

Rol de la dieta sobre los trastornos del metabolismo óseo y mineral en pacientes con IRC en diálisis

*Douthat Walter *, Cardozo Gabriela *, Dauverné Luciana #, Nores Laura #, Orozco Santiago Y, Garay Gabriela S, Capra Raúl S.*

** Servicio de Nefrología. # Servicio de Nutrición, Y Servicio de Imágenes, S Laboratorio de Química. Hospital Privado-Centro Médico de Córdoba
Carrera de Postgrado en Nefrología
Universidad Católica de Córdoba-Argentina
Fundación Nefrológica de Córdoba*

Diversos procesos fisiológicos como el mantenimiento del balance de electrolitos como el calcio y el fósforo y la activación de la vitamina D por la 1 α -hidroxilasa, se alteran ante la caída de la función renal y están involucrados en las alteraciones óseas y extra-óseas de los pacientes con insuficiencia renal (1, 2).

La osteodistrofia renal y los trastornos relacionados como la patología cardiovascular son algunos de los desordenes que más afectan la calidad de vida y la recuperación de la población en diálisis (1, 2).

Los mecanismos fisiopatogénicos relacionados con el metabolismo fosfo-cálcico y su relación con aspectos nutricionales del paciente con insuficiencia renal están en continua revisión y son motivo de múltiples estudios en esta población.

Rol de la nutrición en la homeostasis del Calcio y Fósforo

La dieta humana, para ser completa y balanceada, debe contener nutrientes con valor energético, plástico y regulador, en cantidades correspondientes a los requerimientos del organismo, que varían según sexo, edad, embarazo, lactancia, el estado de salud o enfermedad. Los nutrientes minerales tienen valor plástico y regulador, pero no aportan energía calórica.

Correspondencia

Walter Guillermo Douthat
Servicio de Nefrología, Hospital Privado -
Centro Médico de Córdoba
Naciones Unidas 346 (5016) Córdoba,
Argentina
Tel: (054 - 351) 4688230
E-mail: wdouthat@hsopitalprivadosa.com.ar

Requerimientos de Calcio

El principal criterio actualmente utilizado para establecer las necesidades de calcio se basa en la conservación de un adecuado pico de masa ósea (PMO), es decir, en lograr la máxima adquisición del mineral al finalizar el crecimiento, lo que no sólo garantiza la salud del hueso, sino que también constituye la mejor estrategia para prevenir la osteoporosis. En la Insuficiencia Renal Crónica (IRC) se aconseja la administración de una dieta equilibrada adaptada a la edad y sexo que cubra los requerimientos de calcio en cantidad adecuada a las recomendaciones. Los pacientes afectados con IRC no dializados requieren entre 600 y 1400 mg/día de calcio (Tabla I), que será aportado con la dieta y suplementos orales, mientras que los que se encuentran en diálisis crónica suelen requerir de 1200 a 1600 mg de calcio diarios para lograr un balance positivo o neutro (3). Las recomendaciones actuales son de proporcionar una ingesta diaria de calcio total (dieta y complementos) que no supere los 2000 mg/día de calcio para evitar una sobrecarga que condicione la aparición de calcificaciones cardio-vasculares (4).

Requerimiento de Fósforo

Los requerimientos diarios de fósforo, al igual que los del calcio, dependen de la cantidad necesaria para mantener su balance. En condiciones como embarazo, crecimiento y lactancia aumentan dichos requerimientos y en personas adultas y ancianos disminuyen notablemente debido a la reabsorción ósea.

La dieta habitual contiene entre 800 y 2000 mg/día de fósforo, la que está estrechamente relacionada con el contenido proteico de la misma (Tabla II). Para pacientes con IRC grados II a IV que aún no están en diálisis, la dieta pobre en proteínas de 0,5 a 0,6 g/Kg/día

viene a aportar 5 a 10 mg/Kg/día de fósforo (400 - 700 mg). En pacientes con IRC en hemodiálisis, la ingesta máxima de fósforo recomendada es de 15 mg/Kg/día (1000 mg).

En un reporte sobre la ingesta diaria promedio de pacientes de nuestro centro de diálisis mostramos una ingesta de fósforo de 1179 ± 168 mg/día, de calcio de 718 ± 220 y de proteínas de $91,3 \pm 15,3$ g/día, sin embargo, muchos de estos pacientes tenían una ingesta de fósforo que superaban los 2000 mg (5).

A pesar del esfuerzo de los pacientes, nutricionistas y nefrólogos para obtener niveles de fosfatemia adecuados, entre el 40% y el 60% de los pacientes en diálisis presentan niveles de fósforo sérico superior a 5,5 mg/dl, por lo que uno de los objetivos fundamentales en estos pacientes es limitar la ingesta y absorción del fósforo intestinal (6).

Niveles y aportes de Vitamina D

La concentración sérica de vitamina D depende tanto de la más reciente ingestión de vitamina D como de la última exposición a la luz solar. Como su concentración sérica es muy variable en un amplio rango de valores (0 a 120 ng/ml), por lo tanto tiene escaso valor para determinar el estado corporal de la vitamina D en el paciente. La concentración normal de 25 [OH] D3 circulante está entre 20 y 150 nmol/L (8-60 ng/ml) (4). Los valores séricos por debajo de 30 ng/ml se consideran deficientes, mientras que menores de 10 ng/ml son indicadores de insuficiencia severa (4). Ravani y col. mostraron que existe una estrecha relación entre los niveles séricos de 25 [OH] D3 en pacientes con insuficiencia renal crónica y mortalidad ya que pacientes con niveles inferiores a 15 ng/ml tuvieron una mortalidad superior a aquellos con valores por encima de 15 ng/ml. El nivel de 25 [OH] D3 fue un factor de riesgo independiente de mortalidad (7).

Una ingesta adecuada de vitamina D es de 5 µg (200 UI) para adultos quienes tengan buena la exposición solar, aunque pueden requerirse 400 a 800 UI/día para prevenir su deficiencia.

Estado nutricional de la población en hemodiálisis

Existe una clara asociación entre malnutrición de los pacientes en hemodiálisis y mortalidad. La malnutrición calórico-proteica presenta una prevalencia variable pero por lo general muy elevada en esta población según el estudio considerado y la metodología utilizada para medirla (23 al 73%) (8). La malnutrición, inflamación y

la patología cardiovascular son factores de riesgo independiente de muerte. Diversos factores se han asociado significativamente con malnutrición en pacientes en diálisis como la edad, inflamación, PCR, albúmina sérica, IGF-1 (factor de crecimiento insulina like), sexo femenino y presencia de patología cardiovascular (9).

Recientemente medimos el estado nutricional de 51 pacientes en hemodiálisis mediante una combinación de resultados bioquímicos, medidas antropométricas y consumo de alimentos. La población estudiada presentaba una edad media de $58,2 \pm 16,3$ años y un tiempo medio de permanencia en hemodiálisis de $42,3 \pm 52,3$ meses. El 27,4% era diabético y el 43,1% del sexo femenino. El 34,7% tenía algún grado de desnutrición (12,2% leve, 18,4% moderada y 4,1% graves), el 24,5% presentaba un estado nutricional normal, mientras que el 40,8% de los pacientes presentaban sobrepeso (24,5%) u obesidad (16,3%) (Figura 1). Los pacientes con desnutrición presentaban menores niveles de albúmina y creatinina sérica, BMI y peso seco. No se encontraron diferencias marcadas en la ingesta de alimentos ni en los marcadores del metabolismo mineral.

Distintas formas clínico-patológicas de osteodistrofia renal

Prácticamente la totalidad de los pacientes con IRC desde los estadios tempranos antes de llegar a diálisis, presentan alteraciones del metabolismo óseo y mineral y representan una importante causa de morbilidad.

El consenso sobre enfermedad renales (KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes), define como enfermedad del metabolismo mineral en enfermedad renal crónica (CKD-MBD) a los "desordenes del metabolismo óseo y mineral debido a enfermedad renal crónica manifestado por una combinación de anormalidades del calcio, fósforo, PTH o vitamina D, trastornos del turnover óseo, mineralización, volumen, crecimiento lineal y resistencia y calcificación vascular y de otros tejidos blandos" (10).

A su vez, la patología ósea se puede clasificar de acuerdo al estado del remodelado óseo en formas de alto o bajo remodelado óseo. En las primeras existe un incremento de la actividad de los osteoclastos y los osteoblastos y por lo tanto un incremento de la velocidad y de la cantidad de hueso reabsorbido y formado respectivamente y es responsabilidad del hiperparatiroidismo secundario (1,2). Contrariamente en las de bajo remodelado se produce una disminución o

desaparición de la actividad celular ósea (1,2).

Según datos de nuestros pacientes sometidos a biopsias óseas, para un diagnóstico histopatológico preciso, las formas histológicas más frecuentes fueron las de alto remodelado con un 52% de los casos, mientras que las de tipo adinámica representaron el 9,6% (Figura 2) (11). Mientras que en Iberoamérica, la más frecuente fue la osteítis fibrosa por hiperparatiroidismo (España 66% y Portugal 71%) seguido por la enfermedad ósea adinámica. En los países de Sudamérica predominaron las de tipo mixto y de bajo recambio con un 37% y 51% respectivamente (12).

Tanto en las formas de alto como de bajo remodelado existe un riesgo incrementado de calcificaciones extra-óseas en las primeras por una excesiva salida de calcio y fósforo del hueso y en las últimas por estar frenado el ingreso de los minerales al tejido óseo.

Factores responsables del hiperparatiroidismo secundario en la IRC

El hiperparatiroidismo secundario se origina por una combinación de factores como consecuencia de la disminución de la función renal. Los más importantes son: la hiperfosfatemia, el déficit absoluto o relativo de 1,25 dihidrocalciferol (calcitriol) y la hipocalcemia (1,2, 13).

Hiperfosfatemia: Al disminuir la función renal se produce una acumulación corporal del fósforo en forma directamente proporcional a la cantidad ingerida con los alimentos. La hiperfosfatemia, inhibe la actividad de la 1 α -hidroxilasa renal, disminuyendo la producción de calcitriol y de esta manera, en forma indirecta contribuyendo a la hipocalcemia por menor absorción intestinal de calcio (13). A su vez, el fósforo tiene un efecto directo sobre las células paratiroides probablemente a través de la acción de la fosfatona FGF23 (14). La hiperfosfatemia en la IRC se asocia con la aparición de calcificaciones extraóseas, especialmente cardiovasculares incrementando la morbi-mortalidad de la población en diálisis (15) (Tabla III).

Déficit de Calcitriol: Tanto la hiperfosfatemia, como la fosfatona FGF23 actúan inhibiendo la 1 α -hidroxilasa renal. Esto también está potenciado por una disminución de la masa renal funcional. La resultante son niveles bajos de calcitriol, y disminución de la absorción intestinal de calcio que condiciona la aparición de hipocalcemia con un incremento de la producción de PTH (16). A su vez, la falta de calcitriol disminuye la inhibición de este sobre las células

paratiroides.

Hipocalcemia: es producida por una disminución de la absorción intestinal de calcio por el déficit de calcitriol, por los trastornos en la pared intestinal secundarios a la uremia y una menor ingesta por anorexia u otros trastornos digestivos. El menor nivel de calcio iónico sérico es un potente estímulo para la producción y secreción de PTH (17). En la compleja relación existente entre los niveles de calcio y PTH intervienen además el calcitriol y el fósforo.

Rol de la dieta en la hiperfosfatemia

La ingesta de fosfato genera hiperfosfatemia y juega un rol fundamental en la aparición del hiperparatiroidismo secundario desde los estadios precoces de la IRC, mientras que la restricción de la ingesta de fosfato disminuye la producción de PTH y previene la aparición del hiperparatiroidismo secundario (18) (Tabla III).

Sin embargo, la restricción de la ingesta de fosfato con los alimentos tiene una eficacia limitada para controlar la hiperfosfatemia ya que una disminución en el contenido dietario de fosfato puede comprometer el estado nutricional, particularmente en lo referente a la ingesta proteica.

Si bien, la diálisis elimina una cantidad sustancial del fosfato ingerido, la misma es limitada debido a que la mayor parte del fosfato inorgánico es intracelular. Una sesión de diálisis inadecuada en cuanto a la duración de la sesión, tipo de membrana y calidad del acceso vascular, entre otros factores, puede limitar aún más la eliminación del fosfato.

Una de las consecuencias más temidas de la hiperfosfatemia son las calcificaciones cardiovasculares manifestadas como depósitos de calcio en arterias de gran y mediano calibre y estructuras cardíacas. Cuando la misma se presenta en pequeños vasos periféricos, se conoce como arteriopatía urémica calcificante o calcifilaxis (19).

Existe una estrecha relación entre las calcificaciones coronarias con factores como la "dosis" provista de diálisis, la hiperfosfatemia, el producto fosfo-cálcico y la terapia con vitamina D. La afectación coronaria es precoz en la IRC y comienza en los estadios tempranos de la IRC de tal manera que al momento de comenzar la diálisis una sustancial mayoría de los pacientes, sino todos, ya tienen sus coronarias enfermas (20). Los pacientes con IRC y enfermedad coronaria tienen un

pobre pronóstico lo cual incrementa en forma significativa la mortalidad (21). La hiperfosfatemia y el producto fosfo-cálcico representan un factor de riesgo independiente de muerte para pacientes en hemodiálisis (22, 23).

Manejo médico del hiperparatiroidismo

El tratamiento de los trastornos del metabolismo mineral debe combinar la disminución de los niveles de fosfato, el incremento de la calcemia, la corrección de la deficiencia de vitamina D y la normalización del remodelado óseo. Todo ello debe comenzar precozmente porque una vez instaladas las alteraciones del metabolismo óseo y mineral serán difíciles de revertir.

El control de la hiperfosfatemia requiere disminuir el ingreso de fosfato (dieta, captosres orales de fosfato) e incrementar las pérdidas (diálisis), entre las medidas más importantes. Para disminuir la ingesta de fosfato es necesario conocer el contenido de los mismos en los alimentos y educar al paciente para lograr una dieta equilibrada que evite la desnutrición proteica. Los captosres o quelantes orales del fosfato disminuyen la absorción intestinal del fosfato ingerido. Entre los más utilizados en nuestro medio se encuentran los compuestos en base al calcio, como el carbonato o el acetato de calcio. Ambos quelantes han demostrado ser eficaces cuando se los utiliza en altas dosis y tiene un costo relativamente bajo de tratamiento (5). Ambos medicamentos son más efectivos cuando se administran durante las principales comidas y contribuyen a disminuir el balance de fósforo positivo. Su principal limitación es el riesgo de producir hipercalcemia y su escasa tolerancia digestiva. Debido a que las sales de aluminio usadas en altas dosis y por tiempo prolongado producen una acumulación en tejido óseo, nervioso, hematopoyético y paratiroideo, estas se utilizan solo en casos excepcionales a bajas dosis y por un corto período de tiempo (24-27)

El Sevelamer, un quelante del fosfato libre de calcio y aluminio, presenta similar potencia como quelante que los compuestos cálcicos con la ventaja de disminuir el ingreso de calcio al organismo y sus consecuencias, como las calcificaciones cardiovasculares (28, 29). Estudios experimentales en animales han mostrado que el descenso de los niveles de fosfato, producto fosfo-cálcico y PTH con el uso de sevelamer previene las calcificaciones de la aorta y de tejidos blandos como riñones y estómago (30).

Diversos esteroides de la vitamina D han demostrado ser efectivos para controlar el hiperparatiroidismo

secundario. Algunos de ellos son drogas pre-activadas (calcitriol, paricalcitol) mientras que otras necesitan completar el proceso de activación en el organismo (calcidiol, doxercalciferol).

La administración de calcitriol tanto por vía oral como e.v. es eficaz para controlar el hiperparatiroidismo, sin embargo, es común la aparición de hipercalcemia, hiperfosfatemia con calcificaciones metastásicas que limitan su utilidad y obligan a discontinuar el tratamiento. Recientemente, se han desarrollado medicamentos derivados de la vitamina D con diferencias en la estructura química lo que le permite actuar como inhibidores selectivos del receptor de la vitamina D. El Paricalcitol (19nor-1 α ,25(OH) D₂, Zemplar®), es capaz de suprimir la secreción de PTH con mínimo efecto sobre el transporte intestinal del calcio y fósforo (31, 32).

Los calcimiméticos son medicamentos que se han desarrollado con el objetivo de imitar el efecto del calcio sobre el sensor receptor del calcio. Estudios experimentales y clínicos en animales y humanos han demostrado su capacidad para suprimir la secreción de PTH sin modificar la calcemia (33).

Manejo invasivo del hiperparatiroidismo

Cuando el hiperparatiroidismo se convierte en refractario al tratamiento médico, es necesario recurrir al manejo mediante métodos invasivos. Tanto la paratiroidectomía quirúrgica como la punción alcoholización de paratiroides tienen sus indicaciones específicas y los resultados estarán condicionados por la técnica utilizada, el tipo de tejido glandular intervenido y las condiciones clínicas del paciente.

La técnica más utilizada en la cirugía de paratiroides es la paratiroidectomía subtotal con extracción de 3 glándulas y $\frac{1}{2}$ o $\frac{3}{4}$ de la visualmente más sana, dejándose de lado otras técnicas como la de tipo total por la posibilidad de producir hipoparatiroidismo o subtotal con autoimplante en antebrazo por las elevadas recidivas. Independiente de la técnica utilizada la persistencia o recurrencia del hiperparatiroidismo van del 4 al 30% (34). Luego de la cirugía, es imprescindible realizar un estrecho control de las calcemias por la posibilidad de aparición de un síndrome de hueso hambriento (35).

La punción alcoholización de paratiroides (PEIT, Parathyroid Ethanol Injection Treatment) es una alternativa en los casos donde el hiperparatiroidismo secundario ha avanzado a pesar del tratamiento médico

y existe riesgo de consecuencias mayores (36). La técnica consiste en inyectar etanol al 95% en los nódulos paratiroides, bajo control ecográfico, mediante la utilización de una aguja multiperforada en su lateral (37). Este procedimiento se puede realizar bajo anestesia local y en forma ambulatoria y representa una técnica de bajo costo. El PEIT, es un procedimiento seguro con un bajo índice de complicaciones, habitualmente relacionado con dolor local, hematoma o en raros casos con disfonía producida por irritación transitoria del nervio recurrente laríngeo (37). Los mejores resultados con PEIT se obtuvieron en paciente con niveles elevados de PTHi, preferentemente por encima de 500 pg/ml y nódulos paratiroides visibles ecográficamente (38). Más recientemente hemos mostrado que PEIT también es útil para el manejo del hiperparatiroidismo persistente pos-trasplante renal (Figura 3) (39, 40). En la mayoría de estos pacientes nuestra experiencia ha sido satisfactoria logrando revertir la enfermedad paratiroidea a niveles que permita continuar con el manejo médico (39, 40).

Resumen

Las alteraciones del metabolismo óseo y mineral condicionan la calidad de vida y la sobrevida de los pacientes con insuficiencia renal crónica. Los trastornos inflamatorios y nutricionales son importantes responsables de estos. El tratamiento de estas patologías debe comenzar precozmente en la IRC ya que cuando los trastornos han instalado, son muy difíciles de revertir. Con la restricción dietética de fósforo, la mayor eficiencia de la diálisis y la utilización de captadores intestinales de fosfato no siempre es posible evitar el hiperparatiroidismo secundario, haciéndose necesario utilizar derivados de la vitamina D. Cuando a pesar de estas medidas el hiperparatiroidismo continúa se debe recurrir a los métodos invasivos como la punción alcoholización de paratiroides o la paratiroidectomía. Una correcta elección de la técnica en base a la experiencia actual permitirá controlar estas patologías.

Bibliografía

1. Cannata J, Douthat W. Avances en la etiopatogenia, el diagnóstico y el tratamiento de la osteodistrofia renal. En: *Temas Actuales en Urología y Nefrología*. Editado por Pedro Barceló Reverte. Editorial Fundación Promoción Médica, Barcelona. 1994; 141-166.
2. Douthat W, Acuña G, Menéndez Rodríguez P, Cannata J. Hechos y controversias en el diagnóstico de certeza de la Osteodistrofia Renal. Papel de la biopsia ósea. *Rev Port Nefrol Hipert*. 1993; 7; 9-19.
3. Breslau N. Calcium, magnesium, and phosphorus: Intestinal absorption. In: *Primer on Metabolic Bone Disease*. 3^o Ed. Lippincott-Raven. 1996; Cap 7: 41-49.
4. National Kidney Foundation: *K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease*. *Am J Kidney Dis*. 2003;42 (Suppl 3): S1-S201.
5. Douthat W, Giraudo L, Martínez Colombes C, Aguirre E, Capra R, de Arteaga J, Massari P. Eficacia y tolerancia del acetato vs carbonato de calcio como quelantes del fósforo en pacientes en diálisis. *Nefrología Latinoamericana* 1997; 4: 274-279.
6. Block G, Hulbert-Shearon T, Levin N, Port F: Association of serum phosphorous and calcium x phosphorous product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17.
7. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, et al. Vitamin D levels and patients outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008; 75: 88-95.
8. Marckmann P. Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Clin Nephrol*. 1988; 29: 75-78.
9. Qureshi A, Alvestrand A, Divino-Filho J, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: S28-S36.
10. 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: 1945-1953.
11. Douthat W, Garay G, de Arteaga J, Fernández Martín JL, Cannata JB, Massari P. Espectro bioquímico e histológico de la osteodistrofia renal en Argentina. *Nefrología (España)*. 2003; 23 (supl 2): 47-51.
12. Jorgetti V, Díaz López B, Caorsi H, Ferreira A, Palma A, Menéndez P, Douthat W, Olaizola I, Ribeiro S, Jarava C, Moreira E, Cannata JB. Different patterns of renal osteodystrophy in Iberoamerica. *Am J Med Sci*. 2000; 320: 76-80.
13. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Role of phosphorous in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37 (Suppl

- 2): 54-57.
14. Nishida Y, Taketani Y, Yamanaka-Okumura H, et al. Acute effect of oral phosphate loading on serum fibroblast growth factor 23 levels in healthy men. *Kidney Int.* 2006; 70: 2141-2147.
15. London G, Panner B, Marchais S, Guerin A. Calcification of the aortic valve in dialyzed patients. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11: 778-783.
16. Brown A. Regulation of vitamin D action. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14: 11-16.
17. Goodman W, Belin T, Gales B, Juppner H, Segre G, Salusky I. Calcium-regulated parathyroid hormone release in patients with mild or advanced secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 1995; 48: 1553-53.
18. Lopez-Hilker D, Dusso A, Rapp N, et al. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol.* 1990; 259: 432-437.
19. Ounibi W, Nolan D, Ayus J. Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease: A century-old phenomenon. *Kidney Int.* 2002; 62 (Suppl 82): S73-S80.
20. Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 1997; 12: 718-723.
21. Wright R, Reeder G, Herzog C, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: A high risk combination. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 563-570.
22. Block G, Port F: Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis.* 2000;35: 1226-1237.
23. Young E, Albert J, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The dialysis outcomes and practice patterns study. *Kidney Int.* 2005; 67: 1179-1187.
24. Douthat W, Acuña G, Fernández Martín JL, Serrano M, González Carcedo A, Canteros A, Menéndez Fraga P, Cannata J. Exposición al aluminio y calidad del baño de diálisis: repercusión sobre los niveles de aluminio sérico. *Nefrología.* 1994; 14: 6: 695-700.
25. Cannata J, Douthat W, Acuña G, Fernández Martín JL. Aluminum toxicity: the role of prevention. *Life Chemistry Reports.* 1994; 11: 207-213.
26. Douthat W, de Arteaga J, Garay G, Canteros A, Cannata J, Massari P. Niveles de aluminio en el agua de centros de diálisis de la provincia de Córdoba, Argentina. *Nefrología Latinoamericana.* 1998; 5: 11-16.
27. Douthat W, Acuña Aguerre G, Fernández Martín JL, Mouzo R, Cannata Andía JB. Treatment of aluminium intoxication: a new scheme for desferrioxamine administration. *Revista: Nephrol Dial Transplant Vol 9,* 1994: 1132-1135.
28. Slatopolsky E, Burke S, Dillon M and The RenaGel Study Group. RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminum- free phosphate binder, lowers serum phosphorous and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1999; 55; 299-307.
29. Chertow G, Burke S, Raggi P, et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62: 245-252.
30. Kutsumata K, Kusano K, Hirata M, et al. Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in chronic renal failure rats. *Kidney Int.* 2003; 64: 441-450.
31. Slatopolsky E, Finch J, Ritter C, Takahashi F. Effects of 19-nor-1,25(OH)D₂, a new analogue of calcitriol, on secondary hyperparathyroidism in uremic rats. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (S2); 40-47.
32. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus M, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med.* 2003; 349: 446-456.
33. Wada M, Nagano N, Furuya Y, Chin J, Nemath E, Fox J. Calcimimetic NPS R-568 prevents parathyroid hyperplasia in rats with severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000; 57; 50-58.
34. De Francisco A, Fernández Fresnedo G, Rodrigo E, Piñera C, Amado J, Arias M. Parathyroidectomy in dialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 61 (Suppl 80); 161-66.
35. London G, Marchais S, Guerin A, et al. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 1827-1835.

36. Fukagawa M, Kitaoka M, Tominaga Y, et al: Guidelines for percutaneous ethanol injection therapy of the parathyroid glands in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 3): 2-8.

37. Alcoholización percutánea de glándulas paratiroides. Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario: valoración de la eficacia según los niveles de la hormona paratiroidea. Maino P, Orozco S, Douthat W, Cardozo G. *Revista Argentina de Radiología* 2007; 71: (2), 169-176.

38. Douthat W, Orozco S, de Arteaga J, Massari P: Treatment of refractory secondary hyperparathyroidism

with ethanol injection: The importance of glandular volume. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 85): S101-S104.

39. Percutaneous ethanol injection therapy in post-transplant patients with secondary hyperparathyroidism Douthat WG, Orozco S, Maino P, Cardozo G, de Arteaga J, de la Fuente J, Chiurciu C, Massari PU. *Transplant Int.* 200; 20 (12), 1031.

40. Percutaneous ethanol injection therapy in post-transplant patients with secondary hyperparathyroidism Douthat WG, et al. *Nature Clinical Practice.* 2008; 4 (2), 67.

Agradecimientos generales

- Dr. Luis Juncos
- Dr. Claudio Abiega
- Dr. Mario Vilaró
- Dr. Raúl Colla
- Dra. Ana María López
- Dr. José Torres

- Dr. Adrián M. Kahn
- Dr. Jorge de la Fuente
- Dra. Norma Rossi
- Dr. Roberto Kerkebe
- Dra. Virginia Burguesser