

# Elevada prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis en Argentina

Walter G. Douthat<sup>1</sup>, Mauro Castellano<sup>1</sup>, Leandro Berenguer<sup>1</sup>, M. Alejandra Guzmán<sup>1</sup>, Javier de Arteaga<sup>1</sup>, Carlos R. Chiurciu<sup>1</sup>, Pablo U. Massari<sup>1</sup>, Gabriela Garay<sup>2</sup>, Raúl Capra<sup>2</sup>, Jorge L. de La Fuente<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Privado-Centro Médico de Córdoba. Carrera Postgrado en Nefrología, Universidad Católica de Córdoba. Fundación Nefrológica de Córdoba (Argentina)

<sup>2</sup> Laboratorio de Química Clínica. Hospital Privado-Centro Médico de Córdoba (Argentina)

Nefrología 2013;33(5):657-66

doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.May.12009

## RESUMEN

**Antecedentes:** Existen pocos datos acerca de la prevalencia de los trastornos del metabolismo óseo y mineral (MOM) y su forma de manejo en pacientes con enfermedad renal crónica en Argentina. **Objetivos y métodos:** Mediante una encuesta realizada en 2010 en centros de diálisis, determinamos la prevalencia y las formas de tratamiento de los trastornos del MOM en Argentina y los comparamos con los datos publicados por otros grandes estudios poblacionales. Consignamos las características de los centros de diálisis y de los pacientes participantes, la frecuencia de las determinaciones y los resultados individuales de los marcadores bioquímicos del MOM y el tipo de manejo utilizado para controlar la hiperfosfatemia y el hiperparatiroidismo secundario. **Resultados:** Participaron 1210 pacientes de 25 centros de diálisis de 10 provincias de Argentina (lo cual representaba el 4,7 % de la población prevalente en diálisis del país en 2010). La población estudiada tenía una edad media de 55,3 ± 17,6 años, 60,8 % eran varones, el 3,3 % en diálisis peritoneal y el 29,1 % eran diabéticos. El 100 % de los centros determinaban calcemia y fosfatemia mensualmente, el 60 % hormona paratiroidea intacta (PTHi) semestralmente, el 36 % cada 3 o 4 meses y el 4 % de forma anual. Según las recomendaciones de K/DOQI, el 51,6 % de los pacientes tenían niveles adecuados de calcio (8,4-9,5 mg/dl), el 51,6 % de fósforo (3,5-5,5 mg/dl) y el 21,1 % de PTHi (150 a 300 pg/ml). El 24,4 % tenían PTHi < 150 pg/ml y el 54,5 % > 300 pg/ml, con un 28,3 % con valores de PTHi ≥ 600 pg/ml y un 13,3 % ≥ 1000 pg/ml.

Estos datos diferían de los publicados por el estudio DOPPS II, donde el 51,1 % de los pacientes presentaban PTHi ≤ 150 pg/ml, y solo un 26,7 % PTHi ≥ 300 pg/ml. El 83,6 % utilizaban un captor del fosfato basado en calcio, el 5,6 % sevelamer y el 4,0 % compuestos con aluminio. Para el control del hiperparatiroidismo se utilizaba predominantemente calcitriol oral o endovenoso (50,5 %), con un pequeño porcentaje de pacientes recibiendo paricalcitol o doxercalciferol. **Conclusiones:** El presente estudio muestra una elevada prevalencia de hiperparatiroidismo secundario, lo cual difiere de lo publicado por otros grandes estudios poblacionales. Existe una elevada proporción de pacientes con marcadores del MOM por fuera de los niveles sugeridos por K/DOQI. Para el control de la hiperfosfatemia y el hiperparatiroidismo, se continúan utilizando mayormente captosres del fosfato basados en calcio y calcitriol, respectivamente.

**Palabras clave:** Enfermedad ósea. Enfermedad renal crónica. Hiperparatiroidismo secundario. Diálisis

## High prevalence of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients on dialysis in Argentina ABSTRACT

**Background:** There are few data in Argentina on the prevalence and management of bone and mineral metabolism (BMM) in patients with chronic kidney disease (CKD). **Objectives and methods:** A survey was carried out in dialysis units in 2010 to measure the prevalence of and types of treatments for BMM disorders in Argentina. The data obtained was then compared to the published results from other large population studies. We recorded characteristics of dialysis centres and participating patients, the frequen-

## Correspondencia: Walter G. Douthat

Servicio de Nefrología. Hospital Privado-Centro Médico de Córdoba. Carrera Postgrado en Nefrología, Universidad Católica de Córdoba. Fundación Nefrológica, Naciones Unidas 346. 5016 Argentina. wdouthat@hospitalprivadosa.com.ar wdouthat@fibertel.com.ar

cy of measurements and individual results for BMM biochemical markers, as well as the type of management used to control hyperphosphataemia and secondary hyperparathyroidism. **Results:** 1210 patients from 25 dialysis centres in Argentina participated in the study (representing 4.7% of the country's prevalent dialysis population in 2010). The mean patient age was  $55.3 \pm 17.6$  years, 60.8% were male, 3.3% were on peritoneal dialysis and 29.1% suffered diabetes. In all centres, phosphataemia and calcaemia were measured on a monthly basis, 60% of centres measured intact parathyroid hormone (iPTH) every 6 months, 36% every 3 to 4 months, and 4% annually. As recommended by KIDQI, 51.6% of patients had adequate levels of calcium (8.4-9.5mg/dl), 51.6% had adequate phosphorus (3.5-5.5mg/dl) and 21.1% displayed acceptable iPTH levels (150-300pg/ml). 24% had iPTH <150pg/ml and 54.5% >300pg/ml. iPTH  $\geq 600$ pg/ml was present in 28.3%, and 13.3% had values  $\geq 1000$ pg/ml. These figures differed from those published by the DOPPS II study, in which 51.1% of patients had iPTH <150pg/ml, and only 26.7% had iPTH  $\geq 300$ pg/ml. Calcium-based phosphate binders were used in 83.6% of the patients, 5.6% used sevelamer and 4.0% used aluminium-containing compounds. To achieve control of hyperparathyroidism, oral or intravenous calcitriol was predominantly used (50.5%) with a small percentage of patients receiving paricalcitol or doxercalciferol. **Conclusions:** The present study shows a high prevalence of secondary hyperparathyroidism, which differs from that published by other large population studies. There was a high proportion of patients with BMM markers outside the ranges suggested by KIDQI. Mainly phosphate binders based on calcium and calcitriol continue to be used for the management of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism respectively.

**Keywords:** Bone disease. Chronic kidney disease. Secondary hyperparathyroidism. Dialysis

## INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo secundario, lejos de ser un epifenómeno que acompaña a la enfermedad renal crónica (ERC), es un trastorno que afecta de forma directa la calidad de vida de la población con fallo renal, mientras que algunos de sus componentes, como la hiperfosfatemia o las calcificaciones cardiovasculares, están relacionados con mortalidad<sup>1-3</sup>.

El espectro de los trastornos del metabolismo óseo y mineral (MOM) ha variado con el tiempo en relación con diferentes factores tales como las causas de la ERC, la edad de la población en diálisis, los trasplantes renales y principalmente las diferentes opciones terapéuticas aparecidas y disponibles para estas patologías<sup>4,7</sup>.

La evolución de las últimas cuatro décadas muestra desde formas predominantes de bajo remodelado relacionadas con so-

brecarga aluminica (en los años setenta y ochenta), las formas mixtas y de alto remodelado debido al hiperparatiroidismo secundario (en los años noventa), hasta la última década desde el año 2000 a la actualidad, donde predominan las de bajo remodelado con enfermedad ósea adinámica probablemente relacionada con un incremento de la prevalencia de diabetes como causa de ERC y la utilización de las diferentes formas de tratamiento del hiperparatiroidismo<sup>4,5,8-10</sup>.

En este último período, los datos del estudio DOPPS I y II (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) muestran la evolución de los trastornos del metabolismo mineral de pacientes en diálisis en distintas regiones del mundo. De ellos, el 51,1 % presentaban valores por debajo de 150 pg/ml, mientras que solamente un 26,7 % tenían hormona paratiroidea intacta (PTHi) > 300 pg/ml<sup>11,12</sup>.

Lamentablemente, existen escasos datos sobre la prevalencia de estos trastornos en pacientes en Latinoamérica y prácticamente no hay información disponible en la literatura sobre el manejo de los trastornos del MOM en pacientes con ERC en la región. En un estudio cooperativo donde se reunieron datos de 1209 biopsias óseas realizadas en la década de los noventa de pacientes con ERC en diálisis en diversos países de Iberoamérica, Jorgetti et al. mostraron que las formas histológicas predominantes en Brasil, Argentina y Uruguay eran las de bajo remodelado, como la osteomalacia y las formas mixtas relacionadas con elevados depósitos de aluminio, mientras que en Portugal y España predominaban las de alto remodelado relacionado con el hiperparatiroidismo secundario<sup>13</sup>. Más recientemente, comunicamos la presencia como forma predominante de osteítis fibrosa relacionada con el hiperparatiroidismo secundario en biopsias óseas realizadas en pacientes de la región central de Argentina con una tendencia a aumentar los casos de osteítis fibrosa al final del seguimiento<sup>7</sup>.

Más allá de los factores conocidos como responsables de esta patología, existen diferencias geográficas en su espectro atribuidas a factores propios de los pacientes y al acceso a las distintas modalidades de tratamiento. Es importante conocer la prevalencia de las distintas formas predominantes en la región a fin de adoptar las políticas sanitarias más convenientes. Mediante una encuesta realizada a diferentes centros de diálisis de Argentina, analizamos la prevalencia de los trastornos del MOM en pacientes con ERC y las diferentes modalidades de tratamiento utilizadas en el medio.

## MÉTODOS

Se invitó a participar mediante una encuesta a 28 centros de diálisis de diferentes provincias de Argentina. Esta estuvo dirigida a conocer datos individuales de la población en diálisis y del centro de tratamiento.

La selección de centros participantes se realizó utilizando el listado proporcionado por el Sistema Nacional de Información de

Procuración y Trasplante de la República Argentina (SINTRA), que incluye la totalidad de las unidades de Argentina (<http://sintra.incucai.gov.ar/>). La encuesta fue diseñada con el fin de incluir un amplio espectro de la población en diálisis en Argentina tanto de áreas urbanas como rurales, respetando la proporción existente de centros del ámbito privado (96 %) y público en el país. De los 28 centros de diálisis invitados a participar respondieron enviando sus datos 25 (89,3 %) pertenecientes a 10 de las 23 provincias del país. Un centro se excusó de participar sin explicar las razones y otros dos no enviaron sus datos dentro del tiempo solicitado (tabla 1).

Catorce centros eran de la provincia de Córdoba, dos de Catamarca y Santa Fe, uno de Buenos Aires, Salta, Río Negro, San Luis, Entre Ríos, Corrientes y La Rioja. Esto implica que la mayoría de los centros pertenecía a la región central y noroeste de Argentina.

Se recibieron datos de 1210 pacientes en diálisis. En el año 2010 la prevalencia de pacientes en diálisis en Argentina era de 25 979, por lo que los datos aportados pertenecían a aproximadamente el 4,7 % del total de los pacientes del país<sup>14</sup>.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, sin límite de edad. El 17,6 % de ellos (n = 213) eran incidentes, mientras que el 82,4 % (n = 997) eran prevalentes. Se excluyeron aquellos pacientes que habían permanecido menos de tres meses en diálisis o que no poseían datos correctamente registrados.

En la tabla 1 se detallan las características de los pacientes comunicadas por los 25 centros de diálisis. El promedio de pacientes por centro fue de  $48,4 \pm 20,1$ . El 3,3 % recibían tratamiento mediante diálisis peritoneal. Solamente 7 de los

25 centros tenían pacientes en diálisis peritoneal. El 60,8 % de los pacientes participantes eran varones, la edad media de la población fue de  $55,3 \pm 17,6$  años al momento del estudio, mientras que el tiempo medio en diálisis era de  $47,5 \pm 46,6$  meses. El 29,1 % de los pacientes tenían diabetes como principal causa de ERC. El 95,8 % de los pacientes incluidos se realizaban hemodiálisis con un régimen trisemanal, el 2,9 % lo hacía dos veces a la semana, 10 pacientes cuatro veces a la semana y en un caso seis sesiones semanales (tabla 1).

Los datos individuales se consignaron sin identificación de los pacientes, siendo comunicados de forma anónima, mientras que el evaluador de los datos desconocía a qué centro pertenecían.

Las preguntas realizadas fueron las siguientes:

- Características de la población en diálisis y de los centros participantes. Se consignaron datos como edad, sexo, causa de la ERC (diabetes SÍ o NO), tiempo en diálisis medido en meses, tipo de diálisis recibida (hemodiálisis o diálisis peritoneal) y número de sesiones de hemodiálisis semanales.
- Frecuencia de las determinaciones de los marcadores bioquímicos del metabolismo mineral (calcio y fósforo sérico, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea y 25 (OH) colecalciferol D<sup>3</sup> 25 (OH) D<sup>3</sup>, calcidiol): mensual, trimestral, cuatrimestral, semestral o anual.
- Se solicitó que informaran los resultados individuales de los análisis bioquímicos del metabolismo mineral del mes de julio de 2010 o la última determinación registrada de cada uno de los pacientes del centro de diálisis. Se pidieron los resultados de calcio sérico no corregido por albúmina en mg/dl, fósforo sérico en mg/dl, fosfatasa alcalina en UI/l, PTHi molécula intacta en pg/ml y 25 (OH) D<sup>3</sup> en ug/ml.
- Además, se requirieron los datos sobre el tipo de terapéutica utilizada y dosis diaria de medicamentos para controlar la hiperfosfatemia (captor del fósforo) y el hiperparatiroidismo secundario (calcitriol con vía de administración, análogos de la vitamina D o métodos invasivos, como la paratiroidectomía quirúrgica o la punción alcoholización de paratiroides).

Como una referencia sobre la prevalencia de los trastornos del MOM en población en diálisis en otros países, se tomaron los datos del estudio DOPPS, considerado uno de los más amplios y difundidos sobre el tema<sup>11,12</sup>. Como en la mayoría de los trabajos publicados, el estudio DOPPS utiliza como referencia los valores sobre marcadores del MOM en pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 5D proporcionado por las guías KDOQI<sup>15,16</sup>. Con el objetivo de comparar nuestros resultados a los del DOPPS, utilizamos los valores de KDOQI en nuestro estudio.

La encuesta fue enviada y respondida de forma electrónica. Los datos no informados por los centros de origen en las planillas de las encuestas fueron considerados como desconocidos.

**Tabla 1.** Características de los pacientes y de los centros de diálisis participantes

Centros de diálisis	Media (DS)	Rango
Centros participantes, n	25	
Centros de gestión privada, n	24	
Pacientes por centro, x (DS)	48,4 (20,1)	21-107
<b>Pacientes</b>		
Pacientes participantes, n	1210	
Pacientes en DP, n (%)	41 (3,3 %)	0-17
Edad, años x (DS)	55,3 (17,6)	5-93
Sexo masculino, n (%)	532 (60,8 %)	
Diabetes, n (%)	348 (29,1 %)	
Tiempo en diálisis, meses x (DS)	47,5 (46,6)	
Sesiones HD/sem, x (DS)	2,98 (0,2)	

DP: diálisis peritoneal; DS: desviación estándar; HD: hemodiálisis.

## originales

El estudio fue supervisado y autorizado por el Comité de Revisión de Trabajos de Investigación y de Ética del Hospital Privado-Centro Médico de Córdoba, Argentina, y el COEIS (Consejo de Evaluación Ética de la Investigación en Salud, <http://www.cba.gov.ar/coeis>).

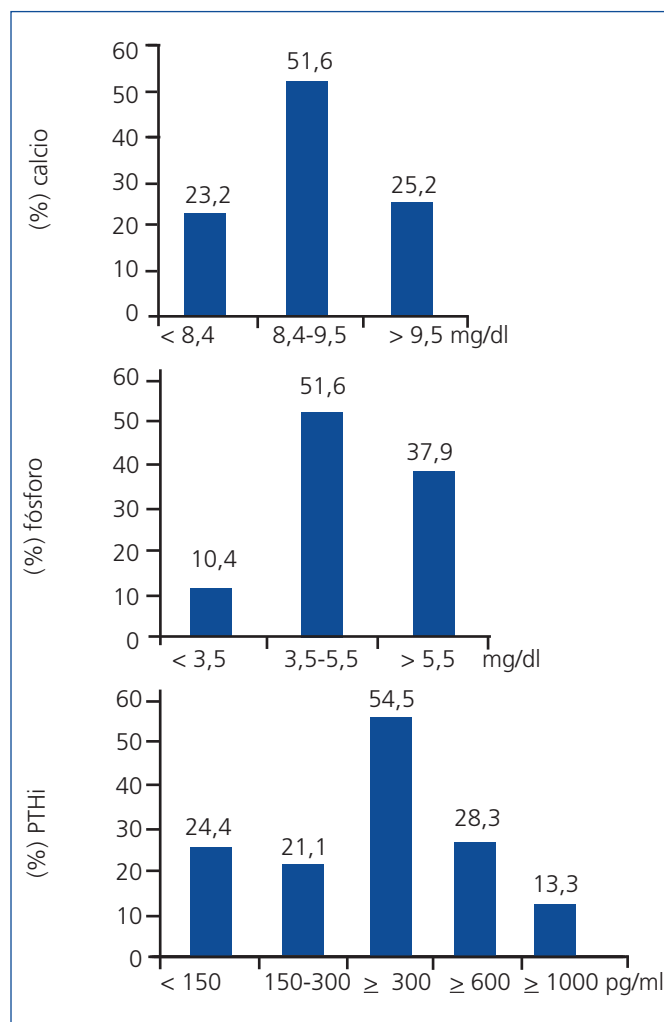
### Análisis estadístico

Se analizaron los datos mediante el estudio de la estadística básica. Para comparar dos variables continuas con distribución normal entre dos grupos diferentes de pacientes, se utilizó el test de la *t* de Student para datos no pareados. Se compararon dos variables nominales mediante la prueba de  $\chi^2$ . El soporte informático estadístico utilizado fue el programa Stat View versión 4.5.

### RESULTADOS

Todos los centros realizaban determinaciones mensuales de calcio y fósforo sérico, los niveles de fosfatasa alcalina fueron medidos mensualmente en el 36 % y trimestralmente en el 25 % de los centros, mientras que el 20 % lo hacían de forma semestral. La mayoría de los centros (60 %) determinaban la PTHi de forma semestral, mientras que el 36 % lo hacían tri- o cuatrimestralmente, y un centro determinaba la PTH una vez al año. Solamente un centro reportó la medición periódica de 25 (OH) D<sup>3</sup>.

El nivel medio de calcio sérico fue de  $8,9 \pm 0,9$  mg/dl, con extremos entre 4,6 y 13,4 mg/dl. El 51,6 % (n = 621) de los pacientes tenían niveles adecuados de calcio para las guías KDOQI (8,4-9,5 mg/dl), mientras que el 25,2 % (n = 303) estaban por encima y el 23,2 % (n = 279) por debajo de los valores sugeridos por las guías de metabolismo mineral (figura 1)<sup>14</sup>. La fosfatemia media fue  $5,2 \pm 1,5$  mg/dl, con un mínimo de 1,3 mg/dl y un máximo de 12,1 mg/dl. En el 51,6 % (n = 620) de los casos la fosfatemia era adecuada según las guías KDOQI (3,5-5,5 mg/dl), el 10,4 % (n = 125) estaba por debajo y el 37,9 % (n = 456) por encima de los niveles sugeridos (figura 1). La media de fosfatasa alcalina fue de  $378 \pm 339$ , con un mínimo de 9 y un máximo de 4260 UI/l. El nivel medio de PTHi fue de  $529 \pm 567$ , con extremos de 3 y 4540 pg/ml. Solamente el 21,1 % de los pacientes (n = 246) cumplían con los niveles sugeridos por las guías KDOQI (150-300 pg/ml), el 24,4% (n = 284) presentaban valores por debajo de lo sugerido por las guías y el 54,5 % (n = 636) por arriba de 300 pg/ml (figura 1). Es importante destacar que un 28,3 % de los pacientes tenían valores de PTHi  $\geq 600$  pg/ml y un 13,3 %  $\geq 1000$  pg/ml. Si consideramos los niveles sugeridos por las guías KDIGO, el 47,3 % (n = 552) tenían niveles adecuados (150-600) y el 28,3 % (n = 330) valores compatibles con hiperparatiroidismo (figura 1)<sup>15</sup>. Solamente fueron comunicadas 34 determinaciones de 25 (OH) D<sup>3</sup> (tabla 2).



**Figura 1.** Distribución porcentual de pacientes de acuerdo con los niveles de marcadores del metabolismo mineral distribuidos según valores esperados por las guías K/DOQI y K/DIGO<sup>14,15</sup>.

PTHi: hormona paratiroidea intacta.

Se observó una amplia variación en el cumplimiento de los niveles sugeridos por KDOQI entre los diferentes centros participantes. Así, el porcentaje de pacientes con niveles de calcio sérico dentro del margen sugerido por KDOQI varió entre el 32,3 % y el 82,2 %, y para fósforo sérico entre el 33,3 % y el 91,3 %, para los centros de menor y mayor cumplimiento, respectivamente. Para la PTHi el porcentaje de cumplimiento por centro varió entre el 9,5 % y el 41,3 %. De la misma manera hubo una amplia variación en la presencia de pacientes con hiperparatiroidismo, con márgenes entre el 23,1 % y el 78,2 %.

La evaluación de los diferentes factores relacionados con los pacientes y las diálisis muestra una asociación significativa entre la edad, el sexo, la presencia de diabetes, el tiempo en diálisis y la fosfatemia con los niveles de hormona paratiroidea sugeridos por las guías KDOQI, excepto para calcemia y



**Tabla 2.** Niveles de marcadores del metabolismo mineral de pacientes de diálisis en Argentina y lo sugerido por las guías de metabolismo óseo y mineral

	n	Media ± DS	Rango	KDOQI <sup>a</sup>
Calcio, mg/dl	1203	8,9 ± 0,9	4,6-13,4	8,4- 9,5
Fósforo, mg/dl	1201	5,2 ± 1,5	1,3-12,1	3,5-5,5
Ca x P (mg/dl) <sup>2</sup>	1201	46,0 ± 13,8	8,8-110,2	< 55 <sup>b</sup>
FA, UI/l	1032	378 ± 339	9-4260	c
PTHi, pg/ml	1167	529 ± 567	3-4540	150-300 <sup>d</sup>
25 (OH) D <sup>3</sup> , ug/ml	34	24,6 ± 6,7	8-38	e

<sup>a</sup> Ref. <sup>14</sup>.

<sup>b</sup> KDIGO<sup>15</sup> recomienda no tener en cuenta el producto Ca x P, sino considerar los valores de forma individual.

<sup>c</sup> Para FA se considera el límite superior de cada ensayo.

<sup>d</sup> KDIGO: cambia el límite sugerido para PTHi transformándolo en 2-9 veces el valor superior normal sugerido para el test utilizado en cada centro de diálisis.

<sup>e</sup> KDIGO: sugiere mantener niveles de 25 (OH) D<sup>3</sup> ≥ 30 ng/ml.

DS: desviación estándar; FA: fosfatasa alcalina; PTHi: hormona paratiroidea.

tipo de diálisis, que presentaron diferencias importantes pero no estadísticamente significativas (tabla 3).

No existieron diferencias significativas en el cumplimiento de los niveles de marcadores del MOM recomendados por las guías entre pacientes en hemodiálisis frente a diálisis peritoneal. De esta manera, los datos de ambos tipos de diálisis se analizaron en conjunto.

Cuando determinamos las diferentes formas de tratamiento utilizadas en el manejo de los trastornos del MOM, observamos que el 83,6 % de los pacientes utilizaban captadores orales de fosfato basados en calcio en forma de acetato o de carbonato, mientras que 23 pacientes (2,4 %) utilizaban acetato y carbonato de calcio en forma combinada. El 5,6 % de los pacientes era tratado con sevelamer, mientras que un 4,0 % utilizaba compuestos basados en aluminio. El 79,5 % de los pacientes, a pesar de tener valores compatibles con hipofosfatemia (< 3,5 mg/dl), estaban utilizando algún tipo de captador oral del fosfato. Esa proporción fue del 89,2 % para pacientes con fosfatemia adecuada, y del 90,9 % para aquellos con hiperfosfatemia. Hubo un 9,1 % de pacientes con hiperfosfatemia que no recibían tratamiento con ningún tipo de captador oral del fosfato (tabla 4).

Para el control del hiperparatiroidismo secundario se utilizaba predominantemente calcitriol oral o endovenoso (50,5 %), mientras que un pequeño porcentaje de pacientes recibía paricalcitol intravenoso o doxercalciferol (tabla 4). El 37,2 % de los pacientes con niveles de PTHi por debajo de 150 pg/ml estaban tratados con algún tipo de derivado de la vitamina D. También lo recibían el 50,8 % de los pacientes con PTHi adecuada, el 62,7 % de los pacientes con PTHi por encima de 300 pg/ml y el 63,9 % de los pacientes con PTHi por encima

de los 600 pg/ml. Se detectó un 26,1 % de pacientes con PTHi por encima de 600 pg/ml que no recibían ningún medicamento para su control.

El porcentaje de pacientes que no cumplían ninguno de los criterios de normalidad sugeridos por las guías KDOQI para los principales parámetros del MOM en Argentina y en el estudio DOPPS II fue del 9,5 % y el 17,8 %, respectivamente, mientras que el porcentaje de los que cumplían los cuatro criterios simultáneamente fue del 5,9 % y 5,5 %, respectivamente. Lo importante de estos datos es que, independientemente de la población estudiada, existe una marcada dificultad para cumplir con los criterios sugeridos por las guías KDOQI. Así, los datos de Argentina muestran que uno de cada 10 pacientes no alcanzó ninguno de los criterios de normalidad, mientras que solo uno de cada 20 pacientes solamente cumplió con los cuatro criterios simultáneamente. Con ligeras diferencias, los estudios DOPPS I y II mostraron resultados similares.

## DISCUSIÓN

El presente estudio provee información importante acerca de la prevalencia de los trastornos del MOM y de su forma de manejo, en una amplia y representativa población en diálisis de Argentina. Según los datos aportados en esta población predominan los pacientes con hiperparatiroidismo secundario, mostrando una marcada diferencia con lo encontrado en otros grandes estudios realizados en poblaciones de diálisis de Europa, Estados Unidos y Japón, como el DOPPS, en el cual se observó una relación inversa en la proporción de pacientes con hiperparatiroidismo a la de Argentina<sup>11,12</sup>. Nuestro estudio, además, muestra que, a pesar de la disponibilidad de nuevos fármacos para el

**Tabla 3.** Distribución porcentual de pacientes de acuerdo con valores sugeridos por guías KDOQI<sup>14</sup> para hormona paratiroidea de acuerdo con diversos factores que pueden influir sobre el metabolismo óseo y mineral

	Niveles de PTH (pg/ml)			p
	< 150	150-300	> 300	
<b>Edad</b>				
< 60 años	20,1	18,8	61,0	< 0,0001
≥ 60 años	29,5	23,9	46,6	
<b>Sexo</b>				
Femenino	19,8	20,5	59,7	< 0,005
Masculino	27,3	21,5	51,1	
<b>Causa ERC</b>				
DBT Sí	25,9	26,8	47,3	< 0,001
DBT No	23,6	18,6	57,8	
<b>Tiempo en diálisis</b>				
< 60 meses	25,9	23,3	50,7	< 0,0002
≥ 60 meses	20,8	15,5	63,6	
<b>Tipo de diálisis</b>				
Hemodiálisis	24,2	21,2	54,6	ns
Diálisis peritoneal	29,3	17,1	53,7	
<b>Fosfatemia</b>				
> 5,5 mg/dl	17,3	19,8	62,8	< 0,0001
3,5-5,5 mg/dl	28,1	20,8	51,1	
< 3,5 mg/dl	31,9	24,6	43,4	
<b>Calcemia</b>				
> 9,5 mg/dl	27,1	19,2	53,8	ns
8,4-9,5 mg/dl	24,9	22,1	53,0	
< 8,4 mg/dl	20,1	20,1	59,7	

DBT: diabetes; ERC: enfermedad renal crónica; ns: p no significativa; PTH: hormona paratiroidea.

control de la hiperfosfatemia y del hiperparatiroidismo secundario, en Argentina se continúan utilizando predominantemente los mismos medicamentos disponibles desde hace décadas atrás.

Las formas histológicas óseas descritas, su modalidad diagnóstica y de tratamiento han cambiado a lo largo del tiempo debido a las modificaciones en las características de la población en diálisis y al mayor conocimiento y concientización sobre las consecuencias de dichos trastornos<sup>17-19</sup>.

Así, entre los años setenta y ochenta predominaban las formas de bajo remodelado relacionadas con la sobrecarga ósea con aluminio, mientras que entre los noventa y el nuevo siglo lo hicieron las de alto remodelado con diferencias de acuerdo con las regiones involucradas<sup>4,5,20</sup>.

Prácticamente los únicos datos publicados hasta el momento sobre las formas de trastornos del MOM predominantes en población en diálisis de Argentina provienen de nuestro grupo a través del estudio de las biopsias óseas realizadas durante la década de los noventa y principios del nuevo siglo. En ella aparecen el hiperparatiroidismo (37,8 %) y la enfermedad ósea mixtas (27 %) como las formas predominantes en Argentina<sup>7</sup>. Resultados similares se encontraron en población de diálisis de Uruguay y Brasil. Cerca de un tercio de los pacientes mostraba importantes depósitos de aluminio en el hueso con formas de bajo remodelado<sup>13</sup>.

Hacia finales de los años noventa y hasta la actualidad la mayoría de los informes epidemiológicos se basan en datos clínicos y bioquímicos de los marcadores del MOM<sup>21-23</sup>, probablemente por la creciente evidencia de una estrecha asocia-

ción entre las alteraciones de los marcadores bioquímicos del MOM y la presencia de calcificaciones cardiovasculares y mortalidad<sup>24-27</sup>. Recientemente fueron publicados los resultados del estudio CORES con datos retrospectivos provenientes de la base de datos de los pacientes con ERC en diálisis en centros de Fresenius Medical Care de seis países latinoamericanos. En este estudio realizado para determinar la mortalidad en relación con los marcadores del MOM, el porcentaje de pacientes con niveles de PTHi por encima de 300 pg/ml fue del 30,9 %, dentro del rango sugerido por KDOQI fue del 26,2 %, y por debajo de 150 pg/ml del 42,8 %<sup>28</sup>.

Uno de los estudios observacionales más grande y representativo realizado en pacientes en diálisis es el estudio multinacional DOPPS<sup>12</sup>. Este estudio describió el estado de los trastornos del MOM y su manejo en cinco países europeos, Estados Unidos y Japón, entre los años 1996 a 2001 (DOPPS I) y 2002 a 2004 (DOPPS II)<sup>11,12</sup>. Tomando como óptimos los valores de PTHi sugeridos por las guías KDOQI (150 a 300 pg/ml), el 51,1 % mostraban valores por debajo de 150 pg/ml, mientras que solamente un 26,7 % de ellos tenían niveles de PTHi > 300 pg/ml. Este estudio mostró que según el país estudiado había diferencias en la prevalencia de los distintos trastornos del MOM. Así, los porcentajes de pacientes con niveles bajos o elevados de PTH fueron para Japón del 58,6 % y 19,0 %, para países europeos del 50,1 % y 26,9% y para Estados Unidos del 48,2 % y 30,3 %, respectivamente<sup>8</sup>. Los factores relacionados con la probabilidad de tener hiperparatiroidismo fueron menor edad, sexo femenino, menor hemoglobina y Kt/V, ausencia de diabetes, virus de la inmunode-

ficiencia humana y recibir tratamiento dialítico en Japón. El porcentaje de pacientes fuera del rango sugerido para fósforo sérico (3,5 a 5,5 mg/dl) fue del 51,6 % y del 7,6 % para hiper o hipofosfatemia, respectivamente, mientras que para los niveles sugeridos de calcemia (8,4 a 9,5 mg/dl) fue del 50,2 % y 9,3 % para hiper o hipocalcemia, respectivamente<sup>8</sup>.

Nuestro estudio muestra los datos bioquímicos y el tipo de manejo de los trastornos del MOM de 1210 pacientes pertenecientes a 25 centros de diálisis de la región central de Argentina, lo que representa un 4,7 % de la población total en diálisis en el país hacia el año 2010 (tabla 1). A diferencia de lo observado en el estudio DOPPS I y II, los datos de Argentina muestran una mayor proporción de pacientes con hiperparatiroidismo, inclusive un elevado número de pacientes con valores severamente aumentados por encima de 1000 pg/ml (figura 1). Haciendo una proyección de estos datos y de acuerdo con la prevalencia de la población en diálisis en Argentina hacia 2010, se esperaría que cerca de 7300 pacientes presentarían un valor de PTHi por encima de 600 pg/ml y casi 3500 pacientes PTHi mayor de 1000 pg/ml. Según los datos de nuestro estudio, solamente un 24,4 % de los pacientes presentaban valores por debajo de 150 pg/ml.

Además, nuestro estudio muestra que una amplia cantidad de pacientes presentan niveles de fosfato y calcio sérico fuera de lo sugerido por las guías KDOQI<sup>14</sup>. Los niveles medios de PTHi estuvieron marcadamente por encima del límite superior sugerido por KDOQI de 300 pg/ml (tabla 2), encontrándose una asociación significativa con la edad, el sexo, la

**Tabla 4.** Número y porcentaje de pacientes recibiendo tratamiento simple o combinado para el control de la hiperfosfatemia o del hiperparatiroidismo secundario

	n	%	Fosfatemia, mg/dl (%)			p
			< 3,5	3,5-5,0	> 5,0	
<b>Quelantes del fósforo</b>						
Acetato de calcio	383	35,2	23,7	34,3	40,4	< 0,003
Carbonato de calcio	572	51,4	55,7	53,7	46,6	< 0,05
Aluminio	45	4,0	0	1,2	9,2	< 0,0001
Sevelamer	62	5,6	2,5	3,7	9,2	< 0,0002
			Niveles de PTHi, pg/ml (%)			
<b>Control del HPT</b>			< 150	150-300	> 300	
Calcitriol v.o.	548	45,3	36,9	49,2	49,2	< 0,001
Calcitriol e.v.	63	5,2	0	1,2	9,4	< 0,0001
Paricalcitol e.v.	25	2,1	0,3	0	3,7	< 0,0001
Doxercalciferol	10	0,9	0	0,4	0,7	
Paratiroidectomía	70	5,8	10,6	4,1	4,2	< 0,0003

e.v.: endovenoso; HPT: hiperparatiroidismo; PTHi: hormona paratiroidea intacta; v.o. vía oral.

presencia de diabetes, el tiempo en diálisis y los diferentes niveles de fosfatemia (tabla 3).

Tanto los datos del estudio DOPPS como los del estudio argentino reflejan las dificultades existentes para mantener a los pacientes en el rango sugerido para los marcadores del MOM. Esta dificultad es aún más marcada para la PTHi, ya que solo un porcentaje mínimo de pacientes de ambos estudios (ligeramente superior al 20 %) lograba alcanzar el rango adecuado. Para calcemia y fosfatemia, cerca de la mitad de los pacientes estaban dentro de los valores esperados, sin encontrarse diferencias entre ambos estudios en el porcentaje de pacientes que cumplían los criterios KDOQI (tabla 2). Tal es la dificultad para alcanzar los valores sugeridos por KDOQI que en el estudio DOPPS, 1 de cada 5 pacientes y en Argentina 1 de cada 10 pacientes no cumplían los criterios KDOQI para ninguno de los marcadores del MOM. Por el contrario, cuando buscamos el porcentaje de pacientes que presentaban los cuatro MOM dentro del rango buscado, solo se presentaban en aproximadamente 1 de cada 20 pacientes en ambos estudios.

Nuestro estudio no permite evaluar los factores por los cuales la población argentina presenta un porcentaje diferente de pacientes con hiperparatiroidismo, comparada con los pacientes del estudio DOPPS. Si bien algunas características propias de ambas poblaciones eran diferentes (edad 60,5 frente a 55,3 años, tiempo en diálisis 37,2 frente a 47,5 meses, sexo masculino 57,4 % frente a 60,8 %, raza negra 19,2 % frente a 0 %, diabetes como causa de ERC 31,6 % frente a 29,1 %, pacientes en diálisis peritoneal 0 % frente a 3,3 %, entre DOPPS y el estudio argentino, respectivamente), estas no parecen tener la fuerza suficiente para justificar estos hallazgos (tabla 1 y figura 1). Tal vez una explicación se pueda encontrar en el tipo de terapéutica utilizada para el manejo de los trastornos del MOM y en particular para el control de la hiperfosfatemia y del hiperparatiroidismo secundario.

Para el tratamiento de los trastornos del MOM se requiere de una adecuada combinación de eficacia en la terapia dialítica, ajustes en la dieta, correcto uso de los medicamentos y adherencia de los pacientes a las terapias implementadas<sup>29,30</sup>.

Nuestros datos muestran que, si bien una amplia proporción de los pacientes utilizaba algún captor oral del fosfato, la mayoría de ellos recibían compuestos basados en calcio y solo un pequeño número era tratado con sevelamer o aluminio (tabla 4). Casi una década atrás el 81 % de los pacientes del estudio DOPPS utilizaban captosres orales del fosfato, de los cuales el 53 % era carbonato de calcio, el 26 % acetato de calcio, el 6 % sales de aluminio, el 1,5 % de magnesio y solamente el 0,1 % en aquel momento recibían sevelamer<sup>8</sup>. Lo más llamativo en ambos estudios es que una elevada proporción de los pacientes con fosfatemia baja recibían algún tipo de captor del fosfato (77 % del estudio DOPPS y 79,4 % del estudio argentino) (tabla 4)<sup>8</sup>.

Con respecto a la terapia para controlar el hiperparatiroidismo, en el caso del estudio argentino la mayoría de los pacientes estaba bajo tratamiento con calcitriol oral o endovenoso, mientras que solo una pequeña proporción eran tratados con algún derivado de la vitamina D (tabla 4). En el momento de realizar esta encuesta estaba en proceso de aprobación por las autoridades argentinas el cinacalcet. A pesar del elevado porcentaje de pacientes con hiperparatiroidismo, el número de paratiroidectomizados es escaso (tabla 4). El estudio DOPPS mostró que el 52,2 % de los pacientes recibía vitamina D, sin especificar en cuál de sus formas<sup>8</sup>. Al igual que lo que ocurría con el manejo del fosfato, un elevado porcentaje de pacientes con niveles de PTH por debajo de lo recomendado por KDOQI recibían alguna forma de vitamina D (46 % en el estudio DOPPS y 37,2 % en los pacientes de Argentina) (tabla 4)<sup>8</sup>. Un 37 % de los pacientes del estudio argentino no recibían terapia para el control de los niveles elevados de PTH, mientras que un 4,2 % de los pacientes mantenían valores de PTH por encima de 300 pg/ml a pesar de haber sido paratiroidectomizados (tabla 4).

Este estudio nos muestra que hacia finales de la primera década del siglo en Argentina se siguen utilizando mayormente los captosres del fósforo basados en calcio y para controlar el hiperparatiroidismo se sigue usando el calcitriol, ambos medicamentos aparecidos entre los años ochenta y noventa, mostrando una baja utilización de las nuevas terapias disponibles.

Entre las principales limitaciones del estudio se encuentra su naturaleza transversal y observacional. Los datos fueron recolectados a través de una encuesta respondida de forma voluntaria y sin resarcimiento económico para los investigadores. Dado que cada centro utilizaba su propio laboratorio para las determinaciones mensuales, no contábamos con los medios para realizar un control de calidad. Al utilizar una encuesta, debimos limitar el número de datos requeridos a los investigadores con el objeto de lograr una mayor fidelidad y veracidad en las respuestas. Esto nos permitió cumplir con nuestro objetivo de describir la realidad de los trastornos del MOM en Argentina, pero nos limitó a la hora de encontrar sus causas.

En nuestro conocimiento estos son los primeros datos publicados sobre las formas de presentación de las alteraciones del MOM en Argentina mediante el estudio de los marcadores bioquímicos del MOM y aporta una importante información acerca de la realidad de este trastorno en población de diálisis de la región.

## Agradecimientos

A los nefrólogos que han aportado los datos de los pacientes y de sus respectivos centros de diálisis.

Centros de diálisis participantes: Aterym Alta Gracia, Córdoba: Dres. Sergio Boni y Carolina Nadaya. Centro Caroya Renal Privado, Cór-



doxa: Dres. María del Carmen Pievaroli y Silvana Lisiardi. Centro de Diálisis Diaverum SA, Bariloche: Dres. Nelson Junqueras y Eduardo de Orta. Centro de Enfermedades Renales, Catamarca: Dres. Gregorio Villafañez y Angélica Naudi. Centros Privados de Hemodiálisis SRL, San Francisco: Dres. Gustavo Díaz Cornejo y Maximiliano Tejerina. CEPER, San Francisco, Córdoba: Dres. Carlos A. Castellano y María Luisa Favaro. CIPERCA SRL, Catamarca: Dres. Segundo Fernández y Cinthia Fernández. INER Siglo XXI, Paraná, Entre Ríos: Dres. Ramón Giacchi y Bruno Obaid. Unidad de Diálisis del Hospital del Centenario, Rosario, Santa Fe: Dres. Griselda Nicola y Claudio Mascheroni. Unidad de Diálisis del Hospital Privado-Centro Médico de Córdoba: Dres. Walter Douthat y Javier de Arteaga. Instituto de Nefrología y Hemodiálisis Kolff SRL, Villa María, Córdoba: Dres. María Gabriela Bergamín y Amadeo Ancarani. Instituto Integral de Nefrología San Lorenzo, Santa Fe: Dres. Alberto Alles y María Laura Benítez. Nefro One Valles Calchaquíes, Salta: Dres. Germán Gálvez y Mario Espeche. Salud Renal SRL, San Luis: Dres. Paula Arenas y Julio Bittar. SEPRINE La Carlota, Córdoba: Dr. Darío Rubén Lladser. Servicio de Nefrología y Hemodiálisis de Bell Ville, Córdoba: Dr. Luis E. Rivera. Servicio de Nefrología Privado Mayo SRL: Dr. Héctor Enrique Aliciardi. SUA SRL, Jesús María, Córdoba: Dra. M. Susana González. Unidad de Hemodiálisis, Instituto Médico Río IV, Córdoba: Dres. Carlos E. Fragueiro y Eugenio Quero. Unidad de Hemodiálisis de San Pedro, Buenos Aires: Dres. Mariela Fernández y Fabio Acosta. Unidad Renal Chilecito, La Rioja: Dr. Daniel A. González. Unidad Renal Corrientes: Dres. Juan José Di Bernardo y Luis R. Urriaga. Unidad Renal General Deheza SRL, Córdoba: Dres. Juan C. Abascal y Fernando Massei. Unidad Renal Justiniano Posse Privado: Dr. Fernando Massei. Unidad Renal Río IV, Córdoba: Dres. Juan Carlos Abascal y Cecilia Grahovac.

## Conflictos de interés

Los autores declaran conflictos de interés potenciales.

Becas: Los Dres. M.<sup>a</sup> Alejandra Guzmán, Leandro Berenguer y Mauro Castellano reciben becas de la Fundación Nefrológica de Córdoba.

Honorarios por ponencias: el Dr. Walter G. Douthat recibe honorarios por ponencias por parte de Laboratorios Amgen.

Pertenencia a Consejos: el Dr. Walter G. Douthat es Presidente Electo de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología.

Bolsas de viaje o financiación para viajar: el Dr. Walter G. Douthat ha recibido ayuda para viajes por parte de Laboratorios Raffo, Argentina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
- Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: A longitudinal study. *Kidney Int* 2006;70:351-7.
- Douthat W, Alles A, Marinovich S, Tirado S, Peñalba A. Importancia del concepto fosfatemia adecuada como factor de riesgo de hiperfosfatemia. *Nefrología* 2003;23 Suppl 2:95-9.
- Monier-Faugere M, Malluche H. Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11 Suppl 3:111-20.
- Sherrard D, Hercz G, Pei Y, Maloney N, Greenwood C, Manuel A, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure-An evolving disorder. *Kidney Int* 1993;43:436-42.
- Douthat W, Acuña Aguerre G, Menéndez Rodríguez P, Cannata Andía JB. Hechos y controversias en el diagnóstico de certeza de la osteodistrofia renal. Papel de la biopsia ósea. *Rev Port Nefrol Hipert* 1993;7:9-19.
- Douthat W, Garay G, de Arteaga J, Fernández Martín JL, Cannata Andía J, Massari PU. Espectro Bioquímico e histológico de la osteodistrofia renal en Argentina. *Nefrología* 2003;23 Suppl 2:47-51.
- Young E, Albert J, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005;67:1179-87.
- Martin K, Gonzalez E. Long term management of CKD-mineral and bone disorder. *Am J Kidney Dis* 2012;60:308-15.
- Cannata Andía JB, Douthat W, Fernández Martín JL, Acuña Aguerre G. Aluminium toxicity: the role of prevention. *Life Chemistry Report* 1994;11:207-13.
- Young E, Akiba T, Albert J, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44(5 Suppl 2):34-8.
- Young E, Goodkin D, Mapes D, Port F, Keen M, Chen K, et al. The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS): An international hemodialysis study. *Kidney Int* 2000;57: S74-81.
- Jorgetti V, Díaz López B, Caorsi H, Ferreira A, Menendez P, Douthat W, et al. Different patterns of renal osteodystrophy in Iberoamerica. *Am J Med Sci* 2000;320:76-80.
- Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Bisigniano L, Soratti M, Hansen-Krogh D, et al. Registro Argentino de Diálisis Crónica 2009-2010. [http://san.org.ar/new/registro\\_san\\_incucai.php](http://san.org.ar/new/registro_san_incucai.php)
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4 Suppl 3):S1-202.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (K/DIGO) CKD-MBD Work Group. K/DIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1-S130.
- Kovesdy C, Mehrotra R, Kalantar-Zadeh K. Battleground: Chronic kidney disorders mineral and bone disease-calcium obsession, vitamin d, and binder confusion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:168-73.
- Mejia N, Roman Garcia P, Miar A, Tavira B, Cannata Andía J. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a complex scenario. *Nefrología* 2011;31:514-9.

19. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945-53.
20. Couttenye M, D'Haese P, Verschoren W, Behets G, Schrooten I, De Broe M. Low bone turnover in patients with renal failure. *Kidney Int Suppl* 1999;73:S70-6.
21. Herberth J, Branscum A, Mawad H, Cantor T, Monier-Faugere M, Malluche H. Intact PTH combined with the PTH ratio for diagnosis of bone turnover in dialysis patients: a diagnostic test study. *Am J Kidney Dis* 2010;55:897-906.
22. Hutchison A, Whitehouse R, Boulton H, Adams J, Mawer B, Freemont T, et al. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1993;44:1071-7.
23. Martin K, Gonzalez E. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:875-85.
24. Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT; Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NECOSAD) Study Group. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:925-32.
25. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:770-9.
26. Tentori F, Blayney M, Albert J, Gillespie B, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different level of serum calcium, phosphorous, and PTH: The dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52:519-30.
27. Tentori F, Hunt WC, Rohrscheib M, Zhu M, Stidley CA, Servilla K, et al. Which targets in clinical practice guidelines are associated with improved survival in a large dialysis organization? *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2377-84.
28. Naves-Díaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Fernández-Martín JL, Rodríguez-Puyol D, et al. Calcium, phosphorous, PTH and death rates in a large simple of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1938-47.
29. Torregrosa JV, Bover Sanjuán J, Cannata Andía J. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2011;31:3-32.
30. Locatelli F, Cannata-Andía JB, Drueke TB. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:723-31.