



# Comparación del efecto quelante del fósforo de carbonato vs acetato cálcico en prediálisis

J. Borrego, P. Pérez del Barrio, P. Serrano, M. J. García Cortés, M. C. Sánchez Perales, F. J. Borrego, A. Liébana, J. M. Gil Cunquero y V. Pérez Bañasco

Servicio de Nefrología. Hospital General de Especialidades «Ciudad de Jaén». Jaén.

## RESUMEN

**Introducción:** La hiperfosfatemia, la hipocalcemia y el déficit de calcitriol son factores patogénicos del hiperparatiroidismo secundario de la insuficiencia renal. El control del fósforo es esencial en la prevención del mismo. No existen estudios comparativos de la eficacia de los diferentes quelantes en prediálisis.

**Objetivo:** Comparar la eficacia quelante del carbonato y acetato cálcico en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada prediálisis.

**Material y métodos:** Estudiamos 28 pacientes con IRC avanzada (ClCr 21 ml/min) divididos en dos grupos: Grupo 1: 14 pacientes que reciben carbonato cálcico a dosis de 2.500 mg/día (1.000 mg de calcio elemento); Grupo 2: 14 pacientes que reciben acetato cálcico a dosis de 1.000 mg (equivalente a 254 mg de calcio elemento). Ambos grupos realizaron dieta baja fósforo. El período de seguimiento fue de 24 meses. Se hicieron determinaciones analíticas de calcio y fósforo trimestral y PTH, F, alcalina y ClCr semestralmente.

**Resultados:** Ambos grupos fueron comparables en edad, ClCr, calcio, fósforo, F alcalina y PTH. El calcio sérico se incrementó, aunque no de forma significativa, en el grupo de carbonato cálcico (grupo 1) [de 9,2 a 9,8 mg/dl ( $p = 0,05$ )], no modificándose en el grupo de acetato cálcico (grupo 2); el fósforo disminuyó de forma significativa ( $p < 0,05$ ) en ambos grupos, independientemente de los niveles de calcio. Fosfatasa alcalina y PTH no se modificaron durante el período de estudio.

**Conclusiones:** 1) Tanto carbonato como acetato cálcico se muestran igualmente eficaces como quelantes del fósforo a las dosis administradas. 2) Para obtener el mismo efecto quelante del fósforo, el grupo de carbonato cálcico recibe una dosis de calcio cuatro veces superior a los del grupo de acetato cálcico. 3) El acetato cálcico se muestra discretamente menos hipercalcemiante, sin perder eficacia quelante del fósforo.

**Palabras clave:** Fósforo. Calcio. Prediálisis. Carbonato cálcico. Acetato cálcico.

Recibido: 7-II-2000.

En versión definitiva: 19-V-2000.

Aceptado: 22-V-2000.

**Correspondencia:** Dra. Josefa Borrego Hinojosa

Fuente de los Corzos, 5, 2º C

23006 Jaén

## COMPARATION OF THE BINDER PHOSPHORUS EFFECT OF CALCIUM CARBONATE VS CALCIUM ACETATE DURING CHRONIC RENAL FAILURE BEFORE DIALYSIS

### SUMMARY

*Introduction: The hyperphosphatemia, hypocalcemia and low calcitriol levels are pathogenic factors for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. The phosphorus control is essential to prevent secondary hyperparathyroidism. There are not comparative studies to test the efficacy of control of phosphorus binders in predialysis patients.*

*Aim: To compare the efficacy of calcium carbonate vs calcium acetate as phosphate binder in predialysis patients.*

*Material and methods: The present study includes 28 patients with chronic renal failure (mean clearance of creatinine 21 ml/min). Patients were separated into two groups: Group 1: (n = 14) received calcium carbonate 2,500 mg/day (1,000 mg of calcium); Group 2: (n = 14) receives calcium acetate 1,000 mg (254 mg of calcium). Calcium and phosphorus were determined every 4 months; i-PTH, alkaline fosfatase and clearance of creatinine were determined every six months.*

*Results: Both groups were comparable regarding age, renal function, calcium, phosphorus, alkaline fosfatase and i-PTH on basal situation and the end of study were not different.*

*The serum calcium increased, not significantly, in the calcium carbonate group (group 1) [from 9.2 to 9.8 mg/dl ( $p = 0.05$ )], however it was not modified in the calcium acetate group (group 2). The serum phosphorus decreased significantly ( $p < 0.05$ ) in both groups, independently of the calcium levels. Alkaline fosfatase and i-PTH not was modified during the study period.*

*Conclusions: 1) Both calcium carbonate and calcium acetate are similarly effective as phosphate binder. 2) The carbonate group required four fold greater doses of calcium that acetate group. 3) The calcium acetate has less hypercalcemic effect than calcium carbonate.*

**Key words: Phosphorus. Calcium. Predialysis. Calcium carbonate. Calcium acetate.**

### INTRODUCCIÓN

Los clásicos factores patogénicos en el hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal son la hipocalcemia, la hiperfosfatemia, y el déficit de síntesis de calcitriol por parte del tejido renal. En los últimos años se ha profundizado en el conocimiento de los mecanismos más íntimos y se conocen implicaciones de los receptores de calcitriol<sup>1,2</sup>, de calcio<sup>3</sup> y su relación con el fósforo<sup>4</sup>.

El fósforo por sí mismo, es un importante factor patogénico del hiperparatiroidismo secundario de la uremia<sup>5-8</sup>, a través de varios mecanismos<sup>9</sup>. Su control desde estadios iniciales de la insuficiencia renal podría prevenir la aparición de hiperparatiroidismo secundario. Para ello disponemos de la dieta y el uso de quelantes del fósforo, que disminuyen su absorción intestinal.

Los primeros quelantes utilizados fueron derivados cálcicos, concretamente carbonato cálcico<sup>10</sup>, pero su uso era incómodo ya que las preparaciones existentes precisaban utilizar grandes cantidades, que eran mal toleradas. Posteriormente aparecieron preparados con hidróxido de aluminio, cuyos efectos tóxicos sistémicos y a nivel óseo han sido ampliamente demostrados y que en la actualidad se ha desterrado prácticamente su uso. En las últimas décadas se ha vuelto a generalizar el uso de derivados cálcicos: se han mejorado las presentaciones del carbonato cálcico y han aparecido derivados nuevos como el acetato cálcico, de presentaciones más cómodas y con menos aporte de calcio, lo que reduce la incidencia de hipercalcemia en pacientes en hemodiálisis<sup>11</sup>. Así en la actualidad, en nuestro medio, los derivados cálcicos, son el pilar fundamental en el control del fósforo.

Existen diversos estudios, realizados en pacientes en diálisis, comparando eficacia de los diferentes quelantes de fósforo comercializados en España de los que se desprende que el acetato cálcico es menos hipercalcemiante sin perder eficacia quelante del fósforo; aporta menos cantidad de calcio elemento ya que su biodisponibilidad intestinal es mayor a pH alcalino<sup>12</sup>, tiene buena tolerancia digestiva<sup>13</sup> y ha demostrado su mayor eficacia, estudiando la excreción urinaria de fósforo<sup>14</sup>. Hay estudios que comparan eficacia a nivel de la absorción intestinal<sup>15</sup> y eficacia clínica en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis<sup>13,16,17</sup>, pero no existen datos comparativos, en pacientes con insuficiencia renal crónica prediálisis.

El objetivo de nuestro estudio fue comparar la eficacia quelante del fósforo de acetato cálcico frente a carbonato cálcico en prediálisis.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos estudiado 28 pacientes con insuficiencia renal crónica estable en situación de prediálisis, con un aclaramiento de creatinina de entre 10-40 ml/min (media  $21 \pm 13$  ml/min), que presentaban un fósforo sérico superior a 5 mg/dl ( $5,5 \pm 1,1$  mg/dl), un calcio sérico entre 8-10,5 mg/dl ( $9,4 \pm 0,9$  mg/dl) con grado variable de hiperparatiroidismo secundario (PTH de  $244 \pm 214$  pg/ml; rango de 49-892 pg/ml). Todos ellos sometidos a dieta controlada en fósforo y que no habían recibido terapia con derivados de la vitamina D. Nuestro objetivo terapéutico fue mantener niveles de fósforo sérico inferiores a 5 mg/dl, con calcemias superiores a 8,5 mg/dl.

Las características epidemiológicas de los pacientes del estudio (edad, distribución por sexos, así como en las distintas etiologías de la insuficiencia renal) se muestran en la tabla I.

Para la selección de los pacientes del estudio se utilizaron los siguientes criterios:

- **Criterios de inclusión:** pacientes con insuficiencia renal crónica moderada-avanzada en situación estable con hiperfosfatemia (fósforo superior a 5 mg/dl) sin respuesta a dieta baja en fósforo, que no estuviesen recibiendo quelantes.

- **Criterios de exclusión:** nefropatía diabética, pacientes que estuvieran recibiendo quelantes o derivados de vitamina D antes de comenzar el estudio e hipercalcemia superior a 10,5 mg/dl.

Aunque inicialmente el grupo de estudio fue más amplio (36 pacientes), se excluyeron posteriormente del análisis aquellos pacientes que a pesar de reunir los criterios previos de inclusión, perdimos su control o precisaron inicio de diálisis antes de com-

**Tabla I.** Características epidemiológicas de los pacientes de los grupos I y II

	Grupo I	Grupo II
Edad	55 (23-76)	63 (23-90)
Sexo (h/m)	5/9	7/7
Etiología		
GM crónica	3	1
PN crónica	2	3
N. analgésicos	3	1
HTA	1	2
Poliquistosis	1	0
E. Alport	1	1
No filiada	4	6

pletar los 24 meses, de forma que finalmente se analizaron los datos de 28 pacientes.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos, de los cuales completaron el estudio 14 sujetos en cada uno. Cada grupo fue asignado de forma aleatoria para recibir tratamiento con:

1. Grupo I: carbonato cálcico a dosis de 2.500 mg/día, equivalente a 1.000 mg de  $Ca^{++}$ , administrado en polvo soluble comercializado en sobres (2.500 mg/sobre), en la comida principal, con posteriores ajustes en función de los distintos parámetros.

2. Grupo II: acetato cálcico a dosis de 1.000 mg/día, equivalente a 254 mg de  $Ca^{++}$ , administrados en cápsulas de 500 mg, coincidiendo con la comida principal, con posteriores ajustes en función de los distintos parámetros.

La dieta que siguieron los pacientes fue una dieta estándar, para pacientes en prediálisis: sin sal, con restricción moderada de proteínas, baja en fósforo y potasio; haciendo hincapié fundamentalmente en la restricción de lácteos. Esta dieta era explicada inicialmente y posteriormente chequeada y revisada, mediante encuesta dietética verbal, en cada consulta, siempre por el mismo investigador, para garantizar un mejor cumplimiento de la misma.

Los ajustes de tratamiento (dosis de los quelantes e introducción de calcitriol) se realizaron en función de los niveles séricos de calcio, fósforo y i-PTH según el *protocolo* siguiente:

- Si fósforo sérico > 5 mg/dl: replanteamiento dietético y duplicar la dosis del quelante utilizado.

- Si calcio sérico < a 8 mg/dl: duplicar la dosis del quelante utilizado.

- Si hipercalcemia severa (calcio sérico > 12 mg/dl): suspender temporalmente y hacer control al mes.

- Si persiste hipercalcemia e hiperfosforemia severas (calcio  $\times$  fósforo > 70) (hiperparatiroidismo severo) plantear otro quelante temporalmente (hidróxido de aluminio).

**Tabla II.** Resultados evolutivos de los diferentes parámetros bioquímicos en los pacientes del grupo I (carbonato cálcico), a lo largo del período de observación

	Basal	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Ca sérico (mg/dl)	9,2 ± 0,7	9,3 ± 0,7	9,4 ± 0,6	9,8 ± 0,6	9,8 ± 0,7
P sérico (mg/dl)	5,7 ± 1,3	4,9 ± 0,9	4,9 ± 0,9	4,7 ± 0,9*	4,6 ± 0,9*
F. alcalina (u.i/L)	200 ± 101	182 ± 88	166 ± 50	168 ± 80	174 ± 77
i-PTH (pg/ml)	304 ± 275	277 ± 243	286 ± 162	282 ± 156	296 ± 224
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> (mEq/L)	23 ± 4	22 ± 4	23 ± 3	21 ± 5	22 ± 4
ClCr (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	21 ± 16	16 ± 4	18 ± 14	22 ± 17	20 ± 12

\*p < 0,05 vs basal.

- Si una vez controlada las cifras de calcio (> 8 mg/dl) y fósforo (< 5 mg/dl), persiste i-PTH > 500 pg/ml: iniciar administración de calcitriol oral a dosis de 1 mcg/48 h. Intensificando controles de calcio y fósforo mensuales, bimensuales de i-PTH y ajustando los quelantes de forma protocolizada. Si ocurre hipercalcemia o hiperfosforemia no controlables con los quelantes: reducir dosis a 0,5 mcg/48 h vía oral. Si persiste hipercalcemia o hiperfosforemia no controlables: suspender calcitriol.

Se realizó un seguimiento durante 24 meses, determinando calcio y fósforo, f. alcalina e i-PTH en situación basal y después semestralmente.

El calcio, fósforo y f. alcalina se realizaron por método convencional (Hitachi) y la i-PTH por IRMA (Nichols).

Análisis estadístico: se realizó *t* de Student para datos pareados (para comparar medias dentro de los grupos) y no pareados (comparar los datos basales entre ambos grupos) y un ANOVA de repetición, utilizando el paquete estadístico R-Sigma. Se consideró significación estadística la *p* < 0,05.

## RESULTADOS

Los grupos de estudio presentaron una distribución que se ajustaba a la normal. Ambos fueron

comparables entre sí en edad y distribución por sexos. Tampoco hubo diferencias significativas en los niveles séricos basales de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, i-PTH, bicarbonato y función renal medido por aclaramiento de creatinina.

Los parámetros analíticos se muestran en las tablas II y III. En los pacientes del grupo I (grupo que recibieron carbonato cálcico), el calcio sérico presentó tendencia a aumentar de 9,2 ± 0,7 a 9,8 ± 0,7, aunque este incremento no fue estadísticamente significativo (*p* = 0,05), sin embargo en el grupo II (que recibió acetato cálcico) el calcio sérico no se modificó durante el período de estudio: 9,5 ± 0,6 al inicio del estudio y 9,5 ± 0,7 al final del mismo (fig. 1).

El fósforo sérico disminuyó en ambos grupos. En el grupo tratado con carbonato cálcico el fósforo, a los 6 y 12 meses de iniciar el tratamiento, descendió de 5,7 ± 1,3 a 4,9 ± 0,9, aunque sin alcanzar significación estadística (*p* = 0,05), posteriormente continuó descendiendo de forma que a los 18 meses fue de 4,7 ± 0,9 (*p* < 0,05) y a los 24 meses de 4,6 ± 0,9 (*p* < 0,05). El ANOVA fue no significativo. El grupo que se trató con acetato cálcico en fósforo sérico pasó de 5,2 ± 0,7 a 4,5 ± 1,3 a los 6 meses de tratamiento (*p* < 0,05), a 4,3 ± 1,1 a los 12 meses (*p* < 0,05), a 4,4 ± 0,9 a los 18 meses (*p* < 0,05) y a 4,8 ± 0,9 a los 24 meses (*p* < 0,05). El ANOVA mostró *p* < 0,01 (fig. 1).

**Tabla III.** Resultados evolutivos de los diferentes parámetros bioquímicos en los pacientes del grupo II (acetato cálcico), a lo largo del período de observación

	Basal	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Ca sérico (mg/dl)	9,5 ± 0,6	9,5 ± 0,6	9,4 ± 0,6	9,3 ± 0,6	9,5 ± 0,7
P sérico (mg/dl)	5,2 ± 0,7	4,5 ± 1,3*	4,3 ± 1,1*	4,4 ± 0,9*	4,8 ± 0,9*
F. alcalina (u.i/L)	187 ± 73	222 ± 107	211 ± 97	198 ± 85	196 ± 92
i-PTH (pg/ml)	177 ± 92	217 ± 119	262 ± 111	251 ± 95	244 ± 84
CO <sub>3</sub> H <sup>-</sup> (mEq/L)	22 ± 3	22 ± 4	21 ± 4	23 ± 2	21 ± 3
ClCr (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	20 ± 9	16 ± 4	20 ± 14	18 ± 12	17 ± 11

\*p < 0,05 vs basal.

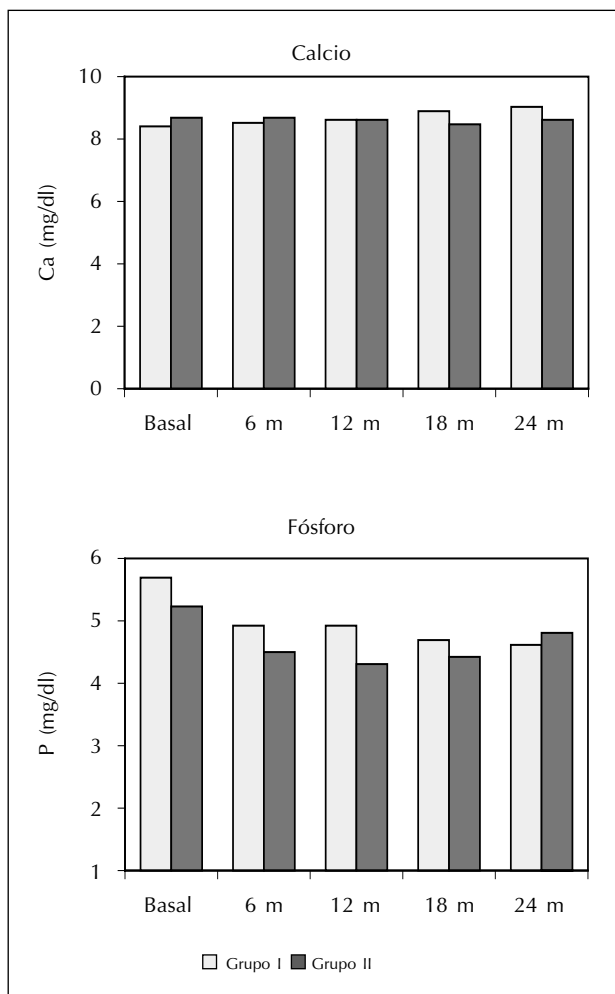


Fig. 1.—Representación gráfica de las cifras de calcio (panel superior) y fósforo (panel inferior), a lo largo de los 24 meses de observación, en el grupo I, que recibe carbonato cálcico (barras grises) y grupo II, que recibe acetato cálcico (barras negras). † Student: \* $p < 0,05$  vs determinación basal; ANOVA no significativo en grupo I y con  $p < 0,01$  en el grupo II.

La fosfatasa alcalina no se modificó durante el período de estudio, ni tampoco hubo diferencia en el bicarbonato plasmático.

Los niveles de i-PTH, tampoco se modificaron globalmente durante el período estudiado, en ninguno de los grupos (fig. 2).

La función renal se mantuvo estable, de forma que en el grupo I pasó de 21 a 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y en el grupo II pasó de 20 a 17 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, diferencias que no fueron significativas.

Durante el estudio fueron precisos algunos ajustes de tratamiento que referimos a continuación:

**Grupo I:** tres pacientes precisaron incrementar la dosis de carbonato cálcico, según protocolo (2 en

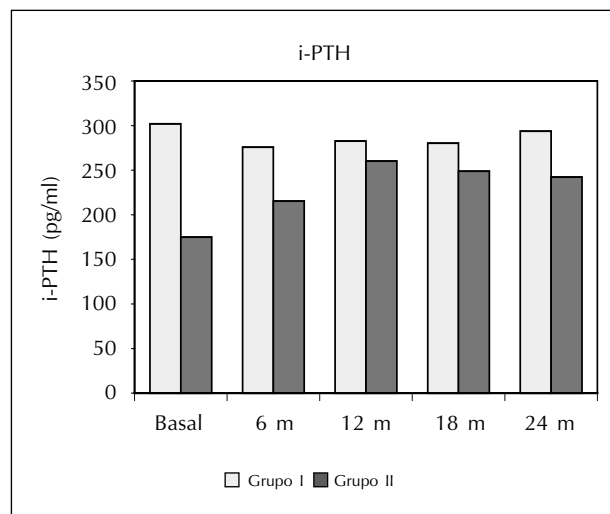


Fig. 2.—Representación gráfica de las cifras de i-PTH, durante los 24 meses de observación, en el grupo I, que recibe carbonato cálcico (barras grises) y grupo II, que recibe acetato cálcico (barras negras). Las diferencias, inter e intragrupo no fueron significativas.

6º y uno en el 12º mes de seguimiento), para lograr el objetivo terapéutico, es decir mantener fósforo sérico inferior a 5 mg/dl. En los tres pacientes se dobló la dosis de carbonato cálcico (5 g de carbonato cálcico/día). Un paciente requirió la supresión temporal del tratamiento quelante, durante 1 mes, por hipercalcemia (calcio sérico de 12,2 mg/dl). Ninguno de los pacientes recibió otro quelante como el hidróxido de aluminio. En dos pacientes fue necesario la administración de calcitriol (1 mcg/48 h v.o.), para el control del hiperparatiroidismo secundario.

**Grupo II:** en este grupo no fue preciso incrementar la dosis de quelante ni la administración de calcitriol en ningún paciente. Ningún paciente sufrió hipercalcemia, ni requirió administración de hidróxido de aluminio.

Encontramos que la tolerancia digestiva de los dos quelantes estudiados ha sido muy buena, no registrando abandonos de tratamiento y únicamente dos pacientes del grupo de carbonato cálcico precisaron el cambio de la presentación clínica en polvo soluble por otra de comprimidos masticables, a dosis equivalentes, por intolerancia gastrointestinal al primero. En el grupo de acetato cálcico no se objetivaron intolerancias digestivas al producto.

## DISCUSIÓN

El control del fósforo, desde los estadios iniciales de la insuficiencia renal es esencial para prevenir o controlar el hiperparatiroidismo secundario. La dieta

y el uso de los quelantes son las armas de que disponemos en la clínica para este objetivo. Una dieta lo suficientemente controlada en fósforo, para mantener los niveles plasmáticos de fósforo normales, a medida que desciende el filtrado glomerular, es de difícil cumplimiento por el paciente, además de que puede conllevar problemas de desnutrición. El uso de quelantes puede conllevar problemas de hipercalcemia que puede conducir a un deterioro de la función renal más acelerado. Es importante encontrar un quelante bien tolerado, con escasos efectos indeseables, que controle el fósforo sin producir hipercalcemia y que nos permita en caso necesario la administración concomitante de derivados de la vitamina D, sin riesgo para la función renal.

El acetato cálcico ha demostrado, en los últimos años, ser eficaz y menos hipercalcemiante que carbonato cálcico en pacientes de diálisis<sup>11,13,16,17</sup>. Pero los estudios de la literatura que comparan eficacia y tolerancia de carbonato cálcico y acetato cálcico se han realizado, hasta ahora, en pacientes en diálisis<sup>18-33</sup>. No existen datos en pacientes de prediálisis.

En nuestro estudio encontramos buena tolerancia digestiva a ambos preparados quelantes, en contra de lo encontrado por algunos autores<sup>13,16-18,21,22</sup>, que describen peor tolerancia para el acetato cálcico. Esta mejor tolerancia encontrada por nuestro grupo puede ser debida a que nosotros administramos menor cantidad de quelante que la reseñada en la mayoría de estudios, que han utilizado dosis más elevadas de  $\text{Ca}^{++}$ <sup>13,17-19,21,23-25</sup>. En nuestro protocolo la cantidad de calcio elemento administrada fue cuatro veces mayor en el grupo I (carbonato cálcico) (1.000 mg/día), que en el grupo II (acetato cálcico) (254 mg/día), obteniendo una respuesta quelante similar a 18 y 24 meses de observación. Esto sugiere que la eficacia quelante de acetato cálcico es 4 veces superior a la de carbonato cálcico, lo que sería en parte debido a una diferente velocidad de disolución<sup>26,27</sup> y una mayor biodisponibilidad de acetato cálcico en el pH alcalino intestinal. Previamente Mai y cols.<sup>15</sup> habían demostrado que el acetato cálcico reduce la absorción intestinal de fósforo más del doble que el carbonato cálcico y cuando esta absorción de fósforo se ajusta para la absorción de calcio esta proporción es prácticamente 4:1 a favor del acetato cálcico, igual que encontramos nosotros. De hecho, para el diseño del protocolo de este estudio, nosotros utilizamos estos resultados de Mai para fijar las dosis iniciales de ambos quelantes.

En la mayoría de estudios publicados hasta ahora<sup>12,13,17-19,21,31</sup> encuentran que la incidencia de hipercalcemia con el acetato cálcico no disminuye, sin embargo en nuestro estudio, en el grupo de ace-

tato cálcico, el calcio no se incrementó globalmente y no se produjo ningún episodio de hipercalcemia; mientras sí lo hizo levemente, en el grupo de carbonato cálcico y donde encontramos incluso un episodio de hipercalcemia importante. Esta discrepancia con la literatura puede ser debida posiblemente a haber utilizado cantidades inferiores de calcio.

El objetivo terapéutico, en nuestro trabajo, fue algo más exigente que el establecido por otros autores en pacientes en diálisis<sup>30</sup>, ya que pensamos que un mejor control del fósforo desde prediálisis puede redundar en una mejor prevención del hiperparatiroidismo secundario.

Nuestro estudio es el primero en que el período de observación es tan prolongado, 24 meses, en la mayoría de los estudios la duración del estudio es de 4-6 meses<sup>17,21,22,31-33</sup>, así se valora sobre todo la tolerabilidad del producto.

En conclusión, podemos decir, a la vista de los resultados, que el acetato cálcico, en pacientes de prediálisis, puede ser un buen quelante de fósforo, de eficacia comparable a carbonato cálcico, que permite mantener niveles de fósforo normales aportando relativamente poca cantidad de calcio, que evita la aparición de hipercalcemia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brown AJ, Zhong M, Finch J, Ritter C, Slatopolsky E: The roles of calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the regulation of vitamin D receptor expression by rat parathyroid glands. *Endocrinology* 136 (4): 1419-1425, 1995.
2. Fukagawa M, Yi H, Fukuda N, Kurokawa K: Molecular basis for the management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Artif Organs* 12 (19): 1210-1214, 1995.
3. Akizawa T, Ogata H, Koizawa F, Kinugasa E, Ideura T: The role of calcium sensing receptor abnormality in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 14 (Supl. 1): 66-67, 1999.
4. Slatopolsky E: The role of calcium, phosphorus and vitamin D metabolism in the development of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 3-8, 1998.
5. Brown EM: Extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of  $\text{Ca}^{2+}$  and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev* 71: 371-411, 1991.
6. Ritz E, Matthias S: Hormonal disturbances of calcium metabolism in renal failure. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2: 537-540, 1993.
7. Walters MR: Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocrine Reviews* 13: 719-764, 1992.
8. Rudnicki M, Frolich A, Haaber A, Vedegaard E, Thode J: Serum ionized calcium, parathyroid hormone and phosphate in uremic patients during and between hemodialysis. *Clin Nephrol* 40: 225-229, 1993.
9. Rodríguez M: Etiopatogenia del hiperparatiroidismo secundario: factores que afectan a la secreción de PHT. *Nefrología* 15 (Supl. 1): 25-30, 1995.
10. Clarkson EM, McDonald SS, Wardenener AE: The effect of a high intake of calcium carbonate in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *Clin Sci* 30: 425-438, 1966.

11. Foraster A, González MT, Carreras J, Prieto MI, Sampietro J, Bonnin R, Andrés E: Acetato cálcico una buena alternativa al carbonato cálcico, como quelante del fósforo, en los pacientes en hemodiálisis con riesgo de hipercalcemia. *Nefrología* 18 (4): 296-301, 1998.
12. Fournier A, Moriniere P, Ben Hamida F, El Esjer N, Shenovda M, Ghzali A, Bouzernidj M, Achard JM, Westeel PF: Use of alkaline calcium salt as phosphate binder in uremic patients. *Kidney Int Suppl.* 38: 50-61, 1992.
13. Djerad M, Moriniere P, Westeel PF, El Esper N, Boitte F, Morsli R, Schenouda M, Compagnon M, Achard JM, Fournier A: Comparison of calcium acetate and calcium carbonate for the control of predialysis hyperphosphatemia. *Nephrologie* 12 (4): 193-197, 1991.
14. Lau AH, Kuk JM, Franson KI: Phosphate-binding capacities of calcium and aluminium formulation. *Int J Artif Organs* 21 (1): 19-22, 1998.
15. Mai ML, Emmett M, Sheikh MS, Santa Ana CA, Schiller L, Fordtran JS: Calcium acetate an effective phosphorus binder in patients with renal failure. *Kidney Int* 36: 690-695, 1989.
16. Wikstrom B, Danielson BG, Fellstrom B: Calcium acetate used as phosphate binding treatment in uremic hyperphosphatemia. *Adv Perit Dial* 7: 221-224, 1991.
17. Ben Hamida F, El Esper I, Compagnon M, Morinière PH, Fournier A: Long-term (six months) cross over comparison of calcium acetate with calcium carbonate as phosphate binder. *Nephrol* 63: 258-262, 1993.
18. Moriniere P, Djerad M, Boudailliez B, El Esper N, Boitte F, Westeel PF, Compagnon M, Brazier M, Achard JM, Fournier A: Control of predialytic hyperphosphatemia by oral calcium acetate and calcium carbonate. Comparable efficacy for half the dose of elemental calcium given as acetate without lower incidence of hypercalcemia. *Nephron* 60 (19): 6-11, 1992.
19. Delmez JA, Tindira CA, Windus DV, Norwood KY, Giles KS, Nighswander TI, Slatopolsky E: Calcium acetate as a phosphorus binder in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 3 (8): 96-102, 1992.
20. Torregrosa Prats JV, Mas Mas M, Montesinos Ballestena M, Casellas Bartomeus J, Campistol Planas JM: Usefulness of calcium acetate as a chelating of phosphorus in patients in hemodialysis with secondary hyperthyroidism. *An Med Interna* 12 (8): 377-381, 1995.
21. Pflanz S, Henderson IS, Mcelduff N, Jones MC: Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphate binding agents in chronic hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1121-1124, 1994.
22. Caravaca F, Santos I, Cubero JJ, Espárrago JF, Arrobas M, Pizarro JL, Robles R, Sánchez-Casado E: Calcium carbonate as phosphate binders in hemodialysis patients. *Nephron* 60: 423-427, 1992.
23. Adler AJ, Berlyne GM: Phosphate retention and the generation of secondary hyperparathyroidism. *Am J Nephrology* 6: 414-421, 1986.
24. Janssen MJ, Van Der Kuy A, Ter Wee PM, Van Boven WP: Aluminium hydroxide, calcium carbonate and calcium acetate in chronic intermittent hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 45 (2): 111-119, 1996.
25. Delmez JA, Slatopolsky E: Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 19 (4): 303-317, 1992.
26. Arteaga A, Rojas A, Villaseca P, Pérez L, López JM, Rodríguez L, Campino C: Dissolution velocity of different calcium preparations used in the clinical field. *Rev Med Chil* 124 (11): 1325-1333, 1996.
27. Stamatakis MK, Alderma JM, Meyer-Stout PJ: Influence of pH on *in vitro* desintegration of phosphate binders. *Am J Kidney Dis* 32 (5): 808-812, 1998.
28. Sechet A, Hardy P, Hottelart C, Rasombololona M, Abighanem O, Oualim Z, Brazier M, Fournier: Role of calcium carbonate administration timing in relation to food intake on its efficiency in controlling hyperphosphatemia in patients on maintenance dialysis. *Artif Organs* 22 (7): 564-568, 1998.
29. Sechet A, Abighanem O, Said S, Rasombololona M, Moriniere P, Brazier M, Fournier: Inhibition of gastric secretion by omeprazole and efficacy of calcium carbonate in the control of hyperphosphatemia in patients on maintenance hemodialysis. *Nephrologie* 20 (4): 209-212, 1999.
30. Emmett M, Sirmon M, Kirkpatrick WG, Nolan CHR, Schmitt GW, Cleveland MVB: Calcium acetate control of serum phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 17 (5): 544-550, 1991.
31. Almirall J, Veciana LL, Llibre J: Calcium acetate versus calcium carbonate for the control of serum phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 14: 192-196, 1994.
32. Biagini M, Malaguti M, Sicoli R, Capece R, Friggi A, Ciaffi G, Bargagna R: Treatment of uremic hyperphosphatemia with calcium acetate: a safe alternative to calcium carbonate. *Biomat Art Cells Immob Biotech* 20: 1193-1199, 1992.
33. Ring T, Nielsen C, Paulin Andersen S, Behrens JK, Sodermann B, Kornerup HJ: Calcium acetate versus calcium carbonate as phosphorus binders in patients on chronic hemodialysis: a controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 8: 341-346, 1993.