

Niveles séricos de paratohormona y función renal en pacientes del Hospital "José Carrasco Arteaga"

Víctor Sacoto¹, Esteban Lucero², Franklin Mora Bravo³, Fray Martínez⁴

Hospital José Carrasco Arteaga. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Cuenca-Ecuador

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Insuficiencia Renal Crónica (IRC) produce varias complicaciones, una de ellas es el hiperparatiroidismo secundario (HPTS) que se manifiesta principalmente en el grado 2-3 de la enfermedad. Esta patología tiene consecuencia negativa a nivel orgánico, social y económico; por lo que la medición de paratohormona(PTH), fósforo y calcio sérico permite hacer un diagnóstico oportuno evitando un deterioro mayor de salud.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo buscando establecer los niveles séricos de PTH, calcio y fósforo, según el grado de IRC en pacientes del hospital José Carrasco Arteaga durante el periodo 2008 – 2011, además de caracterizar a la población según las variables sexo y edad.

RESULTADOS: La PTH muestra una relación inversamente proporcional en relación al filtrado glomerular (Correlación de Pearson -0.34, $p < 0.0001$). En cuanto a la distribución según sexo de los diferentes grados de IRC se observa una predominancia de la enfermedad en el sexo masculino entre el rango de edad 61-80 años.

CONCLUSIÓN: A partir de un filtrado glomerular igual o inferior a 75ml/min/m^2 la PTH sérica sobrepasa el valor normal. Se observa una hiperfosfatemia a partir de un filtrado menor a 46ml/min/m^2 . Los valores de calcio se mantienen dentro de la normalidad.

DESCRIPTORES DeCS: Insuficiencia Renal Crónica, Hiperparatiroidismo Secundario, Coeficiente de Correlación.

ABSTRACT

SERUM LEVELS OF PARATHYROID HORMONE AND RENAL FUNCTION IN PATIENTS FROM "JOSÉ CARRASCO ARTEAGA" HOSPITAL. CUENCA-ECUADOR.

BACKGROUND: Chronic Renal Failure (CRF) produces several complications, one of which is secondary hyperparathyroidism (SHPT), which occurs primarily in grade 2-3 diseases. This condition has a negative effect on organic, social and economic levels accordingly; therefore measuring parathyroid hormone (PTH), calcium serum and phosphorus allows early diagnosis to prevent further deterioration of health.

METHODS: A descriptive study was conducted seeking to establish retrospective PTH serum, calcium and phosphorus, according to the degree of CRF in patients at Carrasco José Arteaga hospital during 2008 – 2011. In addition, the population was characterized according to sex and age variables.

RESULTS: PTH shows an inverse relationship in relation to the glomerular filtration rate (Pearson correlation -0.34, $p < 0.0001$). As for the distribution by sex of the different degrees of IRC, predominance of the disease is observed in males between the age range of 61-80 years.

CONCLUSION: A glomerular filtration rate exceeding 75ml/min/m^2 , PTH serum exceeds the normal value. Hyperphosphatemia is observed as less than 46ml/min/m^2 filtrate. Calcium values remain within normal limits.

KEYWORDS: CKD, Hyperparathyroidism Secondary, Correlation Coefficient.

1 Médico General. Servicio de Medicatura Rural. Centro de Salud INNFA. Macas-Morona Santiago-Ecuador.

2 Médico General. Servicio de Medicatura Rural. Hospital Oskar Jandl. San Cristóbal-Puerto Baquerizo-Galápagos.

3 Nefrólogo del Hospital José Carrasco Arteaga. Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social. Cuenca-Ecuador.

4 Profesor de Investigación y bioestadística. Universidad del Azuay. Cuenca-Ecuador.

CORRESPONDENCIA:

Franklin Mora
Email: franklin.mora.bravo@gmail.com

Rayoloma y Pacto Andino. Servicio de Nefrología del Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca-Ecuador. Código postal 010203.

Teléfono: [593] 72861500, ext 2027

Fecha de recepción: 12/12/2013
Fecha de aceptación: 14/01/2014

MEMBRETE BIBLIOGRÁFICO:

Membrete bibliográfico: RevMed HJCA 2014; 6(1): 31-34. doi:10.14410/2014.6.1.005.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal crónica (IRC) se define como la pérdida progresiva, permanente e irreversible de la tasa de filtración glomerular expresada por una reducción del aclaramiento de creatinina estimado $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$; o por la presencia de daño renal persistente durante al menos 3 meses, con la pérdida para llevar a cabo funciones depurativas, excretoras, reguladoras y endocrino-metabólicas [1-2].

Los estadios de la Insuficiencia Renal Crónica son los siguientes: [2]

ESTADIO	FG ML/MIN/1.73M ²
1	90
2	60-89
3	30-59
4	15-29
5	<15

La IRC conlleva alteraciones en los mecanismos de control de calcio, fósforo y de la vitamina D. Estas alteraciones desarrollan un hiperparatiroidismo secundario que repercute a nivel óseo constituyendo un síndrome clínico denominado por la KDIGO ("Kidney Disease Improving Global Outcomes") como Insuficiencia Renal Crónica - Desórdenes Óseo Mineral [4-5]. Claus. P, encontró que la hiperfosfatemia provoca una mayor síntesis de paratohormona (PTH) y proliferación de glándulas paratiroides; la deficiencia de producción renal de calcitriol provoca menor concentración de calcio ionizado estimulando la PTH, que junto con

la hiperfosfatemia, elevarán los niveles de la misma [4]. Bas. E, en un estudio realizado en pacientes con IRC que no reciben suplementos de calcio, quelantes del fósforo, o análogos de vitamina D demostró que la PTH comenzó a elevarse por encima de los niveles normales cuando el aclaramiento de creatinina cayó por debajo de 70 ml/min/m^2 [6], aunque la Sociedad Española de Nefrología menciona que esta elevación sucede cuando el aclaramiento de creatinina es inferior a 60 ml/min/m^2 [8]. Probablemente hay factores desencadenantes: en primer lugar, un aumento de la carga de fósforo debido a una disminución en la tasa de filtración glomerular; segundo, la masa renal restante no puede producir suficientes cantidades de calcitriol; lo que provoca disminución del calcio sérico que al no ser detectado por los receptores de Ca (CaR) en la paratiroides es el estímulo para la secreción de PTH [5]. Por todo lo anteriormente citado, y al no haber estudios descriptivos en el medio local que permitan indicar el momento oportuno para dicha medición en pacientes nefróticos crónicos, que cada vez son más según los datos del INEC en los últimos años; el definir mediante el estudio de investigación realizado, ayuda al clínico a solicitar con oportunidad un examen precoz para el diagnóstico, permitiendo el ahorro de recursos económicos y disminuyendo el número de exámenes a pedir, que de forma directa acarrea un gasto innecesario y molestias al paciente. El objetivo principal del estudio fue establecer una descripción de los niveles séricos de PTH, calcio y fósforo según el grado de IRC en pacientes del hospital "José Carrasco Arteaga" (HJCA).

MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo, llevado a cabo en la ciudad de Cuenca -Ecuador, comprendido desde Enero 2008- Diciembre 2011.

La recolección de datos se realizó mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de IRC, atendidos en el HJCA durante el periodo 2008 – 2011, de las cuales se obtuvo datos de filiación, como edad y sexo, niveles séricos de PTH, urea, creatinina, calcio total y fósforo, además de obtenerse el valor de MDRD con la siguiente fórmula:

$$\text{MDRD} = 175 \times (\text{creatinina})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra}).$$

Los grados de IRC se establecieron según el cálculo de MDRD y se los clasificó en 5 estadios [2]. Los intervalos de edad empleados para el análisis son los que a continuación se describen: 1-20 años, 21-40 años, 41-60 años, 61-80 años, >80 años. Los rangos normales

de las variables del estudio en el laboratorio de la institución donde se realizó el mismo fueron PTH (12-65pg/ml), calcio (8.1-11.5mg/dl), fósforo (2.7-4.5mg/dl). Se procedió al almacenamiento de la información en la base de datos de SPSS, con su posterior análisis. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de IRC que tuvieron historia clínica en el HJCA. Se excluyeron aquellas historias clínicas de pacientes con diagnóstico de IRC que no tuvieron la información necesaria, pacientes con patología paratiroidea previa al diagnóstico, y aquellos con patología osteometabólica no relacionada a la enfermedad renal. Para la realización del estudio se contó con la aprobación de las autoridades del HJCA, quienes permitieron el acceso y la recolección de los datos necesarios. El análisis estadístico fue con promedio y desviación estándar de las variables en escala. Se realizó un análisis de asociación con el coeficiente de Pearson. La asociación fue estadísticamente significativa cuando el valor P fue menor a 0.05. Se realizó una ecuación de regresión para la predicción de los valores de PTH.

RESULTADOS

Se estudiaron 131 pacientes; los resultados obtenidos fueron los siguientes. La frecuencia de IRC fue mayor en hombres y el número de casos se incrementa de acuerdo a como avanza el grado de la enfermedad, excepto en el grado 4. El número mayor de casos se concentra en el grupo etario entre 61-80 años en ambos sexos (Tabla 1). Se observa que mientras MDRD baja en cada grado, la PTH se eleva; los valores de fósforo lo hacen a partir del grado 3 (Tabla 2). Existe correlación negativa entre el filtrado glomerular con las variables PTH, urea, creatinina y fósforo. Todas estas correlaciones mencionadas son significativas y están representadas en la tabla 3 junto a correlaciones no significativas. Como se puede observar existe asociaciones estadísticas relevantes entre la variable PTH con la variable MDRD, a mayor PTH menor MDRD y viceversa debido a que la asociación es negativa. También otra asociación estadísticamente importante ($P < 0.05$) es PTH con los azoados urea y creatinina. Existen asociaciones espurias entre la urea-creatinina-MDRD que no son objeto de análisis. Una asociación relevante es el fósforo con el MDRD, cuya asociación es negativa. El dispersograma de la figura 1 representa las asociaciones más importantes del estudio. Se realizó la ecuación de regresión lineal para predicción de la variable PTH. En el primer modelo de esta tabla solamente las variables MDRD y Calcio tenían un Valor T mayor o menor a la unidad, por lo que en un segundo modelo el cual está representado

en tabla 4 se presenta la ecuación con estas variables. En este modelo la ecuación es estadísticamente significativa con valor P general de la ecuación menor a 0.05. La ecuación para predecir el valor de PTH basado en calcio y el MDRD es el siguiente:

$$\text{PTH} = 1065.695 - [\text{MDRD} * 5.059] - [\text{Calcio}(\text{mg/dl}) * 73.531]$$

TABLA 1. Grados de IRC por sexo y grupo etario

Sexo de los pacientes	Edad en años	Grado 1		Grado 2		Grado 3		Grado 4		Grado 5		Total	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Hombres	21-40 años	1	1.4	3	4.2	4	5.6	1	1.4	9	12.7	18	25.4
	41-60 años			3	4.2	3	4.2	5	7.0	9	12.7	20	28.2
	61-80 años			6	8.5	11	15.5	2	2.8	8	11.3	27	38.0
	>80 años	1	1.4					2	2.8	3	4.2	6	8.5
	Total	2	2.8	12	16.9	18	25.4	10	14.1	29	40.8	71	100.0
Mujeres	1-20 años	1	1.7							2	3.3	3	5.0
	21-40 años			1	1.7	1	1.7			6	10.0	8	13.3
	41-60 años	2	3.3	4	6.7	5	8.3	4	6.7	8	13.3	23	38.3
	61-80 años			4	6.7	6	10.0	4	6.7	11	18.3	25	41.7
	>80 años					1	1.7					1	1.7
	Total	3	5.0	9	15.0	13	21.7	8	13.3	27	45.0	60	100.0
Total	1-20 años	1	0.8							2	1.5	3	2.3
	21-40 años	1	0.8	4	3.1	5	3.8	1	0.8	15	11.5	26	19.8
	41-60 años	2	1.5	7	5.3	8	6.1	9	6.9	17	13.0	43	32.8
	61-80 años			10	7.6	17	13.0	6	4.6	19	14.5	52	39.7
	>80 años	1				1	0.8	2	1.5	3	2.3	7	5.3
	Total	5	3.1	21	16.0	31	23.7	18	13.7	56	42.7	131	100.0

TABLA 2. Media y Desviación Estándar de MDRD, PTH, Calcio y Fósforo de acuerdo a sexo y grado de IRC

Sexo	Variable	Grado 1		Grado 2		Grado 3		Grado 4		Grado 5	
		X	DS	X	DS	X	DS	X	DS	X	DS
Hombres	MDRD	104.7	1.6	78.3	6.5	46.4	6.9	20.3	3.1	7.4	3.1
	PTH	27.8	22.9	83.2	48.3	111.7	95.4	242.4	168.9	496.4	698.7
	CALCIO			8.2	0.6	9.0	0.8	8.0	1.9	8.1	0.9
	FOSFORO			3.1	0.4			5.2	2.4	7.3	2.7
Mujeres	MDRD	109.8	4.0	71.3	9.9	44.9	7.4	22.2	4.1	7.1	3.7
	PTH	61.4	7.5	74.5	38.0	125.3	148.0	105.7	30.6	380.1	495.0
	CALCIO	8.6	0.9	8.7	0.4	8.6	0.8	9.2	0.8	11.4	0.1
	FOSFORO	3.9				7.0	2.2			5.7	2.2
Total	MDRD	107.7	4.1	75.3	8.7	45.8	7.9	21.1	3.6	7.3	3.4
	PTH	48.0	22.3	74.5	43.3	117.4	117.3	181.6	142.8	440.3	606.4
	CALCIO	8.6	0.9	8.4	0.6	8.8	0.8	8.7	1.4	8.4	1.4
	FOSFORO	3.9		3.1	0.4	7.0	2.2	5.2	2.4	6.3	2.4

Las celdas en blanco corresponden a la falta de datos en dichas variables al momento de la recolección

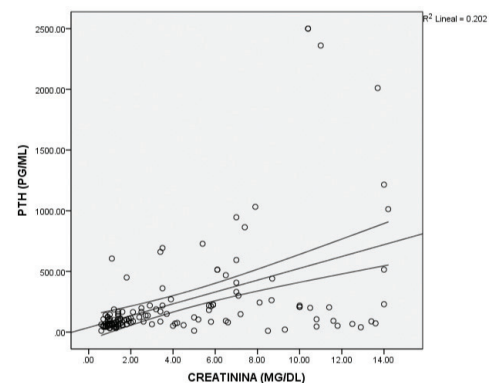
TABLA 3. Correlación entre las variables del estudio.

		EDAD (AÑOS)	PTH (PG/ML)	MDRD (ML/MIN)	CALCIO (MG/DL)	FOSFORO (MG/DL)	UREA (MG/DL)
PTH (PG/ML)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	-0.066 0.454 131					
MDRD (ML/MIN)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	-0.013 0.879 131	-0.340** <0.0001 131				
CALCIO (MG/DL)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	0.109 0.378 68	-0.204 0.095 68	0.069 0.575 68			
FOSFORO (MG/dl)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	0.302 0.058 40	0.243 0.130 40	-0.416** 0.008 40	-0.326 0.064 33		
UREA (MG/DL)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	0.011 0.903 131	0.348** <0.0001 131	-0.676** 0.0001 131	-0.340** 0.004 68	0.326* 0.040 40	
CREATININA (MG/DL)	Correlación de Pearson Sig. (bilateral) N	-0.105 0.233 131	0.450** <0.0001 131	-0.749** 0.0001 131	-0.145 0.239 68	0.497** 0.0001 40	0.698** <0.0001 131

TABLA 4. Regresión lineal de la variable dependiente PTH con MDRD y Calcio

MODELO 1	COEFICIENTES NO ESTANDARIZADOS		COEFICIENTES TIPIFICADOS		T	SIG.	CORRELACIONES			ESTADÍSTICOS DE COLINEALIDAD	
	B	ERROR TIP.	BETA				ORDEN CERO	PARCIAL	SEMI-PARCIAL	TOLERANCIA	FIV
(Constante)	1065.695	400.846			2.659	.010					
MDRD (ML/MIN)	-5.059	1.738	-.333	-.291	.005		-.346	-.340	-.332	.995	1.005
CALCIO (MG/DL)	-73.531	46.531	-.181	-.158	.119		-.204	-.192	-.180	.995	1.005

a. Variable dependiente: PTH (PG/ML)

FIGURA 1. Dispersograma entre las variables PTH y la variable creatinina

DISCUSIÓN

El presente estudio contó con los pacientes con IRC que tenían registrados niveles séricos de PTH, lo que explica la mayor frecuencia de pacientes en el estadio 5, y el bajo número en el estadio 1. La mayoría de casos de la muestra recolectada correspondieron al estadio 5 (52 pacientes) y la mayoría hombres 71 de 131 casos (54%). En relación a la edad predominante de la insuficiencia renal es de los 61 a 81 años debido a que la población corresponde a los usuarios del Hospital José Carrasco Arteaga. Los valores normales de la paratohormona entre 23 a 55 pg/mL fueron descritos solamente en el grupo de IRC estadio 1. Conforme avanza el grado de insuficiencia renal el nivel se eleva a 74.5 pg/mL en la IRC estadio 2, a 117.4 pg/mL en el estadio 3, a 181.6 en el estadio 4 y a 440 en el estadio 5. Debido a que la paratohormona tiene un sistema de retroalimentación no frenado en la insuficiencia renal crónica se acepta en el estadio 5 que los valores estén entre 100 a 300 pg/mL como rango terapéutico, por lo que los pacientes están con niveles superiores a este rango. El HPTS es una complicación frecuente en el paciente nefrópata crónico, observándose una elevación sérica de la PTH a partir de un filtrado glomerular inferior a 70 ml/min/m² [6], que corresponde a un estadio 2; aunque la Sociedad Española de Nefrología menciona en una de sus publicaciones que esto se produce con un filtrado menor a 60 ml/min/m² [8], correspondiente al estadio 3. Los resultados del presente estudio mostraron una elevación de la PTH a partir de un filtrado glomerular igual o inferior a 75 ml/min/m², el mismo que se corresponde a un estadio 2; la diferencia con el estudio europeo quizá se deba a características de tipo étnico de las poblaciones estudiadas. A pesar de los valores atípicos de PTH encontrados en el presente estudio, el comportamiento de la hormona sérica muestra una relación inversamente proporcional en relación al filtrado glomerular (CC -0.34 p<0.0001), concordando con otros estudios realizados [9-15]. Se ha documentado que el fósforo muestra una elevación importante con un filtrado glomerular inferior a 30 ml/min/m² [16-17], en el presente estudio se observó hiperfosfatemia a partir de un filtrado

menor a 46 ml/min/m², lo cual muestra una alteración más precoz en la población estudiada. En el estudio se observa el mantenimiento de valores de calcio dentro de los parámetros normales de esta variable lo cual tiene concordancia con la bibliografía, y se explica por el proceso fisiopatológico ya detallado, aunque ningún paciente estuvo tomando carbonato de calcio.

Las limitaciones del presente estudio son que en esta base de datos no se determinó que pacientes estuvieron en tratamiento con calcio, vitamina D o paricalcitol. Adicionalmente una debilidad metodológica es que el presente es un estudio observacional. Los hallazgos contribuyen a una teoría aceptada por la comunidad científica sobre la elevación de los niveles de PTH desencadenado por la disminución de la filtración glomerular cuya asociación quedó descrita como estadísticamente significativa. El mecanismo por el cual la paratohormona sube sus niveles es que es influenciada directamente por el fósforo el cual sobre los niveles normales es un factor que estimula la producción de PTH. La insuficiencia renal se caracteriza por la pobre eliminación de fósforo la cual se acrecienta conforme disminuye la función renal [8,9]. Por lo tanto se recomienda un tamizaje con pruebas para HPTS a partir del grado 2 además se debe hacer hincapié en la prevención del avance de la enfermedad cuando los pacientes se encuentren en el estadio 1. Se necesitan estudios que evalúen el comportamiento de la PTH desde el grado inicial de la insuficiencia renal crónica. El siguiente paso en esta línea de investigación será determinar los cambios observados con el tratamiento de los estimulantes de los receptores de la vitamina D en una nueva muestra.

CONCLUSIÓN

Se concluye que, en la población estudiada, a partir de un filtrado glomerular igual o inferior a 75ml/min/m² la PTH sérica sobrepasa el valor normal. Se observa una hiperfosfatemia a partir de un filtrado

menor a 46ml/min/m². Los valores de calcio se mantienen dentro de la normalidad.

ABREVIATURAS

PTH: paratohormona. HPTS: Hiperparatiroidismo secundario. KDIGO de las siglas en inglés "Kidney Disease Improving Global Outcomes". IRC: insuficiencia renal crónica.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

VS, EL, FMB, diseñaron el estudio. VS, EL realizaron la revisión bibliográfica, recolectaron los datos y escribieron el manuscrito. FM: realizó el análisis estadístico. FMB: Realizó el análisis crítico del artículo. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

AGRADECIMIENTOS

Se reconoce a las personas que participaron indirectamente en el estudio tales como los pacientes, y personal técnico del Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca-Ecuador.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los autores no reportan ningún conflicto de intereses.

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Sacoto V, Lucero E, Mora-Bravo F, Martínez F. Niveles séricos de paratohormona y función renal en pacientes del hospital "José Carrasco Arteaga". RevMed HJCA 2014; 6(1): 31-34. doi:10.14410/2014.6.1.005.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tenorio C, Galeano N, Rodríguez L. Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. NefroPlus 2003;3(2):16-32.
2. Cabrera S. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. Nefrología 2004; 24 (56):51-56.
3. Lorenzo O, Ruiz M, Esbrit P. Angiotensin II Increases Parathyroid Hormone-Related Protein (PTHrP) and the Type 1 PTH/PTHrP Receptor in the Kidney. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 1595-1607.
4. Schmitt C, Huber, Mehls O. Altered Instantaneous and Calcium-Modulated Oscillatory PTH Secretion Patterns in Patients with Secondary Hyperparathyroidism. J Am Soc Nephrol 1998; 19: 1832-1844.
5. Rozas O. Desórdenes del metabolismo Óseo-mineral, NefroPlus 2011; 20: Enero - Marzo.
6. Bas E, Aguilera T, Estepa J. The influence of the progression of secondary hyperparathyroidism on the set point of the parathyroid hormone-calcium curve. Journal of Endocrinology 2005; 184: 241-247.
7. Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral Phosphate Binders in Patients with Kidney Failure, N Engl J Med 2010; 362:14 april 8.
8. Stewart A. Translational Implications of the Parathyroid Calcium Receptor, N Engl J Med 2004; 351(4): July 22.
9. Block, Geoffrey, Martin, Kevin, Stewart A. Turner. Cinacalcet for Secondary Hyperparathyroidism in Patients Receiving Hemodialysis. N Engl J Med 2004; 350:15 april 8.
10. Gómez A, Muñana E, Jiménez R. Concepción: Insuficiencia Renal Crónica. En: Tratado de Geriatria para Residentes, 637-647, 2004.
11. Rodriguez M, Nemeth Martin. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Am J Physiol Renal Physiol 2005; 288: F253-F264.
12. Carling T, Rastad J, Szabo E. Reduced Parathyroid Vitamin D Receptor Messenger Ribonucleic Acid Levels in Primary and Secondary Hyperparathyroidism. Journal of Endocrinology & Metabolism 2000; 85(5): 2000-2003.
13. Nikodimopoulou M, Liakos S. Secondary hyperparathyroidism and target organs in chronic kidney disease. Quarterly Medical Journal 2011; 15: 33-38.
14. Chi-yuan Hsu, M.Sc. FGF-23 and Outcomes Research – When Physiology Meets Epidemiology. N Engl J med 2008; 359(6):16, August 7.
15. Hanna A, Henrich W. Stage IV Chronic Kidney Disease, N Engl J Med 2010; 362:56-65.
16. Gutiérrez O, Mannstadt M, Isakova T. Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis, N Engl J Med 2008; 359:584-92.
17. Torregros J, Bove J, Cannata A. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica, Nefrología 2011;31(Suppl.1):3-32.