



Marcadores metabólicos óseos y uso de vitamina D en diálisis. Encuesta multicéntrica (II)

C. Díaz Corte, A. Rodríguez, M. L. Naves, J. L. Fernández Martín, J. B. Cannata y los centros colaboradores del Estudio Multicéntrico sobre Osteodistrofia Renal*

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía. Hospital Central de Asturias. Oviedo (España). *El listado de los centros colaboradores (147) figura al final del trabajo.

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue analizar la situación de los principales marcadores del metabolismo óseo en los enfermos de nuestro país. Para ello, junto a un cuestionario postal, remitimos a todos los centros de diálisis españoles una tabla para recoger los últimos datos analíticos de los pacientes en diálisis (Ca, P, PTH y Al) y si recibían o no tratamiento con vitamina D. Presentamos resultados de 7.422 pacientes, pertenecientes a 147 centros de diálisis. Para el análisis estadístico se emplearon test no paramétricos, se consideró significativa una $p < 0,01$.

Los valores medios globales fueron: calcio $9,7 \pm 0,9$ mg/dL; P $5,6 \pm 1,6$ mg/dL; CaxP 54 ± 16 ; PTH 294 ± 360 pg/mL; y Al 27 ± 23 μ g/L. En los niveles de calcio y de PTH hubo una gran heterogeneidad, sin embargo las cifras de fósforo fueron más homogéneas, un 25% de los pacientes tuvo fósforo sérico mayor de 6,5 mg/dL. Algo parecido sucedió con el producto Ca-P, únicamente una tercera parte de los pacientes tenían producto Ca-P > 60 . El 50% de los pacientes de la muestra tenían Al < 20 μ g/L.

En 2.811 pacientes (el 41% del total) la PTH fue igual o menor a 120 pg/mL (en el rango de la adinamia), de ellos, en 1.586 (23% del total de la muestra) fue igual o menor a 60 pg/mL. Los pacientes con PTH baja tenían unos niveles de calcio significativamente mayores que el resto de los pacientes ($9,97 \pm 0,93$ vs $9,64 \pm 0,90$ mg/dL, $p < 0,0001$), además el 21% recibía vitamina D (a pesar de tener baja la PTH). En el extremo opuesto el 32% de los pacientes con PTH > 250 pg/mL no recibían vitamina D (a pesar del incremento de PTH).

El 44% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento con vitamina D en alguna de sus formas (46% en HD y 31% en DP). Los niveles de Ca, P, PTH y Al fueron significativamente mayores en los pacientes en hemodiálisis (HD) comparados con los pacientes en diálisis peritoneal (DP).

Palabras clave: **Calcio. Diálisis. Fósforo. Osteodistrofia renal. PTH. Vitamina D.**

Recibido: 1-III-00.
Aceptado: 7-III-00.

Correspondencia: Dr. J. B. Cannata Andía
Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral
Julián Clavería, s/n
33006 Oviedo (España)

METABOLIC MARKERS OF BONE DISEASE AND VITAMIN D THERAPY. A MULTICENTER ENQUIRY (II)

SUMMARY

Renal osteodystrophy has become one of the most important aspects related with morbidity in dialysis patients. The aim of our study was to analyse the main biochemical markers of mineral metabolism in 7,422 dialysis patients from 147 Spanish centres. We present data about serum Ca, P, Ca-P, product, Al and vitamin D. Due to the distribution of the analytical results (not normal), non-parametric tests were used. In this analysis a $p < 0.01$ was considered as significant.

The mean total levels were: Ca 9.7 ± 0.9 mg/dL; P 5.6 ± 1.6 mg/dL; Ca-P product 54 ± 16 mg/dL; PTH 294 ± 360 pg/mL and Al 27 ± 23 μ g/L. There was a great variation particularly on serum Ca and PTH levels. On the contrary, serum P and Ca-P product values were less spread: only a quarter of the patients had P levels higher than 6.5 mg/dL and one third Ca-P product higher than 60. Fifty percent of patients had Al levels lower than 20 μ g/L.

Forty one percent of patients (2,811 out of the 7,422) had a PTH equal or lower than 120 pg/mL and 23% have PTH equal or lower than 60 pg/mL. Patients with PTH equal or lower than 60 have serum Ca levels significantly higher than the remaining patients, on the contrary, serum P, Ca-P product and Al levels were significantly lower. In this group, 21% of patients were receiving vitamin D (in spite of low PTH). On the contrary 32% of patients were not receiving calcitriol (despite PTH higher than 250 pg/mL).

Forty four percent of patients were receiving vitamin D (46% on haemodialysis and 31% on peritoneal dialysis). Patients on haemodialysis showed serum Ca, P, PTH and Al levels higher than patients on peritoneal dialysis.

Key words: *Calcium. Dialysis. Phosphorous. Renal osteodystrophy. PTH. Vitamin D.*

INTRODUCCIÓN

La osteodistrofia renal es una entidad compleja y multifactorial que engloba, no sólo la respuesta del hueso frente a la insuficiencia renal crónica, sino también su respuesta ante las distintas modalidades terapéuticas¹, su expresión final refleja una interacción entre las diferentes condiciones y mecanismos implicados². Los marcadores del metabolismo óseo ya no sólo se relacionan con la morbilidad dependiente de la osteodistrofia renal sino también con circunstancias tan importantes como la morbilidad cardiovascular³⁻⁵, e incluso la supervivencia^{6,7}.

El objetivo del presente estudio fue conocer y analizar los principales marcadores del metabolismo óseo de nuestros pacientes al igual que lo han hecho trabajos recientes de otros países^{7,8}. El presente estudio complementa otro trabajo⁹ realizado con la colaboración de un importante número de hospitales y centros de diálisis españoles.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se elaboró un cuestionario con 30 preguntas que fue enviado a todos los servicios de Nefrología y unidades de diálisis españoles⁹, usando como base de datos el registro de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). Se incluyó una tabla para recoger los últimos valores analíticos de los pacientes (calcio, fósforo, PTH, aluminio) y además si recibían tratamiento con vitamina D.

El cuestionario se envió acompañado de una carta que explicaba los objetivos del trabajo. Se adjuntó un sobre franqueado para facilitar la respuesta. La encuesta podía ser contestada de manera anónima, o se daba la opción de incluir a quienes habían colaborado en este trabajo. Las respuestas se incluyeron en el paquete estadístico SPSS para ser posteriormente analizadas.

En este trabajo únicamente se hace un análisis de los marcadores bioquímicos y del empleo de vita-

mina D. El análisis de los otros resultados de la encuesta se detalla en una publicación complementaria⁹. Se emplearon test no paramétricos, en un intento de ser más restrictivos se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,01$.

RESULTADOS

La tabla de datos analíticos fue cumplimentada adecuadamente en 147 de los 172 centros que respondieron a la encuesta (85%)⁹ (80 hospitales públicos y 67 centros concertados). Los datos disponibles corresponden a 7.512 pacientes en diálisis, conocemos la modalidad de diálisis en 6.800 de ellos, 6.368 pacientes (94%) estaban en hemodiálisis (HD) y 432 (6%) en diálisis peritoneal (DP).

Los valores medios de calcio, fósforo, producto calcio-fósforo, PTH y aluminio se reflejan en la tabla I. En los niveles de calcio (fig. 1) y de PTH (fig. 2) hubo una gran heterogeneidad, con un importante porcentaje de pacientes dentro de un rango que po-

Tabla I. Valores medios de los parámetros bioquímicos de los pacientes

Determinación	Media ± ds	N
Ca (mg/dL)	9,7 ± 0,9	7.374
P (mg/dL)	5,6 ± 1,6	7.390
Producto Ca-P	54 ± 16	7.370
PTH (pg/mL)	294 ± 360	6.941
Al (µg/L)	27 ± 23	5.302

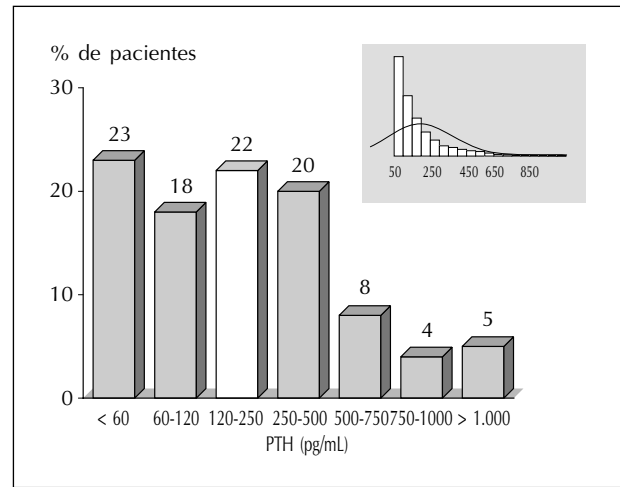


Fig. 2.—Distribución de los niveles de PTH, divididos por rangos, e histograma de frecuencias (superior derecha).

dríamos considerar inadecuado. Las cifras de fósforo fueron más homogéneas. Algo parecido sucedió con el producto calcio-fósforo (fig. 3). El aluminio tuvo tendencia a agruparse en valores < 40 µg/L (80% de los pacientes) (fig. 4), en el 40% de los pacientes no constaba esta determinación.

Calcio, fósforo, producto Ca-P y aluminio

Algo más de las dos terceras partes (68%) de los pacientes de la muestra tenía un calcio sérico inferior a 10 mg/dL y casi una cuarta parte (23%), ci-

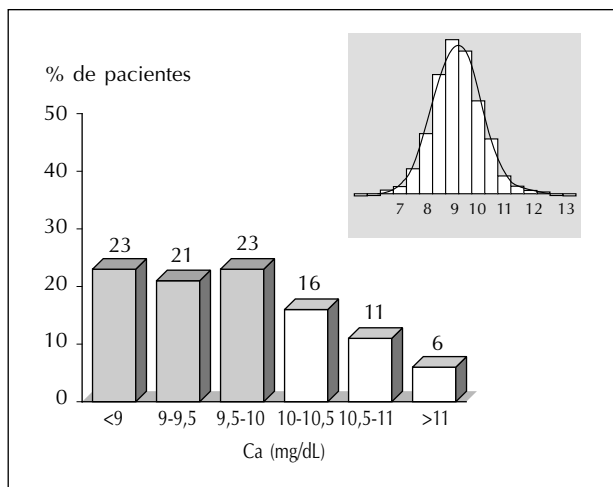


Fig. 1.—Distribución de los niveles de calcio, divididos por rangos, e histograma de frecuencias (superior derecha).

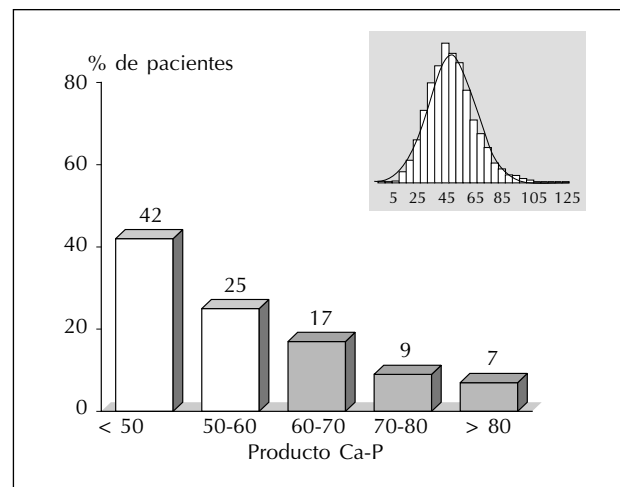


Fig. 3.—Distribución del producto calcio-fósforo dividido por rangos e histograma de frecuencias (superior derecha).

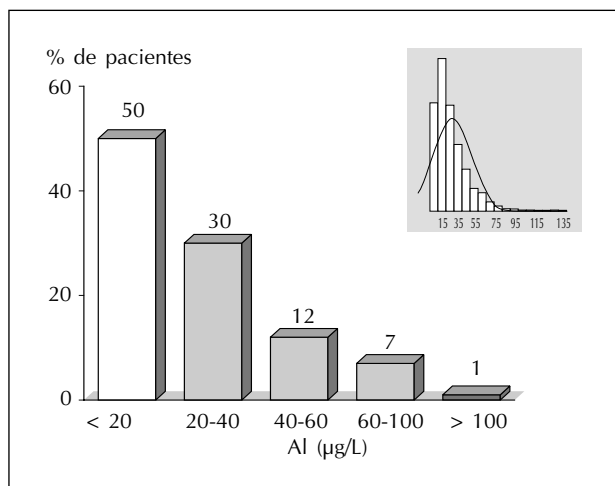


Fig. 4.—Distribución de los niveles de Al, divididos por rangos, e histograma de frecuencias (superior derecha).

fras por debajo de 9 mg/dL. En sentido contrario, sólo se observó un calcio superior a 11 mg/dL en el 6% de los pacientes (fig. 1).

Únicamente un 25% de los pacientes mostraron un fósforo sérico francamente elevado (> 6,5 mg/dL), 13% entre 6,5 y 7,5 mg/dL, 7% entre 7,5 y 8,5 mg/dL y 5% > 8,5 mg/dL. Los pacientes con fósforo > de 6,5 mg/dL tenían PTH más altas que el resto de los pacientes, observándose un escalonamiento, de manera que a medida que aumentaba el fósforo, lo hacía la cifra de PTH. El 67% de los pacientes tenían producto Ca-P menor o igual a 60 (fig. 3), una tercera parte (33%) superaba esa cifra, e incluso el 16% del total tenía un producto Ca-P muy elevado (> 70).

En cuanto al aluminio, el 50% de los pacientes de la muestra tenían niveles de aluminio menores de 20 µg/L, un 30% entre 20 y 40 y un 20% por encima de esta cifra (fig. 4). Aunque la media global fue de 27 ± 23 µg/L, al comparar centros públicos y concertados, los niveles de aluminio fueron más altos en los centros concertados que en los centros públicos (29 ± 25 vs 25 ± 22 µg/L respectivamente, $p < 0,0001$) (fue la única determinación en la que hubo diferencias significativas).

Valores de PTH

De los 6.941 pacientes de los que disponemos de cifras de PTH, 1.556 pacientes (22%) tenían PTH en el rango ideal y 5.381 pacientes (78%) mostraron cifras inadecuadas. De ellos, 2.811 pacientes (41%) mostraron niveles de PTH que podríamos conside-

rar excesivamente bajas y en rango de adinamia (PTH ≤ 120 pg/mL), de éstos, a su vez, más de la mitad (23% del total) tenían PTH ≤ 60 pg/mL. Del resto, 2.574 pacientes (37%) mostraron PTH elevada (> 250 pg/mL) (fig. 2).

El porcentaje de pacientes con PTH inferiores o iguales a 60 fue superior a DP que en HD (26% vs 20% respectivamente, $p < 0,01$) (tabla II). Estos pacientes, con PTH baja, mostraron un calcio significativamente mayor que el resto de los enfermos ($9,97 \pm 0,93$ vs $9,64 \pm 0,90$ mg/dL, $p < 0,0001$). Por el contrario, el fósforo ($5,3 \pm 1,5$ vs $5,7$ mg/dL $\pm 1,7$ $p < 0,0001$), producto calcio-fósforo y aluminio (25 ± 22 vs 27 ± 23 µg/L, $p < 0,01$) fueron significativamente menores. En este grupo, el 21% de los pacientes recibían vitamina D (a pesar de la PTH baja). Si este mismo tipo de análisis se realizaba estableciendo el límite en 120 pg/mL (en lugar de 60) las diferencias se mantenían, aunque algo más atenuadas.

Si analizamos el 37% de pacientes con PTH altas, observamos que un 20% del total mostraron cifras moderadamente elevadas (PTH entre 250 y 500 pg/mL), un 8% muy elevadas (entre 500 y 750 pg/mL) y el 9% excedían las cifras mencionadas (PTH > 750 pg/mL).

Tratamiento con vitamina D

El 44% de pacientes de la muestra estaba recibiendo tratamiento con vitamina D (en alguna de sus formas). Este porcentaje fue claramente superior en HD (46%) frente a DP (31%), $p < 0,001$ (tabla II). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el producto calcio-fósforo entre los pacientes que recibían vitamina D y los que no la recibían (54 ± 15 vs 55 ± 17 , respectivamente). Sólo el 44% de los pacientes con calcio ≤ 9 mg/dL recibían trata-

Tabla II. Comparación entre los parámetros bioquímicos (media \pm ds) de los pacientes en hemodiálisis (HD) y en diálisis peritoneal (DP)

	HD (n = 6.368)	DP (n = 432)
Ca (mg/dL)	$9,7 \pm 0,9^*$	$9,5 \pm 1,0$
P (mg/dL)	$5,6 \pm 1,6^*$	$5,4 \pm 1,6$
Producto Ca-P	$54,7 \pm 16,4^*$	$51,4 \pm 16,2$
PTH (pg/mL)	$297 \pm 362^*$	235 ± 288
Al (µg/L)	$27 \pm 24^*$	20 ± 21
PTH < 60 (%)	20**	26
Vit D (%):	46**	31

* $p < 0,005$, test de Mann-Whitney. ** $p < 0,01$, Chi².

miento con vitamina D, este porcentaje fue similar (40%) si consideramos únicamente los pacientes con calcio < 8 mg/dL.

El 32% de los pacientes con PTH alta (> 250 pg/mL) no recibían vitamina D (36% en el grupo de PTH entre 250 y 500, 26% en el grupo de PTH entre 500 y 750 y 28% en los pacientes con PTH > 750 pg/mL). Sin embargo, y en sentido contrario, el 21% de los pacientes con PTH inferiores o iguales a 60 pg/mL estaban recibiendo vitamina D (a pesar de la PTH baja) y, si el límite se establecía en 120 pg/mL (en lugar de en 60), ese porcentaje se elevaba al 24%.

En los centros concertados recibían tratamiento con vitamina D el 50% de los pacientes y en los públicos el 39% ($p < 0,0001$), éstas diferencias se mantenían si se incluían únicamente los pacientes en HD (51% vs 41% respectivamente).

Hemodiálisis versus diálisis peritoneal

Los pacientes en HD mostraron valores de calcio, fósforo, producto calcio-fósforo, PTH y aluminio significativamente mayores que los pacientes en DP (tabla II). Si analizamos de forma separada los pacientes que recibían tratamiento con vitamina D y los que no lo hacían se observa que en los primeros las diferencias se mantuvieron para la PTH, el aluminio y el producto calcio-fósforo y no para el calcio y el fósforo. En los que no recibían vitamina D, se mantuvieron las diferencias en todos los parámetros analizados excepto en la PTH. El porcentaje de pacientes con PTH ≤ 60 pg/mL fue superior en DP que en HD ($p < 0,01$) (tabla II).

DISCUSIÓN

El concepto de osteodistrofia renal data de la década de los 40 pero ha experimentado constantes cambios¹, fundamentalmente en estas tres últimas décadas en las que se ha generalizado el tratamiento sustitutivo de la función renal. Estos cambios se ha sucedido rápidamente a la par que también, han evolucionado los conceptos etiopatogénicos de la osteodistrofia renal. Como resultado e interacción de todos estos factores, coexisten diversas formas de presentación de esta entidad, con importantes variaciones geográficas¹⁰ y distintas conductas y criterios terapéuticos que hacen difícilmente comparables los estudios publicados¹¹. El presente estudio recopila datos de 7.512 pacientes españoles en tratamiento sustitutivo de la función renal (con técnicas de HD o de DP) y representan el 49% de nues-

tra población en diálisis en ese año¹², cifra que permite considerar estos resultados como representativos de nuestra situación.

En cuanto a los valores medios (tabla I) creemos interesante comentar el posible significado del hecho de haber observado un calcio sérico inferior a 10 mg/dL en el 67% de los pacientes, en probable relación con el dato que se desprende de la encuesta de opinión que revela que un 33% de los centros consideraran que el ideal era que los pacientes tuviesen un calcio menor de 10 mg/dL⁹. Si tenemos en cuenta la menor sensibilidad al calcio de la glándula paratiroidea en la insuficiencia renal crónica¹³⁻¹⁶, las cifras de calcio inferiores a 10 mg/dL no serían suficientes para frenar la producción y liberación de PTH. En dos estudios norteamericanos recientes se recogen datos de 612 pacientes¹⁷ y de más de 6.000 pacientes en diálisis⁷, en ambos las cifras medias de calcio son más bajas ($9,3 \pm 1$ y $9,4 \pm 1$ mg/dL respectivamente), y las de fósforo más altas ($6,2 \pm 1,8$ y $6,2 \pm 2,1$ mg/dL), que las observadas en nuestra muestra hechos que, una vez más, demuestran las importantes diferencias observadas en la diálisis peritoneal entre centros europeos y americanos¹⁸. En ambos estudios el control del fósforo sérico fue peor que el recogido en España. Por ejemplo, en el estudio realizado con un mayor número de pacientes⁷, el 39% de ellos mostraron un fósforo > 6,5 mg/dL mientras que en nuestra muestra sólo un 25% de los pacientes alcanzaron dicha cifra. Este hecho tiene gran importancia dado que, además de su acción sobre el metabolismo calcio-fósforo, los niveles de fósforo sérico mayores de 6,5 mg/dL se han asociado con una mayor mortalidad en diálisis⁷. Si nos concentramos en valores aún más extremos, en dicho estudio⁷ el 10% de los pacientes tenían $P > 9$ mg/dL mientras que en nuestra población sólo el 5% tenían $P > 8,5$ mg/dL.

Si analizamos los valores obtenidos en nuestro estudio en el producto Ca-P, observamos que un 15% de pacientes (fig. 3) tenían cifras superiores a 70, niveles a partir de los cuales también se ha observado un incremento de la mortalidad⁷.

Los niveles de aluminio observados fueron muy similares a los descritos en 1996 en otro estudio español realizado con un número menor de muestras¹⁹. De la comparación de todos los datos de dicho estudio¹⁹ se deduce la tendencia, lenta pero progresiva, hacia la disminución de la concentración de aluminio tanto en el suero de los pacientes, como en los baños de diálisis. Las cifras de aluminio sérico observadas en el presente estudio en nuestra población en diálisis son mayores de lo que cabría esperar, si se tiene en cuenta que todos los centros incluidos cuentan con sistemas de tratamiento de

aguas adecuados²⁰ y que existen normas concretas y efectivas para la prevención de la exposición oral al aluminio que todos los nefrólogos conocen²⁰. Sólo el 50% de los pacientes presentaban cifras de aluminio que consideramos el objetivo a alcanzar ($< 20 \mu\text{g/L}$)²¹, un 30% tenían cifras moderadamente elevadas mientras que en el 20% restante eran elevadas y en un 8% muy elevadas ($\text{Al} > 60 \mu\text{g/L}$) (fig. 4). Por otra parte, es importante enfatizar que casi el 40% de los pacientes analizados no contaban con determinaciones rutinarias de aluminio. En el momento actual esto no debería ocurrir dado que la cuantificación de aluminio tiene un bajo costo y se realiza adecuadamente en muchos centros especializados.

En lo referente a la PTH, estos datos confirman el importante porcentaje de pacientes con PTH en rango de adinamia ósea, hecho que ha sido especialmente citado a lo largo de los últimos años en la literatura^{2,21-24}. En 41% de los pacientes se observó una PTH menor de 120 pg/mL y en el 23% menor de 60 pg/mL (fig. 2). Si se comparan estos datos con otros estudios recientes, observamos que en una serie japonesa (9.395 pacientes)⁸ este último porcentaje fue de 31% en HD y 33% en DP y, en otro estudio¹⁷, el 25% de los pacientes mostraron $\text{PTH} < 65 \text{ pg/mL}$. En resumen, en todos estos trabajos el porcentaje de pacientes con $\text{PTH} < 60-65 \text{ pg/mL}$ osciló entre 23% (nuestro estudio) y 31% (uno de los otros estudios). A diferencia de otros resultados comentados anteriormente, estos niveles de PTH no son los que pretendemos obtener dado que, en la encuesta de opinión, únicamente en un 3% de los casos se eligió como PTH ideal a un valor de 60 pg/mL o menor⁹.

Si bien la presencia de un bajo remodelado *per se* no implica enfermedad ósea, esta situación encierra el riesgo de un inadecuado manejo del calcio, con frecuentes elevaciones y con menores posibilidades de depositarse en el esqueleto, hecho que, al menos teóricamente, aumentaría el riesgo de calcificaciones vasculares. Este hecho, que preocupa a todos los nefrólogos por sus implicaciones en morbi-mortalidad cardiovascular, ha sido referido en un número creciente de publicaciones que demuestran un mayor número de calcificaciones extraóseas en diálisis^{4,25-27}, que se podrían ver facilitadas por el mecanismo antes mencionado²⁵ o por el uso inadecuado de metabolitos de la vitamina D. Nuestros resultados comprueban este incremento del calcio sérico en pacientes con PTH en rango adinámico (de $0,22$ a $0,33 \text{ mg/dL}$), sin incrementos significativos del producto calcio-fósforo. Desafortunadamente, no disponemos de datos sobre sexo, edad, diabetes o consumo de carbonato cálcico, factores que pueden

haber influenciado estos resultados y que además son favorecedores del desarrollo de la adinamia.

En lo que respecta al uso de vitamina D, según datos del registro de la EDTA de 1994 para nuestro país²⁸, el 47% de los pacientes en HD y el 31% de los de DP estaban recibiendo metabolitos de la vitamina D. En nuestra muestra el porcentaje fue similar, manteniéndose las diferencias entre HD y DP (46% vs 31%) (tabla II). Sin embargo creemos necesario enfatizar que a pesar de los niveles de PTH en rango adinámico ($< 120 \text{ pg/mL}$), cerca de un cuarto de la población estudiada estaba recibiendo vitamina D, hecho que se debería corregir dado que la utilización de metabolitos de vitamina D no está indicada en estas situaciones y podría favorecer todas las complicaciones antes referidas. En el otro extremo, el 37% de nuestros pacientes tenían PTH elevadas y la tercera parte no estaba recibiendo vitamina D. Este hecho probablemente se pueda explicar en parte porque el fósforo y el producto Ca-P de ese grupo fueron significativamente mayores que la media global del estudio ($6,4 \pm 1,9 \text{ mg/dL}$ y 61 ± 19 respectivamente). No obstante, el 50% de estos pacientes tenían un producto Ca-P ≤ 60 , un 34% un fósforo $\leq 5,5 \text{ mg/dL}$, y no recibían vitamina D^{29,30}.

Los enfermos en DP mostraron unos niveles de calcio menores que los enfermos en HD (contrariamente a lo que se describe habitualmente) y unos niveles también más bajos de fósforo, PTH, aluminio y producto calcio-fósforo (tabla II). En otro estudio previo realizado en España se observaron valores similares en los pacientes en HD y DP, siendo solamente los niveles de fósforo los que fueron más bajos en DP²².

Para finalizar, y a modo de resumen y conclusiones, creemos que las cifras presentadas de nuestros pacientes, son mejores que los publicados en otras series recientes asociadas a una elevada morbi-mortalidad. No obstante, pueden ser mejoradas, poniendo especial énfasis fundamentalmente en tres aspectos: mejorar aún más el control del calcio y del fósforo sérico (y del producto calcio-fósforo), reducir la cifra de aluminio sérico por debajo de $20 \mu\text{g/L}$ en la mayoría de los pacientes y reducir el elevado porcentaje de pacientes con PTH inadecuadamente bajas (41%) o elevadas (37%).

Agradecimientos y comentarios

Agradecemos el esfuerzo a los centros colaboradores. A la Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo, al FIS y Abbott, S.A., por la financiación parcial de este proyecto. Datos preliminares y parciales de esta en-

cuesta han sido presentados en ERA-EDTA y SEN (1997, 1998) y publicados en las referencias 29 y 30.

CENTROS COLABORADORES

Álava:

- H. Santiago Apóstol: F. Viana, B. Aurrexoetxea.

Albacete:

- C. D. Recoletos: J. Portolés, F. Llamas.

Alicante:

- H. V. de los Lirios: L. Sánchez, C. del Pozo.
- H. Marina Alta, H. G. de Elda: V. Valverde, E. Borque.
- H. G. Marina Baixa: J. M. Gas, C. García Aparicio.

Almería:

- Centro Los Arcos: J. M. Sánchez, C. Moreno.
- H. La Inmaculada: M. A. Rodríguez, F. Padilla.

Asturias:

- H. de San Agustín: J. Guederiaga, L. Quiñones.
- H. Central (Inf.): S. Málaga, F. Santos.
- H. Covadonga: E. Gago, S. Aguado.
- H. de Cruz Roja: P. Ruiz, M. Céspedes.
- H. C. de Jarrio: M. Gorostidi.
- H. Carmen y Severo Ochoa: P. Escalada.

Ávila:

- N. Sra. de Sonsoles: V. Paraíso, A. Fidalgo.

Badajoz:

- Phermo-diálisis: F. Roncero, Albarrán.
- Phermo-diálisis (V. de la Serena): F. Roncero, C. Ortiz.

Baleares:

- H. Can Misses: Saiz, Vázquez.
- Nefdial: J. Martínez, P. Gómez.
- Policlínica Miramar: Serrano, Piza.

Barcelona:

- H. Clínico (U. de Trasplante Renal): J. V. Torregrosa, M. Mas.
- H. Vall d'Hebrón.
- Cruz Roja.
- C. D. Bonanova: B. de la Torre, M. Molera.
- Fundación Puigvert: J. Martínez, T. Doñate.
- Clínica renal: C. Rotellar, C. García.
- H. U. Germans T y P: P. Fernández-Crespo, J. Bonal.
- C. N. Baix Llobregat: A. Foraster, J. Carreras.

- Hospitalet Medical: Aramburu, Nieto.
- N. G. de Igualada: J. Esque, C. Puig.
- C. H. de Manresa: J. Mòdol, J. Soler.
- H. G. de Manresa: A. Sans, A. Pérez.
- C. N. de Mataró: M. Casals, J. Gabas.
- H. de M. del Vallés: Ibrik, Viladoms.
- C. Parc Taulí: J. Almirall, M. García.
- CETIRSA: L. Veciana, J. L. Llibre.
- H. G. de Vic: J. Feixas, R. Nogues.

Burgos:

- H. G. Yagüe: P. Abaigar, G. Estefan.
- C. D. Bungalés: G. Torres, G. Estefan.

Cáceres:

- H. San Pedro de Alcántara: N. Marigliano, A. Covarsi.
- Phermo-diálisis: N. Marigliano, Pascual.

Cádiz:

- H. U. Puerta del Mar: M. Rivero.
- H. U. de Puerto Real: A. Lozano, Evaristo.
- H. del SAS de Jerez: R. Pérez-Mijares, G. Velasco.

Castellón:

- H. General: H. García, F. Maduell.
- Nefroplana: A. Bernat.
- Nefrovall: M. A. Jiménez, V. Tarancón.

Ciudad Real:

- H. N. Sra. de Alarcos.
- C. D. N. Sra. del Prado: Parra.
- H. G. La Mancha Centro.
- ASHDO: J. M. Garrancho, M. Arranz.

Córdoba:

- SOCODI: I. Berdud, A. Romero.

A Coruña:

- H. Juan Canalejo: M. Pérez Fontán, A. Rodríguez-Carmona.
- H. Xeral: V. Arcocha, R. Romero.

Cuenca:

- H. Virgen de la Luz: L. Lozano, J. Usón.

Gerona:

- H. Josep Trueta: P. Torguet, M. Valles.

Granada:

- H. San Cecilio: J. G. Hervás, S. Cerezo.

Guadalajara:

- H. General: Jarillo, García-Martín.

Guipúzcoa:

- H. N. Sra. de Aránzazu: F. Vidaur, Rodrigo.
- Policlínica Guipúzcoa: F. Vidaur, I. Maisueche.
- H. N. Sra. de la Antigua: J. Ruiz, A. Argoitia.

Huelva:

- H. Juan R. Jiménez: J. González, M. Parallé.

Huesca:

- H. San Jorge: J. Logroño, R. Virto.

Jaén:

- H. Ciudad de Jaén: M. C. Sánchez, M. J. García.
- H. Princesa Sofía: M. Biechy.

León:

- Dialeón, S. L.: A. Pérez.

Lérida:

- H. Arnau de Vilanova: E. Fernández, M. P. Marco.
- Sistemas Renales SA: M. A. Betriu.

Lugo:

- C. del Dr. Criado.

Madrid:

- H. Doce de Octubre: Ortuño.
- Clínica Sta. Elena: L. Quiroga.
- Clínica Ruber: R. Delgado.
- Dialcentro: Villaverde.
- H. del Aire: E. Parra.
- H. Gómez Ulla.
- CI Moncloa: E. Verde, F. Coronel.
- La Paz: J. L. Miguel, J. Martínez.
- Sta. Engracia, FRIAT: C. Andrea, A. Ochando.
- C. de la Concepción: C. Caramelo, D. López.
- H. Ramón y Cajal: M. Crespo, J. Teruel.
- H. G. Marañón, N. Pediátrica: A. Fernández, A. Luque.
- La Paz Infantil: A. Alonso.
- U. Nefrológica El Pilar: Bajo, Díez Baylon.
- H. Severo Ochoa: L. Rodríguez, O. Ortega.
- C. Salud el Arroyo. H. S. Ochoa: O. Ortega, L. Rodríguez.
- El Arroyo: M. A. García. C. Mon.
- H. Príncipe de Asturias: D. Rodríguez, B. García.
- ASHDO, S. A.: E. Besada.
- H. U. de Getafe: M. C. Muñoz.
- Los Llanos: E. Gruss, P. Hernando.

Málaga:

- NMC El Cónsul: M. V. Moreno, C. Calvar.

- C. Periférico del H. Regional: Sola, B. Ramos.
- H. C. de Melilla: A. Torralbo.

Murcia:

- H. V. Arreixaca: E. Mateo.

Navarra:

- Clínica Universitaria: J. Buades, N. García.
- H. de Navarra.
- H. San Juan de Dios.
- H. R. Sofía: R. González Saavedra.

Orense:

- H. Cristal Piñor.

Palencia:

- H. Río Carrión: A. Acebal, E. Hernández.

Las Palmas:

- H. N. Sra. del Pino: E. Baamonde, A. Morales.

Pontevedra:

- H. Meixoeiro: M. Alonso, F. Arrojo.
- H. Xeral: J. Sobrado, L. Cuiña.

La Rioja:

- H. San Millán: M. Sierra, A. Gil.
- NefroRioja: Carazo, Quemada.

Santa Cruz de Tenerife:

- H. Universitario: V. Lorenzo, E. de Bonis.
- La Colina: J. Rufino, M. Martos.

Segovia:

- H. General: L. Fernández-Reyes, Álamo.
- Los Olmos, FRIAT: L. Fernández-Reyes, Álamo.

Sevilla:

- NMS Clin. San Carlos: Merello, Gutiérrez.
- H. V. Macarena: J. Milán, V. Martí.

Soria:

- H. del Insalud: M. Asensio, A. Martínez.

Tarragona:

- H. Joan XXIII: J. A. Oliver, C. García.

Teruel:

- H. General: J. Belvis, A. Gascón.

Toledo:

- ASHDO: R. Canabal.
- H. Virgen de la Salud: E. García, R. Díaz.
- ASHDO SA (Talavera): N. Chehayeb, M. Serrano.

Valencia:

- Cediat Liria: J. Lacueva, L. Cid.
- CEDIVAL: E. Albert, J. L. Lozano.
- C. I. V. del Consuelo: M. Angoso, M. Vázquez.
- C. M. Jesús: E. Ajenjo, E. Roma.
- H. Casa Salud: A. Gomar, M. F. Martínez.
- H. General: R. Moll, G. Cuesta.
- H. C. Universitario: R. García, A. Miguel.
- H. Infantil La Fe: I. Zamora, J. Simón.
- VALNEFRON, S. L.: J. Lozano, J. Olivas.
- H. Dr. Peset: J. L. García.
- Nefroclub, S. A.: J. Sancho, M. Suria.
- H. F. Borja: P. Sánchez, E. Garrigós.
- E. Nefroclínica SOMETUR, J. Debon, R. Navarro.
- H. L. Alcanyis: F. Sigüenza, R. López.

Valladolid:

- H. Río Hortega: A. de Paula, A. Molina.
- C. Renal Kidney: F. V. González.
- H. Clínico: J. Núñez, A. Mendiluche.

Vizcaya:

- Dial-Bilbao: A. Maza, J. L. Prieto.
- H. de Basurto: R. Ortiz, Cabrera.
- H. de Cruces: S. Zárraga, G. García.
- U. de HD Ambulatorio de Portugalete.

Zamora:

- H. V. de la Concha: J. Grande, A. González.

Zaragoza:

- H. M. Servet: I. García, A. Garbayo.
- H. C. de Catalayud: M. J. Aladren, P. Vives.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cannata JB, Gómez Alonso C, Grosso S, Altadill A, Díaz López JB: Osteodistrofia renal: clasificación y concepto actual. *Nefrología* 15 (Supl. 1): 20-24, 1995.
2. Mucsi I, Hercz G: Relative hypoparathyroidism and adynamic bone disease. *Am J Med Sci* 317: 405-409, 1999.
3. Kaye M, Vasilevsky M, Ketis M: The effect on blood pressure of an acute fall in ionised calcium during hemodialysis. A randomised study in two patients. *Clin Nephrol* 50: 361-366, 1998.
4. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, Vila-Lobos A, Carvalho F, Remedio F, Ribeiro: Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2037-2044, 1998.
5. Rostand SG, Druke TB: Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 56: 383-92, 1999.
6. Avram MM, Sreedhara R, Avram DK, Muchnick Fein P: Enrolment parathyroid hormone level is a new marker of survival in hemodialysis and peritoneal dialysis therapy for uremia. *Am J Kidney Dis* 28: 924-930, 1996.
7. Block G, Hulbert-Shearon T, Levin N, Port F: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31: 607-617, 1998.
8. Akizawa T, Kinugasa E, Akiba T, Tsukamoto Y, Kurokawa K: Incidence and clinical characteristics of hypoparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 62 (Supl. 1): 72-74, 1997.
9. Díaz Corte C, Naves M, Rodríguez A, Barreto S, Cannata JB: Osteodistrofia renal en España. Encuesta multicéntrica. *Nefrología* 20: 230-239, 2000.
10. Díaz López JB, Jorgetti V, Caorsi H, Ferreira A, Palma A, Menéndez P, Olaizola I, Ribeiro S, Jarava C, Moreira E, Cannata Andía JB: Epidemiology of renal osteodystrophy in Iberoamerica. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 41-45, 1998.
11. Coburn JW: Use of oral and parenteral calcitriol in the treatment of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 38: 554-561, 1990.
12. Comité de registro de la SEN: Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología correspondiente al año 1996. *Nefrología* 18: 121-124, 1998.
13. Cannata JB: Indicaciones y limitaciones del calcitriol endovenoso. *Nefrología* 15: 307-314, 1995.
14. Malluche H, Faugere MC: Renal bone disease in 1990: An unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 38: 193-211, 1990.
15. Feinfeld DA, Sherwood LM: Parathyroid hormone and 1,25(OH)₂D₃ in chronic renal failure. *Kidney Int* 33: 1049-1058, 1988.
16. Borrego MJ, Felsenfeld AJ, Martín-Malo A, Almadén Y, Concepción MT, Aljama P, Rodríguez M: Evidence for adaptation of the entire PTH-calcium curve to sustained changes in the serum calcium in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 12: 505-513, 1997.
17. Salem MM: Hyperparathyroidism in the hemodialysis population: a survey of 612 patients. *Am J Kidney Dis* 29: 862-5, 1997.
18. Marcelli D, Stannard D, Conte F, Held PJ, Locatelli F, Port FK: ESRD patient mortality with adjustment for comorbid conditions in Lombardy (Italy) versus the United States. *Kidney Int* 50: 1013-1018, 1996.
19. Fernández-Martín JL, Canteros A, Serrano M, González-Carcedo A, Díaz-Corte C, Cannata Andía JB: Prevention of aluminium exposure through dialysis fluids. Analysis of changes in the last 8 years. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 78-81, 1998.
20. Grosso S, Fernández Martín JL, Gómez Alonso C, Barreto S, Díaz Corte C, Cannata JB: Prevención, diagnóstico y tratamiento de la intoxicación aluminica en España. Encuesta multicéntrica. *Nefrología* 16: 158-166, 1996.
21. Cannata JB: Hypokinetic azotemic osteodystrophy. *Kidney Int* 54: 1000-1016, 1998.
22. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, Segre G, Manuel SA, Saiphoo C, Fenton S, Sherrard D: Risk factors for renal osteodystrophy: a multivariate analysis. *J Bone Miner Res* 10: 149-56, 1995.
23. Torres A, Lorenzo V, Hernández D, Rodríguez JC, Concepción MT, Rodríguez AP y cols.: Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 47: 1434-1442, 1995.
24. Monier-Faugere MC, Malluche HH: Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2,248 patients. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 111-120, 1996.
25. Kurz P, Monier-Faugere MC, Bogner B, Werner E, Roth P, Vlachojannis J, Malluche HH: Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 46: 855-861, 1994.
26. Salgueira M, Jarava C, Moreno Alba R, Armas JR, Aresté N, Palma A, Milán JA: Calcificaciones valvulares cardíacas en

- pacientes en hemodiálisis: análisis de factores predisponentes. *Nefrología* 18: 221-224, 1998.
27. Mawad HW, Sawaya BP, Sarin R, Malluche HH: Calcific uremic arteriolopathy in association with low turnover uremic bone disease. *Clin Nephrol* 52: 160-166, 1999.
 28. Valderrábano F, Berthoux FC, Jones EHP, Mehls O: EDTA-ERA Registry Report XXV, 1994. End-stage renal disease and dialysis report. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 1): 2-21, 1996.
 29. Díaz Corte C, Naves-Díaz ML, Gómez-Alonso C, Barreto S, Cannata-Andía JB: Prevention, diagnosis and treatment of renal osteodystrophy in Spain. Preliminary results from a multicentre enquiry. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 51-56, 1998.
 30. Díaz-Corte C, Cannata-Andía JB on behalf of the renal osteodystrophy multicentre enquire. Management of secondary hyperparathyroidism: the gap between diagnosis and treatment. *Am J Med Sci* (in press), 2000.