



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MÉDICINA

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD ÓSEA METABÓLICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN PROGRAMA DE HEMODIÁLISIS DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

TESIS

**Para obtener el Posgrado en Especialidad de
Nefrología**

Presenta

Gloria Guadalupe García Villalobos

**Asesor de Tesis y Titular del Curso
Rafael Valdez Ortiz**

**Asesor de Tesis
Ernesto L. Chávez López**

México, D.F. Agosto 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Rafael Valdez Ortiz
Asesor de Tesis
Titular del curso de Nefrología ante la UNAM
Jefe del Servicio de Nefrología
Hospital General de México

Dr. Ernesto L. Chávez López
Asesor de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Nefrología
Hospital General de México

Dra. Gloria Guadalupe García Villalobos
Residente de Nefrología
Hospital General de México

Índice de Contenido

I.	Resumen	5
II.	Antecedentes.....	6
1.1.	Introducción.....	6
1.2.	Epidemiología.....	7
1.3.	Patogénesis.....	9
1.3.1.	Hiperparatiroidismo secundario	
1.3.2.	Hiperplasia paratiroidea	
1.3.3.	Hiperparatiroidismo terciario	
1.4.	Consideraciones clínicas.....	11
1.4.1.	Lesiones asociadas a EOM	
1.4.1.1.	Hueso	
1.4.1.2.	Lesiones extraesqueléticas	
1.5.	Opciones de tratamiento.....	16
1.5.1.	Manejo médico	
1.5.1.1.	Compuestos de vitamina D	
1.5.1.2.	Quelantes de fósforo	
1.5.1.3.	Calcimiméticos	
1.5.2.	Manejo quirúrgico	
III.	Planteamiento del problema	22
IV.	Justificación	23
V.	Preguntas de investigación	24
VI.	Hipótesis.....	25
VII.	Objetivos.....	26
VIII.	Pacientes y métodos	27
1.1.	Diseño del estudio	27
1.2.	Población de estudio	28
1.3.	Variables	29
1.4.	Procedimiento.....	32
1.5.	Cronograma de actividades.....	32
1.6.	Análisis estadístico	33
IX.	Aspectos éticos y de bioseguridad	34
X.	Relevancia y expectativas	35

XI.	Resultados.....	36
XII.	Discusión	39
XIII.	Conclusiones	41
XIV.	Anexos.....	46
XV.	Referencias	50

I. RESUMEN

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD ÓSEA METABÓLICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN PROGRAMA DE HEMODIÁLISIS DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

INTRODUCCIÓN

Se desconoce el perfil bioquímico de la Enfermedad Ósea Metabólica (EOM) en pacientes de hemodiálisis del Hospital General de México, enfermedad asociada con una elevada mortalidad cardiovascular sin tratamiento médico. El acceso al tratamiento farmacológico en nuestros pacientes es prácticamente nulo, por lo que la sospecha es un alto porcentaje fuera de niveles recomendados, al igual que complicaciones.

OBJETIVOS

Determinar el perfil bioquímico de la Enfermedad Ósea Metabólica en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en programa de hemodiálisis del Hospital General de México, y las complicaciones con las que han cursado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, mediante la determinación bioquímica y evaluación clínica de los pacientes en el programa. 54 pacientes fueron analizados. Se aplicó un cuestionario para conocer las variables clínicas, para el diagnóstico se realizó determinación de calcio, fósforo, albumina, fosfatasa alcalina, y una serie radiográfica en búsqueda de calcificaciones vasculares.

RESULTADOS

En base a metas internacionales se distribuyeron las variables bioquímicas: 11 pacientes (20.4%) cursa con hipocalcemia, el mismo número hipercalcemia. Cuentan con hiperfosfatemia 35 pacientes (64.8%), e hipofosfatemia 2 pacientes (3.7%). Hiperfosfatemia (>120 U/L) se encontró en 29 pacientes (53.7%). Calcificaciones vasculares en 63 % de los pacientes.

Existe relación entre calcificaciones vasculares y niveles de albumina menores (3.6 ± 0.44 versus 3.8 ± 0.35) ($p= 0.048$); de igual modo con la edad (41.4 ± 17.2 versus 29.9 ± 12.3) ($p=0.012$). Ninguna otra de las variables clínicas o bioquímicas tuvo significancia estadística.

CONCLUSIONES

Nuestros pacientes cuentan con un perfil bioquímico que en gran porcentaje los deja fuera de metas internacionales recomendadas, se tiene al menos una quinta parte de los pacientes cursando con hipercalcemia, y dos terceras partes con hiperfosfatemia. La principal complicación en nuestro programa son las calcificaciones vasculares, halladas en 63%, lo cual resulta alarmante ya que esto les confiere un alto riesgo de mortalidad cardiovascular.

II. ANTECEDENTES

1.1. Introducción

En personas con función renal normal, los niveles normales de fósforo y calcio se mantienen mediante la interacción de tres hormonas¹: la hormona paratiroidea (PTH); el calcitriol ó 1,25 hidroxivitamin D (metabolito activo de la vitamina D); y las fosfatoninas, de este último grupo, es el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) el mejor caracterizado². Estas hormonas actúan en tres órganos blancos principalmente: hueso, riñón e intestino¹. Los riñones juegan un papel crítico en la regulación de las concentraciones séricas de calcio y fósforo, por lo tanto, las alteraciones del equilibrio de estos electrolitos son comunes en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC). Estas anomalías comienzan a observarse en pacientes con una tasa filtrado glomerular (TFG) por debajo de 60ml/min, y son prácticamente universales en pacientes con filtrados menores de 30ml/min³.

Con la progresión de la ERC, el organismo intentará mantener las concentraciones de calcio y fósforo dentro de un rango normal, mediante la producción alterada de calcitriol, PTH y FGF23.⁴ Eventualmente esta respuesta compensatoria se torna incapaz de mantener esta homeostasis mineral, resultando en (1) niveles alterados de calcio, fósforo, PTH, calcitriol, FGF23 y fosfatasa alcalina; (2) alteraciones en volumen, mineralización y remodelado óseo, o crecimiento linear alterado en niños (osteodistrofia renal); y (3) calcificaciones extra esqueléticas en tejidos blandos y arterias.⁵

En el año 2006, el término Enfermedad Ósea Metabólica asociada a Enfermedad Renal Crónica (EOM-ERC) fue desarrollado para describir la triada que la define: 1) anomalías bioquímicas, 2) alteraciones esqueléticas y 3) calcificaciones extra esqueléticas⁶. Estos tres componentes de la EOM-ERC se asocian con riesgo incrementado de fracturas, enfermedad cardiovascular y mortalidad en ERC estadios 4 y 5, con y sin sustitución esta última.⁷

De forma sencilla podemos comprender estas interacciones de la siguiente forma: así como la respuesta primaria a la hipocalcemia es la elevación de la PTH, la respuesta primaria a la hiperfosfatemia será el aumento del FGF23. PTH y FGF23 interactúan y tienen efectos opuestos sobre la conversión de 25(OH)- vitamina D a 1,25(OH) vitamina D, estimulándola ó inhibiéndola respectivamente (FIGURA 1). Para ser efectivos en la homeostasis mineral, ambos sistemas dependen de la capacidad del riñón para responder apropiadamente, por lo tanto, no es de sorprender entonces que, anormalidades bioquímicas del metabolismo mineral sean comunes en pacientes con ERC.⁸ Como podemos darnos cuenta, esta respuesta que comienza siendo adaptativa, finalmente se torna “maladaptativa”, debido a la disminución en la función renal, alteración en la excreción de fosfato, y falla en la bioactivación de la vitamina D.⁹

1.2. Epidemiología

El espectro de los trastornos de la enfermedad ósea metabólica ha variado con el tiempo en relación con diferentes factores tales como las causas de la ERC, la edad de la población en diálisis, el trasplante renal y principalmente las diferentes opciones terapéuticas disponibles para estas patologías.¹⁰

La evolución de las últimas cuatro décadas muestra desde formas predominantes de bajo remodelado relacionadas con sobrecarga alumínica (en los años setenta y ochenta)¹¹, las formas mixtas y de alto remodelado debido al hiperparatiroidismo secundario (en los años noventa), hasta la última década desde el año 2000 a la actualidad, donde predominan las de bajo remodelado con enfermedad ósea adinámica probablemente relacionada con un incremento de la prevalencia de diabetes como causa de ERC y la utilización de las diferentes formas de tratamiento del hiperparatiroidismo.¹⁰

Actualmente la información más importante con la que se cuenta en cuanto a prevalencia, es de los estudios DOPPS I y II (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) que muestran la evolución de los trastornos del metabolismo mineral de pacientes en diálisis en distintas regiones del mundo. De ellos, el 51,1 % presentaban valores por debajo de 150 pg/ml, mientras que solamente un 26,7 % tenían hiperparatiroidismo secundario con hormona paratiroidea intacta (PTHi) > 300 pg/ml^{12,13}. Los factores relacionados con la probabilidad de tener hiperparatiroidismo fueron menor edad, sexo femenino, menor hemoglobina y Kt/V, ausencia de diabetes, virus de la inmunodeficiencia

Más recientemente se ha publicado el estudio multicéntrico COSMOS, es una cohorte de pacientes en hemodiálisis en 20 países europeos que incluye una población de 4500 pacientes. Los datos que reporta en cuanto a prevalencia de hiperparatiroidismo con niveles según KDOQI >300 pg/ml fue de 27%, y de hiperparatiroidismo severo con >800pg/ml 7.4%, niveles menores de 150pg/ml el 36.5% de la población, y sólo el 29.1% dentro de los límites recomendados por KDOQI (150-300pg/ml). Incluso con el margen de las recomendaciones KDIGO (dentro de los 2-9 veces los límites dados por el laboratorio), sólo el 56.1% alcanzaba control de niveles de PTH.¹⁴

Para Latinoamérica existen pocos datos sobre prevalencia de EOM.

Se cuenta con lo publicado por el estudio CORES con datos retrospectivos provenientes de la base de datos de los pacientes con ERC en diálisis en centros de Fresenius Medical Care de seis países latinoamericanos. En este estudio realizado para determinar la mortalidad en relación con los marcadores del MOM, el porcentaje de pacientes con niveles de PTHi por encima de 300 pg/ml fue del 30,9 %, y por debajo de 150 pg/ml del 42,8 %.¹⁵

Recientemente se analizó población argentina, un grupo de 1210 pacientes en varios centros de diálisis, dónde se tomaron los valores para hiperparatiroidismo según las guías KDOQI con niveles mayores de 300pg/ml. En esta población predominaron los

pacientes con hiperparatiroidismo secundario (54.5% con niveles por arriba de 300pg/ml), inclusive un elevado número de ellos con valores por encima de 1000 pg/ml, y solamente un 24,4 % de los pacientes presentaban valores por debajo de 150 pg/ml, mostrando una marcada diferencia con lo encontrado en el DOPPS, en el cuál sólo un cuarto de la población tuvo niveles mayores a 300pg/ml.¹⁶

La dificultad para alcanzar los valores sugeridos por guías como KDOQI se refleja en resultados como los mostrados por el estudio DOPPS, donde 1 de cada 5 pacientes y en Argentina 1 de cada 10 pacientes no cumplían los criterios KDOQI para ninguno de los marcadores del EOM.^{16,12,13}

La mayoría de los centros realizaba paratiroidectomía cuando PTH estaba arriba de 750pg/ml (87.2%). El abordaje preferido fue paratiroidectomía subtotal con reimplante (88.5%), sólo 17.2% prefirió la paratiroidectomía total.¹⁴

1.3. Patogénesis

1.3.1. Hiperparatiroidismo secundario

La estimulación continua de la glándula paratiroides debido a una combinación de concentraciones elevadas de fósforo, disminución de niveles de calcio ionizado, y reducción marcada de calcitriol, resulta en aumento en la síntesis y liberación de PTH¹⁷. Al mismo tiempo, la hiperfosfatemia por sí sola, conlleva a una expresión elevada de FGF-23 que regula a la baja 25(OH)-1-hidroxilasa, exacerbando la deficiencia de calcitriol y actuando como promotor extra para el hiperparatiroidismo (FIGURA 2).

De esto se desprende entonces, que las vías y receptores principales en la génesis de este hiperparatiroidismo son: el CaSR, el VDR, y el receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblasto (FGFR1), que en condiciones normales y al unirse a su ligando, regulan de forma negativa la producción de PTH (FIGURA 2). Sin embargo, aun en etapas tempranas en el desarrollo del hiperparatiroidismo, los cambios bioquímicos se agravan

por grados variables de disminución en la expresión del CaSR y VDR, haciendo a las células incapaces de responder apropiadamente al calcio sérico y/o calcitriol.^{18,19}

El aumento en la actividad proliferativa de las células de la glándula paratiroides eventualmente conducirá a la hiperplasia paratiroidea.¹⁷

1.3.3. Hiperplasia paratiroidea

Todos estos estímulos paratiroides de mantenerse continuos, conducirán inicialmente a una hiperplasia policlonal difusa seguida de hiperplasia nodular. Histopatológicamente hiperplasia nodular se observa constanding cada nódulo de un único tipo celular con un potencial proliferativo agresivo.²⁰

Estudios han demostrado que la transducción de señales vía el receptor sensible a calcio (CaSR) y el receptor de vitamina D (VDR) es una clave determinante en la proliferación celular paratiroidea e hiperplasia²¹. La transformación nodular en el hiperparatiroidismo secundario avanzado, se acompaña de una reducción en la expresión de VDR, CaSR y disminución en la sensibilidad al efecto inhibitorio de calcio, calcitriol sobre la secreción de PTH.²²

1.3.3. Hiperparatiroidismo terciario

En 1956 Davies, Dent y Willcox describieron el caso de un paciente con esteatorrea de larga evolución y osteomalacia, en quién se había documentado hipercalcemia aún antes de la reposición con vitamina D; como causa se evidenció la existencia de 2 adenomas paratiroides. Después de la remoción de los adenomas hubo remisión de la hipercalcemia y la respuesta inhibitoria a vitamina D mejoró. En este caso se concluyó que hipovitaminosis D e hipocalcemia consistían en el estímulo prolongado que ocasionó hiperplasia paratiroidea en primer lugar, y al continuar este, conducirá a la formación de un adenoma con función autónoma.²³

Tiempo después se demostró que el hiperparatiroidismo autónomo, con la formación de un adenoma, fue consecuencia del hiperparatiroidismo de larga duración, secundario a síndromes de malabsorción y ERC. A partir de entonces se sugirió el término hiperparatiroidismo terciario para describir a los casos en donde un adenoma paratiroideo autónomo causa hipercalcemia, con el antecedente de hiperplasia paratiroidea secundaria.²⁴

La falta de respuesta a los mecanismos inhibitorios del hiperparatiroidismo cuando se considera severo o avanzado, en el contexto de hiperplasia paratiroidea autónoma, es lo que finalmente se define como hiperparatiroidismo terciario²⁰. En últimos años este término también define a la forma recurrente después del trasplante renal, que obedece a las mismas reglas fisiopatológicas.²⁵

1.4. Consideraciones Clínicas

Se sabe de las implicaciones en la mortalidad que tiene la Enfermedad Renal Crónica^{26,27}. Con las terapias de diálisis se logra extender la vida de los pacientes, sin embargo queda mucho por mejorar, ya que las probabilidades de sobrevivir a 5 años al encontrarse en diálisis se reportan en 36%²⁸, a pesar de las mejoras en las terapias de sustitución.

Varios estudios han intentado identificar factores de riesgo para mortalidad y morbilidad en esta población²⁹. La mayoría han mostrado asociación de la EOM- ERC con factores demográficos (edad mayor, género masculino, raza blanca) con un incremento en la mortalidad; además de con comorbilidades (diabetes, enfermedad cardiovascular) y determinaciones bioquímicas del estado nutricional (albumina, prealbúmina, creatinina) también han sido consistentemente asociadas con un incremento en la morbimortalidad. Desafortunadamente pocos de estos factores son modificables. De entre los que potencialmente podrían ser modificados con el tratamiento son: la intensidad de diálisis³⁰,

concentraciones de hemoglobina³¹, y el control del metabolismo mineral son los más destacados³².

De forma general se entiende que las alteraciones en el metabolismo mineral tienen una relación independiente con mortalidad y morbilidad asociada con enfermedad cardiovascular y fracturas en pacientes en hemodiálisis²⁶. La relación de los parámetros bioquímicos de EOM-ERC con desenlaces es complicado, debido a que en la realidad clínica, estos parámetros de laboratorio no cambian de forma aislada, sino dependiendo de los niveles de otros parámetros y tratamientos³³. Por ejemplo, el estudio DOPPS (The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) evaluó las combinaciones de parámetros de metabolismo mineral, y encontró que en el contexto de una PTH elevada (>300pg/ml), hipercalcemia (>10mg/dl) se asoció con riesgo de mortalidad elevado, aun con niveles normales de fósforo.³² Otro estudio evaluó el control sostenido de estos parámetros y encontró que ambos alcanzaron niveles meta de PTH menor a 300pg/ml o fósforo menos de 5.5 mg/dl, tuvieron 25% y 14% menos, respectivamente, riesgo de muerte que aquellos que no lo lograron.³⁴

La combinación de estas anormalidades bioquímicas tiene el mayor impacto en la mortalidad, y este es aún mayor si tomamos en cuenta el mal control de anemia y la dosis pobre de diálisis^{35,36}. Por lo tanto la evaluación bioquímica de un paciente implica el abordaje de cada una de las anormalidades, y desafortunadamente esto no se simplifica a sólo algoritmos y protocolos.

La PTH se ha considerado por largo tiempo un buen marcador de enfermedad ósea, y la habilidad de predecir enfermedades de alto o bajo remodelamiento fue el sustento para poner niveles límite en 150-300 pg/ml en las guías KDOQI para IRC en sustitución. Desafortunadamente se ha comprobado que niveles de iPTH dentro estos límites no son capaces de predecir la histología ósea³⁷; y esto se complica aún más con variaciones con respecto al tipo de ensayo utilizado. Sin embargo similar a otras

mediciones bioquímicas en EOM-ERC, estudios observacionales han encontrado una asociación con mortalidad por todas las causas, con diferentes niveles de PTH, con distintos puntos de corte, que en general exceden 400pg/ml^{26,31,38,39,40}. Basados en estos estudios y el problema con los ensayos de cada laboratorio, las guías KDIGO consideran que niveles de PTHi menores a 2 y mayores a 9 veces el límite alto considerado como normal para el tipo de ensayo de PTH deben ser interpretados como “tendencias”, con intervenciones indicadas si la tendencia es consistentemente a la alta o baja⁴¹. Sin embargo es importante reconocer que ningún ensayo clínico aleatorizado ha demostrado que el tratamiento para lograr un niveles específico de PTH, resulta en mejores desenlaces.

1.4.1. Lesiones asociadas a EOM-ERC

Se describen complicaciones asociadas, dentro del mismo espectro de la enfermedad ósea metabólica, que se producen en los tejidos diana: el esqueleto y sistema cardiovascular^{42,43}. Las calcificaciones en tejidos blandos y calcifilaxis (arteriopatía urémica calcificante) son complicaciones de gran importancia también; todas ellas asociadas a aumento importante en morbilidad de los pacientes con ERC.^{44,45}

1.4.1.1. Hueso

El grupo KDIGO clasifica las alteraciones óseas en función de tipo de remodelado, mineralización y volumen⁴¹. Las dos grandes divisiones son las formas de alto remodelado y bajo remodelado.⁴⁶

Las formas de alto remodelado tienen lugar como consecuencia del propio hiperparatiroidismo⁴⁷. En general son más frecuentes en pacientes de raza negra y con mayor tiempo en hemodiálisis.^{48,49} Las manifestaciones clínicas van desde cursar asintomáticas, hasta la osteítis fibrosa que suele mostrar alguno de los siguientes

síntomas: dolores óseos, prurito, deformidades esqueléticas (tórax en tonel, genu valgo), desinserciones y roturas tendinosas, calcifilaxis y fracturas patológicas.^{50,51} Las formas de bajo remodelado a su vez se dividen según el grado de mineralización: 1) con baja mineralización se trata de osteomalacia, 2) con mineralización normal es una enfermedad ósea adinámica. Esta última es la más frecuente y es debido a otros factores que favorecen el bajo remodelado, añadidos al propio estado urémico: mayor edad, diabetes y uso inadecuado de calcitriol y quelantes de fosforo cálcicos en el tratamiento del alto remodelado. Sin caer en confusión, habrá que tomar en cuenta que estas formas presentan como un hipoparatiroidismo relativo. Las manifestaciones clínicas, en general suelen ser asintomáticas, pero dado que cursan con masa ósea baja se considera que estos huesos tienen una mayor fragilidad y, en consecuencia, un mayor riesgo de fracturas.^{46,52}

La absorciometría de rayos X dual (DXA) es, actualmente, el método estándar para determinar la densidad mineral ósea (DMO) en la población general. Esto se debe a que ofrece determinaciones precisas en sitios clínicamente importantes (cuello femoral y columna vertebral) al proporcionar información de cambios en el contenido mineral óseo, pero no del tipo de enfermedad ósea subyacente y esto es una consideración especialmente importante en el paciente con ERC.^{50,53,54} Sin embargo, estudios han mostrado que su medición, en el radio distal es predictiva del riesgo de fractura en los pacientes con ERC⁵⁵. Aún así no se recomienda realizar la medición de la DMO de modo sistemático en pacientes con ERC en estadio 3-5D.⁴⁶

1.4.1.2. Lesiones extra esqueléticas

Es notable que ambas formas de osteodistrofia renal facilitan el depósito extraesquelético de calcio (Ca) y fosforo (P). En las formas de alto remodelado, el hiperparatiroidismo favorece el balance negativo de calcio y fósforo en el hueso,

especialmente en el hueso cortical⁴⁷. En las formas de bajo remodelado el calcio y fósforo no se incorporan en el hueso que no cumple sus funciones metabólicas para mantener la homeostasis mineral⁵⁶. En ambas, este exceso de Ca y P disponible termina depositándose en tejidos blandos, y facilitando el desarrollo de calcificaciones a nivel cardiovascular.⁵⁷

No hay guías de actuación clínica consensuadas para la evaluación y seguimiento de las calcificaciones extraóseas en la ERC.

Se han descrito correlaciones directas entre presencia de calcificaciones vasculares observadas en la radiografía simple y riesgo cardiovascular en pacientes en hemodiálisis^{58,59}.

Por tanto, una radiografía simple basal (PA de abdomen, columna dorsolumbar lateral y, a ser posible, manos) debería practicarse en todos los pacientes con ERC para valorar las calcificaciones vasculares.⁴⁶

Otros instrumentos para el diagnóstico por imagen se emplean en función de la disponibilidad.⁶⁰

Ecocardiograma: Es útil para evaluar las calcificaciones valvulares y también la geometría y la función cardíaca. Tiene un bajo poder predictivo negativo.⁶¹

Ecografía carotídea: Detecta calcificaciones en placas de ateroma o incluso la presencia de calcificaciones que afectan sólo a la lámina elástica interna; y permite medir el grosor íntima-media en vasos carotídeos.⁶²

Velocidad de la onda del pulso carótido-femoral (VOP): Se usará para medir la rigidez (o pérdida de distensibilidad) arterial. Es un método no invasivo, inocuo para el paciente. Existe correlación entre la velocidad de la onda de pulso y el grado de calcificación vascular.⁶³

Técnicas de angiotomografía: Esta modalidad, menos invasiva que la arteriografía, proporciona imágenes de buena calidad para el estudio morfológico del árbol vascular.

TAC helicoidal o tomografía con multidetectores: Útil para la valoración de calcificaciones coronarias.⁶⁴

Electron-beam computed tomography (EBCT): La mejor técnica validada para la detección de calcificaciones coronarias, pero es extraordinariamente cara.⁶⁵

Los pacientes con calcificaciones vasculares o valvulares deben ser considerados en el grupo de riesgo cardiovascular más elevado.^{66,67,68}

1.5. Opciones de Tratamiento

Se requieren intervenciones terapéuticas efectivas si el objetivo es reducir la morbilidad y mortalidad que el hiperparatiroidismo implica^{26,27}. Sin embargo debido a las dificultades asociadas para la disminución de PTH mientras simultáneamente se trata de controlar sus principales estímulos (calcio, fósforo y calcitriol), las terapias farmacológicas tradicionales para hiperparatiroidismo cuentan con limitaciones. Por lo tanto lograr las metas en los parámetros minerales según las guías KDOQI o KDIGO puede ser todo un reto. Las intervenciones actuales incluyen el control del balance calcio, fósforo con dieta y diálisis, compuestos de vitamina D activada y sus análogos, quelantes de fósforo, y más recientemente calcimiméticos. Finalmente el tratamiento quirúrgico, en la forma de paratiroidectomía, generalmente se considera para formas severas de hiperparatiroidismo.

1.5.1. Manejo médico

Para el tratamiento de los trastornos del MOM se requiere de una adecuada combinación de eficacia en la terapia dialítica, ajustes en la dieta, correcto uso de los medicamentos y adherencia de los pacientes a las terapias implementadas.⁶⁹ El primer paso consistirá en mantener niveles de calcio y fósforo dentro de rango normales. El objetivo secundario será llevar a niveles recomendados la PTH.

1.5.1.1. Compuestos de Vitamina D

Las formas terapéuticas de esteroides de la vitamina D disponibles para su uso en pacientes con ERC incluyen: ergocalciferol, colecalciferol y calcitriol. También se cuenta con análogos de vitamina D activa, derivados sintéticos de vitamina D₂ (paricalcitol y doxercalciferol) y de vitamina D₃ (alfacalcidol). El doxercalciferol y alfacalcidol requieren de la 25-hidroxilación a nivel hepático para convertirse en análogos activos.⁷⁰

Ya se ha dejado claro que uno de los determinantes de HPT secundario es la falta de 1,25 (OH) vitamina D. Su reemplazo, se ha convertido en la estrategia principal para tratamiento del HPT secundario, ya que al activar el receptor de vitamina D en paratiroides, se inhibe la producción de PTH (FIGURA 2).⁷ Otro de sus efectos es que aumentan la absorción intestinal de calcio y fósforo, en este punto habrá que considerar que las dosis altas de los compuestos pueden llevar a hipercalcemia e hiperfosfatemia, (en esta última también implicada la bajas dosis de diálisis), ambas relacionadas con calcificaciones ectópicas.⁷¹

Llega un momento, con el HPT secundario de larga evolución o cuando cuenta con fenotipo nodular, que la glándula se torna autónoma, y el receptor de vitamina D crea resistencia a estos compuestos, lo que implica un reto más para el tratamiento.⁷²

A nivel clínico, a la fecha, no hay estudio prospectivo que muestre respuestas definitivas a las implicaciones en mortalidad que el tratamiento con compuestos de vitamina D tienen.

1.5.1.2. Quelantes de fósforo

Cuando la restricción dietética usualmente es insuficiente para controlar los niveles elevados de fósforo, el siguiente paso es el uso de los quelantes de fósforo. Los quelantes

comúnmente utilizados al momento son los cálcicos (carbonato de calcio o acetato de calcio) resinas de intercambio aniónico (sevelamer) y carbonato de lantano.⁷³

La elección del quelante debe ser individualizada y se sugiere tomar en cuenta el perfil de efectos adversos de cada quelante. En la tabla 1 se resume la información esencial de los principales quelantes de fósforo actualmente en uso.⁷⁰

1.5.1.3. Calcimiméticos

Los calcimiméticos actúan como moduladores alostéricos del receptor de calcio, incrementado la sensibilidad del receptor de calcio en la célula paratiroidea al calcio extracelular.⁷⁴ La administración de calcimiméticos disminuye la síntesis y secreción de la PTH, reduce la proliferación de las células de la glándula paratiroidea, modula la regulación de genes involucrados en sobreexpresión de los receptores de calcio y del RVD.⁷⁵

El cinacalcet es el único calcimimético disponible para uso clínico, la ventaja consiste en que no aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino. Esta característica lo diferencia de los esteroides de vitamina D, puesto que puede disminuir los niveles de PTH sin causar hipercalcemia o hiperfosfatemia. En consecuencia, el compuesto puede ser utilizado en pacientes con hiperparatiroidismo secundario cursando con hipercalcemia.⁷⁶

Sin embargo, en cuanto a morbilidad, aun se requieren estudios adicionales sobre el impacto del uso de los calcimiméticos en pacientes con ERC.

1.5.2. Manejo quirúrgico

Cuando la terapia médica conservadora no representa más una opción de tratamiento, ya sea por hiperparatiroidismo secundario severo o bien porque se ha documentado

función autónoma de la glándula, refractaria a tratamiento, se opta por paratiroidectomía⁷⁰

En estadísticas americanas, cerca de 1-2% de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario requiere paratiroidectomía cada año. La persistencia de HPT en pacientes después de recibir trasplante renal, se describe del 1-5%; este es otro grupo que se beneficia del manejo quirúrgico, especialmente se recomienda previo a trasplante.⁷⁷

En sus recomendaciones, las guías KDIGO actuales no ofrecen un punto de corte específico para lo cual indicar el tratamiento quirúrgico de forma absoluta.⁴¹ Tradicionalmente se había considerado al hiperparatiroidismo secundario severo, con niveles de PTHi de $>1000\text{pg/ml}$ ⁷³; otras indicaciones también incluyen calcifilaxis, falla de tratamiento médico ocasionando hipercalcemia, hiperfosfatemia, osteoporosis; síntomas como fracturas patológicas, calcificaciones en tejidos blandos, dolor óseo, prurito, anemia refractaria⁴⁶.

Se recomienda como abordaje prequirúrgico técnicas de imagen, que son de utilidad fundamentalmente para valorar la localización, el tamaño y el funcionalismo de las glándulas paratiroides.⁷⁸ Las técnicas de imagen de las que se dispone actualmente para evaluar las glándulas paratiroides en el contexto del hiperparatiroidismo secundario son: 1) ecografía cervical (modo B, Doppler, Doppler-color y powerDoppler); 2) estudios gammagráficos (talio, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI y $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin), incluyendo técnicas especiales de adquisición de imágenes (Pinhole, SPECT); 3) estudios PET (tomografía por emisión de positrones); 4) tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética, y 5) escáneres híbridos (SPECT/TC y PET/TC).

La gammagrafía paratiroidea con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (MIBI) se ha incorporado para la identificación de glándulas hiperfuncionantes. El sestamibi o 2 metoxi-isobutil-isonotrilo o hexakis es un compuesto que unido al $^{99\text{m}}\text{Tc}$ forma un complejo catiónico monovalente muy lipofílico que penetra en el espacio intracelular e intramitocondrial. Esta característica

permite su captación por las células en fase de actividad, motivo por el que tradicionalmente se ha usado como marcador tumoral.⁷⁹

Mediante la detección de glándulas hiperfuncionantes la principal aportación a la fecha es facilitar el abordaje quirúrgico y localización, contribuyendo a reducir el tiempo quirúrgico, morbilidad postoperatoria y el número de reintervenciones, sin embargo también puede aportar información sobre el tipo de lesión histológica subyacente.⁸⁰ Al aplicar esta técnica tiene una sensibilidad (S) global entre 62%-100%, y una especificidad (E) cercana al 100%⁸¹. Sin embargo, cuando el análisis se realiza en función de tratar de identificar la causa etiológica, la S: 95% en casos de adenomas, y de 50-60% en hiperplasia glandular. Constituye la técnica de exploración de elección para localizar glándulas después de ya haber tenido una cirugía en cuello, y especialmente útil para tejido ectópico. Su utilidad se mantiene en el contexto de pacientes urémicos, aunque de forma precisa no se saben la sensibilidad y especificidad⁸².

La recomendación de la Sociedad Española de Nefrología es practicar, en todos los pacientes con hiperparatiroidismo secundario que no responden inicial y fácilmente al tratamiento médico, una gammagrafía con 99mTc-MIBI que puede complementarse con un Eco-Doppler color. Si la gammagrafía es positiva y tras gradación de la intensidad de captación, alguna de las glándulas presenta un índice intenso, aunque se puede intentar intensificar el tratamiento, debería pensarse en la realización de paratiroidectomía.⁷⁸ Sin importar el estudio de imagen, la exploración bilateral de cuello siempre está indicada.⁸³ Para el abordaje quirúrgico se cuenta con tres técnicas: 1) paratiroidectomía subtotal (remoción de 3 y media glándulas, dejando el remanente *in situ*), 2) paratiroidectomía total (resección de las 4 glándulas) con autotrasplante de una en el antebrazo, y 3) paratiroidectomía total sin autotrasplante. No existe evidencia de cuál técnica es la más conveniente; no obstante, se inclina a favor de estas opciones y no de una cuarta, donde el abordaje es menor al subtotal, y se ha documentado los rangos de recidiva más altos.⁸⁴

La paratiroidectomía impacta en la calidad de vida de los pacientes, y disminuye el riesgo de ciertas complicaciones, sin embargo este puede recurrir después de la resección debido a la misma hiperplasia del tejido remanente⁸⁵. Para el tratamiento de este hiperparatiroidismo persistente puede considerarse el retiro del tejido reimplantado, asegurándose previamente que la recurrencia no se deba a glándulas paratiroides supernumerarias que no se hayan considerado y retirado, o incluso ectópicas.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desconoce la prevalencia de la EOM-ERC en pacientes sometidos a hemodiálisis del Hospital General de México, enfermedad asociada con una elevada tasa de mortalidad cardiovascular sin tratamiento médico. Lamentablemente, el acceso a un óptimo tratamiento farmacológico en nuestros pacientes es prácticamente nulo muchos de ellos pudieran estar cursando con hiperparatiroidismo secundario severo o terciario, refractario a tratamiento médico. Asociado a esto, las complicaciones óseas y extraesqueléticas les aportan factores de riesgo extra para una alta morbi-mortalidad, cardiovascular especialmente.

IV. **JUSTIFICACIÓN**

La presencia de la EOM en los pacientes con ERC es prácticamente universal cuando la tasa de filtrado glomerular ha disminuido a menos de 30ml/min.

El hiperparatiroidismo tiene implicaciones en morbilidad y mortalidad de los pacientes que se encuentran en sustitución de la función renal. Los pacientes en programa de hemodiálisis del Hospital General de México se caracterizan por formar parte de la población considerada como “vulnerable” por su condición socioeconómica limitada, que le da acceso, si bien a un tratamiento de hemodiálisis, la mayoría de las veces, no a los fármacos necesarios para la corrección de las anomalías bioquímicas del gran espectro que abarca la Enfermedad Ósea Metabólica. En base a esto, el escenario de nuestros pacientes puede incluso considerarse “sin tratamiento” para hiperparatiroidismo, con las consecuencias bioquímicas, clínicas que de esto deriva.

Conocer la prevalencia de EOM en esta población permitirá tener un registro y una base de datos que nos permita planificar un manejo integral médico o quirúrgico de acuerdo a las características y condiciones clínicas de nuestros pacientes.

V. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Cuál es el perfil bioquímico de la EOM en los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en programa de hemodiálisis del Hospital General de México?
2. ¿Cuál es tratamiento médico con el que actualmente se maneja a nuestros pacientes?
3. ¿Cuáles son las complicaciones del hiperparatiroidismo con las que han cursado los pacientes?

VI. HIPÓTESIS

1. Al menos 30% de los pacientes en programa de hemodiálisis del Hospital General de México se encontrarán con anormalidades bioquímicas como hiperfosfatemia, hiperfosfatasemia, hipercalcemia e hiperparatiroidismo secundario severo o hiperparatiroidismo terciario.
2. El tratamiento para Enfermedad Ósea Metabólica se encontrará en menos de 50% de los pacientes.
3. Del mismo modo hasta en un 50%, cursarán con al menos algún síntoma o complicación asociada a hiperparatiroidismo como son prurito, dolor óseo, calcificaciones vasculares o en tejidos blandos, fracturas patológicas.

VII. OBJETIVOS

1.- General:

Determinar el perfil bioquímico de la Enfermedad Ósea Metabólica en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en programa de hemodiálisis del Hospital General de México.

2. Específicos:

1. Determinar cuál es el tratamiento con el que cuentan los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en programa de hemodiálisis del Hospital General de México.
2. Determinar cuáles han sido las complicaciones de la EOM con las que han cursado los pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en programa de hemodiálisis del Hospital General de México.

VIII. PACIENTES Y MÉTODOS

1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizará un estudio observacional, transversal, mediante la determinación bioquímica y evaluación clínica de los pacientes en el programa de hemodiálisis del Hospital General de México. Se aplicará un cuestionario diseñado *ex profeso* para conocer todas las variables clínicas asociadas con el desarrollo de la EOM asociada a ERC (ANEXO I).

Para diagnosticar enfermedad ósea metabólica se realizará la determinación de calcio, fósforo, albumina, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea intacta, componentes bioquímicos de la enfermedad ósea metabólica. Así mismo se realizará radiografías lateral de columna dorso-lumbar, AP de pelvis, postero-anterior de pies y manos, y lateral de tobillos para determinar calcificaciones vasculares a nivel de aorta y vasos periféricos.

1.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Todos los pacientes que acudan a programa de hemodiálisis del Hospital General de México.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes sometidos a hemodiálisis en el Hospital General de México..

Pacientes que aceptan participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con hiperparatiroidismo primario, neoplasias activas y enfermedades granulomatosas, y con otros trastornos primarios del metabolismo de calcio y fósforo.

Pacientes que no acepten entrar en el estudio.

Pacientes que ya hayan sido sometidos a paratiroidectomía.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que retiren su consentimiento de participar durante el estudio.

Pacientes que no completen la evaluación bioquímica, clínica e imagenológica para el estudio.

1.3. VARIABLES

1. Variables Dependientes

- a. Anemia
- b. Hiperparatiroidismo secundario severo
- c. Hiperparatiroidismo secundario
- d. Niveles bajos de PTH
- e. Hiperparatiroidismo terciario
- f. Hiper/ hipocalcemia
- g. Hiper/hipofosfatemia
- h. Hiperfosfatemia
- i. Calcificaciones extraesqueléticas
- j. Dolor óseo
- k. Prurito
- l. Fracturas patológicas
- m. Rupturas tendinosas
- n. Calcifilaxis

2. Variables Independientes

1. Género
2. Edad
3. Número de horas por semana de hemodiálisis
4. Tiempo de Insuficiencia Renal Crónica
5. Etiología de la Insuficiencia Renal Crónica
6. Tratamiento para las alteraciones bioquímicas de la EOM

3. Definición operacional de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Atributos	Tipo de variable
VARIABLES DEPENDIENTES				
Anemia	Disminución de la concentración de hemoglobina o número de eritrocitos en la sangre por debajo de 10g/dl	Cifra reportada según laboratorio	g/dl	Cuantitativa continua
Hiperparatiroidismo secundario severo	Nivel de PTH intacta arriba de 1000pg/ml	Cifra reportada según laboratorio	pg/ml	Cuantitativa continua
Niveles altos de PTH (hiperparatiroidismo secundario)	Nivel de PTH intacta arriba de 9 veces el límite alto otorgado por el laboratorio	Cifra reportada según laboratorio	pg/ml	Cuantitativa continua
Niveles bajos de PTH	Nivel de PTH debajo de 2 veces el límite inferior otorgado por el laboratorio.	Cifra reportada según laboratorio	pg/ml	Cuantitativa continua
Hiperparatiroidismo terciario	Detección de nódulos hiperfuncionantes por gammagrafía	Se realizará gammagrama paratiroideo con MIBI a los pacientes clasificados con hiperparatiroidismo severo.	Positivo Negativo	Cualitativa nominal
Hipocalcemia	Niveles de calcio sérico corregido para albumina menores a 8.4mg/dl	Cifra reportada según laboratorio. Se corregirá al añadir 0,8 mg/dl por cada gramo de disminución de albúmina sérica por debajo de 4 g/dl	mg/dl	Cuantitativa continua
Hipercalcemia	Niveles de calcio corregido para albumina mayores a 10mg/dl	Cifra reportada según laboratorio Se corregirá al añadir 0,8 mg/dl por cada gramo de disminución de albúmina sérica por debajo de 4 g/dl	mg/dl	Cuantitativa continua
Hipofosfatemia	Niveles de fósforo menores a 2.5mg/dl	Cifra reportada según laboratorio	mg/dl	Cuantitativa continua
Hiperfosfatemia	Niveles de fósforo mayores a 5mg/dl	Cifra reportada según laboratorio	mg/dl	Cuantitativa continua
Hiperfosfatemia	Niveles de fosfatasa alcalina mayores a 120U/L	Cifra reportada según laboratorio	U/L	Cuantitativa continua
Calcificaciones extraesqueléticas	Proceso en el cual el calcio se acumula en el tejido diferente a hueso, haciendo que dicho tejido se endurezca.	Identificación de calcificaciones vasculares o valvulares por métodos de imagen: radiografías, ecocardiograma, ultrasonido doppler carotideo	Positivo Negativo	Cualitativa nominal
Dolor óseo	Experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular, en este caso el hueso, real o potencial.	Lo reportado por interrogatorio directo.	Positivo Negativo	Cualitativa nominal
Prurito	Sensación cutánea	Lo reportado por interrogatorio	Positivo	Cualitativa nominal

	desagradable y de intensidad muy variable que provoca una necesidad de rascarse para obtener alivio.	directo	Negativo	
Fracturas patológicas	Fracturas que se producen como consecuencia de traumatismos de baja energía que ocurren por un área de debilidad del hueso con una anomalía pre-existente.	Lo reportado por interrogatorio directo	Positivo Negativo	Cualitativa nominal
Rupturas tendinosas	Cuando ocurre un desgarro, el tendón se distiende y se rompe.	Lo reportado por interrogatorio directo	Positivo Negativo	Cualitativa nominal
Calcifilaxis	Calcificación vascular progresiva con necrosis isquémica de los tejidos blandos y de la piel	Lo reportado por interrogatorio directo y exploración física	Positivo Negativo	Cualitativa nominal
VARIABLES INDEPENDIENTES				
Género	Condición orgánica vinculada a la sexualidad y a los valores y conductas que se atribuyen de acuerdo al sexo.	Lo reportado por interrogatorio directo y exploración física.	1.1.2. Masculino 1.1.3. Femenino	Cualitativa nominal
Edad	Tiempo que ha vivido una persona, ciertos animales o vegetales.	Lo reportado por interrogatorio directo.	Años	Cuantitativa discreta
Número de horas por semana de hemodiálisis	Tiempo por semana, que recibe tratamiento de hemodiálisis.	Lo reportado por interrogatorio directo y registros del servicio de hemodiálisis.	Horas	Cuantitativa discreta
Tiempo de Insuficiencia Renal Crónica	Tiempo que ha transcurrido desde el momento del diagnóstico de IRC, a la fecha	Lo reportado por interrogatorio directo.	Meses	Cuantitativa discreta
Etiología de la Insuficiencia Renal Crónica	Causa directa de Insuficiencia Renal Crónica	De acuerdo a lo referido y determinado por el Nefrólogo	1.1.4. Diabetes mellitus 2 1.1.5. Hipertensión arterial 1.1.6. Glomerulopatía 1.1.7. Desconocida	Cualitativa nominal
Tratamiento para las alteraciones bioquímicas de EOM	Medidas farmacológicas o quirúrgicas a los que haya sido sometido el paciente o se encuentre recibiendo.	Lo reportado por interrogatorio directo.	Apego a dieta restringida de fósforo, Quelantes de fósforo, análogos de vitamina D, calcimiméticos.	Cualitativa nominal

1.4. PROCEDIMIENTO.

Para el estudio los pacientes serán evaluados cuando acudan a su sesión de hemodiálisis. Se les aplicará un cuestionario mediante un interrogatorio directo o indirecto (dependiendo de las condiciones clínicas del paciente) y se tomarán las muestras de laboratorio para el análisis bioquímico. Así mismo se les solicitarán los estudios de imagen previamente señalados.

Los resultados de todas las variables serán capturadas en una hoja de captura de variable (ANEXO III), y en una base de datos en el programa estadístico SPSS versión 21.0.

1.5. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Elaboración y aceptación del protocolo de investigación	■	■	■	■	■	■
Elaboración de cuestionarios y valoración clínica	■	■	■	■	■	■
Toma y proceso de muestras de laboratorio	■	■	■	■	■	■
Toma de estudios radiográficos	■	■	■	■	■	■
Proceso y análisis de resultados	■	■	■	■	■	■
Elaboración de conclusiones	■	■	■	■	■	■

1.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará estadística paramétrica y no paramétrica dependiendo de la distribución de variables. Se aplicará Chi cuadrada y Prueba T de Student para ver diferencia entre grupos. Se establecerá Prueba exacta de Fisher para establecer riesgos de asociación y se establecerá un análisis multivariado para definir riesgos independientes para el desarrollo de EOM. Se considerará en todo momento una P menor de 0.05 bimarjinal como estadísticamente significativa. Los datos serán analizados en el programa estadístico SPSS versión 21.0.

IX. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Este estudio es observacional, transversal retrospectivo con el uso de un cuestionario para determinar los factores de riesgo para el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario severo y terciario en pacientes con IRC en el programa de hemodiálisis, así como las complicaciones asociadas a éste. Igualmente se llevará a cabo la medición de los componentes bioquímicos de la EOM. En ningún momento se expone al paciente a riesgo alguno, toda la información obtenida será estrictamente confidencial.

Para realizar los estudios de imagen se solicitará el consentimiento informado de cada paciente participante.

El estudio será sometido a las comisiones de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital General de México.

X. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Al poder determinar la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario severo y terciario, se espera canalizar a los pacientes a tratamiento quirúrgico, que tendrá impacto en la mortalidad al remover este factor de riesgo. Además de la creación de lineamientos en el Hospital para la prevención y tratamiento, previo a la existencia de complicaciones del hiperparatiroidismo.

Finalmente este proyecto tiene la intención de culminar en un protocolo de tesis para la titulación de Especialidad de Nefrología.

XI. RESULTADOS

1. Características Generales

El programa de hemodiálisis del Hospital General de México cuenta con 69 pacientes al momento de inclusión de participantes, de los cuáles 54 completaron los estudios de imagen y bioquímicos requeridos para este estudio.

Las características demográficas de nuestra población se resumen en la tabla 1. La edad promedio de la población es de 37.1 años, con un rango amplio de 18 hasta 80 años, con un comportamiento bimodal, con 2 grandes grupos, como muestra la figura 1, el primero de menos de 35 años y el segundo de 45 a 70 años. En cuanto a género, nuestra población consta predominantemente de mujeres con 59.3 % del total. En etiología, la primera causa es la indeterminada con el 63% (34 pacientes), seguida de diabetes mellitus e hipertensión, ambas con 11.1%.

El promedio de tiempo de diagnóstico generalmente es de 53 meses, aunque el rango es amplio, siendo el más reciente diagnosticado hace 5 meses y el paciente con mayor tiempo de diagnóstico 16 años. El promedio de tiempo en hemodiálisis es de 36.8 meses, con rango de 2 meses a 12 años.

Los accesos venosos para diálisis de nuestra población son en su mayoría fístulas arterio-venosas 59.3%, sólo 2 pacientes con catéter tunelizado/permanente, 19 pacientes (35.2%) cuentan con catéter temporal para hemodiálisis.

2. Tratamiento.

El tratamiento se clasificó con base en las horas semanales de hemodiálisis, dieta y tratamiento farmacológico con quelantes de fósforo a base de calcio, calcitriol y uso de eritropoyetina.

La mayoría de nuestros pacientes 45 (83.3%) acuden a hemodiálisis 6 hrs por semana, tan sólo 8 de ellos (14.8%) cuentan con 9 hrs de tratamiento de hemodiálisis, y un paciente acude sólo 3 hrs a la semana.

La dieta es un punto difícil de cumplir para la mayoría de los pacientes, pues solo 17 asegura su cumplimiento (31.5%) en respecto a la restricción de alimentos ricos en fósforo, asesorado para cada uno de ellos por la Lic. en nutrición de la Unidad.

En tratamiento farmacológico, 24 pacientes emplean quelantes de fósforo (44.4%), y todos son a base de calcio, ninguno hace uso de quelantes de aluminio o magnesio. Calcitriol lo consumen 11 pacientes (20.4%). Se interrogó acerca del uso de calcimiméticos, y ningún paciente tiene acceso a ellos.

El uso de eritropoyetina es en tan sólo 66.7% de nuestros pacientes.

3. Sintomatología

Se interrogó a los pacientes sobre dolor óseo y prurito, la intensidad fue evaluada por escalas análogas. El prurito fue encontrado en 70% de los pacientes, 57.9% en intensidad moderada, el 15.8% leve, y 26.3% severo. El dolor óseo fue referido por el 46.3% de los pacientes, y se encuentra en similares proporciones en intensidad para leve, moderado y severo, 32%, 36% y 32% respectivamente.

También se interrogó el antecedente de rupturas tendinosas, fracturas patológicas, o calcifilaxis, las cuales no se encontraron en ninguno de los pacientes.

4. Perfil bioquímico

El perfil bioquímico mostró los resultados expuestos en la tabla 2.

Destacan valores de urea y creatinina en promedio 186.9mg/dl y 13.2mg/dl respectivamente; y rangos tan altos de fosfatasa alcalina de más de 1000 U/L, con un promedio de 195 U/L.

En base a metas internacionales se distribuyeron las variables de calcio, fosforo, fosfatasa alcalina y hemoglobina. (figura 2)

Hemoglobina. Las guías KDIGO recomiendan Hb entre 10 g/dl y 11.5g/dl, e idealmente no un valor menor de 9. Solo 20 (37%) pacientes se encuentran en objetivos, 29 pacientes (53.7%) con niveles de hemoglobina <9g/dl, y 5 pacientes (9.3%) con niveles superiores a 11.5g/dl.

Calcio corregido. La meta sugerida es 8.4 a 10mg/dl, con 32 (59.2%) de los pacientes dentro de rango, 11 pacientes (20.4%) cursa con hipocalcemia, el mismo número de pacientes tiene hipercalcemia.

Fósforo. Los valores blanco de fósforo se establecen en 2.5 a 5 mg/dl. 17 pacientes (31.5%) se encuentran en meta, hiperfosfatemia 35 pacientes (64.8%), e hipofosfatemia 2 pacientes (3.7%).

Fosfatasa Alcalina. Valores mayores a 120 U/L se encuentran en 29 pacientes (53.7%).

5. Calcificaciones extraóseas.

Se buscaron calcificaciones a nivel vascular empleando radiografías simples, las cuales se encontraron en 63 % de los pacientes.

XII. DISCUSIÓN

El programa de hemodiálisis del Hospital General de México se caracteriza por ser una población joven, es debido a esto que la etiología de la insuficiencia renal en su mayoría es indeterminada, dejando a la diabetes mellitus como causa secundaria, a diferencia de la evidencia internacional.

Llama la atención también que un gran porcentaje de pacientes (35%) cuenta aún con catéter temporal, estos probablemente correspondan a los pacientes de reciente diagnóstico, ya que al menos 10 pacientes tienen menos de 1 año de diagnóstico.

Destaca de los resultados que la mayoría de los pacientes cuentan con una dosis insuficiente de diálisis, que si bien el objetivo de este protocolo no fue medir la dosis mediante cálculo de Kt/V, se presume se encuentran infradiálizados ya que la mayoría cuenta con 6 hrs de tratamiento por semana, lo cual está por debajo de sus requerimientos, mostrándolo así las cifras promedio de urea, creatinina y fósforo altas. Esto contribuye como factor proinflamatorio, parte de la patogenia de la formación de calcificaciones extraóseas.

Un punto en donde también afecta esta subdosis de diálisis es en el grado de anemia, observamos que más de la mitad de los pacientes (53.7%) cuentan con hemoglobina con niveles por debajo de lo recomendado por las guías, a pesar de que el 66% de los pacientes usa agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE). Esto los expone la necesidad de transfusiones frecuentes y a los riesgos que de estas derivan, incluidas las infecciosas, alérgicos, y de sensibilización en el contexto de un posible trasplante. Por supuesto que aquí entran en juego variables que no se analizan en este estudio, como la dosis de AEE, el grado de hiperparatiroidismo, reservas de hierro, entre otras.

Al clasificar a los pacientes en base a la existencia o no de calcificaciones extraóseas en la serie radiográfica, se observa que hay una tendencia a que los pacientes con calcificaciones tengan valores bioquímicos en rangos altos, o fuera de metas, como se

muestra en la tabla 3, sin embargo solo encontró significativo la hipoalbuminemia con la existencia de calcificaciones ($p=0.048$) y el resto no alcanzó significancia estadística.

La edad también se mostró estadísticamente significativa, al asociarla con la presencia de calcificaciones ($p=0.012$).

En las tablas de tratamiento podemos observar cómo existe la tendencia a que los pacientes con calcificaciones extraóseas tengan el porcentaje más elevado de uso de agentes quelantes cálcicos y calcitriol, sin embargo esto no resultó estadísticamente significativo.

Se interrogó intencionadamente sobre sintomatología como dolor óseo y prurito, ya que muchas ocasiones el primero se relaciona con enfermedad ósea de alto recambio (osteítis fibrosa) que clásicamente tiene su mayor prevalencia en pacientes que se encuentran en hemodiálisis; y el segundo, muy asociado a estados de hiperfosfatemia e hiperparatiroidismo. Se realizó una correlación de Pearson entre ambos síntomas y las variables bioquímicas, no encontrando significancia para ninguno ($p= 0.946$ para fósforo/prurito; $p = 0.892$ para dolor/ dolor óseo).

La principal limitación de este estudio es que para este momento no se cuenta con la determinación de parathormona intacta, la cual es un parámetro importante dentro del espectro bioquímico de la Enfermedad Ósea Metabólica, y que incluso nos permite inferir el tipo de afección ósea y tratar de clasificarla como de bajo o alto recambio.

XIII. CONCLUSIÓN

Nuestros pacientes cuentan con un perfil bioquímico que en gran porcentaje los deja fuera de metas internacionales recomendadas para los parámetros de la EOM. 64.8% cuenta con hiperfosfatemia, 3.7% con hipofosfatemia, 20.4% cursa con hipercalcemia y el mismo porcentaje con hipocalcemia, y 53.7% cuenta con hiperfosfatasemia.

Si se tiene al menos una quinta parte de los pacientes cursando con hipercalcemia, y dos terceras partes con hiperfosfatemia, tal vez ellos son los que pudieran beneficiarse del uso de quelantes de fósforo no cálcicos, para hiperfosfatemia; y al conocer niveles de parathormona intacta incluso podrían ser candidatos a calcimimético para tratamiento de hiperparatiroidismo, o dependiendo de la severidad, tal vez tratamiento quirúrgico; sin embargo actualmente ninguno de ellos tiene acceso a estos agentes, siendo la principal limitante el costo.

La principal complicación en nuestro programa son las calcificaciones vasculares, halladas en 63% de los pacientes, lo cual resulta alarmante ya que esto les confiere un alto riesgo de mortalidad cardiovascular.

Es indispensable contar con los resultados de parathormona intacta para realizar conclusiones sobre el tratamiento adecuado para ellos, pudiendo así interferir en la progresión de la EOM, y la disminución del efecto en la mortalidad.

Tabla 1. Características Generales

	No. (%)
TOTAL	54 (100)
Edad (años) (promedio \pm DS)	37.15 \pm 16.45
Género	
mujeres	32 (59.3)
hombres	22 (40.7)
Etiología	
END	34 (63)
DM	6 (11.1)
HAS	6 (11.1)
Otras	8 (14.8)
Coomorbilidades	
HAS secundaria	41 (75.9)
Hipotensión	5 (9.3)
Obesidad	1 (1.9)
Ninguno	7 (12.9)
Tiempo Diagnóstico (meses) (promedio \pm DS)	53.07 \pm 45.01
Tiempo en Sustitución (meses) (promedio \pm DS)	41.3 \pm 37.5
Tiempo en hemodiálisis (meses) (promedio \pm DS)	36.8 \pm 32.4
Hrs de Tx /sem (promedio \pm DS)	6.39 \pm 1.17
3hrs	1 (1.9)
6hrs	45 (83.3)
9 hrs	8 (14.8)
Acceso	
Niagara	19 (35.2)
Permacath	2 (3.7)
FAVI	32 (59.3)
Injerto	1 (1.8)

Figura 1. Distribución de edad.

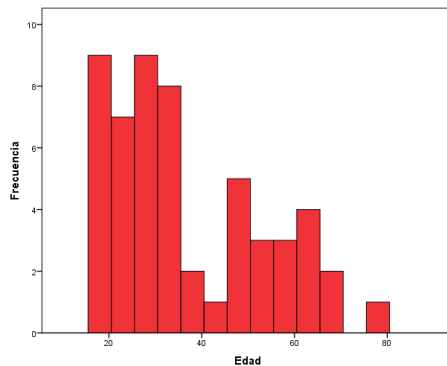


Tabla 2. Perfil bioquímico

	Promedio \pm DS	Rango
Hb (g/dl)	8.9 \pm 1.94	5.1-13.6
Hto (%)	26.05 \pm 5.8	14.4- 39.8
Glucosa (mg/dl)	92.7 \pm 23.05	69-201
Urea (mg/dl)	186.9 \pm 73.01	38.5-387
Creatinina (mg/dl)	13.2 \pm 4.61	4.8- 22.2
Albumina (g/dl)	3.6 \pm 0.42	2.6- 4.5
FA (U/L)	195.06 \pm 215.58	60-1443
Sodio (mg/dl)	138.1 \pm 3.64	130- 147.1
Potasio (mg/dl)	5.42 \pm 0.98	2.9- 7.5
Calcio corregido (mg/dl)	9.2 \pm 0.85	7.8- 11.1
Fósforo (mg/dl)	5.7 \pm 2.13	0.7-13.6
Producto Ca*P	53.4 \pm 20.03	7.3- 134.6

Figura 2. Porcentaje de pacientes que se encuentran en metas.

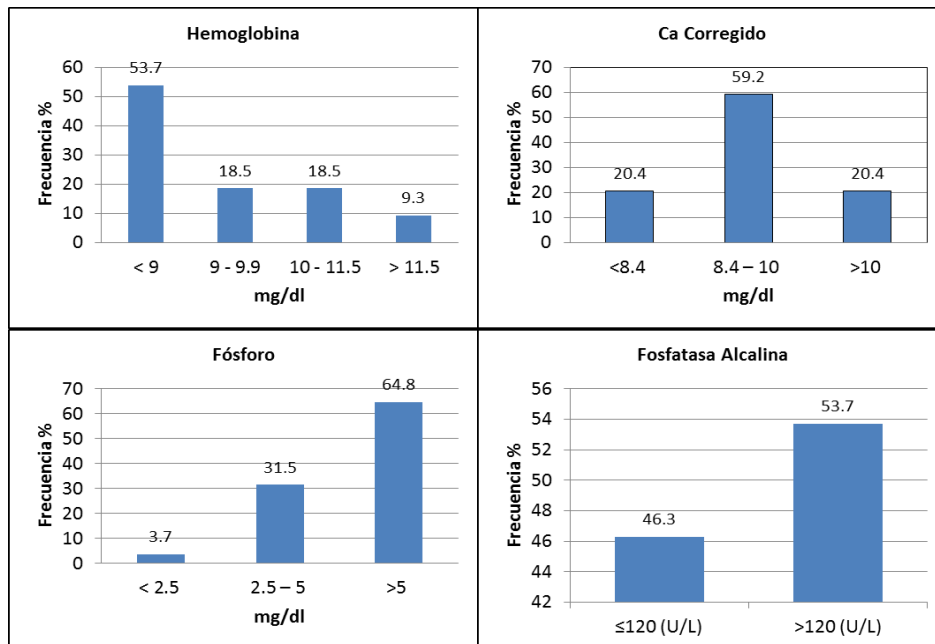


Tabla 3. Correlación con calcificaciones

	Calcificaciones No. (%)	No calcificaciones No. (%)	p
TOTAL	34 (63)	20 (37)	
Edad (años) (promedio \pm DS)	41.4 \pm 17.2	29.9 \pm 12.3	0.012
Género			0.519
mujeres	19 (55.9)	13 (65)	
hombres	15 (40.1)	7 (35)	
Etiología			0.534
END	20 (58.8)	14 (70)	0.421
DM	5 (14.7)	1 (5)	0.282
HAS	3 (8.8)	3 (15)	0.495
Otras	6 (17.6)	2 (10)	0.421
Coomorbilidades			0.512
HAS	27(79.4)	14 (70)	0.444
Hipotensión	3(8.8)	2 (10)	0.888
Obesidad	0	1 (5)	0.195
Ninguno	4 (11.8)	3 (15)	0.738
Tiempo Diagnóstico (meses) (promedio \pm DS)	56.5 \pm 44.9	47.7 \pm 45.6	0.46
Tiempo en Sustitución (meses) (promedio \pm DS)	43.5 \pm 39.7	37.5 \pm 33.9	0.573
Tiempo en hemodiálisis (meses) (promedio \pm DS)	38.1 \pm 31.4	34.7 \pm 34.8	0.708
Acceso			0.193
Temporal	10(29.4)	9 (45)	
Permanente/tunelizado	1 (2.9)	1 (5)	
FAVI	22 (64.7)	10 (50)	
Injerto	1 (2.9)	0	
TRATAMIENTO			
Hrs de Tx /sem	6.35 \pm 1.23	6.45 \pm 1.09	0.772
3hrs	1 (2.9)	0	
6hrs	28 (82.4)	17 (85)	
9 hrs	5 (14.7)	3 (15)	
Seguimiento de dieta	10 (29.4)	7 (35)	0.676
Uso de Quelante cálcico	17 (50)	7 (35)	0.293
SINTOMATOLOGIA			
PRURITO	24 (70.6)	14 (70)	0.964
leve			
moderado			
severo			
DOLOR	16 (47.1)	9 (45)	0.886
leve			
moderado			
severo			

Tabla 3. Correlación con calcificaciones (continuación)

	Calcificaciones 34 (100%)	No calcificaciones 20 (100%)	p
Hb (g/dl)	8.7 ± 1.8	9.1 ± 6.5	0.484
Hto (%)	25.6 ± 5.4	26.7 ± 6.6	0.500
Glucosa (mg/dl)	91.6 ± 21.7	94.8 ± 25.5	0.626
Urea (mg/dl)	195.3 ± 74.09	172.6 ± 70.6	0.273
Creatinina (mg/dl)	13.6 ± 4.8	12.6 ± 4.2	0.433
Albumina (g/dl)	3.6 ± 0.44	3.8 ± 0.35	0.048
FA (U/L)	214 ± 255	162.5 ± 121.4	0.400
Sodio (mg/dl)	137 ± 3.6	138.6 ± 3.8	0.479
Potasio (mg/dl)	5.5 ± 1.03	5.3 ± 0.91	0.453
Calcio corregido (mg/dl)	9.3 ± 0.92	9.1 ± 0.72	0.480
Fósforo (mg/dl)	5.9 ± 2.2	5.5 ± 2.05	0.399
Producto Ca*P	55.7 ± 21.2	49.4 ± 17.64	0.269

XIV. ANEXOS

ANEXO I. FIGURAS

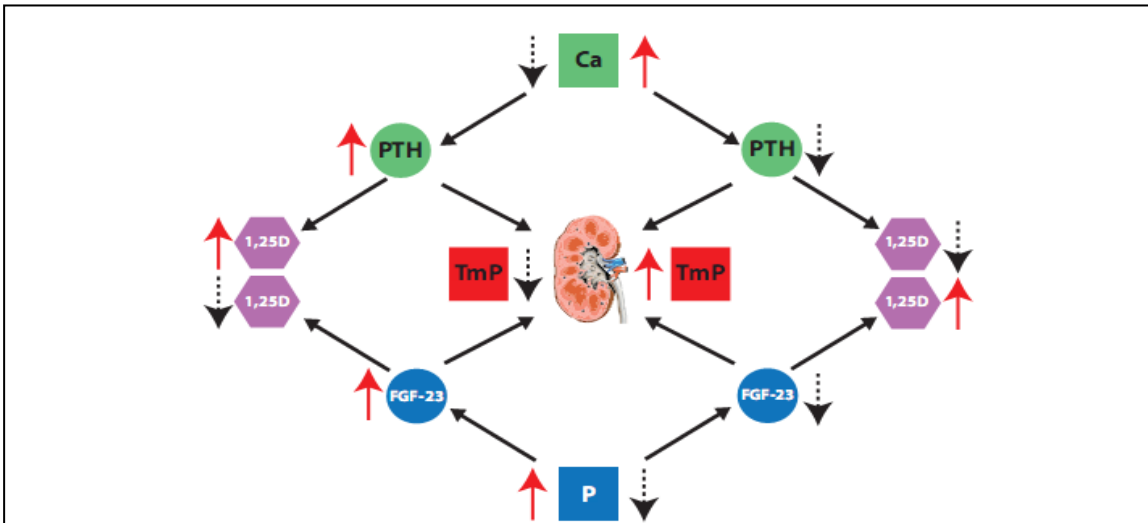


Figura 1. Interacciones de PTH, FGF-23, vitamina D, calcio y fósforo.
 PTH: hormona paratiroidea; FGF-23: factor de crecimiento de fibroblastos 23; 1,25D: vitamina D, Ca: calcio; P: fósforo.

Peacock M: Calcium Metabolism in Health and Disease. Clin J Am Soc Nephrol 5: S23–S30, 2010

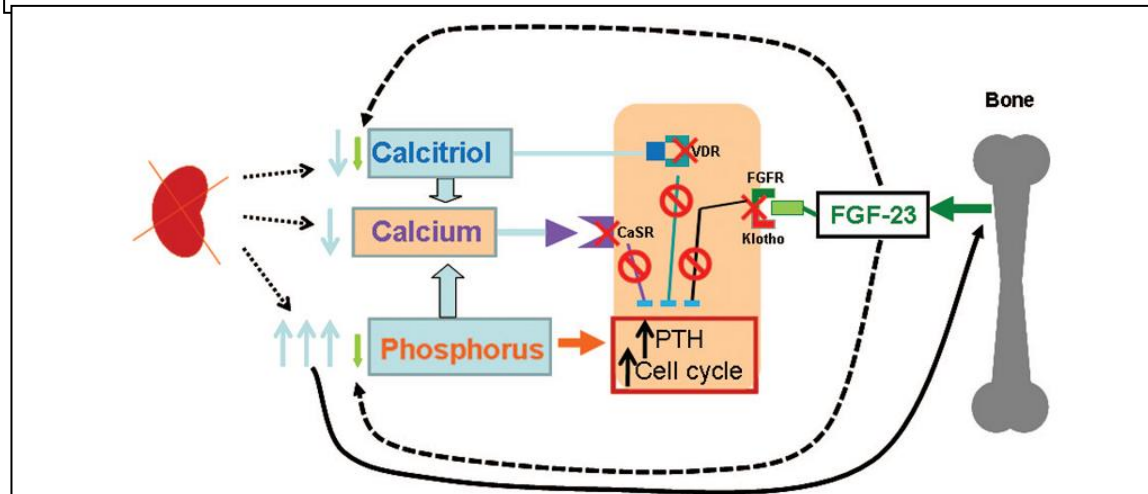


Figura 2. Falla Renal: Representación esquemática de las interacciones de los diferentes factores que regulan a la hormona paratiroidea.

Cunningham J, Locatelli F, Rodríguez M: Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. Clin J Am Nephrol 6: 913-921, 2011

ANEXO II.

TABLA 1. QUELANTES DE FÓSFORO DISPONIBLES ACTUALMENTE.

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

Tabla 1. Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Comité de Metabolismo Mineral y Óseo. Nefrología 2013;33(Suppl.1):1-28

ANEXO III. CUESTIONARIO/ HOJA DE CAPTURA DE VARIABLES.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____
 Edad: _____ Género: _____ Expediente: _____

Antecedentes:

Fecha de diagnóstico IRC: _____
 Etiología de IRC: _____
 Fecha de inicio de sustitución: _____ Inicio HD: _____
 Horas por semana de Tx: _____ acceso vascular: _____
 Comorbilidades: _____

Tratamiento:

	SI	NO	Agente	Dosis
1) Dieta	SI	NO	_____	_____
2) Quelantes de P	SI	NO	_____	_____
3) Análogos de vit D	SI	NO	_____	_____
4) Calcimiméticos	SI	NO	_____	_____
5) Otros			_____	_____
_____			_____	_____
_____			_____	_____
_____			_____	_____
_____			_____	_____

Sintomatología

- 1) Prurito

SI	NO			
Duración	< 10 minutos	>10min-<1hr	más de 1hr	más de 6 hrs
Localización	_____			: _____ sitios
				Generalizado

Intensidad de prurito (EVA) _____

Repercusión en sus actividades diarias	SI	NO
Interrupción del sueño	SI	NO
Existen factores higiénicos (baño diario, cambio de ropa a diario)	SI	NO
Presencia de xerosis	SI	NO

- 2) Dolor óseo

SI	NO
Intensidad de dolor (EVA) _____	
Repercusión en actividades	SI NO

- 3) Fracturas

SI	NO
----	----
- 4) Ruptura tendinosa

SI	NO
----	----
- 5) Calcifilaxis

SI	NO
----	----
- 6) Calcif. extraóseas

SI	NO
----	----

LABORATORIOS

Exámenes del laboratorio					
Parámetro	Valor	Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
Hb		Urea		PTH	
Hto		Creatinina		Calcidiol	
VCM		Albumina		FA	
HCM		Sodio			
		Potasio			
		Ca/Ca correg			
		Fosforo			

Estudios Paraclínicos	
Radiografías	Columna dorso-lumbar
	Pelvis
	Extremidades 1) Tobillos 2) Manos 3) pies
Ecocardiograma	
Gamagrama	
USG carotideo	

XV. REFERENCIAS

1. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *NEJM* 2000;343(25):1863-1875
2. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009;76(Suppl 114):S34-S42.
3. Moe SM. Chapter 8: Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder, *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation*, edited by Himmelfarb J and Sayegh M. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2010:98-114
4. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1999;Suppl 73: S14-S19
5. Moe SM, Chen NX. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(2):213-216
6. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69(11):1945-1953.
7. Kalantar-Zadeh K, Shah A, Duong U, et al. Kidney bone disease and mortality in CKD: revisiting the role of vitamin D, calcimimetics, alkaline phosphatase, and minerals. *Kidney Int* 2010;78(Suppl 117):S10-S21
8. Peacock M. Calcium Metabolism in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:S23-S30
9. Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM. Brenner and Rector's *The Kidney*. 9a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011
10. Monier-Faugere M, Malluche H. Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11 Suppl 3:111-20
11. Cannata Andía JB, Douthat W, Fernández Martín JL, et al. Aluminium toxicity: the role of prevention. *Life Chemistry Report* 1994;11:207-13.
12. Young E, Akiba T, Albert J, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44(5 Suppl 2):34-8.
13. Young E, Goodkin D, Mapes D, et al. The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS): An International hemodialysis study. *Kidney Int* 2000;57:S74-81.
14. Fernández-Martín JL, et al. COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1922-1935
15. Naves-Díaz M, Passl ick-Deetjen J, Guinsburg A, et al. Calcium, phosphorous, PTH and death rates in a large simple of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1938-47
16. Douthat WG, Castellano M, Berenguer L, et al. Elevada prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis en Argentina. *Nefrología* 2013;33(5):657-66
17. Cunningham J, Locatelli F, Rodríguez M: Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Nephrol* 2011;6:913-921
18. Brown AJ, Ritter CS, Finch JL, et al. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: Role of dietary phosphate. *Kidney Int* 1999;55:1284-1292
19. Mendoza FJ, López I, Canalejo R, et al. Direct upregulation of parathyroid calcium-sensing receptor and vitamin D receptor by calcimimetics in uremic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:F605-F613
20. Santamaría I, Cannata JB. Etiopatogenia de hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario: implicaciones de los cambios moleculares en el fracaso terapéutico. *Nefrología* 2002; 23(3):213-218
21. Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. *Kidney Int* 2008;74:276-288

22. Canadillas S, Canalejo A, Santamaria R, et al. Calcium-sensing receptor expression and parathyroid hormone secretion in hyperplastic parathyroid glands from humans. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2190–2197
23. Davies DR, Dent CE and Willcox A. Tertiary hyperparathyroidism. *Brit Med J* 1956;7(2):1133
24. Davies DR, et al. Tertiary Hyperparathyroidism. *Brit Med J* 1968;3:395-399
25. D'Alessandro AM, Melzer JS, Pirsch JD, et al. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: operative indications. *Surgery* 1989;106:1049–1055
26. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):2208-2218
27. 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.
28. U.S. Renal Data System, *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2013.
29. Covic A, Kothawala P, Bernal M, et al. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(5):1506-1523
30. Charra B, Caemard E, Martial R, Chazot CH, Torrat JC, Vanet T, Laurent. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992;41:1286-1292
31. Kimata N, Akiba T, Pisoni RL, et al. Mineral metabolism and haemoglobin concentration among haemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(5):927-935
32. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):519-530.
33. Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM. *Brenner and Rector's The Kidney*. 9a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011
34. Danese MD, Belozeroff V, Smirnakis K, et al. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(5):1423-1429
35. Kainz A, Mayer B, Kramar R, Oberbauer R. Association of ESA hypo-responsiveness and haemoglobin variability with mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3701-6
36. Held PJ, Port FL, Wolfe RA, et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 1996;50:550-557
37. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2008;73(6):771-777.
38. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;70(4):771-780
39. 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.
40. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(4):607-617.
41. *Kidney Disease Improving Global Outcomes. Clinical practice guidelines for the management of CKD-MBD*. *Kidney Int*. 2009;76(S113):S1–S130.
42. London GM, Marty C, Marchais SJ, et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1943-1951.
43. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1827-1835

44. London GM: Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S305-S309
45. Ahmed S, O'Neill KD, Hood AF, et al. Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1267-1276
46. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andía 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 (S.E.N.-MM). *Nefrología* 2011;31(Suppl 1):3-32.
47. Lorenzo V, Rodríguez Portillo M, Pérez García R, et al. De la osteodistrofia renal a las alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociado a la enfermedad renal crónica: evolución de un concepto. *Nefrología*: 2007; 27(5):527-533
48. Gupta A, Kallenbach LR, Zasuwa G, et al. Race is a major determinant of secondary hyperparathyroidism in uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:330-334
49. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure —an evolving disorder. *Kidney Int* 1993;43:436-442
50. Piraino B, Chen T, Cooperstein L, et al. Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. *Clin Nephrol* 1988;30:57-62
51. Jamal SA, Hayden JA, Beyene J. Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:674-81.
52. Brandenburg VM, Floege J. Adynamic bone disease. *Nephrol Dial Transplant Plus*. 2008;1:135-147.
53. Gómez Alonso C, Díaz López JB. Métodos de determinación de la densidad mineral ósea. *Rev Clin Esp* 2009;209:15-22.
54. Ureña P, et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2325-31
55. Yamaguchi T, et al. Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures. *Bone* 1996;19:549-55
56. Couffenye MM, D'Haese PC, Verschoren WJ, et al. Low bone turnover in patients with renal failure. *Kidney Int Suppl*. 1999;73:S70-S76.
57. Goldsmith D, Ritz E, Covic A. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease?. *Kidney Int* 2004;66:1315-1333
58. Adragao T, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1480-8
59. Bellasi A, Raggi P. Techniques and technologies to assess vascular calcification. *Semin Dial* 2007;20(2):129-33
60. Salgueira M, Palma A. Diagnóstico y seguimiento de calcificaciones vasculares en la Insuficiencia Renal Crónica. *Nefrología* 2004;24(3):215-222
61. Salgueira M, Jarava C, Moreno Alba R, et al. Calcificaciones valvulares cardíacas en pacientes en hemodiálisis: análisis de factores predisponentes. *Nefrología* 1998;18(3):221-226
62. Blacher J, Pannier B, Guérin AP, et al. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality en end-stage renal disease. *Hypertension* 1998;32:570-574
63. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15: 1014-1021
64. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:827-832
65. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, et al. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(4):1253-1260
66. Blacher J, Guérin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 2000;99:2434-2439

67. Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al: Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients, *Kidney Int* 2007;71:438-441
68. Malluche HH, Mawad H, Monier-Faugere MC. The importance of bone health in end-stage renal disease: Out of the frying pan, into the fire? *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(Suppl 1):i9-i13.
69. Locatelli F, Cannata-Andía JB, Druke TB. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:723-31.
70. Guías de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, evaluación y tratamiento de los trastornos minerales y óseos en la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) en adultos. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Comité de Metabolismo Mineral y Óseo. *Nefrología* 2013;33(Suppl. 1):1-28
71. Brown AJ, Dusso AS, Slatopolsky E. Vitamin D analogues for secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:10–19
72. Rodríguez M, Caravaca F, Fernández E, et al. Parathyroid function as a determinant of the response to calcitriol treatment in the hemodialysis patient. *Kidney Int* 1999;56:306-317
73. Moorthi RN, Moe SM. CKD-Mineral and bone disorder: Core Curriculum 2011. *Am J Kidney Dis*. 2001;58(6):1022-1036
74. Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, et al. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308: 627–635
75. Colloton M, Shatzen E, Miller G, et al. Cinacalcet HCl attenuates parathyroid hyperplasia in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;67:467–476
76. Block GA, Martin KJ, de Francisco AI, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68:1793-1800.
77. Triponez F, Clark O, Vanrenthegem Y, et al. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *Ann Surg* 2008;248:18.
78. Torregrosa TV, Félez I, Fuster D: Utilidad de las técnicas de imagen en el hiperparatiroidismo secundario. *Nefrología* 2010;30(2):158-67
79. Carvalho PA, Chiu ML, Kronauge JP, et al. Subcellular distribution and analysis of 99mTc-MIBI in isolated perfused rat hearts. *J Nucl Med* 1992;33: 1516-1521
80. Takebayashi S, Hidai H, Chiba T, et al. Hyperfunctional parathyroid glands with 99mTc-MIBI scan: semiquantitative analysis correlated with histologic findings. *J Nucl Med* 1999;40:1792-1797
81. Caixás A, Berna L, Piera J. Utility of 99mTc-sestamibi scintigraphy as a first-line imaging procedure in the preoperative evaluation of hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 1995;43:525-530
82. Martín F, Verdú J, González F, Martínez A. MIBI y funcionalismo de las glándulas paratiroides en el hiperparatiroidismo secundario. *Nefrología* 2004;(4):344-350
83. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism, State of the Art Surgical Management. *Surg Clin North Am* 2009;89(5):1227–1239
84. Kebebew E, Duh QJ, Clark OH. Tertiary Hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 2004;139:974-977
85. Gasparri G, Camandona M, et al. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: Causes of Recurrent Disease After 446 Parathyroidectomies. *Ann Surg* 2001;233: 65-69.