

Osteodistrofia y anemia

I. Martínez-Fernández

Servicio de Nefrología. Hospital de Galdácano. Vizcaya.

INTRODUCCIÓN

La osteodistrofia y la anemia son dos patologías que todos los nefrólogos conocemos muy bien. Sin embargo, dentro del concepto de globalización al que estamos asistiendo, observamos que la medicina no es una excepción, y tanto la osteodistrofia como la anemia tienen una proyección y un calado mucho más importante, que supera a la sangre y al hueso, además de revelarse como unos factores riesgo independientes e importantes para una patología tan decisiva como la cardiovascular.

Efectivamente, nuestros pacientes se mueren, fundamentalmente, debido a alguna enfermedad cardiovascular (ECV). Tanto en el informe de la EDTA como en el Informe Americano US Renal Data System de 1997, se puede observar que la causa de muerte por enfermedad cardiovascular ocupa el primer lugar, con un 53% de la mortalidad de pacientes en diálisis [1].

En España, en el Registro de Diálisis y Transplante de la Sociedad Española de Nefrología, se encuentran datos muy similares, con un 45% de muertes de causa cardiovascular.

Dentro de la ECV, en los pacientes de diálisis, se encuentran diferentes patologías. En estudios realizados en una cohorte de 433 pacientes en diálisis, tanto clínicamente como mediante ecocardiografía, se objetivó que el 31% presentaban datos de IC; el 19% clínica de angina; el 14% enfermedad coronaria; el 32% dilatación de ventrículo izquierdo; el 74% hipertrofia del VI; el 15% disfunción sistólica, y sólo el 15% tenían un corazón normal [2].

En cuanto a los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) antes de diálisis, el estudio multicéntrico canadiense nos da una idea de cuál es su prevalencia. Sobre una cohorte de 313 pacientes, con IRC y diferentes grados de función renal, que se dividieron en cuatro grupos de acuerdo a la tasa de filtración glomerular (GFR): >50 mL/min; 49-35 mL/min; 34-25 mL/min; 24-10 mL/min, se observó la prevalencia de ECV. El 46% tenían historia o síntomas de ECV; el 17% síntomas de angina de pecho; el 13% había sufrido un infarto agudo de miocardio, el 8% tenía historia de evento diagnosticado como insuficiencia cardíaca congestiva, y el 12% de enfermedad vascular periférica [3]. Datos muy similares encuentra Barret al estudiar pacientes que comenzaron diálisis en Canadá [4]. Evidentemente, para saber si esta prevalencia es mayor en nuestros pacientes, es preciso compararla con la de la población general.

En una revisión publicada en 1998 por Foley et al [5], se describe la prevalencia de ECV en pacientes en diálisis frente a la población general. Los urémicos presentaron una prevalencia de enfermedad coronaria del 40% frente al 5-12% en la población general; en cuanto a la hipertrofia del ventrículo izquierdo, las diferencias fueron de 75% frente al 20%, y valorando los episodios de insuficiencia cardíaca se encontró una diferencia de 40% frente al 5% para urémicos y no urémicos.

En otro estudio del mismo autor [6], publicado en el mismo año, se encuentra que el riesgo de muerte de causa cardiovascular en pacientes en diálisis es entre 10-20 veces superior a la población general, pero si el paciente es menor de 45 años, el riesgo aumenta hasta 100 veces más.

Cuando se investigó entre los pacientes en prediálisis también se encontraron diferencias importantes; así, Wannamethee et al [7], estudiando una población de individuos con una mínima elevación de creatinina sérica, encontraron un aumento del riesgo relativo de 1,8 para la muerte de causa cardiovascular y 1,5 para la enfermedad coronaria, siendo de 3 para el accidente cerebrovascular.

Culleton estudió un grupo de 6.233 pacientes, que participaron en el Framingham Heart Study. Durante 15 años observó que para discretos aumentos de la creatinina (8%), había una prevalencia de ECV del 20% frente a un 10% para la población general, y este riesgo iba aumentando en proporción al descenso de la función renal [8]. Ante esta diferencia en el riesgo de padecer y fallecer por causa cardiovascular, es evidente que la pregunta lógica es: ¿Qué tiene la insuficiencia renal crónica que conlleva a este aumento de la morbimortalidad cardiovascular? Hasta ahora hemos visto que la ECV se desarrolla durante la prediálisis, por ello, es entonces cuando deben ponerse en marcha los mecanismos de intervención para evitar esta patología. Por otro lado, esto nos lleva a pensar que la uremia en sí puede ser un estado aterogénico, veamos a través de qué mecanismos.

Estudiando los factores de riesgo cardiovascular, encontramos:

- *Factores clásicos*: HTA, tabaquismo, diabetes, dislipemia, historia familiar, sexo varón, edad, sedentarismo.
- *Factores emergentes*, que se han ido conociendo en los últimos años, por lo que se ha dado en llamar de esta ma-

nera, emergentes: hiperhomocisteinemia, elevación de la lipoproteína a (Lpa), hiperfibrinogenemia, aumento de productos finales de glicosidación/lipooxidación, estrés oxidativo, inflamación, apnea del sueño.

– *Factores propios de la uremia*, los de mayor interés para nosotros, ya que son exclusivos de la uremia, y por ello, presuntamente implicados en la mayor prevalencia de patología cardiovascular en nuestros enfermos: sobrecarga de volumen, anemia, FAVI, hipervolemia, hiperparatiroidismo, producto CAxP elevado, inhibidores endógenos de la síntesis de óxido nítrico.

De estos factores propios de la uremia, la anemia y el hiperparatiroidismo secundario son entidades con un importante peso específico en el desarrollo de la ECV. A continuación veremos, someramente, su mecanismo de acción en este ámbito.

ANEMIA Y ENFERMEDAD

Con la aparición de la anemia se van a desarrollar una serie de fenómenos que van a conducir a la ECV, fundamentalmente a la HVI. Lo primero es una disminución de la viscosidad de la sangre, lo que ocasiona un aumento del retorno venoso, que da lugar a un aumento de la precarga, con aumento del llenado de VI y aumento del volumen de eyección [9]. Por otro lado, una disminución de la liberación de oxígeno, mediante la generación de metabolitos ‘hipoxia dependientes’, lo que a su vez produce una mayor disponibilidad de NO y vasodilatación, con disminución de las resistencias periféricas y aumento del volumen de eyección, y si la anemia se cronifica, angiogénesis [10]. Por último, la disminución de la liberación de oxígeno estimula al sistema nervioso simpático, con un incremento de la contractibilidad miocárdica y del tono venoso, lo que condiciona un aumento del gasto cardíaco.

Todos estos mecanismos conllevan a un aumento del volumen/diámetro diastólico del ventrículo (HVI), a un incremento de la tensión en su pared y a una adaptativa hipertrofia/remodelado de VI; exactamente lo mismo sucede en las arterias, lo que condiciona una hipertrofia/remodelado de las arterias. En condiciones normales, estos cambios fisiológicos son fácilmente reversibles, pero en la uremia, estas adaptaciones, que podrían ser ‘adecuadas’ ante una situación de anemia, se convierten en malas adaptaciones, lo que da lugar a HVI y arteriosclerosis.

PREVALENCIA DE LA ANEMIA

En un amplio estudio sobre 604 pacientes, valorados por primera vez en una consulta externa de nefrología, en el New England Medical Center de Boston, encontraron que la prevalencia de hematocrito de un 36% se desarrollaba para valores de GFR en torno a 30 mL/min; sin embargo, incluso para valores de creatinina inferiores a 2 mg/dL encontraron que el 45% de los pacientes tenían hematocrito inferior al 36% y un 8% inferior al 30% [11].

Las causas de anemia en prediálisis son variadas: déficit de hierro, por extracciones repetidas para pruebas analíticas; sangrado gastrointestinal; déficit de folato; hiperparatiroidismo

mo agudo; intoxicación aluminica; situación inflamatoria aguda o crónica; disminución de la vida media de los hematíes; hipotiroidismo, y déficit de eritropoyetina, probablemente la más importante de todas ellas.

En cuanto a la evaluación de la anemia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define ‘anemia’ como un valor de hemoglobina sérica inferior a 12 g en las mujeres premenopáusicas e inferior a 13 g en las posmenopáusicas y en los varones.

En la insuficiencia renal crónica la anemia es generalmente normocítica y normocroma. Una microcitosis haría pensar en un déficit de hierro o un exceso de aluminio; y una macrocitosis se asociaría con déficit de folato o vitamina B₁₂, así como con un exceso de hierro la reticulocitosis sugiere hemólisis.

El hierro sérico refleja la cantidad de hierro disponible para ser utilizado para la síntesis de hemoglobina, un déficit está presente entre el 25 y el 37% de los pacientes [12].

En principio no parece indicado medir la eritropoyetina.

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA

Según las guías de buena práctica médica europea y americanas, el objetivo del hematocrito estaría entre el 33 y el 36%. Hay mucha discusión acerca de si un valor superior a 36%, incluso el conseguir un valor normal, sería lo más correcto.

Hay pocos datos al respecto, pero la HCFA (Health Care Financing Administration) ha establecido una política por la cual no se reembolsará el valor de la eritropoyetina a los centros, en aquellos pacientes cuyo hematocrito sea >36%.

Una visión parecida se tiene con los valores de la hemoglobina; no se define con claridad cuál debe ser el límite superior. El valor de ferritina debe ser >100 ng/mL, y la saturación de transferrina, >20%. Los dos últimos factores asegurarían una buena disponibilidad de hierro a la hora de utilizar la eritropoyetina. La dosis de hierro recomendada por la DOQI americana es de 200 mg/día, hasta alcanzar y mantener una ferritina >100 ng/mL. Hay que remarcar que para valores de ferritina tan elevados como 1,047 ± 445 no se objetivó una sobrecarga de hierro. Mientras que la sobrecarga de hierro produce hemocromatosis en pacientes sin IRC, lo que conlleva una afectación visceral importante, en pacientes en diálisis el hierro se acumula en el sistema retículo endotelial, con muy poco daño parenquimatoso.

En cuanto a la dosis de eritropoyetina, es muy variable; oscila entre 80-120 UI/kg/semana, y puede comenzar con dosis de 80 UI/kg, revisando a las 2-4 semanas; si el incremento del hematocrito <2%, se aumentará la dosis de eritropoyetina un 50%; si por el contrario, el hematocrito o la hemoglobina excede los valores considerados límites, se descenderá la dosis un 25%.

Es tan importante el beneficio del tratamiento de la anemia, que en una cohorte de 432 pacientes en diálisis, seguidos durante 41 meses, Foley et al hallaron que por cada gramo de descenso de la hemoglobina se incrementa un 49% la probabilidad de DVI, un 24% de IC, un 55% de empeoramiento de la FE y un 14% de muerte [13]. Sin embargo, hace algún tiempo se consideró que el tratamiento con eritropoyetina tenía riesgos.

Hipertensión arterial. La anemia, como se ha explicado previamente, produce vasodilatación. Un aumento del hema-

trocrito haría desaparecer ese fenómeno, lo que daría lugar a la hipertensión arterial, que serían, en realidad, las cifras de tensión arterial que corresponderían al paciente.

En un metanálisis de 47 publicaciones, con 3.428 pacientes, se vio que un 23% desarrollaba hipertensión arterial al aumentar su hematocrito y hemoglobina durante el tratamiento con eritropoyetina [14].

Los mecanismos implicados son diversos y no están totalmente aclarados, pero el aumento de las cifras de tensión arterial no se asociaba con las dosis de eritropoyetina, ni con el hecho de alcanzar un hematocrito normal [15]. El problema se resuelve con un tratamiento más enérgico de la hipertensión arterial. Sólo se suspendería la eritropoyetina si la hipertensión arterial no pudiera controlarse.

Convulsiones. En 10 estudios en los cuales se analizó la incidencia de convulsiones, surgieron unos valores entre 0 y 13%, con una media del 3% [16].

Ninguno de los estudios describen la prevalencia previa al uso de eritropoyetina. En un único estudio controlado en pacientes en diálisis sin eritropoyetina, se halló una prevalencia de convulsiones del 15% [17]. Salvo en pacientes con encefalopatía hipertensiva, no hay contraindicación al tratamiento con eritropoyetina, sin que se haya demostrado una mayor incidencia ante su uso, incluso la historia previa de esta patología no contraindica el tratamiento con eritropoyetina [18].

Aumento de la coagulabilidad. Sólo se han realizado estudios en diálisis, según la DOQI. No es preciso aumentar la vigilancia del acceso vascular, ya sea nativo o sintético de cara a la posible trombosis del acceso, ni tampoco es preciso aumentar la dosis de heparina. En un estudio de autopsias realizado a lo largo de 10 años sobre pacientes en diálisis tratados con eritropoyetina, no hubo incremento en la prevalencia de tromboembolismo pulmonar [19].

Hiperkalemia. Según la DOQI, no es necesario una monitorización más intensa de la kalemia en pacientes en tratamiento con eritropoyetina que en el resto. Sobre un metanálisis de cinco estudios y 1.167 pacientes, sólo se encontraron 12 casos de hiperkalemia [20]. En un estudio que comparaba pacientes tratados y no tratados con eritropoyetina, no hubo diferencias en cuanto a la hiperkalemia [21].

En un principio, en estudios con animales de experimentación, se objetivó que el tratamiento con eritropoyetina y el aumento secundario del hematocrito producían hiperfiltración, y por ende un más rápido declinar del GFR. En múltiples estudios en humanos no se ha hallado este fenómeno, y en otros muchos se ha visto una protección frente al descenso del GFR debida al tratamiento.

No hay estudios que diferencien los objetivos de hematocrito y hemoglobina 'ideales' en prediálisis y diálisis, aunque sí hay varios estudios que aconsejan comenzar a tratar la anemia desde el período de prediálisis. Sin embargo, hay cuestiones que aún no están resueltas: ¿Deben considerarse los mismos objetivos en el tratamiento de la anemia prediálisis que en diálisis? ¿A partir de qué valores de hematocrito y hemoglobina debe comenzarse a tratar? ¿Sería deseable alcanzar unos valores de hematocrito y hemoglobina normales? En cuanto a

la última pregunta, podríamos considerar factores a favor y en contra. A favor: a lo largo de la evolución la naturaleza ha ajustado el hematocrito en unos valores entre 41 y 47%, en una hemoglobina entre 13-17 g; esto es así porque estos valores confieren a la sangre la situación óptima para el transporte y liberación de O₂ a los tejidos; el descenso de estos valores ocasiona un cambio de adaptación, que consiste en un aumento del gasto cardíaco, que conduce a la hipertrofia del ventrículo izquierdo y al aumento de la mortalidad de causa cardiovascular, que produce además neoangiogénesis.

En contra se halla fundamentalmente el coste económico de la eritropoyetina, pero un descenso de la morbilidad cardiovascular con el importante coste en ingresos, técnicas diagnósticas y terapéuticas que esto conlleva es posible que permita amortizar los gastos ocasionados por el tratamiento con eritropoyetina.

La corrección total de la anemia no comporta efectos secundarios deletéreos. En prediálisis, como demostró un estudio realizado en Japón con sólo nueve pacientes, a los que se corrigió totalmente la anemia, que alcanzó un hematocrito del 40% después de haber tenido un hematocrito del 30%, se mostró una regresión de LVI sin efectos secundarios [22]. Lo cierto es que todavía hay pocos estudios al respecto; en poco tiempo asistiremos a los resultados de estudios que actualmente se están desarrollando.

En diálisis se llevó a cabo el estudio Normal Hematocrit Trial, que pretendía llevar a un hematocrito del 42% a pacientes en diálisis, con evidencia de enfermedad cardíaca isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva, comparándolos con otro grupo control que mantenía hematocrito alrededor del 30%. El estudio se abortó por la aparición de mayor mortalidad e incidencia de IAM no mortal, en el grupo de intervención con respecto al control. Esto hizo que se desaconsejase la completa normalización del hematocrito en pacientes con estas características, pero también podría sugerirse que la adaptación a una situación de anemia crónica distorsiona las posibles ventajas de la mejoría del hematocrito a valores normales [23].

Otro estudio, Normal Hematocrit Cardiac Trial, con 146 pacientes en diálisis con HVI o DVI con hemoglobina de base de 9,5-10,5 g, a los que se trató con eritropoyetina hasta conseguir hemoglobina de 13-14 g, no obtuvo mejoría en parámetros de afectación cardíaca, sin embargo, no se encontraron efectos adversos desde el punto de vista cardiovascular, y mejoró la calidad de vida [24].

RELACIÓN ANEMIA-PTH

Ya en 1934, Albright [25] describe la relación entre la afectación ósea de la uremia y la anemia. Los mecanismos implicados han sido varios.

Fibrosis de médula ósea. No encuentran relación entre el valor de PTH y el grado de anemia, pero sí con el grado de fibrosis de médula ósea debida a osteitis fibrosa, demostrada por biopsia renal [26]. Estos datos los han corroborado otros autores [27].

Efecto directo de PTH en la eritropoyesis [28]. Efecto tóxico de PTH sobre los hematíes [29]. Interferencia de PTH con la producción de eritropoyetina.

El HPT secundario actúa en diversas zonas del sistema cardiovascular:

Sobre el corazón. Se sabe que las células cardíacas poseen receptores para PTH [30], además, PTH es capaz de aumentar el calcio citosólico en los miocitos, el cual no sólo aumenta el inotropismo y cronotropismo cardíaco [31], sino que además parece ser un inductor de protooncogenes, que dará lugar a un aumento de síntesis proteica y a la HVI. De forma paradójica y por el mismo mecanismo de aumento del Ca citosólico, otros autores, al estudiar las células cardíacas en cultivo, observaron que al añadir PTH las células morían prematuramente [32]. Ritz et al encuentran una relación entre la fibrosis miocardiaca y el hiperparatiroidismo en las ratas, que no se produce si se infunde PTH al animal, lo que deduce al menos un papel permisivo de PTH en la activación de fibroblastos [33].

El elevado producto calcio \times fósforo puede contribuir a generar calcificaciones en el miocardio y las válvulas cardíacas, como se desprende de los trabajos de Mazzaferro [34].

En el ámbito vascular, se barajan dos teorías:

Teoría de la sobresaturación. La calcificación de las arterias es un hallazgo frecuente en los pacientes con IRC, de manera que estudios con EBCT (tomografía computadorizada, con haz de electrones) sobre pacientes con insuficiencia renal crónica han demostrado dos a cinco veces más calcificación en las arterias coronarias que en pacientes de la misma edad y sexo, con enfermedad coronaria demostrada por angiografía [35].

Sobre arterias de grande y de mediano tamaño se ha observado un aumento de la arteriosclerosis en pacientes urémicos, así como una mayor incidencia de reestenosis de las angioplastias.

Los depósitos de calcio de las placas de ateroma son de hidroxapatita y fosfato cálcico. Esto es importante, ya que un fósforo y un producto CaxP elevado se han demostrado como factores de riesgo independiente para la mortalidad total y la cardiovascular [36] en estos pacientes. Estos hallazgos sugieren que el hiperparatiroidismo y la sobrecarga de calcio podrían estar implicadas, en una exagerada tendencia a calcificar las placas de ateroma. Estas mismas alteraciones del metabolismo CaxP se han implicado en el aumento del calcio de la capa media de la aorta y otras arterias, con un aumento de rigidez y de la onda del pulso [37].

Los mecanismos implicados en este fenómeno han sido el excesivo aporte de calcio que proporcionamos a nuestros pacientes, el elevado producto CaxP que se desarrolla durante el hiperparatiroidismo secundario evolucionado y la hiperfosfatemia.

Teoría de la mineralización celular. La hiperfosfatemia, probablemente junto con factores del crecimiento, como el derivado de la plaqueta y mediante el cotransportador de fósforo dependiente de sodio, da lugar a la entrada de P al interior de la célula muscular lisa vascular (CMLV), por mecanismos no bien conocidos. Este aumento del P intracelular activa señales intracelulares que ocasionan la desdiferenciación de la CMLV hacia osteoblastos-like, y producen:

1) Incremento de la expresión de genes osteogénicos, a través de la expresión del *core binding factor 1* (Cbfa-1), que es un regulador de la síntesis de osteocalcina, osteopontina y

colágeno tipo I, implicados en la diferenciación celular hacia el osteoblasto.

2) Disminuye la expresión de los genes específicos de la CMLV.
3) Estimula la secreción de moléculas con potencial para la mineralización. Todo ello trae consigo la osificación vascular [38].

El tratamiento habitual de hiperparatiroidismo secundario evolucionado precisa del tratamiento con sales de calcio o calcimiméticos. Calcitriol o sus análogos sintéticos y quelantes del fósforo. Frecuentemente estos tratamientos someten al paciente a una situación de riesgo, con un importante aporte de calcio e hiperfosfatemia añadida, por ello es importante evitar que el hiperparatiroidismo evolucione hacia situaciones de difícil tratamiento, que conllevan los riesgos comentados.

Es evidente que hay que evitar el estímulo de producción y liberación de PTH y la hiperplasia de paratiroides, y eso sólo se consigue comenzando el tratamiento en fases muy precoces. Ante la pregunta de cuándo empezar, deberíamos contestarnos que tan pronto cuando comience el hiperparatiroidismo, y esto es tan precoz como para filtrados de alrededor de 80 mL/min, tal y como demostró Riechel [39], estudiando pacientes con GFR entre 60 a 80 mL/min; en ellos objetivó un importante porcentaje de valores de PTH superiores al intervalo de la normalidad. Malluche [40], con una biopsia del hueso de pacientes con GFR de 80 mL/min, observó datos de osteítis fibrosa incipiente.

Nosotros mismos, estudiando pacientes con función renal normal y diferentes enfermedades renales, diagnosticadas por métodos de imagen y biopsia renal, pudimos observar cómo la PTH era significativamente más elevada en estos pacientes que en controles, ajustada la edad, el sexo y la ingesta proteica [41]. No pudimos observar, lo mismo que les ha sucedido a otros autores, hipercalcemia ni hiperfosfatemia para estos valores de función renal, aunque sí un descenso significativo de calcitriol, cuando comparábamos filtrados glomerulares de <80 mL/min, frente a más de 90 mL/min. Por otro lado, observamos que el fósforo aportado de forma oral era capaz de aumentar puntualmente la fosfatemia durante al menos las seis horas siguientes a la ingesta, lo que conllevaba a su vez a un aumento de la PTH; esto sucedía en pacientes y controles. Al estudiar los valores de PTH a lo largo de la función renal, desde valores de 100 al 0 mL/min, observamos que la PTH se mantiene prácticamente normal, hasta valores de GFR entre 50-40 mL/min. Después se produce una elevación rápida de la misma hasta valores de GFR de 25 mL/min y un ascenso casi vertical a partir de este valor de GFR. Todo esto nos ha llevado a la idea de que el tratamiento se debe empezar con función renal prácticamente normal, pero de forma sutil, con mínimos ajustes orientados a disminuir el aporte de fósforo de la dieta, a través de una discreta restricción proteica, o, mejor dicho, mediante una dieta 'equilibrada en proteínas', aportando cantidades homeopáticas de calcio y calcitriol, si fuera preciso, a través de los siguientes esquemas de tratamiento:

- GFR entre 100-50 mL/min. En la primera consulta:

- Informar al paciente de la necesidad de cambiar sus há-

- bitos dietéticos. Dieta equilibrada en proteínas: 1 g de proteínas/kg de peso corporal ideal.
- *Mujeres posmenopáusicas*: 500 mg de calcio fuera de las comidas.
- GFR entre 50-25 mL/min:
- *Ingesta proteica*: 0,9 g de proteínas/kg de peso corporal ideal.
 - *Calcio*: 500 mg de calcio fuera de las comidas.
 - *Mujeres posmenopáusicas*: 1.000 mg de calcio fuera de las comidas.
- GFR entre 50-25 mL/min. Casos especiales:
- *Calcio en límite bajo*: aporte de una mayor dosis de calcio fuera de las comidas.
 - *Fósforo bajo*: calcitriol 0,25 mg/noches alternas o todas las noches.
 - *Mala adaptación a la dieta*: 500 a 1.500 mg de calcio/día, durante las comidas.
 - *Calcitriol bajo*: calcitriol 0,25 o 0,50 mg. Si se desarrolla hiperfosfatemia, añadir calcio durante la comida.
- GFR entre 25-10 mL/min:

- *Ingesta proteica*: 0,8 g de proteínas/kg peso corporal ideal.
- *Calcio*: 1.000-2.000 mg de calcio durante las comidas.
- *Calcitriol*: 0,25 mg/noche o 0,50 mg/noches alternas.

- GFR entre 25-10 mL/min. Casos especiales:
- Los mismos que en el apartado anterior.
 - Hiperparatiroidismo evolucionado con hiperfosfatemia aguda. Insistir en la dieta.
 - *Utilizar quelantes del fósforo*: renagel o hidróxido de aluminio durante un corto período. Cuando se haya controlado el fósforo, comenzar con calcitriol, 0,25 mg en noches alternas, hasta 0,50 mg en noches alternas. Intentar dosis más altas de calcitriol semanales del orden de 2 mg una vez a la semana, siempre durante cortos periodos.

Como resumen final, podríamos decir que gran parte de la patología de nuestros enfermos en diálisis se desarrolla durante la prediálisis. Esta patología puede tratarse eficazmente con métodos a nuestro alcance. Los tratamientos de estas entidades, cuando se ha permitido su desarrollo, son menos eficaces y no exentos de riesgo. En este caso, como en tantos otros, prevenir es mejor que curar.

BIBLIOGRAFÍA

1. US Renal Data System. Am J Kidney Dis 1997; 30 (Suppl 1): S107-17.
2. Foley RN. Kidney International 1995; 47: 186-92.
3. Levio A. Am J Kidney Dis 2001; 38: 1398-407.
4. Barret. Am J Kidney Dis 1997; 29: 214-22.
5. Foley RN et al. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 16-23.
6. Foley RN et al. Am J Kidney Dis 1998; 32 (Suppl 3): S112-9.
7. Wannamethee Stroke 1997; 28: 555-63.
8. Culletto BF. Kidney International 1999; 56: 2214-9.
9. Loodoo G. Adv Ren Replace Ther 1997; 4: 194-211.
10. Metivier F. Nephrol Dial Transpl 2000; 15 (Suppl 3): 14-8.
11. Waqar H. Am J Kidney Dis 2001; 38: 803-12.
12. DOQI. Am J Kidney Dis 2001; 37 (Suppl 1).
13. Foley RN et al. Am J Kidney Dis 1996; 28: 53-61.
14. DOQI. Am J Kidney 2001; 37 (Suppl 1): S217.
15. Besarb A. N Engl J Med 1998; 339: 584-90.
16. DOQI. Am J Kidney Dis 2001; 37 (Suppl 1): S218.
17. Laupacis A. Semin Nephrol 1990; 10: 11-9.
18. DOQI. Am J Kidney Dis 2001; 37 (Suppl 1): S218.
19. Wiesholzer. Am J Kidney Dis 1999; 33: 702-8.
20. DOQI. Am J Kidney Dis 2001; 37 (Suppl 1): S218.
21. Bahlmann. Contrb Nephro 1991; 188: 90-106.
22. Hayashi T. Am J Kidney Dis 2000; 35: 250-6.
23. Besarab A. NEJM 1998; 27: 584-90.
24. Foley R. Kidney International 2000; 158: 1325-35.
25. Albright F. JAMA 1934; 102: 1276-8.
26. Sudhaker R. NEJM. 328: 171-5.
27. McGonigle RJ. J Lab Clin Med 1984; 104: 1016-26.
28. Fervenzaf. Abstract Book. Goteborg: EDTA-ERA Congress. p. 199.
29. Wienberg SG. Am J Med 1977; 63: 755-64.
30. Ureña P. Endocrinology 1993; 133: 617-23.
31. Katoh Y. Endocrinology 1981; 109: 2252-3.
32. Bogin E. J Clin Invest 1891; 67: 1215-27.
33. Amann K. J Am Soc Nephrol; 1994; 4: 1814-9.
34. Mazzaferro S. Nephrol Dial Transpl 1993; 8: 335-40.
35. Braun J. Am J Kidney Dis 1996; 27: 394-401.
36. Block GA. Am J Kidney Dis 1998; 31: 607-17.
37. Lodon GM. Kidney International 1990; 37: 1425-30.
38. Cecilia M. Am J Kidney Dis 2001; 38 (Suppl 1): S34-7.
39. Richel et al. Nephrol Dial Transpl 1991; 6: 162.
40. Malluche et al. Kidney International 1976; 9: 355-62.
41. Martínez Y. Nephrol Dial Transpl 1996; (Suppl 3): 22-8.