

Importancia del aporte de calcio en los captores del fósforo en la insuficiencia renal

Lourdes Craver, Elvira Fernández

Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Institut de Recerca Biomèdica de Lleida. Universitat de Lleida

Nefrologia Sup Ext 2013;4(2):11-8

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2013.Mar.11985

RESUMEN

Esta revisión se centra en desacreditar el valor de la calcemia como marcador de sobrecarga de calcio y en argumentar el riesgo que supone el aporte excesivo de calcio en la enfermedad renal crónica (ERC). Los captores de fósforo que se emplean en la actualidad son de dos tipos: aquellos que contienen calcio en su composición y los libres de calcio. El debate planteado en la comunidad nefrológica es hasta qué punto está justificada la utilización de los captores libres de calcio, de elevado coste, para evitar el riesgo de sobrecarga cálcica. El manejo clínico es complejo porque no existe marcador de sobrecarga de calcio. La calcemia es producto de la homeostasis regulada hormonalmente y no refleja el balance. En la población general la evidencia del beneficio del aporte de calcio para el hueso es controvertido y estudios recientes han puesto de manifiesto que comporta un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas. Por ello, las guías internacionales han modificado la cantidad de aporte recomendado. Sin embargo, en la ERC con menor capacidad de eliminar calcio, el aporte recomendado por las guías de práctica clínica es superior. Esta política debe reconsiderarse, ya que el uso de quelantes del fósforo con calcio se asocia, en la mayoría de los estudios, a progresión más acelerada de la calcificación vascular y a mayor morbimortalidad comparándolos con los quelantes libres de calcio. Se analizan también los factores que es preciso tener en cuenta en la elección del tipo de quelante: cantidad de calcio en su composición, tratamiento con vitamina D, grado de función paratiroidea y fosforemia.

Palabras clave: Captadores cálcicos. Calcio. Calcificación vascular. Mortalidad.

INTRODUCCIÓN

En la enfermedad renal crónica (ERC), disminuye progresivamente la capacidad excretora de fósforo, no elevándose la fosforemia hasta estadios avanzados (figura 1 A). El elevado fósforo plasmático se asocia con morbimortalidad cardiovascular, incluso en el rango de la normalidad. No es de extrañar que un objetivo prioritario del nefrólogo sea intentar disminuir las cifras de este con la utilización de captadores y restricción dietética.

Los captadores de fósforo que se emplean en la actualidad en la práctica clínica los podemos clasificar en aquellos que contienen calcio en su composición y los libres de calcio. Los segundos tienen un precio más elevado, pero no conllevan el riesgo

de sobrecarga de calcio. El debate que se plantea en la comunidad nefrológica es hasta qué punto es tolerable administrar calcio en pacientes con insuficiencia renal y si está justificado el elevado coste de los captadores libres de calcio para evitar este riesgo.

En un editorial anterior expuse las razones por las que el precio no debe determinar la elección del captador de fósforo, argumentando que el cálculo del coste debe tener en cuenta conceptos relacionados con el valor añadido del medicamento (coste en salud, hospitalizaciones, etc.)¹. Existen análisis económicos teniendo en cuenta estos conceptos que minimizan sustancialmente las diferencias en gasto sanitario entre ambos tipos de captadores².

Por ello, centraremos este artículo exclusivamente en desacreditar el valor de la calcemia como un instrumento de estimación de los efectos adversos de esta sobrecarga y en argumentar el riesgo que supone la sobrecarga de calcio aportada por los captadores de fósforo.

Correspondencia: Elvira Fernández

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitari Arnau de Vilanova.

Institut de Recerca Biomèdica de Lleida. Universitat de Lleida, Lleida.

efernandez@arnau.scs.es

EL CALCIO SÉRICO NO REFLEJA EL BALANCE DE CALCIO. BALANCE *VERSUS* HOMEOSTASIS

Balance es la diferencia entre el aporte y la excreción de una sustancia. Homeostasis es el mecanismo que intenta mantener dicha sustancia en niveles normales utilizando procesos complejos que lo regulan. En el caso del calcio, los niveles séricos no reflejan el balance de calcio y no existen marcadores bioquímicos que reflejen el balance. Por ello, el manejo clínico utilizando compuestos que contengan calcio es complejo³.

Los nefrólogos estamos familiarizados con las diferencias de concepto entre balance de una sustancia y homeostasis de esta. Por ese motivo, ante un paciente con hiponatremia y edema agudo de pulmón no administramos sodio para corregir la hiponatremia. Esta disociación también se da en individuos con osteoporosis y balance de calcio negativo que suelen presentar una calcemia normal. Sin embargo, la bibliografía sobre tratamientos con vitamina D y suplementos de calcio basan la ausencia de efectos adversos en contabilizar los episodios de hipercalcemia o cambios en los niveles de calcio, sin tener en cuenta la presencia de calcificación de tejidos blandos en estos pacientes. Es decir, sin valorar el balance de calcio.

La figura 2 ilustra los mecanismos implicados en el balance de calcio: el aporte procedente del calcio absorbido a nivel intestinal y las pérdidas en heces y urinarias. Se muestra también la redistribución del calcio corporal entre el principal reservorio, que es el hueso, y los tejidos blandos. El 99 % de calcio se encuentra en el hueso, pero esta capacidad amortiguadora del hueso como reservorio del calcio desciende con la edad. El pico de masa ósea se alcanza entre 25-35 años y declina gradualmente en la edad adulta, acelerándose este declive en la posmenopausia. El calcio extracelular supone solo el 0,1 % del calcio total y los mecanismos homeostáticos (vitamina D y hormona paratiroidea [PTH], fundamentalmente), mantienen a lo largo de la vida los niveles de calcio iónico normales.

En la población con función renal normal, la capacidad de excretar calcio y fósforo tiene un rango muy amplio, reflejando el aporte de calcio y fósforo de la dieta.

En la ERC, al igual que ocurre con otras sustancias (sodio, potasio, etc.), disminuye la capacidad de excreción renal y la calciuria y fosfaturia descienden paralelamente con el descenso de la función renal (figura 1 A y 1 B)⁴.

LEYENDAS DEL CALCIO

«El suplemento de calcio es bueno para el hueso»

La justificación de este axioma médico se basa en que el 70 % del hueso está constituido por hidroxapatita y el calcio es un componente fundamental. Por tanto, su administración debería contribuir a fortalecer su estructura y evitar las fracturas.

Sin embargo, los datos sobre la eficacia de suplementar calcio valorando los cambios en densidad ósea y tasa de fracturas son controvertidos. Datos de metanálisis, reuniendo pequeños ensayos realizados con diferente metodología, muestran modestos beneficios en densidad ósea⁵ y fracturas⁶; sin embargo, grandes ensayos multicéntricos como The Women's Health Initiative⁷, que analiza 36.000 mujeres comparando el suplemento de 1000 mg calcio junto con 400 UI de vitamina D frente a placebo, y el RECORD Trial (Randomized Evaluation of Calcium Or Vitamin D)⁸ en 5292 asignadas a suplementos con 1000 mg de calcio, 800 UI de vitamina D, ambos o placebo, no han confirmado estos hechos. No obstante, el tratamiento con suplementos de calcio se ha implementado ampliamente en la práctica clínica en mujeres posmenopáusicas para proteger del riesgo de fracturas, basándose en el concepto al que se refiere el título del siguiente apartado.

«El suplemento de calcio no tiene efectos adversos»

Los resultados del reciente estudio aleatorizado, Auckland Calcium Study⁹, en el que se analiza el efecto de suplementos de 1000 mg de calcio diarios en 1500 mujeres posmenopáusicas, ha alertado sobre el mayor riesgo de eventos cardiovasculares que comporta el tratamiento. Al menos tres metanálisis posteriores han corroborado estos datos, matizando que posiblemente el calcio ingerido con la dieta y el uso concomitante de vitamina D podrían aminorar el riesgo de eventos cardiovasculares. Bolland et al.¹⁰ reanalizan de manera conjunta estos estudios, que arrojan unas cifras preocupantes: tratar 1000 personas durante 5 años, con calcio solo o con calcio y vitamina D, evitaría 3 fracturas pero causaría 8 eventos cardiovasculares y 2 muertes.

Del conjunto de datos publicados, pueden extraerse las siguientes conclusiones sobre el riesgo de suplementar con calcio en población general:

- El efecto en la reducción de fracturas es incierto^{11,12}.
- Puede aumentar el riesgo de litiasis renal¹².
- Aumenta de manera dependiente de la dosis el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad¹⁰.

Como consecuencia de estas evidencias, las recomendaciones de ingesta de calcio por el Institute of Medicine (IOM) de 2011¹³, en la población general, se han modificado, recomendando un aporte de 1000 mg diarios en mujeres de edad superior a 50 años (tabla 1). En estas recomendaciones no se contempla la ERC; sin embargo, la American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR) puntualiza que los ancianos y los pacientes con ERC que toman suplementos de calcio tienen elevado riesgo de eventos cardiovasculares¹⁴.

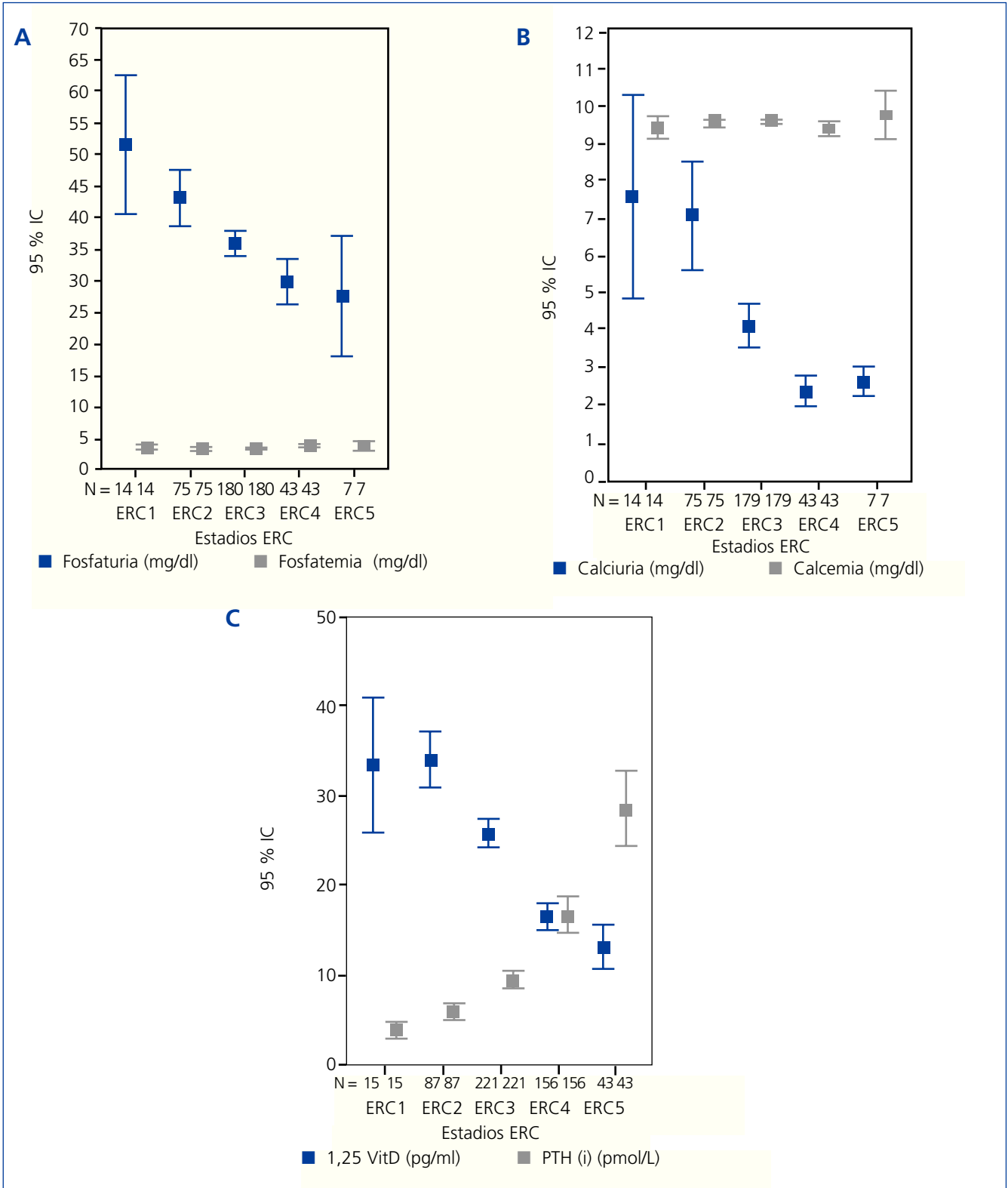


Figura 1. Valores medios de parámetros del metabolismo mineral en diferentes estadios de ERC.

A: Valores de fósforo plasmático (mg/dl) y fosfaturia (mg/dl); B: Valores de calcio plasmático (mg/dl) y calciuria (mg/dl);

C: Valores de calcitriol (pg/ml) y PTH(i) pmol/l.

ERC: enfermedad renal crónica; IC: intervalo de confianza; PTH hormona paratiroidea.

Fuente: referencia bibliográfica 15.

ASPECTOS DIFERENCIALES BÁSICOS EN EL BALANCE DEL CALCIO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

- Disminuye la calciuria.
- Disminuye la absorción de calcio debido al déficit de vitamina D.
- Aumenta el calcio procedente del hueso debido al hiperparatiroidismo secundario y disminuye su papel amortiguador en presencia de enfermedad ósea adinámica.
- La retención de fósforo favorece el depósito de calcio en tejidos blandos y viceversa.

Disminuye la calciuria

En la figura 1 B, se muestran los resultados del estudio de Craver et al.¹⁵ observándose la mínima variabilidad de la calcemia frente a la reducción progresiva de la calciuria a medida que avanza la insuficiencia renal. La excreción de calcio está limitada desde el estadio 2 (calciuria media en orina de 24 horas inferior a 200 mg/dl). En el gráfico se puede apreciar como la calcemia no varía de manera significativa.

Este análisis pone en evidencia tres hechos de importancia:

- La hipocalcemia es excepcional en la ERC.
- La capacidad de excretar calcio desciende de manera significativa.

- La adaptación a la sobrecarga es más limitada, hecho que se desprende de los intervalos de confianza más estrechos a pesar de similar número de pacientes en cada estadio.

Conseguir un balance de calcio adecuado para evitar una sobrecarga de calcio total es misión casi imposible en la enfermedad renal, especialmente si el paciente ya está en diálisis. En la etapa de diálisis, no existen pérdidas renales y nos debemos enfrentar a estudios de cinética que están sometidos a múltiples variables, como el grado de ultrafiltración y el contenido de calcio del dializado. Remito a un riguroso estudio de Gotch et al.¹⁶ que analiza diferentes supuestos e introduce el concepto de adaptar la concentración de calcio del dializado en función del tratamiento con vitamina D y del contenido de calcio de los captores de fósforo. Aunque exista un debate sobre lo apropiado del modelo, la importancia del mensaje debe centrarse en que el nefrólogo debe incluir otro parámetro en la toma de decisión acerca del quelante de fósforo que hay que usar: el contenido de calcio del dializado. Además, debe tenerse en cuenta la administración concomitante de vitamina D en cualquiera de sus formas. Dejar de administrar vitamina D para poder tratar con compuestos de calcio es una práctica clínica no adecuada a la evidencia existente, ya que la vitamina D tiene efectos beneficiosos sobre la supervivencia. Debería priorizarse su administración y ajustar posteriormente los ingresos de calcio (dializado y/u oral).

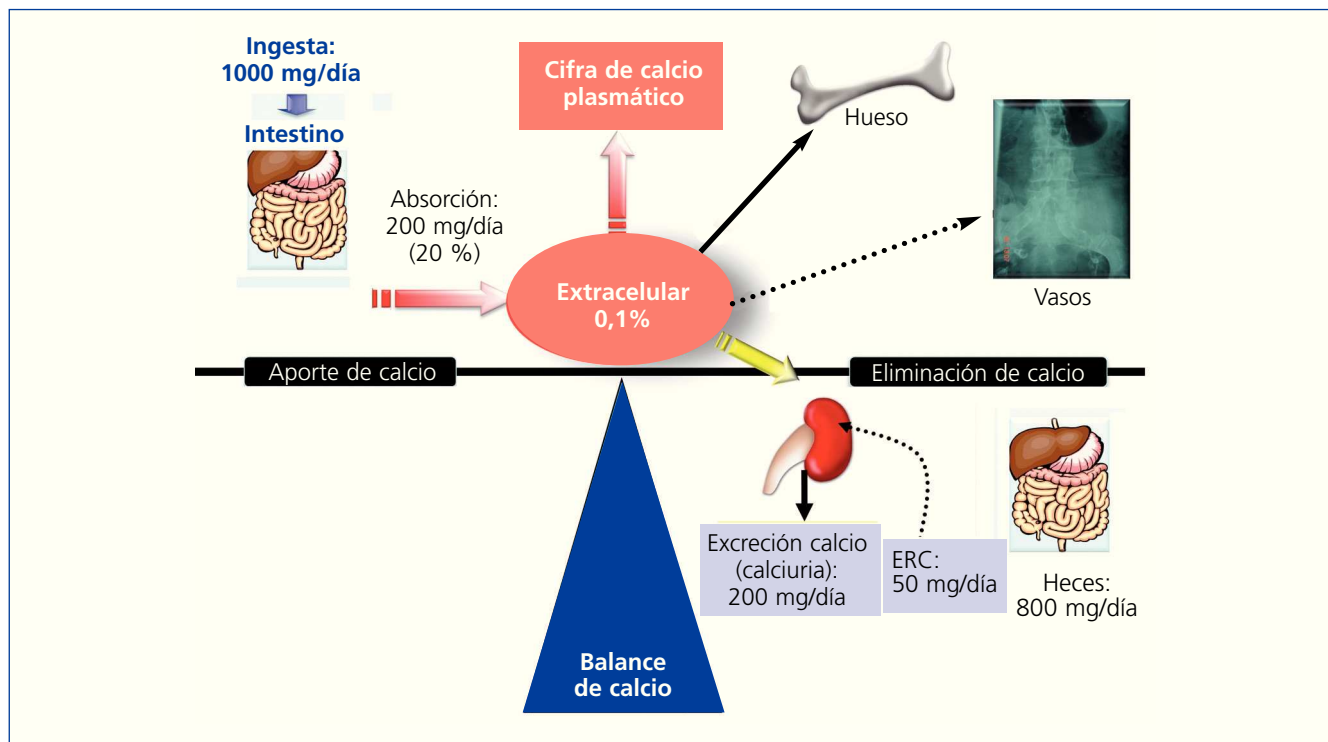


Figura 2. Balance de calcio.

Se muestran los mecanismos que contribuyen al balance de calcio y su redistribución entre el hueso (principal reservorio) y el vaso. ERC: enfermedad renal crónica.

Tabla 1. Recomendaciones sobre suplemento de calcio para la población general del Institute of Medicine 2011

Edad (años)	Dosis necesaria (mg)	DP (mg)	Nivel máximo (mg)
Hombre: 19-70	800	1000	2500
Hombre > 70	1000	1200	2000
Mujer: 19-50	800	1000	2000
Mujer > 51	1000	1200	2000

DP: dosis diaria permitida.

Disminuye la absorción de calcio debido al déficit de vitamina D

Los niveles de 1,25 vitamina D descienden progresivamente desde etapas precoces de ERC (figura 1 C). Ello contribuye a una disminución de la absorción intestinal de calcio dependiente de vitamina D.

Un reciente estudio de Spiegel et al.¹⁷ muestra que pacientes en estadios 3-4 de ERC tienen un balance neutro o ligeramente negativo con dietas de 800 mg de calcio y marcadamente positivo con 2000 mg al día, siendo los balances superiores a los sujetos control. Estos hechos sugieren que, en este estadio de ERC, en ausencia de tratamiento con vitamina D activa, la ingesta total de calcio debería respetar un rango de entre 800 y 1200 mg al día para evitar tanto balances negativos como sobrecarga de calcio.

Bushinsky et al.¹⁸ muestran como en pacientes en diálisis tratados con calcitriol una ingesta superior a 1000 mg diarios provoca un balance positivo.

Aumenta el calcio procedente del hueso debido al hiperparatiroidismo secundario y disminuye su papel amortiguador en presencia de enfermedad ósea adinámica

El hueso juega un papel central en la homeostasis del calcio. Su arquitectura, metabolismo y regulación hormonal están profundamente alterados en la ERC. No es de extrañar que su estatus juegue un papel crucial en el metabolismo del calcio, que debe tener en cuenta el clínico en la valoración del quelante de fósforo que debe usar. London et al. mostraron que, en presencia de hueso adinámico, a mayor ingesta de calcio, mayor calcificación aortica y rigidez arterial¹⁹.

La retención de fósforo favorece el depósito de calcio en tejidos blandos y viceversa

Que el incremento de fósforo disminuye la calcemia es un hecho que los clínicos observamos en diferentes situaciones. Por este motivo, el hiperparatiroidismo primario cursa con hipofos-

fatemia y niveles más elevados de calcio, a pesar de menores niveles de PTH. O bien, situaciones clínicas en las que existe salida de fósforo del espacio intracelular al extracelular (lisis tumoral, rabdomiólisis, etc.), o aporte excesivo, cursan con hipocalcemia.

Por otro lado, la hipercalcemia disminuye la fosforemia. Debe tenerse en cuenta en la interpretación de la eficacia quelante de los captosres cálcicos, ya que el descenso podría deberse, en parte, a este efecto.

NO HAY JUSTIFICACIÓN RACIONAL PARA QUE, EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA, SIENDO INFERIOR LA EXCRECIÓN URINARIA, LA RECOMENDACIÓN SOBRE EL APORTE DE CALCIO SEA MAYOR QUE EN LA POBLACIÓN GENERAL

En la enfermedad renal, a diferencia de lo que sucede en la población general, siguen estando todavía vigentes recomendaciones de hace casi 10 años (K/DOKI), a pesar de que los suplementos cálcicos y los niveles normal-altos de calcio también se asocian a calcificación vascular y mortalidad. Concretamente, estas recomendaciones especifican en el capítulo de los captosres de fósforo: «La dosis total de calcio elemento procedente de compuestos cálcicos no debe exceder los 1500 mg/día (OPINION), y el total de aporte de calcio elemento (incluida la dieta) no debe exceder los 2000 mg/día (OPINION)»²⁰.

Las guías de la Sociedad española de Nefrología 2011 establecen un matiz, recomendando que los compuestos cálcicos «Deben evitarse si el paciente tiene calcificación vascular (OPINION)»²¹.

Consecuencias de la sobrecarga de calcio en la enfermedad renal crónica

Hay diferentes captosres de fósforo comercializados, pero los más utilizados en la práctica clínica son los compuestos de calcio. La capacidad quelante y la cantidad de calcio elemento variará en función de cada uno. Los captosres con calcio disponibles en el mercado tienen diferente contenido cálcico

y contribuyen, por tanto, de manera desigual a la sobrecarga de calcio. Si nos atenemos al cálculo realizado por Daugirdas et al.²², en el que se tiene en cuenta la cantidad de calcio elemento necesaria por unidad de capacidad quelante (RPBC), el carbonato cálcico requiere 400 mg y le siguen el acetato de calcio, que requiere 250 mg, y el OsvaRen® (acetato de calcio 435 mg/carbonato de magnesio 235 mg), que necesita 213 mg.

Los captoreos cálcicos favorecen la progresión de la calcificación vascular

El uso de captoreos de calcio y/o cantidad total de calcio ingerida se asocia a progresión de las calcificaciones vasculares y a morbilidad y mortalidad cardiovascular²³.

El primer estudio aleatorizado comparando la calcificación coronaria y aórtica cuantificada mediante tomografía axial computarizada entre sevelámero y compuestos de calcio fue el Treat to Goal Study²⁴, en el que se demostró en arterias coronarias y aorta, a las 26 y 52 semanas, una progresión significativamente inferior con el sevelámero (14 % vs. 0 % y 25 % vs. 6 %), respectivamente. El estudio RIND²⁵, en pacientes incidentes en hemodiálisis, aleatorizados a sevelámero o captoreos cálcicos, seguidos a los 6, 12 y 18 meses, también mostró en todos los intervalos que el incremento absoluto de la calcificación fue superior con compuestos de calcio.

En un estudio realizado en pacientes en prediálisis, la progresión de calcificación coronaria anual también fue menor en los pacientes que recibieron sevelámero que los que tomaron compuestos cálcicos²⁶.

Los captoreos cálcicos aumentan la tasa de hospitalización y la mortalidad

El estudio DCOR, con un diseño aleatorizado que compara sevelámero y compuestos de calcio²⁷ en 1068 pacientes, no pudo demostrar superioridad del sevelámero sobre la supervivencia a los dos años. Sin embargo, el subanálisis en pacientes de más de 65 años mostró una disminución de un 23 % en la mortalidad en los pacientes tratados con sevelámero. St. Peter et al.² realizaron un análisis de los datos del DCOR, con un seguimiento basado en los datos de las historias clínicas de los Centros Medicare y Medicaid Services (no en visitas de seguimiento). Aunque los pacientes se agrupan por intención de tratar, y puede haber cambios de pacientes entre grupos, el mayor tiempo de seguimiento permitió recoger 857 muertes frente a las 442 del DCOR. A pesar de ello, no se observaron diferencias en supervivencia entre grupos y no se realizó el subanálisis por edad. Un resultado de interés en este estudio fue una frecuencia de hospitalizaciones (10 %) y de duración de la hospitalización (12 %) inferior en los pacientes tratados con sevelámero, lo que debe tenerse en consideración en los estu-

CONCEPTOS CLAVE

1. El calcio plasmático es un mal marcador del balance de calcio.
2. En mujeres de la población general, el suplemento de calcio se asocia a mayor tasa de eventos cardiovasculares, con mínimos o nulos efectos en densidad ósea y fracturas. Como consecuencia, las sociedades científicas internacionales han bajado la cantidad de ingesta de calcio adecuada a un rango de 800-1000 mg al día, dependiendo de la edad y el sexo.
3. En la ERC existe mayor riesgo de balance positivo debido a la disminución de la calciuria, a pesar de la disminución de la absorción provocada por el déficit de calcitriol. A pesar de ello, aún consta en las guías actuales de práctica clínica una recomendación sobre aporte adecuado de calcio, superior a la de la población general.
4. Datos recientes aconsejan que el aporte de calcio mínimo en la ERC debe ser aproximadamente de 800 mg diarios y que un aporte de 2000 mg diarios provoca un claro balance positivo. El aporte necesario para evitar un balance deficitario o excesivo depende del tratamiento concomitante con vitamina D. Deben tenerse en cuenta como factores de riesgo la fosfatemia y el hipoparatiroidismo relativo.
5. Siendo la reposición de vitamina D (sustrato y activa) necesaria, debería priorizarse su uso y limitar el aporte de calcio oral y del dializado.
6. Estudios de asociación sugieren que, en la ERC, la sobrecarga de calcio acelera la progresión de la calcificación vascular y empeora el pronóstico vital. No obstante, se requieren ensayos, bien controlados que aporten un grado más fuerte de evidencia.

dios de coste-eficacia². Sin embargo, un análisis *post hoc* del estudio RIND² sí encontró superioridad del sevelámero en supervivencia (11 vs. 23 muertes). También, de manera similar al DCOR, un estudio prospectivo y aleatorizado en 1354 pacientes en los que se utiliza como captor el carbonato de lantano encuentra beneficios en supervivencia en pacientes mayores de 65 años²⁸.

Recientemente, un estudio multicéntrico, aleatorizado, prospectivo, no esponsorizado por la industria farmacéutica nos ha proporcionado nuevos datos sobre el beneficio en todas las causas de mortalidad²⁹. Se compara en 239 pacientes consecutivos, aleatorizados a sevelámero o carbonato de calcio, en estadio de ERC 3-4, la tasa de mortalidad de cualquier causa y de inicio de diálisis, durante un período de seguimiento de tres años. En los pacientes tratados con sevelámero, la tasa de mortalidad fue significativamente inferior y también de inicio de diálisis, aunque sin alcanzar significación estadística. El beneficio en los pacientes tratados con sevelámero se mantuvo al ser corregido para múltiples variables. Además, en los pacientes que basalmente no presentaban calcificación coronaria, la tasa de calcificación *de novo*, después de un período de observación de 24 meses, fue muy inferior en los pacientes tratados con sevelámero frente a los tratados con carbonato cálcico.

Sin embargo, los ensayos clínicos realizados hasta el momento para demostrar la superioridad de un tipo de quelante sobre otro no ofrecen una evidencia consistente. El debate sigue abierto, aún más si tenemos en cuenta los sorprendentes resultados de un reciente estudio de Block et al.³⁰, realizado en la población con ERC estadios 3b-4, en el que observan que en los pacientes tratados con captosres del fósforo la progresión de la calcificación coronaria y aórtica es superior a la de los tratados con placebo. Ello ocurre a pesar de mejor control de la fosforemia y del hiperparatiroidismo en los pacientes tratados. Este hecho contradice el volumen de evidencia acerca del efecto nocivo del fósforo y, aunque se le intenta encontrar justificación fisiopatológica, estas, no pasa del terreno de la especulación³¹.

En datos suplementarios, publicados separadamente, los autores muestran como la progresión de la calcificación en ambos territorios es ligeramente inferior en los tratados con captosres libres de calcio, pero esta es superior a la del grupo placebo. Estos resultados deben interpretarse con precaución por las limitaciones metodológicas obvias, como el número de pacientes incluidos y que en el estudio *post-hoc*, teniendo en cuenta el tipo de captor de fósforo, se lleva a cabo solo en un subgrupo de pacientes con calcificación vascular al inicio (n = 80), en los que no se muestran los datos de parámetros bioquímicos y demográficos que podrían modificar los resultados.

Todo lo expuesto anteriormente refleja un debate abierto en la comunidad nefrológica sobre el riesgo que comporta admi-

nistrar quelantes del fósforo con contenido cálcico. La respuesta no es categórica, aunque puede afirmarse que existe suficiente evidencia sobre el riesgo de administrar exceso de calcio. Por tanto, deben incluirse numerosos parámetros en la decisión: edad del paciente, estadio de enfermedad renal, nivel de PTH, contenido de calcio en el dializado, administración concomitante de vitamina D y contenido de calcio del quelante que se va a utilizar. Encontrar el tratamiento adecuado de manera individualizada es uno de nuestros mayores retos.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández E. Captosres de fósforo. ¿El precio determina la elección? No. *Nefrología* 2012;32(2):240-4.
2. St Peter WL, Liu J, Weinhandl E, Fan Q. A comparison of sevelámero 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(3):445-54.
3. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5 Suppl 1:S23-30.
4. Evenepoel P, Viaene L, Meijers B. Calcium balance in chronic kidney disease: walking the tightrope. *Kidney Int* 2012;81(11):1057-9.
5. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for Postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:552-9.
6. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:2257-64.
7. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, and Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354(7):669-83.
8. Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ, McPherson GC, McDonald AM, Pant PR, and the RECORD Trial Group. Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D3 and/or calcium (RECORD Trial). *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:614-22.
9. Scragg R. Do we need to take calcium with vitamin D supplements to prevent falls, fractures, and death? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15(6):614-24.
10. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial

- infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
11. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007;86(6):1780-90.
 12. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al.; Women's Health Initiative Investigators. *N Engl J Med* 2006;354(7):669-83.
 13. Institute of Medicine 2011 (IOM). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 January; 96
 14. 2010 Annual Meeting. American Society for Bone and Mineral Research. American Society for Bone and Mineral Research statement on potential cardiovascular risks associated with calcium supplements: August 12, 2010. Accessed at www.asbmr.org/About/detail.aspx?cid=80efb4d9-d696-46c8-b83b-3e0940c9d4dd.
 15. Craver L, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borràs M, Martín ML, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5—achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1171-6.
 16. Gotch F, Levin NW, Kotanko P. Calcium balance in dialysis is best managed by adjusting dialysate calcium guided by kinetic modeling of the interrelationship between calcium intake, dose of vitamin D analogues and the dialysate calcium concentration. *Blood Purif* 2010;29:163-76.
 17. 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(11):1116-22.
 18. Bushinsky DA. Contribution of intestine, bone, kidney, and dialysis to extracellular fluid calcium content. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5 Suppl 1:S12-22.
 19. London GM, Marchais SJ, Guérin AP, Boutouyrie P, Métivier F, de Vernejoul MC. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19(9):1827-35.
 20. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *DOQI. Am J Kidney Dis* 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
 21. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andía J, Lorenzo V, De Francisco ALM, Martínez I, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-MM). *Nefrología* 2011;31(Suppl.1):3-32.
 22. Daugirdas JT, Fin WF, Emmett M, Chertow GM, and the Frequent Hemodialysis Network Trial Group. The phosphate binder equivalent dose. *Semin Dial* 2011;24:41-9.
 23. West SL, Swan VJ, Jamal SA. Effects of calcium on cardiovascular events in patients with kidney disease and in a healthy population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5 Suppl 1:S41-7.
 24. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, for the Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245-52.
 25. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisback A, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005;68:1815-24.
 26. Russo D, Miranda I, Ruocco C, Battaglia Y, Buonanno E, Manzi S, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int* 2007;72(10):1255-61.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Di Lorio B, Bellasi A, Russo D and INDEPENDENT Study investigators. Mortality in kidney disease patient treated with phosphate binders: A randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:487-93.
 30. Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel DM, et al. Effect of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1407-15.
 31. Evenepoel P, Meijers B. Chronic kidney disease: Phosphate binder therapy-cracks in the tower of strength? *Nat Rev* 2012;8:615-6.