

Original

# Alteraciones del metabolismo óseo mineral en pacientes hemodializados en el Hospital Nacional de Itauguá

Nelly Delgado Lombardi<sup>1</sup>, Marta Cazo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Nacional de Itauguá, Dpto. de Nefrología, Itauguá, Paraguay.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Fecha de envío:

6/08/2023

Fecha de aprobación:

09/10/2023

Palabras claves:

Enfermedad renal crónica.

Metabolismo óseo mineral.

Calcificación vascular

Autor para

correspondencia.

Correo electrónico:

nadlombardi91@hotmail.com

Keywords:

Nephrotic syndrome, Podocyto-

pathy, Nephropathy related to

type IV collagen

## RESUMEN

**Introducción:** Los trastornos del metabolismo mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica incluyen: alteraciones bioquímicas, alteraciones del recambio, mineralización, volumen, crecimiento lineal y resistencia ósea; y calcificaciones vasculares y de tejidos blandos. Está presente en casi la totalidad de pacientes en diálisis y han sido asociados con mayor mortalidad. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de las alteraciones del metabolismo óseo mineral en pacientes con ERC en hemodiálisis del Departamento de Nefrología del Hospital Nacional en el año 2021-2022. **Metodología:** Estudio observacional, descriptivo de corte transversal y retrospectivo. **Muestra:** 93 pacientes en hemodiálisis trisemanal. **Resultados.** Prevalencia del sexo masculino (56%), edad promedio de 46 años, tiempo en diálisis promedio de 7 años, causa más prevalente de ERC: diabetes mellitus tipo 2 (32%), el 70% de los pacientes no presentaban calcificaciones vasculares, casi la totalidad de los pacientes estudiados (85/93) cumplió con algún criterio para TMOERC, los hallazgos laboratoriales principales fueron: hiperfosfatemia 53% e hiperparatiroidismo. **Conclusión.** Una amplia cantidad de pacientes presentan alteraciones del metabolismo óseo mineral con valores fuera del rango sugerido por las guías KDO-QI, más evidentes para el fósforo y la PTH, esto refleja la dificultad existente para lograr los valores sugeridos por las guías.

## Alterations of mineral bone metabolism in hemodialysis patients at the Itauguá National Hospital

### ABSTRACT

**Introduction:** Mineral and bone metabolism disorders associated to chronic kidney disease include: biochemical alterations, alterations in bone turnover, mineralization, volume, linear growth and resistance; and vascular and soft tissue calcifications. It is present in almost all dialysis patients, and have been associated with higher mortality **Objective:** To determine the prevalence of bone mineral metabolism disorders in patients with chronic kidney disease on hemodialysis Department of Nephrology of the National Hospital in the year 2021-2022. **Methodology:** Observational, descriptive, cross-section, al and retrospective study. **Sample:** 93 patients on three-weekly hemodialysis. **Results.** male prevalence (56%), with an average age of 46 years, average time on dialysis of 7 years, prevalent cause of CKD: type 2 diabetes mellitus (32%), 70% of patients did not present vascular calcifications, almost all of the patients studied (85/93) met some criteria for BMD-CKD, among which the main findings were: hyperphosphatemia 53% and hyperparathyroidism. **Conclusion.** A large number of patients present alterations in bone mineral metabolism with values outside the range suggested by the KDOQI guidelines, more evident for phosphorus and PTH, this reflects the existing difficulty to achieve the values suggested by the guidelines.



## Introducción

La enfermedad renal crónica es una patología altamente prevalente en el mundo<sup>1,2</sup> estimándose cifras de hasta 7,2% (en mayores de 30 años)<sup>3</sup>. La diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial sistémica son las causas más comunes de enfermedad renal crónica, que junto con el envejecimiento y obesidad confieren alto riesgo cardiovascular en la población<sup>4,5</sup>. En pacientes con nefropatía diabética se evidencian más frecuentemente las alteraciones del metabolismo mineral óseo<sup>6</sup>. La enfermedad renal crónica (ERC) es definida de acuerdo a la KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) como anomalías en la estructura renal o función, que se presentan por más de tres meses con implicaciones en la salud. La ERC se clasifica por la causa, tasa de filtración glomerular (G1-G5) y categoría de albuminuria (A1-A3)<sup>7</sup>.

Conforme se pierde la funcionalidad renal, se observan trastornos del metabolismo mineral y óseo asociados a la enfermedad renal crónica (TMO-ERC) y estos incluyen: a) alteraciones bioquímicas (calcio, fósforo, hormona paratiroidea [PTH] y vitamina D); b) alteraciones del recambio, mineralización, volumen, crecimiento lineal y resistencia óseas; y c) presencia de calcificaciones vasculares y de tejidos blandos. Están presente en casi la totalidad de pacientes en diálisis. Los TMO-ERC han sido asociados con mayor mortalidad, principalmente por su vinculación con la calcificación vascular. Este proceso conlleva a un incremento de eventos cardiovasculares que constituyen la principal causa de morbimortalidad en pacientes con ERC, sobre todo aquellos que se encuentran en diálisis<sup>8</sup>.

Para el diagnóstico de trastorno mineral óseo se utilizan criterios bioquímicos de laboratorio, biopsia ósea para determinar las anomalías estructurales y la búsqueda de calcificaciones vasculares mediante métodos semicuantitativos (radiografía simple, ecografía) y cuantitativos (tomografía computarizada y tomografía multicorte)<sup>9</sup>.

## Metodología

**Diseño:** Descriptivo, observacional de corte trasversal y retrospectivo. Descripción del lugar de investigación: Hospital Nacional de Itauguá, Para-guay.

**Periodo de estudio:** Enero del 2021 a mayo del 2022.

**Población de estudio:** pacientes con enfermedad renal crónica en terapia sustitutiva de la función renal en hemodiálisis trisemanal (12 hs semanales) del Hospital Nacional de Itauguá, mayores de 18 años.

**Muestra:** La selección de los sujetos de estudio se realizó mediante muestreo no probabilístico, por conveniencia.

**Objetivo 1.** Determinar los datos sociodemográficos de la población de estudio.

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR
Edad	Edad biológica	Años
Sexo	Género	Femenino/ masculino
Procedencia	Zona donde habita	Rural/ urbana
Etiología de la enfermedad renal crónica	Entidad causante de la enfermedad rena crónica registrada en la historia clínica	Diabetes mellitus/ Hipertensión arterial/ Uropatía obstructiva/ Poliquistosis renal/ Glomerulonefritis Desconocida/Otros
Tiempo de hemodiálisis	Periodo de tratamiento hemodialítico	Años

**Objetivo 2.** Determinar las alteraciones bioquímicas del metabolismo óseo mineral en la población de estudio.

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR
Calcio sérico	mg/dl	Normal: 8,4- 9,5 Disminuido: menor a 8,4 Aumentado: mayor a 9,5
Fosforo sérico	mg/dl	Normal: 3,4- 5,2 Disminuido: menor a 3,4 Aumentado: mayor 5,2
Hormona paratiroidea intacta	pg/dl	Normal: 150- 600 Disminuido: menor a 150 Aumentado: mayor a 600
Fosfatasa alcalina sérica	u/l	Normal: 100- 250 Disminuido: menor a 100 Aumentado: mayor a 250

**Objetivo 3.** Identificar el hiperparatiroidismo secundario y enfermedad ósea adinámica en la población de estudio.

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR
Hormona paratiroidea intacta en sangre	pg/dl	Disminuido: menor a 150 Aumentado: mayor a 600

**Objetivo 4.** Identificar las calcificaciones vasculares en la población estudiada.

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR
Calcificaciones vasculares	Calcificaciones valvulares en ecocardiograma.	Presencia/ Ausencia
Calcificaciones vasculares	Radiografía de manos y pelvis	Score de Adragao: menor a 3/ mayor o igual a 3

**Objetivo 5.** Determinar asociación de hormona paratiroidea con calcificaciones vasculares.

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR
Calcificaciones vasculares	Calcificaciones valvulares en ecocardiograma y/o	Presencia/ ausencia
Calcificaciones vasculares	radiografía de manos y pelvis	Score de Adragao: menor a 3/ mayor o igual a 3
hormona paratiroidea intacta en sangre	Pg/dl	Normal/ aumentada/ disminuida

**Objetivo 6.** Determinar asociación de antigüedad en hemodiálisis con calcificaciones vasculares.

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR
Calcificaciones vasculares	Calcificaciones valvulares en ecocardiograma y/o	Presencia/ ausencia
Calcificaciones vasculares	radiografía de manos y pelvis.	Score de Adragao: menor a 3/ mayor o igual a 3
Tiempo de hemodiálisis	Años	Numero

**Objetivo 7.** Determinar la asociación de calcificaciones vasculares y presencia de diabetes.

VARIABLES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR
Calcificaciones vasculares	Calcificaciones valvulares en ecocardiograma y/o	Presencia/ ausencia
Calcificaciones vasculares	radiografía de manos y pelvis.	Score de Adragao: menor a 3/ mayor o igual a 3
comorbilidad	Diabetes mellitus tipo 2	Si/no

**Criterios de inclusión:** pacientes con enfermedad renal crónica en terapia sustitutiva de la función renal en hemodiálisis trisemanal del Hospital Nacional de Itauguá, mayores de 18 años.

**Criterios de exclusión:** pacientes con historias clínicas incompletas, pacientes que no completaron estudios para evaluación de las calcificaciones vasculares.

**Variables:** operacionalización de las variables

### Análisis de los datos

Los datos fueron procesados en Excel 2010 (estadística descriptiva) y presentados en gráficos en for-

ma descriptiva utilizando frecuencias, porcentajes, promedios.

### Cálculo de tamaño de muestra

Se incluyeron todos los pacientes del periodo de estudio, por conveniencia

### Control de calidad

Las fichas técnicas fueron completadas única y exclusivamente por el autor en cuestión.

### Cuestiones Éticas

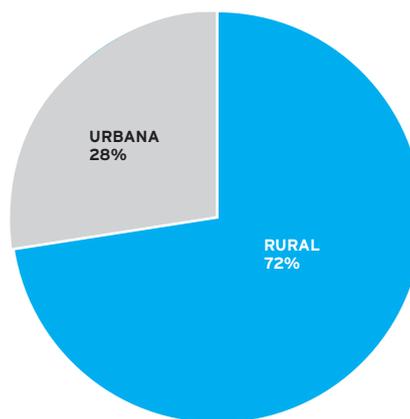
En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos por parte del investigador. El protocolo de estudio fue previamente aprobado por el equipo de tutores temáticos de Educación Médica y Dirección de Posgrado del Hospital Nacional de Itauguá. La información obtenida de los expedientes no se utilizó con otros fines más que académicos y con el objetivo de enriquecer el conocimiento científico de la comunidad médica.

## Resultados

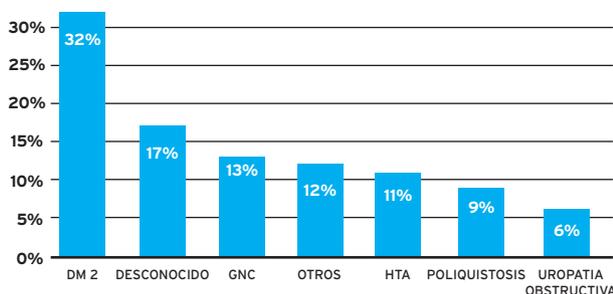
Durante el periodo de estudio de la presente investigación se incluyeron 93 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

La edad promedio en años fue de  $46 \pm 18$ , con un rango mínimo de 18 años y máximo de 81 años, del total de pacientes 52 (56%) eran hombres y 41 (44%) mujeres, de los cuales 67 pacientes (72%) eran procedentes de áreas rurales y el 26 (28%) del área urbana. (ver gráfico 1).

La etiología de la enfermedad renal crónica predominante fue la diabetes mellitus tipo 2 con

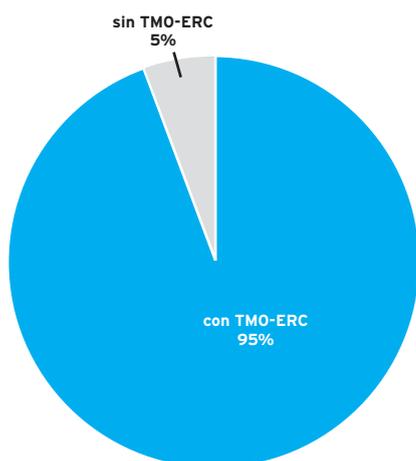


**Gráfico 1.** Procedencia de pacientes con ERC en hemodiálisis del Dto. de Nefrología del Hospital Nacional en el año 2021-2022 (n: 93).



**Gráfico 2.** Etiología de la ERC de pacientes en hemodiálisis del Dto. de Nefrología del Hospital Nacional en el año 2021-2022 (n: 93).

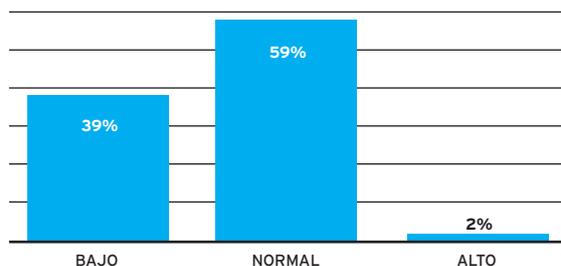
un total de 30 pacientes (32%), seguida por causa desconocida en 14 pacientes (17%), enfermedad glomerular 13 (13%), hipertensión arterial 10 (11%), poliquistosis renal 8 (9%), uropatía obstructiva 6 (6%) y otras causas 12 pacientes (12%), (ver gráfico 2). El tiempo en hemodiálisis promedio fue de 7 años  $\pm 5$ , con un rango mínimo de 1 año y máximo de 26 años. De los 93 pacientes en estudio se tomaron como positivos para trastorno mineral óseo aquellos que cumplirían con al menos uno de los siguientes criterios: tres o más calcificaciones vasculares mediante el método de Adragao, calcificaciones valvulares evidenciadas por ecocardiograma transtorácico, alteración en los niveles de hormona paratiroidea, alteración del Calcio sérico y alteración del Fósforo, teniendo como parámetro los niveles objetivos citados por las guías KDOQI, de tal forma que de los pacientes en estudio en 88 casos (95%) se evidenció algún tipo de alteración del metabolismo óseo-mineral (ver gráfico 3).



**Gráfico 3.** Presencia de alteraciones del metabolismo óseo mineral en pacientes en hemodiálisis del Dto. de Nefrología del Hospital Nacional en el año 2021-2023 (n:93).

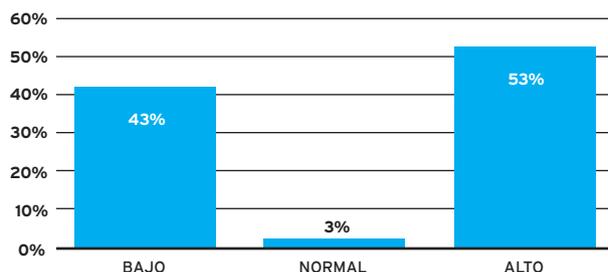
También se obtuvieron los niveles séricos del calcio, fósforo, PTH y FA del total de la población estudiada (n:93) y se agrupó los niveles en: altos, normales y bajos según las guías KDOQI, de esta for-

ma para las mediciones de calcio sérico, 36 (39%) presento hipocalcemia, 55 (59%), calcemia normal y 2 (2%) tenían hipercalcemia (ver gráfico 4).



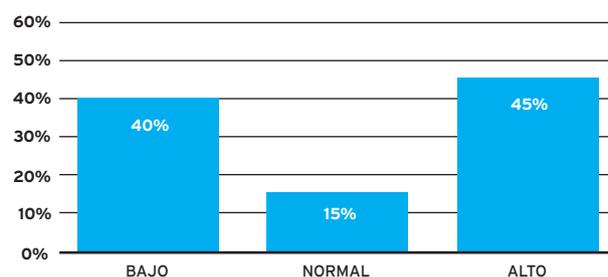
**Gráfico 4.** Niveles de calcio sérico en pacientes en hemodiálisis del Dto. de Nefrología del Hospital Nacional en el año 2021-2023 (n:93).

En cuanto a los niveles de fósforo sérico un total de 62 pacientes (67%) tenía hiperfosfatemia, 27 (29%) fosfatemia normal y 4 pacientes (4%) hipofosfatemia (ver gráfico 5).



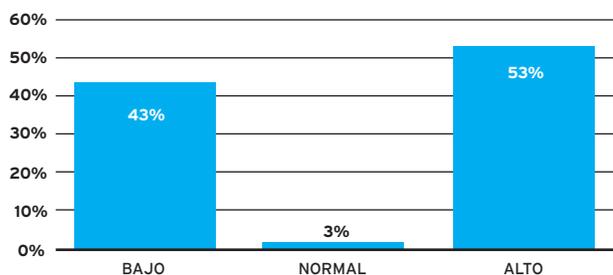
**Gráfico 5.** Niveles de fósforo en pacientes en hemodiálisis del Dto. de Nefrología del Hospital Nacional en el año 2021-2023 (n:93).

Teniendo en cuenta los niveles de PTH, se evidenciaron 14 pacientes (15%) con valores normales, 37 pacientes (40%) con valores bajos y 42 pacientes (45%) con valores altos (ver gráfico 6).



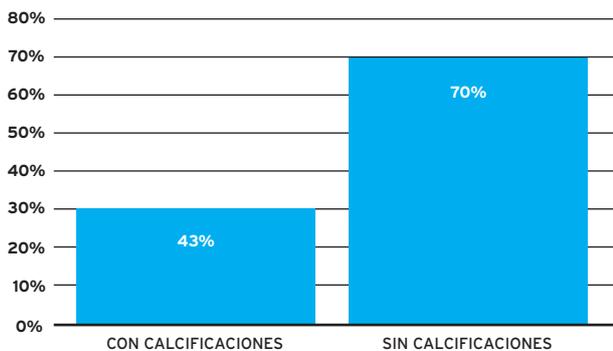
**Gráfico 6.** Niveles de PTH en pacientes en hemodiálisis del Dto. de Nefrología del Hospital Nacional en el año 2021-2023 (n:93).

Los valores séricos de fosfatasa alcalina encontrados fueron altos en 50 pacientes (53%), bajo en 40 (43%) y normal en 3 pacientes (3%), (ver gráfico 7).



**Gráfico 7.** Niveles de Fosfatasa Alcalina en pacientes en hemodiálisis del Dto. de Nefrología del Hospital Nacional en el año 2021-2023 (n:93).

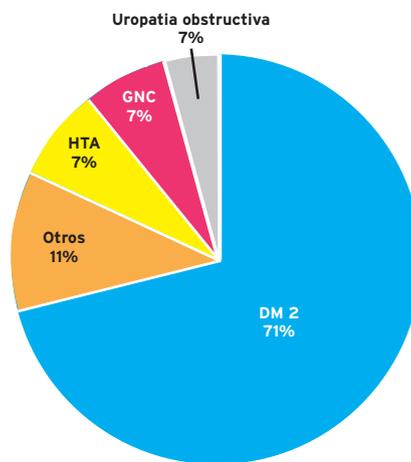
Se separaron a los pacientes que presentaban calcificaciones vasculares de aquellos que no las presentaban con 28 pacientes (30%) para el primer grupo y 65 (70%) para el segundo (ver gráfico 8), de los pacientes que presentaron calcificaciones vasculares la edad promedio fue de  $55 \pm 12$  años, con una edad mínima de 24 años y máxima de 81 años y de los que no presentaron calcificaciones vasculares fue de  $42 \pm 17$ , años de edad con una edad mínima de 18 años y máxima de 75 años. El tiempo promedio en hemodiálisis fue de 7 años, tanto para los pacientes que presentaron calcificaciones vasculares y para los que no tenían calcificaciones vasculares.



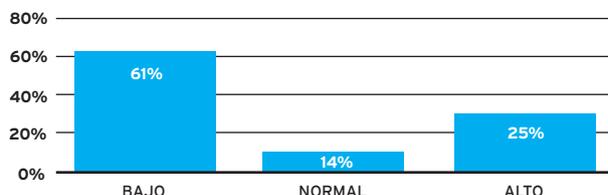
**Gráfico 8.** Frecuencia de calcificaciones vasculares en pacientes en hemodiálisis del Dto. de Nefrología del Hospital Nacional en el año 2021-2023 (n:93).

De los pacientes que presentaron calcificaciones vasculares en 20 (71%) la etiología de la enfermedad renal crónica fue diabetes mellitus tipo 2, 2 pacientes (7%) tenía HTA como causa, de otros 2 (7%) la causa era enfermedad glomerular, 1 paciente (4%) tenía uropatía obstructiva y se incluyeron 3 pacientes (11%) en otras causas de ERC (ver gráfico 9).

Se determinó además la asociación de, presencia de calcificaciones vasculares y el nivel de PTH, encontrándose 17 pacientes (61%) con valores de PTH bajo, 7 pacientes (25%) con valores normales y 4 pacientes (14%) con valores altos de PTH. (ver gráfico 10).

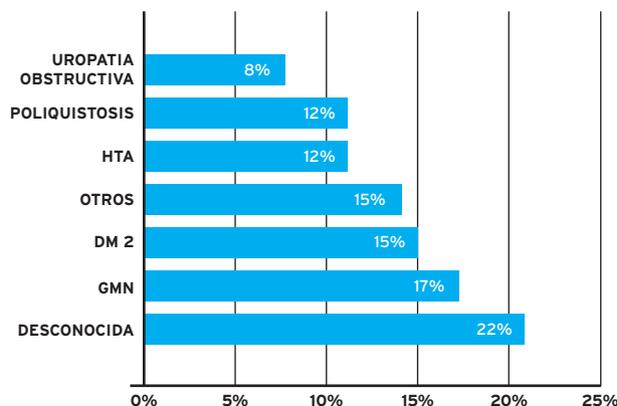


**Gráfico 9.** Etiología de la ERC en pacientes con calcificaciones vasculares del Dto. de Nefrología del Hospital Nacional en el año 2021-2023 (n:28).



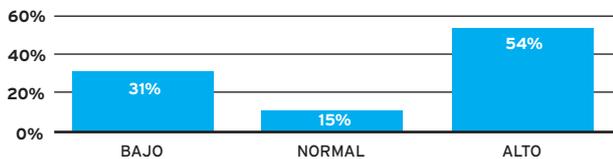
**Gráfico 10.** Nivel de Hormona Paratiroidea en pacientes con calcificaciones vasculares del Dto. de Nefrología del Hospital Nacional en el año 2021-2023 (n:28).

De los pacientes que no presentaron calcificaciones vasculares un total de 14 (22%) tenía como causa de ERC etiología desconocida, mientras que 10 pacientes (15%) tenía diabetes mellitus tipo 2, enfermedad glomerular fue la etiología en 11 (17%), HTA en 8 pacientes (12%), enfermedad renal poli-quistica en 8 pacientes (12%) y la uropatía obstructiva en 5 pacientes (8%).



**Gráfico 11.** Etiología de la ERC en pacientes sin calcificaciones vasculares del Dto. de Nefrología del Hospital Nacional en el año 2021-2023 (n:65).

(Ver gráfico 11). El nivel de PTH en los pacientes que no presentaron calcificaciones vasculares fue en 35



**Gráfico 12.** Nivel de PTH en pacientes sin calcificaciones vasculares del Dto. de Nefrología del Hospital Nacional en el año 2021-2023 (n:65).

pacientes (54%) alto, 20 pacientes (31%) presentaron niveles bajos de PTH y los restantes 10 pacientes (15%) se encontraba con PTH en rango normal (ver gráfico 12).

## Discusión

Es bien sabido que la prevalencia de ERC aumenta con la edad, al igual que con muchas otras enfermedades crónicas, según las guías KDIGO es superior al 20 por ciento en personas mayores de 60 años y el 35 por ciento, en los de más de 70 años. Entre los adultos jóvenes de 20 a 39 años, 1 de cada 25 también tiene esta condición, en nuestro estudio la prevalencia fue de adultos jóvenes.

El sexo predominante en la población estudiada fue el masculino al igual que los reportes de la revista, *The Lancet* en el año 2013 según Jha V, Garcia-Garcia G, y cols<sup>10</sup>.

La procedencia de los pacientes de nuestro estudio en la gran mayoría fue rural, esto podría estar relacionado con la baja cantidad de centros de hemodiálisis en lugares menos accesibles por lo que los pacientes de zonas rurales deben trasladarse hasta nuestro centro para acceder a la terapia sustitutiva de la función renal.

La etiología de la enfermedad renal crónica predominante al igual que lo reportado en el estudio internacional de hemodiálisis DOPPS realizado por Lopes AA, Tong L, y cols en el 2012 (11), que incluyó más de 3000 pacientes de Europa y España fue la diabetes mellitus, seguida por causa desconocida, lo que difiere de lo reportado en dicho estudio que menciona a la HTA como segunda causa de ERC, esta disparidad podría deberse al estudio deficiente para búsqueda de la etiología de la ERC ya que los pacientes que acuden en estadios precoces para su diagnóstico son minoría en nuestro medio, el mayor porcentaje de los mismos acuden en etapas terminales ya con otras complicaciones asociadas y sin posibilidad de biopsia renal, las demás causas que pudimos observar en orden decreciente de presen-

tación fueron: enfermedad glomerular, hipertensión arterial, poliquistosis renal y uropatía obstructiva.

El porcentaje de pacientes que no cumplían ninguno de los criterios de normalidad sugeridos por las guías KDOQI para los principales parámetros del MOM en un trabajo publicado en Argentina por Mejía N, Roman-García P y cols en el 2011<sup>12</sup> y en el estudio DOPPS realizado por Lopes AA, Tong L, y cols en el 2012<sup>11</sup> fue del 9,5 % y el 17,8 %, respectivamente, mientras que el porcentaje de los que cumplían los cuatro criterios simultáneamente fue del 5,9 % y 5,5 %, respectivamente, al igual que en los estudios mencionados previamente<sup>11,12</sup> en nuestro estudio encontramos que prácticamente la totalidad (95%) de nuestros pacientes presentan algún criterio para trastorno mineral óseo asociados a enfermedad renal crónica.

Recientemente fueron publicados los resultados del estudio CORES realizado por Naves-Diaz M, Passlick-Deetjen y cols<sup>13</sup> con datos retrospectivos provenientes de la base de datos de los pacientes con ERC en diálisis en centros de Fresenius Medical Care de seis países latinoamericanos, realizado para determinar la mortalidad en relación con los marcadores del MOM, el porcentaje de pacientes con niveles de PTHi por encima de 300 pg/ml fue del 30,9 %, dentro del rango sugerido por KDOQI fue del 26,2%, y por debajo de 150 pg/ml del 42,8 %, estos datos difieren de lo que encontramos en nuestra población debido a que nuestra población presentó en su mayoría valores altos de PTH, seguido de valores bajos y una minoría tenía valores normales.

En cuanto a las principales alteraciones bioquímicas encontradas en nuestros pacientes teniendo en cuenta el rango de referencia sugerido por las guías KDOQI fueron: hiperfosfatemia, normocalcemia, fosfatasa alcalina alta y Hormona Paratiroidea aumentada, datos que coinciden con las principales alteraciones bioquímicas detectadas en población con enfermedad renal crónica en hemodiálisis de acuerdo con un estudio realizado en China en el 2018 por Jin y cols<sup>12</sup> en el cual los hallazgos fueron: hipocalcemia en 35.9%, hiperfosfatemia en 58.6% y elevación de la hormona paratiroidea en 45.4%.

De los pacientes estudiados se obtuvieron dos subgrupos en relación a la presencia o ausencia de calcificaciones vasculares y predominaron los pacientes sin calcificaciones vasculares en nuestro estudio.

Del subgrupo de pacientes que presentaron calcificaciones vasculares la etiología predominante

fue la diabetes mellitus tipo 2, los niveles de PTH se encontraban bajos y no hubo diferencias en cuanto al tiempo de hemodiálisis en comparación a los pacientes que no presentaron calcificaciones vasculares objetivables, la edad promedio de los pacientes fue de 55, dato que coincide con los resultados del estudio: Evaluación de prevalencia, perfil bioquímico y fármacos asociados a enfermedad renal crónica, trastorno mineral y óseo en 11 centros de diálisis publicado por Abrita y cols en el 2018<sup>14</sup>, que asocian mayor edad con calcificaciones vasculares en comparación a pacientes que no presentan calcificaciones vasculares.

## Conclusiones

De la población estudiada en su mayoría fueron adultos jóvenes, de sexo masculino, procedentes del área rural.

Se demuestra en este estudio que una amplia cantidad de pacientes presentan valores bioquímicos del metabolismo óseo mineral fuera del rango sugerido por las guías KDOQI, más evidentes para el fósforo y la PTH, no así para el calcio, de las alteraciones de PTH se identificaron mayor cantidad de pacientes con PTH por encima de los valores normales.

Los datos de este estudio muestran una mayor asociación de calcificaciones vasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, los cuales son más añosos y con niveles de PTH bajos. Pero a su vez denota que no todos los pacientes que presentan alteraciones bioquímicas del metabolismo óseo mineral desarrollan calcificaciones vasculares, además el tiempo de hemodiálisis no tuvo relevancia con la presencia de calcificaciones.

## Financiación

El estudio ha sido financiado por los autores. No se ha recibido fuente de financiación externa.

## Conflicto de interés

No existen conflictos de interés comercial.

## Contribución de los autores

MCM: concibieron la idea. CM y ND: concibieron

la idea. NDL: elaboro el borrador, realizó la búsqueda bibliográfica, recopilación de datos y redactó la versión final. MCM: revisó el borrador y la versión final y realizó el análisis de los resultados.

## Bibliografía

1. Levey AS, Atkins R, Coresh J, Cohen EP, Collins AJ, Eckardt KU, Nahas ME, Jaber BL, Jadoul M, Levin A et al: Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007, 72(3):247-259. [PubMed]
2. DuBose TD, Jr.: American Society of Nephrology Presidential Address 2006: chronic kidney disease as a public health threat--new strategy for a growing problem. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2007, 18(4):1038-1045. [PubMed].
3. Otero A, de FA, Gayoso P, Garcia F: Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010, 30(1):78-86. [PubMed].
4. Sarnak MJ: Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003, 41(5 Suppl):11-17. [PubMed].
5. S. Soriano, Julio. Luño. Valoración clínica diagnóstica del enfermo con insuficiencia renal crónica. En: P. Aljama, J. Egido, S. Lamas editores. *Hernando Nefrología Clínica* 4ta edición. Madrid: Editorial Medica Panamericana, 2014.
6. Abrita, R. R., Pereira, B. dos S., Fernandes, N. da S., Huaira, R. M. N. H., Bastos, M. G. 2018. Evaluation of prevalence, biochemical profile, and drugs associated with chronic kidney disease mineral and bone disorder in 11 dialysis centers. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 40(1), 26-34.
7. KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017 7(1), 1-59.
8. National Kidney Foundation. K/ DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
9. Torregrosa, JV., Bover, J., Cannata Andía, J., Lorenzo, V., de Francisco, AM., Martínez, I., Rodríguez Portillo, M., Arenas, L., González Parra, E., & Caravaca, F. (2011). Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (SEN-MM). *Nefrología*, 31, 3-32.
10. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260-72.

11. Lopes AA, Tong L, Thumma J, Li Y, Fuller DS, Morgenstern H, Bommer J, Kerr PG, Tentori F, Akiba T et al: Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am J Kidney Dis* 2012, 60(1):90-101.
12. Jin, J.-J., Zhang, S.-L., Xu, J.-S., Cui, L.-W., Zhang, H.-R., & Bai, Y.-L. (2018). Prevalence of Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder in Hemodialysis Patients in Hebei, China. *Chinese Medical Journal*, 131(22), 2749-2751. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.245264>
13. Naves-Díaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Fernández-Martín J, Rodríguez-Puyol D, et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1938-47.
14. A Brita, R. R., Pereira, B. dos S., Fernandes, N. da S., A Brita, R., Huaira, R. M. N. H., Bastos, M. G., & Fernandes, N. M. da S. (2018). Evaluation of prevalence, biochemical profile, and drugs associated with chronic kidney disease-mineral and bone disorder in 11 dialysis centers. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 40(1), 26-34. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-3527>