



Control del metabolismo calcio-fósforo en hemodiálisis y su adecuación a las guías K/DOQI 2003

F. Rivera, M.^a D. Sánchez de la Nieta, R. Echarri, S. Anaya, A. Carreño, M.^a C. Vozmediano y M.^a P. Alcaide

Sección de Nefrología. Hospital General de Ciudad Real.

RESUMEN

Introducción: Desde la publicación de las Guías K/DOQI en 2003 sobre metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica se ha observado que algunos pacientes no alcanzan en la práctica clínica un adecuado control y es necesario conocer el porcentaje de ellos que están fuera de rango normal, para evitar complicaciones metabólicas y cardiovasculares.

Objetivos: Conocer el grado de control del metabolismo Ca-P en pacientes tratados con hemodiálisis en nuestra provincia, estudiando los valores de tendencia central y el porcentaje de casos que se encuentran dentro y fuera de rango.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo realizado en 190 pacientes (58,2% varones, V/H 1,4, mediana de edad 70 años, rango de edad 17-87 años) incluidos en hemodiálisis durante al menos 3 meses, durante todo el año 2004. De cada paciente se obtiene la media (y mediana) de los valores de Ca, Ca corregido con albúmina, P, producto CaxP y PTHi. Los niveles de corte se establecen según las recomendaciones de las Guías K/DOQI de 2003.

Resultados: Las medias de Ca total y corregido con albúmina están en rango normal (medias \pm DE = $8,9 \pm 0,6$ mg/dL y $9,2 \pm 0,7$ mg/dL, respectivamente); no obstante el 53,7% de ellos tienen valores de normocalcemia, mientras que el 9,1% tiene hipocalcemia y el 37,1% hipercalcemia. La media de P también se encuentra en rango normal (media \pm DE = $5,0 \pm 1,3$ mg/dL); no obstante sólo el 57,1% de ellos tienen valores en rango normal, mientras que el 11,7% tiene hipofosforemia y el 31,1% hiperfosforemia. El producto CaxP se encuentra en rango normal (media \pm DE = $46,3 \pm 13,3$ mg²/mL², pero un 4,9% tiene valores disminuidos y un 23,4% valores elevados. La mediana de PTHi es 253 pg/mL, pero sólo el 31,1% se encuentra en el rango normal mientras que el 25,1% tiene valores disminuidos y un 43,7% en rango de hiperparatiroidismo, entre ellos un 9,3% con niveles por encima de 800 pg/mL. El porcentaje de casos con hiperfosforemia es superior en el grupo de pacientes con niveles de PTHi superiores a 300 pg/mL (23,3% vs 40%, χ^2 , $p = 0,006$). Entre los pacientes con valores de PTHi en rango normal, un 78,6% tienen un producto CaxP normal, un 3,6% disminuido y el 17,8% restante elevado. Al analizar los resultados globales, sólo la cuarta parte de los pacientes presenta un perfil completo en rango normal y un 17% tiene todos los parámetros fuera de rango.

Correspondencia: Dr. Francisco Rivera Hernández
Servicio de Nefrología
Hospital General de Ciudad Real
Tomelloso, s/n
13005 Ciudad Real
E-mail: friverahdez@senefro.org

Conclusiones: El control del metabolismo Ca-P es insuficiente y muchos pacientes no se encuentran en los rangos recomendados por las Guías K/DOQI de 2003, por lo que están expuestos un mayor riesgo de complicaciones óseas y cardiovasculares. El análisis de la adecuación de los parámetros del metabolismo Calcio-Fósforo debe realizarse mediante porcentajes para conocer el grupo de pacientes que requieren nuevas estrategias terapéuticas.

Palabras clave: Calcio. Fósforo. PTHi. Guías K/DOQI.

CA-P CONTROL IN HAEMODIALYSIS AND K/DOQI GUIDELINES

SUMMARY

Background: The publication in 2003 of the K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease recommended targets levels for serum iPTH, Ca, P, and CaxP product. However, many patients do not achieved these target ranges. It is necessary to known the percentage of patients out of range in order to prevent the development of bone disease and to reduce mortality and morbidity.

Objectives: To know the degree of control of Ca-P metabolism in haemodialysis patients in our haemodialysis facilities and the achievement of target levels recommended by K/DOQI Guidelines.

Patients and methods: We have retrospectively investigated in 190 prevalent haemodialysis patients (males 58,2%, ratio M/F 1,4, mean age 70 years, range 17-87 years, at least 3 months in haemodialysis) the serum levels of Ca, albumin-corrected serum Ca, P, CaxP product and iPTH in all analytical determinations performed in 2004. In each patient we have obtained the average (and median) of these serum markers. Cut-off levels were carried out following the recommendations of the K/DOQI Guidelines.

Results: The average of serum Ca and albumin-corrected serum Ca is normal (means \pm SD = $8,9 \pm 0,6$ mg/dL and $9,2 \pm 0,7$ mg/dL, respectively); however, 53,7% has normal values, 9,1% hypocalcemia and 37,1% hypercalcemia. The average of serum P is also normal (mean \pm SD = $5,0 \pm 1,3$ mg/dL); however, only 57,2% has normal values, and 11,7% has hypophosphoremia and the remaining 31,1% hyperphosphoremia. The CaxP product is normal (mean \pm SD = $46,3 \pm 13,3$ mg²/mL²), 4,9% with low values and 23,4% with high values. The median of serum iPTH is 253 pg/mL, but only 31,1% of them have normal values, 25,1% low range values and 43,7% has hyperparathyroidism; 9,3% with iPTH higher than 800 pg/mL. The percentage of patients with hyperphosphoremia is higher in the group with iPTH higher than 300 pg/mL (23,3% vs 40%, χ^2 , $p= 0,006$). In patients with PTHi in normal range, 3,6% have low CaxP product and the remaining 17,8% high CaxP product. Overall, only 25% of patients falls within recommended ranges for all indicators of mineral metabolism and 17% has all serum markers outside these recommendations.

Conclusions: The degree of control of mineral metabolism in haemodialysis patients is clearly insufficient and a large percentage of them do not achieved the recommended serum targets recommended by K/DOQI Guidelines. This groups of patients are exposed to a increased risk for osseous and cardiovascular morbidity. The analysis of adequacy must be performed with percentage of patients out of range in order to apply new therapeutical strategies.

Key words: Calcium. Phosphorus. iPTH. K/DOQI Guidelines.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones del metabolismo Ca-P en los pacientes con enfermedad renal crónica no sólo se asocian con alteraciones musculoesqueléticas sino con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular. La publicación de las Guías K/DOQI en 2003 sobre metabolismo mineral¹ ha establecido unos rangos de valores «normales» para los niveles séricos de Ca, P, producto CaxP y PTHi (tabla I) fuera de los cuales aumenta el riesgo para las complicaciones mencionadas. La complejidad de la fisiopatología del metabolismo Ca-P, así como las limitaciones de los tratamientos actuales hacen que el control de estas alteraciones sea un reto para el clínico y una fuente de frustraciones en la práctica diaria. De hecho, la mayoría de los pacientes en diálisis no están adecuadamente controlados²⁻⁴.

En este trabajo revisamos el grado de control del metabolismo Ca-P en pacientes tratados con hemodiálisis en nuestra provincia (Ciudad Real), estudiando los valores de tendencia central y el porcentaje de casos que se encuentran dentro y fuera del rango establecido en las Guías K/DOQI 2003.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo realizado en 190 pacientes incluidos en hemodiálisis durante al menos 3 meses, durante todo el año 2004, 116 en Unidad Hospitalaria y 74 en dos Centros Concertados (43 pacientes Nuestra Sra. del Prado de Ciudad Real y 31 pacientes Centro Asyter de Puertollano). La mediana de la edad es 70 años (no tiene distribución normal), con rango de edad 17-87 años, 58,2% de ellos varones, con ratio V/H 1,4. Cada paciente aporta un valor medio de cada uno de los parámetros: Ca, Ca corregido con albúmina (Ca-albúmina + 4), P, producto CaxP y PTHi, independiente del número de determinaciones realizadas du-

Tabla I. Objetivos para el control de los marcadores de metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica estadio 5. Guías K/DOQI 2003 (Guías 1, 3 y 6)*

Parámetro	Objetivo
Ca (mg/dL)	8,5-9,5
P (mg/dL)	3,5-5,5
CaxP (mg ² /mL ²)	< 55
PTHi (pg/mL)	150-300

*Referencia 1.

rante todo el año 2004. Posteriormente, se calcula la medida de tendencia central (media, mediana) de cada uno de los parámetros indicados.

Las determinaciones de Ca y P se realizan con periodicidad mensual y las de PTHi cada 4 meses. Los niveles de Ca y P se han determinado mediante procedimiento estándar colorimétrico y la PTHi mediante quimioluminiscencia (DPC, Immulite 2000).

Los tratamientos administrados consisten en: quelantes intestinales de fósforo (carbonato cálcico, acetato cálcico, sevelamer y en menor medida hidróxido de aluminio), y 1,25 (OH)₂ vitamina D3 oral o iv, ajustados mensualmente según datos analíticos y protocolos de cada Unidad de Hemodiálisis.

Los datos se analizan con los programas Nefrosoft HD 3,0 y SPSS. Los resultados se expresan como porcentajes y como media ± DE o mediana según su distribución normal. Los niveles de corte se establecen según las recomendaciones de las Guías K/DOQI de 2003 (tabla I).

RESULTADOS

Los valores de Ca total y corregido están en rango normal (medias ± DE = 8,9 ± 0,6 mg/dL y 9,2 ± 0,7 mg/dL, respectivamente); no obstante el 53,7% de ellos tienen valores de normocalcemia, mientras que el 9,1% tiene hipocalcemia y el 37,1% hipercalcemia.

Los valores de P también se encuentran en rango normal (media ± DE = 5,0 ± 1,3 mg/dL); no obstante sólo el 57,1% de ellos tienen valores en rango normal, mientras que el 11,7% tiene hipofosforemia y el 31,1% hiperfosforemia.

El valor del producto CaxP se encuentra en rango normal (media ± DE = 46,3 ± 13,3 mg²/mL²). Aunque el 71,7% de los pacientes tienen un producto CaxP normal, un 4,9% presenta valores disminuidos y el 23,4% restante valores elevados.

La mediana de PTHi (su distribución no es normal) tiene un valor aceptable de 253 pg/mL pero sólo el 31,1% se encuentra en el rango normal mientras que un 25,1% tienen valores disminuidos y un 43,7% en rango de hiperparatiroidismo, entre ellos un 9,3% con niveles por encima de 800 pg/mL (figs. 1 y 2).

Los resultados está resumidos en la tabla II.

Encontramos correlación lineal entre los valores de P y los de PTHi (fig. 3). El porcentaje de casos con hiperfosforemia es superior en el grupo de pacientes con niveles de PTHi superiores a 300 pg/mL (40% vs 23,3%, χ^2 p = 0,006), como se indica en la figura 4.

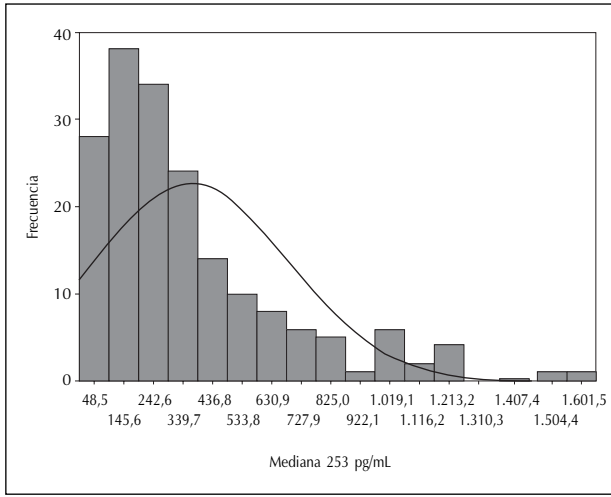


Fig. 1.—Histograma de los valores de PTHi sérica.

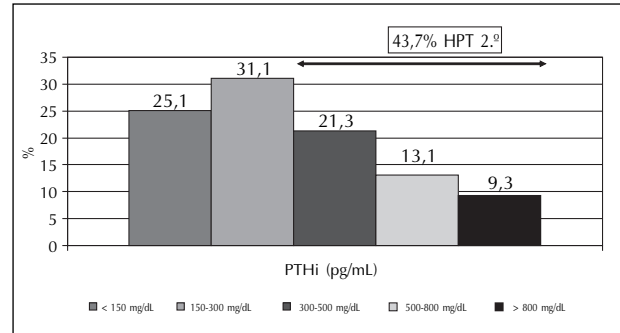


Fig. 2.—Distribución de los porcentajes de los valores de PTHi sérica.

Tabla II. Valores del metabolismo Ca-P

Parámetro	Valor	% pacientes con valores inferiores al rango normal	% pacientes con valores superiores al rango normal	% pacientes con valores fuera de rango
Ca _{alb} (mg/dL)	9,2 ± 0,7*	9,1	37,1	46,2
P (mg/dL)	5,0 ± 1,3*	11,7	31,1	42,8
Ca _{alb} xP (mg ² /mL ²)	46,3 ± 13*	4,9	23,4	28,3
PTHi (pg/mL)	253**	25,1	43,7	68,8

*media ± DE.

**mediana.

Hemos encontrado relación entre los valores del producto CaxP y los niveles de PTHi (tabla III). Entre los pacientes con valores de PTHi en rango normal, el 78,6% tienen un producto CaxP adecuado, mientras que un 3,6% tienen un producto CaxP disminuido y el 17,8% restante elevado. A la inversa, sólo el 35,2% de los pacientes con producto CaxP normal tienen los valores de PTHi en rango aceptable. Finalmente, al analizar los resultados globales, sólo un 25,2% de los pacientes presenta los 4 marcadores en rango normal y un 17% tiene todos los parámetros fuera de rango.

DISCUSIÓN

En nuestro trabajo comprobamos que el control del metabolismo Ca-P en los pacientes en hemodiálisis es claramente insuficiente si tomamos como referencia los valores indicados en las Guías K/DOQI de 2003. Estas Guías han indicado los rangos de los valores Ca, P, producto CaxP y de PTHi, fuera de los cuales hay un mayor riesgo de complicaciones⁴. Los objetivos se basan en la opinión de expertos en Estados Unidos pero han alcanzado el rango de evidencia casi universal tras el análisis

Tabla III. Distribución de los valores del producto CaxP y PTHi

PTHi (pg/mL)	< 150	150-300	300-500	500-800	> 800
Ca _{alb} x P (mg ² /mL ²)					
< 28	13,6	3,6			
28-55	70,5	78,6	82,9	59,1	47,1
> 55	15,9	17,8	17,1	40,9	52,9

Chi², p = 0,001.

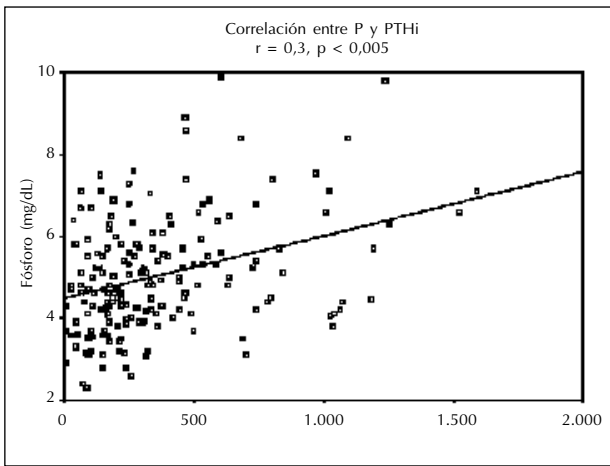


Fig. 3.—Correlación entre P y PTHi en suero.

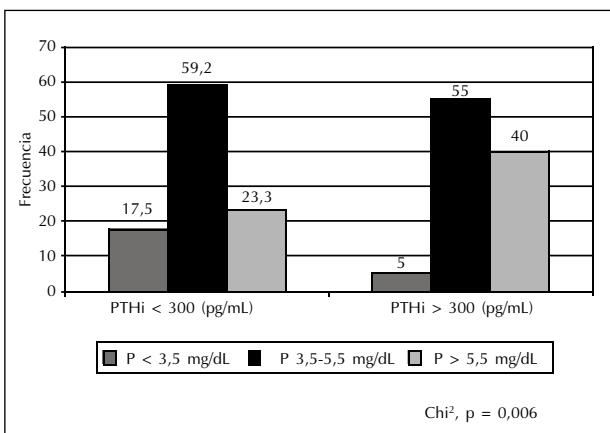


Fig. 4.—Relación entre PTHi y fósforo en suero.

de los resultados obtenidos en la mayoría de la unidades de diálisis de varios países de Europa y Japón. Además, estas Guías son útiles para evaluar resultados y planificar tratamientos si bien han establecido unos intervalos de normalidad difícilmente alcanzables⁵⁻⁷. Es sorprendente que en la mayoría de los trabajos publicados muchos los pacientes tienen valores de los parámetros citados fuera del rango establecido, bien disminuidos o elevados, en ambos casos asociados a complicaciones. Así, Aly y cols.² sólo tienen niveles dentro del rango de los 4 parámetros en el 7% de los pacientes. En los resultados de Gallieni, los datos no son muy diferentes y señalan la dificultad para controlar los niveles de P y de PTHi⁸. El estudio multicéntrico denominado «Data from the Dialysis Outcomes and Practice Pat-

terns Study (DOPPS I y II)»⁴, realizado en 7 países (Francia, Alemania, Italia, Inglaterra, España, Estados Unidos y Japón) y que recoge varios aspectos de los pacientes dializados permite comparar los resultados del control del metabolismo Ca-P. Se vuelve a confirmar que el control completo sólo se alcanza en el 4,6-5,5% de los pacientes, con ciertas diferencias entre estos países, pero no llamativas. En nuestro medio, Górriz y cols., detectan que en 2.392 pacientes dializados en la Comunidad Valenciana sólo el 7,3% tienen los 4 parámetros en rango normal⁹. Además, Cannata y cols.¹⁰ en un estudio multicéntrico realizado en 7.512 casos sólo el 13% tienen controlado a la vez el producto CaxP y los niveles de PTHi. Nuestros resultados son también mejorables, ya que sólo una cuarta parte cumple los cuatro criterios y el 17% ninguno de ellos. Confirmamos que el parámetro peor controlado es la PTHi, con un 25,1% de los pacientes en rango de enfermedad ósea adinámica y poco menos de la mitad con hiperparatiroidismo, con rango de gravedad en el 9,3%. Para ensombrecer estos resultados, el 58,5% de los pacientes con producto CaxP elevado tienen niveles altos de PTHi, con el posible riesgo de calcificaciones vasculares y de partes blandas. Por otro lado, la enfermedad ósea adinámica que se asocia a valores disminuidos de PTHi también se complica con patología músculo-esquelética (osteomalacia) y calcificaciones vasculares y una mayor mortalidad^{11,12}. Además, la hipofosforemia crónica, como reflejo de desnutrición, se asocia a muchas complicaciones y desde luego a una menor supervivencia. Recientemente se ha comunicado que incluso los pacientes con producto CaxP normal pueden tener un mayor riesgo de calcificaciones vasculares si coexiste un déficit de fetuina-A, un inhibidor de la calcificación sistémica¹³. Hay que señalar no sólo la dificultad en alcanzar los parámetros comentados sino mantenerlos; así, Walters y cols.¹⁴ comunican que el control correcto disminuye al 3% a los 6 meses, partiendo de un 11%.

Hemos encontrado una relación entre los niveles de P y de PTHi, sin poder establecer una relación de causalidad, si bien es posible que la hipofosforemia sea uno de los factores estimulantes de la síntesis de PTH. En nuestros pacientes ha sido muy difícil el control del fósforo, lo que unido a otros factores, ha contribuido a la elevada prevalencia de hiperparatiroidismo secundario. De hecho, la correlación entre P y PTHi aunque estadísticamente significativa es débil con una r^2 de 0,09, lo que apoya la existencia de otros factores (disminución de vitamina D, resistencia esquelética a PTH, entre otros) que favorecen la síntesis y liberación de PTH.

Los pacientes en diálisis tienen una morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular inaceptablemente elevada. Por otro lado, las alteraciones del metabolismo mineral y óseo provocan lesiones vasculares y arteriosclerosis precoz y acelerada. Por tanto, el control del metabolismo Ca-P es necesario para reducir las complicaciones musculoesqueléticas y disminuir la morbi-mortalidad. En nuestro país, Marco y cols.¹⁵ han descrito que las alteraciones del metabolismo mineral se asocian claramente con las muertes de causa cardiovascular. En este sentido, Block y cols.³ también demuestran que las alteraciones del metabolismo Ca-P estudiadas en 40.538 pacientes dializados de Estados Unidos se asocian con elevada morbi-mortalidad de causa cardiovascular. Aunque en estos trabajos no tienen como referencia los rangos de las Guías, los resultados del estudio DOPPS han confirmado estas conclusiones^{4,16}, posiblemente por aumento y progresión de las calcificaciones vasculares¹⁷. Recientemente, el estudio Answer ha analizado en nuestro país los datos de 2.407 pacientes incidentes en hemodiálisis. Nuevamente los resultados del metabolismo Ca-P se alejan de los objetivos comentados y una vez más el parámetro peor controlado es la PTHi, donde solo un 29% se encuentra dentro de rango¹⁸. Aunque los resultados de pacientes que inician hemodiálisis no son comparables con los obtenidos en nuestro trabajo, donde estudiamos pacientes con un mínimo de 3 meses en hemodiálisis, es previsible que los resultados a más largo plazo no se acerquen a los valores deseados.

Como se deduce de la mayoría de las publicaciones que comparan sus resultados con las recomendaciones de las Guías K/DOQI, el análisis de los resultados del control Ca-P en diálisis se debe realizar mediante los porcentajes de pacientes fuera de rango, ya que tanto los valores de cada uno de los parámetros, disminuidos o elevados, son perjudiciales. Por tanto, los valores de medida de tendencia central como medias o medianas pueden ser aceptables pero no reflejan el porcentaje insuficientemente controlados. Y es en estos pacientes donde merece la pena replantear el tratamiento ya que con las medidas actualmente a nuestro alcance, como hemos apreciado en nuestro trabajo, es imposible un control completo de todos los parámetros e incluso algunos tratamientos pueden beneficiar unos parámetros y empeorar otros, como ocurre con los quelantes intestinales de P que contienen calcio^{5,7,17}. Es posible que los nuevos tratamientos para las alteraciones del metabolismo Ca-P (quelantes de fósforo sin calcio, análogos de la vitamina D, calcimiméticos) ayuden a controlar los parámetros en los intervalos de los rangos K/DOQI^{19,20} y por tanto, dismi-

nuir la morbi-mortalidad asociada. En nuestra opinión los nuevos tratamientos comentados no se deberían prescribir a todos los pacientes en diálisis por dos razones: sus efectos secundarios y su elevado coste. Por tanto, parece más razonable seleccionar los pacientes —y aquí son de gran utilidad las Guías K/DOQI— que no responden a las medidas habituales para programar los nuevos tratamientos comentados. No obstante, habrá que esperar cierto tiempo para confirmar que estas Guías son alcanzables y en qué medida su cumplimentación reduce la morbi-mortalidad a más largo plazo⁷.

Concluimos que el control del metabolismo Ca-P es insuficiente y es un problema no solucionado en las unidades de diálisis. El análisis de la adecuación de los parámetros del metabolismo Ca-P a las Guías K/DOQI de 2003 debe realizarse mediante porcentajes para conocer el grupo de pacientes que pueden beneficiarse de nuevos tratamientos para intentar reducir la mortalidad y las complicaciones óseas y cardiovasculares.

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. Martínez Calero, de la Rubia (Centro Nuestra Sra. del Prado, Ciudad Real), Martín-Sonseca (Centro Asyter, Puertollano), por facilitarnos los datos de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42 (4 Supl. 3): S1-S201, 2003.
2. Al Aly Z, González EA, Martín KJ, Gellens ME: Achieving K/DOQI laboratory target values for bone and mineral metabolism: an uphill battle. *Am J Nephrol* 24: 422-426, 2004.
3. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15: 2208-2218, 2004.
4. Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, Jadoul M: Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 44 (5 Supl. 3): 34-38, 2004.
5. González EA, Al Aly Z, Martín KJ: Difficulties in achieving the K/DOQI practice guidelines for bone and mineral metabolism. *Semin Dial* 18: 171-174, 2005.
6. Locatelli F: The need for better control of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 19 (Supl. 5): v15-v19, 2004.
7. Uribarri J: K/DOQI guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease patients: some therapeutic implications. *Semin Dial* 17: 349-350, 2004.
8. Gallieni M, Cucciniello E, D'Amato E, Fatuzzo P, Gaggiotti A, Maringhini S, Rotolo U, Brancaccio D: Calcium, phosphate, and PTH levels in the hemodialysis population: a multicenter study. *J Nephrol* 15: 165-170, 2002.

9. Górriz JL, Maduell F, Pallardó LM On Behalf of the Multicentric Group for the Study of the Phosphocalcic Metabolism in the Community of Valencia: Calcium and phosphorus metabolism and its clinical management: multicentric study in cooperating the entire hemodialysis population in the Community of Valencia. *Nephrol Dial Transplant* 20 (Supl. 5): v84, 2005.
10. Cannata J, Fernández JL, Díaz C: Applying the K/DOQI guidelines cut-off levels to the diálisis population: how far are we from the target? *J Am Soc Nephrol* 14: 474A, 2003.
11. Bardin T: Musculoskeletal manifestations of chronic renal failure. *Curr Opin Rheumatol* 15: 48-54, 2003.
12. Guh JY, Chen HC, Chuang HY, Huang SC, Chien LC, Lai YH: Risk factors and risk for mortality of mild hypoparathyroidism in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 39: 1245-1254, 2002.
13. Ketteler M, Brandenburg V, Jahnen-Dechent W, Westenfeld R, Floege J: Do not be misguided by guidelines: the calcium x phosphate product can be a Trojan horse. *Nephrol Dial Transplant* 20: 673-677, 2005.
14. Walters BA, Danese MD, Kim JJ, Klassen PS: Patient prevalence within proposed NFK-K/DOQI guidelines on bone metabolism and disease. *J Am Soc Nephrol* 14: 473A-474A, 2003.
15. Marco MP, Craver L, Betriu A, Belart M, Fibla J, Fernández E: Higher impact of mineral metabolism on cardiovascular mortality in a European hemodialysis population. *Kidney Int Supl.* 85: S111-S114, 2003.
16. Port FK, Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Satayathum SS, Young EW, Wolfe RA, Held PJ: DOPPS estimates of patient life years attributable to modifiable hemodialysis practices in the United States. *Blood Purif* 22: 175-180, 2004.
17. Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, Bommer J, Holzer H, Burke SK: Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1489-1496, 2004.
18. Pérez-García R, Martín-Malo A, Fort J, Cuevas X, García F. Multicenter, prospective, observational cohort studies in incident dialysis patients: Interim análisis results from the Answer study. *Nephrol Dial Transplant* 20 [Supl. 5]: 296, 2005.
19. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA, Drüeke TB, Cunningham J, Sherrard DJ, McCary LC, Olson KA, Turner SA, Martin KJ: Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 67: 760-771, 2005.
20. Lorenzo V, Martín-Malo A, Pérez-García R, Torregrosa JV, Vega N, de Francisco ALM, Cases A: Prevalence, clinical correlates and therapy cost of mineral abnormalities among haemodialysis patients: a cross-sectional multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 21: 459-465, 2006.