



Revisión

Calcificaciones cardiovasculares en la enfermedad renal crónica: Potenciales implicaciones terapéuticas

Jordi Bover^{a,*}, Pablo Ureña-Torres^{b,c}, José Luis Górriz^d, María Jesús Lloret^a, Iara da Silva^a, César Ruiz-García^a, Pamela Chang^a, Mariano Rodríguez^e y José Ballarín^a

^a Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, IIB Sant Pau, RedinRen, Barcelona, España

^b Departamento de Nefrología y Diálisis, Clinique du Landy, París, Francia

^c Departamento de Fisiología Renal, Hospital Necker, Universidad de París Descartes, París, Francia

^d Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

^e Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, Universidad de Córdoba, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de mayo de 2016

Aceptado el 19 de mayo de 2016

On-line el 30 de agosto de 2016

Palabras clave:

Enfermedad renal crónica

Calcificación vascular

Chronic kidney disease-mineral and bone disorders

Fosfato

Vitamina D

Calcimiméticos

Calcifilaxis

R E S U M E N

La calcificación cardiovascular (CV) es una condición muy prevalente en todos los estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) y se asocia directamente a una mayor morbimortalidad CV y global. En la primera parte de esta revisión hemos mostrado cómo las calcificaciones CV son una característica destacada del complejo CKD-MBD (*chronic kidney disease-mineral and bone disorders*) así como un predictor superior de la evolución clínica de nuestros pacientes. No obstante, es necesario también demostrar que la calcificación CV es un factor de riesgo modificable y con la posibilidad, como mínimo, de poder disminuir su progresión (o al menos no agravarla) con maniobras iatrogénicas. Aunque estrictamente solo se disponga de evidencias circunstanciales, sabemos que el uso de determinados fármacos puede modificar la progresión de las calcificaciones CV, aunque no se ha demostrado un vínculo directo causal sobre la mejoría de la supervivencia. En este sentido, el uso de quelantes del fósforo no cálcicos ha demostrado reducir la progresión de las calcificaciones CV en comparación con el uso liberal de quelantes cálcicos en varios ensayos clínicos aleatorizados. Por otra parte, aunque solo a nivel experimental, los activadores selectivos del receptor de la vitamina D parecen mostrar un mayor margen terapéutico contra la calcificación CV. Finalmente, los calcimiméticos también parece que podrían atenuar la progresión de la calcificación CV en pacientes en diálisis. Mientras se desarrollan nuevas estrategias terapéuticas (p. ej. vitamina K, SNF472...), proponemos que la valoración de las calcificaciones CV puede ser una herramienta usada por el nefrólogo para la toma individualizada de decisiones terapéuticas.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jbover@fundacio-puigvert.es (J. Bover).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.05.023>

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cardiovascular calcifications in chronic kidney disease: Potential therapeutic implications

A B S T R A C T

Keywords:

Chronic kidney disease
Vascular calcification
Chronic kidney disease-mineral and bone disorders
Phosphate
Vitamin D
Calcimimetics
Calciphylaxis

Cardiovascular (CV) calcification is a highly prevalent condition at all stages of chronic kidney disease (CKD) and is directly associated with increased CV and global morbidity and mortality. In the first part of this review, we have shown that CV calcifications represent an important part of the CKD-MBD complex and are a superior predictor of clinical outcomes in our patients. However, it is also necessary to demonstrate that CV calcification is a modifiable risk factor including the possibility of decreasing (or at least not aggravating) its progression with iatrogenic manoeuvres. Although, strictly speaking, only circumstantial evidence is available, it is known that certain drugs may modify the progression of CV calcifications, even though a direct causal link with improved survival has not been demonstrated. For example, non-calcium-based phosphate binders demonstrated the ability to attenuate the progression of CV calcification compared with the liberal use of calcium-based phosphate binders in several randomised clinical trials. Moreover, although only in experimental conditions, selective activators of the vitamin D receptor seem to have a wider therapeutic margin against CV calcification. Finally, calcimimetics seem to attenuate the progression of CV calcification in dialysis patients. While new therapeutic strategies are being developed (i.e. vitamin K, SNF472, etc.), we suggest that the evaluation of CV calcifications could be a diagnostic tool used by nephrologists to personalise their therapeutic decisions.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Actualmente está ampliamente aceptado que la enfermedad renal crónica (ERC) es un factor independiente de riesgo cardiovascular (CV) y que sus tasas de mortalidad aumentan de modo exponencial con el deterioro progresivo de la función renal¹. En este contexto hemos descrito previamente los tipos de calcificación CV^{2,3}, su asociación a eventos CV y a un aumento de mortalidad² y por qué justificamos la valoración de la calcificación vascular en la práctica clínica nefrológica habitual². No obstante, es importante demostrar previamente también que la calcificación CV es un factor de riesgo modificable con la posibilidad, como mínimo, de disminuir su progresión o no agravarla (en caso de no revertirla). El objetivo de la segunda parte de esta revisión es, pues, exponer cómo, aunque la calcificación CV es un fenómeno tardío y secundario y estrictamente solo dispongamos de evidencias circunstanciales⁴⁻⁶, se trata de un factor de riesgo modificable y sobre el que, desafortunadamente, también podemos contribuir con iatrogenia indeseable⁶⁻⁹.

Control de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y la calcificación vascular

Estudios *observacionales* han mostrado que el uso diferencial de fármacos que actúan sobre el sistema CV como estatinas, β -bloqueantes, antagonistas de los canales de calcio y los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA)/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) se asocian a un menor riesgo de eventos CV y

muerte en pacientes con ERC¹⁰. Sin embargo, no hay un fármaco que por sí solo demuestre claramente una mejoría de la supervivencia en pacientes en diálisis¹¹. De este modo, el tratamiento de factores de riesgo CV para la aterosclerosis, como la hiperlipidemia, no logró mejorar la supervivencia de estos pacientes^{12,13} y solo la reducción del colesterol LDL con simvastatina más ezetimibe redujo la incidencia de eventos CV en una amplia gama de pacientes con ERC avanzada, pero sin demostrar beneficio en la supervivencia global¹⁴. El tratamiento de la hiperlipidemia con estatinas también ha fracasado en la reducción de calcificaciones vasculares^{15,16}. Solo un metaanálisis reciente ha señalado que el uso de estatinas es efectivo en la prevención primaria de enfermedad CV en la ERC¹⁷. Por otra parte, son muy limitados o inexistentes los datos disponibles sobre el control de la diabetes mellitus y la presión arterial, así como la abstención del hábito tabáquico sobre las calcificaciones vasculares o el riesgo CV en la población con ERC¹⁸. Solo en nuevos modelos experimentales, los ARA II han demostrado que ejercen efectos protectores potentes sobre la calcificación vascular mediante la interrupción de la osteogénesis vascular y que la asociación de estatinas y ARA II produce potentes efectos sinérgicos de protección contra la calcificación vascular en la ERC, más allá del control de la presión arterial¹⁹⁻²².

Control de los factores relacionados con el complejo CKD-MBD y la calcificación vascular

Muchos tratamientos relacionados con el complejo CKD-MBD como los quelantes del fósforo (P), derivados de la vitamina D, calcimiméticos y otros, han demostrado ampliamente que

pueden influir sobre la calcificación vascular *experimental* y apuntan la posibilidad de poder modificar su progresión clínica, incluso, en pacientes en diálisis^{7,23-26}. Sin embargo, hay que reconocer que no existe una prueba definitiva en ningún estudio clínico aleatorizado que muestre que un solo fármaco de esta área terapéutica tenga un impacto irrefutable sobre eventos mayores en pacientes con ERC^{8,9}.

Información reciente sobre los quelantes de fósforo

La hiperfosfatemia es reconocida como un factor independiente de riesgo CV. Las anomalías del metabolismo del fósforo (P) aparecen precozmente en la ERC y hay un consenso general de que es uno de los factores más importantes que contribuyen a la aparición de calcificaciones CV junto a los cambios del contenido intra y extracelular de Ca, ambos con influencia drástica en la función de las células musculares lisas vasculares (CMLV)^{27,28}. Desde los trabajos experimentales de Jono et al.²⁷ y Ghiachelli et al.²⁹, los nefrólogos han reconocido la necesidad de evitar la sobrecarga de P, no solo como promotora de hiperparatiroidismo secundario, sino por sus efectos directos sobre la salud CV³⁰⁻³², incluyendo sus potentes efectos proinflamatorios y oxidantes^{33,34} que pueden afectar incluso a pacientes con ERC leve y, posiblemente, a la población general³⁵.

La publicación inicial de Goodman et al. en adolescentes en diálisis, en la que mostró que estos ya tenían importantes calcificaciones vasculares y que la cantidad de Ca que ingerían era el doble de la que ingerían los que no tenían calcificaciones, inició un amplio debate sobre los distintos quelantes (cálcicos vs. no cálcicos) que aún no ha sido completamente resuelto en la actualidad³⁶⁻³⁸. En este sentido, varios estudios aleatorizados realizados en adultos en diálisis han demostrado que la progresión de la calcificación CV era realmente modificable por la elección de quelantes de P no cálcicos^{7,39-42}. Estos resultados no son uniformes⁴³, aunque en algunos de estos ensayos negativos la población de pacientes analizados tenía un mayor número de factores de riesgo CV^{44,45} o el estudio se vio obstaculizado por una muestra de poco tamaño o por el uso de altas concentraciones de Ca en el baño de diálisis en muchos pacientes⁴⁶. En consecuencia, y a pesar de que en el estudio «Dialysis Clinical Outcomes Revisited» (DCOR) el uso de sevelamer-HCl en pacientes en diálisis no mejoró de un modo significativo las tasas de mortalidad^{47,48}, las guías KDIGO 2009 propusieron restringir la dosis de quelantes de P basados en Ca en presencia de calcificación arterial (guía 4.1.5; 2C), al menos hasta que se llevaran a cabo estudios más concluyentes³⁰. Este hecho representó un paso adelante en comparación con las guías americanas anteriores⁴⁹ (K-DOQI 2003) donde los quelantes del P basados en Ca se limitaban curiosamente solo a casos con calcificación vascular *grave* (una situación probablemente tardía para modificar sus consecuencias deletéreas). Aunque el estudio DCOR no demostrara estrictamente la superioridad de sevelamer respecto a quelantes cálcicos, no se puede tampoco decir que estos sean inocuos^{32,50}. Con la necesidad sobreañadida de tener en cuenta también aspectos económicos⁵¹, estos estudios mencionados sí han llevado al menos a la comunidad nefrológica a concienciarse de lo inadecuado de usar de forma indiscriminada quelantes cálcicos y a que podría ser más seguro fijar el límite superior de ingesta

de Ca incluso en menos de 1g/día en pacientes con ERC⁵². Un pequeño estudio metabólico reciente demostró, incluso en pacientes con ERC 3b-4 (n=8; FG medio 36 ml/min/1,73 m²; P medio de 3,8 mg/dl) que la administración de 1,5 g de carbonato cálcico convertía un balance basal neutro en un balance estrictamente positivo⁵³, aunque se desconoce si este balance sería transitorio, al inducir fenómenos de adaptación, o si este exceso se depositaría finalmente en localizaciones extraóseas.

En estudios más recientes, se ha confirmado una atenuación de la progresión de la calcificación vascular en pacientes en diálisis no solo con sevelamer sino también con lantano y, en 2 pequeños estudios piloto, con quelantes de P que contienen magnesio⁵⁴⁻⁵⁹. Un metaanálisis reciente también ha reforzado la idea de que era posible atenuar la progresión de las calcificaciones vasculares con quelantes de P no cálcicos⁶⁰. Además, en otro ensayo clínico aleatorizado, abierto, con grupos paralelos, que incluía a 466 pacientes italianos que iniciaron hemodiálisis, sevelamer mejoró la supervivencia en comparación con los quelantes de P cálcicos⁶¹, aunque no pudo establecerse un vínculo directo entre la carga de Ca y la peor evolución⁶¹. Por otra parte, en otro metaanálisis reciente, los quelantes de P no cálcicos se asociaron a un criticado menor riesgo global de mortalidad (22%) en pacientes con ERC (en su mayoría pacientes en diálisis tratados con sevelamer)⁴, en contraposición a los resultados negativos de otros metaanálisis anteriores^{37,62}. Sin embargo, en algunos estudios se administraron altas dosis de algunos quelantes como consecuencia de los objetivos protocolizados, por lo que estos resultados deberían ser extrapolados con precaución a aquellas situaciones en que se usan bajas dosis de quelantes con Ca o se emplea la administración concomitante de ambos tipos de quelantes (con y sin Ca)^{63,64}. En otro estudio se describió que individuos normales y pacientes con ERC 3b-4 tenían un balance de Ca discretamente negativo o neutro con una dieta de 800 mg/día de Ca, mientras que con una dieta de 2.000mg/día los individuos normales se encontraban en un balance discretamente positivo y que los pacientes con ERC tenían un balance francamente positivo, al menos durante los 9 días del estudio⁶⁵.

Por último, también se ha demostrado en un estudio aleatorizado, multicéntrico, piloto, abierto, realizado en 212 pacientes ambulatorios afectados de ERC estadios 3-4 y reclutados durante un máximo de 36 meses, que el tratamiento con sevelamer, con el fin de mantener el P plasmático en el rango normal, se asoció a una incidencia significativamente menor de la CAC *de novo* entre pacientes sin patología CV de base (12,8 vs. 81,8% para sevelamer y carbonato de Ca, respectivamente), así como a una progresión más lenta de la CAC entre los pacientes con evidencia de CAC al inicio del estudio⁶⁶. También se detectó una *regresión* significativa de CAC en 24 pacientes tratados con sevelamer y solo en 2 pacientes tratados con Ca. Finalmente, la mortalidad global y el objetivo final compuesto de muerte o inicio de diálisis fueron menores en los pacientes asignados a sevelamer⁶⁶. Este estudio no incluía grupo placebo e incluía pacientes con una hiperfosfatemia moderada (4,84 ± 1,3 mg/dl). Por el contrario, en otro estudio aleatorizado, menor, sobre 148 pacientes con ERC moderada (FG = 20-45 ml/min/1,73m² con un P medio de 4,2 mg/dl) que comparó Ca, sevelamer y lantano vs. placebo mostró un completamente inesperado aumento de las

calcificaciones vasculares en todos los grupos en comparación con placebo, aunque, en análisis *post hoc*, el grado de progresión fue mayor en el grupo Ca⁶⁷. En otro estudio⁶⁸, la rosuvastatina y el sevelamer tampoco retardaron la progresión de las calcificaciones vasculares en pacientes con ERC no en diálisis. Por lo tanto, a pesar del posible beneficio en la supervivencia demostrado, por lo menos en algunos pacientes con ERC, se necesitan más estudios para confirmar los posibles efectos de los quelantes de P antes del inicio de diálisis. De hecho, esta es una de las áreas nefrológicas en la que tenemos menos evidencias y alternativas, habiéndose suscitado una importante controversia sobre si deberían prescribirse o no quelantes de P en ERC estadios 3-4⁶⁹⁻⁷¹, recalándose la extrema necesidad de realizar estudios clínicos prospectivos sobre eventos duros⁶⁹⁻⁷¹. Además, de un modo estricto y según las fichas técnicas respectivas, los quelantes de P sin Ca tendrían indicación antes de inicio de diálisis solo cuando el P fuera > a 1,78 mmol/l (5,5 mg/dl). No obstante, es de destacar que en las recientes controversias sobre las guías KDIGO⁶³ se subrayó la preocupación previa sobre la sobrecarga de Ca como factor de riesgo para la progresión de la calcificación vascular en la ERC^{37,66,67,72,73}.

Control del hiperparatiroidismo secundario con calcimiméticos

Además de los datos experimentales inequívocos que muestran un efecto neutro o protector de los calcimiméticos sobre la ateromatosis urémica o las calcificaciones vasculares^{24,74,75}, se ha demostrado recientemente en un ensayo clínico aleatorizado que cinacalcet, junto a bajas dosis de análogos de la vitamina D, puede atenuar la progresión de la calcificación vascular en pacientes en diálisis, comparado con el tratamiento estándar (distintas dosis de análogos de vitamina D o quelantes)²⁵. Aunque el estudio estrictamente no demuestra un beneficio significativo ($p = 0,07$), en el grupo tratado con calcimiméticos hubo una clara tendencia hacia la disminución de la progresión de la CAC, la calcificación de la aorta torácica y la progresión de la calcificación valvular cardíaca. Este efecto fue especialmente significativo en los pacientes adherentes al protocolo diseñado inicialmente²⁶. En un estudio observacional realizado en Japón se describieron resultados similares⁷⁶. Por otra parte, otro estudio retrospectivo que incluía pacientes en diálisis que recibieron terapia con vitamina D intravenosa (como marcador subrogado del diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario), la prescripción de calcimiméticos se asoció a una mejoría significativa de la supervivencia⁷⁷. Sin embargo, el estudio EVOLVE mostró⁷⁸, comparando calcimiméticos vs. terapia estándar en el mayor estudio realizado en pacientes en hemodiálisis (3.883), que cinacalcet no redujo significativamente el riesgo de muerte o eventos CV mayores en pacientes en diálisis con hiperparatiroidismo secundario de moderado a severo tras un análisis estadístico por intención de tratar *no ajustado*. Del mismo modo, en un metaanálisis reciente, basado esencialmente en el estudio anterior, los calcimiméticos no parecían mejorar la mortalidad CV o global⁷⁹. En consecuencia, tal y como sucedió con sevelamer en el estudio DCOR^{47,48}, no se ha podido establecer de manera definitiva un vínculo directo entre maniobras terapéuticas que potencialmente atenúan la

progresión de la calcificación vascular en pacientes en diálisis y beneficios en la supervivencia. Sin embargo, es importante destacar que, además de otros efectos beneficiosos *nominalmente* significativos asociados a sevelamer y cinacalcet^{47,48,78}, se observó en ambos ensayos una interacción muy significativa de la edad sobre el efecto del tratamiento. Por ejemplo, ambos fármacos redujeron significativamente la mortalidad en un subgrupo *predefinido* de pacientes mayores de 65 años, probablemente debido a la mayor potencia estadística relacionada con un mayor número de eventos CV y mortalidad en este grupo de edad^{78,80}. Se ha observado también una interacción similar con la edad con carbonato de lantano⁸¹. También se ha descrito recientemente una importante asociación entre calcificación vascular y función renal en personas mayores, pero no en individuos más jóvenes, de la población general⁸². Es importante destacar que, en el caso del estudio EVOLVE, cinacalcet sí redujo significativamente el riesgo de muerte o eventos CV mayores en pacientes en diálisis en un análisis secundario por intención de tratar *predefinido* cuando se *ajustaba* por edad u otros factores, así como otros análisis complejos de sensibilidad y a pesar del excesivo número de *drop-ins* y *drop-outs*^{78,83}. También se han descrito varios efectos beneficiosos de cinacalcet en estudios *post hoc*⁸³⁻⁸⁸, entre los que destacamos la disminución de mortalidad en eventos no ateroscleróticos (que incluyen muerte súbita e insuficiencia cardíaca) en pacientes tratados con cinacalcet⁸⁶. Por todo ello, creemos que el estudio EVOLVE no puede ser considerado como un estudio *negativo* sino que se trata de un estudio inconcluyente, no definitivo, dado que la ausencia de evidencia no puede ser de ningún modo considerada evidencia de ausencia^{50,83}.

Por último, es importante subrayar que los calcimiméticos también se han empleado con éxito en el tratamiento de algunos casos de calcifilaxis^{87,89}. Es importante señalar que los episodios de calcifilaxis se produjeron con una frecuencia significativamente menor en el grupo de pacientes tratados con cinacalcet en el estudio EVOLVE y un estudio *post hoc* posterior^{78,87}.

Calcidiol y activadores del receptor de vitamina D

Los niveles bajos de calcidiol (25-OH vitamina D) han sido asociados directamente con la presencia y progresión de la calcificación vascular y representan por sí solos un novedoso marcador de riesgo CV^{90,91}. Aunque pudiera tratarse de un mero «espectador», el mantenimiento de niveles «normales» parecería ser deseable, y así es recomendado por las guías españolas⁹², para reducir la progresión de la calcificación vascular y para mantener un recambio óseo normal^{6,91}, aparte de otros efectos pleiotrópicos descritos para la vitamina D y que incluyen la regeneración vascular, efectos antiinflamatorios y actividad antirrenina, entre otros⁹³⁻⁹⁶. Sin embargo, no hay ensayos clínicos aleatorizados *prospectivos* que hayan evaluado el impacto de la vitamina D *nativa* o de los activadores de los receptores de la vitamina D (ARVD) como calcitriol, alfalcidol, paricalcitol u otros en la calcificación vascular humana. Los estudios experimentales han demostrado efectos diferenciales entre calcitriol y otros ARVD sobre la calcificación extraósea. El calcitriol es un inductor clásico directo dosis-dependiente de la calcificación vascular *experimental*,

especialmente en presencia de una alta exposición a P o como resultado de la acumulación sistémica de Ca y P inducida por la vitamina D, más que un efecto local sobre la pared arterial^{24,74,97}. Por otra parte, las dosis más bajas tanto de calcitriol como de paricalcitol parecen ser protectoras contra la calcificación vascular, probablemente a través de la restauración de klotho y la expresión de osteopontina⁹⁸⁻¹⁰⁰. Por lo tanto, se puede postular la presencia de un efecto bimodal de los ARVD con relación a la regulación de la calcificación vascular. En general, los datos experimentales que apoyan menor toxicidad con algunos ARVD en comparación con calcitriol no son consistentes entre estudios, pero parecen apoyar la afirmación de que hay una reducción de la inducción de la calcificación con diferentes ARVD como paricalcitol^{24,74,95,101}. Por ejemplo, paricalcitol, en contraposición a calcitriol, disminuye la activación de la vía Wnt/ β -catenina que es la vía más importante de señalización en la transdiferenciación de CMLV en osteoblastos¹⁰². El paricalcitol, no se sabe si otros ARVD, podría tener también un efecto sobre estadios más precoces de la enfermedad vascular¹⁰³. Por otro lado, se ha descrito en varios estudios retrospectivos un beneficio consistente y sólido sobre la supervivencia de los pacientes en hemodiálisis con ARVD selectivos^{104,105} y, aunque ha sido cuestionado¹⁰⁶, el beneficio parece ser más pronunciado en el rango de dosis bajas y entre los pacientes que recibieron ARVD selectivos^{18,104}. Por último, un metaanálisis reciente que incluyó 14 estudios observacionales (194.932 pacientes) mostró que las terapias con ARVD se asocian a una menor mortalidad en los pacientes con ERC¹⁰⁷, aunque tampoco existe uniformidad entre metaanálisis al respecto¹⁰⁸. En la actualidad no hay tampoco ningún ensayo clínico prospectivo publicado que haya evaluado el efecto de los ARVD sobre la supervivencia, que confirme o no estos resultados previos, aunque tampoco puede descartarse dicho efecto beneficioso¹⁰⁹.

La vitamina K

La vitamina K es necesaria como un cofactor en el proceso de convertir las proteínas de la matriz extracelular decarboxiladas inactivas en formas carboxiladas activas. La osteocalcina y la MGP requieren de la presencia de vitamina K para su activación y la warfarina, como antagonista de la vitamina K, inhibe la coagulación, pero su uso a largo plazo también puede promover la calcificación vascular y la sobreexpresión de la MGP decarboxilada^{110,111}. Ya se conocía la asociación entre CAC y tratamiento con antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular de bajo riesgo¹¹² y, recientemente, Górriz et al. confirmaron la asociación independiente entre el uso de anticoagulantes orales y la calcificación vascular, incluso en pacientes con ERC sin diálisis¹¹³. Desde el punto de vista experimental, es conocida la capacidad de la vitamina K de revertir la elastocalcinosis de la media inducida por warfarina¹¹⁴ y, siendo la deficiencia de vitamina K común en diálisis, no es de extrañar que haya actualmente en curso varios ensayos clínicos prospectivos que evalúan el efecto de la suplementación con vitamina K sobre la progresión de la CAC en pacientes con ERC y pacientes en hemodiálisis¹¹⁵. Es posible que los nuevos anticoagulantes orales, ahora disponibles para los pacientes con fibrilación auricular o síndrome

coronario agudo, pudieran llegar a constituirse como alternativa terapéutica^{116,117}.

Datos preliminares sobre bifosfonatos, tiosulfato y fitatos

Los *bifosfonatos* también se han utilizado con éxito «fuera de guía» en el tratamiento de la calcifilaxis¹¹⁸. Además de los datos experimentales que muestran que el tratamiento con pamidronato o etidronato previene la calcificación vascular¹¹⁹, el etidronato oral o parenteral puede retrasar la progresión de la CAC y la calcificación valvular aórtica, aunque no se ha demostrado que todos los bifosfonatos de nueva generación puedan hacer lo mismo¹²⁰⁻¹²³. En este sentido merece la pena recordar que la pared vascular posee una «forma natural de bifosfonatos», los pirofosfatos, que antagonizan la fosfatasa alcalina y constituyen uno de los factores anticalcificantes más efectivos de la pared vascular.

Un ensayo clínico aleatorizado reciente con 108 pacientes afectados de hipercolesterolemia reveló que la terapia combinada de atorvastatina más etidronato durante 12 meses redujo significativamente las placas ateromatosas torácicas y de la aorta abdominal¹²⁴. Dado que los efectos vasculares de los bifosfonatos no se pueden separar de una adecuada formación ósea, la administración de estos a los pacientes con ERC puede ser poco apropiada y favorecer el desarrollo o agravamiento de una enfermedad ósea adinámica^{30,125,126}. En consecuencia, se recomienda una biopsia ósea antes del uso de bifosfonatos en pacientes con FG < 30 ml/min/1,73 m² a menos que una enfermedad ósea de alto recambio esté presente de un modo indudable³⁰, o que sea en el contexto de una enfermedad potencialmente mortal como la calcifilaxis¹¹⁸. Probablemente un enfoque similar debería aplicarse a nuevas terapias como denosumab y romosozumab, aunque la vida media de estos fármacos en el hueso es indudablemente menor¹²⁷.

El *tiosulfato de sodio* se ha introducido recientemente en el arsenal terapéutico contra la calcifilaxis¹²⁸. También puede atenuar la tasa de progresión de la CAC en comparación con el grupo sin tratamiento, pero con una disminución significativa de la densidad mineral ósea de la cadera^{129,130}. Aunque tiosulfato de sodio y otros agentes quelantes han demostrado ser potencialmente útiles en la reversión de la calcificación de la capa media vascular¹³¹, el mecanismo por el cual el tiosulfato de sodio reduce la calcificación no es completamente conocido^{129,132}.

Dada la importancia de este tema, se están desarrollando nuevos fármacos que podrían actuar como inhibidores de la calcificación vascular como el SNF472¹³³, una formulación intravenosa de mio-inositol hexafosfato (fitato) que previene la formación y crecimiento de cristales de hidroxiapatita^{134,135}, y se comporta como un antagonista de la calcificación que podría resultar eficaz como terapia para el tratamiento de la calcificación CV en pacientes con ERC y en la calcifilaxis¹³³. El SNF472 actúa a través de un mecanismo físico-químico, fijándose sobre el cristal en formación o crecimiento¹³⁶. Su elevada eficacia en modelos animales y corta vida media le confieren un perfil de eficacia y seguridad adecuado en ERC, pero que deberá confirmarse en estudios clínicos a largo plazo. En estos momentos está en fase de desarrollo 1b/2¹³⁶.

Otros posibles tratamientos

No hay estudios que investiguen los efectos de la *paratiroidectomía* en la progresión o regresión de la calcificación vascular que cumplieran los criterios de inclusión preestablecidos para la revisión de las guías KDIGO 2009. Asimismo, no hay hoy en día nuevos datos disponibles más allá de la indicación clásica de la paratiroidectomía en la forma de calcifilaxis que se asocia a hiperparatiroidismo secundario grave. En el *trasplante renal*, pocos estudios han demostrado recientemente que estabilizan o disminuyen, pero no detienen completamente, la tasa de progresión de la calcificación vascular a pesar de la mejoría significativa de la función renal y de los parámetros del metabolismo mineral¹³⁷⁻¹⁴⁰. Sin embargo, muchos otros factores de riesgo CV, ya sean previos o en el contexto del trasplante, pueden desempeñar un papel adicional en esta población especial.

Recomendaciones generales

Aunque faltan estudios que demuestren que la presencia/ausencia/grado de calcificación vascular modifica el pronóstico de los pacientes con ERC, hemos expuesto en esta segunda parte de la revisión que existe una amplísima evidencia documentada, especialmente en pacientes en diálisis, de que algunos tratamientos del componente CKD-MBD aumentan la progresión de las calcificaciones vasculares, al menos, cuando estas ya están presentes^{7,25}. Se sabe que la calcificación vascular es un fenómeno tardío y probablemente secundario, precedido entre otros por fenómenos inflamatorios que podrían ser objeto de atención primaria para prevenir las calcificaciones al actuar sobre la enfermedad arterial en estadios más precoces⁴. Sin embargo, la ausencia de medidas contrastadas para esa aproximación preventiva, junto a la seria posibilidad de inducir iatrogenia, creemos que no permite adoptar una actitud nihilista ante la calcificación vascular, y considerarla como una imposibilidad, puesto que hemos demostrado que podemos tanto empeorarla como atenuar su progresión^{5,7-9,25,50}.

En espera de la difícil viabilidad de un ensayo clínico aleatorizado multiintervencionista independiente de la industria farmacológica, reconocemos que la calcificación CV no cumple los requisitos para la recomendación de un cribado generalizado^{141,142}. Sin embargo, dada la capacidad predictiva de la calcificación CV y su *progresión*, creemos que los pacientes con ERC con calcificaciones vasculares no solo precisarían de un seguimiento y monitorización CV más continuado (no solo de sus calcificaciones) sino que probablemente podrían beneficiarse de iniciativas adicionales para controlar sus factores de riesgo CV tradicionales y no tradicionales^{6,143}. Entre las últimas incluiríamos un control más intensivo del P plasmático o de la sobrecarga de P y la administración de menos tratamientos o de altas dosis de fármacos que podrían favorecer la calcificación CV, lo que podría redundar en un aumento del valor de determinados tratamientos por encima de su coste absoluto^{7,37,78,83,95,144}. La reciente llegada de algunos genéricos, sin duda, ayudará a reducir ciertas cargas económicas en espera de nuevas evidencias^{8,9}. El conocimiento de la presencia/ausencia/grado de calcificaciones CV permitirá

inicialmente, no solo mejorar la valoración individual del riesgo CV, sino además ayudar a la elección de la opción terapéutica más segura para intentar, al menos, no aumentar la carga y progresión de calcificaciones CV, considerando el elevado riesgo para la salud de los pacientes con ERC y sus consecuencias económicas indirectas⁶. Esta valoración de las calcificaciones CV debería realizarse en todos los pacientes o solo en casos seleccionados, dependiendo de los recursos disponibles en cada país⁶. Obviamente, la llegada de fármacos genéricos mucho más económicos podría facilitar el uso de los fármacos con mayor margen terapéutico sin estricta necesidad de cribado.

Distintos estudios muestran indefectiblemente que una vez que se establece la calcificación vascular esta sigue un curso progresivo y probablemente acelerado¹⁴⁵, por lo que desde un punto de vista puramente académico es claro que se debería favorecer el uso de quelantes de P no basados en Ca, especialmente en los pacientes que ya tienen calcificación vascular y en aquellos con PTH o niveles de fosfatasa alcalina bajos. También podrían beneficiarse pacientes con circunstancias especiales, p. ej. mayores de 65 años con expectativa de vida razonable^{47,81}, diabéticos, tratados con warfarina, pacientes incidentes en diálisis en los que se prevé un largo tiempo en lista de espera de trasplante, pacientes jóvenes con ERC en los que se prevé una ERC de larga evolución o pacientes con progresión comprobada de la calcificación vascular. La deficiencia de magnesio y hierro probablemente debería también evitarse, especialmente en estos pacientes.

Al individualizar el tratamiento a cada situación de recambio óseo, al menos algunos pacientes con hiperparatiroidismo secundario moderado-grave deberían ser tratados preferentemente con calcimiméticos o bajas dosis de ARVD^{25,78}. La vitamina D *nativa* o ARVD selectivos podrían considerarse de modo preferente en pacientes con calcificación vascular o calcio bajo sin hiperfosfatemia, y vitamina D *nativa* en pacientes con sospecha de enfermedad ósea adinámica^{92,146}; en todos ellos, además, se debería limitar seriamente la exposición a altas concentraciones de Ca en el baño de diálisis^{125,147-149}, incluyendo pacientes en diálisis peritoneal frecuentemente expuestos a ellos¹⁵⁰. En cualquier caso, las propias guías KDIGO proponen que la evaluación de las calcificaciones vasculares debería realizarse en *cualquier* paciente cuando el conocimiento de su presencia podría impactar decisiones terapéuticas.

Finalmente, como mostramos en la primera parte de esta revisión, consideramos que la evaluación inicial debería hacerse con técnicas radiológicas sencillas y creemos que la presencia de calcificación vascular, especialmente de arterias de tipo muscular como las de las manos, enfatizaría la necesidad de control de los factores relacionados con el metabolismo Ca-P (es necesario establecer en cada comunidad nefrológica un intervalo en el índice de Adragao por debajo o por encima del cual se decidirá implementar o no tratamientos más caros dependiendo de los distintos recursos financieros).

Por último, es conocido que los pacientes que no presentan calcificación valvular o vascular tienen un muy buen pronóstico en los siguientes años y es probable que el futuro de estos pacientes no se encuentre en peligro inmediato por el uso de medicamentos más económicos en caso de tener que establecer dichas prioridades por encima de consideraciones

académicas. No obstante, es obvio que se necesitan estudios dirigidos a confirmar estas impresiones, así como la técnica y periodicidad recomendada para el reanálisis, especialmente en pacientes jóvenes no candidatos a trasplante renal en un período razonable de tiempo.

Conclusiones

Los pacientes con ERC presentan un riesgo muy elevado de enfermedad CV y muerte prematuras; por ello, deberíamos ofrecerles la oportunidad de contar con la mejor prevención y tratamiento posibles. Desafortunadamente mientras los costes absolutos sean motivo de preocupación, el conocimiento cuantitativo o cualitativo de la calcificación CV podría ayudar a optimizar recursos económicos y a asignar los tratamientos más costosos a los pacientes con más expectativas de mejora. Por todo ello, creemos que, en este contexto, las calcificaciones CV deberían formar parte de nuestros protocolos y futuros estudios clínicos ya que se trata de una característica destacada del complejo CKD-MBD, es un predictor superior de evolución clínica, es modificable y su progresión parece aumentar con determinados tratamientos (iatrogenia) mientras que otros parecen atenuarla. Obviamente, la valoración de la calcificación vascular solo tiene sentido si el resultado puede ser utilizado por el nefrólogo en su toma de decisiones terapéuticas, especialmente de forma precoz, y con la posibilidad de seguir el principio hipocrático de «primum, non nocere» o el más reciente de «más vale prevenir que curar».

Conceptos clave

- Las calcificaciones CV forman parte del complejo CKD-MBD.
- Las guías KDIGO 2009 (y la publicación de sus controversias preliminares 2015) y las guías españolas 2011 consideran que es razonable utilizar la información sobre calcificaciones vasculares para guiar el manejo del complejo CKD-MBD.
- La valoración de las calcificaciones CV debería realizarse en todos los pacientes o solo en casos seleccionados, dependiendo de los recursos disponibles en cada país, siempre que el conocimiento de su ausencia/presencia/grado pueda impactar decisiones terapéuticas.
- Las calcificaciones CV son un factor de riesgo potencialmente modificable.
- La progresión de las calcificaciones CV aumenta con determinados tratamientos (potencial iatrogenia) mientras que otros fármacos parecen atenuarla.
- En estudios clínicos y metaanálisis, los quelantes de fósforo sin calcio o los calcimiméticos parecen atenuar la progresión clínica de las calcificaciones vasculares en comparación con los quelantes de P sin Ca o con los regímenes estándar de tratamiento del hiperparatiroidismo secundario sin calcimiméticos.
- En modelos experimentales se demuestra que distintos derivados de la vitamina D (calcitriol vs. activadores selectivos de los receptores de la vitamina D; p. ej. paricalcitol) tienen efectos diferenciales sobre las calcificaciones vasculares.
- Existen datos preliminares sobre la influencia de otros fármacos (p. ej. vitamina K, bifosfonatos, tiosulfato de sodio o

SNF472) sobre la progresión de la calcificación vascular en pacientes con ERC.

- Aunque no existe una prueba definitiva de que el tratamiento individualizado basado en la presencia/ausencia/grado de calcificación vascular mejore la supervivencia de los pacientes con ERC, la actitud nihilista no parece justificada.

Financiación

No se ha recibido financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

El Dr. Jordi Bover ha recibido honorarios por conferencias de Abbvie, Amgen, Genzyme y Shire, así como por consultorías de Abbvie, Amgen, Vifor/Fresenius-Pharma, Chugai, Medice, Genzyme/Sanofi y Sanifit. El Dr. J.L. Górriz ha recibido honorarios por conferencias y becas de Abbvie. El Dr. P. Ureña ha recibido honorarios por conferencias o consultorías de Amgen, Abbvie, Genzyme-Sanofi, Medice, Hemotech y Fresenius. La Dra. M.J. Lloret ha recibido honorarios por conferencias de Sanofi y Abbvie.

Agradecimientos

El Dr. Jordi Bover pertenece a la Red Nacional RedinRen (RD06/0016/0001 y RD12/0021/0033), a la Red de Biobancos Nacional Española (RD09/0076/00064) y al Grupo Catalán de Investigación AGAUR (2009 SGR-1116). Además, colabora con la Fundación Íñigo Álvarez de Toledo (FRIAT). Queremos agradecer también al Sr. Ricardo Pellejero por su importante labor de asistencia bibliográfica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, Mc Culloch C, Hsu CH. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-305.
2. Bover J, Górriz JL, Ureña P, Lloret MJ, DaSilva I, Ruiz-García C, et al. Detección de las calcificaciones cardiovasculares: ¿una herramienta útil para el nefrólogo? *Nefrología* 2016 (en prensa).
3. Brandenburg V, Ketteler M, Rodríguez M. Ten years of progress in our understanding of uremic vascular calcification and disease: A decade summarized in 20 steps. *Kidney Int. Suppl.* 2011;1:116-21.
4. Zoccali C, London G. Con: Vascular calcification is a surrogate marker, but not the cause of ongoing vascular disease, and it is not a treatment target in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015;30:352-7.
5. Wanner C. Moderator's view: Treatment of vascular calcification is a physical impossibility, so far. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:358-9.
6. Bover J, Evenepoel P, Urena-Torres P, Vervloet M, Brandenburg V, Mazzaferro S, et al. Pro: Cardiovascular calcifications are clinically relevant. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:345-51.

7. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62:245-52.
8. Bover J, Ureña P, Lloret MJ, Ruiz-García C., DaSilva I, Diaz-Encarnación MM, et al. Integral pharmacological management of bone mineral disorders in chronic kidney disease (part I): From treatment of phosphate imbalance to control of PTH and prevention of progression of cardiovascular calcification. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17:1247-58, doi: 10.1080/14656566.2016.1182155. Epub 2016 May 13.
9. Bover J, Ureña P, Lloret MJ, Ruiz-García C, DaSilva I, Diaz-Encarnación MM, et al. Integral pharmacological management of bone mineral disorders in chronic kidney disease (part II): From treatment of phosphate imbalance to control of PTH and prevention of progression of cardiovascular calcification. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17:1363-73, doi: 10.1080/14656566.2016.1182985. Epub 2016 May 17.
10. Bansal N, Hsu C, Chandra M, Iribarren C, Fortmann S, Hlatky M, et al. Potential role of differential medication use in explaining excess risk of cardiovascular events and death associated with chronic kidney disease: A cohort study. *BMC Nephrol.* 2011;12:44.
11. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macia J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:487-97.
12. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann J, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353:238-48.
13. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360:1395-407.
14. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler D, Tomson CH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377:2181-92.
15. Schermund A, Achenbach S, Budde T, Buziashvili Y, Forster A, Friedrich G, et al. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: A multicenter, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2006;113:427-37.
16. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, Newstein D, Guerci A. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: The St. Francis Heart Study randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:166-72.
17. Major RW, Cheung CK, Gray LJ, Brunskill N. Statins and cardiovascular primary prevention in CKD: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:732-9.
18. Vo T-M, Disthabanchong S. Are there ways to attenuate arterial calcification and improve cardiovascular outcomes in chronic kidney disease? *World J Cardiol.* 2014;6:216-26.
19. Pruthi D, McCurley A, Aronovitz M, Galayda C, Karumanchi SA, Jaffe I. Aldosterone promotes vascular remodeling by direct effects on smooth muscle cell mineralocorticoid receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:355-64.
20. Shimizu H, Nakagami H, Morishita R. Bone metabolism and cardiovascular function update. Cross link of hypertension, bone loss and vascular calcification —common back grounds in renin angiotensin system with anti-aging aspect— [Artículo en japonés]. *Clin Calcium.* 2014;24:53-62.
21. Miyazaki-Anzai S, Masuda M, Demos-Davies KM, Keenan A, Saunders S, Masuda R, et al. Endoplasmic reticulum stress effector CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein (CHOP) regulates chronic kidney disease-induced vascular calcification. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000949.
22. Iijima K, Ito Y, Son B-K, Akishita M, Ouchi Y. Pravastatin and olmesartan synergistically ameliorate renal failure-induced vascular calcification. *J Atheroscler Thromb.* 2014;21:917-29.
23. Cozzolino M, Staniforth ME, Liapis H, Finch J, Burke S, Dusso A, et al. Sevelamer hydrochloride attenuates kidney and cardiovascular calcifications in long-term experimental uremia. *Kidney Int.* 2003;64:1653-61.
24. Lopez I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E, Perez J, Guerrero F, Martín D, et al. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int.* 2008;73:300-7.
25. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, et al. The ADVANCE study: A randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1327-39.
26. Urena-Torres PA, Floege J, Hawley CM, Pedagogos E, Goodman W, Petavy F, et al. Protocol adherence and the progression of cardiovascular calcification in the ADVANCE study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:146-52.
27. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res.* 2000;87:E10-7.
28. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli C. Arterial calcification in chronic kidney disease: Key roles for calcium and phosphate. *Circ Res.* 2011;109:697-711.
29. Giachelli CM, Jono S, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H. Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:S34-7.
30. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;S1-130, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2009.188>
31. Ellam TJ, Chico TJ. Phosphate: The new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease. *Atherosclerosis.* 2012;220:310-8.
32. Lloret MJ, Bover J, DaSilva I, Furlano M, Ruiz-García C, Ayasreh N, et al. Papel del fósforo en la enfermedad renal crónica. *Nefrología suppl.* 2013;4:2-10.
33. Yamada S, Tokumoto M, Tatsumoto N, Taniguchi M, Noguchi H, Nakano T, et al. Phosphate overload directly induces systemic inflammation and malnutrition as well as vascular calcification in uremia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014;306:F1418-28.
34. Al-Aly Z. Phosphate, oxidative stress, and nuclear factor-kappaB activation in vascular calcification. *Kidney Int.* 2011;79:1044-7.
35. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson D, Seliger S, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:520-8.
36. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000;342:1478-83.
37. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelssohn D, Chatterley T, Dorgan M, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2013;382:1268-77.
38. Rodríguez-Osorio L, Zambrano DP, Gracia-Iguacel C, Rojas-Rivera J, Ortiz A, Egido J, et al. Use of sevelamer in

- chronic kidney disease: Beyond phosphorus control. *Nefrologia*. 2015;35:207-17.
39. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel D. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;71:438-41.
 40. Braun J, Asmus HG, Holzer H, Brunkhorst R, Krause R, Schulz W, et al. Long-term comparison of a calcium-free phosphate binder and calcium carbonate-phosphorus metabolism and cardiovascular calcification. *Clin Nephrol*. 2004;62: 104-15.
 41. Raggi P, Bellasi A, Gamboa C, Ferramosco E, Ratti C, Block G, et al. All-cause mortality in hemodialysis patients with heart valve calcification. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:1990-5.
 42. Raggi P, Bommer J, Chertow GM. Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium-based phosphorus binders or sevelamer. *J Heart Valve Dis*. 2004;13:134-41.
 43. Jean G, Lataillade D, Genet L, Legrand E, Kuentz F, Moreau-Gaudry X, et al. Calcium carbonate, but not sevelamer, is associated with better outcomes in hemodialysis patients: Results from the French ARNOS study. *Hemodial Int*. 2011;15:485-92.
 44. Floege J. Calcium-containing phosphate binders in dialysis patients with cardiovascular calcifications: Should we CARE-2 avoid them? *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:3050-2.
 45. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, He D, Kessler P, Diaz-Buxo JA, et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: The Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:952-65.
 46. Barreto DV, Barreto F, de Carvalho AB, Cuppari L, Draibe S, Dalboni MA, et al. Phosphate binder impact on bone remodeling and coronary calcification—results from the BRic study. *Nephron Clin Pract*. 2008;110:c273-83.
 47. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;72:1130-7.
 48. St Peter WL, Liu J, Weinhandl E, Fan Q. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: A secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am J Kidney Dis*. 2008;51:445-54.
 49. Cozzolino M, Urena-Torres P, Vervloet MG, Brandenburg V, Bover J, Goldsmith D, et al. Is chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) really a syndrome? *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1815-20.
 50. Bover J, Evenepoel P, Ureña-Torres P, Vervloet M, Brandenburg V, Mazzaferro S, et al. Opponent's comments. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:357.
 51. Yusuf AA, Howell BL, Powers CA, St Peter W. Utilization and costs of medications associated with CKD mineral and bone disorder in dialysis patients enrolled in Medicare Part D. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:770-80.
 52. Taksande SR, Worcester EM. Calcium supplementation in chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:1175-85.
 53. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, Mc Cabe Q, Moe SH, Weaver C, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;83:959-66.
 54. Komaba H, Kakuta T, Suzuki H, Hida M, Suga T, Fukagawa M. Survival advantage of lanthanum carbonate for hemodialysis patients with uncontrolled hyperphosphatemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:107-14.
 55. Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T, Suzuki H, Kanai G, Nagaoka M, et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2011;57: 422-31.
 56. Toussaint ND, Lau KK, Polkinghorne KR, Kerr P. Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis: A pilot randomized controlled trial. *Nephrology (Carlton)*. 2011;16:290-8.
 57. Spiegel DM, Farmer B. Long-term effects of magnesium carbonate on coronary artery calcification and bone mineral density in hemodialysis patients: A pilot study. *Hemodial Int*. 2009;13:453-9.
 58. Tzanakis IP, Stamataki EE, Papadaki AN, Giannakis N, Damianakis N, Oreopoulos D. Magnesium retards the progress of the arterial calcifications in hemodialysis patients: A pilot study. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:2199-205.
 59. Lloret MJ, Ruiz-Garcia C, Dasilva I, Furlano M, Barreiro Y, Ballarin JA, et al. Lanthanum carbonate for the control of hyperphosphatemia in chronic renal failure patients: A new oral powder formulation - safety, efficacy, and patient adherence. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:1147-56.
 60. Liu L, Wang Y, Chen H, Zhu X, Zhou L, Yang Y. The effects of non-calcium-based phosphate binders versus calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification and bone remodeling among dialysis patients: A meta-analysis of randomized trials. *Ren Fail*. 2014;36:1244-52.
 61. Di Iorio B, Molony D, Bell C, Cucciniello E, Bellizi V, Russo D, et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: Results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:771-8.
 62. Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, Craig J, Elder G, Strippoli G. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2011:CD006023.
 63. Ketteler M, Elder GJ, Evenepoel P, Ix J, Jamal S, Lafage-Proust MH, et al. Revisiting KDIGO clinical practice guideline on chronic kidney disease-mineral and bone disorder: A commentary from a Kidney Disease: Improving global outcomes controversies conference. *Kidney Int*. 2015;87:502-28.
 64. Cannata-Andia JB, Fernandez-Martin JL, Locatelli F, London G, Gorritz JL, Floege J, et al. Use of phosphate-binding agents is associated with a lower risk of mortality. *Kidney Int*. 2013;84:998-1008.
 65. Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney Int*. 2012;81:1116-22.
 66. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: A randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:487-93.
 67. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel D, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1407-15.
 68. Lemos MM, Watanabe R, Carvalho AB, Jancikic A, Sanches F, Christofalo D, et al. Effect of rosuvastatin and sevelamer on the progression of coronary artery calcification in chronic kidney disease: A pilot study. *Clin Nephrol*. 2013;80:1-8.
 69. Bellasi A, Kestenbaum B. Pro Should phosphate binders be used in chronic kidney disease stage 3-4? *Nephrol Dial Transplant*. 2015.
 70. Kestenbaum B, Bellasi A. Con Phosphate binders in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015.

71. Zoccali C, Mallamaci F. Moderator's view: Phosphate binders in chronic kidney disease patients: A clear No at the moment, but stay tuned. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:196-9.
72. Jamal SA, Fitchett D, Lok CE, Mendelssohn D, Tsuyuki R. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: A meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:3168-74.
73. Russo D, Corrao S, Battaglia Y, Andreucci M, Caiazza A, Carlomagno A, et al. Progression of coronary artery calcification and cardiac events in patients with chronic renal disease not receiving dialysis. *Kidney Int*. 2011;80:112-8.
74. Lopez I, Aguilera-Tejero E, Mendoza FJ, Alamaden Y, Perez J, Martin D, et al. Calcimimetic R-568 decreases extraosseous calcifications in uremic rats treated with calcitriol. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:795-804.
75. Ivanovski O, Nikolov IG, Joki N, Craudillier A, Phan O, Mentaverri R, et al. The calcimimetic R-568 retards uremia-enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE^{-/-}) mice. *Atherosclerosis*. 2009;205:55-62.
76. Tsuruta Y, Ohbayashi T, Fujii M, Myochin H, Mizutani R, Narita M, et al. Change in coronary artery calcification score due to cinacalcet hydrochloride administration. *Ther Apher Dial*. 2008;12 Suppl 1:S34-7.
77. Block GA, Zaun D, Smits G, Persky M, Brillhart S, Nieman K, et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2010;78:578-89.
78. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke T, Floege J, Goodman W, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012;367:2482-94.
79. Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Pellegrini F, Messa P, Tonelli M, et al. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: A cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2013;10:e1001436, doi: 10.1371/journal.pmed.1001436. Epub 2013 Apr 30.
80. Parfrey PS, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drueke T, Floege J, et al. The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet: The EVOLVE trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4834-44.
81. Wilson R, Zhang P, Smyth M, Pratt R. Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:3021-8.
82. El Barzouhi A, Elias-Smale S, Dehghan A, Vliagenthart-Proenca R, Oudkerk M, Hofman A, et al. Renal function is related to severity of coronary artery calcification in elderly persons: The Rotterdam study. *PLoS One*. 2011;6:e16738.
83. Bover J, Ureña P, Ruiz-García C, DaSilva I, Lescano P, Del Carpio J, et al. Clinical and practical use of calcimimetics in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015.
84. Chertow GM, Parfrey PS. Cinacalcet for cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2013;368:1844-5.
85. Parfrey PS, Drueke TB, Block GA, Correa-Rotter R, Floege J, Herzog CH, et al. The effects of cinacalcet in older and younger patients on hemodialysis: The EVAluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015.
86. Wheeler DC, London GM, Parfrey PS, Block G, Correa-Rotter R, Dehmel B, et al. Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: The EVAluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) trial. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001363.
87. Floege J, Kubo Y, Floege A, Chertow G, Parfrey P. The effect of cinacalcet on calcific uremic arteriopathy events in patients receiving hemodialysis: The EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:800-7.
88. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, Kubo Y, Block G, Correa-Rotter R, et al. Cinacalcet, fibroblast growth factor-23, and cardiovascular disease in hemodialysis: The EVAluation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation*. 2015;132:27-39.
89. Brandenburg VM, Kramann R, Specht P, Ketteler M. Calciphylaxis in CKD and beyond. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1314-8.
90. Matias PJ, Ferreira C, Jorge C, Borges M, Aires I, Amaral T, et al. 25-Hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:611-8.
91. Naves-Díaz M, Cabezas-Rodríguez I, Barrio-Vázquez S, Feranadez E, Diaz-Lopez JB, Cannata-Andia JB, et al. Low calcidiol levels and risk of progression of aortic calcification. *Osteoporos Int*. 2012;23:1177-82.
92. Torregrosa J-V, Bover J, Cannata Andia J, Lorenzo V, de Francisco ALM, Rodriguez M, et al. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrologia*. 2011;31 Suppl 1:3-32.
93. Bover J, Egido J, Fernández-Giráldez E, Praga M, Solozabal-Campos C, Torregrosa J, et al. Vitamin D receptor and the importance of its activation in patients with chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2015;35:28-41.
94. Lu K-C, Wu C-C, Yen J-F, Liu W. Vascular calcification and renal bone disorders. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:637065.
95. Bover J, Dasilva I, Furlano M, Lloret MJ, Diaz-Encarnacion MM, Ballarin JA, et al. Clinical Uses of 1,25-dihydroxy-19-nor-vitamin D(2) (Paricalcitol). *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12:313-23.
96. Wong MSK, Leisegang MS, Kruse C, Vogel J, Schürmann C, Dehne N, et al. Vitamin D promotes vascular regeneration. *Circulation*. 2014;130:976-86.
97. Lomashvili KA, Wang X, O'Neill WC. Role of local versus systemic vitamin D receptors in vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:146-51.
98. Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR, Geurs T, Hruska K. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1509-19.
99. Lau WL, Leaf EM, Hu MC, Takeno M, Kuro-o M, Moe O, et al. Vitamin D receptor agonists increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet. *Kidney Int*. 2012;82:1261-70.
100. Lim K, Lu T-S, Molostvov G, Lee CH, Lam FT, Zehnder D, et al. Vascular klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation*. 2012;125:2243-55.
101. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int*. 2007;72:709-15.
102. Martínez-Moreno JM, Muñoz-Castañeda JR, Herencia C, Montes de Oca A, Estepa JC, Canalejo R, et al. In vascular smooth muscle cells paricalcitol prevents phosphate-induced Wnt/ β -catenin activation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;303:F1136-44.
103. Zoccali C, Curatola G, Panuccio V, Tripepi R, Pizzini P, Versace M, et al. Paricalcitol and endothelial function in chronic kidney disease trial. *Hypertension*. 2014;64:1005-11.

104. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med*. 2003;349:446-56.
105. Vervloet MG, Twisk JWR. Mortality reduction by vitamin D receptor activation in end-stage renal disease: A commentary on the robustness of current data. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:703-6.
106. Tentori F, Albert JM, Young EW, Blayney M, Robinson B, Pisoni R, et al. The survival advantage for haemodialysis patients taking vitamin D is questioned: Findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:963-72.
107. Duranton F, Rodriguez-Ortiz ME, Duny Y, Rodriguez M, Daures JP, Argiles A. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2013;37:239-48.
108. Mann MC, Hobbs AJ, Hemmelgarn BR, Roberts D, Ahmed S, Rabi D. Effect of oral vitamin D analogs on mortality and cardiovascular outcomes among adults with chronic kidney disease: A meta-analysis. *Clin Kidney J*. 2015;8:41-8.
109. Cozzolino M, Pasquali M. Where is the link between mineral bone markers and cardiovascular disease in CKD? *Clin Kidney J*. 2015;8:729-31.
110. Palaniswamy C, Sekhri A, Aronow WS, Kalra A, Peterson S. Association of warfarin use with valvular and vascular calcification: A review. *Clin Cardiol*. 2011;34:74-81.
111. McCabe KM, Booth SL, Fu X, Shoebeiri N, Pang J, Adams M, et al. Dietary vitamin K and therapeutic warfarin alter the susceptibility to vascular calcification in experimental chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;83:835-44.
112. Weijs B, Blaauw Y, Rennenberg RJMW, Schurgers L, Timmermans C, Pison L, et al. Patients using vitamin K antagonists show increased levels of coronary calcification: An observational study in low-risk atrial fibrillation patients. *Eur Heart J*. 2011;32:2555-62.
113. Gorriz JL, Molina P, Cerveron MJ, Vila R, Bover J, Nieto J, et al. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:654-66.
114. Schurgers LJ. Vitamin K: Key vitamin in controlling vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;83:782-4.
115. Caluwé R, Pyfferoen L, de Boeck K, De Vriese AS. The effects of vitamin K supplementation and vitamin K antagonists on progression of vascular calcification: Ongoing randomized controlled trials. *Clin Kidney J*. 2016;9:273-9.
116. Influence of rivaroxaban compared to vitamin k antagonist treatment upon development of cardiovascular calcification in patients with atrial fibrillation and/or pulmonary embolism (IRIVASC- Trial). [consultado 7 May 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02066662>
117. Barrios V, Górriz JL. Atrial fibrillation and chronic kidney disease: Focus on rivaroxaban. *J Comp Eff Res*. 2015;4:651-64.
118. Torregrosa JV, Ramos AM. Use of bisphosphonates in chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2010;30:288-96.
119. Lomashvili KA, Monier-Faugere M-C, Wang X, Malluche H, O'Neill W. Effect of bisphosphonates on vascular calcification and bone metabolism in experimental renal failure. *Kidney Int*. 2009;75:617-25.
120. Nitta K, Akiba T, Suzuki K, Uchida K, Watanabe RI, Majima K, et al. Effects of cyclic intermittent etidronate therapy on coronary artery calcification in patients receiving long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:680-8.
121. Hashiba H, Aizawa S, Tamura K, Kogo H. Inhibition of the progression of aortic calcification by etidronate treatment in hemodialysis patients: Long-term effects. *Ther Apher Dial*. 2006;10:59-64.
122. Tankó LB, Qin G, Alexandersen P, Baggar YZ, Christiansen C. Effective doses of ibandronate do not influence the 3-year progression of aortic calcification in elderly osteoporotic women. *Osteoporos Int*. 2005;16:184-90.
123. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne K, Kerr P. Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: A pilot. randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:57-68.
124. Kawahara T, Nishikawa M, Kawahara C, Inazu T, Sakai K, Suzuki G. Atorvastatin, etidronate, or both in patients at high risk for atherosclerotic aortic plaques: A randomized, controlled trial. *Circulation*. 2013;127:2327-35.
125. Bover J, Urena P, Brandenburg V, Goldsmith D, Ruiz-Garcia C, DaSilva I, et al. Adynamic bone disease: From bone to vessels in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2014;34:626-40.
126. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Boutouyrie P, Metivier F, de Vernejoul MC. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1827-35.
127. Lim SY, Bolster MB. Current approaches to osteoporosis treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27:216-24.
128. Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, Wang W, Hymes J, LAcson E. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriopathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1162-70.
129. Adirekkit S, Sumethkul V, Ingsathit A, Domrongkitchaiporn S, Phakdeekitcharoen B, Kantachuvesiri S, et al. Sodium thiosulfate delays the progression of coronary artery calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:1923-9.
130. Mathews SJ, de Las Fuentes L, Podaralla P, Cabellon A, Zheng S, Bierhals A, et al. Effects of sodium thiosulfate on vascular calcification in end-stage renal disease: A pilot study of feasibility, safety and efficacy. *Am J Nephrol*. 2011;33:131-8.
131. Lei Y, Grover A, Sinha A, Vyavahare N. Efficacy of reversal of aortic calcification by chelating agents. *Calcif Tissue Int*. 2013;93:426-35.
132. O'Neill WC, Hardcastle KI. The chemistry of thiosulfate and vascular calcification. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:521-6.
133. Perelló J, Salcedo C, Joubert PH, Canals A, Ferrer M. First-time-in-human phase 1 clinical trial in healthy volunteers with SNF472, a novel inhibitor of vascular calcification. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30 (suppl 3):ii592. (abstract).
134. Grases F, Sanchis P, Perello J, Isern B, Prieto RM, Fernandez-Palomeque C, et al. Phytate (Myo-inositol hexakisphosphate) inhibits cardiovascular calcifications in rats. *Front Biosci*. 2006;11:136-42.
135. Grases F, Sanchis P, Perelló J, Isern B, Prieto RM, Fernandez-Palomeque C, et al. Effect of crystallization inhibitors on vascular calcifications induced by vitamin D: A pilot study in Sprague-Dawley rats. *Circ J*. 2007;71:1152-6.
136. Perelló J, Salcedo C, Ketteler M, Tur F, Isern B, Joubert P, et al. MDF. SNF472 inhibits the progression of vitamin D induced cardiovascular calcification in rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30 suppl 3:iii588 (abstract).
137. Bargnoux A-S, Dupuy A-M, Garrigue V, Jaussent I, Gahide G, Badiou S, et al. Evolution of coronary artery calcifications following kidney transplantation: Relationship with osteoprotegerin levels. *Am J Transplant*. 2009;9:2571-9.
138. Maréchal C, Coche E, Goffin E, Dragean A, Schlieper G, Nguyen P, et al. Progression of coronary artery calcification and thoracic aorta calcification in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2012;59:258-69.
139. Seyahi N, Cebi D, Altiparmak MR, Akman C, Ataman R, Pekmezci S, et al. Progression of coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:2101-7.

140. Mazzaferro S, Pasquali M, Taggi F, Baldinelli M, Conte C, Muci ML, et al. Progression of coronary artery calcification in renal transplantation and the role of secondary hyperparathyroidism and inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:685-90.
141. Strong K, Wald N, Miller A, Alwan A. Current concepts in screening for noncommunicable disease: World Health Organization Consultation Group Report on methodology of noncommunicable disease screening. *J Med Screen*. 2005;12:12-9.
142. Manolio T. Novel risk markers and clinical practice. *N Engl J Med*. 2003;349:1587-9.
143. Coll B, Betriu A, Martinez-Alonso M, Amoedo ML, Arcidiacono MV, Borrás M, et al. Large artery calcification on dialysis patients is located in the intima and related to atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:303-10.
144. Di Iorio B, Nargi O, Cucciniello E, Bellizzi V, Torraca S, Russo D, et al. Coronary artery calcification progression is associated with arterial stiffness and cardiac repolarization deterioration in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res*. 2011;34:180-7.
145. Yoon H-C, Emerick AM, Hill JA, Gjertson D, Goldin J. Calcium begets calcium: Progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects. *Radiology*. 2002;224:236-41.
146. Cozzolino M, Brancaccio D, Cannella G, Messa P, Gesualdo L, Marangella M, et al. VDRA therapy is associated with improved survival in dialysis patients with serum intact PTH \leq 150 pg/mL: Results of the Italian FARO Survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3588-94.
147. Seras M, Martín de Francisco ÁL, Piñera C, Gundin S, Garcia-Unzueta M, Kislikova M, et al. Haemodialysis session: The perfect storm for vascular calcification. *Nefrologia*. 2015;35:448-56.
148. Villa-Bellosta R, Egido J, González-Parra E. Comment to: Haemodialysis session: The perfect storm for vascular calcification. *Nefrologia*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.01.002> [Epub ahead of print].
149. Ök E, Asci G, Bayraktaroglu S, Toz H, Ozkahya M, Yilmaz M, et al. Reduction of dialysate calcium level reduces progression of coronary artery calcification and improves low bone turnover in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2015.
150. Bover J, Lloret MJ, DaSilva I, Furlano M, Diaz M, Herreros A, et al. Role of vitamin D receptor activators in peritoneal dialysis. *Contrib Nephrol*. 2012;178:124-42.