

Diálisis y Trasplante

www.elsevier.es/dialis



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Consenso en metabolismo óseo y mineral. Sociedad Argentina de Nefrología. Versión 2010. Capítulo VI. Las calcificaciones vasculares en la enfermedad renal crónica con un apéndice sobre el diagnóstico de las calcificaciones vasculares

Adriana Peñalba^{a,*}, Alberto Alles^b, Adriana Aralde^b, Roxana Carreras^b, Elisa Del-Valle^b, Mariano Forrester^b, Cecilia Mengarelli^b, Armando Negri^b, Guillermo Rosa-Diez^b, Silvia Tirado^b, Luis Urtiaga^b, Eduardo Slatopolsky^c, Jorge B. Cannata-Andia^c y Victor Lorenzo-Sellares^c

^a *Coordinador, Grupo de Metabolismo Óseo y Mineral de la Sociedad Argentina de Nefrología*

^b *Integrante, Grupo de Metabolismo Óseo y Mineral de la Sociedad Argentina de Nefrología*

^c *Consultor externo, Grupo de Metabolismo Óseo y Mineral de la Sociedad Argentina de Nefrología*

Recibido el 1 de junio de 2010; aceptado el 1 de julio de 2010

Disponible en Internet el 6 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Guía práctica clínica;
Metabolismo óseo mineral;
Clasificación;
Calcificaciones vasculares;
Enfermedad renal crónica;
Argentina

KEYWORDS

Clinical practice guideline;
Bone mineral metabolism;

Resumen El objetivo de elaborar este consenso fue colaborar con el nefrólogo en el manejo del metabolismo mineral del paciente con ERC.

Para su realización partimos de formular preguntas de las que necesitamos respuestas para el manejo clínico de nuestros pacientes; se consultaron fuentes bibliográficas y guías internacionales intentando adaptarlas a la realidad de nuestro país.

Hemos tenido en cuenta las nuevas definiciones y el sistema de clasificación más integrado que recientemente propuso la Fundación KDIGO (*Kidney Disease*). Se desarrolla el capítulo sexto, que versa sobre las calcificaciones vasculares en la enfermedad renal crónica con un apéndice sobre el diagnóstico de las calcificaciones vasculares.

© 2010 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Consensus on bone and mineral metabolism. Argentine Society of Nephrology. Version 2010. Chapter VI. Vascular calcifications in chronic kidney disease and appendix on the diagnosis of vascular calcifications

Abstract The aim of designing this consensus document was to collaborate with nephrologists in the management of mineral metabolism in patients with chronic kidney disease. To do this,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: apenialba@arnet.com.ar (A. Peñalba).

Classification;
Vascular
calcifications;
Chronic kidney
disease;
Argentina

we formulated questions requiring answers for the clinical management of our patients and consulted bibliographic sources and international guidelines with the aim of adapting them to the Argentine situation. The new definitions and the more integrated classification system recently proposed by the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Foundation have been taken into account. Chapter VI on vascular calcifications in chronic kidney disease is presented, with an appendix on the diagnosis of vascular calcifications.
© 2010 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Calcificaciones vasculares en la enfermedad renal crónica

1. Los métodos diagnósticos disponibles para calcificación vascular son semicuantitativos (radiografía simple, ecografía) y cuantitativos (tomografía axial y tomografía multislices).
2. La evaluación de las calcificaciones vasculares mediante cualquiera de los métodos antes mencionados debe efectuarse al inicio de la terapia dialítica, y por lo menos una vez al año. Una vez diagnosticadas es otro factor que debe ser incorporado en la decisión del tratamiento, intensificando la corrección de los factores de riesgo.
3. La prevención de las calcificaciones vasculares se hace a través del control de los siguientes factores de riesgo modificables:
 - 3.1. Factores tradicionales: hipertensión arterial, diabetes, dislipemia y tabaquismo.
 - 3.2. No tradicionales: inflamación, estrés oxidativo, hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipo o hiperparatiroidismo, déficit o exceso de vitamina D y la sobrecarga de calcio.
4. El tratamiento del metabolismo óseo y mineral en presencia de calcificaciones vasculares deberá realizarse según los niveles de PTH:
 - 4.1. En pacientes con calcificaciones vasculares y PTH baja se debe evitar la dosis excesiva de quelantes cálcicos, y cambiar la prescripción a quelantes no cálcicos para reducir su progresión.
 - 4.2. En pacientes con calcificación vascular y PTH elevada el tratamiento se encuentra dirigido a disminuir los niveles de calcio, fosforo y PTH, evitar la sobrecarga de calcio, considerar quelantes no cálcicos y análogos de la vitamina D.

Discusión

Las calcificaciones vasculares (CV) se dividen en dos tipos: la calcificación de la íntima, relacionada con la aterosclerosis, y la calcificación de la capa media vascular, con elevada prevalencia en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)¹. Las CV son un proceso activo que ocurre en la capa media, en las células de músculo liso arterial, y por lo tanto puede ser regulado. Reciente evidencia ha demostrado que diferentes genes y proteínas que funcionan como moduladores del hueso y del metabolismo mineral están involucrados directa o indirectamente en el proceso de depósito de minerales en la pared arterial².

La transformación de la célula de músculo liso vascular se produce por un cambio en su fenotipo, caracterizado por una regulación del factor Cb Fa1 (core binding factor), el cual puede estar estimulado por numerosos factores tales como: fosfatos, calcitriol, productos finales de glicación (AGE) y el factor de crecimiento fibroblástico beta, dando como resultado final una célula similar al osteoblasto, que presenta la expresión de proteínas osteogénicas como MGP (proteína morfogénica ósea), osteopontina, fosfatasa alcalina y, finalmente, condicionando el depósito de hidroxiapatita en la célula³. La alta concentración de fosfato desempeña un rol central en la sobreexpresión de inductores de la transformación celular osteogénica y la formación de hidroxiapatita^{4,5}.

Esta transformación celular se produce por una ruptura del equilibrio en la célula de músculo liso arterial, como consecuencia de la disminución de inhibidores de las calcificaciones vasculares y el aumento de la activación de los factores inductores. Los factores inductores de CV son múltiples, tales como HTA, especies reactivas de oxígeno, AGE, proteínas inflamatorias, TNF alfa; son los que potencialmente inician el daño e inducen la transformación de la célula de músculo liso en una célula similar osteo/condrocítica². Los factores inhibidores de CV son locales y circulantes: vesículas de matriz en la célula de músculo liso arterial, fetuin A, matriz Gla, pirofosfato inorgánico, osteoprotegerina, FGF23⁶. Todas estas sustancias inhibitorias podrían desempeñar un rol clave para ajustar la protección contra las calcificaciones. Sin embargo, algunos de estos factores pueden estar desregulados en la ERC⁷. Estudios futuros deberán demostrar el papel de estas sustancias, tanto local como sistémicamente, y la relación con sus niveles plasmáticos de manera que se pueda predecir la génesis como la progresión de las calcificaciones vasculares⁴.

Los pacientes con enfermedad renal crónica presentan una mortalidad cardiovascular superior a los pacientes con función renal normal^{8,9}. La declinación del filtrado glomerular está en relación inversa con los eventos cardiovasculares, hospitalización y muerte cardiovascular⁸. Las causas de la mayor mortalidad en los pacientes con enfermedad renal crónica es multifactorial, tales como hipertrofia de ventrículo izquierdo, calcificaciones vasculares, anemia, sobrecarga de volumen, estado inflamatorio crónico¹⁰⁻¹². Las alteraciones del metabolismo mineral en pacientes en diálisis, fundamentalmente la hiperfosfatemia y el hiperparatiroidismo, están asociados con mortalidad cardiovascular¹³.

La prevalencia de calcificaciones vasculares varía entre el 51 al 93% en los pacientes en diálisis, y está en directa relación con el tiempo en diálisis¹³. Los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3-5 tienen una prevalencia de calcificaciones vasculares de aproximadamente el 50% y en los niños con ERC estadio 3-5 y 5 en diálisis la prevalencia es del 20%¹³⁻¹⁶. Las calcificaciones vasculares, una vez establecidas, progresan a través del tiempo y determinan consecuencias clínicas tales como mayor riesgo de infarto agudo de miocardio, episodios isquémicos y enfermedad vascular periférica. Además, son predictores de riesgo de muerte e infarto agudo de miocardio en pacientes asintomáticos y están asociados con muerte súbita¹⁷. Las calcificaciones valvulares también están asociadas con el desarrollo de hipertrofia del ventrículo izquierdo, estenosis valvular, aumento del riesgo de endocarditis infecciosa, episodios tromboembólicos, insuficiencia cardíaca y arritmias¹⁸.

Las consecuencias de las calcificaciones vasculares son múltiples; la calcificación de arterias coronarias está relacionada con mayor rigidez arterial de la aorta medida a través de la onda de pulso, y la rigidez arterial es un factor de mala evolución de los pacientes con ERC^{19,20}. Sin embargo, hay un grupo de pacientes que nunca desarrollarán calcificaciones vasculares a lo largo del tiempo, probablemente por mediación de algunas proteínas como MGP, fetuin A, osteopontina y osteoprotegerina, involucradas en la inhibición de las calcificaciones vasculares³⁰.

Los métodos diagnósticos de calcificación vascular se clasifican en cualitativos, semicuantitativos y cuantitativos.

Cualitativos

Una forma simple de diagnosticar las calcificaciones vasculares es mediante la radiografía simple de ambas manos (arteria radial, cubital e interóseas), de ambos pies (arteria interósea, pedia, tibial posterior) panorámica de pelvis (arteria aorta, iliaca, femoral) y de tórax (arteria aorta) y el ecocardiograma para el diagnóstico de las calcificaciones de válvulas cardíacas. Los métodos radiográficos tienen el inconveniente de que su sensibilidad es limitada, pero son de bajo coste y fáciles de realizar.

Semicuantitativos

La Rx de manos, pelvis y columna lumbar nos puede ayudar a calcular la severidad de las calcificaciones vasculares. La metodología para realizar el *score* es dividir la Rx de pelvis y manos en 4 cuadrantes, siendo el *score* mínimo de 0 y máximo de 16. La presencia de CV en cada cuadrante tiene un punto y su ausencia es igual a cero. Este *score* fue predictor de riesgo de muerte cardiovascular y morbilidad cardiovascular²¹.

Cuantitativo

La tomografía computarizada *multislides* y EBCT se utiliza para detectar la presencia de calcio en las arterias coronarias. Tiene una sensibilidad elevada, pero es de alto coste. Estos métodos nos permiten cuantificar la cantidad

de calcio y, si se realizan en diferentes periodos, evaluar la progresión de las calcificaciones vasculares; sin embargo no permite distinguir entre calcificación de la íntima y la media²².

Una interesante asociación se observó entre los métodos semicuantitativos y cuantitativos, es decir, entre las calcificaciones vasculares diagnosticadas con Rx de columna lumbar de perfil y las calcificaciones coronarias. Por lo tanto, la presencia de CV con Rx simple puede predecir las CV coronarias²³. No hay acuerdo de la frecuencia con que debe realizarse el *screening* de evaluación de CV, sin embargo es recomendable su realización en el curso de ERC estadio 3,4 y 5, por lo menos una vez al año^{25,26}.

Una vez establecidas las CV raramente retrogradan, por lo tanto los esfuerzos deben estar dirigidos a su prevención y a enlentecer su progresión. Los factores relacionados con las calcificaciones vasculares se clasifican en tradicionales y no tradicionales. Los factores de riesgo tradicionales son la edad, la diabetes, la hipertensión arterial, la dislipemia, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, la aterosclerosis y el tratamiento con warfarina²⁴⁻²⁶. Los factores no tradicionales son la inflamación, la hipercalcemia, el balance positivo de calcio, la hiperfosfatemia, la PTH alta o baja, el tiempo en diálisis, el estrés oxidativo y la disfunción osteogénica de la pared vascular²⁴⁻²⁶. Sin embargo, es más importante identificar los factores modificables sobre los cuales podemos actuar, tales como el control estricto de los niveles de presión arterial, glicemia y lípidos, abandono del tabaquismo y estímulo de actividad física de forma regular. En cuanto a los factores relacionados con la enfermedad renal crónica: control de los niveles de fósforo, calcio, PTH, dosis de quelantes en función del calcio y la dosis de vitamina D²⁷⁻³¹. La concentraciones elevadas de fósforo, producto fosfocálcico y sobrecarga de calcio correlacionan positivamente con la presencia de CV, y están asociadas con aumento de la mortalidad en pacientes con ERC³².

La calcificación vascular está relacionada con un anormal recambio óseo, tanto bajo como elevado. El remodelado óseo bajo diagnosticado mediante biopsia ósea tuvo una relación positiva con las CV³³⁻³⁷. El alto remodelado no se ha visto que contribuya directamente en la patogénesis de las CV, sin embargo cuando está acompañado de hiperfosfatemia e hipercalcemia está asociado a CV^{33,38,39}. Además, estudios epidemiológicos han demostrado una correlación inversa entre la masa ósea y las CV, tanto en la población normal como en los pacientes con ERC^{40,41}. Por lo tanto, es de vital importancia el control riguroso del remodelado óseo. En pacientes con CV y bajo remodelado es recomendable mantener los niveles de calcio y fósforo en rangos de normalidad, evitar la sobrecarga de calcio a través de quelantes en función del calcio y cambiar a no cálcicos no aluminicos para evitar su progresión³⁷. En pacientes con CV y alto remodelado el objetivo del tratamiento se encuentra dirigido a disminuir los niveles de PTH, calcio y fósforo, evitando la sobrecarga de calcio; considerar la utilización de quelantes no cálcicos y análogos de la vitamina D. Datos experimentales han evaluado el impacto de calcitriol o análogos de vitamina D sobre las CV, evidenciando con los análogos menor CV que con calcitriol^{42,43}. El efecto de los calcimiméticos sobre las CV se resume en la actualidad gracias a la investigación realizada en animales, donde curiosamente

los calcimiméticos previenen el desarrollo de CV en ratas tratadas con calcitriol y paricalcitol⁴⁴. Otra evidencia disponible es que la progresión de la CV puede ser modificable por la elección del quelante; en los pacientes tratados con sevelamer-HCl las CV progresaron menos que en aquellos que recibieron calcio como quelante, tanto en pacientes prevalentes como incidentes^{27,28}.

De acuerdo con los datos disponibles, sin embargo, parece prematuro aconsejar algoritmos detallados y generalizables acerca de los pacientes con ERC con respecto a la detección y el tratamiento de calcificaciones cardiovasculares. Las decisiones deberían ser adaptadas a cada paciente individual.

En conclusión, las CV se desarrollan desde estadios tempranos de ERC antes de la inclusión del paciente en terapia renal sustitutiva, siendo el objetivo determinar su presencia o ausencia, para lo cual probablemente la Rx simple sea suficiente. Una vez diagnosticadas las medidas terapéuticas deben dirigirse a evitar su progresión.

Preguntas de importancia clínica

1. ¿Qué métodos contamos para el Dx de CV?
2. ¿Cada cuánto tiempo debemos realizar *screening* de CV?
3. ¿Cuáles son los factores tradicionales y no tradicionales que condicionan su aparición?
4. ¿Sobre cuál de ellos podemos actuar?
5. ¿Qué tratamiento de MOM realizar en pacientes con EOA y CV?
6. ¿Qué tratamiento del MOM realizar en pacientes con HPT y CV?
7. ¿La presencia de CV modifica el tratamiento?

Conflicto de intereses

El Grupo de Trabajo del Metabolismo Óseo Mineral, perteneciente a la Sociedad Argentina de Nefrología, ha realizado los esfuerzos posibles para evitar cualquier situación en relación a potenciales conflictos de intereses que puedan haber ocurrido como resultado de una relación externa de tipo personal, profesional o de interés de negocios de cualquier miembro del Grupo de Trabajo.

Agradecimientos

A todos los socios de la Sociedad Argentina de Nefrología que participaron con sus opiniones a través de la encuesta.

A las autoridades de la Sociedad Argentina de Nefrología, siendo Presidente el Dr Walter Douthat.

Al Dr. Julen Ocharan-Corcuera, por su publicación en esta revista.

Comision directiva de la Sociedad Argentina de Nefrología

Presidente: Dr. Walter Douthat
 Secretario: Dr. Claudio Mascheroni
 Tesorero: Dr. Juan José Di Bernardo

Vocales:

Buenos Aires: D^r Bruno Lococo, D^{ra} Mónica Calvo, D^r Heriberto Demicheli, D^r Helio Geandet, D^{ra} Mirta López, D^{ra} Mirta López, D^{ra} Sandra Mendez, D^{ra} Silvia Russomando, D^r Daniel D'Errico, D^r Rodolfo Piscitelli, D^{ra} María Inés Marone, D^r Eduardo Sanguinetti
Catamarca: D^r Segundo Fernandez
Córdoba: D^r Sergio Boni, D^r Nestor Garcia, D^r Marcelo Orias
Entre Ríos: D^r Eugenio Bernhardt
Mendoza: D^r Jose Ascar, D^r Carlos Abate
Nordeste: D^r Marcelo Ferreyra, D^r Raul Morales
Noroeste: D^{ra} Mariela Sal
Norpatagonia: D^{ra} Beatriz Rizzo
Salta: D^{ra} NoraMarcheta
San Juan: Dr Hugo Ramirez
Santa Fe: Altes Dr Alberto, Dra Sara Muhamad
Vocales Suplentes:

Buenos Aires: Dra. Olga Guardia
Noroeste: Dr. Norberto Gomez

Apéndice I. Diagnóstico de las calcificaciones vasculares

Las CV pueden ser diagnosticadas por radiología, siendo dicho método de bajo coste y de vital importancia como diagnóstico para las decisiones terapéuticas de los pacientes con enfermedad crónica.

La radiología no sólo nos permite evaluar la presencia o ausencia de las calcificaciones vasculares, sino que podemos realizar diferentes *scores* para transformar este método de cualitativo a semicuantitativo y poder valorar la evolución de las mismas.

Para tal propósito se han descrito dos formas de evaluar las calcificaciones vasculares, una propuesta por Adragao et al, que consiste en realizar una Rx panorámica de pelvis y ambas manos. La Rx de pelvis se divide en 4 cuadrantes con dos líneas imaginarias, una vertical que pase por las apófisis espinosas de la columna y otra horizontal que pase por encima de la cabeza de ambos fémures. La Rx de ambas manos de frente también se divide en 4 cuadrantes, con una línea imaginaria vertical entre ambas manos y una línea horizontal que pase a la altura de los huesos del carpo. De esta manera obtenemos 8 cuadrantes; en cada uno de ellos se debe observar si existe CV. Su presencia en cada cuadrante nos da un punto y su ausencia 0, siendo este *score* de 0 a 8. El diagnóstico de las CV mediante este *score*, con un valor > 3, se correlacionó con mayor enfermedad vascular, ingreso hospitalario y muerte de causa cardiovascular. La aplicación de este método nos permite diagnosticar las



Figura 1 Calcificaciones en arteria femoral e iliaca.

calcificaciones en la arteria femoral, iliaca, radial y digitales (figs. 1 y 2).

Otra forma de evaluar semicuantitativamente las calcificaciones vasculares es mediante el Kaupilla score, con la realización de una Rx de perfil del abdomen (debe incluir las dos últimas vértebras torácicas y las dos primeras vértebras sacras). La arteria aorta con calcificación debe ser identificada como una estructura tubular por delante de la cara anterior de la columna vertebral. Sólo es considerado el segmento de la aorta abdominal correspondiente a la altura de la primera a la cuarta vértebra lumbar. La puntuación va de 1 a 3 (1 = leve, 2 = moderada, 3 = severa) de acuerdo a la longitud de cada placa calcificada identificada a lo largo del perfil anterior y posterior situado a nivel de cada vértebra lumbar tenida en consideración. Por lo tanto, el score puede variar desde 0 a un máximo de 24 puntos, correspondiendo a un máximo por vértebra de 6 puntos (severa = 3 anterior + 3 de posterior) teniendo en consideración las 4 vértebras lumbares. Bellasi et al demostraron una buena correlación

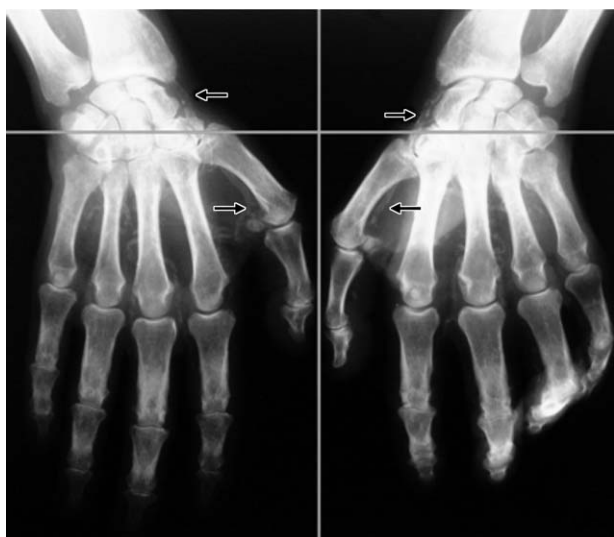


Figura 2 Calcificaciones en arteria radial.

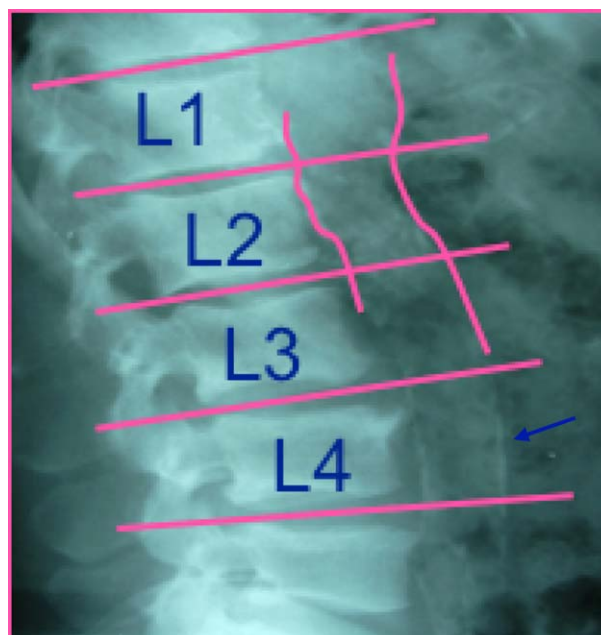


Figura 3 Calcificaciones coronarias diagnosticadas mediante tomografía *electrom beam*.

entre las calcificaciones vasculares diagnosticadas mediante el Kaupilla score, y las calcificaciones coronarias diagnosticadas mediante tomografía *electrom beam* (fig. 3).

En resumen, se dispone de dos métodos para el diagnóstico de las calcificaciones vasculares de forma semicuantitativa, que no sólo nos permite observar su presencia o ausencia, sino valorar su evolución mediante la utilización de estos scores.

Bibliografía

1. Reslerova M, Moe S. Vascular calcification in Dialysis patients: Pathogenesis and Consequences. *Am J Kid Dis.* 2003;41:96–9.
2. Moe S, Chen N. Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:213–6.
3. Drueke T, Rostang S. Progression of vascular calcification in uremic patients: can it be stopped. *Nephrol Dial Transpl.* 2002;17:1365–8.
4. Giacheli C. Vascular Calcification: In vitro Evidence for the Role of Inorganic Phosphate. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:S300–304.
5. Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, Slatopolsky E. Pathogenesis of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2005;68:429–36.
6. Schopper M, Shroff RC, Hofbauer L, Shanahan C. Exploring the biology of vascular calcification in chronic kidney disease: What's circulating? *Kidney Int.* 2008;73:384–90.
7. Ketteler M, Giacheli G. Novel insight into vascular calcification. *Kidney Int Suppl.* 2006; 105: S5-9.
8. Foley R, Parfrey O, Samak M. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kid Dis.* 1998;32 Suppl 3:112–9.
9. Go A, Chertow G, Fan D, McCulloch C, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death cardiovascular event and hospitalization. *New Engl J Med.* 2004;351:1296–305.
10. Blacher J, Guerin A, Pannier B, Marchais S, London G. Arterial calcification, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension.* 2001;38:938–42.

11. Stack A, Saran R. Clinical correlates and mortality impact of left ventricular hypertrophy among new ESRD patients in the United States. *Am J Kid Dis.* 2002;40:1202–10.
12. Zocali C. Cardiovascular risk in uremic patients- is it fully explained by classical risk factors? *Nephrol Dial Transpl.* 2000;15:454–7.
13. Block G, Klassen P, Lazarus M, Ofsthun N, Lowrie E, Chertow G. Mineral Metabolism, mortality in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2208–18.
14. Sigrist M, Bungay P, Taal M, McIntyre C. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transpl.* 2006;21:707–14.
15. Ix J, Shlipak M, Katz R, Budoff M, Shavelle D, Probstfield J, et al. Kidney function and aortic valve and mitral annular calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kid Dis.* 2007;50:412–20.
16. Shroff R, Donald A, Hiorns M, Watson A Feather S, Mifford D, et al. Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2996–3003.
17. Leskinen Y, Salenius J, Lentimäki T, Huhtala H, Saha H. The prevalence of Peripheral Arterial Disease and Medial Arterial Calcification in Patients with Chronic Renal Failure: Requirements for Diagnostics. *Am J Kid Dis.* 2002;40:472–9.
18. Ventura J, Tavella N, Romero C, Petraglia A, Baez A. Aortic Valve calcification is an independent Factor of Left Ventricular Hypertrophy in Patients on Maintenance Haemodialysis. *Nephrol Dial Transpl.* 2002;17:1795–801.
19. Haydar A, Covic A, Colhoun H, Rubens M, Goldsmith D. Coronary artery Calcification and Aortic pulse Wave Velocity in Chronic Kidney Disease Patients. *Kidney Int.* 2004;65:1790–4.
20. Wang A, Wang M, Woo J, Lam C, Li P, Lui S, et al. Cardiac Valve Calcification as an Important Predictor for All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality in Long-Term Peritoneal Dialysis Patients: A Prospective Study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;13:159–68.
21. Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhães L, Gonçalves M, et al. A Simple Vascular Calcification Score Predicts Cardiovascular Risk in Haemodialysis Patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2004;19:1480–8.
22. Moe S, O'Neill K, Fineberg N, Persohn S, Ahmed S, Garret P, et al. Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT. *Nephrol Dial Transpl.* 2003;18:1152–8.
23. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, Ratti C, Wildman R, Block G, et al. Correlation of simple imaging test and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;70:1623–8.
24. SEN Guidelines: Recommendations of the Spanish society of nephrology for managing bone-mineral metabolic alterations in chronic renal disease patients. *Nefrologia.* 2008;Suppl 1:1–22.
25. Canziani MEF, Moyses RMA. Diretrizes Brasileiras de prática clínica para o distúrbio mineral e ósseo na doença renal crônica: Calcificação Vascular na DRC. *J Bras Nephrol.* 2008;30 Suppl 2:23–6.
26. KDIGO Clinical Practice guideline for diagnosis, evaluation prevention and treatment of Chronic Kidney Disease related mineral and bone disorders (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;113:S1–130.
27. Chertow G, Burke S, Raggi P, Treat to Goal working group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62:245–52.
28. Block G, Spiegel D, Ehrlich J. Effects of Sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int.* 2005;68:1815–24.
29. Ferreira A, Frazao J, Monier-Faugere M. Effects of Sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:405–12.
30. Block G, Raggi P, Bellasi A. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;71:438–41.
31. Strugnelli S, Hanus M, Nurmi V, Ellis A, Wronowski B, Gotchall R, et al. Effects of Hecitor or Zemplar on Aorta calcification in nephrectomized rats receiving a high phosphorus diet. *Renal Week.* 2008. *J Am Soc Nephrol. Abstracts Suppl.* 2008;19:304A.
32. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesion in the abdominal aorta: a 25-years follow-up study. *Atherosclerosis.* 1997;132:245–50.
33. London G, Marti C, Marchais S. Arterial calcifications and bone histomorphometry and end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1943–54.
34. London G, Marchais S, Gerin A. Association of bone activity calcium load aortic stiffness and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1827–35.
35. Adragao T, Ferreira A, Frazao J, Malluche H, et al. Vascular calcification and bone turnover in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2006;(Suppl 4): IV292 MO014.
36. Asci G, Ozkahya M, Duman S, Toz H, et al. The link between cardiovascular and bone disease in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transpl.* 2007;Suppl IV:217, SaO012.
37. Frazao J, Adragao T. Treatment of hyperphosphatemia with Sevelamer Hydrochloride in dialysis patients: effects on vascular calcification, bone and a close look into de survival data. *Kidney Int.* 2008;74 Suppl 111:538–43.
38. Coen G, Manni M, Mantella D, Pierantozzi A, et al. Are PTH serum level predictive of coronary calcification in hemodialysis patients? *Nephrol Dial Transpl.* 2007;22:3262–7.
39. Coen G. Calcimimetics, parathyroid hormone, and vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74:1229–31.
40. Samelson E, Cupples L, Broe K, Hannan M, O'Donnell L, Kiel D. Vascular calcification in middle age and long-term risk of hip fracture: the Framingham study. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1449–54.
41. Barreto D, Barreto F, Carvalho A, Cuppari L, Cendoroglo M, et al. Coronary calcification in hemodialysis patients: the contribution of traditional and uremia-related risk factors. *Kidney Int.* 2005;67:1576–82.
42. Bas A, López I, Pérez J, Rodríguez M, Aguilera-Tejero E. Reversibility of calcitriol-induced medial artery calcification in rats with intact renal function. *J Bone Miner Res.* 2006;21:484–90.
43. Mizobuchi M, Finch J, Martin D, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int.* 2007;72:709–15.
44. Rodríguez M, Aguilera-Tejera E, Mendoza J, Guerrero F, López I. Effects of calcimimetics on extraskeletal calcifications in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;74 Suppl 111:550–4.