

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán**

**ENFERMEDAD ÓSEA METABÓLICA EN EL
PACIENTE EN DIÁLISIS PERITONEAL**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

Especialista en Nefrología

PRESENTA

Dr. Harold Ismael Ayala Palma

**TUTOR: DR. LUIS GONZÁLEZ MICHACA
COTUTOR: DR. RICARDO CORREA ROTTER**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FIRMAS

Alumno


Dr. Harold Ismael Ayala Palma


SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Asesor de tesis


Dr. Luis González Michaca

**Médico adscrito del Departamento de Nefrología
y Metabolismo Mineral**

Coordinador del Curso de Nefrología


Dr. Ricardo Correa Rotter

**Jefe del Departamento de Nefrología
y Metabolismo Mineral**

Coordinador de Enseñanza


Dr. Luis F. Uscanga Domínguez

Subdirección de enseñanza



INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

A G R A D E C I M I E N T O S

A Sagrario

A mis padres

Al instituto

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. MATERIAL Y MÉTODOS	5
A. Objetivos	5
B. Criterios de inclusión	5
C. Criterios de eliminación del estudio	6
D. Tipo de estudio y diseño	7
1.- Variables bioquímicas	7
2.- Descripción de las variables utilizadas en el estudio	8
3.- Definiciones operacionales	11
4.- Análisis estadístico	14
III. CONSIDERACIONES ÉTICAS	15
IV. RESULTADOS	16
A. Resultados generales de la población en estudio	16
B. Enfermedad ósea y metabolismo calcio-fósforo al inicio de diálisis peritoneal	18
C. Enfermedad ósea y metabolismo calcio-fósforo al final de seguimiento	19

D. Enfermedad ósea y metabolismo calcio-fósforo en pacientes con diabetes mellitus	26
E. Enfermedad ósea y metabolismo calcio-fósforo en pacientes con hipercalcemia	30
F. Análisis de pacientes con incremento del producto calcio-fósforo al final del seguimiento	35
V. DISCUSIÓN	39
VI. CONCLUSIONES	44
VII. BIBLIOGRAFÍA	45

I-INTRODUCCION

Con el tratamiento dialítico de la insuficiencia renal desde alrededor de 1960 y su posterior desarrollo tecnológico y diseminación se han salvado millones de individuos portadores de ésta enfermedad en todo el mundo. Paralelamente el entendimiento de las enfermedades renales y de sus complicaciones ha permitido el desarrollo de intervenciones para retardar la progresión del daño renal y disminuir sus complicaciones cuando los pacientes llegan a requerir sustituir la función renal con diálisis.

Al momento de iniciar diálisis prácticamente todos los pacientes presentan alteraciones del metabolismo mineral y óseo. Existe suficiente evidencia que demuestra que la hiperfosfatemia y el incremento del producto calcio-fósforo se encuentran vinculados con una elevada morbi-mortalidad^{1,2,3,4}. Las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de muerte en los pacientes en diálisis. Aunque la etiología de la afección cardiovascular es multifactorial, se reconoce que las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo juegan un papel importante en la enfermedad cardiovascular urémica: se afecta la función miocárdica, produce hipertrofia y fibrosis miocárdica, aterosclerosis, hipertensión y calcificaciones valvulares y cardíacas⁵. Las calcificaciones metastásicas de los tejidos revisten vital importancia; la afección del aparato cardiovascular conlleva a problemas que afectan la calidad de vida y tiene impacto sobre la morbi-mortalidad de los pacientes. La calcificación del miocardio en conjunto con el aparato valvular y arterias coronarias producen insuficiencia cardíaca, arritmias, cardiopatía isquémica y muerte; las calcificaciones pulmonares producen daño a la función pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha y cor pulmonale. La calcificación vascular de los tejidos blandos produce calcifilaxis con lesiones isquémicas y necrosis, condiciones que producen sepsis y son de mal pronóstico a corto plazo^{6,7}.

El término osteodistrofia renal engloba todas las formas de enfermedad ósea metabólica desarrollada en los pacientes en diálisis. El hueso es un tejido dinámico y constantemente se encuentra en una balanza entre resorción y formación. El recambio óseo se encuentra finamente regulado por numerosas hormonas y citoquinas; la hormona más importante es la paratiroidea (PTH). El estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad ósea metabólica (EOM) es la biopsia de hueso, donde se puede diferenciar la tasa de formación ósea, la presencia y cantidad de osteoide (hueso sin mineralizar) y el grado de fibrosis. Histológicamente la EOM se divide en enfermedad de alto recambio óseo (EAR) y enfermedad de bajo recambio óseo (EBR). La EAR se subdivide en dos tipos de lesiones: Osteítis fibrosa y enfermedad ósea mixta; a su vez, a la EBR se le conocen dos subtipos: la enfermedad ósea adinámica y la osteomalacia⁸.

A nivel mundial, la prevalencia de las diferentes formas de osteodistrofia renal ha cambiado en la última década. Mientras la osteítis fibrosa quística inicialmente fue la lesión predominante, en los últimos años la incidencia de enfermedad ósea adinámica se ha incrementado (cuadro 1).

Cuadro 1

Patrones de osteodistrofia renal en pacientes en diálisis

	Porcentaje de pacientes			
	1972 (9)	1986 (10)	1993 (11)	
			HD	DP
Osteítis fibrosa quística	22%	68%	38%	9%
Osteítis fibrosa quística leve	45%	0%	13%	21%
Enfermedad ósea mixta	9%	0%	11%	4%
Osteomalacia	24%	25%	2%	6%
Enfermedad ósea adinámica	0%	7%	36%	61%

HD (hemodiálisis)

DP (diálisis peritoneal)

En el cuadro 1 se observa como la osteítis fibrosa quística y enfermedad ósea mixta, subtipos de EAR, disminuyen su prevalencia desde 1972 hasta 1993, destacando una menor prevalencia en los pacientes con DP (diálisis peritoneal) en relación con los pacientes en hemodiálisis. Al contrario ocurre con la enfermedad ósea adinámica y la osteomalacia, subtipos de EBR, que incrementan su prevalencia a través del tiempo y predominan en los pacientes con diálisis peritoneal. Estos resultados se confirman en un estudio realizado en España, en 57 pacientes en DP, en donde mediante biopsias óseas se verificó enfermedad ósea adinámica en 63% y 37% presentó osteítis fibrosa quística¹². La contraparte a estos hallazgos se encuentra en los registros brasileño y uruguayo de biopsias óseas en pacientes en diálisis y hemodiálisis, donde reportaron un incremento en la prevalencia de enfermedad de alto recambio óseo (hiperparatiroidismo) en ambas modalidades terapéuticas¹³.

Lo anterior nos obliga a pensar que hay razones étnicas y del medio ambiente que pueden contribuir al tipo de recambio óseo. En nuestro país la mayoría de los pacientes en diálisis se encuentra bajo tratamiento con diálisis peritoneal en sus dos variantes principales: Diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) y diálisis peritoneal automatizada (DPA); utilizando concentraciones de calcio en la solución de diálisis de 1.75 mmol/L (3.5 mEq/L), que se consideran concentraciones elevadas de calcio en comparación con las concentraciones recomendadas de 1.25 mmol/L (2.5 mEq/L) por las guías de tratamiento actuales¹⁴. El tratamiento del metabolismo calcio-fósforo es limitado ya que solo contamos con quelantes de fósforo derivados de calcio y aluminio y generalmente en los pacientes con hiperfosfatemia se utilizan ambos en dosis elevadas; para el hiperparatiroidismo secundario solo contamos con calcitriol oral que en un estado de resistencia a vitamina D se requieren dosis mayores e incluso por vía intravenosa, además su uso lo limita el desarrollo de hiperfosfatemia y/o hipercalcemia. Por todo lo anterior, nuestros pacientes tienen factores que incrementan la sobrecarga de calcio y probablemente el tipo de EOM que predomine sería la enfermedad de bajo recambio óseo. En nuestro

país se desconoce el tipo de enfermedad ósea y las complicaciones del tratamiento asociadas.

La insuficiencia renal crónica es un problema de salud mundial que en los últimos años ha incrementado, así como también la incidencia de pacientes que inician terapia dialítica. Las alteraciones sistémicas y asociadas a la diálisis incrementan el riesgo de muerte cardiovascular varias veces en comparación con la población general. Se reconoce actualmente que la osteodistrofia renal contribuye al incremento en la morbi-mortalidad y deterioro de la calidad de vida en los pacientes en diálisis. Es plausible que el incremento en los conocimientos de las complicaciones en insuficiencia renal ha impactado en la supervivencia de los pacientes. Los avances en osteodistrofia renal no son la excepción ya que se han desarrollado medicamentos nuevos para el control del hiperparatiroidismo secundario.

El presente estudio pretende analizar las características del metabolismo óseo empleando marcadores bioquímicos y las guías de diagnóstico y tratamiento propuestas por K/DOQI en una población activa en diálisis peritoneal en la consulta externa del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

II.-MATERIAL Y MÉTODOS

A. Objetivos

- 1. Definir la presentación más frecuente del tipo de recambio óseo y cual es su evolución a través del tiempo.**
- 2. Analizar los factores de riesgo clínico, bioquímico y de tratamiento para presentar enfermedad de bajo y alto recambio óseo.**
- 3. Describir la presentación de enfermedad de recambio óseo más frecuente y su relación con parámetros del metabolismo calcio-fósforo.**
- 4. Evaluar el control del metabolismo calcio-fósforo en los pacientes que se encuentren en diálisis peritoneal continua ambulatoria contra lo que se encuentran en diálisis peritoneal automatizada.**

B. Criterios de inclusión

- 1. Pacientes mayores de 18 años que se encuentren con el diagnóstico de insuficiencia renal crónica terminal.**
- 2. En seguimiento activo en la consulta externa de diálisis peritoneal y que cumplan adecuadamente con sus citas a la consulta externa.**
- 3. En tratamiento de sustitución de la función renal con diálisis peritoneal continua ambulatoria o diálisis peritoneal automatizada.**
- 4. Deben tener determinación de hormona paratiroidea molécula intacta, calcio, fósforo y albúmina al inicio y al final de seguimiento, además por lo**

menos tres meses antes del finalizar seguimiento en consulta externa para comprobar que no existan variaciones importantes en los niveles de hormona paratiroidea.

5. Expediente clínico completo y con toda la información demográfica completa.

C. Criterios de eliminación del estudio

1. Pacientes que no cumplieron con sus citas en la consulta externa.
2. Muerte durante el seguimiento.
3. Pacientes que cambiaron de diálisis peritoneal a hemodiálisis.
4. Pacientes que recibieron trasplante renal.
5. Pacientes con diagnóstico de malignidad durante el seguimiento.
6. Pacientes que durante el seguimiento presentaron alguna enfermedad grave que requiriera hospitalización prolongada, por lo tanto, pérdida del seguimiento de la enfermedad ósea.
7. Peritonitis de repetición asociada al catéter de Tenckhoff.

D. Tipo de estudio y diseño

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, observacional y comparativo en la consulta externa del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. En el periodo de octubre de 2002 a octubre de 2003 con el diagnóstico de insuficiencia renal crónica terminal en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal. Se analizó la presentación, evolución y los factores de riesgo clínico, bioquímico y de tratamiento asociados a los trastornos del metabolismo calcio-fósforo.

1.- Variables bioquímicas

Las variables bioquímicas del metabolismo calcio y fósforo se capturaron al inicio, al final y a los tres meses previos al final del seguimiento, se obtuvo PTHmi, calcio, fósforo y albúmina.

Las variables del metabolismo calcio-fósforo se determinaron en el Laboratorio de Nefrología del Instituto con los siguientes métodos y características que se mencionan a continuación:

a) Hormona paratiroidea molécula intacta: La determinación se realizó mediante un ensayo inmunoradiométrico (IRMA). El IRMA es un ensayo no competitivo en que PTHmi queda comprendido entre dos anticuerpos a modo de "sándwich". Un anticuerpo se encuentra fijado a la pared interna de los tubos y el otro sirve como trazador radioactivo.

b) Calcio: Las determinaciones de calcio se realizaron mediante el método de espectrofotometría de absorción atómica. El principio se basa en que los átomos de un mismo elemento en estado fundamental absorben luz de la misma longitud de onda del mismo elemento en estado excitado; cada elemento tiene su propia absorción característica o líneas de resonancia y no se conoce que

dos elementos tengan líneas de resonancia idénticas. El calcio se determinó en suero después de diluirlo con óxido de lantano para evitar interferencia con sustancias quelantes, especialmente el fósforo.

La cantidad de calcio unido a la albúmina determina la cantidad de calcio sérico; por lo que se agregó 0.08 mg/dL al calcio sérico por cada disminución de 1g/dL de albúmina, el resultado se denominó calcio corregido.

c) **Fósforo:** Se determinó por técnica de espectrofotometría.

2.- Descripción de las variables utilizadas en el estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍA
Edad	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento de inclusión al estudio	Cuantitativa Continua	Años
Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Nominal	Masculino Femenino
Diabetes Mellitus	Cuando los pacientes se conocían con esta enfermedad y quedaba registrada en el expediente	Dicotómica	Si o No
Hipertensión arterial sistémica	Cuando los pacientes se conocían con esta enfermedad y quedaba registrada en el expediente	Dicotómica	Si o No
Lupus eritematoso generalizado	Cuando los pacientes se conocían con esta enfermedad y quedaba registrada en el expediente	Dicotómica	Si o No
Glomerulonefritis	Cuando los pacientes se conocían con esta enfermedad y se diagnosticaba con biopsia renal	Dicotómica	Si o No

Insuficiencia renal crónica (IRC) de etiología desconocida	Cuando se detectaba deterioro crónico de la enfermedad renal y se desconocía la causa	Dicotómica	Si o No
Uropatía obstructiva	Cuando la causa de IRC se conocía era post-renal independiente de la causa	Dicotómica	Si o No
Otras causas	Cuando la etiología de IRC fue por enfermedad renal poliquística del adulto, enfermedad de Alport o por rechazo crónico del trasplante	Dicotómica	Si o No
Tipo de diálisis peritoneal	Tratamiento de sustitución de la función renal	Nominal	DPCA DPA
Tiempo de evolución	Es el periodo de tiempo de inicio de diálisis a la fecha de última consulta	Cuantitativa	Meses
PTHmi inicial	Primera determinación posterior al inicio de diálisis	Cuantitativa Continua	pg/mL
PTH final	Última determinación registrada en la consulta	Cuantitativa Continua	pg/mL
Calcio corregido	Todos los niveles de calcio son expresados como calcio corregido para la albúmina. Se corrigió con la relación: por cada gramo de albúmina por debajo de 4 g se agregó 0.8 mg/dL a los niveles medidos de calcio total	Cuantitativa Continua	mg/dL
Calcio inicial	Primera determinación posterior al inicio de diálisis	Cuantitativa Continua	mg/dL
Calcio final	Última determinación en el expediente	Cuantitativa Continua	mg/dL
Fósforo inicial	Primera determinación posterior al inicio de diálisis	Cuantitativa Continua	Expresada en mg/dL

Fósforo final	Última determinación en el expediente	Cuantitativa Continua	mg/dL
Albúmina sérica inicial	Primera determinación al inicio de diálisis	Cuantitativa Continua	g/L
Albúmina sérica final	Última determinación en el expediente	Cuantitativa Continua	g/L
Producto calcio-fósforo inicial	Multiplicación del calcio por el fósforo al inicio de diálisis	Cuantitativa Continua	mg ² /dL ²
Producto calcio-fósforo final	Multiplicación del calcio por el fósforo al final de la diálisis	Cuantitativa Continua	mg ² /dL ²
Tratamiento inicial	Medicamentos usados después del inicio de diálisis en el momento de la primera determinación de PTHmi	Nominal	Calcio, calcitriol, aloglutamol, sevelamer y alendronato
Tratamiento final	Medicamentos usados en la última consulta sincrónica con la última determinación de PTHmi	Nominal	Calcio, calcitriol, aloglutamol, sevelamer y alendronato
Sin tratamiento	Pacientes que no recibían tratamiento para el tipo de enfermedad ósea y para las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo	Dicotómica	Si o No
Medicamentos quelantes de fósforo	Tratamiento usado para disminuir la absorción intestinal de fósforo	Nominal	Calcio, calcitriol y sevelamer
Medicamento utilizado para hiperparatiroidismo secundario	Tratamiento usado para disminuir los niveles de PTHmi a rangos terapéuticos	Nominal	Calcitriol

Medicamento utilizado para hipercalcemia	Tratamiento usado para disminuir los niveles de calcio en pacientes seleccionados con hipercalcemia	Nominal	Alendronato, sevelamer
Numero de medicamentos	Número de medicamentos usados para el tipo de recambio óseo y para alteraciones del metabolismo calcio-fósforo.	Cuantitativa Discreta	Uno, dos tres, cuatro
Gamagrama de Cuello	Estudio de medicina nuclear enfocado en las glándulas paratiroides	Cuantitativa Discreta	1=Hiperplasia 2=Nódulo 3=Normal
Ultrasonido de cuello	Estudio de ultrasonografía enfocado en las glándulas paratiroides	Cuantitativa Discreta	1=Normal 2.-Hiperplasia 3.-Adenoma

3.-Definiciones operacionales

a) Enfermedad de alto recambio óseo (EAR) o hiperparatiroidismo secundario (HPTs)

Si la PTHmi es mayor a 100 pg/mL independiente de los niveles de calcio y fósforo; por lo tanto, puede ir acompañado por alteraciones como son: hipercalcemia e hipocalcemia, hiperfosfatemia o hipofosfatemia y producto calcio fósforo elevado o pueden encontrarse todos los parámetros del metabolismo calcio-fósforo dentro de parámetros adecuados. En el grupo de EAR, tomando en cuenta la clasificación de las guías K/DOQI, se clasificó en diferentes subgrupos; además, otras variables se ajustaron por motivos de una mejor descripción del estudio. Las variables definidas en las guías K/DOQI para EAR son: hiperparatiroidismo controlado e hiperparatiroidismo grave; las variables que se ajustaron fueron: HPTs limítrofe, HPTs descontrolado e hiperparatiroidismo terciario. La clasificación de enfermedad de alto recambio óseo se menciona a continuación:

Hiperparatiroidismo limítrofe. Si PTHmi se encuentra entre 101-149 pg/mL; independientemente de los niveles de calcio, fósforo y producto calcio-fósforo.

Hiperparatiroidismo controlado. Si PTHmi se encuentra entre 150 y 300 pg/ml; independientemente de los niveles de calcio, fósforo y producto calcio-fósforo.

Hiperparatiroidismo descontrolado. Si PTHmi se encuentra entre 300 y 799 pg/mL; independientemente de los niveles de calcio, fósforo y producto calcio-fósforo.

Hiperparatiroidismo grave. Si PTHmi se encuentra mayor o igual de 800 pg/mL; independientemente de los niveles de calcio, fósforo y producto calcio-fósforo.

Hiperparatiroidismo terciario. Si PTHmi se encuentra mayor o igual a 500 pg/mL y el Calcio sérico mayor a 10.2 mg/dL ; independientemente de otras alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, y sin uso de calcio y vitamina D.

b) Enfermedad de bajo recambio óseo

Se diagnosticará en pacientes que tengan PTHmi menor o igual a 100 pg/mL; independientemente de otras alteraciones del metabolismo calcio-fósforo; aunque, generalmente se encuentra asociada a hipercalcemia.

c) Hipercalcemia. Se diagnosticará cuando el calcio sérico corregido sea mayor a 10.2 mg/dL.

d) Hipocalcemia. Cuando el calcio sérico corregido para la albúmina sea menor de 8.4 mg/dL.

f) Normocalcemia. Si el calcio sérico corregido se encuentra entre 8.5 y 10.1 mg/dL.

g) Hiperfosfatemia. Se diagnosticará cuando el fósforo sérico sea mayor de 5.5 mg/dL.

h) Hipofosfatemia. Cuando el fósforo sérico sea menor de 3.5 mg/dL.

i) Normofosfatemia. Si el fósforo sérico se encuentra entre 3.6 y 5.4 mg/dL.

k) Producto calcio-fósforo elevado. Cuando la multiplicación de calcio y fósforo sea mayor de $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$.

l) Producto calcio-fósforo adecuado. Cuando la multiplicación de calcio y fósforo sea menor a $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$.

4. Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para el análisis general de datos, las variables nominales se muestran en número y/o porcentajes. Para el análisis de variables dicotómicas se utilizó la prueba de χ^2 ; cuando fue necesario se utilizó prueba exacta de Fisher. En la comparación de variables continuas entre dos grupos se utilizó t de Student, cuando se realizaron comparaciones al inicio y al final del seguimiento se utilizó t de Student pareada. Al analizar variables dicotómicas y variables continuas se utilizó la prueba de t para muestras independientes. Consideramos como significativo un valor de p menor de 0.05.

III. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de un estudio retrospectivo que la obtención de la información se basó en la revisión de expedientes, por lo tanto, no se realizó ninguna intervención ni maniobra alguna. Los perfiles que evalúan el metabolismo mineral se realizan de rutina en los pacientes con insuficiencia renal bajo tratamiento con diálisis, con fines de diagnóstico, pronóstico y de tratamiento. Las evaluaciones realizadas en la consulta externa, las intervenciones terapéuticas, así como la realización de estudios especiales en busca de patología de las glándulas paratiroides quedo a juicio del médico tratante. Por lo anterior, al no representar ningún riesgo y el que los estudios realizados pertenecen a la evaluación general de todos los pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal en el departamento de Nefrología del INCMNSZ, no se pidió a los pacientes consentimiento informado ni tuvo que ser evaluado por el comité de ética.

IV. RESULTADOS

A. Resultados generales de la población en estudio

Se revisaron 466 pacientes que acudieron a la consulta externa en el periodo de estudio. Se estudiaron 123 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, 54 (44%) hombres y 69 (56%) eran mujeres, la edad promedio de 47.8 ± 17.1 años, el tiempo en diálisis 39.3 ± 33.6 meses. La mayoría de los pacientes recibían tratamiento dialítico con DPCA 102 (83%), el 21 (17%) restante con DPA; el promedio de volumen urinario fue de 740 ± 643 mL/24 horas y 81 (66%) tuvieron volumen urinario mayor de 300 mL/24 horas al inicio de diálisis.

Las causas de insuficiencia renal en nuestro grupo de estudio se muestran en el cuadro 2. Se encontró a la diabetes mellitus en 46 (37%) como la principal causa de insuficiencia renal terminal, seguida de etiología desconocida en 29 (33%) y lupus eritematoso generalizado en 18 (14%) pacientes.

Cuadro 2

Causas de Insuficiencia renal crónica terminal en pacientes de la consulta de terapia sustitutiva

Causas de insuficiencia renal	n (%)
Diabetes mellitus	46 (37)
Causa desconocida	29 (23)
Lupus eritematoso generalizado	18 (14)
Glomerulonefritis	7 (6)
Obstructiva	6 (5)
Hipertensión arterial	4 (3)
Otras causas*	13 (12)

*ERPA, Enfermedad de Alport, trasplante renal (rechazo crónico)

Las características bioquímicas del metabolismo mineral en toda la población en estudio se encuentra en el cuadro 3. Se estudió el comportamiento de las variables del metabolismo mineral del grupo global a través del tiempo. Se reveló incremento de calcio corregido, fósforo y producto calcio fósforo; la parathormona, la albúmina y el CO₂ total se mantuvieron sin cambios al final del seguimiento.

Cuadro 3

Variables del metabolismo óseo durante el seguimiento

Variable	Inicial	Final	p
PTHmi (pg/mL ± DE)	358 ± 432	407 ± 424	0.124
Calcio corregido (mg/dL ± DE)	9.77 ± 0.88	9.97 ± 0.75	0.041
Fósforo (mg/dL ± DE)	5.35 ± 1.75	5.70 ± 1.59	0.028
Producto Calcio-fósforo (mg ² /dL ²)	52 ± 17	56.6 ± 15.8	0.003
CO ₂ total (mEq/L ± DE)	24 ± 3.54	23.9 ± 2.79	0.697
Albúmina (g/dL ± DE)	2.89 ± 0.52	2.83 ± 0.57	0.228

El volumen urinario residual fue de 740 ± 643 mL/24 horas al inicio y de 375 ± 475 mL/24 horas al final del seguimiento (p= 0.0001).

Se realizaron 10 estudios de gammagrama de cuello; de los cuales 6 resultaron con adenoma, 3 con hiperplasia y uno normal. Un ultrasonido de cuello resultó con adenoma paratiroideo. Un paciente en DPCA requirió paratiroidectomía de tres y media glándulas por falla a tratamiento con calcitriol y por ruptura traumática bilateral de ambos tendones rotulianos, el resultado histopatológico fue de hiperplasia de las glándulas paratiroides.

En relación a padecimientos óseos que pudieran estar asociados a osteodistrofia renal: Una paciente con LEG en DPCA presentó necrosis

avascular de la cadera izquierda secundario a tratamiento con esteroides y otra paciente en DPCA presentó fractura de la articulación sacroilíaca izquierda.

B. Enfermedad ósea y metabolismo calcio-fósforo al inicio de diálisis peritoneal

Se evaluó el tipo de enfermedad ósea y el metabolismo calcio-fósforo al inicio de la diálisis. Presentaron EAR en 78 (63.4%) y EBR en 45 (36.6%) pacientes. Presentaron hipercalcemia en 29 (23.6%) casos, hipocalcemia en 4 (3.2%), normocalcemia en 90 (73.2%), hiperfosfatemia en 50 (40.7%), normofosfatemia en 62 (50.4), hipofosfatemia en 11 (8.9%), producto calcio-fósforo elevado en 49 (39.8) casos.

Los pacientes con enfermedad de alto recambio se dividieron según la clasificación que se presenta en el cuadro 4.

Cuadro 4

Enfermedad de alto recambio (n=78) al inicio de la diálisis	n(%)
HPTs límite	12 (15.4)
HPTs controlado	20 (25.6)
HPTs descontrolado	31 (39.7)
HPTs grave	14 (18)
HPT terciario	1 (1.2)

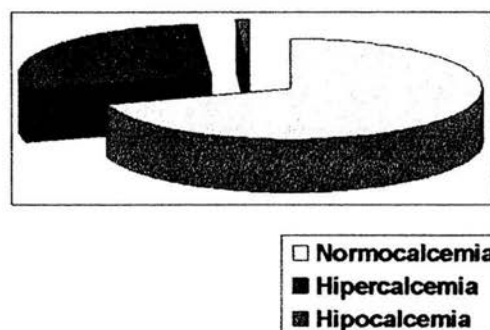
Por orden de frecuencia tuvieron HPTs descontrolado 31 (39.7%) pacientes, seguido de HPTs controlado en 20 (25.6%) e HPTs grave en 14 (18%) pacientes. Al analizar los casos con PTHmi > de 300 pg/mL se encontraron 46 (59%) pacientes fuera de rangos terapéuticos al inicio de la diálisis. Es importante recalcar que al iniciar diálisis la mayoría se encontró con enfermedad ósea metabólica fuera de control.

El tratamiento que recibieron los pacientes en estudio durante la primera evaluación del metabolismo calcio-fósforo posterior al inicio de diálisis fue carbonato de calcio en 80 (65%) casos, calcitriol en 28 (23%) y aloglutamol en 19 (15.4%) casos.

C. Enfermedad ósea y metabolismo calcio-fósforo al final de seguimiento

Las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo que se encontraron al final del seguimiento en toda la población en estudio fueron: normocalcemia en 87 (70.7%) pacientes, hipercalcemia en 35 (29%) e hipocalcemia en un paciente.

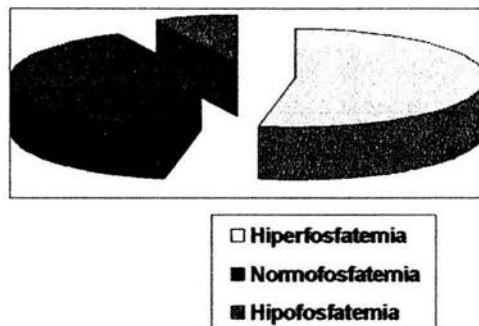
Figura 1
Variables del metabolismo de calcio al final del seguimiento



En la figura 1 se encuentra expresado como principal variable del metabolismo del calcio normocalcemia, seguida de hipercalcemia y llama la atención que solo un paciente tiene hipocalcemia.

Figura 2

Variables del metabolismo de fósforo al final del seguimiento



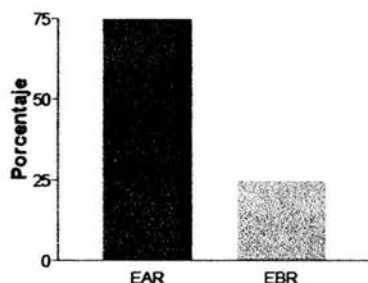
En la figura 2 se percibe que las variables del metabolismo de fósforo se comportaron por orden de frecuencia de la siguiente manera: hiperfosfatemia en 65 (53%) pacientes, normofosfatemia en 49 (40%) e hipofosfatemia en 9 (7%) casos.

En 70 (60%) pacientes se presentó incremento del producto calcio-fósforo $\geq 55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$. Se observó que una elevada proporción cursó con hiperfosfatemia e incremento del producto calcio-fósforo. Los que tuvieron incremento del producto calcio-fósforo tuvieron hipercalcemia en 24 (34%) e hiperfosfatemia en 63 (90%) casos; se debe tomar en cuenta que 18 casos tuvieron tanto hipercalcemia como hiperfosfatemia. Queda claro con lo anterior expuesto que el producto calcio-fósforo incrementado estuvo a expensas del fósforo

El tipo de alteración ósea que predominó en este grupo de pacientes al

Figura 3

Tipo de enfermedad ósea



final de seguimiento fue EAR en 92 (75%), EBR se presentó solo en 31 (25%) pacientes. En la figura 3 se muestra en forma gráfica el tipo de enfermedad ósea al final del seguimiento.

Al través del tiempo hubo pacientes que cambiaron de tipo de enfermedad ósea metabólica. La mayoría de los pacientes permanecieron con el mismo tipo de recambio óseo 87 (71%), 25 (20%) pasaron de EBR a EAR y 11 (9%) pacientes de estar con EAR al inicio convirtieron a EBR al término del seguimiento.

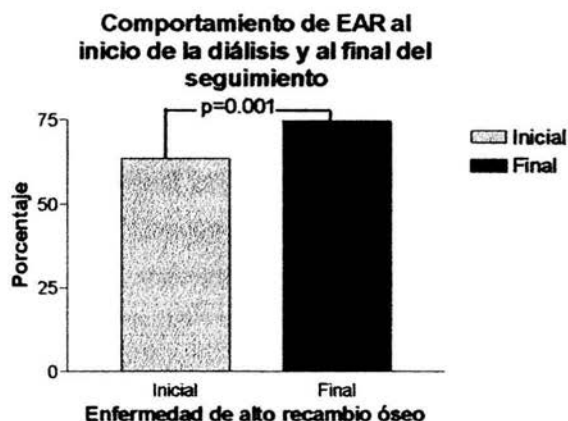
En el grupo EAR 57 (62%) presentaron descontrol de la enfermedad, HPTs controlado en 24 (26%) e HTPs límite en 11 (12%) pacientes. En el cuadro 5 se describe la clasificación de los pacientes con enfermedad ósea de alto recambio.

Cuadro 5

Enfermedad de alto recambio (n=92)	n(%)
Al final del seguimiento	
HPTs límite	11 (12)
HPTs controlado	24 (26.1)
HPTs descontrolado	39 (42.4)
HPTs grave	15 (16.3)
HPT terciario	3 (3.2)

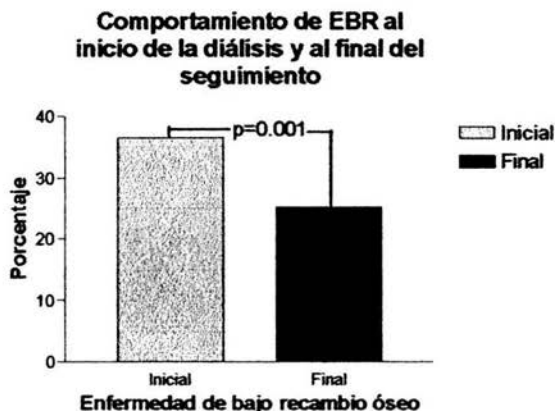
En las siguientes figuras se comparan el tipo de enfermedad ósea al iniciar diálisis y al final del seguimiento en la consulta externa. Se observa en la figura 4 la presencia de EAR en 78 (63.4%) pacientes al inicio de la diálisis, al final del seguimiento incrementó a 92 (74.8%, $p=0.0001$); en la figura 5 se muestra que se presentó con EBR en 45 (36.6%) pacientes al inicio de la diálisis y al final del seguimiento en 31 (25.2%) ($p=0.0001$).

Figura 4



En la figura 4 se observa que incrementaron los pacientes con EAR al final del seguimiento, esto quiere decir que una proporción de pacientes con EBR cambió a EAR.

Figura 5



Por el contrario en la gráfica 5 se observa a una importante proporción de pacientes con EBR que se presentaron al inicio de la diálisis y en el curso del tiempo se tomaron a EAR. Comparando las dos gráficas nos hace ver, que la mayoría de nuestros pacientes se encuentra con EAR y que un porcentaje

importante que ingresa a diálisis con EBR se convierte a EAR; también se debe tomar en cuenta que hay una proporción de pacientes que se convierte de EAR a EBR pero en grado mucho menor.

Se encontró con PTHmi por arriba de rangos terapéuticos ($PTHmi \geq 300$ pg/mL) en 57 (62%) pacientes con EAR, lo que demuestra que la mayoría de los pacientes se encontraba en descontrol de la enfermedad ósea; 24 (26%) se encontraron con niveles de PTHmi en rangos adecuados para los pacientes con insuficiencia renal en diálisis.

En el grupo de EAR hubieron casos con elevaciones importantes de los niveles de PTHmi, entre ellos se encuentra al hiperparatiroidismo secundario grave que se presentó en 15 (16%) pacientes y en 3 (3.2%) pacientes se observó hiperparatiroidismo terciario que al momento de la captura todos se encontraban en estudio de búsqueda de adenoma paratiroideo. No hubieron diferencias clínicas entre los grupos de EAR y EBR, ver cuadro 6.

Cuadro 6

	Características clínicas		p
	EAR n(%) (n=92)	EBR n(%) (n=31)	
Edad (años \pm DE)	46.6 \pm 17.5	51.1 \pm 15.9	0.19
Hombres/mujeres (n)	42/50	12/19	0.537
Diabetes mellitus n(%)	32 (35)	14(45)	0.302
Tiempo en diálisis (meses \pm DE)	37.5 \pm 34.7	44.5 \pm 30	0.28
DPCA n(%)	74 (80)	28 (90)	0.275
DPA n(%)	18 (19)	3 (10)	0.275
VJR n(%)	36 (39)	15(48)	0.336

Al analizar en orden de frecuencia los indicadores bioquímicos del metabolismo calcio-fósforo se encontró normocalcemia en 87 (71%) casos, producto calcio-fósforo elevado en 70 (60%), hiperfosfatemia en 65 (53%)

normofosfatemia en 49 (40%), hipercalcemia en 35 (28%) hipofosfatemia en 9 (7%) e hipocalcemia en un solo caso. Se observó que el incremento del producto calcio-fósforo depende principalmente de hiperfosfatemia. Se separaron las alteraciones del metabolismo calcio fósforo entre los grupos de EAR y EBR, los resultados se muestran en el cuadro 7.

Cuadro 7

Indicadores bioquímicos del metabolismo calcio-fósforo

	EAR n(%) (n=92)	EBR n(%) (n=31)	p
Hipercalcemia	19 (20.6)	16 (51.6)	0.001
Hipocalcemia	1	0	ns
Normocalcemia	71 (77)	15 (48.3)	0.003
Hiperfosfatemia	52 (56.5)	13 (42)	0.212
Hipofosfatemia	4 (4.3)	5 (16.1)	0.044
Normofosfatemia	36 (39.1)	13 (41.9)	0.783
Producto calcio-fósforo > 55 mg ² /dL ²	53 (57.6)	17 (54.8)	0.788

Se encontró que EBR presentó la mayoría de las alteraciones de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo; las importantes fueron hipercalcemia e hipofosfatemia. El grupo de EAR tuvo controlado los niveles de calcio en comparación con EBR; no hubo diferencias en cuanto al producto calcio-fósforo, hipocalcemia e hiperfosfatemia entre ambos grupos.

Al comparar los promedios de las variables del metabolismo calcio fósforo entre los dos grupos se observa lo siguiente:

Cuadro 8

Indicadores bioquímicos del metabolismo calcio-fósforo y tipo de recambio óseo

	EAR (n=92)	EBR (n=31)	P
PTHmi (pg/mL ± DE)	525 ± 430	54 ± 29	0.0001
Calcio corregido (mg/dL ± DE)	9.8 ± 0.67	10.3 ± 0.84	0.0001
Fósforo (mg/dL ± DE)	5.9 ± 1.54	4.9 ± 1.53	0.002
Producto Calcio-fósforo (mg ² /dL ²)	58.4 ± 15.5	51.3 ± 15.7	0.028
CO2 total (mEq/L ± DE)	23.6 ± 2.72	24.6 ± 2.9	0.092
Albúmina (g/dL ± DE)	2.90 ± 0.57	2.6 ± 0.54	0.012

En el grupo de EAR se observan promedios mas elevados de PTHmi, fósforo, producto calcio-fósforo y albúmina que EBR con diferencias estadísticamente significativas. En el grupo de EBR destacó promedios mas elevados de calcio que el grupo de EBR. No hubo diferencia entre ambos grupos en relación al CO2 total. Si se observa el producto calcio fósforo en el grupo de pacientes con EAR parece depender a expensas del fósforo, al contrario del grupo de pacientes con EBR que el promedio del producto calcio-fósforo parece depender a expensas de calcio.

El tratamiento utilizado con mas frecuencia en las alteraciones del producto calcio-fósforo fue carbonato de calcio en 50 (41%) pacientes seguido de calcitriol en 22 (18%) pacientes y aloglutamol en 18 (15%) pacientes; 5 pacientes utilizaron otros medicamentos (sevelamer y alendronato) y destaca que estuvieron sin tratamiento 47(38%) pacientes.

Cuadro 9

Tratamiento y tipo de recambio óseo

	EAR n(%) (n=92)	EBR n% (n=31)	p
Calcio n(%)	38 (41)	12 (39)	0.799
Calcitriol n (%)	19 (20)	3 (9)	0.277
Aloglutamol n(%)	16 (17)	2 (6)	0.238
Otros* n (%)	1 (1.08)	4 (13)	0.014
Sin tratamiento n (%)	33 (36)	14 (45)	0.357

*Sevelamer, fosa max

Al estudiar el tratamiento entre los dos grupos de enfermedad de recambio óseo (cuadro 9), debido al incremento en la frecuencia de hipercalcemia se observó diferencia estadísticamente significativa con el uso de fosamax y sevelamer en el grupo de EBR. Hubo una importante proporción de pacientes que se encontraba sin tratamiento en ambos grupos de enfermedad ósea como grupo global, al analizar por grupos de acuerdo al tipo de recambio óseo no se encontró diferencia significativa.

D. Enfermedad ósea renal y metabolismo calcio-fósforo en pacientes con diabetes mellitus.

La diabetes mellitus conforma el 37% de la población estudiada por lo que se evaluaron las diferencias de las variables clínicas y bioquímicas separando grupos de pacientes con y sin diabetes.

Las alteraciones del metabolismo óseo en los diabéticos predominó EAR con 32 (70%) y EBR en 14 (30%) casos; los no diabéticos tuvieron EAR en 60 (78%) y EBR en 17 (22%) casos (p=ns).

Cuadro 10

Características clínicas

	Diabéticos (n=46)	No diabéticos (n=77)	p
Edad (años \pm DE)	60 \pm 11.9	40.4 \pm 15.6	0.0001
Hombres/mujeres (n)	22/24	32/45	0.498
Tiempo en diálisis (meses \pm DE)	29.7 \pm 20	45 \pm 38.5	0.004
DPCA n(%)	41 (89)	61 (79)	0.217
DPA n(%)	5 (11)	16 (21)	0.217
VUR > 300 mL/24hrs n (%)	15 (32)	36 (47)	0.135

En el cuadro 10 se muestran las características clínicas entre los pacientes con y sin diabetes. Se encontró una mayor edad en los pacientes diabéticos; en los pacientes sin diabetes se distinguieron por haber cursado con mayor tiempo en diálisis con diferencias estadísticamente significativas. El promedio de volumen urinario residual fue 310 \pm 391 mL/24 horas para el grupo de diabetes y 413 \pm 517 mL/24 horas para los pacientes sin diabetes ($p=ns$)

En las variables bioquímicas del metabolismo óseo cuando se separaron los grupos en diabéticos y no diabéticos al final del seguimiento se muestra en el cuadro 11.

Cuadro 11

Indicadores bioquímicos del metabolismo calcio-fósforo al final del seguimiento

	Diabéticos (n=46)	No diabéticos (n=77)	p
PTHmi (pg/mL \pm DE)	256 \pm 231.	497 \pm 485	.0001
Calcio corregido (mg/dL \pm DE)	10 \pm 0.80	9.94 \pm 0.73	.059
Fósforo (mg/dL \pm DE)	5.0 \pm 1.44	6.1 \pm 1.56	.0001
Producto Calcio-fósforo (mg ² /dL ²)	50.1 \pm 14.2	60.5 \pm 15.5	.0001
CO2 total (mEq/L \pm DE)	24 \pm 2.1	23 \pm 3.1	.013
Albumina (g/dL \pm DE)	2.45 \pm 0.52	3.06 \pm 0.58	.0001

Se encontró en el grupo de diabéticos un mejor control de los niveles de fósforo y del producto calcio-fósforo. PTHmi y la albúmina en los diabéticos fue más baja que el grupo de diabetes con una diferencia estadísticamente significativa. PTHmi promedio fue menor en el grupo de diabéticos, para esto analizamos a los pacientes que tenían PTHmi \geq 300 pg/mL; llamado de otro modo, como enfermedad ósea fuera de rangos terapéuticos; encontramos a 16 (35%) en el grupo de diabéticos y 41 (53%) pacientes en el grupo de no diabéticos ($p= 0.062$). Al subdividir (como se puede observar en el cuadro 12) a los pacientes de acuerdo a los niveles de PTHmi se observó que existe un porcentaje semejante entre los que se encuentran con enfermedad controlada y descontrolada.

Cuadro 12

Enfermedad de alto recambio en diabéticos (n=32)	n(%)
HPTs límite	4 (12.5)
HPTs controlado	12 (37.5)
HPTs descontrolado	15 (47)
HPTs grave	1 (3)
HPT terciario	0

Es importante mencionar que por motivos de clasificación los pacientes se quedaron catalogados con EAR aún en pacientes que se mantuvieron con niveles adecuados de PTHmi. Resultaron con PTHmi mayor de 300 pg/mL 16 (35%) pacientes sugiriendo pobre control de su enfermedad.

Las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo en el grupo de diabéticos fueron: normocalcemia en 33 (72%) casos, normofosfatemia en 21 (45%), producto calcio fósforo elevado en 21 (45%), hipercalcemia en 13 (28%),

hiperfosfatemia en 19 (41%), hipofosfatemia en 6 (13%) y en ninguno de los casos se presentó hipocalcemia (ver figura 6). En las siguientes gráficas se muestran el comportamiento de los principales diagnósticos del metabolismo calcio-fósforo.

Figura 6

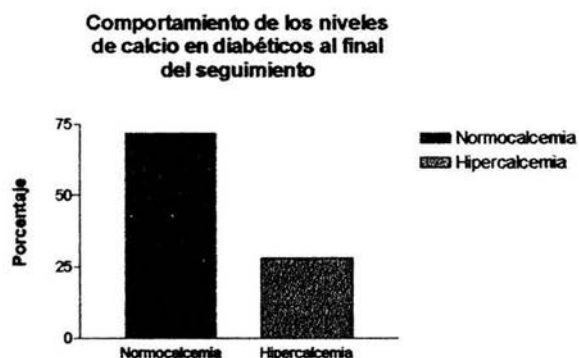
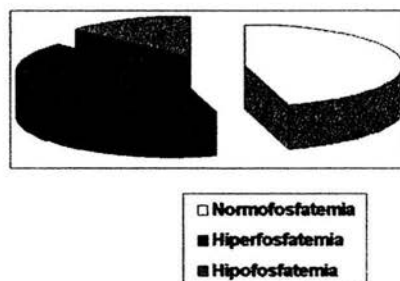


Figura 7

Comportamiento del fósforo al final del seguimiento en diabéticos



En la distribución del comportamiento de calcio y fósforo al final del seguimiento en pacientes diabéticos se observó que predomina la normocalcemia y la normofosfatemia. Posteriormente al comparar los grupos de diabéticos y no diabéticos no presentaron ninguna diferencia estadística.

Cuadro 13

Tratamiento y diferencia entre DM vs no DM

	Diabéticos n(%) (n=48)	No diabéticos n (%) (n=77)	p
Calcio n (%)	20 (43)	30 (39)	0.622
Calcitriol n (%)	7 (15)	15 (19)	0.632
Aloglutamol n (%)	2 (4)	16 (21)	0.016
Otros n (%)*	2	3	ns
Sin tratamiento n (%)	22 (48)	25 (32)	0.090

*Sevelamer, fosamax

El tratamiento más utilizado en el grupo de diabéticos fue calcio en 20 (43%) casos, seguido de calcitriol en 7 (15%) y aloglutamol en 2 (4%) casos. Se utilizó con mayor frecuencia aloglutamol en el grupo sin diabetes con diferencia estadísticamente significativa, al parecer por el promedio de fósforo más elevado en el grupo de pacientes no diabéticos. Una importante proporción de pacientes 47 (38%) como grupo global se encuentra sin tratamiento, al comparar pacientes sin tratamiento con y sin diabetes no hay diferencia significativa (cuadro 13). Los pacientes diabéticos que fueron tratados recibieron un medicamento en 17 (37%), dos medicamentos en 7 (15%), ningún paciente recibió tres y cuatro medicamentos; se comparó el número de medicamentos entre el grupo con y sin diabetes no encontrando diferencia significativa.

E. Evaluación de enfermedad ósea metabólica en pacientes con hipercalcemia

Se evaluó la relevancia y el papel que tuvo el calcio en nuestra cohorte. Se encontró una importante proporción de pacientes con hipercalcemia 35 (29%). Se analizó a los pacientes que tuvieran esta alteración del metabolismo calcio-fósforo. Encontramos que no hay diferencia en cuanto a edad, género, tiempo en diálisis, tipo de diálisis y azoados, como se muestra en el cuadro 14.

Cuadro 14

Características de pacientes con y sin hipercalcemia

	Hipercalcemia n=35	Sin hipercalcemia n=88
Edad (años)	51±17	46 ± 17
Hombres/mujeres	11/24	43/45
Tiempo en diálisis (meses+DE)	48 ± 29.7	35 ± 34
DPCA n(%)	28 (80)	74 (84)
DPA n(%)	7 (20)	14 (16)
VU > 300 ml/24hs n(%)	10 (28)	41 (46)
BUN (mg/dL+DE)	53 ± 17	59 ± 18
Creatinina (mg/dL+DE)	11.2 ± 3.4	11 ± 4.8

Hipercalcemia vs sin hipercalcemia p= ns

Se compararon las diferencias bioquímicas del metabolismo óseo como se muestra en el cuadro 15; donde los niveles de hormona paratiroidea tienden a ser más bajos en los pacientes que cursaron con hipercalcemia y además tuvieron CO2T mas elevado que el grupo que no tiene hipercalcemia con una diferencia estadísticamente significativa, (esto podría ser por que hay alcalosis metabólica que en teoría incrementa los niveles de calcio).

Cuadro 15

Diferencias entre las variables del metabolismo óseo en pacientes con y sin hipercalcemia

	Hipercalcemia n= 35	Sin hipercalcemia n=88	P
PTHmi (pg/mL ±DE)	297 ± 348	450 ± 446	0.071
Calcio corregido (mg/dL ± DE)	10.8 ± 0.61	9.6 ± 0.42	0.0001
Fósforo (mg/dL ± DE)	5.4 ± 1.6	5.8 ± 1.5	0.236
Calcio-fósforo (mg ² /dL ² ± DE)	59 ± 18.7	55 ± 14	0.257
CO2T (mg/dL ± DE)	24.8 ± 2.43	23.4 ± 2.8	0.014
Albúmina (mg/dL ± DE)	2.73 ± 0.56	2.87 ± 0.58	0.235

Cuadro 16

Modificación de las diferentes variables del metabolismo óseo al inicio y final del estudio en el grupo de hipercalcemia

	Inicial	Final	p
PTHmi (pg/mL ±DE)	324 ± 450	297 ± 348	0.709
Calcio corregido (mg/dL ±DE)	10 ± 0.88	10.8 ± 0.61	0.0001
Fósforo (mg/dL ± DE)	5.3 ± 2.1	5.4 ± 1.6	0.622
Ca ²⁺ x P (mg ² /dL ² ±DE)	53 ± 21	59 ± 18	0.058
Albumina (g/dL ±DE)	2.95 ± 0.49	2.73 ± 0.56	0.015
CO ₂ T (mg/dL ±DE)	23.9 ± 3.4	24.8 ± 2.4	0.216

En el cuadro 16 nos enseña el comportamiento bioquímico de las variables del metabolismo óseo durante el seguimiento del estudio.

No hubo diferencias en el promedio de los niveles de PTHmi al final del seguimiento. Existe diferencia importante en el incremento del producto calcio-fósforo a expensas del calcio, además de disminución significativa de la albúmina al final del seguimiento.

Figura 8



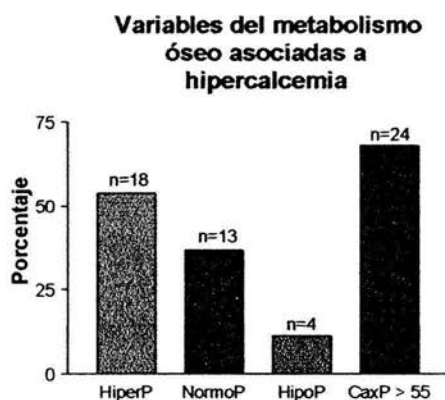
Para el grupo de pacientes con calcio normal se presenta una elevada proporción de pacientes con EAR comparado con los pacientes con hipercalcemia. El tipo de enfermedad ósea al final del seguimiento en el grupo de hipercalcemia predominó EAR en 19 (54%) y EBR en 16 (46%) casos, al

comparar con el grupo de calcio normal o bajo se observó una diferencia significativa $p=0.001$. En el grupo de normocalcemia se encontró EAR 68 (75.5%) y EBR en 22 (24.5%) casos (ver figura 8).

Se analizaron a los pacientes que presentaron cambio durante el seguimiento del tipo de recambio óseo; presentaron cambio de EAR a EBR en 6 (17%) en el grupo de hipercalcemia y en 5 (5.6%) pacientes en el grupo de calcio normal o bajo con una diferencia importante ($p=0.04$) al final del seguimiento; el cambio de EBR a EAR se presentó en 6 (17%) en el grupo de hipercalcemia y 19 (21%) pacientes en el grupo con niveles de calcio normales o bajos ($p=ns$).

En cuanto al recambio óseo a través del tiempo la mayoría de los pacientes no cambió el tipo de enfermedad ósea renal y desde el punto de vista estadístico no hubo diferencia.

Figura 9



En la figura 9 se muestran las variables bioquímicas del metabolismo óseo que acompañan a la hipercalcemia. La alteración más importante es el incremento del producto calcio-fósforo $\geq 55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ en 24 (68%) pacientes; la segunda alteración metabólica que le sigue en importancia es hiperfosfatemia en 18 (51%) pacientes y la tercera es hipofosfatemia en 4 (11%) de los pacientes con

hipercalcemia. En la figura 9 se observa que una proporción importante de pacientes se acompaña de hiperfosfatemia que aunada a la hipercalcemia nos explica el incremento del producto calcio-fósforo. Al comparar las variables mencionadas anteriormente entre los grupos con y sin hipercalcemia no hubo diferencia estadísticamente significativa.

En el análisis comparativo de los pacientes con y sin hipercalcemia destaca que a pesar de que hay una elevada proporción de pacientes con incremento en el producto calcio fósforo no exista diferencia significativa entre los dos grupos.

En relación al tratamiento se puede observar en el cuadro 17 que el tratamiento más utilizado en el grupo de hipercalcemia fue calcio en 12 (34%) pacientes, seguida de calcitriol en 6 (17%) y por último aloglutamol en 4 (11%) pacientes; cabe mencionar que destaca un buen porcentaje de los pacientes 17 (48%) se encuentra sin tratamiento.

Cuadro 17

Tratamiento e hipercalcemia			
	Hipercalcemia n(%) (n=35)	Sin hipercalcemia n% (n=88)	p
Calcio n (%)	12 (34)	38 (43)	0.420
Calcitriol n (%)	6 (17)	16 (18)	0.892
Aloglutamol n (%)	4 (11)	14 (16)	0.778
Sevelamer n (%)	1	0	ns
Sin tratamiento n (%)	15 (43)	32 (36)	0.504

Se utilizó sevelamer en un solo paciente en el grupo de hipercalcemia. No hubo diferencias estadísticas en la comparación de ambos grupos.

En relación al número de medicamentos utilizados en el grupo de hipercalcemia 15 (43%) casos recibieron un solo medicamento, dos medicamentos en 5 (14%) casos; ningún caso recibió tres y cuatro

medicamentos. Al comparar el número de medicamentos entre el grupo con y sin hipercalcemia no hubo diferencias estadísticamente significativas.

F. Análisis de los pacientes que tuvieron incremento del producto calcio fósforo al final del seguimiento.

Debido a la importancia clínica del producto calcio-fósforo y la alta prevalencia observada en nuestros pacientes se analizó el comportamiento de los casos que cursaron con incremento del producto calcio-fósforo. En el cuadro 18 describimos las características generales de los grupos al final del seguimiento.

Cuadro 18

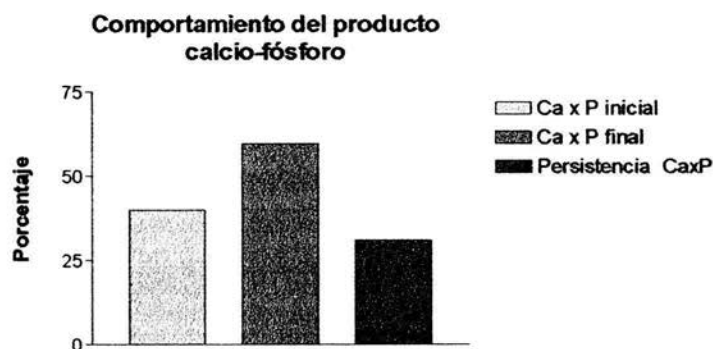
Características clínicas de los pacientes con y sin Incremento del producto calcio-fósforo

	↑ Ca x P (n=70)	↓ Ca x P (n=53)	p
Edad (años ± DE)	45 ± 16	51 ± 18	0.66
Hombres/mujeres (n)	36/34	18/35	0.067
Tiempo en diálisis (meses ± DE)	41 ± 34	36 ± 33	0.449
DPCA n(%)	59 (84)	43 (81)	0.645
DPA n(%)	11 (16)	10 (19)	0.645
VUR > 300 mL/24hrs n (%)	25 (36)	26 (49)	0.137

Se observó una tendencia a haber menor cantidad de hombres en el grupo de producto calcio fósforo normal. No hubo diferencias en cuanto a edad, tiempo en diálisis, tipo de diálisis peritoneal y volumen urinario residual.

En la figura 10 se muestra en la primera barra a los 49 (39.8%) pacientes que presentaron producto calcio-fósforo elevado al inicio del seguimiento y en la segunda barra a los 70 (59.6%) casos al final del seguimiento con incremento del producto calcio-fósforo; en la tercera barra se muestra a los 38 (31%) casos que persistieron desde el inicio al final del seguimiento con producto calcio-fósforo elevado.

Figura 10



Lo que indica que solo 11 pacientes que iniciaron con el producto calcio-fósforo elevado revirtieron con el tratamiento establecido. Al final del seguimiento a los 38 pacientes que persistieron con alteración del producto calcio-fósforo al final del seguimiento se agregaron 32 pacientes nuevos con alteración del producto calcio-fósforo.

Predominó EAR en 53 (76%) pacientes y presentaron EBR 17 (24%) en el grupo de pacientes con producto calcio fósforo elevado; después cuando se comparó el tipo de enfermedad ósea entre los pacientes con producto calcio fósforo elevado y normal no se observó diferencia estadística. Se analizaron los pacientes que tuvieron PTHmi mayor de 300 pg/mL que sugiere enfermedad ósea fuera de los objetivos de tratamiento; se encontró en 39 (56%) casos que tuvieron incremento del producto calcio-fósforo, el otro grupo de pacientes con producto calcio-fósforo adecuado tuvieron 18 (34) casos con PTHmi por arriba de los rangos esperados ($p=0.19$).

Cuadro 19

**Diagnóstico e incremento del producto
Calcio fósforo**

	↑ Ca x P (n=70)	↓ Ca x P (n=53)	P
Diabetes n(%)	21 (30)	25 (47)	0.05
LES n(%)	5 (7)	13 (24)	0.007
Desconocida n(%)	23 (33)	6 (11)	0.005
Otras causas* n (%)	10 (14)	3 (6)	ns

*ERPA, enfermedad de Alport, rechazo crónico

En el cuadro 19 se muestra las tres principales causas de insuficiencia renal que son: diabetes mellitus, lupus eritematoso generalizado y etiología desconocida. Se observó diferencias cuando se analizó por grupos dependiendo si tenían o no incremento del producto calcio-fósforo. Se evidenció que en el grupo que cursó con incremento del producto calcio-fósforo tuvieron menor frecuencia de diabetes y lupus eritematoso generalizado y mayor frecuencia de casos con etiología desconocida de la enfermedad renal; todas diferencias fueron estadísticamente significativas. Además se evaluaron las alteraciones del metabolismo del calcio en los pacientes que presentaron incremento del producto calcio-fósforo al final del seguimiento (como se muestra en el cuadro 20).

Figura 20

**Características bioquímicas de pacientes con incremento
del producto calcio-fósforo al final del seguimiento**

	↑ Ca x P (n=70)	↓ Ca x P (n=53)	p
Hipercalcemia n (%)	24 (34.2)	11 (20.7)	0.11
Hipocalcemia n (%)	1	0	ns
Normocalcemia n (%)	45 (64.2)	41 (77.3)	0.164
Hiperfosfatemia n (%)	63 (90)	2 (3.7)	0.0001
Hipofosfatemia n(%)	0	9 (16.9)	0.0001
Normofosfatemia n (%)	7 (10)	42 (79.2)	0.0001

En el grupo de pacientes que presentó incremento del producto calcio-fósforo al final del seguimiento presentaron hiperfosfatemia con una diferencia significativa. En grupo de pacientes con producto calcio-fósforo en niveles adecuados presentaron normo e hipofosfatemia con una diferencia estadísticamente significativa. Nuestros resultados muestran que los pacientes tienen hiperfosfatemia de difícil control y en un porcentaje importante presentan hipercalcemia como complicación del tratamiento.

Cuadro 21

Tratamiento e incremento del producto calcio-fósforo al final del seguimiento

	↑ Ca x P (n=70)	↓ Ca x P (n=53)	P
Calcio	27 (38.5)	23 (43.3)	0.420
Calcitriol	13 (18.5)	9 (16.9)	ns
Aloglutamol	17 (24.2)	1 (1.8)	0.001
Sin tratamiento	11 (15.7)	6 (11.3)	0.632
Otros*	3 (4.2)	2 (3.7)	0.887

* Sevelamer, fosamax

En la cuadro 21 se demuestra que el grupo de pacientes con incremento del producto calcio-fósforo se utilizó con más frecuencia aloglutamol con una diferencia significativa entre ambos grupos. A pesar que el producto calcio fósforo incrementado algunos pacientes recibieron calcio y vitamina D para el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario. Lo que denota que se trataron a los pacientes con todos los medicamentos disponibles en el país y no se observó mejoría.

Se analizó el número de medicamentos por paciente utilizado para el tratamiento de las alteraciones óseas metabólicas en el grupo de que cursó con incremento del producto calcio-fósforo. Se encontró uso de un medicamento en 37 (53%) casos, dos medicamentos en 10 (14%), un caso con tres medicamentos y ninguno con cuatro medicamentos. Al comparar los grupos con

incremento y niveles normales del producto calcio-fósforo no se encontró diferencia significativa.

V. DISCUSIÓN

La población en estudio la conformaron pacientes relativamente jóvenes, en su mayoría con la técnica de diálisis peritoneal DPCA. La diabetes mellitus fue la principal causa de insuficiencia renal y un porcentaje importante de pacientes (66%) permaneció con función renal residual al inicio de la diálisis. En relación al tipo de recambio óseo predominó EAR. Al analizar al grupo de pacientes con EAR la mayoría de ellos se encontró con PTHmi fuera de los intervalos terapéuticos al inicio de la diálisis; el comportamiento de la enfermedad ósea durante el seguimiento mostró un incremento de la EAR (figura 4) y una disminución de la EBR (figura 5), ambos cambios con diferencia estadísticamente significativa.

Es claro que en nuestro estudio la EAR predominó en los pacientes con diálisis peritoneal. La limitante de nuestro estudio es que el estándar de oro para el diagnóstico de la EOM es la biopsia ósea metabólica, sin embargo la PTHmi puede ayudar a su diagnóstico, como se demostró en el estudio de biopsias óseas en pacientes en diálisis peritoneal realizado por Carmen Sánchez¹² quien encontró que los niveles de PTHmi mayores de 450 pg/mL tienen un valor predictivo positivo del 100% para el diagnóstico de EAR.

En nuestro análisis utilizamos un punto de corte de PTHmi por arriba de 100 pg/mL. Con la finalidad de realizar congruencia con lo publicado en ese importante estudio, analizamos la EOM definiendo la EAR con PTHmi mayor de 450 pg/mL. Encontrando al inicio de diálisis a 34 pacientes con EAR (27.6%) y al final del seguimiento a 38 (31%, $p=0.0001$). Al mismo tiempo, la EBR mostró una disminución de los casos entre la evaluación inicial (36.6%) y la final (25%, $p=0.0001$), lo que permitió que al final del seguimiento prevalezca la EAR (31 vs

25%). Por lo anterior a pesar de incrementar el punto de corte de PTHmi, la EAR prevalece como la más común al final del seguimiento.

La prevalencia de EBR en los pacientes en diálisis peritoneal se ha incrementado en países como Estados Unidos, España y Tailandia^{11,12,15}. Estos resultados difieren de la epidemiología de la osteodistrofia renal en Ibero América¹⁶, donde se describe un incremento en el diagnóstico de EAR en Portugal y España comparado con Brasil, Uruguay y Argentina; EBR predominó en los últimos tres países; posteriormente en Brasil y Uruguay se analizaron los diagnósticos de las biopsias después de 1990 y se mostró incremento de osteodistrofia mixta en Brasil e hiperparatiroidismo en Uruguay. Los hallazgos anteriores nos muestran que aunque en Brasil y Uruguay predominó la enfermedad ósea adinámica, los patrones de EOM están cambiando. Esto último se demuestra en un estudio epidemiológico reciente donde se reunieron 2,507 biopsias óseas metabólicas en Brasil y Uruguay¹³ en un periodo de 16 años. En Brasil se encontró un incremento en la prevalencia de hiperparatiroidismo de 32.3% en el periodo 1985-1990 a 44% en el periodo 1997-2001 ($P<0.05$). En Uruguay se observó un incremento de hiperparatiroidismo de 31.8% en el periodo de 1985-1990 a 70.5% en el periodo 1997-2000. Lo anterior nos muestra que EAR es más frecuente en España, Portugal, Brasil y Uruguay. Interesantemente además en Brasil y Uruguay ha incrementado la prevalencia de hiperparatiroidismo.

En nuestro país Velásquez-Forero¹⁷ en un estudio de EOM en 70 pacientes donde el 78% se encontraba en diálisis peritoneal, encontró una elevada proporción de EAR: 31 (44.2) casos con osteítis fibrosa y 15 (21.4%) casos con enfermedad ósea adinámica.

El incremento en la prevalencia de EAR bioquímica hallado en nuestro estudio concuerda con la literatura iberoamericana, probablemente en nuestro país se haya estado incrementando la prevalencia de EAR a través del tiempo, debido a la mayor supervivencia en diálisis que permite el incremento en los

niveles de PTHmi¹⁸, así como ha factores raciales, genéticos y ambientales, y probablemente la baja frecuencia de depósitos óseos de aluminio hallada en nuestro país⁶², que se sabe que afectan el remodelado óseo.

Los factores conocidos para EBR como edad, diabetes, uso de esteroides y tiempo en diálisis no fueron estadísticamente significativos entre ambos grupos. Nuestra población está conformada por pacientes jóvenes, con mayor densidad mineral ósea que los pacientes mayores. La osteoporosis es un conocido factor de riesgo para EBR. Por ello la edad de nuestra población podría explicar la mayor prevalencia de EAR.

En relación a las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo al final del seguimiento predominó normocalcemia (70.7%), hiperfosfatemia (53%) e incremento del producto calcio-fósforo (60%). Al separar a los pacientes de acuerdo al tipo de recambio óseo destacó hipercalcemia e hipofosfatemia en el grupo de EBR. Es conocida la relación de EBR e hipercalcemia, ya que al presentar bajo remodelado óseo los pacientes no asimilan adecuadamente las cargas de calcio, en un círculo vicioso que produce un efecto negativo sobre la secreción de PTH.

La hipercalcemia se presentó en 29% de todos los pacientes en estudio y se analizó por separado debido al incremento de riesgo en los pacientes en diálisis peritoneal, sobre todo, por la elevada concentración de calcio utilizada en la solución de diálisis y por la elevada proporción de pacientes que utilizan carbonato de calcio como quelante de fósforo. La prevalencia fue importante aunque la literatura es muy variable, por ejemplo: Slingeneyer¹⁹ y Cunningham²⁰ encontraron entre 35 y 66% de hipercalcemia utilizando similares concentraciones de calcio en el dializado; un estudio coreano en DP tuvo baja prevalencia de hipercalcemia (1.6%), los autores argumentan que en su país la población en general tiene poca ingesta de fósforo y esto disminuye la ingesta de carbonato de calcio²¹. A pesar de que nuestros pacientes utilizan soluciones

de diálisis con alto contenido en calcio y utilizan con frecuencia calcio como quelante de fósforo, la prevalencia de hipercalcemia se encuentra dentro de lo establecido por la literatura.

Los niveles bajos de PTHmi e hipofosfatemia en el paciente en diálisis peritoneal se encuentran relacionados con un riesgo elevado de mortalidad²², posiblemente los pacientes con niveles mayores de PTHmi estén mejor nutridos y reflejen mejor estado de salud. Se ha propuesto que el hiperparatiroidismo secundario puede ser considerado normal en los pacientes en diálisis; una persona con niveles bajos de PTHmi podría reflejar una homeostasis alterada²².

Otra alteración metabólica, la más importante debido a implicaciones pronósticas, es el incremento del producto calcio-fósforo. En nuestro estudio la prevalencia fue elevada (60%), predominó en pacientes con insuficiencia renal de etiología desconocida, pacientes con diabetes y lupus eritematoso generalizado. Los pacientes con diabetes tuvieron un promedio de PTHmi, fósforo, producto calcio-fósforo y albúmina mas baja comparada con el resto de población en estudio (cuadro 11), además en relación al tratamiento se encontró que los diabéticos tienen menor ingesta de quelantes derivados de aluminio (cuadro 13), posiblemente lo requieran menos por menor ingesta de proteínas y esto explica la menor proporción de pacientes con hiperfosfatemia. Los pacientes con etiología desconocida tuvieron niveles elevados de PTHmi, fósforo y albúmina en comparación con el resto de la población en estudio (no se muestran resultados). En relación a los pacientes con lupus eritematoso la proporción de EAR es 66% cuando debería ser mayor la prevalencia de EBR por el uso crónico de esteroides, probablemente el promedio de edad (34 ± 13 años), la mayor densidad mineral ósea y la ingesta de calcio al iniciar tratamiento con esteroides protejan a las pacientes de adquirir enfermedad ósea adinámica.

El incremento del producto calcio-fósforo fue a expensas del fósforo y se utilizó con mayor frecuencia quelantes derivados de aluminio. La proporción de hiperfosfatemia (53%) e incremento del producto calcio-fósforo (57%) en nuestra población fue similar a lo reportado en la literatura (60%)²³. En un reciente estudio chino en diálisis peritoneal²⁴ (n=252) se mostró hiperfosfatemia en 37.5% menor que lo demostrado en nuestro estudio.

La mayoría de los datos de alteraciones en el metabolismo calcio-fósforo se realizaron en pacientes en hemodiálisis, las guías actuales tienen poco tiempo y esperamos en los próximos años mayor información en diálisis peritoneal. La importancia del producto calcio-fósforo radica en el incremento en el riesgo de muerte. Block et al²⁵ demuestra que el incremento de 1 mg/dL de fósforo incrementa la mortalidad en 6%; pacientes con producto calcio-fósforo por arriba de 72 mg²/dL² tienen un mayor riesgo de muerte (34%) que los que se encuentran en el rango de 42 a 52 mg²/dL². Otros estudios donde se demostró que existía calcificaciones en el tejido miocárdico con producto calcio-fósforo entre 55 y 60^{26,27} además de otras evidencias definieron los nuevos criterios plasmados en las guías K/DOQI.

V. CONCLUSIONES

Nuestro estudio demuestra una prevalencia de EAR mayor a lo demostrado en la literatura para los pacientes en diálisis peritoneal. Excepto para la población iberoamericana donde la prevalencia es similar a lo encontrado en nuestro país.

A pesar de tener varios factores de riesgo para alteraciones del metabolismo calcio-fósforo la prevalencia es similar a lo encontrado a la literatura. No hubo diferencia entre los pacientes con DPCA y DPA.

Los pacientes diabéticos tuvieron menos hiperfosfatemia e incremento del producto calcio-fósforo probablemente por menor ingesta de proteínas y mayor desnutrición.

El presente trabajo de investigación nos da un panorama general de las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo en los pacientes en diálisis peritoneal en nuestro país. Es claro que falta introducir medicamentos como quelantes no derivados de calcio como el sevelamer para los pacientes con hipercalcemia y tratamientos más efectivos para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario incluyendo tratamiento quirúrgico.

El avance en el conocimiento del metabolismo calcio-fósforo en nuestros pacientes nos llevará a proporcionarles menor mortalidad y mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x Phosphate product with mortality risk in Chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 31: 607-617, 1998
2. Block GA, Port FK: A re-evaluation of the risk associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in the management. *Am J Kidney Dis* 35: 1-14, 2000
3. Block GA: Prevalence and clinical consequences of elevated Ca x P product in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 54: 318-324, 2000
4. Ganesh S, Stack AG, Port F et al: Association of elevated serum PO_4 , Ca X PO_4 product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J am Soc Nephrol* 12: 2131-2138, 2001
5. Stephen G, Drueke T: Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 56: 386-392, 1999
6. Bro S, Olgaard: Effects of excess PTH on nonclassical target organs. *Am J Kidney Dis* 30: 606-620, 1997
7. Rostand SG, Drueke T: Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 56; 383-392 1999
8. Moe SM: Current issues in the management of secondary hyperparathyroidism and bone disease. *Perit Dial Int* 21 (Suppl 3); S241-246, 2001

9. Sherrard D, Baylink D, Wergedal J: Bone disease in uremia. *Trans Am Soc Artif Organs* 18 (0); 412-415, 1972
10. Llach F, Fensfeld AJ, Coleman MD, Keveney JJ Jr, Pederson JA, Medlock TR: The natural course of dialysis osteomalacia. *Kidney Int* 29 (Suppl18): S74-S79, 1986
11. Sherard DJ, Hercz, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, et al. The spectrum of bone disease in end stage renal failure- an evolving disorder. *Kidney Int* 43: 436-442, 1993
12. Carmen Sánchez M, Auxiliadora bajo M, Selgas R, Mate A, Millan I, Eugenia Martínez M, et al: Parathormone secretion in peritoneal diálisis patients with adinamyc bone disease. *Am J Kidney Dis* 36: 953-961, 2000
13. Holanda Almeida A, Ambrosoni P, et al: The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview. *Kidney Int* 63 (Suppl 85): S54-S56, 2003
14. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 4 (Suppl 3): S1-S170, 2003
15. Changsirikulchai S, Domrongkitchaiporn S, Sirikulchayanonta V, Ongphiphadhanakul B, Kunkitti N Stitchantrakul W, et al. Renal osteodystrophy in Ramathibodi Hospital: histomorphometrical and clinical correlation. *J Med Assoc Thai* 83: 1223-1232, 2000
16. Díaz-López B, Jorgetti V, Caorsi H, Ferreira A, Palma A, et al: Epidemiology of renal osteodystrophy in Iberoamérica. *Nephrol Dial Transplant* 13 (supp 3): 41-45, 1998

17. Velazquez-Forero F, Altamirano E, et al: High frequency of iron bone deposit in Mexican population with renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supp 3): 46-50, 1998
18. Chertow GM, Plone D, Dillon MA, et al: Hyperparathyroidism and dialysis vintage. *Clin Nephrol* 54 (4): 295-300, 2000
19. Slingeneyer A, Laroche B, Loupi E, Petitet A, Mion C: Calcium concentration in PD dialysate must be lowered. Exclusive use of CaCO_3 as a phosphate binder. *Perit Dial Int* 12 (Supp 1): 161, 1992
20. Cunningham J, Sawyer N, Altmann P, et al. Mineral metabolism in CAPD patients treated with CaCO_3 and stepwise reduction of dialysate calcium. *Kidney Int* 37: 445, 1990
21. Min Sun Park, et al: Low prevalence of hypercalcemia in Korean Dialysis Patients: Possible Role of dietary Phosphate intake. *Perit Dial Int* 19: 270-272, 1999
22. Avram MM, Mittman N, Myint MM, Fein P: Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14 years of prospective observation. *Am J Kidney Dis* 38: 1351-1357, 2001
23. Block GA, et al: Re-evaluation of risk associated with hiperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 35 (6): 1226-1237, 2000
24. Wang AY, Woo J, Sea MM, Law MC, Lui SF, Li PK: Hyperphosphatemia in Chinese peritoneal dialysis patients with and without residual kidney function: what are the implications?. *Am J Kidney Dis* 43 (4) 712-720, 2004

25. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31: 607-617, 1998
26. Hunting J: Mitral valve calcification as an index of left ventricular dysfunction in patients with end stage renal disease on peritoneal dialysis. *Chest* 105: 383-388, 1994
27. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, Rebelo Jr, Guerra A, Resina C, Vila-Lobos A, Carvacho F, Remedio F, Rireird F: Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: Role os calcium.phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 13: 2037-2040, 1998