



## II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El HPT asociado a ERC se caracteriza por una progresiva proliferación de las células paratiroides e incremento de la síntesis y secreción de PTH. Se desarrolla en un intento por corregir los cambios que la uremia produce sobre el metabolismo del calcio y fósforo. Los cambios adaptativos junto con los originados por el tratamiento médico, principalmente a base de vitamina D y captadores de fósforo, pueden originar un amplio número de alteraciones funcionales y/ o estructurales que pueden afectar al hueso, vasos, corazón, intestino, tejidos blandos y a las propias células paratiroides. En el humano adulto, la célula paratiroidea tiene una vida media en torno a 20 años, con un muy bajo recambio, donde proliferación y apoptosis son dos procesos en equilibrio (Wang 1997) La masa de las GPT puede crecer progresivamente en el tiempo durante la evolución y progresión de la ERC, y glándulas normales, que generalmente no se identifican se hacen detectables a través de técnicas de imagen.

En esta evolución, se produce un descenso del número de receptores de la vitamina D (VDR) y de los receptores de calcio (CaR) que hacen a la célula paratiroidea más resistente a concentraciones habituales en sangre de calcitriol y calcio (Slatopolsky 1999). Si bien la tasa de apoptosis se incrementa sobre la habitual en tejido normal (Zhang 2000), resulta insuficiente para rebajar el

incremento de proliferación celular, de vasos neoformados y fibrosis (Drüeke 2000, Thomopoulou 2003).

Si bien el estudio del HPT asociado a ERC está suficientemente definido, en ocasiones es necesaria una valoración morfo-funcional de las GPT con ecografía y gamma-grafía  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi para localizar y estimar el tamaño glandular (National Kidney Foundation 2003). La ecografía de GPT se nos brinda como una herramienta útil para conocer el grado de hiperplasia paratiroidea, y se ha empleado para pronosticar la respuesta terapéutica del HPT y planificar las estrategias a seguir (Fukagawa 1994, 1997). El trasplante renal puede revertir muchos de estas alteraciones bioquímicas y morfo-funcionales, con descenso de la concentración plasmática de PTH.

## OBJETIVOS:

Teniendo en cuenta estos antecedentes, en el presente trabajo nos hemos propuesto como

### **Objetivos generales:**

1. Definir la situación pre-trasplante del metabolismo calcio-fósforo de la población afecta de ERC estadio 5D que se trasplante en nuestro centro, y
2. Profundizar en el conocimiento de la reconstrucción de metabolismo calcio-fósforo tras el trasplante renal.

La mejoría que ocasiona el TR sobre el HPT a veces es incompleta, y éste puede persistir (Evenepoel 2001, Malyszko 2002). Esta situación suele estar asociada a una función renal del injerto reducida y/ o cierta autonomía de

la GPT en el contexto de un tamaño glandular crítico y anormal regulación a través del calcio, fósforo y vitamina D (Mc Carron 1982, Bonarek 1999).

Por ello, nuestro trabajo se centra en la capacidad del TR para revertir el HPT de la etapa dialítica, planteándonos los siguientes

**Objetivos concretos:**

1. Investigar si el trasplante renal (TR) es capaz de reducir el volumen de GPT hiperplásicas, y
2. Evaluar la influencia de los cambios de los biomarcadores óseos y de la función renal sobre tal volumen.



### III. MATERIAL Y MÉTODO.

La descripción de los materiales y métodos empleados, así como los resultados obtenidos, se encuentran reflejados en el artículo original:

**Successful kidney transplantation reduces hyperplastic parathyroid gland.** *Transplant Proc* 2007; 39: 125-131, si bien insistiremos en algunos aspectos principalmente metodológicos (método estadístico).

#### 1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y PACIENTES

Evaluamos a todos los pacientes trasplantados renales en nuestro centro en un periodo de 14 meses a través de un diseño observacional no aleatorio con seguimiento de 12 meses, según el plan de estudio que seguidamente se detalla. A todos los pacientes se les informó sobre los objetivos del estudio y dieron su consentimiento para participar en él.

Todos los pacientes provenían de diálisis y se excluyeron a aquellos a los que se les había practicado paratiroidectomía pretrasplante.

Se realizó un examen con ultrasonidos basal (US-0) en los primeros 10 días tras la cirugía para identificar la glándulas paratiroides. El segundo examen por ultrasonidos se realizó en el mes 12 (US-12) tras el trasplante, por el mismo radiólogo en todos los casos.

El tratamiento inmunosupresor consistió en inducción o no con anticuerpos (Ac) antilinfocitarios (linfoglobulina 10 mg/kg ó timoglobulina 1

mg/kg, cada 24-48 horas), y una triple terapia a base de prednisona, CsA ó Tacrólimus y Micofenaloto Mofetilo (MMF) ó Azatriopina (AZA). La dosis de inmunosupresores se estableció según protocolo de nuestro centro:

La dosis de prednisona durante las primeras 4 semanas fue de 20 mg/día, en dosis única matutina, con reducción progresiva hasta establecer dosis de 5-10 mg/día al mes 3º. La dosis de CsA, dividida en dos, se ajustó para obtener niveles valle entre 150-250 ng/mL en los primeros 6 meses de trasplante y posteriormente entre 100-150 ng/mL. La dosis de Tacrólimus, dividida en dos, fue ajustada para mantener niveles valle de 10-15 ng/mL en los primeros 3 meses tras el trasplante, y posteriormente entre 5-8 ng/ml. La dosis de MMF, repartida en dos dosis, osciló entre 1-2 gr/día. La dosis de AZA, administrada en dosis única, osciló entre los 75-100 mg/día.

## 1.1 Grupo y protocolo de estudio. Aparatos, técnicas empleadas y unidades de las variables.

Se seleccionaron a todos los pacientes trasplantados renales no paratireoidectomizados durante 14 meses, siguiendo la cronología habitual de las revisiones periódicas.

### **1.1.1 Características basales de la muestra**

A continuación se detallan las características registradas de la muestra y las variables con seguimiento:

#### **A) Del paciente previo al trasplante:**

- 1) Edad y sexo.
- 2) Etiología de la insuficiencia renal.
- 3) Centro de procedencia.

- 4) Tiempo de ERC conocida
- 5) Tiempo (en años) de tratamiento sustitutivo con hemodiálisis (HD)/diálisis peritoneal (DP);
- 6) Serología de virus hepatitis C (Ac VHC) y Ag HBs: negativo/positivo.
- 7) Antecedente de fracturas y calcificaciones vasculares: sí/no.
- 8) Tratamiento previo al trasplante con Vitamina D3 (Rocaltrol, Calcijex) y /o quelantes de fósforo con calcio y aluminio un año antes del TR: si/no.

B) Del paciente respecto al trasplante:

- 9) Número de trasplante actual: 1º o 2º.
- 10) Incompatibilidad entre receptor (R) /donante (D) respecto a los loci HLA-DR, B, A y total.
- 11) Tratamiento durante el seguimiento post-trasplante con vitamina D3 y carbonato Cálcico: si/no.
- 12) Algún episodio de rechazo agudo (RA) durante el seguimiento (sí/no), tratamiento con bolus de 6-metilprednisolona (si/no) y dosis total (gr).

C) Del donante:

- 13) Edad (años).

### **1.1.2 Protocolo de estudio, variables y unidades de medida.**

En el grupo de estudio se recogieron las variables que se expresan a continuación en el post-trasplante inmediato (o basal), y en los meses 1, 3, 6, 9 y 12 tras el trasplante:

**A)** Peso (Kg), dosis de CsA (mg/día, Sandimmun Neoral), de Tacrolimus (FK, mg/día, Prograf), de MMF (gr/día, Cellcept), y de AZA (mg/día, Imurel), niveles valle predosis de CsA (ngr/mL) y FK (ng/mL);

**B)** Función renal del injerto, a través de la determinación de creatinina sérica (CrS, mg/dl, método de Jaffe modificado), y el cálculo del aclaramiento de CrS (CCr) según la fórmula de Cockcroft-Gault (ml/min;  $CCr = ((140 - \text{edad}) \times \text{peso}) / (72 \times CrS)$ ; multiplicado por 0.85 en mujeres).

**C)** Metabolismos Calcio-fósforo que incluyó las siguientes determinaciones:

Calcio total (Cat, mg/dL), fósforo (P, mg/dL), fosfatasa alcalina total (FAt, U/L), Reabsorción tubular de fósforo (RTP), Fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR, U/L), concentración de PTH intacta (PTHi, pg/mL), calcitonina (pg/mL), fracción ósea de la FAt (FAO, microgramos/L), osteocalcina intacta (OCi, U/L); concentración de 25 (OH) D3 (ng/mL) y de 1-25 (OH)<sub>2</sub>D3 (pg/mL); calciuria en 24 horas (mg/24h);

De forma retrospectiva se registró la concentración de iPTH en los meses 12, 9, 6 y 3 antes del trasplante, con la finalidad de calcular y comparar la pendiente media de la iPTH antes y después del trasplante.

### **1.1.3 Descripción de las técnicas, procedimientos y aparatos empleados:**

Todas las muestras de sangre se extrajeron con el paciente en ayunas entre las 8 y las 10 a.m. en la unidad de extracción de sangre del hospital. Las muestras de orina aportadas por los pacientes se recogieron en 24 horas:

- **Concentración de calcio total:** Método enzimático estandarizado (Roche Diagnostic GMBH, D-68298Mannheim) con determinación del punto final y blanco muestra, basada en la reacción del calcio con o-cresolftaleína-complexona en solución alcalina. El magnesio se enmascara con 8-hidroxiquinolina. Los coeficientes de variación inter e intraensayo fueron de 1.5% y 0.9% respectivamente. La sensibilidad analítica es de 0.2 mg/dL. Los valores de referencia son: 8.4-10.2 mg/dL.
- **Fósforo:** se determina según un método de punto final con blanco muestra (Roche Diagnostic GMBH, D-68298 Mannheim) basado en la reacción de fosfato con molibdato de amonio, formándose fosfomolibdato de amonio sin reducción. Los coeficientes de variación inter e intraensayo son de 1.4 y 0.9% respectivamente. La sensibilidad analítica es de 0.3 mg/dl. Los valores de referencia son de 2.7-4.5 mg/dl.
- **Reabsorción tubular de fósforo (RTP,%),** calculada mediante la siguiente fórmula:  $RTP = [1 - (Po/Cro)/(P/CrS)] \times 100$ ; donde Po y Cro corresponden a las concentraciones de fósforo y creatinina en orina respectivamente.
- **Fosfatasa Alcalina:** Test-color según método estandarizado (Roche Diagnostic GMBH D-68298 Mannheim), para determinación de fosfatasa alcalina con la concentración de sustrato optimizada y el empleo de 2-

amino-2-metil-1propanol con cationes (magnesio/cinc) como tampón. Los coeficientes de variación inter e intraensayo fueron de 0.67% y 0.61% respectivamente. La sensibilidad analítica es 0.67 U/L. Los valores de referencia son: para hombres 40-129 U/L; para mujeres 35-104 U/L.

- **25 (OH) vitamina D3:** se determina según un método Diasorin Inc. Stillwater, MN 55082-0285 USA, dividido en dos pasos: en un primer paso se procede a la extracción de 25-OH-D con acetonitrilo; el paso siguiente es el tratamiento de la muestra mediante radioinmunoensayo (RIA), basado en un anticuerpo con especificidad para 25-OH-D. La muestra, anticuerpo y trazador son incubados 90 minutos a 20-25°C. La fase de separación requiere una segunda incubación con un segundo anticuerpo que precipitará como complejo. Los coeficientes de variación inter e intraensayo son 9.4% y 11.7% respectivamente. La sensibilidad es de 1.5 ng/mL. Los valores de referencia son de 7-70 ng/mL.
- **1-25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D3:** se determina según un método (IDS Ltd.10 Didcot Way, Boldon Business Park NE35 9PD, USA) previa inmuoextracción de la muestra seguida de determinación mediante RIA basado en la utilización de un anticuerpo específico frente a 1,25 (OH)<sub>2</sub> D3. Los valores de referencia son de 8-55 pg/mL. Los coeficientes de variación inter e intraensayo son 9.0% y 10.1% respectivamente y la sensibilidad de 4.6 pg/ml.
- **Calcitonina:** Análisis inmunoradiométrico (IRMA) (BioSource Europe, B-1400 Nivelles, Belgium) basado en el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a diferentes epítopos de calcitonina humana. Tras incubación, la radioactividad encontrada es directamente proporcional a la

concentración inicial de antígeno en la muestra. Los coeficientes de variación inter e intraensayo son de 5.4% y 3.4% respectivamente; la sensibilidad analítica es de 0.8 pg/mL; los valores de referencia son de 1.4-23.3 pg/mL.

- **Marcadores de formación ósea:** la **osteocalcina sérica intacta** (iOC, U/L) fue determinada mediante una técnica inmunométrica (IRMA, Roche Diagnostic GmbH USA) que usa 2 anticuerpos monoclonales que reconocen respectivamente las secuencias 20-49 y 1-19 de la molécula y como estándar BGP humana (Nichols Inst. San Juan Capistrano, Ca 92690-6130). Los coeficientes de variación inter e intraensayo del método son 5.7% y 4.4% respectivamente, y la sensibilidad de 0.5 ng/mL. El valor de referencia para mujeres es de 2-11 ng/mL. La **fracción ósea de la fosfatasa alcalina** se determinó por IRMA (Tandem-R Ostase, Belgium).
- **Marcadores de resorción:** la actividad sérica de la **fosfatasa ácida tartrato-resistente (FATR)** ha sido medida mediante un método basado en la hidrólisis de naftilfosfato por la citada enzima y la reacción del radical naftilo resultante con una sal de diazonio en un medio adicionado de tartrato. Los coeficientes de variación inter e intraensayo son del 3.7% y 2.5% respectivamente. Los valores de referencia para mujeres postmenopáusicas son 0.1-1.8 U/L.
- **PTH plasmática:** La determinación de PTH plasmática se ha hecho mediante un método radioinmunométrico (IRMA) (Nichols Inst. Diag. San Juan Capistrano, CA-92675) que usa dos anticuerpos dirigidos frente a las regiones 39—84 y 1-34 respectivamente de la molécula de PTH, y 1-84 PTH intacta (humana) como estándar. Los coeficientes de variación inter e

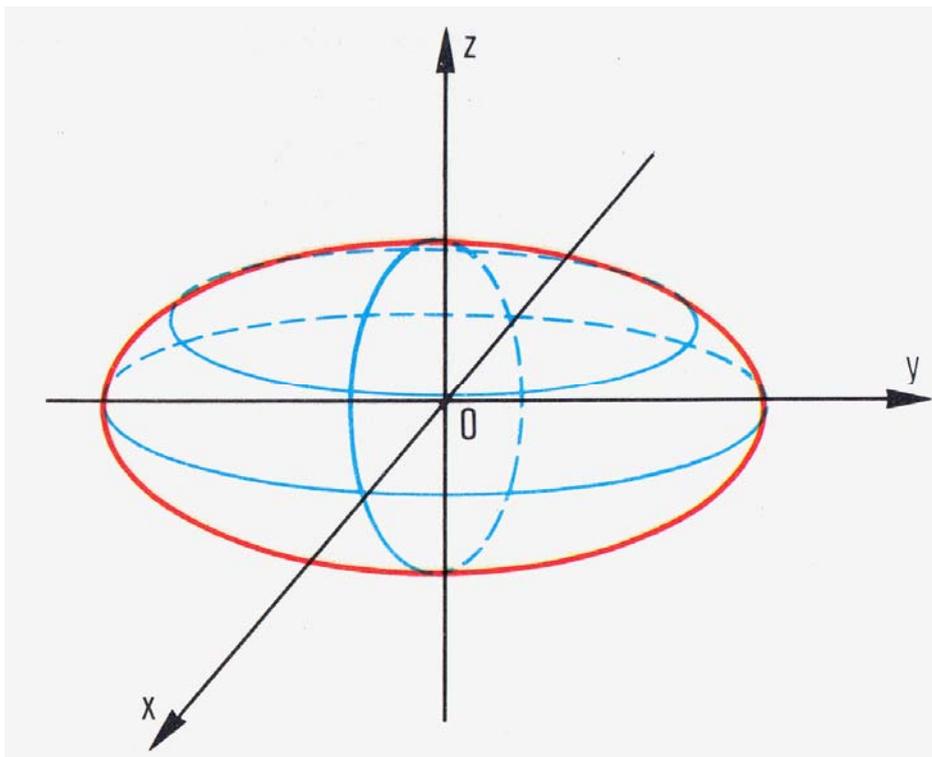
intraensayo respectivos son del 6.1% y 5.6%; la sensibilidad es de 1 pg/mL y los valores de referencia 20-70 pg/mL.

Usando los valores de PTH basales y en el mes 12, calculamos el **cambio medio mensual** en los niveles de PTH (PTH mes 12-PTH basal / 12; pg/mL/mes) y el **porcentaje de reducción** de PTH ( $1 - [PTH \text{ mes } 12 / PTH \text{ basal}] \times 100$ ).

- **Excreción urinaria de calcio:** ha sido calculado según un método descrito a partir de los niveles de Calcio y Creatinina en orina de primera hora de la mañana. El calcio se midió con método colorimétrico automatizado, basado en la formación de complejo calcio-0-cresolftaleína previamente descrito. La creatinina fue medida mediante una modificación del método de Jaffé previamente descrito y comercializado. Los coeficientes de variación respectivos para la excreción urinaria de calcio inter e intraensayo son de 6.8% y 5.3% respectivamente y los valores de referencia para mujeres postmenopausicas son de 0.1-0.2 mg/GRF.

Se realizaron estudios de **ecografía cervical de alta resolución** para identificar GPT, planificando tres estudios de imagen por paciente: en el postrasplante inmediato (realizado en los primeros 10 días de TR), y en los meses 6º y 12º del mismo. Se empleó un ecógrafo de alta resolución a tiempo real modo B con transductor lineal de 7,5 MHz (Toshiba, SSH 140A, Japón). Los pacientes se exploraron en posición de decúbito supino por el mismo radiólogo experimentado, que desconocía los resultados de los estudios bioquímicos. Los pacientes con **GPT normales** (no visibles por ultrasonidos) se clasificaron en el **grupo p-**. Aquellos pacientes a los que se

les encontró alguna **glándula aumentada de tamaño**, se clasificaron en el **grupo p+** y se calculó el volumen glandular según la fórmula que corresponde a una figura elipsoide ( $V = [\pi /6] * x * y * z$ );  $\pi = 3.1416$ ; donde x, y, z representan los diámetros de la elipse en los tres ejes en centímetros.



**Figura 35.** Representación de los ejes de la figura elipsoide

Cuando sólo se disponían de uno o dos diámetros, el volumen fue calculado utilizando el radio medio (r) y la fórmula de la esfera:  $V = 4/3 * \pi * r^3$ . Los volúmenes totales de estas glándulas en los estudios basal (Vt0) y a los 12 meses (Vt12), resultaron de la suma de los volúmenes parciales de las glándulas visibles en cada paciente. Para no infraestimar el volumen glandular que en algún estudio se identificaron y en otros no (en definitiva, para evitar el valor absoluto cero) consideramos sumar por cada GPT no identificada un

valor de volumen inmediatamente inferior al que fue cuantificado en nuestro medio, es decir, 0.020 cm<sup>3</sup>. Por tanto el valor asignado y sumado fue de 0.019 cm<sup>3</sup>. Esta consideración la tuvimos tanto en el estudio basal que fue positivo (GPT identificada) y cambió a negativo (GPT no identificada), así como en aquel otro estudio inicial negativo que posteriormente fue positivo.

El porcentaje de **reducción del volumen paratiroideo total** se calculó empleando la siguiente fórmula: (R % PTG = [1- (Vt12/Vt0)] x 100). Declaramos como **clínicamente significativo una reducción ≥ 35%**.

## 1.2. Método estadístico y soporte informático

Se realizó un estudio descriptivo usando la Media ± desviación típica (DT) para variables cualitativas y porcentajes para las variables categóricas.

El test t-Student se empleó para comparar variables numéricas entre dos grupos. Para comparar variables categóricas entre dos grupos se empleó el test exacto de Fisher.

Para estudiar la relación entre distintas variables cuantitativas se empleó el coeficiente de correlación lineal de Pearson.

El estudio de los cambios de las diferentes variables en el tiempo y las comparaciones entre el grupo p- y p+ se hizo usando el diseño de medidas repetidas con modelos GEE (Generalized Estimation Equation).

Se estudió los efectos del tiempo, grupo y la interacción tiempo-grupo. Si ninguna interacción resultó significativa, se realizaron comparaciones entre grupos en diferentes tiempos, y comparaciones entre tiempos (particularmente

en el tiempo 0) dentro de los grupos. Todas las comparaciones se corrigieron usando el método de Bonferroni.

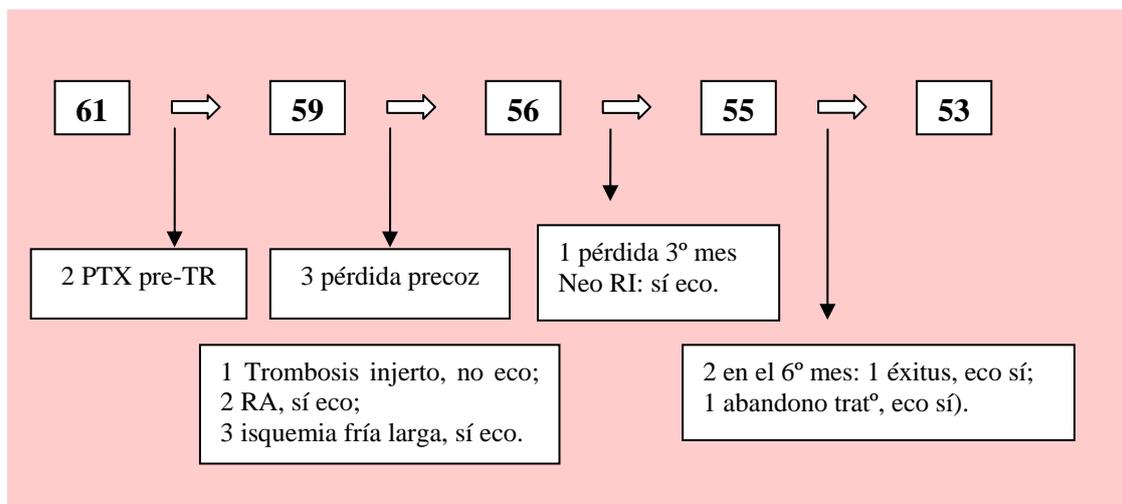
La correlación entre dos variables se calculó usando los coeficientes de los tests de los correspondientes modelos GEE. Se consideró significativo una  $p < 0.05$ .

Se empleó para los cálculos el programa STATA 8.1.



## IV. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se trasplantaron en nuestro centro 61 pacientes (Figura 33). Dos pacientes fueron excluidos por haber sido sometidos a paratiroidectomía previa. De los 59 pacientes restantes, tuvimos 3 pérdidas precoces: 1 por trombosis del injerto a quien no se le pudo realizar ecografía inicial (US-0); 1 rechazo agudo severo y 1 paciente con isquemia prolongada a quienes sí se les realizó estudio US-0. En el tercer mes perdimos otro paciente del estudio por neoplasia del riñón propio izquierdo (sí se había efectuado US-0). En el 6º mes se pierden otros dos pacientes: 1 éxitus por infección citomegálica y *Pneumocystis Carinii*; 1 por abandono de tratamiento. Ambos se habían realizado US-0.



**Figura 36.** Pacientes trasplantados incluidos y excluidos del estudio durante la fase de selección.

Es decir, se realizó **estudio ecográfico inicial** a 47 pacientes y **estudio inicial y final** a 36 pacientes con injerto renal funcionante.

## 1. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA.

De los 47 casos a los que se realizó estudio ecográfico inicial encontramos las siguientes características:

La edad media del receptor era de  $46 \pm 12.0$  años y un 31.9% eran mujeres. El porcentaje de mujeres menopausicas trasplantadas en el tiempo de estudio fue de 47.6%. En cuanto a la etiología de la Enfermedad Renal, la más frecuente fue la glomerular, que se dio en el 36.2% de los casos estudiados, seguida de la intersticial y la enfermedad renal poliquística en el 14.9%, desconocida 17.0%, vascular en 6.4%, diabética en 4.3%, sistémica en 2.1% y de otras etiologías en 4.3%. Sólo se trasplantó un paciente con Ag HBs positivo, y 5 pacientes con Anticuerpos frente al VHC.

7 pacientes habían presentado fracturas previas al trasplante, y en 9 pacientes se objetivaron calcificaciones vasculares iliacas mediante Radiografía simple de abdomen.

El 97.9% de los pacientes habían recibido, previamente al trasplante, tratamiento sustitutivo renal con hemodiálisis, con una duración media de  $3.0 \pm 3.21$  años.

Se trató del primer trasplante en el 89.4% de los casos. Todos los órganos provenían de donante cadáver, con una edad media del donante de 45.5  $\pm$ 17.75 años.

Se precisó terapia de inducción con Timoglobulina en un 21.3% de los casos y con Linfoglobulina en un 6.4%. Los regímenes de inmunosupresión de mantenimiento más empleados incluían Prednisona + FK + MMF en el 55.3% y Prednisona + CsA + MMF en 36.2%. Se emplearon otras combinaciones en 8.5%. Únicamente hubo 3 casos de rechazo agudo postrasplante que precisaron bolus de 6-Metilprednisolona.

**Tabla16.** Características de los 47 trasplantados a los que se realizó US-0

	Frecuencia	%	Media	DT
<b>Sexo: H/M</b>	32/15	68.1/31.9		
<b>Edad (años)</b>			46	12
<b>Tº en diálisis (años)</b>			3	3.2
<b>Tº Enf.renal.</b>			9.4	6.85
<b>HD</b>	46	97.9		
<b>DP</b>	1	2.1		
<b>Etiología ERC</b>				
Glomerular	17	36.2		
Intersticial	7	14.9		
Poliquistosis	7	14.9		
No filiada	8	17		
Vascular	3	6.4		

	Frecuencia	%	Media	DT
Diabetes	2	4.3		
Sistémica	1	2.1		
Otras	2	4.3		
<b>Ag HBs:-/+</b>	46/1	97.9/2.1		
<b>Ac VHC: -/+</b>	42/5	89.4/10.6		
<b>Antecedente de fractura</b>	7	15.6		
<b>Antecedente de calcificaciones vasculares</b>	9	19.6		
<b>Nº TR:1º/2º</b>	42/5	89.4/10.6		
<b>Donante cadáver</b>	47	100		
<b>Edad donante</b>			43.6	17.99
<b>Inducción globulina antilinfocitaria</b>				
No	34	72.3		
Timoglobulina	10	21.3		
Linfoglobulina	3	6.4		
<b>Inmunosupresión</b>				
Prednisona+MMF+FK	26	55.3		
Prednisona+MMF+CsA	17	36.2		
Otros	4	8.5		
<b>Rechazo agudo: sí/no</b>	3/44	6.4/93.6		

En todas las variables estudiadas n=47 excepto edad de donante n=59

## 2. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y VALORES BIOQUIMICOS BASALES: RELACION CON US-0

Habíamos comentado previamente que de los 61 pacientes trasplantados en el período de estudio elegido, sólo conseguimos realizar estudio de imagen inicial de las paratiroides mediante ecografía a 47 pacientes. De estos 47 pacientes se encontró al menos una glándula aumentada de tamaño en **12** pacientes (**grupo p+**) frente a **34** pacientes en los que no se identificó ninguna glándula (**grupo p-**). Es decir, que casi la cuarta parte (24.1%) de los pacientes con Eco inicial presentan alguna glándula detectable.

Cuando comparamos ambos grupos, resultaron similares en cuanto a edad del receptor ( $46.7 \pm 12.24$  en **p-** frente  $44.3 \pm 11.71$  años en **p+**), edad del donante ( $46.0 \pm 17.24$  en **p-** frente a  $44.2 \pm 19.69$  años en **p+**) y tiempo en diálisis ( $2.7 \pm 3.27$  en **p-** frente a  $3.8 \pm 2.98$  años en **p+**) (Tabla 17)

La enfermedad glomerular era más frecuente en el grupo p- (41.2 frente a 23.1% en p+), si bien esta diferencia no resultó significativa. (Tabla 17)

**Tabla 17.** Comparaciones de algunas variables según US-0; +/-

<b>US-0</b>	<b>Edad</b>	<b>Sexo masc.</b>	<b>Tº dialisis</b>	<b>Glomerular</b>	<b>PTHi</b>
<b>p-: N=34</b>	46.65±12.2	70.6%	2.66±3.27	41.2%	280.3±240.8
<b>p+: N=12</b>	44.3±11.7	61.5%	3.8±2.98	23.1%	626.8±360

**p < 0.001**

Los niveles medios de PTH pretrasplante eran superiores a 250 pg/mL en el 44.7% de los casos, resultando más baja en el grupo p- que en el p+ ( $280 \pm 240.9$  pg/mL frente a  $627 \pm 360.0$  pg/mL;  $p < 0.05$ ) (Tabla 17). Encontramos la existencia de una correlación entre estos niveles de PTH y el Vt0 ( $r = 0.67$ ;  $n=13$   $p < 0.05$ ). Así mismo vimos que había una probabilidad del 75% de encontrar al menos una glándula aumentada de tamaño mediante estudio ecográfico cuando la cifra de PTH superaba los 750 pg/mL. (Tabla 18).

El análisis mostró una asociación positiva entre edad del donante vs. niveles de sCr ( $r=0.385$ ,  $p < 0.01$ ), y una asociación negativa entre edad del donante y los valores de ClCr ( $r= -0.551$ ,  $p < 0.01$ ).

No encontramos asociación entre calcitonina y PTH en ningún momento del estudio.

**Tabla 18.** Receptores agrupados de acuerdo a los intervalos de media de PTH de un año antes del trasplante y la probabilidad de identificar glándulas paratiroides (PTG) por ultrasonidos en función a estos intervalos ( $n= 47$ )\*.

<b>Intervalo PTH</b>	<b>N (%)</b>	<b>p- (n=34)</b>	<b>p+ (n=13)</b>	<b>Probabilidad</b>
<b>≤ 250</b>	26 (55.3%)	23	3	11.5
<b>251-350</b>	4 (8.5%)	3	1	25
<b>351-550</b>	6 (12.8)	4	2	33.3
<b>551-750</b>	3 (6.4%)	2	1	33.3
<b>≥ 751</b>	8 (17)	2	6	75

p+/ p- : grupos con visible /no visible PTG en Ecografía basal, respectivamente.

En total, en los 12 pacientes en los que se detecta alguna glándula aumentada de tamaño en el tiempo 0, hemos encontrado un total de 24 glándulas: en 6 pacientes una; en 4 pacientes dos; en 1 pacientes tres: y en 1 paciente, 4 (Tabla19).

**Tabla 19.** Relación entre intervalo de PTHi pretrasplante y nº de glándulas identificadas en el tiempo 0.

<i>PTHi</i>	<b>1</b> <i>Glándula</i>	<b>2</b> <i>Glándulas</i>	<b>3</b> <i>Glándulas</i>	<b>4</b> <i>Glándulas</i>
<b>&lt;250</b>	2	1	0	0
<b>250-300</b>	0	1	0	0
<b>351-550</b>	2	0	0	0
<b>551-750</b>	0	1	0	0
<b>&gt;750</b>	2	1	1	1
<b>Total</b>	6	4	1	1

**Medida de parámetros bioquímicos de acuerdo a los resultados US-0:**

36 pacientes con injerto renal funcionante fueron sometidos a estudio ecográfico inicial y final (US-0 y US-12). De la misma forma que anteriormente, dividimos a los pacientes en dos grupos en función a los resultados obtenidos en US-0: p- (n=24) y p+ (n=12).

A lo largo del estudio a ningún paciente del grupo p- se le llegó a identificar alguna glándula paratiroidea. En la Tabla 20 mostramos los resultados de las comparaciones inter e intra-grupo en diferentes momentos del estudio:

1. En ambos grupos descendió la cifra de **PTHi** de forma significativa, con una mayor pendiente de caída en el grupo p+ ( $39 \pm 37.85$  frente a  $15.1 \pm 15.12$ ;  $p < 0.05$ ):

- El porcentaje de reducción de PTHi a los 12 meses post-trasplante respecto al valor basal fue de 72.1% y 60.6% respectivamente en los grupos p+ y p-.

- En los 3 primeros tiempos de estudio los niveles medios de PTHi fueron significativamente superiores en el grupo p+ ( $p < 0.05$ ), y posteriormente tales diferencias se amortiguaron, [si bien al comparar las medias muestrales de los meses 6, 9 y 12 en promedio, observamos que esta media en el grupo p+ fue superior a la del grupo p- ( $p < 0.05$ )].

- Al final del estudio, únicamente descendió la cifra de PTHi a valores normales ( $< 70$  pg/ml) en el 45.8% del grupo p-, y en el 16.6% en el grupo p+.

2. La cifra de **Calcio sérico** basal resultó menor respecto al resto de los instantes en ambos grupos ( $p < 0.05$ ), con tendencia no significativa de éste a ser superior en el grupo p+ ( $p = 0.09$ ):

- Las demás comparaciones inter-intragrupo no arrojaron diferencias significativas.

3. Las comparaciones entre grupos respecto al **Fósforo sérico** tampoco arrojaron diferencias ( $p = 0.336$ ):

- En ambos grupos, a partir del 1º mes post-trasplante hubo una reducción de la cifra de fósforo sérico con respecto a la cifra basal ( $p < 0.01$ ).

- Las demás comparaciones intragrupo no demostraron diferencias.

4. Las cifras de **ALP** resultaron mayores en el grupo p+ en todos los tiempos ( $p = 0.039$ ):

- En ambos grupos los valores basales estuvieron significativamente por debajo a los observados en los tiempos restantes ( $p < 0.05$ ).

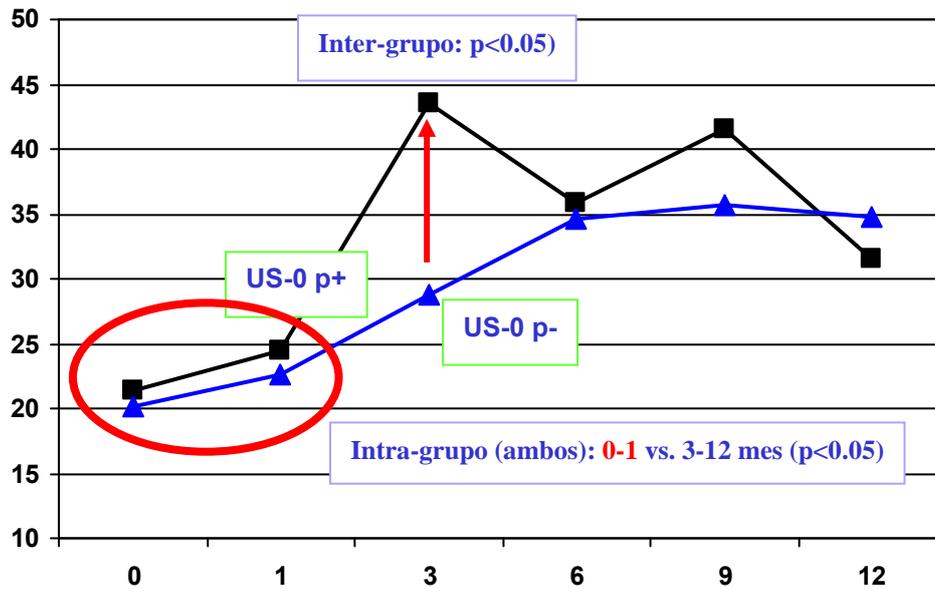
- En las demás comparaciones intragrupo no encontramos diferencias.

5. Los valores de **bALP** fueron significativamente mayores en el grupo p+ en todos los tiempos ( $p < 0.05$ ):

- En ambos grupos se produjo un ascenso respecto al valor basal, que el grupo p+ se alcanzó de forma significativa en el mes 1 ( $p < 0.01$ ), y en el grupo p- se consiguió en el mes 3 ( $p < 0.05$ ).

6. Los niveles basales de **1-25(OH)<sub>2</sub>D3** fueron semejantes en ambos grupos, excepto en el mes 3, en que las diferencias fueron significativas ( $p < 0.05$ ):

- En ambos grupos hubo un incremento que resultó significativo al mes 3 ( $p < 0.05$ ), definiendo dos escalones; uno en los tiempos 0-1 mes y otro en los meses 3-12 (Figura 35)



**Figura 37.** Niveles de 1-25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> (pg/mL).

7. La media de los valores basales de **TRP** fue baja pero semejante en ambos grupos:

- A partir del mes 1 (escalón en los meses 1-12), los valores medios en el grupo p- fueron significativamente más altos que el valor medio basal ( $p < 0.05$ ). También fueron más altos que los valores medios observados en el grupo p+ ( $p < 0.05$ ) en este periodo. No encontramos diferencias en el grupo p+ entre distintos tiempos de estudio ( $p = 0.73$ ).

8. Las comparaciones inter-intragrupo de **FATR, iOC, 25(OH)D<sub>3</sub>, calcitonina y calciuria** no mostraron diferencias significativas.

9. La media de **sCr** resultó similar en ambos grupos en varios periodos de tiempo :

- Sin embargo al considerar la etapa de los meses 6-12 en promedio, la sCr resultó superior en el grupo p+ ( $2.1 \pm 0.96$  vs.  $1.7 \pm 0.42$ ;  $p < 0.05$ ).

- En el *grupo p-* la sCr y el CCr resultaron semejantes en los tiempos evaluados.
- En el *grupo p+* la sCr en la etapa de los meses 1-3 resultó significativamente menor a la observada en la etapa 6-12 ( $1.8 \pm 0.7$  vs.  $2.1 \pm 0.96$  respectivamente;  $p < 0.05$ ), si bien la comparaciones de CCr no mostraron diferencias.

**Tabla 20.** Comparaciones del metabolismo oseo y función renal en receptores de injerto<sup>a</sup> en tiempo basal (0) y en meses 1, 3, 6, 9 y 12 después de TR, clasificados por el resultado de US-0: GPT no visible (p-, n= 24) vs. GPT visible (p+, n= 12)\*.

		0	1	3	6	9	12
<b>PTH</b>	p-	279±180.3	125±84.3 #	88±63.9 #	103±92.9	95±79.5	110±112.5
	p+	# 612±435.4	290±202.6	225±165.9	148±116.7	199±155.3	171±95.3
<b>Ca</b>	p-	8.4±1.03	10.0±0.63	10.1±0.78	10.3±0.55	10.2±0.72	10.3±0.67
	p+	9.2±0.69	10.5±0.82	10.5±0.46	10.7±0.63	10.5±0.71	10.5±0.70
<b>sP</b>	p-	5.0±2.32	2.8±0.68	3.1±0.71	3.3±0.58	3.4±0.62	3.4±0.69
	p+	5.0±1.82	2.7±0.80	2.6±0.56	2.7±0.55	2.7±0.67	2.9±0.54
<b>ALP</b>	p-	154±78.9#	214±75.7 #	236±95.4#	222±79.0#	232±83.7 #	227±59.9 #
	p+	211±123.6	288±141.1	312±142.5	273±124.9	273±119.6	293±135.6
<b>bALP</b>	p-	6.5±6.24#	7.1±4.98#	12.1±9.76#	13.7±9.03#	12.3±7.76#	11.8±8.40#
	p+	15.5±19.26	25.1±23.12	24.4±18.30	29.1±11.40	24.1±10.55	21.8±14.51
<b>iOC</b>	p-	9.9±12.67	7.7±5.36	8.9±6.41	14.8±11.92	14.0±10.71	15.8±12.58
	p+	13.6±8.47	19.5±12.90	14.5±3.95	8.1±4.39	33.0±25.54	12.6±9.78
<b>TRAF</b>	p-	4.4±2.25	4.1±1.36	5.6±9.32	4.0±2.36	4.0±0.68	3.8±0.78
	p+	4.3±1.15	4.3±1.66	3.3±1.06	4.2±1.48	4.0±0.71	4.2±0.75
<b>25 D3</b>	p-	20±10.9	19±11.2	17±5.7	19±14.0	21±13.2	17±10.1
	p+	17±5.0	25±16.1	22±10.7	20±13.4	22±8.6	18±9.6
<b>1-25 D3</b>	p-	20±14.7	23±14.6	29±13.0#	35±14.0	36±9.6	35±14.4
	p+	21±14.3	24±16.3	44±27.2	36±21.2	42±12.3	32±14.5
<b>Calcitonin</b>	p-	23.8±23.50	16.8±7.48	15.4±8.41	17.2±8.33	15.4±3.89	20.1±7.37
	p+	23.0±10.27	16.7±4.95	14.6±3.82	21.9±14.82	19.4±11.87	14.1±6.47
<b>TRP</b>	p-	57±20.8	64±17.3#	62±16.3#	67±15.8	68±11.5	65±13.0
	p+	52±24.1	55±8.9	52±10.7	51±19.3	51±15.0	50±15.1
<b>Calciuria</b>	p-		122±63.1	104±80.6	101±56.0	113±90.8	108±83.3
	p+		127±78.2	127±86.1	153±89.7	181±113.1	127±67.5
<b>sCr</b>	p-		1.7±0.46	1.7±0.43	1.6±0.37	1.7±0.44	1.8±0.46
	p+		1.8±0.72	1.7±0.67	2.0±0.94	2.1±0.99	2.2±0.95
<b>ClCr</b>	p-		52.6±19.43	56.7±20.67	57.9±16.33	60.2±27.36	56.7±23.75
	p+		52.2±22.66	58.2±25.61	52.5±27.69	50.6±27.18	48.9±25.60

<sup>a</sup> Incluye únicamente receptores con US-0 y US-12.

\* Datos expresados como media ± Desviación estandar. Los resultados de los tests no se indicaron cuando no fueron significativos (ns).

#: tests de comparaciones inter-grupos con p<0.05.

Resultados de Tests de comparaciones intra-grupos:

- PTH: intra p+ and intra p-: 0 vs. 1-12, 1 vs. 12:  $p < 0.05$ .
- Ca, sP, ALP: intra p+ and intra p-: 0 vs. 1-12,  $p < 0.05$ .
- bALP: intra p+: 0 vs. 1-12,  $p < .05$ ; intra p-: 0-1 vs. 3-12,  $p < 0.05$ .
- 1-25(OH)<sub>2</sub>D3: intra p+ and intra p-: 0-1 vs. 3-12,  $p < 0.05$ .
- TRP: intra p+: ns; intra p-: 0 vs. 1-12,  $p < 0.05$ .
- sCr: intra p+: periodo 1-3 vs. 6-12,  $p < .05$ ; intra p-: ns.
- iOC, TRAF, 25(OH)D3, calcitonin, calciuria, sCr and ClCr: intra-group: ns.

**Análisis de la evolución de las cifras de PTHi en el primer año tras el trasplante renal:**

Globalmente hay un descenso en las cifras de PTHi sin llegar, en conjunto, a niveles dentro de la normalidad (considerando niveles normales entre 20-70 pg/mL). (Tabla 21)

**Tabla 21.** Evolución de los niveles medios de PTHi desde el año pre-trasplante hasta 12 meses tras el trasplante renal.

PTHi	Media	DT	Mínimo	Máximo
PTHi -12m	392.1	379.50	35	1674
PTHi -9 m	415.4	304.95	45	1162
PTHi -6m	351.2	323.32	17	1203
PTHi -3m	362.4	329.86	23	1269
PTHi 0m	381.8	368.70	65	1998
PTHi 1m	175.2	143.28	16	656
PTHi 3m	121.3	101.07	11	568
PTHi 6m	106.2	87.65	18	438
PTHi 9m	129.1	107.42	21	469
PTHi 12m	120.0	105.82	17	418

Inicialmente, sólo hay dos pacientes con cifras de PTHi < 75 pg/mL, es decir, el 3.38% de los receptores de trasplante renal en el periodo de estudio. Si excluimos a estos dos pacientes y creamos una variable que sea PTHi = o < 75 pg/mL y otra > a 75 pg/mL, que definiría el rango de normalidad o por

encima de la normalidad, encontramos que alcanzan cifras dentro de rango de PTHi:

- En el 1º mes: 24%.
- En el 3º mes: 34%.
- En el 6º mes: 54.5%.
- En el 9º mes: 37.5%.
- En el 12 mes: 45.8%.

Es decir, que aproximadamente la mitad de los pacientes con injerto renal funcionando normaliza la cifra de PTHi en el primer año post-trasplante.

Evaluando a aquellos pacientes que previamente al trasplante renal tienen cifras de PTHi por debajo de 250 pg/mL, encontramos que globalmente no alcanzan cifras normales de PTHi (Tabla 22):

- En el mes 1º normaliza PTHi: 35.7%.
- En el mes 3º normaliza PTHi: 44.8%.
- En el mes 6º normaliza PTHi: 68%.
- En el mes 9º normaliza PTHi: 53.8%.
- En el mes 12º normaliza PTHi: 55.6%.

En este intervalo de PTHi prácticamente también la mitad de los pacientes al año del trasplante renal normaliza la cifra de PTHi.

**Tabla 22.** Evolución de las cifras de PTHi (pg/mL) en aquellos pacientes con cifras de PTHi basal < 250 en el primer año post-trasplante

	<i>Media</i>	<i>D.T</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
<b>PTHi -12 m</b>	138.1	89.23	35	350
<b>PTHi -9m</b>	210	118.9	45	458
<b>PTHi -6m</b>	121.5	74.60	17	318
<b>PTHi -3m</b>	153.7	112.72	23	464
<b>PTHi 0m</b>	223.5	131.08	65	526
<b>PTHi 1m</b>	114.9	85.55	16	373
<b>PTHi 3m</b>	81.3	44.75	11	196
<b>PTHi 6m</b>	80.6	71.74	18	388
<b>PTHi 9m</b>	96.0	83.93	21	331
<b>PTHi 12m</b>	98.2	104.83	17	458

Analizamos ahora la evolución de las cifras de PTHi en aquellos pacientes que están en el intervalo de PTHi 250-350 pg/mL (Tabla 23):

Globalmente casi alcanzan cifras normales de PTHi (20-70 pg/mL):

- En el mes 1º normaliza la PTHi: 16.7%.
- En el mes 3º: 20%.
- En el mes 6º: 100%.
- En el mes 12º: 50%.

En este intervalo la mitad de los pacientes con injerto renal funcionando, normaliza al año del trasplante la cifra de PTHi.

**Tabla 23.** Evolución de la PTHi (pg/mL) en el primer año tras el trasplante renal de aquellos pacientes con cifras de PTHi basal entre **250-350**:

	<i>Media</i>	<i>DT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
<b>PTHi -12m</b>	233.5	118.79	89	379
<b>PTHi -9m</b>	300	103.8	125	391
<b>PTHi -6m</b>	293.2	70.23	215	385
<b>PTHi -3m</b>	358	172.5	192	688
<b>PTHi 0m</b>	247.6	83.21	131	377
<b>PTHi 1m</b>	192.3	149.83	31	423
<b>PTHi 3m</b>	120.4	44.24	74	179
<b>PTHi 6m</b>	57.67	13.868	46	73
<b>PTHi 12m</b>	76.7	37.43	35	125

Aquellos pacientes con cifras basales de PTHi en el intervalo 351-550 pg/mL (Tabla 24):

Globalmente no alcanzan cifras dentro de la normalidad:

- En el mes 1º normalizan la cifra de PTHi el 14.3%.
- En el mes 3º: 25%.
- En el mes 6º: 16.7%.
- En el mes 12º: 25%.

En este intervalo de PTH basal sólo normalizan la PTHi durante el primer año post-trasplante la cuarta parte de los pacientes.

**Tabla 24.** Evolución de la PTHi (pg/mL) de los pacientes con PTH basal en el intervalo **351-550** en el primer año tras el trasplante renal.

	<i>Media</i>	<i>D.T</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
<b>PTHi -12m</b>	528.89	138.508	338	691
<b>PTHi -9m</b>	488	185.4	288	731
<b>PTHi -6m</b>	408.29	195.205	166	676
<b>PTHi -3m</b>	420.71	180..929	268	784
<b>PTHi 0m</b>	502.71	295.517	70	887
<b>PTHi 1m</b>	196	121.7	71	375
<b>PTHi 3m</b>	212.63	172.997	58	568
<b>PTHi 6m</b>	187.33	133.248	64	438
<b>PTHi 9m</b>	182	165.7	75	469
<b>PTHi 12m</b>	169.25	103.349	57	313

En los que está en el intervalo de PTHi basal 551-750 pg/mL (Tabla 25), globalmente casi alcanzan cifras de PTHi normales (20-70 pg/mL). No normaliza ningún paciente la PTHi en los meses 1-3-6-9. Sin embargo al año normaliza la cifra de PTHi el 50%.

**Tabla 25.** Evolución de las cifras de PTHi (pg/mL) en el primer año post-trasplante de los pacientes con cifra de PTHi basal entre **551-750**.

	Media	D.T	Mínimo	Máximo
PTHi -12m	626	260.9	442	881
PTHi -6m	676	264.4	489	863
PTHi -3m	858	18.3	845	871
PTHi 0m	426	231.8	188	651
PTHi 1m	191	101.8	119	263
PTHi 3m	84	11.3	76	92
PTHi 6m	158	46.6	125	191
PTHi 9m	127	26.8	108	146
PTHi 12m	80	8.4	74	86

Por último, evaluamos la evolución de la PTHi en aquellos pacientes con cifras de PTHi basal > 750 pg/mL (Tabla 26). Podemos decir que con estas cifras de PTHi basales (> 750 pg/mL), no alcanzan al año de trasplante, de forma global, cifras normales de PTHi:

- En el primer mes: no normaliza la PTHi ningún paciente.
- En el tercer mes: 16.7%.
- En el mes 6º: 37.5%.
- En el mes 9º: ningún paciente.
- En el mes 12º: 28.6%.

En este intervalo, por tanto, sólo normalizan la PTHi aproximadamente la cuarta parte de los pacientes.

**Tabla 26.** Evolución de las cifras de PTHi en el primer año post-trasplante de los pacientes con cifra de PTHi basal > 750 pg/mL.

	Media	D.T	Mínimo	Máximo
PTHi -12m	1003	425.3	389	1674
PTHi -9m	894.86	208.254	645	1162
PTHi -6m	888.01	221.684	600	1203
PTHi -3m	859.11	337.406	335	1269
PTHi 0m	1058	552.2	623	1998
PTHi 1m	385.29	178.120	221	656
PTHi 3m	219.67	115.351	56	356
PTHi 6m	133.88	78.388	43	285
PTHi 9m	204.0	105.5	105	315
PTHi 12m	190.43	117.874	46	348

### 3. EVOLUCION DEL VOLUMEN GLANDULAR PARATIROIDEO Y MEDIDAS BIOQUIMICAS EN EL GRUPO P+

Entre los 12 pacientes a los que se identificó alguna glándula paratiroidea aumentada de tamaño en US-0, encontramos que se identificó:

- 1 glándula en 6 pacientes.
- 2 glándulas en 4 pacientes.
- 3 glándulas en 1 pacientes.
- 4 glándulas en 1 paciente.

La glándula que se identificó con menor frecuencia fue la superior izquierda.

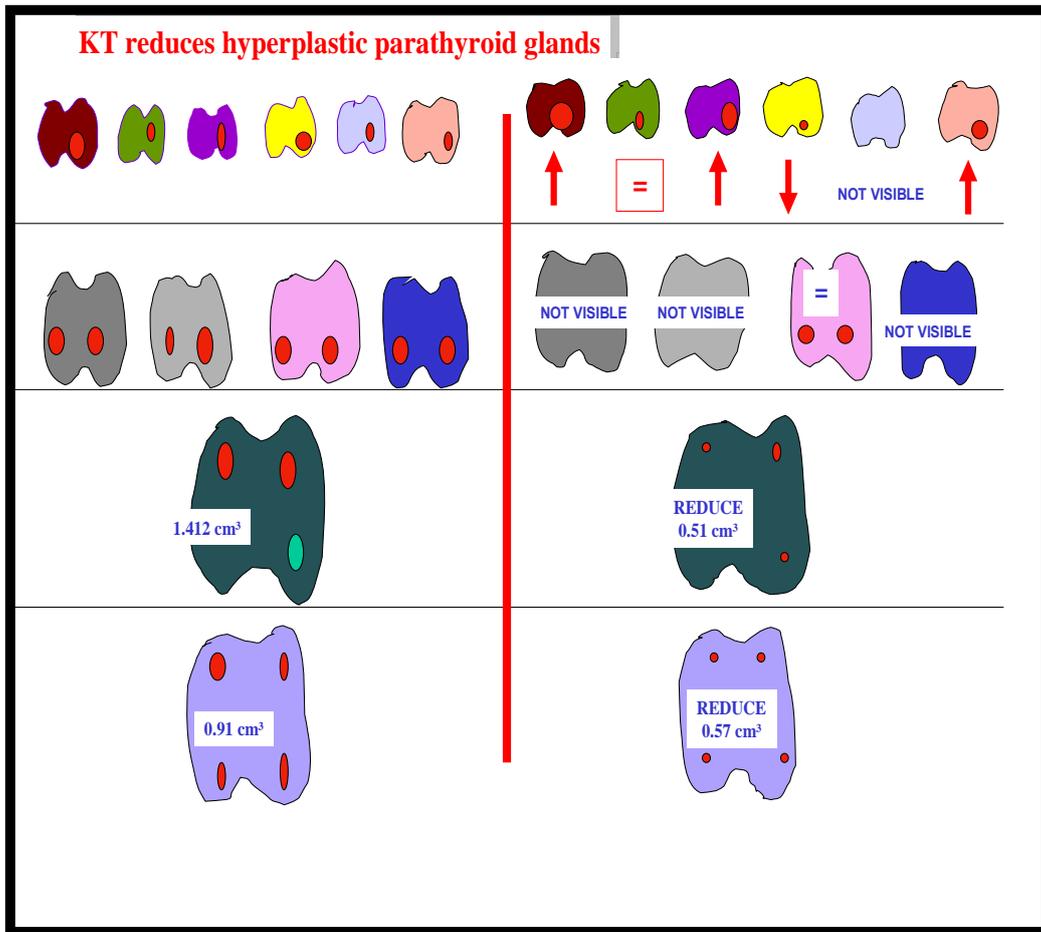
En el estudio de imagen realizado en el mes 12 tras el trasplante, US-12, no identificamos ninguna glándula en 4 de los 13 pacientes del grupo p+, lo que supone que un 33.3% de los casos previamente positivos en US-0 se habían negativizado en US-12.

Ninguno de los casos en los que se había identificado más de 2 glándulas en US-0 se hizo negativo al final del estudio.

Si consideramos una reducción significativa del volumen glandular el 35% o superior del detectado en US-0, dividimos a los pacientes en dos nuevos grupos:

- **Grupo A**: aquellos en los que en US-12 se detecta reducción del volumen paratiroideo total (R% PTG) superior o igual a 35%.
- **Grupo B**: pacientes en los que no se consigue R%PTG  $\geq 35\%$ .

Tendríamos entonces en el grupo A ; n= 7 pacientes, es decir un 58.3% de los casos y en el grupo B a 5 pacientes (41.7%) de los casos.



**Figura 38.** Representación de las glándulas identificadas en US-0 y evolución del tamaño de las mismas en el periodo de estudio.

En la Tabla 27 describimos en cada paciente p+, el nº de GPT identificadas en US-0 y en US-12, su volumen total y los niveles de PTHi en ambos tiempos de estudio.

Las comparaciones intergrupo del volumen paratiroideo total en el momento basal ( $V_{t0}$ ) no mostraron diferencias (grupo A =  $0.492 \pm 0.492$  frente a grupo B =  $0.172 \pm 0.161 \text{ cm}^3$ )

Aquellos pacientes cuyas glándulas se volvieron no visibles en el mes 12 (n = 4), mostraban un Vt0 medio más bajo ( $0,173 \pm 0.0459$  frente a  $0.451 \pm 0.4820 \text{ cm}^3$ ,  $p < 0.05$ ).

Las comparaciones entre Vt0 y Vt12 en todos los pacientes p+ no mostraban diferencias (Vt0 =  $0.359 \pm 0.409$  y Vt12 =  $0.275 \pm 0.351 \text{ cm}^3$ ; n=12).

Al final del estudio ningún paciente del grupo p+ presentó estudio ecográfico normal (ninguna glándula visible) y cifras normales de PTHi (PTHi < 70 pg/mL; valor normal en nuestro laboratorio).

**Tabla 27.** Descripción de cada paciente p+ en relación al número de glándulas paratiroides identificadas en US-0 y US-12, volumen total de dichas glándulas y niveles de PTHi en ambos momentos.

Número de paciente	Número de glándula paratiroidea identificada		Volúmen total glandular ( $\text{cm}^3$ )		Valor de PTHi (pg/ml)	
	US-0	US-12	US-0	US-12	basal	12 mes
1	1	1	0.020	0.050	800	250
2 #	2	0	0.116	0.038	840	183
3 #	1	0	0.157	0.019	174	142
4	1	2	0.393	1.172	801	348
5 #	2	0	0.210	0.038	274	125
6 *	1	1	0.431	0.240	527	286
7 *	3	3	1.412	0.510	1233	70
8	2	2	0.079	0.055	250	50
9 #	2	0	0.211	0.038	653	86
10	1	1	0.079	0.076	113	119
11 *	4	4	0.910	0.572	903	123
12	1	1	0.290	0.470	471	222

#: Pacientes que normalizan el volumen glandular paratiroideo (no visible por ecografía en US-12, n= 4).

\*: Pacientes con reducción del volumen paratiroideo total  $\geq 35\%$  en US-12 (n= 3).

En la Tabla 28 mostramos los resultados de las comparaciones del metabolismo calcio-fósforo y de la función renal en relación al R%PTG,  $\geq$ frente a  $< 35\%$  (grupo A frente a grupo B). Los niveles de PTHi, bALP, iOC, Vitamina D y osteocalcina no se analizaron en el mes 9º post-trasplante por pérdida de muestras en ambos grupos.

La Creatinina sérica era significativamente más baja en el grupo A que en el grupo B en todos los momentos de estudio ( $p < 0.05$ ), sin embargo no se detectaron diferencias significativas en cuanto al ClCr (test global,  $p = 0.088$ ).

En relación a los niveles de calcio, fósforo y resto de parámetros de remodelado óseo, no encontramos en las comparaciones intergrupo diferencias significativas.

Un año después del trasplante, la media de creatinina sérica y el ClCr indicaban un filtrado glomerular por debajo del normal

**Tabla 28.** Comparaciones del metabolismo mineral óseo y la función renal en receptores de trasplante con glándulas paratiroides visibles (grupo p+) en el momento basal (0), meses 1, 3, 6, 9 and 12 después del trasplante, clasificado según el R%PTG<sup>1</sup>: grupo A ( $\geq 35\%$ , n=7) vs. grupo B ( $< 35\%$ , n=5)\*.

		0	1	3	6	9	12
PTH	B	591±302.9	293±247.9	253±147.9	159±166.7		218±124.0
	A	626±534.5	288±181.4	206±188.0	137±50.3		145±72.3
Ca	B	9.0±0.56	10.7±0.86	10.4±0.50	10.7±0.80	10.4±0.58	10.5±0.25
	A	9.3±0.77	10.3±0.81	10.5±0.46	10.7±0.56	10.5±0.83	10.5±0.92
sP	B	5.2±1.75	2.6±0.91	2.7±0.74	3.2±0.51	3.1±0.62	3.2±0.60
	A	4.9±2.00	2.7±0.78	2.6±0.45	2.4±0.16	2.5±0.60	2.8±0.45
ALP	B	182±68.1	241±133.4	301±214.3	262±197.2	268±171.4	294±213.1
	A	232±154.0	322±146.4	321±80.2	281±50.3	276±81.3	293±58.4
bALP	B	14.7±5.59	34.2±27.42	21.9±22.18	29.0±15.18		28.0±18.00
	A	16±24.53	22.1±23.54	26.1±17.3	29.19±6.26		16.6±9.55
iOC	B	12.8±7.19	22.1±15.10	12.0±3.68	6.0±4.12		15.3±16.64
	A	14.1±9.81	16.9±11.45	16.5±3.14	10.2±3.92		11.10±3.69
TRAF	B	4.4±0.89	4.3±1.25	3.2±1.48	4.4±1.14	4.3±.58	4.3±.96
	A	4.4±1.38	4.4±2.07	3.4±.55	4.0±1.87	3.5±.71	4.1±.69
25 D3	B	17.6±5.68	30.6±21.87	21.6±6.35	23.6±17.29		18.5±8.06
	A	16.6±4.83	19.4±5.41	22.0±14.71	16.2±8.32		17.9±11.05
1-25 D3	B	23.8±16.08	22.2±13.61	34.8±10.9	25.6±21.14		28.0±10.80
	A	19.6±13.91	26.3±19.28	50.6±35.32	46.0±17.36		33.6±16.72
Calcitonin	B	26.8±14.64	15.2±4.97	13.6±4.59	28.2±15.77		18.5±7.23
	A	20.5±6.53	18.2±4.97	15.6±3.07	14.0±10.23		11.7±4.87
TRP	B	45±15.5	51±12.2	48±13.0	43±22.1	41±16.3	45±18.4
	A	52±31.5	58±4.1	55±8.5	54±17.4	59±10.3	54±12.3
Calciuria	B		91±59.7	72±44.0	132±68.7	127±63.1	88±29.1
	A		154±83.1	158±90.7	169±105	220±129	154±75.1
sCr	B		2.3±0.73 #	2.1±.73 #	2.8±.80 #	2.9±.91 #	2.9±.74 #
	A		1.4±0.44	1.4±.42	1.5±.61	1.6±.62	1.7±.79
CICr	B		42.2±24.09	49.4±26.87	37.3±18.54	38.4±3.2	37.6±21.00
	A		59.3±20.32	64.6±24.67	63.4±29.09	59.2±28.0	56.9±26.93

<sup>1</sup> R%PTG: porcentaje de reducción del volumen glandular paratiroideo.

\* Datos expresados como media±Desviación estándar.

#: tests de comparaciones inter-group con  $p < .05$ ; los resultados de los tests no se indicaron cuando no fueron significativos.



## V. DISCUSIÓN

Este estudio se diseñó para investigar si el trasplante renal (TR) es capaz de reducir el volumen de GPT hiperplásicas y evaluar la influencia de los cambios de los biomarcadores óseos y de la función renal sobre tal volumen.

Hemos comprobado como una vez que un paciente en programa de diálisis recibe un trasplante renal, experimenta un cambio en la evolución de las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo. Los altos niveles de PTH actuando sobre un injerto renal funcionante hacen que aumente la reabsorción de calcio, la excreción de fósforo y la síntesis de calcitriol. Estas variaciones, a su vez, producen una disminución de los niveles de PTH tal y como vemos en nuestro estudio.

No obstante en algunos pacientes con HPT<sup>2º</sup> avanzado o terciario, puede no revertir el mismo tras el TR. Los niveles de PTH pretrasplante pueden sugerir cual es el grado de hiperplasia glandular y el tiempo requerido para su involución (el grado de hiperplasia puede ser tan importante que aunque las glándulas involucionen tras el trasplante, la completa resolución del proceso puede durar años).

También la TFG se correlaciona con los niveles de PTH y puede servir de predictor. Los cambios bioquímicos que se experimentan tras el TR van a depender de la función renal conseguida; así, cuanto mejor sea la función renal conseguida, mayor será la resolución del Hiperparatiroidismo secundario. El problema es que únicamente se trasplanta un riñón, y cuando éste procede de un donante subóptimo, generalmente de un donante añoso (Esteban 2004), la

tasa de filtrado glomerular óptima es más difícil de conseguir y la probabilidad de que el HPT persista después del trasplante es mayor. La función renal que se consigue con estos donantes subóptimos es suficiente para mantener al paciente con una calidad de vida aceptable y fuera del programa de diálisis periódica. En cambio, no es capaz de mejorar el metabolismo calcio- fósforo hasta el punto de normalizar el crecimiento y la función de la célula paratiroidea (Caravaca 1998). Es posible que exista una expresión reducida del receptor del calcio (CaR) (Kifor 1996, Gogusev 1997) y del receptor de la vitamina D (VDR) en la glándula paratiroidea, adquirida durante la etapa en diálisis, que limite la capacidad del calcio y el calcitriol para regular la secreción de PTH (Rodríguez 2005, Cañadillas 2005).

Valores elevados de PTH, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina en el momento del trasplante son factores de riesgo para el desarrollo del HPT post-trasplante.

Algunos receptores mantienen niveles altos de PTH con niveles elevados de calcio y niveles bajos de fósforo, características bioquímicas del Hiperparatiroidismo primario. En estos casos de HPT persistente tras el trasplante renal, a veces es necesario realizar una paratiroidectomía (Almadén 1998, Messa 1998). En nuestro centro, entre 1987 y 2005, se efectuaron 26 paratiroidectomías, indicadas por hipercalcemia persistente en una población de 850 receptores. Actualmente somos capaces de ofertar a nuestros receptores nuevas alternativas terapéuticas que evitan la intervención quirúrgica; los resultados con los agentes calcimiméticos como el cinacalcet son prometedores, pues reducen los niveles de calcio y de PTH (Kruse 2005, Serra 2005, Rosario 2005). Desde el año 2005 hemos empleado en nuestro

centro el Cinacalcet HCl mediante uso compasivo en 22 pacientes con hipercalcemia persistente después del trasplante, comprobando que es capaz de disminuir la calcemia (de una media de 11.1 mg/dl previo al tratamiento a 9.3 mg/dl tras 12 meses de tratamiento;  $p < 0.000$ ). Así mismo disminuyen las cifras de PTH (290.0 pg/mL previa al tratamiento vs. 164.50 pg/mL a los 12 meses de tratamiento;  $p < 0.000$ ). El único inconveniente detectado fue el aumento de la calciuria tras el tratamiento que se experimento en algunos de estos pacientes.

En cuanto a la regresión de la hiperplasia después del TR, sabemos que dependerá de la desaparición de los factores responsables de la génesis del HPT (corrección de la uremia, hiperfosforemia, hipocalcemia, acidosis y deficiencia del calcitriol); del manejo de las drogas (esteroides, inmunosupresores) que favorecen el mantenimiento del HPT; y por supuesto, del tipo de hiperplasia del que se trate, ya que en las hiperplasias difusas las células aún mantienen cierta capacidad de regulación funcional y de crecimiento, pero no así en hiperplasias nodulares.

En nuestro estudio, encontramos una reducción clínica en el volumen de las GPT en un 58% de los receptores a los que se había identificado alguna glándula aumentada de tamaño (grupo p+) y una reducción en los niveles de PTH. Esta reducción del volumen glandular ocurría en pacientes que tenían mejor función renal al final del estudio (Cr  $1.7 \pm 0.79$  frente a  $2.9 \pm 0.74$ ,  $p < 0.05$ ). Si bien es cierto que no se consiguió en ningún paciente del grupo p+ una normalización del volumen glandular junto con unos niveles fisiológicos de PTH, logramos un porcentaje de reducción de PTH en el 72% de los pacientes del grupo p+ y en el 60% del grupo p-. Además, el encontrar niveles basales de

PTH más bajos en el grupo p-, valida la ecografía de glándulas paratiroides como exploración pronóstica.

El grupo de Kurokawa es uno de los grupos que más insisten en que a través del uso de técnicas de imagen, son capaces de observar si las glándulas paratiroides reducen o no su tamaño. Otros grupos emplearon también las técnicas de imagen, concretamente los ultrasonidos para estudiar la posible regresión del tamaño de las paratiroides (Fukagawa 1994, Puarles 1994). Si el periodo de seguimiento de estos pacientes hubiera sido más largo, las probabilidades de demostrar mayores reducciones en los niveles de PTH y del volumen glandular hubieran sido más altas.

Creemos que el volumen inicial glandular es un factor crucial en el curso del HPT. Sin embargo esta cuestión requerirá estudios posteriores.

Los pacientes con hiperplasia paratiroidea secundaria a enfermedad renal logran una reducción exitosa del volumen glandular comprobada por ultrasonidos usando calcitriol y maxacalcitol (Fukagawa 1990, Okuno 2003). Hay evidencia de que la inyección percutánea de maxacalcitol induce la regresión de la hiperplasia celular paratiroidea y aumenta la apoptosis en pacientes urémicos (Shiizaki 2003). Nosotros hemos demostrado que esta reducción glandular también se puede conseguir después de un trasplante renal exitoso.

El problema de determinar qué factores están involucrados en la involución del tamaño glandular paratiroideo de los pacientes con trasplante renal, es que no disponemos de las glándulas para poder examinarlas in vivo o ex vivo. En el fenómeno de hiperplasia difusa de la glándula paratiroidea se han encontrado varios factores implicados tales como:

- Aumento de la expresión del gen c-myc (Fukagawa 1991).
- Descenso de la expresión del receptor del calcio (Kifor 1996).
- Descenso en la expresión del receptor de la Vitamina D (Fukuda 1993).
- Polimorfismo del gen de la Vitamina D (Olmos 1998).
- Aumento de la expresión del factor de crecimiento ácido (Sakaguchi 1992).
- Descenso de la expresión del PTHrp (Matsushita 1999).
- Transformación de novo de la expresión del factor de crecimiento alfa (Gogusev 1996).

Se piensa que el trasplante genera una reducción o inhibición del efecto de aquellos factores que subyacen al proceso de hiperplasia difusa, como el descenso en la expresión del CaR y VDR (Fukuda 1993, Kifor 1996) y en la transformación de novo de la expresión del factor de crecimiento alfa (Gogusev 1996).

En cambio el trasplante renal parece no tener ningún efecto en aquellas alteraciones genéticas implicadas en el desarrollo de una hiperplasia nodular:

- Mutaciones y pérdidas alélicas (gen Ha-ras, WT1) (Drüeke 2000).
- Similitudes en la expresión genética de células dentro del mismo nódulo y diferencias inter-nódulos (Oka 1988).

La concentración de PTH pretrasplante pudiera predecir la evolución de la misma en la etapa de trasplante a medio-largo plazo. Estos valores sugieren cuál es el grado de hiperplasia de las GPT, y por ende, ser un estimador del tiempo que se requiere para su involución (Torres 1998).

Según autores como Naveh-Many (1995) o Parffit (1997), la regresión de la hiperplasia es un proceso extremadamente lento. Después del trasplante renal

las células paratiroides podrían disminuir o mantener la tasa de proliferación o incluso aumentar la tasa de apoptosis. Para que exista una disminución de la masa de tejido paratiroideo, el balance entre proliferación celular y apoptosis debería inclinarse hacia este último. Sin embargo la tasa de apoptosis observada en el tejido paratiroideo es muy baja (Drüeke 1997). En un estudio que nuestro grupo presentó en la reunión de la Sociedad Sur de Nefrología en 2007 sobre la proliferación celular de las GPT hiperplásicas por ERC, planteamos como uno de nuestros objetivos investigar las diferencias de proliferación celular de las GPT de dos grupos de pacientes renales: un grupo de pacientes con TRS con HD y otro grupo de pacientes trasplantados y encontramos que en este último grupo el peso de las GPT extirpadas fue menor (1882 mg vs. 3389 mg;  $p < 0.05$ ). Así mismo un 66.7% de las GPT provenientes de TR tenían tasa de proliferación celular normal (Fase S  $< 0.6$ ), siendo esta proliferación más homogénea en las GPT de TR que las de HD. En cuanto a la apoptosis no la encontramos aumentada en la GPT de TR, sino al contrario, resultando más baja en estos pacientes que en los pacientes de HD (0.01 vs. 1.62). No encontramos en el citado estudio correlación entre Fase S, peso glandular, tipo histológico y niveles de PTH, lo cual nos ha llevado a plantearnos si proliferación celular y secreción hormonal son procesos sincrónicos.

Los estudios experimentales no son concluyentes aun en cuanto a si el tratamiento con esteroides de la vitamina D o los calcimiméticos son capaces de inducir apoptosis. En cambio, se piensan que estas terapias reducen la proliferación celular (Wada 1997, Jara 2001, Canalejo 2000, Colloton 2005). Es posible que los niveles más elevados de calcio tras el trasplante, junto con la

mayor producción de Calcitriol sean la causa de la disminución del volumen glandular paratiroideo y de la menor secreción de PTH, al actuar con mayor eficiencia sobre sus receptores diana (Shiizaki 2005).

En resumen, nuestros resultados sugieren que el trasplante renal funcionante es capaz de revertir el HPT urémico y reducir el volumen de las glándulas paratiroideas. El que se consiga una función renal apropiada va a predecir la regresión de la hiperplasia glandular. El hecho de que los niveles de vitamina D fueran similares en los receptores con un volumen glandular reducido y en aquellos en los que no se consiguió reducción de dicho volumen, nos lleva a cuestionarnos si estos niveles resultan insuficientes en el segundo grupo, o si simplemente no son decisivos. Sabemos que la PTH es uno de los factores que estimulan la producción de calcitriol. Sin embargo, en los enfermos trasplantados, los niveles de calcitriol suelen encontrarse dentro de los límites normales, a pesar de mantener unos niveles de PTH por encima de la normalidad (Rodríguez 1998). Esto mismo lo comprobamos nosotros en nuestro trabajo. Quizás, como apuntaba el Dr. Rodríguez, este “déficit relativo de vitamina D” sea responsable, en alguna medida, del mantenimiento del HPT 2º en el trasplante renal.

Es posible también que el haber alcanzado un volumen glandular crítico en la etapa previa al trasplante sea de vital importancia a la hora de conseguir o no revertir el HPT urémico tras el trasplante renal.

En cualquier caso, si consideramos la importancia que tiene el lograr una función renal adecuada tras el trasplante a la hora de tratar el HPT secundario a ERC, habremos de plantearnos las condiciones del injerto, procurando que sea óptimo, sobre todo en aquellos receptores con HPT moderado-severo.



## **VI. CONCLUSIONES**

La reflexión sobre los resultados que hemos obtenido en nuestro estudio, realizado en un periodo de tiempo de 14 meses a través de un diseño observacional no aleatorio con seguimiento de 12 meses, así como sobre la discusión efectuada permiten a nuestro juicio formular las siguientes conclusiones:

1. El trasplante renal funcionante es capaz de revertir el HPT2º a ERC, siendo esta reversión más eficaz en aquellos receptores con glándulas paratiroideas no identificables por US.
2. El trasplante renal es capaz así mismo de conseguir una reducción del volumen de las glándulas paratiroideas hiperplásicas por ERC.
3. La reducción del volumen glandular paratiroideo ocurre en aquellos receptores que logran una función renal próxima a la considerada como normal.



## VII. BIBLIOGRAFÍA

Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, Wong C, Stehman-Breen C: Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000; 58: 396-399

Almadén Y, Canalejo A, Hernández A, et al: Direct effect of phosphorus restriction on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res.* 1996; 11(7): 970-976

Almadén Y, Canalejo A, Torres A, et al: Patogénesis del hiperparatiroidismo secundario en el trasplante renal. *Nefrología.* 1998; XVIII Sup 2: 14-18

Almirall J, Valenzuela MP. The safety of phosphate binders. *Expert Opin Drug Saf.* 2006; 5:675-86

Andress DL, Hercz G, Kopp JB, Endres DB, Norris KC, Coburn JW, Sherrard DJ: Bone histomorphometry of renal osteodystrophy in diabetic patients. *J Bone Miner Res* 1987; 2:525-531

Antonsen JE, Sherrard D: Renal osteodystrophy: past and present. *Seminars in dialysis.* 1996; 9: 296-302

Arlen DJ, Lambert K, Loannidis G, Adachi JD: Treatment of established bone loss after renal transplantation with etidronato. *Transplantation* 2001; 71: 669-673

Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G, Cesana B, Cocucci C, Ponticelli C: Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 1997; 63: 380-386

Avram MM, Mittman N, Myint MM, et al: importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in haemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14 years of prospective observation. *Am J Kidney Dis.*2001; 38(6): 1351-1357

Balal M, Paydas S, Seyrek N, et al. Dypiridamole for renal phosphate leak in successfully renal transplanted hypophosphatemic patients. *Clin Nephrol* 2005; 79: 629

Bervoets A MD, Spasovski G, MD, Behets G, et al: Useful Biochemical Markers for Diagnosing Renal Osteodystrophy in Predialysis End-Stage Renal Failure Patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 997-1007

Blind E, Schmidt-Gayk H, Scharla S, et al: Two-site assay of intact parathyroid hormone in the investigation of primary hyperparathyroidism and other disorders of calcium metabolism compared with a midregion assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 353-360

Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al: Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hamodialysis. *J Am Soc Nephron.*2004; 15(8): 2208-2218

Block GA, Martin KJ, De Francisco AL, et al: Cinacalcet for Secondary Hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2004; 350(15):1516-1525

Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 71:438-441

Brewer HB, Fairwell T, Ronan P, Sizemore G, Amand C: Human parathyroid hormone: amino-acid sequence of the amino-terminal residues 1-34. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; 69: 3585-3588

Brossard JH, Lepage R, Cardinal H, Roy L, Rousseau L, Dorais C, D'Amour P: Influence of glomerular filtration rate on non-(1-84) parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assays. Clin Chem 2000; 46:697-703

Brouwn EM. Mechanisms underlying the regulation of parathyroid hormone secretion in vivo and in vitro. Curr Opin Nephrol Hypertens 1993; 2 (4): 541-551

Brown AJ, Finch J, Slatopolsky E. Differential effects of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D(2) and 1,25- Dihydroxyvitamin D(3) on intestinal calcium and phosphate transport. J Lab Clin Med 2002; 139: 279-284

Canalejo A, Almadén Y, Torregrosa V, et al: The in vitro effect of calcitriol on parathyroid cell proliferation and apoptosis J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1865-1872

Canalis E: Clinical review 83: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 3441-3447

Cano F, Delucchi A, Wolff E, et al: Calcitriol oral pulse therapy in children with renal osteodystrophy. Pediatr Nephrol 1995; 9: 606-608

Cañadillas S, Canalejo A, Santamaría R, et al: J Am Soc Nephrol 2005; 16: 2190-2197

Caravaca F, Fernández MA, Cubero J, et al: Are plasma 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> concentrations appropriate after successful kidney transplantation? Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (S3): S91-S103

Caravaca F: Impacto del metabolismo mineral en la supervivencia de pacientes con ERC. En: Actualización de la osteodistrofia renal en los diferentes estadios de la ERC previo a la diálisis. Coordinación editorial DNA Health Education(ed), pp. 54-55, 2006

Carlini LG, Rojas E, Weisinger JR, et al. Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 160-165

Charhon SA, Delmas PD, Malaval L, Chavassieux PM, Arlot M, Chapuy MC, Meunier PJ: Serum bone Gla-protein in renal osteodystrophy; comparison with bone histomorphometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 892-897

Chen MLW, Hsu C: Controversias in nephrology: Should the K/DOQI definition of chronic kidney disease be changed? *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 623-625

Chertow GM, Blumenthal S, Turner S et al Cinacalcet hydrochloride in hemodialysis patients on active Vitamine D derivatives with controlled PTH and elevated calcium x phosphorus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(2):305-312

Chudek J, Ritz E, Kovacs G: Genetic abnormalities in parathyroid nodules of uremic patients. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 211-214

Clesca P, Gilabert R, Sabater L, et al. Indicaciones de la paratiroidectomía en el trasplantado renal. *Nefrología* 1998; XVIII, Sup 2: 48-52

Clowes JA, Peel N, Eastell R. Glucocorticoid- induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 326-332.

Coburn J: An update on vitamin D as related to nephrology practice: 2003. *Kidney Int* 2003; 64: 125-130

Coco M, Rush H: Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1115-1121

Coco M, Glicklich D, Claude M, et al: Prevention of Bone Loss in Renal Transplant Recipients: A prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2669-2676

Coen G, Ballanti P, Bonucci E, Calabria S, Centorrino M, Fassino V, Manni M, Mantella D, Mazzaferro S, Napoletano I, Sardella D, Taggi F: Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2294-2302

Coen G, Mazzaferro S, Ballanti P, Bonucci E, Bondatti F, Manni M, Pasquali M, Peruzza I, Sardella D, Spurio A: Procollagen type I C-terminal extension peptide in predialysis chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1992; 12: 246- 251

Coen G, Mazzaferro S, Ballanti P, Sardella D, Chicca S, Manni M, Bonucci E, Taggi F: Renal bone disease in 76 patients with varying degrees of predialysis chronic renal failure: A cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 813- 819

Colandonato J, Klassen P, Owen WF: Perception vs reality of the burden of chronic disease in the US. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1686-1688

Colloton M, Shatzen E, Miller G, et al: Cinacalcet HCl attenuates parathyroid hyperplasia in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 67 (2): 467-476

Couttenye M, D'Haese PC, Van Hoof VO, Verpooten GA, De Broe ME: High prevalence of adynamic bone disease diagnosed by biochemical markers in a wide sample of the European CAPD population. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2144-2150

Couttenye M, D'Haese PC, Verschoren WJ, Behets GJ, Schrooten I, de Broe ME: Low bone turnover in patients with renal failure. *Kidney Int* 1999; 73: S70-S76

Coyne D, Acharya M, Qui P, et al: Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(2): 263-276

Cvetkovic M, Mann GN, Romero DF, et al. The deleterious effects of long-term cyclosporine A, cyclosporine G, and FK506 on bone mineral metabolism in vivo. *Transplantation* 1994; 57: 1231-1237

De Francisco AM, Ellis HA, Owen JP, et al: Parathyroidectomy in chronic renal failure. *Q J Med* 1985; 55: 289-315

De Francisco ALM Cinacalcet HCL: a novel therapeutic for hyperparathyroidism. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2005; 6: 441-452

Divieti P, John MR, Juppner H, Bringhurst FR: Human PTH-(7-84) Inhibits Bone Resorption in vitro Via Actions Independent of the type 1 PTH/PTHrP Receptor. *Endocrinology* 2002; 143: 171-176.

Drezner M: Phosphorous homeostasis and related disorders, in: *Principles of Bone Biology*, chap 20. Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (eds): San Diego, pp. 263-276, 1996

Drüeke TB: The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1995; 48: 259-272

Drüeke TB, Zhang P, Gogusev J: Apoptosis: background and possible role in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2228-2233

Drüeke TB: Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1141- 1152

Drüeke TB: Lanthanum carbonate as a first-line phosphate binder: the "cons". *Semin Dial* 2007; 20(4): 329-332. Review

Duncan H, Rao SD, Parfitt AM: Complications of bone biopsy, in Jee W, Parfitt A (eds): *Bone Histomorphometry*, Paris, 1981.

Dusso AS. Vitamin D receptor: mechanisms for resistance in renal failure. *Kidney Int* 2003; 85: S6-S9

Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, et al: The burden of kidney disease: Improving global outcomes. *Kidney Int* 2004; 66:1310-1314

Epstein S: Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res.* 1996; 11: 1-7

Esteban RJ, Bravo JA, Luna JD, et al: Función renal del injerto según edad del donante, sexo y peso del receptor. En: *Trasplante Renal y Micofenolato Mofetil*. Esteban RJ, et al. Eds. Madrid, Drug Farma SL ed, pp. 114-115, 2004

Fan SL, Almond MK, Ball E, Evans K, Cunningham J: Pamidronato therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. *Kidney Int* 2000; 57: 684-690

Farnebo F, Tech BT, Dotzenrath C, et al: Differential loss of heterozygosity in familial, sporadic, and uremic hyperparathyroidism. *Hum Genet* 1997; 99: 342-349

Faugere MC, Geng Z, Mawad H, 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- 1468

Fensfeld AJ: Considerations for the treatment of secondary hyperparathyroidism in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1996; 8: 993-1004

Freemont AJ. Lanthanum carbonate. *Drugs Today* 2006; 42: 759-770

Friedman P: PTH revisited. *Kidney Int* 2004; 91: 13-19

Frolich M, Walma ST, Paulson C, Papapoulos SE: Immunoradiometric assay for intact human parathyroid hormone: characteristics, clinical application and comparison with a radio-immunoassay. *Ann Clin Biochem* 1990; 27: 69-72

Fukagawa M, Okazaki R, Takano K, et al: Regression of parathyroid hyperplasia by calcitriol-pulse therapy in patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1990; 323: 421-422

Fukagawa M, Kaname S-Y, Igarishi T, Ogata E, Kurokawa K: Regulation of parathyroid hormone synthesis in chronic renal failure in rats. *Kidney Int* 1991; 39: 874-881

Fukagawa M, Kitaoka M, Yi H, Fukuda N, Matsumoto T, Ogata E: Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients. *Nephron* 1994; 68: 221-228

Fukagawa M, Akizawa T, Kurokawa K: Is aplastic osteodystrophy a disease of malnutrition? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 387-403

Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y: Decreased 1-25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor density is associated with more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uraemic patients. *J Clin Invest* 1993; 92: 1436-1442

Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al: Association of elevated serum PO<sub>4</sub>, CaxPO<sub>4</sub> product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12(10): 2131-2138

Gao P, Scheibel S, D'Amour P, et al: Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 605-614

Giovannucci E. Can vitamin D reduce total mortality? *Arch Int Med* 2007; 167(16):1709-1710

Goffin E, Devogelaer JP, Depresseux G, Squifflet JP, Pirson Y, Van Ypersele DS. Evaluation of bone mineral density after renal transplantation under a tacrolimus-based immunosuppression: a pilot study. *Clin Nephrol* 2003; 59: 190-195

Gogusey J, Duchambon P, Stoermann-Chopard C, Giovannini M, Sarfati E, Drueke TB De novo expression of transforming growth factor-alpha in

parathyroid gland tissue of patients with primary or secondary uraemic hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2155-2162

Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Givannini M, Sarfati E, Drüeke TB: Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with primary or secondary uremic hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 328-336

Goodman WG, Ramírez JA, Belin TR, et al: Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 1994; 46: 1160-1166

Goodman W, Coburn J, Slatopolsky E, Salusky I: Renal Osteodystrophy in Adults and Children, In: Favus M., Ed. *Primer on the metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999; 69: 347-363

Goodman W: The evolution of assays for parathyroid hormone. *Semin Dial* 2005; 18: 296-301

Green J, Debby H, Lederer E, Levi M, Zajicek HK, Bick T: Evidence for a PTH-independent humoral mechanism in post-transplant hypophosphatemia and phosphaturia. *Kidney Int* 2001; 60: 1182-1196

Grinyó JM. Inmunosupresión: hacia el año 2000. *Nefrología* 1998; 1: 1-9

Grotz WH, Mundinger A, Gugel B, Exner V, Reichelt A, Schollmeyer P. Missing impact of cyclosporine on osteoporosis in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1994; 26: 2652-2653

Grotz WH, Mundinger A, Gugel B, et al. Bone mineral density after kidney transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 982-986

Grotz WH, Mundinger A, Rasenack J, et al. Bone loss after kidney transplantation: A longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2096-2100

Grotz WH, Rump LC, Niessen A, Schmidt-Gayk H, Reichelt , Kirste G, Olschewski M, Schollmeyer PJ: Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1004-1008

Guías Doqi AJKD vol 42, nº4, S3, Oct/2003

Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P et al: Zoledronic acid to prevent bone loss in the first 6 months after renal transplantation. *Kidney Int.* 2003; 63: 1130- 1136

Habener JF, Potts J, Rich A: Pre-pro-parathyroid hormone: evidence for an early biosynthetic precursor of pro-parathyroid hormone. *J Biol Chem* 1976; 251: 3893-901

Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (1):6-18

Horber FF, Casez JP, Steiger U, et al. Changes in bone mass after kidney transplantation. *J Bone Min Res* 1994; 9: 1-9

Ibrahim S, Mojiminiyi S, Barron JL: Pyridinium crosslinks in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2290-2294

Igarishi Y, Lee MY, Matsuzaki S: Acid phosphatases as markers of bone metabolism. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002; 781: 345-358

Inagaki C, Dousseau M, Pacher N, et al: Structural analysis of gene marker loci on chromosomes 10 and 11 in primary and secondary uraemic hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 350-357

Jara A, González, Felsenfeld AJ, et al: Failure of high doses of calcitriol and hypercalcemia to induce apoptosis in hyperplastic parathyroid glands of azotaemic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (3): 506-512

Jarava C, Armas JR, Salgueira M, Palma A: Bone alkaline phosphatase isoenzyme in renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(suppl 3): 43-46

John MR, Goodman WG, Gao P: A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: implications for PTH measurements in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4287-4290

Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY, Marshall C, Thistlethwaite JR, Sprague SM. Calcium and Calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. *Transplantation* 2004; 78: 1233-1236

Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, et al. Rapid loss of vertebral mineral density alters renal transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 544-550

K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S266.

K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: S1-S201

Kerr DN, Ward MK, Arze RS, Ramos JM, Grekas D, Parkinson IS, Ellis HA, Owen JP, Simpson W, Dewar J, et al: Aluminum-induced dialysis osteodystrophy: the demise of "Newcastle bone disease"? *Kidney Int* 1986; 18: S58-S64

Keutman HT, Saber MM, Hendy GN, O'Riordan J, Potts J: Complete amino acid sequence of human parathyroid hormone. *Biochemistry* 1978; 17: 5723-5729

Kifor O, Moore FD, Wang P, Goldstein M, Vassilev P, Kifor I, Hebert SC, Brown AM: Reduced immunostaining for the extracellular Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1598-1606

King CS, Weir EC, Gundberg CW, Fox J, Insogna KL. Effects of continuous glucocorticoid infusion on bone metabolism in the rat. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 184-191

Kitaoka M, Fukagawa M, Ogata E, Kurokawa K: Reduction of the functioning parathyroid cell mass by ethanol injection in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1994; 46: 1110-1117

Klaus G, Watson A, Edefonti A, et al: Prevention and Treatment of Renal ODR in Children on CRF: European Guidelines. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 151-159

Koc M, Tuglular S, Arikan H et al: Alendronate increases bone mineral density in long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2002; 34: 2111- 2113

Kopple JD et al: Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 52(3): 778-791

Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, et al. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplan* 2005; 20: 1311-1314

Kuizon B, Salusky I: Cell Biology of Renal Osteodystrophy. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 717-89

Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson KB: Circulating concentrations of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 2003; 64: 2272-2279

LePage R, Roy L, Brossard J, et al: A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin Chem* 1998; 44: 805-809

Levey AS, Coresh J: Controversies in nephrology: Should the K/DOQI definition of chronic disease be changed? *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 626-630

Levey A, Eckardt K, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Knoyan GE: Definición y clasificación de la enfermedad renal crónica: Propuesta de KDIGO.

Kidney International (Edición español) 2005; 1: 135-146

Levi M: Post-transplant hypophosphatemia. *Kidney Int* 2001; 59: 2377-2378

Leyboldt JK. Kinetics of beta2-microglobulin and phosphate during hemodialysis: effects of treatment frequency and duration. *Semin Dial* 2005; 18: 401-408

Li YC, Amling M, Pirro AE, et al. Normalization of mineral ion homeostasis by dietary means prevents hyperparathyroidism, rickets and osteomalacia, but not alopecia in vitamin D receptor-ablated mice. *Endocrinology* 1998; 139(10): 4391-96

Lindberg J, Martin KJ, González EA, Acchiardo SR, Valdin JR, Soltanek C : A long term, multicenter study of the efficacy and safety of paricalcitol in end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2001; 56 (4): 315-323

Llach F, Felsenfeld AJ, Coleman MD, Keveney JJ, Pederson JA, Medlock TR: The Natural course of dialysis osteomalacia. *Kidney Int* 1986; S18: S74-S79

Llach F, Fernández E: Overview of renal bone disease: Causes of treatment failure, clinical observations, the changing pattern of bone lesions, and future therapeutic approach. *Kidney Int* 2003; 64: 113-119

Loda M, Lipman J, Cukor B: Nodular foci in parathyroid adenomas and hyperplasias: An immunohistochemical analysis of proliferative activity. *Hum Pathol* 1994; 25: 1050-1056

Lorenzo V, Martín M, Rufino M, Jiménez A, Malo AM, Sánchez E, Hernández D, Rodríguez M, Torres A: Protein intake , control of serum phosphorus and relatively low levels of parathyroid hormone in elderly haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1260-1266

Malachi T, Zevin D, Gafter U, Chagnac A, Slor H, Levi L: DNA repair and recovery of RNA synthesis in uremic patients. *Kidney Int* 1993; 44: 385-389

Malluche HH, Faugere M: Renal Bone Disease. An unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 1990; 38: 193-211

Martin KJ, González EA, Slatopolsky EA: renal osteodystrophy, in Brenner BM. *The Kidney*, Philadelphia. 2004: 2256-2296

Martínez I, Sarancho R, Montenegro J, LLacht F. A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 22-28

Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F: The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 496-450

Massry S, Smogorzewski M. Dysfunction of polymorphonuclear leukocytes in uremia: role of parathyroid hormone. *Kidney Int* 2001; 78: S195-196

Matsushita H, Hara M, Endo Y, et al: Proliferation of parathyroid cells negatively correlates with expression of parathyroid-hormone related protein in secondary parathyroid hyperplasia. *Kidney Int* 1999; 55: 130-138

McIntyre HD, Menzies B, Rigby R, Perry-Keene DA, Hawley CM, Hardie IR. Long – term bone loss after renal transplantation: comparison of immunosuppressive regimens. *Clin Transplant* 1995; 9: 20-24

Messa P, Sindici C, Cannella G, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 1998; 54(5): 1704-1713

Moe SM: The treatment of steroid-induced bone loss in transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 544-549

Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G: Definición, evaluación, y clasificación de la osteodistrofia renal: Propuesta de KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes). *Kidney International (Edición español)* 2006; 2: 57-65

Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Rimola A, Rodes J, Muñoz-Gomez J . Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A. *Calcif Tissue Int* 2001; 68: 83-86

Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, et al. Cyclosporin A in the oophorectomized rat : Unexpected severe bone resorption. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 393-398

National Kidney Foundation: NKF/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1-201

National Kidney Foundation: NKF/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S266

Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J: Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats: The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96: 1786-1793

Niederle B, Hörandner H, Roka R, Woloszek W, Waldhor TH: Parathyreoidektomie und Autotransplantation beim renale Hyperparathyreoidismus. *Langenbecks Arch* 1988; 373: 337-355

Nordal KP, Dahl E. Low doses calcitriol versus placebo in patients with predialysis chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67(5): 929-936.

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 (5): 925-932

Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25 (OH)D<sub>3</sub>. *Cell* 1999; 96(4): 507-515

Oka T, Yoshioka T, Shrestha GR, Koide T, Sonoda T, Hosokawa S, Onoe K, Sakurai M: Immunohistochemical study of nodular hyperplastic parathyroid glands in patients with secondary hyperparathyroidism. *Virchows Arch* 1998; 413: 53–60

Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, et al: Relationship between parathyroid gland size and responsiveness to maxacalcitol therapy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (12): 2613-2621

Olaizola I, Zingraff J, Heugerot C, Fajardo L, Leger A, Lopez J, Acuna G, Petraglia A, Alvarez A, Alvarez A, Caorsi H, Druke T, Ambrosioni P: [(99m)Tc]-sestamibi parathyroid scintigraphy in chronic haemodialysis patients: static and dynamic explorations. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1201-1206

Olmos JM, Martínez J, De Francisco ALM, Riancho JA, Amado JA, González Macías J: 1,25 Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in peripheral blood mononuclear cells from patients with renal insufficiency. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1998; 20: 699-707

Otto D, Boerner AR, Hofmann M. pre-operative localisation of hyperfunctional parathyroid tissue with (11) C-methionine PET. *Eur J Nucl Med Mol I* 2004; 31: 1405-1412

Parfitt AM. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth. *Kidney Int* 1997; 52: 3-9

Parthemore J, Roos BA, Parker DC, Kripke DF, Avioli LV, Deftos LJ: Assessment of acute and chronic changes in parathyroid hormone secretion by

a radioimmunoassay with predominant specificity for the carboxy-terminal region of the molecule. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 284-9

Pei Y, Hercz G, Greenwood C, Segre G, Manuel A, Saiphoo C, Fenton S, Sherrard D: Renal osteodystrophy in diabetic patients. *Kidney Int* 1993; 44:159-164

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

Price PA, Parthemore JG, Deftos LJ: New biochemical marker for bone metabolism. Measurement by radioimmunoassay of bone GLA protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease. *J Clin Invest* 1980; 66: 878-883

Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G: Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 145-150

Quarles LD, Yohay DA, Carrol BA, Spritzer CE, Minda S, Bartholomay D, Lobaugh BA: Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int* 1994; 45: 1710-1721

Quarles LD: FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E1-E9.

Qi Q, Monier-Faugere MC, Geng Z, Malluche HH: Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 622-31

Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renagel Evaluation (CARE Study). *Kidney Int.* 2004; 65: 1914–1926

Reichel H , Deibert B, Schmidt-Gayk H, et al. Calcium metabolism in early chronic renal failure: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 162-169

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: 1084-1093

Rodriguez M, Canalejo A, Almadén Y, Torregrosa V, Rodriguez A, Torres A, Campistol JM: Patogénesis del hiperparatiroidismo secundario en el trasplante renal. *Nefrología* 1998; 18(2): 14-18

Rodriguez M, Nemeth E, Martín D: The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F253-F264

Rosario R, Copley JB, Kronbichler K, et al: National Kidney Foundation Spring Clinical Meeting, 2005

Rosenbaum RW, Hruska KA, Korkor A, et al. Decreased phosphate reabsorption after renal transplantation: Evidence for a mechanism independent of calcium and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1981; 19: 568-578

Rubin MF, Narins RG: Hypophosphatemia: pathophysiological and practical aspects of its therapy. *Semin Nephrol* 1990; 10: 536-545

Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 132: 359-372.

Saag KG. Glucocorticoids-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003; 32: 135-157

Sakaguchi K: Acidic fibroblast growth factor autocrine system as a mediator of calcium-regulated parathyroid cell growth. *J Biol Chem* . 1992; 267: 24554-24562

Salusky I, Goodman W: The management of renal osteodystrophy. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 651-652

Salusky I, Goodman W: Adynamic Renal Osteodystrophy: Is there a Problem? *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1978-1985

Salusky I, Ramírez J, Oppenheim W, Gales B, Segre G, Goodman W: Biochemical markers of renal osteodystrophy in pediatric patients undergoing CAPD/CCPD. *Kidney Int* 1994; 45: 253-258

Sánchez MC, Bajo MA, Selgas R, et al: Parathormone secretion in peritoneal dialysis patients with adynamic bone disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 953-961

Sauer RT, Niall H, Hogan M, Keutmann H, O'Riordan J, Potts J: The amino acid sequence of porcine parathyroid hormone. *Biochemistry* 1974; 13: 1994-1999

Sawaya BP, Koszewski NJ, Qi Q, et al. Secondary Hyperparathyroidism and vitamin D receptor binding to vitamin D response elements in rats with incipient renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 271-278

Sela-Brown A, Russell J, Koszewski NJ, et al. Calreticulin inhibits vitamin D's effects in vivo in hypocalcemic rats. *Mol Endocrinol* 1998; 12(8): 1193-1200

Serra AL, Schwartz AA, Wick FH, et al: Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1315-1319

Shiizaki K, Hatamura I, Negi S, et al: Percutaneous maxacalcitol injection therapy regresses hyperplasia of parathyroid and induces apoptosis in uremia. *Kidney Int* 2003; 64: 992-1003

Siede WH, Seiffert UB, Bundschuch F, Malluche HH, Schoeppe W: Alkaline phosphatase bone isoenzyme activity in serum in various degrees of micromorphometrically assessed renal osteopathy. Clin Nephrol 1980; 13: 277-281

Sigrist MK, Devlin L, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW. Length of interdialytic interval influences serum calcium and phosphorus concentrations. Nephrol Dial Transplant.2005; 20: 1643-1646

Silver J, Kilav R, Naveh-Many T: Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. Am J Physiol Renal Physiol 2002; 283: 367-376

Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Fenton SS, Segre GV: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure. An evolving disorder. Kidney Int 1993; 43: 436-442

Shiizaki K, Hatamura I, Negi S, et al: Percutaneous maxacalcitol injection therapy regresses hyperplasia of parathyroid and induces apoptosis in uremia. Kidney Int 2003; 64 (3): 992-1003

Shiizaki K, Negi S, Hatamura I, et al: Biochemical and Cellular Effects of Direct Maxacalcitol Injection into Parathyroid Gland in Uremic Rats. J Am Soc Nephrol 2005; 16 (1): 97-108

Shin SK, Kim DH, Kim HS, Shin KT, Ma KA, Kim SJ, Kwak YS, Ha SK, Sherrard DJ: Renal osteodystrophy in pre-dialysis patients: Ethnic difference? Perit Dial Int 1999; 19:S402-S407

Slatopolsky E, Finch J, Clay P, et al: A Novel Mechanism for skeletal resistance in uremia. Kidney Int 2000; 58: 753-61

Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vivo. *J Clin Invest* 1996; 97: 2534-2540

Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, Chevenne M, Coumaros G, Lawson-Body E, Massart C, Monge M, Myara J, Parent X, Plouvier E, Houillier P : Inter-method variability in PTH measurement: Implication for the care of CKD patients. *Kidney Int* 2006; 70: 345–350

Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Batlle D: Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003; 63(4): 1483-1490.

Srinivas TR, Schold JD, Comer KL, et al: Improvement in hypercalcemia with cinacalcet after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 323-326

Sterrett JR, Strom J, Stummvoll HK, Bahner U, Disney A, et al. Cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) is an effective chronic therapy for hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 2007; 68(1):10-17

Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, Gillen DL, Heckbert SR, Wong CS, Ball A, Weiss NS: Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 58:2200-2205

Stewart PJ, Stern PH. Cyclosporines: correlation of immunosuppressive activity and inhibition of bone resorption. *Calcif Tissue Int* 1989; 45: 222-226

Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of sevelamer and calcium-basel phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72:1130-1137

Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al: Activated injectable vitamin D and haemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(4): 1115-1125

Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, et al: Recurrent renal hyperparathyroidism and DNA analysis of autografted parathyroid tissue. *World J Surg* 1992; 16: 595-603

Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, et al. Evolution of bone mineral density alters renal transplantation related factors. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 111-113

Torregrosa JV, Palomar MR, Pons F et al. Has double-phase MIBI scintigraphy usefulness in the diagnosis of hyperparathyroidism? *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13 (3): 37-40

Torregrosa JV. Fisiopatología de las alteraciones óseo metabólicas postrasplante renal. Papel de la inmunosupresión. En: *Patología óseo metabólica en el trasplante renal*. Torregrosa JV. Eds. Mayo S.A. 2006; 118

Torregrosa JV, Cannata J, Bover J, et al: Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008; 28(1): 10-17

Torres A, Lorenzo V, Hernández D, et al: Bone disease in prediálsis, haemodialysis and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 1995; 47: 1434-1442

Torres A, et al. Optimum PTH levels before renal transplantation to prevent persistent hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 572A

Torres A, Lorenzo V, Salido E: Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 551-558

Torres A, Machado M, Concepción MT, et al. Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after renal transplantation. *Kidney Int* 1996; 50: 1726-1733

Torres A, Rodríguez A, Concepción MT, García S, Pérez L, Rufino M, Martín B, Hernández D, Lorenzo V: Pretransplant PTH levels predict long-term

parathyroid function after renal transplantation (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 556

Traindl O, Langle F, Reading S, et al: Secondary hyperparathyroidism and acute tubular necrosis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 173-176

Ugur A, Guvener N, Isiklar I, Karakayali H, Erdal R. Efficiency of preventive treatment for osteoporosis after renal transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32: 556-557

Urena P, Ferreira A, Kung VT, Morieux C, Simon P, Ang KS, Souberbielle JC, Segre GV, Drueke TB, De Vernejoul MC: Serum pyridinoline as a specific marker of collagen breakdown and bone metabolism in hemodialysis patients. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 932-939

Urena P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, De Vernejoul MC: Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 506-512

Vicente E. Últimos avances en la cirugía de los trasplantes. XX Congreso Nacional de Cirugía. Madrid, 1994; 9-11

Wada M, Furuya Y, Sakiyama J, et al: The calcimimetic compound NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency. Control of parathyroid cell growth via a calciumreceptor. *J Clin Invest* 1997; 100, 2977-2983

Wallfelt CH, Larsson R, Gylfe E, et al: Secretory disturbance in hyperplastic parathyroid nodules of uremic hyperparathyroidism: Implications for parathyroid autotransplantation. *World J Surg* 1988; 12: 431-438

Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, Maloney NA, Segre GV, Pei Y: Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric

parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 836-44

Wang Q, Palnitkar S, Parfitt AM: Parathyroid cell proliferation in the rat: effect of age and of phosphate administration and recovery. *Endocrinology* 1996; 137: 4558-4562

Wang Q, Palnitkar S, Parfitt AM: The basal rate of cell proliferation in normal human parathyroid tissue: Implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 343-349

Ward MK, Feest TG, Ellis HA, Parkinson IS, Kerr DN: Osteomalacic dialysis osteodystrophy: Evidence for a water-borne aetiological agent, probably aluminium. *Lancet* 1978; 1:841-845

Westeel FP, Mazouz H, Ezaitouni F, Hottelart C, Ivan C, Fardellone P, Brazier M, El E, Petit J, Achard JM, Pruna A, Fournier A: Cyclosporine bone remodelling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation. *Kidney Int* 2000; 58: 1788-1796

Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1004–1013

World Health organization. 1994. Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical reports series 843. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.

Wysolmerski JJ, Stewart AF: The physiology of parathyroid hormone-related protein: An emerging role as a developmental factor. *Annu Rev Physiol* 1998; 60: 431-460

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 (3): 1179-1187

