



Dilemas del presente y perspectivas de futuro en el tratamiento de la osteodistrofia renal

E. Fernández Giráldez

Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida y Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Lleida.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas del siglo XX, uno de los retos más estimulantes para el nefrólogo ha sido el control del hiperparatiroidismo secundario (HPs). Hoy sabemos que el precio a pagar está siendo un incremento de las calcificaciones de tejidos blandos de las cuales las que tienen mayor repercusión clínica son las calcificaciones vasculares. La «calcinosiis media» de las arterias de todos los tamaños y la calcificación de las placas de ateroma son las responsables de las nefastas manifestaciones clínicas de isquemia de los territorios afectos. Además, el uso generalizado de derivados de la vitamina D y compuestos de calcio han contribuido a inclinar la balanza del alto al bajo turnover óseo, observándose un incremento en la prevalencia de enfermedad ósea adinámica (EOA)¹.

La importancia del control del metabolismo fosfocálcico en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) radica en dos hechos probados: un producto calcio X fósforo elevado provoca mayor riesgo de mortalidad y su corrección induce mejoría clínica. Block y cols. en una población de 6.407 pacientes en diálisis, encuentran que los pacientes con fósforo plasmático superior a 6,5 mg/dl tienen mayor riesgo de mortalidad que los que tenían valores inferiores. Aunque el estudio no demuestra relación con la causa de la muerte, los autores sugieren un posible mecanismo cardiovascular². Por otro lado, cuando se provoca un balance negativo de calcio y fósforo es posible movilizar el depósito de calcio en los tejidos extraóseos³ y la paratiroidectomía puede «curar» las úlceras isquémicas provocadas por la calcifilaxis⁴.

El incremento en la patología vascular y la mayor prevalencia de EOA se debe también al cambio en las características de la población con un mayor porcentaje de pacientes diabéticos y de edad avanzada. Todo ello nos obliga a replantearnos el tratamiento del desbalance fosfo-cálcico del paciente con IRC mirando no sólo hacia el hueso sino también hacia los vasos y el corazón.

Por ello, aunque quedan múltiples cuestiones por resolver en el amplio campo de la osteodistrofia renal, he seleccionado los dilemas clínicos planteados en el presente y las perspectivas de futuro en dos áreas:

- a) Enfermedad ósea de alto turnover (HPs).
- b) Enfermedad ósea de bajo turnover (EOBT).

DILEMAS EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEODISTROFIA RENAL

a) ENFERMEDAD ÓSEA DE ALTO TURNOVER

Hiperparatiroidismo secundario

A. M. Parfitt en su interesante artículo de revisión «The Hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth» dice: «*The rate of hormone secretion by the parathyroid, as of any endocrine gland, is the product of the average of hormone secretion by each individual cell and the total number of participating cells, but much more attention has been given to the regulation of hormone secretion than to the regulation of cell number*»⁵.

Además, cómo demostraremos más adelante, todas las medidas que conducen a frenar la secreción implican una sobrecarga de calcio y fósforo imposible de eliminar mediante diálisis o en pacientes con IRC avanzada⁶.

Este análisis realista plantea las siguientes cuestiones:

1. *¿Es posible tratar el HPs sin provocar un balance positivo de calcio y fósforo?*
2. *¿Hasta cuándo debe intentarse el tratamiento médico o cuándo debe indicarse la paratiroidectomía?*

¿Es posible tratar el HPs sin provocar un balance positivo de calcio y fósforo?

Analicemos el balance de calcio y fósforo en la IRC:

- *El balance de fósforo adecuado en un paciente con IRC debe ser similar al de un sujeto sano de*

E. FERNÁNDEZ GIRÁLDEZ

la misma edad. Éste es neutro o ligeramente negativo en edades comprendidas entre 20 y 53 años. La absorción de fósforo no difiere entre los sujetos sanos y aquéllos con IRC. El nivel de fósforo plasmático es normal hasta que el filtrado glomerular es inferior a 25-30 ml/mn. Se consigue disminuyendo la reabsorción tubular en las nefronas intactas bajo el estímulo de la parathormona (PTH) y pagando el precio del HPs.

Cuando se inicia la diálisis el problema adquiere una dimensión mayor por las siguientes razones:

– No existe excreción urinaria. La diálisis tiene una limitada capacidad para remover fosfato debido a que existe un lento paso del mismo desde el compartimento intracelular al extracelular. Este hecho provoca un rápido incremento pos-diálisis («rebote») alcanzando niveles prediálisis a las pocas horas de finalizada la sesión.

– El tratamiento con calcitriol aumenta de un 60 a un 86% la absorción de fosfato⁶ (tabla I).

Estrategias actuales para normalizar el balance de fósforo en un paciente en diálisis

Disminuyendo el aporte en la dieta: La restricción proteica no es recomendada en diálisis por el riesgo de desnutrición. Por otro lado son pocos los pacientes que se ajustan a las recomendaciones dietéticas^{7,8}.

Administrando quelantes del fósforo: Los compuestos de aluminio han demostrado sobradamente tener un efecto tóxico sobre el hueso. Los compuestos de calcio favorecen la hipercalcemia en pacientes con HPs pero sobre todo en aquellos con EOA¹. Su uso se ha relacionado con un riesgo mayor de calcificación de tejidos blandos^{9,10}.

Tabla I. Balance estimado de fosfato en pacientes en HD

- Una dieta adecuada de 1 g de proteína/kg/día contiene aproximadamente 1 g de fósforo. Se absorbe el 60% = 600 mg/día.
- La eliminación mediante una diálisis de cuatro horas es de aproximadamente:

$$1 \text{ g/sesión} = 453 \text{ mg/día}$$

$$\text{Balance total} = +147 \text{ mg/día}$$

- Si se administra calcitriol: la absorción es del 80% = 800 mg/día.

$$\text{El balance total será entonces superior} = +347 \text{ mg/día}$$

- Si se administran quelantes la cantidad absorbida puede reducirse en un 40%, aunque el balance continuará siendo positivo.

Modificada de ref. 6.

Incrementando la eficacia de la eliminación mediante diálisis: tiene utilidad limitada por las siguientes razones:

– Las membranas de alta permeabilidad no modifican excesivamente la eliminación total de fósforo¹¹.

– La duración de la sesión de diálisis una vez que el fósforo plasmático ha alcanzado el nadir no resulta eficaz. Sin embargo, debido al lento paso entre compartimentos del fósforo, éste no puede alcanzarse con una diálisis corta¹².

– Teniendo en cuenta el efecto «rebote» la única estrategia eficaz es incrementar la frecuencia de sesiones de diálisis.

• *El balance de calcio* en un sujeto sano varía con la edad. En adultos mayores de 35 años el balance de calcio empieza a ser negativo. En individuos con función renal normal existe una adaptación entre el calcio absorbido y el excretado por vía urinaria que protege de las sobrecargas. Cuando la función renal comienza a deteriorarse no puede proteger del exceso de aporte. Aunque la absorción de calcio está disminuida en la IRC, la excreción urinaria disminuye también de una manera paralela con la función renal. Por tanto, los pacientes con IRC pueden tener un balance positivo si ingieren una dieta con contenido normal o alto de calcio⁶.

Cuando se inicia el tratamiento con diálisis el balance de calcio es positivo por las siguientes razones:

– No existe eliminación renal. La concentración de calcio en el dializado y la tasa de ultrafiltración determinan el balance neto durante la diálisis. Los estudios de cinética del calcio durante la diálisis son complejos porque pequeñas variaciones en el calcio iónico inducen modificaciones en la PTH que a su vez, regula minuto a minuto el nivel de calcio plasmático. Según Hou y cols.¹² los concentrados de calcio entre 2,5 y 3,5 mEq/l provocan balance positivo de calcio durante la sesión de hemodiálisis.

– La política seguida en las últimas décadas para proteger del HPs ha sido el aporte de calcio exógeno (oral y en el dializado) y además, en los últimos años elevadas dosis de calcitriol.

Todo ello contribuye a provocar un balance positivo de calcio (tabla II).

Estrategias actuales para normalizar el balance de calcio en un paciente en hemodiálisis

Disminuyendo la concentración de calcio del dializado: Se provoca menor sobrecarga de calcio pero estimula la función paratiroidea^{13,14}.

Tabla II. Balance estimado de calcio en pacientes en HD

- Ingesta: con una dieta de 800 mg/d, se absorbe el 19% = 152 mg/día.
- Con un dializado de 3,5 mEq/l:
 - Balance positivo: 896 mg/sesión que corresponde a 384 mg/día.

$$\text{Balance total} = +536 \text{ mg/día}$$

- Con dializado de 2,5 mEq/l:
 - Balance positivo: +150 mg/sesión que corresponde a 64 mg/día.

$$\text{Balance total} = +216 \text{ mg/día}$$

- Si se administra calcitriol el balance será superior en ambos supuestos.

Modificada de ref. 6.

Modificando el manejo del tratamiento con derivados de la vitamina D: El descubrimiento de los receptores de la vitamina D (VDR) en células paratiroides que permite que el calcitriol ejerza una acción inhibitoria directa sobre la síntesis de PTH, abrió una interesante vía terapéutica. Esta se basó en el razonamiento de que niveles supra fisiológicos de calcitriol (administrados en bolus) podrían vencer la resistencia que la célula paratiroidea presenta a los niveles fisiológicos de calcitriol en la uremia. En los últimos años han sido numerosos los estudios clínicos comparando efectividad según dosis y vías de administración. No se ha demostrado superioridad de ninguna de las vías ni de las formas de administración. Los estudios a largo plazo tienen un índice muy elevado de fallos provocados por la severidad del hiperparatiroidismo y el desarrollo de hipercalcemia e hiperfosforemia¹⁵.

En conclusión, con los esquemas terapéuticos empleados en las últimas décadas del siglo XX, sólo hemos conseguido «frenar» la función paratiroidea a expensas de un balance positivo de calcio y fósforo.

¿Hasta cuándo debe intentarse el tratamiento médico o cuándo debe indicarse la paratiroidectomía?

Desde el punto de vista fisiopatológico, el tratamiento con derivados de la vitamina D sólo tiene sentido en la fase de hiperplasia difusa policlonal. A medida que el estímulo persiste, la hiperplasia difusa policlonal se transforma en nodular, multiclonal y el crecimiento glandular es autónomo y asimétrico. El próximo estadio es el desarrollo de un adenoma

debido a la mutación en una de las células de un nódulo (pérdida de un gen tumor supresor en cromosoma 11 u otro defecto molecular)^{5,16,17}. Una vez que se producen los cambios celulares que conducen a la hiperplasia nodular (o adenoma) los intentos de frenar el crecimiento conducirán a balances de calcio y fósforo muy positivos con elevado riesgo de calcificación de tejidos extraóseos.

La base molecular de la refractariedad del tratamiento médico en esta fase es la siguiente:

- Aumento de la capacidad de proliferación celular¹⁶.
- Disminución de la densidad y capacidad de unión del calcitriol a su receptor (VDR) y al «Vitamin D responsive element» (VDRE)¹⁶.
- Disminución de la densidad de los receptores de calcio extracelular (CaR)¹⁸ y probablemente también del receptor multifuncional endocítico, la megalin/gp330, que está relacionado con el metabolismo de las vitaminas A y D y que parece tener funciones de sensor de calcio¹⁹.
- Monoclonalidad que implica crecimiento autónomo de clones celulares.
- Hiperfosfatemia²⁰.

Además, tampoco se ha demostrado que el calcitriol induzca regresión del tamaño glandular²¹. Aunque se ha observado en ratas urémicas que el calcitriol induce apoptosis de las células paratiroides hiperplásicas, la inducción de la apoptosis no ha podido comprobarse en humanos. Debido a la baja tasa de renovación del tejido paratiroideo es difícil de comprobar experimentalmente. La apoptosis en glándulas humanas tiene una baja prevalencia (alrededor de 1/350.000 células). Por tanto, no se conoce bajo qué estímulos o cuándo ocurre y si su tasa normal puede ser aumentada. Por otro lado, es difícil de aceptar la regresión del tamaño glandular, frenando sólo la hiperplasia. Según cálculos teóricos asumiendo una tasa de apoptosis de 5%/año, si el crecimiento se frena, se necesitarían 35 años para que una glándula de 3 g se redujera a 0,5 g⁵. Estudios clínicos con elevadas dosis de calcitriol han demostrado por técnicas de imagen una reducción del volumen glandular²². Sin embargo, debido a la ausencia de comprobación histológica este hecho puede atribuirse a la reducción en el tamaño celular y en la vascularización de la glándula, más que al número de células⁵.

Estrategias actuales para valorar la refractariedad del tratamiento médico y la indicación de paratiroidectomía

La política generalizada en la actualidad ha sido la paratiroidectomía en el estadio de hiperplasia no

E. FERNÁNDEZ GIRÁLDEZ

dular o de desarrollo de un adenoma, es decir, cuando falla el tratamiento médico.

Los índices actuales para valorar la transformación en hiperplasia nodular y predecir el fallo del tratamiento son poco fiables y laboriosos en la práctica clínica²³:

- Aumento del tamaño glandular: Las técnicas de imagen aún en manos expertas tienen limitaciones. Parece que la gammagrafía con Tc-99-MIB es útil en identificar nódulos con crecimiento autónomo^{16,24}.

- Incremento en los niveles séricos de calcio, fósforo y PTH.

- Pruebas funcionales:

- Incremento del set-point Ca-PTH.

- Disminución de la relación PTH Basal/PTH máxima (estimulada con hipocalcemia).

- Quarles y cols. encontraron una significativa correlación entre la capacidad de supresión de secreción de PTH por calcio y el tamaño glandular²⁵.

- Prueba terapéutica con calcitriol durante un período corto (de cuatro a ocho semanas)¹⁵.

En conclusión, el tratamiento médico estaría indicado mientras exista hiperplasia difusa. Sin embargo, no existen en la actualidad métodos para valorar los cambios moleculares precozmente.

Tampoco existe evidencia científica actual que demuestre que es posible la regresión de la hiperplasia glandular con tratamiento médico.

Perspectivas de futuro basadas en la evidencia científica actual

1. Evitar el crecimiento glandular.
2. Nuevos quelantes de fósforo.
3. HD nocturna.
4. Calciomiméticos.
5. Análogos de la vitamina D.
6. Nuevas técnicas para la reducción del tamaño glandular.
7. Modulación de la función paratiroidea por terapia génica.

Evitar el crecimiento glandular

Para poder evitar el crecimiento glandular es necesario conocer cuál o cuáles son los factores que lo ponen en marcha. Existen pocos estudios básicos y clínicos dirigidos a identificar los factores responsables en etapas muy precoces de IRC.

Está demostrado que el déficit de calcitriol, la hipocalcemia y la hiperfosforemia estimulan la secreción de parathormona y la proliferación celular⁵. No se conoce con exactitud cuál o cuáles de estos fac-

tores es/son responsables del inicio del desarrollo de HPs. En varios estudios clínicos las anomalías detectadas más precozmente son el déficit de 1,25 (OH)₂D₃ y elevados niveles de PTH con niveles séricos normales de calcio y fósforo^{26,27}. Sin embargo, la normalidad de los niveles plasmáticos no implica ausencia de alteración. En un estudio reciente realizado en 84 pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal se observó que el fósforo se asocia de una manera independiente con los niveles de PTH²⁸. Felsenfeld y Rodríguez²⁸ proponen que un fósforo sérico «normal» no debe ser considerado «apropiado» con niveles elevados de PTH y que este fallo para bajar el fósforo sérico reduce la respuesta calcémica del hueso a la acción de la PTH, contribuyendo así a la progresión del HPs. Por otro lado, valores de calcio en el límite bajo del rango establecido como «normal» no necesariamente son normales desde el punto de vista fisiológico. Además el calcio es «finamente» regulado por la PTH y restaura minuto a minuto el nivel sérico a expensas del calcio óseo.

Existe suficiente evidencia científica como para afirmar que la manipulación del aporte de fósforo induce cambios *reversibles* en los niveles plasmáticos de calcitriol, mediados probablemente por su acción inhibitoria de la *1-alfa hidroxilasa*. En individuos sanos y en etapas incipientes de IRC esto ocurre sin modificación en los niveles plasmáticos de fósforo pero con un incremento en la fracción de excreción de fósforo²⁹.

Llach y Massry³⁰ demostraron en pacientes con filtrado glomerular > 50 ml/mn que 60 días de dieta baja en fósforo normaliza el calcitriol y reduce la PTH sin efecto en el fósforo plasmático. Sin embargo, otros autores no han obtenido similares resultados^{31,32}. Estas divergencias pueden haber sido provocadas por las diferencias en la magnitud de la restricción o suplemento de fósforo y por diferencias en la función renal de los pacientes estudiados. Además, debe tenerse en cuenta que la *1-alfa-hidroxilasa* es una enzima sujeta a un complejo mecanismo de regulación en el que intervienen como inductores positivos la PTH y la calcitonina y como inhibidores el calcio iónico, el fósforo inorgánico y los niveles de 1,25 (OH)₂D₃³³.

Recientemente se ha demostrado que el mecanismo feedback negativo de la síntesis de calcitriol está mediado por la *1-alfa-hidroxilasa* a través de su receptor (VDR)³⁴. Nosotros, en un estudio previo, hemos demostrado en 248 pacientes con diferentes estadios de IRC, la influencia del polimorfismo Bsm I del gen del VDR sobre los niveles de 1,25 (OH)₂D₃ y PTH³⁵. En un posterior análisis de los datos, agrupando a los pacientes en diferentes rangos de aclaramiento de creatinina, observamos un descenso

muy precoz del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ con un incremento progresivo y paralelo de los niveles de PTH (fig. 1). Aunque se requieren más estudios en IRC incipiente, estos resultados enfatizan el papel del déficit de calcitriol en la IRC incipiente y añaden la influencia genética como otro nuevo factor a tener en cuenta. Probablemente, el mayor riesgo del genotipo bb de desarrollar HPs en etapas más avanzadas se deba a la influencia genética sobre los niveles de calcitriol desde etapas muy precoces de IRC.

A medida que se deteriora la función renal existe un descenso de calcitriol irreversible. Las manipulaciones dietéticas con fósforo en estadios avanzados de insuficiencia renal ponen de manifiesto su papel estimulador directo sobre la PTH sin inducir cambios en los niveles de calcio ni de calcitriol³⁶. Este efecto estimulador directo ha sido demostrado también *in vitro*³⁷.

El fósforo también es responsable de la resistencia del hueso a la acción del PTH, induciendo menor respuesta calcémica. Hasta la actualidad no se conoce el mecanismo por el que el fósforo induce esta resistencia ni la contribución de otros factores relacionados con la insuficiencia renal³⁸⁻⁴¹.

En conclusión, las hormonas reguladoras del metabolismo del calcio y fósforo (calcitriol y PTH) están alteradas desde etapas muy precoces de IRC, ejerciendo inicialmente una función compensadora que a medida que avanza la IRC deja de ser beneficiosa.

Teniendo en cuenta este mecanismo fisiopatológico, parece razonable que el tratamiento se oriente a evitar la sobrecarga de fósforo desde etapas muy precoces de IRC para evitar el descenso reversible del calcitriol y probablemente la resistencia del hueso a la acción de la PTH.

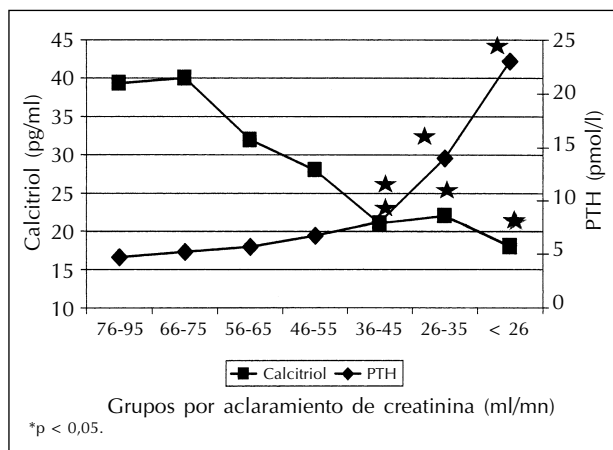


Fig. 1.—Valores medios de calcitriol y parathormona en 248 pacientes con diferentes grados de función renal. A partir del grupo con aclaramientos de creatinina entre 36 y 45 ml/mn los valores fueron estadísticamente diferentes a los basales.

No existen estudios que analicen prospectivamente las consecuencias de la restricción de fósforo prolongada desde etapas tan incipientes de IRC (aclaramiento de creatinina > 55-65 ml/mn). Además, desde un punto de vista práctico no es posible el control dietético durante largos períodos y tampoco se conocen las probables consecuencias sobre el estado nutricional.

Las perspectivas de futuro en este campo son:

- Disminuir el aporte de fósforo ayudados por nuevos quelantes con el Renagel® (ver más adelante), monitorizando secuencialmente la fracción de excreción de fósforo y el calcitriol plasmático desde estadios muy precoces (> 55-65 ml/mn de AclCr). Estas determinaciones, más que el calcio y fósforo sérico señalarán el momento en que se están iniciando anomalías fisiopatológicas subyacentes. Además, una única determinación en ayunas del calcio y fósforo plasmático no son orientativos del desarrollo inicial de HPs.

- Estudios clínicos en pacientes en prediálisis con dieta baja en fósforo, compuestos de calcio y vitamina D ponen de manifiesto una mayor tendencia a presentar EOA⁴². Nuevos análogos de la vitamina D como el 22-Oxa-calcitriol con menor efecto supresor sobre las células óseas podrían ser de mayor utilidad en etapas precoces de IRC (ver más adelante).

- Establecer factores de riesgo de HPs: edad, sexo, influencia genética...

Estas estrategias de futuro deberán ser probadas en estudios a largo plazo.

Nuevos quelantes del fósforo

Como se ha analizado anteriormente el fósforo juega un papel determinante en el desarrollo de HPs desde etapas muy incipientes de IRC. Además, la hiperfosforemia es responsable del fracaso del tratamiento con calcitriol y aumenta el riesgo de calcificaciones metastásicas. También hemos expuesto las dificultades para controlar el fósforo sérico en pacientes en diálisis con ingesta proteica adecuada.

El nuevo compuesto Renagel® ofrece la posibilidad de lograr un balance de fósforo adecuado. Es un hidrogel, resistente a la degradación digestiva y no absorbible. Ha creado enormes expectativas debido a que no contiene calcio ni aluminio. Un reciente estudio multicéntrico en 172 pacientes en hemodiálisis demostró su efectividad bajando los niveles de fósforo plasmático con un descenso paralelo de los niveles de PTH. Otro adicional efecto beneficioso es el descenso en los niveles de colesterol y las LDL colesterol sin efecto en las HDL ni triglicéridos⁴³. Estos hechos deberán ser confirmados en estudios a largo plazo.

Otros productos como los compuestos de hierro o inhibidores de la absorción intestinal, deben probar su eficacia.

E. FERNÁNDEZ GIRÁLDEZ

HD nocturna

La hemodiálisis lenta nocturna (SNHD) es una modalidad de diálisis domiciliaria, conectada vía módem con el hospital, desarrollada en el Wellesley Central Hospital de la Universidad de Toronto (Canadá). Consiste en aumentar las frecuencias de las sesiones de diálisis a 6-7 a la semana con una duración de 8 a 10 horas y parámetros de diálisis de baja eficacia. Esta técnica permite una mayor depuración de fósforo que la HD convencional (161 ± 59 mmol/sem vs $75,8 \pm 22$ mmol/sem). A largo plazo se logra un buen control del fósforo sin necesidad de captadores de fósforo y con una dieta más liberal⁴⁴. Tiene el inconveniente de que requiere un catéter como acceso vascular para evitar accidentes y un sistema informático avanzado tanto en el hospital como en el domicilio del paciente.

Calcimiméticos

Recientemente, Brown y cols.⁴⁵ han clonado un sensor de calcio extracelular (CaR) presente en glándulas paratiroides, riñón y otros órganos. Cuando la célula paratiroidea detecta una disminución del calcio sérico mediante el CaR, se provoca liberación de PTH, y viceversa. Aunque no todos los estudios experimentales lo confirman, se ha observado en glándulas paratiroides humanas con hiperplasia nodular menor expresión de RNAm y nivel de proteína del CaR, que fue más pronunciado en los nódulos que en áreas adyacentes⁴⁶.

Estos hechos han abierto una perspectiva terapéutica de gran interés tanto en el hiperparatiroidismo primario como en el HPs. En la actualidad, se están desarrollando compuestos que activan el CaR independientemente del calcio («Calcimiméticos»). Estos agentes han demostrado en IRC experimental que inhiben la proliferación paratiroidea y que suprimen la secreción de PTH mejorando la histología ósea⁴⁷. En pacientes con HPs se ha comprobado un efecto supresor agudo dosis-dependiente de la secreción de PTH sin efectos adversos, aunque se acompañó de un descenso del calcio iónico plasmático⁴⁸. Es probable que el uso de estos agentes en el HPs requiera el uso de derivados de la vitamina D para evitar la hipocalcemia.

Análogos de la vitamina D

En la actualidad el objetivo de la investigación farmacéutica es conseguir derivados de la vitamina D con un efecto más selectivo sobre la célula parati-

roidea que sobre la mucosa intestinal para evitar los episodios de hipercalcemia e hiperfosfatemia que limitan el uso de calcitriol. Fundamentalmente son tres los compuestos ensayados en el HPs:

– El 22-oxacalcitriol (OCT): Es efectivo en disminuir los niveles de PTH⁴⁹. Estudios recientes en perros han demostrado que aunque no previene los episodios de hipercalcemia e hiperfosfatemia y se requieren altas dosis para controlar el HPs, no induce bajo remodelado óseo⁵⁰. Este efecto beneficioso sobre el hueso puede ser de utilidad en el tratamiento preventivo del hiperparatiroidismo, donde se ha demostrado la supresión del turnover óseo incluso a bajas dosis de calcitriol en pacientes con IRC⁵⁰. Es posible que el OCT favorezca la producción de citoquinas y factores de crecimiento locales que estimulen las células óseas⁵¹. Estudios preliminares (12 semanas) en pacientes en hemodiálisis ponen de manifiesto que se requieren elevadas dosis para lograr un efecto mantenido sobre la PTH⁵².

– El análogo 19-nor-1,25 (OH)₂D₂ (Paricalcitol) está disponible comercialmente en USA para el tratamiento de HPs. Estudios previos en ratas urémicas demostraron menor efecto hipercalcemiante que el calcitriol inhibiendo la hiperplasia glandular sin aumentar el contenido de VDR intestinal^{53,54}. Estudios doble ciego en 78 pacientes en hemodiálisis (12 semanas), demuestran que es efectivo en bajar los niveles de PTH pero aunque la media de calcio sérico post-tratamiento se mantuvo dentro del rango normal, se observaron 40 episodios de hipercalcemia ($p > 10,5$ mg/dl)⁵⁵.

– Otro análogo el 1-alfa-hidroxivitamin-D₂ ha demostrado ser efectivo en inhibir la secreción de PTH en 24 pacientes en hemodiálisis con PTH > 400 pg/ml, que sirvieron como propio control, después de ocho semanas de tratamiento. Se observaron 13 episodios de hipercalcemia ($> 10,5$ mg/dl) y la calcemia media post-tratamiento fue significativamente superior respecto a la basal, aunque dentro del rango normal⁵⁶.

Se requieren estudios en grupos amplios de pacientes y sobre todo a largo plazo para determinar las ventajas que apuntan los diferentes análogos. No debemos olvidar que las expectativas creadas sobre el menor efecto hipercalcemiante en estudios a corto plazo con la administración del calcitriol en bolus⁵⁷ no se han cumplido cuando los pacientes se han tratado durante períodos más prolongados.

Nuevas técnicas para la reducción del tamaño glandular

En la actualidad la indicación de paratiroidectomía se establece cuando ha fracasado el tratamiento médi-

co. Como dice Parfitt⁵, esta política refleja el concepto erróneo de considerar como objetivo terapéutico el nivel de secreción glandular más que el tamaño.

La técnica seguida sigue siendo objeto de controversia. La paratiromatosis y el estímulo sobre restos paratiroides «dejados» por la cirugía previa son causantes de recidivas con mucha frecuencia en localizaciones de difícil abordaje quirúrgico⁵⁸. La paratiroidectomía con autotrasplante ha sido recomendada para evitar el hipoparatiroidismo pero el crecimiento infiltrante del tejido trasplantado hace difícil su resección. Esto ha conducido a que existan clínicos que prefieren la paratiroidectomía total ya que los resultados a largo plazo son similares⁵⁹.

Las estrategias que probablemente veremos desarrollar en el futuro son:

- Nuevas técnicas quirúrgicas: En nuestro hospital hemos desarrollado una técnica quirúrgica, con el objetivo de evitar tanto la paratiromatosis como el hipoparatiroidismo. Consiste en superficializar la glándula más pequeña o una fracción de glándula, respetando el pedículo vascular. Ello evita la necrosis del autoinjerto y el hipoparatiroidismo. Consecuentemente no se produce el estímulo sobre restos de tejido paratiroideo en localizaciones ectópicas difíciles de abordar quirúrgicamente⁶⁰. Además, es probable que la superficialización de la glándula permita, en caso de crecimiento, el estudio molecular y/o histológico.

- Otra alternativa, para evitar el hipoparatiroidismo post-quirúrgico, después de la paratiroidectomía total es la utilización de PTH recombinante humana (ver más adelante).

- Provocar la necrosis glandular con la inyección selectiva percutánea de etanol o calcitriol¹⁶.

Modulación de la función paratiroidea por terapia génica

Fukuda y cols.¹⁶ han conseguido transferir genes funcionales, utilizando como vector un adenovirus, en células paratiroides humanas dispersas. Ello, provocó una mayor respuesta al calcitriol sobre la inhibición PTH. También han logrado transferir el gen *lacZ* en glándulas paratiroides de ratas por inyección directa del virus. Estos experimentos hacen técnicamente posible modular la función paratiroidea por terapia génica.

b) ENFERMEDAD ÓSEA DE BAJO TURNOVER

En la EOBT se distinguen dos grandes entidades histológicas:

- La osteomalacia: Defecto de la mineralización fundamentalmente relacionado con el depósito de aluminio. Esta entidad ha sido intensamente estudiada por algunos grupos y aunque quedan enigmas por resolver, en la actualidad se han sentado las bases de su prevención y se conocen cuáles son los métodos diagnósticos más apropiados y su tratamiento. Es la enfermedad ósea con mayor riesgo de fracturas.

- La EOA: Se caracteriza por una disminuida formación de osteoide y una reducción proporcional del hueso mineralizado. Su patofisiología y consecuencias clínicas no son todavía conocidas en profundidad.

En los últimos años se está observando un cambio en el espectro de los patrones de osteodistrofia, debido fundamentalmente a un incremento en la incidencia de EOA (entre el 40 y 71%)^{61,62}. Este incremento se ha atribuido a múltiples factores¹:

- El cambio en las características de la población: la edad avanzada y la diabetes son dos factores favorecedores reconocidos. Además este tipo de pacientes presentan con frecuencia desnutrición que es otro factor relacionado con la EOA.

- El tratamiento generalizado con compuestos de calcio, calcitriol y bicarbonato en el líquido de diálisis.

- El tratamiento con CAPD que mantiene niveles elevados mantenidos de calcio plasmático y eliminación más eficaz del fósforo.

- Otros factores como el tratamiento con corticoides e inmunosupresores juegan un importante papel.

- La producción de citoquinas y la expresión de diferentes receptores también pueden estar implicados.

- Por último, la influencia genética influye en el tipo de osteodistrofia y en el riesgo de osteoporosis^{64,65}.

Aunque quedan todavía cuestiones por resolver en la EOBT inducida por aluminio, probablemente en los próximos años asistiremos a una disminución de su prevalencia debido al impacto de los siguientes factores: 1. La aceptación de un nivel máximo de aluminio de 2-3 mcg/l en el dializado; 2. La desaparición de los compuestos de aluminio como quelantes del fósforo; 3. El seguimiento de protocolos (DOQI) para tratar la ferropenia en pacientes tratados con eritropoyetina.

Sin embargo, la EOA ha emergido en los últimos años como una patología de la que se conoce su carácter multifactorial pero se desconocen múltiples aspectos relacionados con su expresividad clínica y tratamiento. En los últimos años se han planteado el siguiente dilema clínico:

E. FERNÁNDEZ GIRÁLDEZ

1. ¿La EOA tiene consecuencias clínicas y por tanto debe ser tratada o evitada?

Se le han atribuido dos manifestaciones clínicas relevantes:

- *Mayor riesgo de fracturas:* Existen varios estudios epidemiológicos que demuestran un riesgo elevado de fracturas en la población diálisis⁶⁵. Sin embargo, no está establecida una asociación clara con el tipo histológico de osteodistrofia renal. AM Parfitt⁶⁶, en su excelente revisión sobre la estructura ósea en la enfermedad renal concluye que el factor que más influye en el riesgo de fracturas, es el adelgazamiento generalizado de la cortical. Este factor, que ya está presente antes del comienzo de diálisis, será el mayor determinante en el futuro del riesgo de fractura, independientemente del tipo histológico de osteodistrofia. Debido a que la PTH tiene un efecto anabólico sobre el hueso esponjoso y catabólico sobre el hueso cortical su recomendación es la prevención de HPs y recuerda el efecto beneficioso de la paratiroidectomía sobre la densidad ósea. Sin embargo, Stein y cols.⁶⁷ encuentran que el riesgo de osteopenia es mayor en pacientes con trasplante previo, paratiroidectomizados y mujeres con amenorrea secundaria.

La división clásica de la osteodistrofia renal en alto y bajo remodelado óseo, no contempla la coexistencia de osteoporosis. Esta enfermedad metabólica, relacionada fundamentalmente con la edad y con los déficits de hormonas sexuales tiene mayor riesgo de fractura. Es razonable pensar, aunque no está demostrado, que su prevalencia sea superior en la población de diálisis caracterizada por una edad media elevada e hipogonadismo⁶⁸.

- *Mayor riesgo de hipercalcemia:* Kurz y cols.⁶⁹ demostraron la disminuida capacidad del hueso dinámico para absorber la sobrecarga de calcio. Un error clínico frecuente es la insistencia en tratar el HPs, dependiendo de los niveles de PTH sin tener en cuenta otros marcadores de remodelado óseo. Esto conduce a incrementar considerablemente el balance de calcio y fósforo en un paciente cuyo hueso no puede absorber ese exceso y consecuentemente favorece su depósito en tejidos blandos. En este mismo estudio, también se observa menor capacidad de absorción de calcio intestinal en mujeres en hemodiálisis.

Estrategia actual para tratar la enfermedad ósea adinámica

La poca expresividad clínica de la EOA ha estimulado pocos estudios en el pasado, sobre el efecto de diferentes medidas terapéuticas. Las recomendaciones actuales son¹:

- Evitar los compuestos de calcio y derivados de la vitamina D en pacientes de riesgo.

- Bajar el calcio del dializado para estimular la función paratiroidia^{13,70}.

- En el grupo de mayor riesgo (pacientes añosos, diabéticos, tratados con diálisis peritoneal ambulatoria continua) se aconsejan niveles moderadamente elevados de PTH para mantener un turnover óseo adecuado.

En conclusión, la EOA tiene consecuencias clínicas y por tanto debe prevenirse y tratarse.

PERSPECTIVAS DE FUTURO BASADAS EN LA EVIDENCIA CIENTÍFICA ACTUAL

1. Tratamientos hormonales.
2. PTH humana recombinante.
3. Conocimiento y posible utilización terapéutica de factores estimuladores o neutralización de factores inhibidores locales.

Tratamientos hormonales

No se conoce el efecto del tratamiento sustitutivo de los déficits de hormonas sexuales en la población de diálisis ni de los nuevos moduladores de los receptores de estrógenos como el raloxifeno⁶⁸. En la actualidad se está llevando a cabo un estudio multicéntrico español que sin duda clarificará aspectos de esta cuestión.

PTH humana recombinante

En la actualidad está emergiendo como potencial tratamiento anabólico en la osteoporosis la administración de PTH¹⁻³⁴ recombinante humana y del análogo de la proteína relacionada con la PTH (PTHrP) humana⁷¹. Se ha demostrado que aumentan la masa ósea en animales de experimentación y humanos⁷²⁻⁷⁴. La administración subcutánea de PTH¹⁻³⁴ recombinante humana también ha demostrado su eficacia en pacientes con hipoparatiroidismo⁷⁵. No existen datos sobre su comportamiento en pacientes con IRC e «hipoparatiroidismo relativo» pero es probable que en el futuro dispongamos de esta nueva alternativa terapéutica.

Conocimiento y posible utilización terapéutica de factores estimuladores o neutralización de factores inhibidores locales

Son numerosos los factores supresores de la formación ósea osteoblástica (IL-11, IL-4) inducidas por

la diálisis. Las nuevas generaciones de membranas de diálisis probablemente puedan modificar este factor. No existen datos que relacionen las membranas de diálisis con la histología ósea.

Por otro lado, los factores activadores osteoblásticos podrían jugar un papel en el arsenal terapéutico del futuro⁷⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- Cannata Andía JB: Hypokinetic azotemic osteodystrophy. *Kidney Int* 54: 1000-1016, 1998.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Porta FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Int* 31: 607-617, 1998.
- Fernández E, Belart M, Montoliu J: Successful treatment of massive uremic tumoral calcinosis with daily hemodialysis and very low calcium dialysate. *Nephrol Dial Transplant* 4: 1209-1209, 1994.
- Fernández E, Torregrosa V, Zárraga S, Campistol JM: Calcinosis tumoral y calcificaciones vasculares en el trasplantado renal. *Nefrología* 18: 77-83, 1998.
- Parfitt AM: The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth. *Kidney Int* 52: 3-9, 1997.
- Hsu CH: Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure? *Am J Kidney Dis* 29: 641-649, 1997.
- Ramírez JA, Emmett M, White MG, Fathi N, Santa AC, Morawski SG, Fordtran JS: The absorption of dietary phosphorus and calcium in hemodialysis patients. *Kidney Int* 30: 753-759, 1986.
- Rufino M, Bonis E, Martín M, Rebollos S, Martín B, Miquel R, Cobo M, Fernández D, Torres A, Lorenzo V: Is it possible to control hyperphosphatemia with diet, without inducing protein malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 65-67, 1998.
- Campistol JM, Almirall J, Martín E, Torras A, Revert LL: Calcium carbonate-induced calciphylaxis. *Nephron* 51: 549-550, 1989.
- Llach F: Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis): an evolving entity? *Am J Kidney Dis* 32: 514-518, 1998.
- Ritz E: Phosphate removal during dialysis- does the membrane matter? *Clinical Nephrol* 42: S57-S60, 1994.
- Hou SH, Zhao J, Ellman CF, Hu J, Griffin Z, Spiegel DM, Bourdeau JE: Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *Am J Kidney Dis* 28: 217-224, 1991.
- Fernández E, Borrás M, Pais B, Montoliu J: Low calcium dialysate stimulates parathormone secretion and its long-term use worsens secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 6: 132-135, 1995.
- Argiles A, Kerr PG, Canaud B, Flavier JL, Mion C: Calcium kinetics and the long-term effects of lowering dialysate calcium concentration. *Kidney Int* 43: 630-640, 1993.
- Fernández E, Llach F: Guidelines for dosing of intravenous calcitriol in dialysis patients with hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 96-101, 1996.
- Fukagawa M, Iwasaki Y: Molecular pathogenesis of secondary hyperparathyroidism in renal failure: basic and clinical aspects. *Nephrol Dial Transplant* 14 (Supl 1): 61-62, 1999.
- Tominaga Y: Mechanisms of parathyroid tumorigenesis in uremia. *Nephrol Dial Transplant* 14 (Supl 1): 63-65, 1999.
- Akizawa T, Ogata H, Koiwa F, Kinusaga E, Ideura T: The role of calcium-sensing receptor abnormality in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 14 (Supl 1): 66-67, 1999.
- Farnebo F, Hoog A, Sandelin K, Larsson C, Farnebo LO: Decreased expression of calcium-sensing receptor messenger ribonucleic acids in parathyroid adenomas. *Surgery* 1998; 124 (6): 1094-1098, 1998.
- Rodríguez M: Direct effect of phosphate on parathyroid function. *Nephrol Dial Transplant* 14 (Supl 1): 70-72, 1999.
- Fukugawa M, Yi H, Kurokawa K: Calcitriol induces apoptosis of hyperplastic parathyroid cells in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2: 635, 1991.
- Fukugawa M, Okazaki R, Takano K, Kaname SI, Ogata E, Kitaoka M, Harada SI, Sekine N, Matsumoto T, Kurokawa K: Regression of parathyroid hyperplasia by calcitriol-pulse therapy in patients in long-term hemodialysis. *N Engl J Med* 323: 321-422, 1990.
- Felsenfeld AJ: Considerations for the treatment of secondary hyperparathyroidism in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 8: 993-1004, 1997.
- Piga M, Bolasco P, Satta L, Altieri P, Loi G, Nicolasi A, Tarquini A, Mariotti S: Double-phase parathyroid Technetium-99m-MIBI scintigraphy to identify functional autonomy in secondary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 37: 565-569, 1995.
- Indridason OS, Heath III H, Khosla S, Yohay DA, Quarles LD: Non-suppressible parathyroid hormone secretion is related to gland size in uremic secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 50: 1663-1671, 1996.
- Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, Ritz E: Calcium metabolism in early chronic renal failure: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 6: 162-169, 1991.
- Martínez J, Saracho R, Montenegro J, Llach F: A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl 3): 22-28, 1996.
- Phosphorus, regulation of plasma calcium, and secondary hyperparathyroidism: A hypothesis to integrate a historical and modern perspective. *J Am Soc Nephrol* 10: 878-890, 1999.
- Portale AA, Booth BE, Halloran BE, Morris RC: Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-Dihydroxyvitamin D in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 73: 1580-1589, 1984.
- Llach F, Massry SG: On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 601-606, 1985.
- Seidel A, Stein G, Ritz E: Do limited changes in phosphate intake modulate 1,25(OH)2D3 levels in early renal failure? *Clin Nephrol* 36: 274-280, 1991.
- Martínez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F: The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 29: 496-502, 1997.
- Silver J, Drüeke T: Master genes for bone growth, 1,25-dihydroxyvitamin D3 synthesis, and renal conservation of phosphate and calcium: editorial comment. *Curr Opin in Nephrol Hypertension* 7: 359-361, 1998.
- Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, Kobiri M, Yanagisawa J, Kato S: 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science* 277: 1827-1839, 1997.
- Marco MP, Martínez I, Fibla J, Amoedo ML, Borrás M, Saracho R, Almirall J, Fernández E: Vitamin D receptor genotypes influences PTH and calcitriol levels in predialysis patients. *Kidney Int* 56: 1349-1353, 1999.
- López-Hilker S, Duso AS, Rapp NS, Martín KJ, Slatopolsky E: Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 259: F432-F437, 1990.

E. FERNÁNDEZ GIRÁLDEZ

37. Rodríguez M: Direct effect of phosphate on parathyroid function. *Nephrol Dial Transplant* 14: 70-72, 1999.
38. Rodríguez M, Martín-Malo A, Martínez ME, Torres A, Felsenfeld AJ, Llach F: Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: role of phosphorus and its effect on calcitriol. *Kidney Int* 40: 1055-1062, 1991.
39. Bover J, Rodríguez M, Trinidad P, Jara A, Martínez ME, Machado L, Llach F, Felsenfeld A: Factors in the development of secondary hyperparathyroidism during graded renal failure in the rat. *Kidney Int* 45: 953-960, 1994.
40. Bover J, Jara A, Trinidad P, Rodríguez M, Martín-Malo A, Felsenfeld A: The calcemic response to PTH in the rat: effect of elevated PTH levels in uremia. *Kidney Int* 46: 310-317, 1994.
41. Felsenfeld A, Rodríguez M: Phosphorus, regulation of plasma calcium, secondary hyperparathyroidism: A hypothesis to integrate historical and modern perspective. *J Am Soc Nephrol* 10: 878-890, 1999.
42. Goodman WG, Ramírez JA, Belin TR, Chon Y, Gales B, Segre GV, Salusky IB: Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 46:1160-1166, 1994.
43. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA, Renagel Study group: Renagel® A nonabsorbed calcium- and aluminium-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 55: 299-307, 1999.
44. Mucsi I, Hercz G, Uldall R, Ouwendyc M, Francoeur R, Pie-rattos A: Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 53: 1399-1404, 1998.
45. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC: Cloning and characterization of a extracellular calcium sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 366: 575-580, 1993.
46. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E, Drüeke T: Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 51: 328-336, 1997.
47. Nemeth EF, Steffey ME, Hammerland LG, Hung BC, Van Wagenen BC, DelMar EG, Balndrin MF: Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* Mar 31; 95 (7): 4040-4045, 1998.
48. Antonsen JE, Sherrrd DJ, Andress DL: A calcimimetic acutely suppresses parathyroid hormone levels in patients with chronic renal failure. Rapid communication. *Kidney Int* 53 (1): 223-227, 1998.
49. Funahashi H, Tanaka Y, Imai T, Wada M, Tsukamura K, Hayakawa Y, Matsuura N, Kikumori T, Oiwa M, Tominaga Y, Takagi H: Parathyroid hormone suppression dy 22-oxacalcitriol in the severe parathyroid hyperplasia. *J Endocrinol Invest* Jan 21 (1): 43-47, 1998.
50. Monier-Faugere MC, Genz Z, Friedler RM, Qi Q, Kubodera N, Slatopolsky E, Malluche HH: 22-oxacalcitriol suppresses secondary hyperparathyroidism without inducing low bone turnover in dogs with renal failure. *Kidney Int* 55 (3): 821-832, 1999.
51. McIntyre CW, Schroeder NJ, Burrin JM, Cunningham J: Effects of new analogues of vitamin D on bone cells: Implications for treatment of uremic bone disease. *Kidney Int* 55: 500-511, 1999.
52. Kurokawa, Akizawa T, Suzuki M, Akiba T, Ogata E, Slatopolsky E: Effect of 22-oxacalcitriol on hyperparathyroidism of dialysis patients: results of a preliminary study. *Nephrol Dial Transplant* 11: 121-124, 1996.
53. Slatopolsky E, Finch J, Ritter C, Denda M, Morrissey J, Brown A, DeLuca H: A new analog of calcitriol, 19-nor-1,25-(OH)2D2, suppresses parathyroid hormone secretion in uremic rats in the absence of hypercalcemia. *Am J Kidney Dis* 26: 852-860, 1995.
54. Takahashi F, Finch JL, Denda M, Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E: A new analog of 1,25 (OH)2D3, 19-nor-1,25-(OH)2D2, suppresses serum PTH and parathyroid gland growth in uremic rats without elevation of intestinal vitamin D receptor content. *Am J Kidney Dis* 30: 105-112, 1997.
55. Martin KJ, González EA, Gellens ME, Hamm LL, Abboud H, Lindberg J: 19-nor-1 α -25-dihydroxyvitamin D2 (paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 9: 1427-1432, 1998.
56. Kleinman KS, Coburn JW: Effective suppression of parthyroid hormone by 1 α -hydroxy-vitamin D2 in hemodialysis patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 51: 317-323, 1997.
57. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25 dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 74: 2136-2143, 1984.
58. Stehman-Breen C, Muirhead N, Thorning D, Sherrard D: Secondary hyperparathyroidism complicated by parathyromatosis. *Am J Kidney Dis* 28: 502-507, 1996.
59. Stracke S, Jehle PAM, Sturn D, Schoenberg MH, Widmaier Y, Beger HG, Keller F: Clinical course after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 304-311, 1999.
60. Pérez L, Betriu A, Pelayo M, Fernández E: New technique of parathyroidectomy to prevent parathyromatosis and hypoparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1553-1555, 1999.
61. Torres A, Lorenzo V, Hernández D, Rodríguez JC, Concepción MT, Rodríguez AP, Hernández A, De Bonis E, Darias E, González-Posada JM, Losada M, Rufino M, Felsenfeld AJ, Rodríguez M: Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 47: 1434-1442, 1995.
62. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, Shaiphoo C, Fenton SS, Segre GV: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure: an evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43: 436-442, 1993.
63. Fernández E, Fibla J, Betriu A, Piulats JM, Almirall J, Montoliu J: Association between vitamin D receptor gene polymorphism and relative hypoparathyroidism in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 8: 1546-1552, 1997.
64. Riggs BL: Vitamin D-receptor genotypes and bone density. *N Engl J Med* 337: 125-126, 1997.
65. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, Shimizu S, Ohmura A, Inoue T: Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 33: 287-293, 1999.
66. Parfitt AM: A structural approach to renal bone disease. *J Bone Min Dis* 13: 1213-1220, 1998.
67. Stein MS, Packman David K, Ebeling PR, Wark JD, Becker GJ: Prevalence and risk factors for osteopenia in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 28: 515-522, 1996.
68. Lindberg J, Moe SM: Osteoporosis in end-stage renal disease. *Sem Nephrol* 19: 115-122, 1999.
69. Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B, Wernwr E, Roth P, Vlachojannis J, Malluche HH: Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 46: 855-861, 1994.
70. Weinreich T: Prevention of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 54: 2226-2233, 1998.
71. Frolik CA, Cain RL, Sato M, Harvey AK, Chandrasekhar S, Black EC, Tashjian AH, Hock JM: Comparison of recombinant human PTH(1-34) (LY333334) with a C-terminally substituted analog of human PTH-related protein (1-34) (RS-66271): In

TRATAMIENTO DE LA ODR

- vitro activity and in vivo pharmacological effects in rats. *J Bone Miner Res* 163-172, 1999.
72. Finkelstein JS, Klibanski A, Arnold AL, Toth TL, Hornstein MD, Neer RM: Prevention of estrogen deficiency-related bone loss with human parathyroid hormone (1-34); a randomized controlled trial. *JAMA* 280: 1067-1073, 1998.
 73. Lane NE, Sánchez S, Modin GW, Genant HK, Ini E, Arnaud CD: Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 102: 1627-1633, 1998.
 74. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GB Jr.: A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3480-3486, 1998.
 75. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler JB Jr.: A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 3480-3486, 1998.
 76. Hruska K: New concepts in renal osteodistrophy. *Nephrol Dial Transplant* 2755-2760, 1998.