

Sustitución de hidróxido de aluminio por carbonato cálcico en pacientes en hemodiálisis. Evolución del calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea y aluminio.

R. Romero, D. Novoa, M.C. Alonso, V. Arcocha, D. Sánchez-Guisande

Servicio de Nefrología.
Hospital General de Galicia. Santiago de Compostela.

RESUMEN

Hemos intentado sustituir el hidróxido de aluminio por carbonato cálcico en 24 pacientes en hemodiálisis. En cuatro pacientes (16,5 % - grupo 1) no fue posible suspender el hidróxido de aluminio a causa de intolerancia gástrica o hiperfosforemia severa y en 20 pacientes (83,5 % - grupo 2) se logró un aceptable control del fósforo ($5,5 \pm 0,99$ mg/dl).

A los doce meses de tratamiento el grupo 1 presentó un buen control del fósforo ($6,92 \pm 1,27$ vs $4,9 \pm 0,78$ mg/dl) sin variaciones en el resto de los parámetros. En el grupo 2 se apreció una disminución significativa de fosfatasa alcalina ($170 \pm 59,4$ vs $137 \pm 56,2$ u/l), hormona paratiroidea intacta (167 ± 150 vs $104 \pm 96,4$ pg/ml), aluminio ($39 \pm 32,4$ vs $21 \pm 13,8$ µg/l) y un aumento del calcio ($8,8 \pm 0,75$ vs $9,5 \pm 0,54$ mg/dl) tras seis-doce meses de tratamiento: el descenso de parathormona fue evidenciado sólo en el subgrupo 2A tratado con calcitriol.

El efecto secundario más frecuente fue la hipercalcemia (45 % de los pacientes) no severa y fácilmente corregible.

En resumen: 1) El carbonato cálcico fue efectivo en el control de la hiperfosforemia en el 82,5 % de nuestros pacientes en hemodiálisis. 2) Tras seis-doce meses de tratamiento hubo un aumento significativo en los niveles de calcio y una disminución en los de fosfatasa alcalina y aluminio, así como de parathormona en el subgrupo tratado con calcitriol. 3) El principal efecto secundario fue la hipercalcemia transitoria.

Palabras clave: **Hidróxido de Aluminio. Carbonato cálcico. Hemodiálisis. Hiperfosforemia. Hipercalcemia. PTH.**

Recibido: 29-V-90
En versión definitiva: 22-IX-90
Aceptado: 1-X-90

Correspondencia: Dr. D. R. Romero.
Servicio de Nefrología.
Hospital General de Galicia.
C/ Galeras, s/n.
Santiago de Compostela.

SUBSTITUTION OF ALUMINUM HYDROXIDE BY CALCIUM CARBONATE IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS, EVOLUTION OF CALCIUM, PHOSPHORUS, ALKALINE PHOSPHATASE, PARATHYROID HORMONE AND ALUMINUM

SUMMARY

We have replaced aluminum hydroxide by calcium carbonate as phosphate binder in 24 patients on hemodialysis. In 4 patients (16,5% - group 1) it has not been possible to discontinue aluminum hydroxide because of gastric intolerance to calcium carbonate or severe hyperphosphatemia, and in 20 patients (83.5% - group 2) a acceptable phosphate control was achieved (5.5 ± 0.99 mg/dl) with calcium carbonate.

After 12 months of treatment group 1 showed good phosphate control (6.92 ± 1.27 vs 4.9 ± 0.78 mg/dl) without alterations in the other parameters measured. Group 2 showed a significant improvement in alkaline phosphatase (170 ± 59.4 vs 137 ± 56.2 u/l), intact parathyroid hormone (167 ± 150 vs 104 ± 96.4 pg/ml), aluminum (39 ± 32.4 vs 21 ± 13.8 µg/l) and calcium (8.8 ± 0.75 vs 9.5 ± 0.54 mg/dl) after 6-12 months of treatment; the fall in parathormone levels was demonstrated only in the subgroup treated with calcitriol.

The most frequent secondary effect was the development of transient hypercalcemia in 45% of patients.

We conclude: 1) calcium carbonate was an effective phosphate binder in 83.5% of our patients on hemodialysis. 2) After 6-12 months of treatment there was a significant improvement in serum calcium, alkaline phosphatase and aluminum as well as serum parathormone in the subgroup treated calcitriol. 3) The main secondary effect was transient hypercalcemia.

Key words: Aluminum hydroxide. Calcium carbonate. Hemodialysis. Hyperphosphoremia. Hypercalcemia. PTH.

Introducción

La retención de fosfatos en la insuficiencia renal crónica tiene una importancia fundamental en la aparición y desarrollo del hiperparatiroidismo secundario, ya sea a través de un efecto directo sobre el calcio (Ca) produciendo hipocalcemia¹ o bien disminuyendo la síntesis de la forma activa de la vitamina D₃, el 1,25-(OH)₂D₃ (calcitriol)² que alteraría el «set point» de la regulación Ca/PTH.

La mayoría de los pacientes en diálisis de mantenimiento presentan hiperfosforemia que habitualmente no puede ser corregida sólo con restricción dietética, por lo que es necesario administrar quelantes con el objeto de mantener unos niveles séricos normales de fósforo (P)³. Clásicamente esto se ha logrado utilizando hidróxido de aluminio (Al (OH)₃) con la creencia de que este metal no se absorbía por vía digestiva⁴, pero actualmente se tiene la evidencia de que produce intoxicación aluminica en el paciente urémico, favoreciendo la aparición de anemia microcítica, osteomalacia y demencia en diálisis^{4,5} por lo que se ha iniciado la búsqueda de otros quelantes con menos efectos negativos.

El carbonato cálcico (CO₃Ca) ha demostrado ser útil en la prevención de la hiperfosforemia y del hiperparatiroidismo tanto a corto⁶⁻¹¹ como a largo plazo¹²⁻¹³ con escasos efectos secundarios.

Nosotros hemos intentado sustituir como quelante del P al Al(OH)₃ por el CO₃Ca en todos los pacientes dializados en nuestra unidad y a continuación exponemos la evolución del Ca, P, fosfatasa alcalina (FA), PTH intacta (PTHi) y aluminio (Al) tras seis-doce meses de cambio de tratamiento.

Material y métodos

Hemos estudiado a 24 pacientes (17 hombres y siete mujeres) de edades comprendidas entre trece y ochenta años ($56 \pm 14,9$) con una antigüedad en hemodiálisis de dos-ciento veinte meses ($40 \pm 40,6$).

Las causas de su insuficiencia renal habían sido diabetes mellitus (9/24), pielonefritis crónica (5/24), nefroangiosclerosis (4/24), nefropatía intersticial (2/24), glomerulonefritis (2/24), amiloidosis (1/24) y trombosis de arterias renales (1/24).

Todos ellos se dializaban tres veces por semana en sesiones de tres a cuatro horas con placas de poliacrilonitrilo o capilares de cuprophan. La concentración de Ca en el dializado era de 3,25 mEq/l y los controles de Al se han mantenido por debajo de seis µ/l. Seguían una dieta sin sal y con recomendaciones acerca del potasio. Todos tomaban Al (OH)₃ y algunos calcitriol y/o suplementos de Ca en forma de lactato-gluconato.

El objetivo del tratamiento era mantener el Ca entre 8,7 y 10,6 mg/dl, el P entre cuatro y seis mg/dl, y la FA menor de 195 U/l. El Calcitriol se empleaba cuando la FA estaba elevada o cuando la PTH era más de dos veces su valor normal (menor de 65 pg/ml). Los suplementos de Ca se introducían cuando las calcemias eran bajas.

Al iniciar el cambio a CO₃Ca se mantuvieron los mismos objetivos y el mismo esquema de diálisis. El Al (OH)₃ se substituyó por CO₃Ca cuando el P estaba bien controlado y los pacientes que tomaban calcitriol continuaron con él, suspendiéndose los demás suplementos de Ca.

El CO₃Ca se administraba en forma de polvo, en sobres conteniendo dos gramos y se prescribía en suspensión acuosa en medio de las comidas principales. En caso de hipercalcemia se suspendía el calcitriol y si sólo tomaba CO₂Ca se reducía o suspendía; si había hiperfosforemia severa se reiniciaba tratamiento con Al (OH)₃.

Durante el estudio se realizaron mensualmente determinaciones séricas de Ca, P y FA; cada dos meses de Al y cada seis meses de PTHi.

Las determinaciones séricas de Ca, P y FA se realizaron con un autoanalizador Hitachi 717; las determinaciones de Al, en suero recogido en tubo de plástico previamente lavado con ácido nítrico, mediante espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito; los niveles de PTHi fueron determinados por RIA.

Se analizaron los valores de Ca, P, PTHi, FA y Al antes del cambio por CO₃Ca y a los seis meses (ocho pacientes) y/o doce meses (16 pacientes). En aquellos pacientes en que no fue posible substituir el Al(OH)₃ se analizaron los cambios después de doce meses. Los resultados se expresan como X ± DS; para el análisis estadístico se utilizó el test de la T de Student para valores independientes o apareados, para contrastar de una sola cola.

Resultados

En cuatro pacientes (grupo 1) no fue posible suspender el Al(OH)₃ a lo largo del estudio: uno por intolerancia gástrica al CO₃Ca, otro por hipercalcemia e hiperfosforemia y dos por difícil control del P; tres de ellos tomaron durante cortos espacios de tiempo CO₃Ca, a lo largo del estudio.

En los restantes 20 pacientes (grupo 2) se logró un buen control del P con dosis de CO₃Ca que oscilaron entre dos y diez gramos diarios, eliminándose completamente el Al(OH)₃.

En la tabla I se muestra la edad, tiempo en diálisis, valores de Ca, P, FA, PTHi y Al en ambos grupos al inicio y final del estudio así como el número de hipercalcemias.

En el grupo 1 se aprecia una mejoría en el control del P al final del estudio (6,92 ± 1,27 vs 4,9 ± 0,78 mg/dl; P ≤ 0,05) sin variaciones en el resto de los parámetros; se presentaron dos episodios de hipercalcemia (11 y 11,2 mg/dl) en dos pacientes.

En el grupo 2, en cambio, se aprecia una disminución significativa en las cifras de FA (170 ± 59,4 vs 137 ± 56,2 U/l; p ≤ 0,05), PTHi (167 ± 150 vs 104 ± 96,4 pg/ml; p ≤ 0,05) y Al (39 ± 32,4 vs 21 ± 13,8 µg/l; p ≤ 0,01) mientras que se logra un buen control del P y un aumento de las cifras de Ca (8,8 ± 0,75 vs 9,5 ± 0,54 mg/dl; P ≤ 0,01); por contra se presentaron diez episodios de hipercalcemia (entre 10,6 y 12 mg/dl) en nueve pacientes. La comparación de ambos grupos no evidencia diferencias en la edad, tiempo en hemodiálisis ni episodios de hipercalcemia.

Al inicio del estudio los valores de Ca y FA son similares en ambos grupos pero los pacientes del grupo 1 tienen valores más elevados de P, PTHi y Al, alcanzando significación estadística el P (6,92 ± 1,27 vs 5,2 ± 1,17 mg/dl; P ≤ 0,01) y Al (86 ± 82,3 vs 39 ± 32,4 µg/l; p ≤ 0,05).

Tabla I. Características y evolución analítica con Al (OH)₃ y CO₃Ca

	Grupo 1 Al (OH) ₃		Grupo 2 - CO ₃ Ca	
Número	4		20	
Edad (años)	52 ± 16,6 (28-64)		56 ± 15 (27-80)	
Tiempo en HD (meses)	54,5 ± 47,35 (14-122)		42 ± 43 (1-114)	
Episodios hipercalcemia	2 en 2 pacientes		10 en 9 pacientes	
	Pre	Post	Pre	Post
Ca (mg/dl)	8,7 ± 0,61	9,5 ± 0,99	8,8 ± 0,57	9,5 ± 0,54 (a)
P (mg/dl)	6,92 ± 1,27	4,9 ± 0,78 (a)	5,2 ± 1,17 (c)	5,5 ± 0,99
FA (u/l)	163 ± 25,6	283 ± 258,1	170 ± 59,4	137 ± 56,2 (b) (d)
PTH (pg/ml)	342 ± 366,8	278 ± 168,1	167 ± 150	104 ± 96,4 (b) (c)
Al (µg/l)	86 ± 82,3	56 ± 16,3	39 ± 32,4 (d)	21 ± 13,8 (a) (c)

(a) P < 0,01 Al comparar los valores iniciales con los finales dentro de cada grupo de tratamiento.
 (b) P < 0,05 Al comparar los valores iniciales con los finales dentro de cada grupo de tratamiento.
 (c) P < 0,01 Entre valores iniciales o finales de cada grupo.
 (d) P < 0,05 Entre valores iniciales o finales de cada grupo.

Al final del estudio los valores de Ca y P son similares pero el primer grupo tiene cifras de FA ($283 \pm 285,1$ vs $137 \pm 56,2$ U/l; $p \leq 0,05$), PTHi ($278 \pm 168,1$ vs $104 \pm 96,4$ pg/ml; $p \leq 0,05$) y Al ($56 \pm 16,3$ vs $21 \pm 13,8$ μ g/l $p \leq 0,01$) significativamente más elevados que el grupo 2.

En la tabla II se analizaron los pacientes del grupo 2 diferenciando a los que se les prescribió calcitriol y a los que no; los pacientes que recibieron calcitriol (grupo 2A) mostraron a lo largo del estudio un aumento del Ca ($8,9 \pm 0,66$ vs $9,7 \pm 0,38$ mg/dl; $p \leq 0,01$) y disminución de FA (179 ± 72 vs $137 \pm 74,1$ μ l; $p \leq 0,05$), PTHi ($235 \pm 177,2$ vs $108 \pm 111,4$ pg/ml; $p \leq 0,01$) y Al (37 ± 19 vs $23 \pm 10,1$ μ g/l; $p \leq 0,01$), presentando seis episodios de hipercalcemia en seis pacientes; las dosis de calcitriol oscilaron entre 0,125 y 1 μ g/día ($0,39 \pm 0,16$ μ g) y las de CO_3Ca entre dos y diez g/día ($4,9 \pm 2,3$ gr/día).

Los pacientes que no recibieron calcitriol (grupo 2B) mostraron también buen control del p, con aumento del Ca ($8,6 \pm 0,41$ vs $9,2 \pm 0,62$ mg/dl; $P \leq 0,01$), disminución de FA ($158 \pm 40,2$ vs $134 \pm 25,5$ u/l; $p \leq 0,05$) y del Al ($40 \pm 45,2$ vs $19 \pm 17,7$ μ g/l, $p \leq 0,05$), pero no evidenciaron cambios en el nivel de PTHi, cuya media subió ligeramente; se presentaron cuatro episodios de hipercalcemia en tres pacientes y las dosis de CO_3Ca oscilaron entre dos y diez g/día, con una media de $4,6 \pm 1,5$ g/día.

La comparación entre ambos grupos muestra un mayor tiempo en diálisis del grupo 2A ($64 \pm 44,9$ vs 18 ± 21 meses; $p \leq 0,01$) y como era de esperar por el diseño del tratamiento niveles más elevados de PTHi al comienzo en el grupo 2A ($235 \pm 177,2$ vs $83 \pm 20,4$ pg/ml; $p \leq 0,05$).

Al final del estudio el Ca es más alto en el grupo 2A ($9,7 \pm 0,38$ vs $9,2 \pm 0,6$ mg/dl; $p \leq 0,05$) y todas las demás cifras son similares, habiendo desaparecido las diferencias entre la PTHi.

Discusión

Está comprobado que el uso de quelantes del P que contienen Al provocan su acumulación en pacientes con insuficiencia renal⁴ y puede provocar serios efectos tóxicos como osteomalacia, anemia microcítica y demencia en pacientes en diálisis⁵, por lo que su uso debe ser evitado.

El efecto quelante del P por el CO_3Ca fue demostrado en 1966 por Clarkson y cols¹⁴ por lo que este producto ha sido utilizado en forma creciente en los últimos años en sustitución del Al(OH)_3 ⁶⁻¹³ aprovechando además otros posibles efectos beneficiosos como mejorar el balance de Ca incrementando su absorción pasiva cuando la dosis es mayor de 1.5 g/día¹⁴ y posiblemente la acidosis metabólica^{6,11}; en contrapartida se han reseñado como problemas de su uso la tendencia a la diarrea^{8,11}, menor capacidad quelante, por lo que algunos autores sólo consiguen controlar al 50 % de su población con CO_3Ca , necesitando en el resto el empleo de otros quelantes¹² y sobre todo la tendencia a la hipercalcemia⁶⁻¹³, aunque el temido aumento de las calcificaciones metastásicas⁹ no ha sido confirmado^{12,16}, habiéndose sugerido que provocaría un aumento de deposición de Ca en el hueso¹⁶.

Nosotros hemos conseguido un buen control de la hiperfosforemia con CO_3Ca como único quelante en 20 de los 24 pacientes (83 %) que componían nuestra población en diálisis.

Se ha sugerido que los pacientes con intoxicación previa por Al¹¹ presentan mayor tendencia a la hipercalcemia y serían más difíciles de controlar con CO_3Ca , aunque la ingesta elevada de fosfatos que obliga a dar dosis elevadas de quelante sería un factor primordial⁹. En nuestro estudio los pacientes a los que no fue posible sus-

Tabla II. Evolución del grupo de CO_3Ca con o sin calcitriol

	Con calcitriol (2A)		Sin calcitriol (2B)	
	Pre	Post	Pre	Post
Número	11		9	
Edad (años)	$51 \pm 17,2$ (27-71)		$63 \pm 8,8$ (54-80)	
Tiempo HD (meses)	$64 \pm 44,9$ (3-114)		$18 \pm 21,7$ (1-58) (c)	
Episodios hipercalcemia	6 en 6 pacientes		4 en 3 pacientes	
Dosis CO_3Ca (g/día)	$4,9 \pm 2,3$ (2-10)		$4,6 \pm 1,5$ (2-10)	
Dosis calcitriol (g/día)	$0,39 \pm 0,16$		0	
Ca (mg/dl)	$8,9 \pm 0,66$	$9,7 \pm 0,38$ (a)	$8,6 \pm 0,41$	$9,2 \pm 0,62$ (a) (d)
P (mg/dl)	$5,3 \pm 1,44$	$5,5 \pm 1,51$	$5 \pm 0,77$	$5,4 \pm 0,83$
FA (u/l)	179 ± 72	$137 \pm 74,1$ (b)	$158 \pm 40,2$	$134 \pm 25,5$ (b)
PTH (pg/ml)	$235 \pm 177,2$	$108 \pm 111,4$ (a)	$83 \pm 20,4$ (d)	$99 \pm 80,6$
Al (u/l)	37 ± 19	$23 \pm 20,1$ (a)	$40 \pm 45,2$	$19 \pm 17,7$ (b)

(a) $P < 0,01$ Al comparar los valores iniciales con los finales dentro de cada grupo de tratamiento.

(b) $P < 0,05$ Al comparar los valores iniciales con los finales dentro de cada grupo de tratamiento.

(c) $P < 0,01$ Al comparar los valores iniciales o finales según el tipo de tratamiento recibido.

(d) $P < 0,05$ Al comparar los valores iniciales o finales según el tipo de tratamiento recibido.

penden el Al (OH)₃, si bien no forman un grupo homogéneo y en uno de ellos la causa del fracaso fue intolerancia al CO₃Ca, presentaban al inicio del tratamiento P y Al significativamente más altos que en el otro grupo. Al final del estudio no presentaron variaciones significativas en cuanto a Ca, PTHi, FA y Al.

Los 20 pacientes que pudieron ser controlados presentaron al final del estudio elevación del Ca y disminución en los valores de FA, PTHi y Al indicando, posiblemente, un mejor control de su hiperparatiroidismo y un menor acúmulo de Al.

El aumento del Ca sérico ha sido señalado por diversos autores^{7,9,11,13} y la disminución del Al por todos⁶⁻¹³ los autores revisados, pero no la mejoría de FA y PTHi aunque Slatopolsky y cols.¹³ encuentran en sus pacientes una disminución de un 20 % en los valores de PTH los cambios no fueron significativos; otros¹¹ incluso demuestran a corto plazo un aumento de PTH que atribuyen a una mayor actividad paratiroidea secundaria a la disminución de los depósitos de Al.

Cuando separamos a los pacientes que recibieron además de CO₃Ca calcitriol y los comparamos con los que no lo recibieron observamos que los primeros tenían al final del estudio un Ca mayor y además eran los únicos que disminuían los niveles de PTHi. En contraste con nuestros resultados Moriniere y cols.⁸, comparando un grupo de pacientes tratados con dosis elevadas de CO₃Ca y otro con tres gramos de CO₃Ca, Al (OH)₃ y 1 α (OH)D₃ no encuentran disminución de la PTH en ninguno de los grupos.

Las dosis de CO₃Ca utilizadas (entre dos y diez gramos) han sido menores que en otros estudios^{7-9,12,13}; esto puede ser debido a un menor grado de hiperparatiroidismo previo o a una menor ingesta de fosfatos en nuestros pacientes. Recientemente Kobrin y cols.¹⁷ han comunicado la falta de actividad quelante de un preparado de CO₃Ca en forma de tabletas al no ser fácilmente desintegrables ni disueltas, por lo que la utilización en nuestro caso de CO₃Ca en polvo y tomado en suspensión durante las comidas ha podido contribuir a mejorar su efecto quelante.

A pesar de que se ha demostrado¹² que la utilización de CO₃Ca en dosis de ocho gramos diarios no produce un incremento significativo de las calcificaciones metastásicas en vasos, la aparición de hipercalcemia es el factor limitante más importante para el uso de CO₃Ca. En nuestro estudio, aun con dosis bajas, el 45 % de los pacientes ha presentado episodios de hipercalcemia que han sido más numerosos, aunque sin significación estadística, en el grupo de pacientes tratados con calcitriol; estas elevaciones fueron moderadas y rápidamente corregibles.

La disminución de la concentración de Ca en el dializador parece ser una prometedora forma de evitar este efecto secundario, como recientemente han demostrado Slatopolsky y cols.¹³

En conclusión, utilizando el CO₃Ca en sustitución del

Al(OH)₃ como quelante del P hemos conseguido controlar la hiperfosforemia en 20 de 24 pacientes en hemodiálisis; tras un período de seis a doce meses hemos obtenido una disminución de Al y FA así como un incremento del Ca; en los pacientes a los que se les añadió calcitriol a dosis bajas disminuyeron también las cifras de PTHi. El principal efecto secundario fue la aparición de hipercalcemia que aunque no severa y rápidamente corregible afectaron al 45 % de los pacientes.

Bibliografía

1. Bricker NS: On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the «trade-off hypothesis». *New Engl J Med* 286:1093-1099, 1972.
2. Ullach F y Massry SG: On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 61:601-606, 1985.
3. Massry SG: Prevention and treatment of the Abnormalities in Divalent Ion Metabolism in Renal failure. *Semin Nephron* 6:114-121, 1986.
4. Berlyne GM, Ben-Ari J, Pest D, Weinberger J, Ster M, Gilmore R y Levine R: Hyperaluminemia from aluminium resin in renal failure. *Lancet* II:494-496, 1970.
5. Coburn JW, Norris KC, Sherrard DJ, Bia M, Ullach F, Alfrey AC y Slatopolsky E: Toxic effects of Aluminum in End-Stage Renal Disease: Discussion of a case. *Am J Kidney Dis* 12:171-184, 1988.
6. Moriniere P, Roussel A, De Freemont JF, Marel G, Jaudon MC, Gueris J y Fournier A: Substitution of aluminium hydroxide by high doses of calcium carbonate in patients on chronic haemodialysis. Disappearance of hyperaluminemia and equal control of hyperparathyroidism. *Proc Eur Dial Transplant Ass* 19:784-787, 1982.
7. Gonella M, Calabrese G, Vagelli G, Pratesi G, Lamon S y Talarico S: Effects of high CaCO₃ supplements on serum calcium and phosphorus in patients on regular hemodialysis treatment. *Clin Nephrol* 24:147-150, 1985.
8. Moriniere P, Fournier A, Leflon A, Herve M, Sebert JL, Gregoire I, Bataille P y Gueris J: Comparison of 1 - OH - Vitamin D₃ and High Doses of Calcium Carbonate for the Control of Hyperparathyroidism and Hyperaluminemia in Patients on Maintenance Dialysis. *Nephron* 39:309-315, 1985.
9. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilder S, Norwood K, Zink M, Windus D y Delmez J: Calcium Carbonate as phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med* 315:157-161, 1986.
10. Fournier A, Moriniere P, Sebert JL, Dkhissi H, Atik A, Leflon P, Renaud H, Gueris J, Gregoire I, Idrissi A y Garabedian M: Calcium Carbonate, an aluminum-free agent for control of hyperparathyroidism in uremia. *Kidney Int* 29 (Suppl 18):S114-S119, 1986.
11. Anelli A, Brancaccio D, Damasso R, Padovese P, Gallieni M y Garella S: Substitution of Calcium Carbonate for Aluminum - Hydroxide in Patients on Hemodialysis. Effects on Acidosis, on Parathyroid Function and on Calcemia. *Nephron* 52:125-132, 1989.
12. Moriniere P, Hocine C, Boudilliez B, Belbrik S, Renaud H, Westeel PF, Cohen-Solal M y Fournier A: Long-term efficacy and safety of oral calcium as compared to Al(OH)₃ as phosphate binders. *Kidney Int* 36 (Suppl 27):S135-S135, 1989.
13. Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K, Giles K, Fryer P, Finch J, Windus D y Delmez J: Long-term effects of Calcium Carbonate and 2.5 mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int* 36:897-903, 1989.
14. Claksonk EM, McDonald SJ y De Wardener HE: The effect of a high intake of Calcium Carbonate in normal subjects and patients with chronic renal failure. *Clin Sci* 30:425-438, 1966.
15. Moriniere P, Cohen-Solal M, Belbrik S, Boudilliez B, Marie A, Westeel PF, Renaud H, Fievet P, Dalau JD, Sebert JL y Fournier A: Disappearance of Aluminic Bone Disease in a long-term Asymptoma-

R. ROMERO y cols.

- tic Dialysis Population Restricting Al(OH)₃ Intake: Emergence of an Idiopathic Adynamic Bone Disease Not Related to Aluminum. *Nephron* 53:03c93-101, 1989.
16. Mayrier A, Marsac J y Richet G: The influence of a high Calcium Carbonate intake on bone disease in patients undergoing hemodialysis. *Kidney Int* 4:146-153, 1973.
17. Kobrin SM, Golastein SJ, Shangraw RF y Raja RM: Variable Efficacy of Calcium Carbonate Tablets. *Am J Kidney Dis* 14:461-465, 1989.