

Metabolismo Óseo-Mineral en 4.620 Pacientes Prevalentes en Hemodiálisis Crónica en Argentina

Bone-Mineral Metabolism in 4,620 Prevalent Patients in Chronic Hemodialysis in Argentina

Elisa Elena del Valle^{1,2}, Francisco Rodolfo Spivacow², Adriana Peñalba¹, Mariano Forrester¹, Graciela Filannino¹, Guillermo Rosa Diez¹, Cecilia Mengarelli¹

RESUMEN

Introducción: Las anomalías del metabolismo óseo-mineral comienzan desde las primeras etapas de la enfermedad renal crónica, produciendo el desarrollo de enfermedad ósea y el aumento de la morbimortalidad de los pacientes. **Objetivos:** Conocer en una muestra representativa de nuestra población en hemodiálisis, la prevalencia de pacientes en rango objetivo de valores de parathormona, hiperparatiroidismo secundario y enfermedad ósea adinámica, de acuerdo con las guías KDIGO, evaluando, además, el uso de diferentes medicamentos en el control de estas alteraciones. **Material y métodos:** Participaron 39 centros de hemodiálisis de nuestro país, quienes enviaron las últimas determinaciones de calcio, fósforo y parathormona, y la medicación recibida en el manejo del metabolismo mineral. **Resultados:** Se incluyeron 4620 pacientes prevalentes en hemodiálisis, > 18 años, edad media 57 años, hombres 57,4%. Las medias fueron: calcemia 8,6 y fosfatemia 4,9 mg/dl. De esta población, el 56,7% y el 50,3% estaban en rango de calcemia y fosfatemia, respectivamente. La parathormona promedio fue 601 y la mediana 437 pg/ml. El 50,5% tenía parathormona en rango, el 15% por debajo de 150 y el 34,5% por encima de 600 pg/ml. En relación a la medicación, el 47% de la población recibió quelantes cálcicos, con extremos en su uso, que van desde el 4,5% al 8% en algunos centros, y del 83% al 94% en otros. El 28,8%

recibió Sevelamer, calcitriol el 38%, paricalcitol el 11% y cinacalcet el 20%, siendo su uso variable según los centros del 3% al 52%. **Conclusiones:** La presencia de hiperparatiroidismo secundario es más frecuente que la deseada, probablemente vinculado a la dificultad en el uso adecuado de medicamentos.

Palabras Clave: hemodiálisis; diálisis renal; metabolismo óseo-mineral; alteraciones; tratamiento farmacológico

ABSTRACT

Introduction: Abnormalities of bone mineral metabolism begin from the early stages of CKD, causing the development of bone disease and increased morbidity and mortality of patients. **Objectives:** To know, in a representative sample of our hemodialysis patients, the prevalence of patients in the target range of PTH values, secondary hyperparathyroidism and adynamic bone disease according to the KDIGO guidelines, also evaluating the use of different drugs in the control of these alterations. **Methods:** 39 hemodialysis centers from our country participated, who sent the latest determinations of calcium, phosphorus and PTH and the medication received in the management of mineral metabolism. **Results:** 4620 prevalent hemodialysis patients > 18 years were included, mean age 57 years, men 57.4%. The means were calcemia 8.6 and phosphatemia 4.9 mg/dl. 56.7% and

1) Grupo de Metabolismo Óseo Mineral, Sociedad Argentina de Nefrología, Buenos Aires, Argentina
2) Consejo de Litiasis Renal y Metabolismo Óseo Mineral, Sociedad Argentina de Nefrología, Buenos Aires, Argentina

Correspondencia:
Dra. María Elena Biaíñ
ORCID: 0000-0002-6557-9012
elisadelvalle@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 4-05-2020
Corregido: 27-06-2020
Aceptación: 5-07-2020

50.3% were in the calcemia and phosphatemia range, respectively. The average PTH was 601 and the median 437 pg/ml. 50.5% had PTH in range, 15% below 150 pg/ml and 34.5% above 600 pg/ml. In relation to medication, 47% of the patients received calcium chelators with extreme use ranging from 4.5-8% in some centers to 83-94%. 28.8% received Sevelamer, calcitriol 38%, paricalcitol 11% and cinacalcet 20%, its use being variable according to the centers from 3% to 52%. **Conclusion:** the presence of secondary hyperparathyroidism was more frequent than desired, probably linked to the difficulty in the adequate use of medications.

Keywords: hemodialysis; renal dialysis; bone-mineral metabolism; alterations; pharmacotherapy

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones del metabolismo óseo mineral (MOM) comienzan desde las primeras etapas de la enfermedad renal crónica (ERC), lo que favorece no sólo el desarrollo de la enfermedad ósea, sino también el aumento de la morbimortalidad de los pacientes. Por lo tanto, es fundamental prevenir o retrasar la progresión de estas complicaciones. En la evolución de la ERC se alteran tanto los reguladores clásicos del metabolismo óseo y mineral: calcio (Ca), fósforo (P), parathormona (PTH) y 1,25 (OH)₂ 25 OHD, como el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y el marcador klotho⁽¹⁾. Esto propicia anomalías en el remodelado óseo, en la mineralización, en el volumen y crecimiento lineal del hueso y, finalmente, en la resistencia ósea. Por otro lado, predisponen la aparición de calcificaciones vasculares y de tejidos blandos, enfermedad cardiovascular y fracturas óseas⁽²⁾.

El hiperparatiroidismo secundario (HPTS), la variante más común en nuestro país, se caracteriza, esencialmente, por un aumento del remodelado óseo, del número y de la actividad de osteoclastos y osteoblastos, y de la resorción ósea. Todo lo anterior puede llevar a la típica osteítis fibrosa quística. Mientras que la enfermedad ósea adinámica (EOA) se caracteriza por una disminución en la producción de matriz osteoide, de la actividad osteoblástica y osteoclastica, con severa disminución de la formación ósea⁽³⁾.

Si bien actualmente contamos con un importante arsenal terapéutico para corregir las

anomalías del MOM, varias líneas de evidencia sugieren que una gran proporción de pacientes en tratamiento sustitutivo renal experimentan un control bioquímico subóptimo de los niveles séricos de PTH, P y Ca, probablemente por tratamientos inadecuados a los sugeridos por una buena práctica clínica^(2, 4-5).

Por tal motivo, nos propusimos como objetivo evaluar en una muestra significativa de pacientes de diferentes centros de hemodiálisis (HD) de nuestro país, los valores de PTH que nos permitan establecer la prevalencia de pacientes que se encuentran en rango objetivo de cumplimiento, como así también aquellos con HPTS o EOA según las guías KDIGO⁽²⁾. A su vez, nos propusimos conocer el porcentaje de pacientes que reciben medicación adecuada para corregir estas alteraciones

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohorte transversal, multicéntrico y observacional, que evalúa el diagnóstico y manejo de las alteraciones óseas y minerales en una muestra de pacientes en HD de la República Argentina. A fines de 2018 se invitaron a 40 centros de diálisis a participar en este proyecto, solicitándoles los últimos datos bioquímicos del MOM: Ca, P y PTH realizadas en cada centro. No incluimos el análisis de la 25 OHD debido a que solo cuatro centros la dosan a todos sus pacientes, mientras que en la mayoría de las unidades de HD no la miden o lo hacen en una baja proporción. La fosfatasa alcalina tampoco fue incluida en el análisis debido a la dispersión de la misma, ocasionada por las diferentes técnicas de medición en cada centro. Se solicitó, a su vez, la medicación que recibían los pacientes relacionada al manejo de las alteraciones del MOM.

Participaron 39 de los 40 centros invitados, 6 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 13 de la provincia de Buenos Aires y 20 del resto del país. Participaron en el estudio un total de 4620 pacientes prevalentes en HD > 18 años, que representan el 16,5% de la población en HD a fines de 2018, según el *Registro Argentino de Diálisis Crónica de la República Argentina* (RADC). No diferenciamos entre HD y hemodiafiltración (HDF). Se consideraron niveles adecuados de Ca: 8,4-9,5 mg/dl, P: 3,4-5,2 mg/dl y PTH entre dos y nueve veces del valor máximo normal del método, de acuerdo a KDIGO y al *Segundo Consenso de Metabolismo Óseo-Mineral* de la

Sociedad Argentina de Nefrología (SAN) del año 2017, para ERC estadio 5 en diálisis. Debido a la diferencia en los ensayos de PTH utilizados por los diferentes centros de diálisis, consideramos en forma arbitraria valores en rango entre 150-600 pg/ml de PTH, HPTS a valores superiores a 600 pg/ml y EOA a valores menores a 150 pg/ml.

Como indicadores de calidad del Ca, P y PTH en diálisis, valoramos lo sugerido por el Grupo de Trabajo de Metabolismo Óseo Mineral de la SAN, del año 2014. Por lo cual, un cumplimiento adecuado se establecería cuando el rango objetivo de PTH es $\geq 70\%$, un cumplimiento parcial entre el 60 al 69% y un no cumplimiento a valores $< 60\%$. Los valores de PTH ≥ 1000 pg/ml no deberían superar el 10% de la población. Con respecto a los valores de P, un cumplimiento adecuado sería $\geq 60\%$, un cumplimiento parcial entre un 50% y un 59% y un no cumplimiento $< 50\%$. No más del 10% de la población en diálisis debería superar los 6 mg/dl de P. Finalmente, en cuanto al Ca, un cumplimiento adecuado sería $> 80\%$, parcial entre el 70% y 79% y no cumplimiento $< 70\%$. Se debe tener en cuenta que estos índices siempre están en constante revisión y pueden ir modificándose en el tiempo, de acuerdo a diferentes criterios.

A todos los centros de HD se les solicitó el tipo de tratamiento utilizado, en cuanto a quelantes del P, vitamina D activa (calcitriol) y análogos, y en cuanto al uso de calcimiméticos como el cinacalcet (único disponible en el momento de corte en nuestro país). La mayoría de los centros participantes no enviaron las dosis de las drogas utilizadas, por lo cual las mismas no pudieron ser relacionadas con los resultados bioquímicos hallados.

Se analizaron los datos mediante el estudio de la estadística básica. Se consideraron media,

mediana, desvío estándar y rangos.-

RESULTADOS

Del total de los 4620 pacientes, el 57,4% (n=2652) fueron hombres, mientras que el 42,6% (n=1968) fueron mujeres (relación H/M 1,35:1). La edad media de la población fue de 57 ± 16 años, (rango: 18-94 años). En relación a la distribución de los pacientes según la ubicación de cada centro, observamos: 864 pacientes (18,7%) en seis centros de CABA; 1638 pacientes (35,4%) en trece centros de la provincia de Buenos Aires; 366 pacientes (7,92%) en tres centros de Tucumán; 222 pacientes (4,8%) en dos centros de Misiones; 189 pacientes (4,09%) en un centro de Córdoba; 183 pacientes (3,96%) en dos centros de Neuquén; 182 pacientes (3,93%) en dos centros de Corrientes; 181 pacientes (3,91%) en dos centros de Santa Fe; 181 pacientes (3,91%) en dos centros de Entre Ríos; 158 pacientes (3,41%) en un centro de Salta; 151 pacientes (3,26%) en un centro de Mendoza; 142 pacientes (3,07%) en un centro de Santiago del Estero; 97 pacientes (2,09%) en un centro del Chaco; 38 pacientes (0,82%) en un centro de Río Negro y 28 pacientes (0,6%) en un centro de San Juan.

En la **Tabla 1** se muestran los valores séricos de Ca, P y PTH. El 56,7% (n=2617) y el 50,3% (n=2321) de los pacientes estaban en “rango” de calcemia y fosfatemia, respectivamente. Del total, el 32,5% (n=1499) presentaron calcemias por debajo del límite inferior deseable, y un 10,8% (n=504) manifestó valores superiores al rango objetivo. En relación al P sérico el 10,5% (n=486) presentaron valores inferiores a 3,4 mg/dl, mientras que el 39,2% (n=1813) indicaron valores superiores al rango objetivo. Un 21,6% de la población evaluada tuvo un P sérico ≥ 6 mg/dl.

Tabla 1. Valores séricos de Calcio (Ca)–Fósforo (P)–PTH (media / mediana/desvío estándar/rangos)

CALCEMIA	FOSFATEMIA	PTH media	PTH mediana
8,6 (\pm) 1,75 mg/dl	4,9 (\pm) 1,5 mg/dl	601 (\pm) 567 pg/ml	437 pg/ml
(6,5 - 13,7 md/dl)	(1,8 - 13,8 mg/dl)	(1,3 - 4489 pg/ml)	Quartilos Q1:233,6; Q2:437; Q3:477,7 pg/ml

En la **Figura 1** se muestran los porcentajes de PTH en rango objetivo y fuera de él. Como se observa, solo un 50,5% (n=2333) de los pacientes

estuvieron en rango, mientras que el 34,5% (n=1597) de la población superaba valores de 600 pg/ml, destacándose el 16,5% con valores de

PTH superiores a 1000 pg/ml y el 15,5% (n=690) con valores por debajo del rango objetivo. Con respecto a los 39 centros analizados solo hubo un “cumplimiento parcial” en el 12,8% (n=5) en

relación al rango objetivo de PTH, **Figura 2**. Por otro lado, solo 6 centros (15,3%) lograron que menos del 10% de sus pacientes no superara valores de PTH ≥ 1000 pg/ml.

Figura 1. Diferentes rangos de PTH en los 4620 pacientes

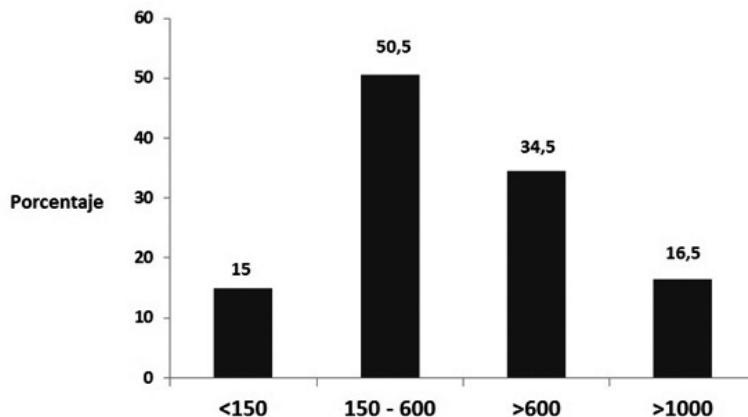
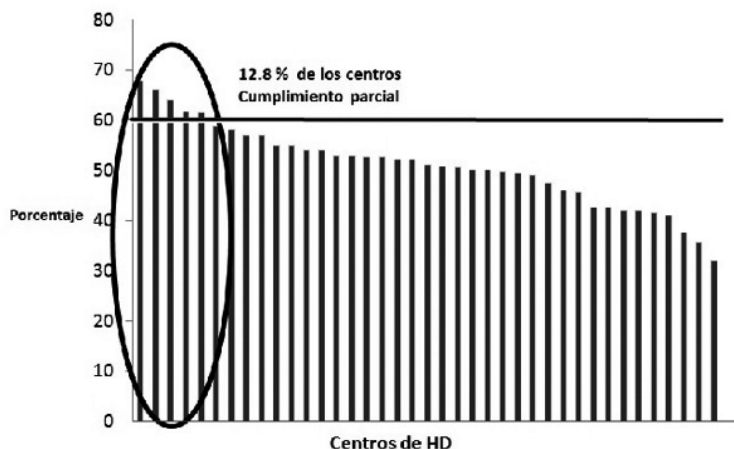


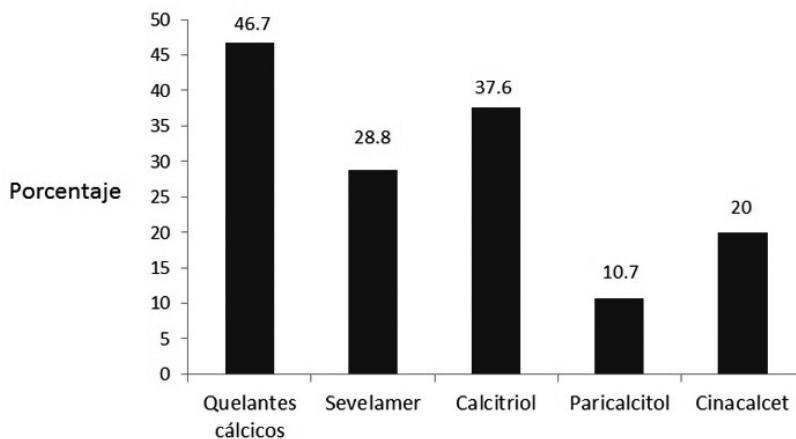
Figura 2. PTH en rango objetivo en los 39 centros de HD



En relación al tratamiento médico de los distintos centros, la **Figura 3** muestra los porcentajes de los diversos medicamentos utilizados en el manejo de

las alteraciones del MOM en HD. En las **Figuras 4, 5, 6, 7 y 8** se observan los extremos en el uso de la medicación según los centros.

Figura 3. Medicamentos utilizados en el manejo de las alteraciones del MOM en los 4620 pacientes



Uso de medicación en diferentes centros. Quelantes del fósforo (P)

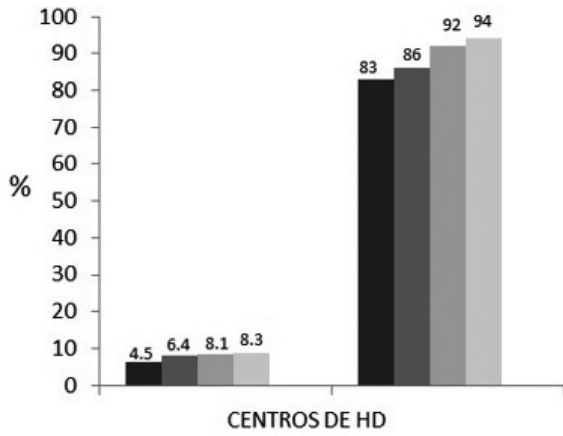


Figura 4. Uso de quelantes cálcicos

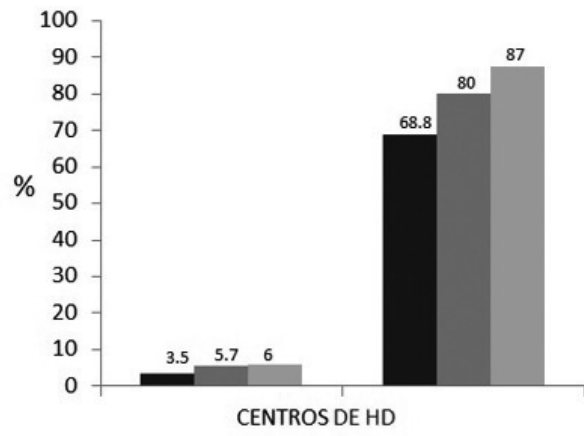


Figura 5. Uso de quelantes no cálcicos Sevelamer

Uso de medicación en diferentes centros. Vitamina D activa

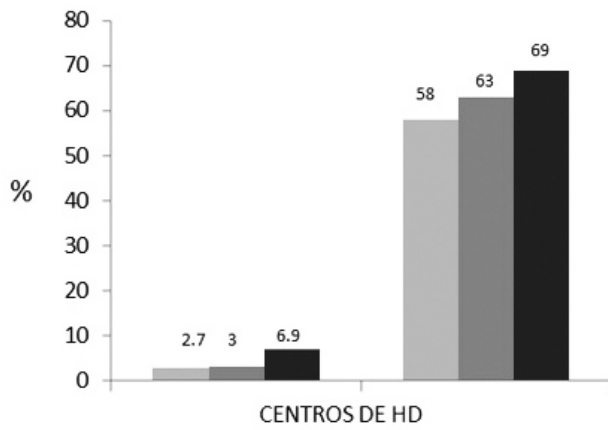


Figura 6. Uso de Calcitriol

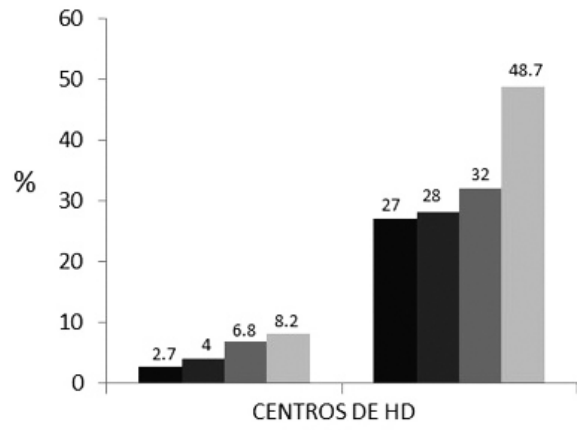
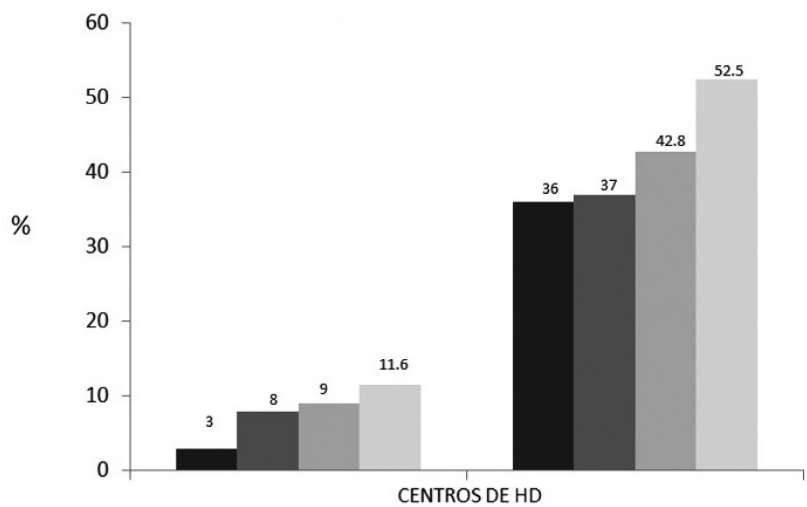


Figura 7. Paricalcitol

Figura 8. Uso de medicación en diferentes centros. El 9,7% de los pacientes informaron intolerancia a Cinacalcet



Finalmente, en la **Tabla 2** se resumen las probables causas que impiden cumplir con los

objetivos de control del metabolismo óseo y mineral en pacientes en HD.

Tabla 2. Dificultad para cumplir los objetivos

Las causas son multifactoriales
1- En general la medicación no se administra de manera adecuada.
<i>Juega aquí un rol importante la dificultad para la adquisición de medicamentos:</i>
- Pacientes que no realizan los trámites en tiempo y forma o no cumplen con la medicación indicada.
- Importantes demoras con las Obras Sociales para otorgar la medicación y para la renovación de la misma.
- Dificultad para aumentar la dosis por intolerancia o por motivos de la Obra Social.
2- Comienzo tardío del tratamiento con la medicación específica.
3- Dificultad para realizar paratiroidectomía en muchos lugares del país.
4- HPTS más severos en pacientes con muchos años en HD.

DISCUSIÓN

Según el último RADC (informe 2019), hay 29.929 pacientes en diálisis en todo el país,⁽⁶⁾ de los cuales el 93,6% se encuentra en HD o HDF en línea. El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar el diagnóstico y manejo de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral en una muestra de 4620 pacientes (16,5% del total) correspondiente a centros ubicados a lo largo de todo el territorio nacional.

Si bien la biopsia ósea con histomorfometría y marcado con tetraciclina es el “*gold standard*”⁽⁷⁻⁸⁾ para el diagnóstico de las alteraciones óseas del paciente renal crónico, es difícil su realización en muchos países, incluyendo el nuestro, para evaluar el diagnóstico y la respuesta a diferentes tratamientos. Por tal motivo surgieron guías de diagnóstico, evaluación, prevención y tratamiento del MOM en pacientes con ERC, como las K/DOQI⁽⁹⁾ y las KDIGO⁽²⁾, así como otros estudios epidemiológicos relevantes, como el DOPPS⁽⁸⁾ y el COSMOS⁽⁵⁾, entre los más reconocidos. Las guías aconsejan mantener niveles objetivos de Ca, P y PTH para intentar reducir la morbimortalidad de los pacientes⁽¹¹⁻¹³⁾. En nuestro estudio los valores objetivos de Ca se alcanzaron en el 56,7% de los pacientes, hallazgo similar al de otras series

^(4, 6, 14-15), con la diferencia de que, en algunas de ellas, se incluyeron pacientes en diálisis peritoneal.

La media de Ca sérico de nuestros pacientes fue $8,6 \pm 1,7$ mg/dl, inferior a $9,1 \pm 0,7$ mg/dl hallado en el COSMOS⁽⁵⁾, estudio multicéntrico, prospectivo y observacional a 3 años en 6307 pacientes en HD del continente europeo. En este mismo estudio los autores observaron que un Ca sérico de 8,8 mg/dl se asoció con un menor riesgo relativo (RR) de mortalidad, valor muy similar a nuestra media. Se debe destacar que en nuestra serie un 10,8% presentó niveles superiores a los de referencia, mientras que un 32,5% mostró valores de hipocalcemia. Estos datos difieren de lo hallado por Douthat *et al.*⁽¹⁵⁾, quienes observaron valores inferiores en el 23,2%, diferencia que podría explicarse por la menor dosis de quelantes cálcicos utilizadas en los últimos años en nuestro país y por la incorporación de un calcimimético como el Cinacalcet. Con respecto al P, un 50,3% estuvo en valores adecuados, similar al 51% de 1210 pacientes de otra serie⁽¹⁵⁾ y superior al 42,2% del registro de Marinovich *et al.*⁽⁶⁾. Los niveles medios de P en nuestro estudio fueron de $4,9 \pm 1,5$ mg/dl, inferiores a $5,4 \pm 1,4$ mg/dl del estudio COSMOS⁽⁵⁾, en el cual valores de fosfatemia de 4,4 mg/dl estuvieron asociados a un menor riesgo

relativo de mortalidad. En relación a la PTH, el 50,5% de nuestros pacientes estuvieron en rango, similar al 49,5% y al 47,3% de otras series^(5, 15) e inferior al 60,7% del estudio de Fouque *et al*⁽⁴⁾. Por otro lado, el 34,5% de nuestra población presentó niveles de PTH mayores a 600 pg/ml, valor de gran relevancia, dado que en algunos estudios se asoció con un aumento significativo de la mortalidad de los pacientes^(12, 18). Por otro lado, un 16,5% de los pacientes tuvieron PTH superior a los 1000 pg/ml, compatibles con un HPTS severo. El 15% de nuestros pacientes presentaron valores inferiores al rango objetivo, sugestivos de EOA, a diferencia del 19% del RACD. Ambos datos son inferiores al 40,7% observado en 2529 pacientes en el estudio europeo⁽⁵⁾, quienes además encontraron que el valor sérico de PTH de 398 pg/ml se asoció a un menor RR de mortalidad, muy diferente a la media de 601 pg/ml de nuestra serie.

Los datos de nuestro trabajo y del RACD ponen en evidencia la dificultad existente en nuestro país para lograr un manejo adecuado de las alteraciones del MOM, aumentando de esta manera la morbimortalidad.

En relación al tratamiento con quelantes del P, tanto las guías KDIGO⁽¹⁶⁾ como el Consenso de Metabolismo Óseo-Mineral de la SAN⁽¹⁷⁾ aconsejan el uso de quelantes no cálcicos. En nuestro estudio, un 46,7% de los pacientes utilizaron quelantes cálcicos, dato inferior al 55,7% del estudio en 8367 pacientes de Fouque *et al*⁽⁴⁾. Por otro lado, en un estudio previo en nuestro país⁽¹⁵⁾, el uso de quelantes cálcicos alcanzó el 86,6%, que, comparado con nuestro porcentaje, pone en evidencia el esfuerzo realizado por los nefrólogos en reducir el uso de este tipo de quelantes. Con respecto a los quelantes no cálcicos en nuestro medio, el más utilizado es el sevelamer, cuyo uso aumentó del 5,6% referido por Douthat *et al*⁽¹⁵⁾ al 28,8% en nuestra serie, aunque inferior al 42,4% de una serie francesa⁽⁴⁾. En relación al tratamiento del HPTS y al uso de vitamina D activa o análogos, observamos que, si bien el uso de calcitriol sigue siendo predominante, en los últimos 5 años hubo un aumento en la indicación de paricalcitol de un 2,1%⁽¹⁵⁾ a un 10,7%. Con respecto al cinacalcet, observamos una utilización del 20%, similar a lo descrito en otras series entre los años 2013 y 2015^(4, 18). Los porcentajes de uso de cinacalcet y paricalcitol en nuestro medio nos parecen insuficientes, pudiendo explicar en parte

la falta de cumplimiento en el rango objetivo de PTH. Si analizamos el manejo de los pacientes en los diferentes centros, observamos marcadas diferencias en la utilización de las drogas, dado que, en algunos, por diferentes razones, predomina el uso de quelantes cálcicos y calcitriol, mientras que en otros es más común el uso de quelantes no cálcicos, como el sevelamer, análogos de la vitamina D (paricalcitol o calcimiméticos) y cinacalcet.

Estas diferencias en el uso de las drogas se vinculan a múltiples factores: 1) dificultad para adquirir los medicamentos, debido a que no todos los pacientes tienen cobertura médica; 2) la burocracia existente en el otorgamiento de las drogas por parte de los financiadores; 3) la dificultad para aumentar las dosis de los medicamentos; 4) el grado de cumplimiento o tolerancia a la medicación indicada en cada paciente. Una causa, no menor, de la falta de control del HPTS se debe al inicio tardío en el tratamiento del mismo, teniendo en cuenta que es fundamental comenzar con valores crecientes de PTH, aún dentro del rango objetivo, para lo cual es necesario realizar controles bioquímicos trimestrales de PTH. Estas dos sugerencias están especificadas en el Consenso⁽¹⁷⁾. Otra causa de incumplimiento es la dificultad para realizar paratiroidectomía en muchas regiones del país. Esto ayuda a explicar, en gran parte, la falta de cumplimiento de los “rangos objetivos” en el control de las alteraciones del MOM, aumentando el riesgo de morbimortalidad en HD crónica.

Una limitación de este estudio fue la imposibilidad de analizar los niveles de 25 (OH)D, debido a lo escaso de su indicación en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, de acuerdo a las recomendaciones del Consenso⁽¹⁷⁾, debería dosarse al menos una vez al año, preferentemente en los meses de invierno, para evaluar el requerimiento de suplementos que mantengan niveles adecuados, como lo sugieren las KDIGO.⁽¹⁶⁾

CONCLUSIONES

Solo el 50% de la población analizada en HD (n=4620) presentó niveles de PTH en rango objetivo. La prevalencia de HPTS en nuestra población fue superior a la esperada. El uso de quelantes cálcicos fue mayor al deseado en algunos centros, mientras que la indicación de quelantes no cálcicos, como el sevelamer, y otros medicamentos utilizados en el manejo del HPTS, como cinacalcet o paricalcitol, sigue siendo insuficiente en muchos

centros de HD. La falta de cumplimiento de los objetivos fue multifactorial, vinculada en parte a la dificultad para la adquisición de la medicación, a la adherencia de los pacientes y, en algunas situaciones, al comienzo tardío del tratamiento. Todo esto nos plantea en la actualidad un escenario no óptimo en el manejo del MOM en gran parte de la población en HD crónica.

Agradecimientos: Agracemos la colaboración de los siguientes médicos, que hizo posible este estudio: Claudia Abelleira, Anabel Abib, Paola Aguerre, Gustavo Aguirre, Juan Carlos Alegre, Gastón Álvarez, Víctor Balbuena, María Fernanda Barreiro, Adriana Bonadeo, Jorge Brukman, Rodrigo Buteler, Rita Canale, Manuel Canalis, Carlos Casas, María Soledad Crucelegui, Dante Scarsi, Gonzalo Di Bernardo, Juan José Di Bernardo, Juan Díaz Fernández, Marta Ecke, Carlos Ferreyra, Raúl Gaggiotti, Paola Guarnieri, Danisa Guerra, Gustavo Laham, Marina Leguizamón, Ivanna Marin, Silvia Mattausch, Marcelo Nicolosi, Fabián Otreras, Rosa Paparone, Ana Polonsky, Patricia Romero, Luciana Rossi, Andrea Sanmartino, Augusto Vallejos, Rodolfo Valtuille, Juan Veloz, Daniela Zanneta, Luján Zunino.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Cannata-Andía J, Torregrosa JV. Spanish nephrologists and the management of mineral and bone metabolism disorders in chronic kidney disease. *Nefrología*. 2014;34(2):175-88. doi: 10.3265/Nefrología.pre2014.Jan.12280.
- 2) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009;76(113):S1-130. doi: 10.1038/ki.2009.188.
- 3) Ott SM. Histomorphometric measurements of bone turnover, mineralization, and volume. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(Suppl 3):S151-6. doi: 10.2215/CJN.04301206.
- 4) Fouque D, Roth H, Pelletier S, London GM, Hannedouche T, Jean G, et al. Control of mineral metabolism and bone disease in haemodialysis patients: which optimal targets? *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(2):360-7. doi: 10.1093/ndt/gfs404.
- 5) Fernández-Martín JL, Martínez-Cambolor P, Dionisi MP, Floege J, Ketteler M, London G, et al.; COSMOS group. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(9):1542-51. doi: 10.1093/ndt/gfv099.
- 6) Marinovich S, Bisigniano L, Hansen Krogh D, Celia E, Tagliafichi V, Rosa Diez G, et al. Registro Argentino de Diálisis Crónica SAN-INCUCAI 2018. Informe 2019. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Nefrología, Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante, 2019. 268 p.
- 7) Krishnasamy R, Hawley CM, Johnson DW. An update on bone imaging and markers in chronic kidney disease. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2016;11(6):455-66. doi: 10.1080/17446651.2016.1239527.
- 8) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(Suppl. 1):S1-153. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.07.028
- 9) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4 Suppl. 3):S1-201.
- 10) Tentori F, Zepel L, Fuller DS, Wang M, Bieber BA, Robinson BM, et al. The DOPPS practice monitor for US dialysis care: PTH levels and management of mineral and bone disorder in US hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(3):536-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.011.
- 11) Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;70(4):771-80. doi: 10.1038/sj.ki.5001514.
- 12) Floege J, Kim K, Ireland E, Chazot C, Druke T, de Francisco A, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(6):1948-55. doi: 10.1093/ndt/gfq219.
- 13) Naves-Díaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Fernández-Martín JL, 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(6):1938-47. doi: 10.1093/ndt/gfq304.
- 14) Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns

- Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):519-30. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.020.
- 15) Douthat WG, Castellano M, Berenguer L, Guzmán MA, Guzmán MA, de Arteaga J, *et al*. Elevada prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis en Argentina. *Nefrología*. 2013;33(5):657-66. doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.May.12009.
- 16) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update 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. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
- 17) Sociedad Argentina de Nefrología, Grupo de Metabolismo Óseo y Mineral. Segundo Consenso de Metabolismo Óseo-Mineral, 2017. Buenos Aires: Ediciones Journal, 2018.
- 18) Tentori F, Wang M, Bieber BA, Karaboyas A, Li Y, Jacobson SH, *et al*. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(1):98-109. doi: 10.2215/CJN.12941213.