

## Caracterización del metabolismo óseo mineral en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis en el Servicio de Salud Metropolitano Sur, Santiago de Chile

ANDREA RUIZ DE ARECHAVALETA<sup>1</sup>, NERIO QUINTERO<sup>2</sup>,  
DANIELA PARRA E.U.<sup>2</sup>, AQUILES JARA<sup>3</sup>, MOISÉS RUSSO<sup>4</sup>,  
PEDRO ZITKO<sup>5</sup>, JACQUELINE PEFAUR<sup>6</sup>

### Bone mineral metabolism in patients with chronic kidney disease on dialysis in Southern Metropolitan Santiago

**Background:** Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) is a condition of dialysis patients associated with both morbidity and mortality. Management is based on clinical guidelines with goals that are hard to comply with. **Aim:** To describe and compare biochemical variables associated with this disorder in two different time periods. **Material and Methods:** Revision of medical records of 814 patients (49% females) dialyzed during 2009 and 1018 patients (48% females), dialyzed during 2012 in Southern Metropolitan Santiago. Information about serum calcium, phosphorus, parathyroid hormone (PTH) and albumin was retrieved. **Results:** Median PTH values in 2009 and 2012 were 222.5 and 353.5 pg/ml respectively ( $p < 0.05$ ). The figures for serum calcium corrected by albumin were 9.0 and 8.5 mg/dl respectively ( $p < 0.05$ ). The figures for phosphorus were 4.7 and 5.0 mg/dl respectively ( $p < 0.05$ ). The Calcium x Phosphorus product was 41.4 and 42.5 mg<sup>2</sup>/dP<sup>2</sup> ( $p < 0.05$ ). Of note, the proportion patients with serum calcium below recommended levels ( $< 8.4$  mg/dl) increased from 16% to 40% from 2009 to 2012. The proportion of patients with biochemical variables within recommended ranges was lower in 2012 than in 2009. **Conclusions:** There was a low proportion of patients with bone metabolism parameters within ranges recommended by clinical guidelines. These parameters were worst in 2012.

(Rev Med Chile 2015; 143: 168-174)

**Key words:** Hypocalcemia; Metabolism; Parathyroid hormone; Renal analysis; Standards.

<sup>1</sup>Programa de Especialización en Nefrología, Universidad de Chile, Santiago de Chile.

<sup>2</sup>Unidad de Hemodiálisis Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago de Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Nefrología Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.

<sup>4</sup>Facultad de Medicina Universidad Diego Portales, Santiago de Chile.

<sup>5</sup>Unidad de Estudios Asistenciales Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago de Chile.

<sup>6</sup>Departamento de Nefrología Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago de Chile.

No se recibió ayuda financiera para la ejecución de este estudio.

Recibido el 3 de julio de 2014, aceptado el 23 de diciembre de 2014.

Correspondencia a:  
Dra. Andrea Ruiz de Arechavaleta Contreras  
Sección de Nefrología.  
Av. José Miguel Carrera 3204.  
San Miguel, Santiago.

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) desarrollan cambios en el metabolismo óseo mineral. Este se caracteriza por desregulación en la formación y remodelación ósea, alteraciones en los niveles plasmáticos de fósforo, calcio y de hormona paratiroidea (PTH), entre otros. Dichas alteraciones, en su conjunto,

se engloban en el concepto de trastorno mineral óseo asociado a ERC (TMO-ERC) que además incluye el fenómeno de calcificaciones vasculares<sup>1</sup>. Se ha establecido, en estudios observacionales, la asociación entre este trastorno y mortalidad, aumento de la tasa de hospitalizaciones, especialmente de causa cardiovascular y fracturas<sup>2,3</sup>. El

mayor riesgo cardiovascular está determinado por la enfermedad aterosclerótica y las calcificaciones vasculares y valvulares<sup>4</sup>.

En la década de los noventa se publican los primeros reportes sobre la asociación de los trastornos minerales en los pacientes con ERC en diálisis y mortalidad, posteriormente se investigan rangos bioquímicos asociados a menor riesgo de mortalidad global y por causas cardiovasculares. El año 2000 se elaboraron guías clínicas de las distintas sociedades nefrológicas para orientar el manejo del TMO-ERC. Las guías que se convirtieron en la referencia más utilizada a nivel mundial son aquellas elaboradas por la National Kidney Foundation (K/DOQI) publicadas en el año 2003<sup>5</sup>, que incluye 104 recomendaciones, pero sólo el 15% de ellas basadas en la evidencia<sup>6</sup>. Los rangos recomendados en estas guías son: calcemia corregida por albúmina plasmática ( $Ca_{alb}$ ) 8,4-9,5 mg/dl; fósforo 3,5 a 5,5 mg/dl; PTH 150-300 pg/ml; producto calcio fósforo (CaxP) < 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>. Han aparecido reportes sobre el grado de cumplimiento de estas recomendaciones y su impacto clínico, destacando a nivel mundial una enorme dificultad para alcanzar dichos rangos. Si bien aún no existen guías clínicas nacionales con respecto al manejo de este trastorno metabólico en hemodiálisis, se consideran las guías K/DOQI como referencia para comparar nuestros resultados.

El objetivo de nuestro estudio es describir y comparar las variables bioquímicas asociadas al TMO-ERC, en dos períodos de tiempo, en una población de pacientes en hemodiálisis crónica representativa del área Metropolitana Sur de Santiago de Chile. El objetivo secundario es realizar una relación comparativa de nuestros resultados con respecto a los rangos sugeridos por las guías k/DOQI.

## Método

Realizamos un estudio tipo serie temporal con dos cortes, cuya población objetivo fueron pacientes adultos con ERC en hemodiálisis. El marco muestral corresponde a pacientes prevalentes en hemodiálisis crónica atendidos en centros de hemodiálisis del área geográfica asignada al Servicio de Salud Metropolitano Sur, beneficiarios del Fondo Nacional de Salud (FONASA).

El criterio de inclusión fue un tiempo en hemodiálisis mayor a tres meses.

Los pacientes eran controlados mensualmente en sus centros de hemodiálisis crónica con exámenes, procesados en distintos laboratorios; entre otros parámetros bioquímicos con calcio y fósforo; y semestralmente con PTH y albúmina. La información fue obtenida de los datos ingresados en el "anexo 6", disponible en la Comisión Derivadora del Complejo Asistencial Barros Luco. Se utilizó para el presente estudio una medición para cada paciente de los parámetros antes mencionados del corte 2009 y el corte 2012. Se realizó además un análisis de robustez de los datos eliminando los pacientes que se repetían el 2009 y 2012, lo cual no influyó en los datos por lo que no se reporta. La corrección de calcio por albúmina se realiza de acuerdo a la fórmula: (4-albúmina) x 0,8 + calcio medido.

Los resultados fueron analizados con estadística descriptiva, se muestran promedios, desviación estándar y mediana. Se utilizó *t test* para muestras independientes de variables continuas y  $\chi^2$  para variables categóricas. Todos los análisis se realizaron en STATA 12 (College Station, Texas) y Microsoft Excel.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Sur.

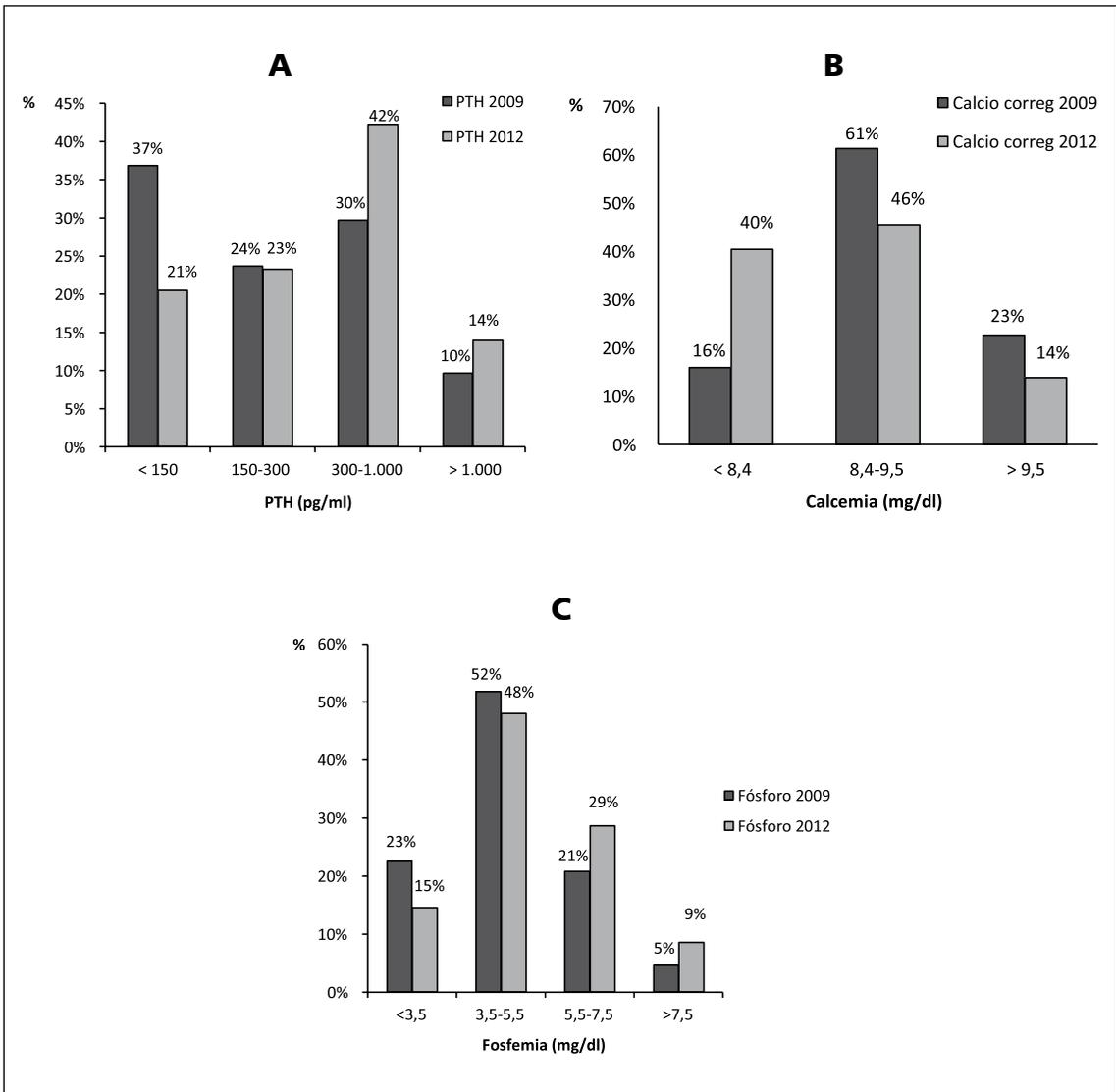
## Resultados

La población en hemodiálisis correspondiente al Servicio de Salud Metropolitano Sur fue de 1.069 pacientes en el año 2009 y 1.218 en el año 2012, se recolectaron los datos de 814 (76%) y 1.018 (83%) pacientes por año respectivamente, el resto de la información no fue enviada por los centros de diálisis. Cuarenta y nueve por ciento en 2009 y 48% en 2012 eran mujeres. La edad promedio fue  $60,9 \pm 14,9$  y  $60,0 \pm 15,4$  años y el tiempo promedio en hemodiálisis  $61,9 \pm 50$  y  $49,9 \pm 32$  meses respectivamente. En la Tabla 1 se detallan las determinaciones bioquímicas correspondientes a cada año. Al comparar las medianas correspondientes al 2009 con el 2012 destaca: incremento significativo en los valores de PTH (pg/ml), de 222,5 a 353,5 ( $p < 0,05$ ), descenso en nivel de  $Ca_{alb}$  (mg/dl) de 9,0 a 8,5 ( $p < 0,05$ ), aumento en nivel de fósforo (mg/dl) de 4,7 a 5,0 ( $p < 0,05$ ) y del producto CaxP (mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>) de 41,4 a 42,5 ( $p < 0,05$ ).

En la Figura 1 aparecen las mediciones divididas en distintos rangos, incluyendo los recomen-

**Tabla 1. Determinaciones bioquímicas de los años 2009 y 2012**

	2009 (n = 814)			2012 (n = 1.018)			Valor p
	Media	SD	Mediana	Media	SD	Mediana	
PTH (pg/dl)	431,0	638,5	222,5	535,1	560,7	353,5	0,001
Ca (alb) (mg%)	9,0	0,7	9,0	8,7	2,8	8,5	0,001
P (mg%)	4,7	1,5	4,7	5,2	1,9	5,0	0,001
CaxP	42,5	14,5	41,4	45,0	20,7	42,5	0,002



**Figura 1. A)** Nivel de PTH años 2009 vs año 2012. **B)** Nivel de Ca<sub>alb</sub> año 2009 vs año 2012. **C)** Nivel de fósforo año 2009 vs 2012.

datos por K/DOQI, comparando el año 2009 con el 2012. Se observa una disminución de pacientes con PTH < 150 pg/ml (37% a 21%); los pacientes en rango recomendado (150-300 pg/ml) no variaron significativamente, y aumentaron los pacientes con valores > 300 pg/ml de 30% a 42%. Destaca un mayor porcentaje de pacientes con PTH > 1.000 pg/ml (10% a 14%).

Con respecto a las mediciones de  $Ca_{alb}$  destaca un gran incremento de pacientes con calcemia bajo el nivel recomendado (< 8,4 mg/dl), de 16% a 40%, disminuyendo los pacientes en rango (8,4-9,5 mg/dl) de 61% a 46% y los pacientes sobre rango (> 9,5 mg/dl) de 23% a 14%.

Con respecto a niveles de fósforo, bajó el porcentaje de cumplimiento (3,5-5,5 mg/dl) de 52% a 48% y aumentaron los pacientes sobre rango de 26% a 38%. En producto CaxP también se evidenció un menor cumplimiento en el 2012 (76% a 67%).

El año 2012 el porcentaje de pacientes dentro de rango recomendado fue menor en todos los parámetros analizados, alcanzando significado estadístico  $Ca_{alb}$  ( $p < 0,05$ ) y producto CaxP ( $p < 0,05$ ).

## Discusión

Nuestros resultados evidencian una pobre correlación con los rangos sugeridos por las guías clínicas K/DOQI, con un empeoramiento de los valores bioquímicos asociados al TMO-ERC en un período de tres años. Destaca sobre todo el aumento en 24 puntos porcentuales de pacientes con hipocalcemia; un aumento en 12 puntos porcentuales de pacientes con PTH sobre rango recomendado y 4% más de pacientes con valores sobre 1.000 pg/ml. En menor medida aumentaron los pacientes sobre rango de fosfemia. El tiempo en diálisis de la cohorte de 2012 fue menor, esperable debido a la inclusión de pacientes nuevos, esta variable no influyó en los resultados descritos.

Existen numerosos grupos de investigadores que han dado a conocer sus resultados sobre cumplimiento de las recomendaciones de las guías K/DOQI. En la Tabla 2 se exponen en forma comparativa dichos resultados. El grado de cumplimiento varía entre: 30% a 58% en calcemia, 36% a 57% en fosfemia y 19% a 30% para PTH. El cumplimiento de los 4 target bioquímicos se logra en un bajo porcentaje de pacientes en todas las series

**Tabla 2. Reporte de parámetros bioquímicos recomendados por la K/DOQI en distintos centros**

Año	n	País	Calcemia (%)			Fosfemia (%)			PTH (%)			CaxP (%)		
			Bajo	Óptimo	Sobre	Bajo	Óptimo	Sobre	Bajo	Óptimo	Sobre	Óptimo	Sobre	
SSMS*	2009	814	Chile	16	61	23	23	52	26	37	24	40	83	17
SSMS*	2012	1.018	Chile	40	46	14	15	48	38	21	23	56	77	23
DOPPS I <sup>9</sup>	2001	8.611	**	9,4	40,5	50	7,6	40,8	51,6	52,9	21,4	25,7	56,6	43,4
DOPPS II <sup>9</sup>	2004	6.864	**	8,9	42,5	48,6	9,0	44,4	46,7	47,5	26,2	26,3	61,4	38,6
Al Aly <sup>11</sup>	2004	152	EEUU	21	49	30	8	36	56	8	20	72	57	43
Naves Díaz <sup>22</sup>	2010	16.173	***	3	35	61,4	-	-	-	41,9	26,2	30,8	-	-
Maduell <sup>27</sup>	2005	2.392	España	5	77	17,8	16	55	29	43	26	31	73	27
Noordzij <sup>8</sup>	2005	1.629	Holanda	3	30	67	8	42	50	62	19	19	53	47
Rivera <sup>13</sup>	2006	190	España	9	53,7	37	11,7	57	31	25	31	43,7	71,7	28,3
Arenas <sup>12</sup>	2006	342	España	6	38,7	55	15,2	56,9	27,8	53	25,6	20,5	-	-
Wald <sup>7</sup>	2007	9.543	EEUU	10	50	40	10	50	40	45	30	25	65	35
Panichi <sup>26</sup>	2010	757	Italia	12	58	30	17	53	30	39	27	34	79	21
Douthat <sup>10</sup>	2013	1.210	Argentina	23	51,6	25,2	10,4	51,6	37,9	24,4	21,1	54,5	-	-

\*SSMS: Servicio de Salud Metropolitano Sur. \*\*Europa, EEUU, Japón. \*\*\*Argentina, Brasil, Colombia, Chile, México, Venezuela.

estudiadas: Wald et al, 2007<sup>7</sup>: 2,4%; Noordzij et al, 2005<sup>8</sup>: 4,7%; DOPPS II<sup>9</sup>: 5,5%; Douthat et al, 2013<sup>10</sup>: 5,9%; Al Aly et al, 2004<sup>11</sup>: 7%; Arenas et al, 2006<sup>12</sup>: 10,9%; Rivera et al, 2006<sup>13</sup>: 25%.

La hipocalcemia en los pacientes en diálisis ya ha sido descrita como un fenómeno creciente a nivel mundial, sin embargo, nuestros resultados exceden a los reportados en otros centros. Existen diferentes motivos para explicar esta situación; entre ellos, la disminución de la concentración de calcio en el baño de diálisis y el bajo o nulo acceso a los análogos de vitamina D.

Desde el año 2000 se generalizó la recomendación de mantener calcemias más bajas en pacientes en diálisis, debido a la asociación entre hipercalcemia y mortalidad<sup>2,14</sup>. Previamente ya se habían reportado efectos deletéreos asociados a hipercalcemia e ingesta de sales de calcio, como la enfermedad ósea adinámica<sup>15,16</sup>, calcifilaxis<sup>17</sup> y calcificaciones vasculares<sup>18</sup>; esta última condición asociada en forma independiente a un riesgo significativamente elevado de mortalidad en pacientes en hemodiálisis<sup>19</sup>. Estos reportes motivaron que la mayor parte de los centros de diálisis redujeran la concentración de calcio en los baños de diálisis desde 3,5 mEq/L a niveles menores (2,5, 2,25 o 2,0 mEq/L)<sup>14,20</sup>. Sin embargo, ya se ha comprobado que pacientes dializados con menor concentración de calcio (3,5 vs 2,5 mEq/L) presentan balance negativo de calcio<sup>21</sup>. En un estudio español, sobre el impacto de la aplicación de las recomendaciones K/DOQI en la práctica clínica, se reporta una reducción en la concentración de calcio en los baños de diálisis de 3 mEq/L de 28% a 9,4% entre 2003 y 2004, como también el aumento del uso de baño con 2,5 mEq/L de 27% a 50,9%<sup>12</sup>, con el consiguiente aumento de pacientes bajo rango recomendado de calcemia. El mismo fenómeno se reporta en una cohorte norteamericana<sup>7</sup>. Existe un estudio latinoamericano (CORES)<sup>22</sup>, que reporta un porcentaje de pacientes con calcio < 8,5 mg/dl de sólo 3,1%; con respecto a este estudio es necesario destacar que: el 69% de los pacientes eran dializados con una concentración de calcio en el baño > 3,0 mEq/L, el 74% recibía quelantes en base a sales de calcio y el 52% calcitriol o alfacalcidol. La población chilena, en este estudio, representa sólo 2,5% de la muestra, y es el único país incluido en la cohorte en el que no existe acceso a análogos de vitamina D, lo cual puede explicar las diferencias

de los resultados obtenidos entre Chile y el resto de países latinoamericanos.

Lo más preocupante es que la hipocalcemia también se asocia a morbimortalidad. Foley et al<sup>23</sup>, con modelos de ajuste multivariado, reporta un RR 5,1 en mortalidad con valores de Calcio < 8,2 mg/dl y RR 7,4 con valores < 7,6 mg/dl, además de asociación con eventos adversos cardiovasculares. Noordzij et al<sup>8</sup> reportan en una cohorte prospectiva de 1.629 pacientes, con modelos multivariados de regresión de Cox, mayor riesgo de mortalidad en pacientes con calcio bajo recomendación K/DOQI en una primera medición a los 3 meses de iniciada la hemodiálisis (HR 1,7; 95% IC 1,2-2,5). Más recientemente en el estudio CORES<sup>22</sup>, antes mencionado, con modelo de ajuste multivariado y tiempo dependiente, reporta un HR para mortalidad general de 3,92 (IC 95%; 2,95-5,21) con calcio < 8,5 mg/dl y mortalidad cardiovascular de 3,3 (IC 95%; 2,02-5,38).

En el arsenal terapéutico disponible en Chile para el manejo del TMO-ERC, sólo se encuentra garantizado el acceso a quelantes de fósforo basados en calcio, pero aún no está garantizado el acceso a análogos de vitamina D.

Con respecto a nuestros resultados en porcentaje de pacientes con niveles de PTH en el rango considerado óptimo (150 a 300 pg/ml), no tenemos gran diferencia con respecto a las otras series publicadas (Tabla 2), pero destaca un gran incremento en porcentaje de pacientes con PTH sobre este rango. Nuestros resultados son comparables al estudio argentino de Douthat et al<sup>10</sup>, con más de 50% de pacientes con valores de PTH > 300 pg/ml y 13,3% de pacientes con PTH > 1.000 pg/ml. Al igual que en Chile, la mayoría de los centros de diálisis son privados, presentando importantes variaciones en el manejo farmacológico de los pacientes y resultados dependiendo del centro estudiado.

Estos resultados podrían explicarse también por falta de acceso a fármacos, entre otros a los análogos de vitamina D, y al uso de menor concentración de calcio en los baños de diálisis, probablemente como resultado de una estimulación de la secreción de PTH durante las sesiones de diálisis<sup>21</sup>. Los valores de PTH > 300 pg/ml se han asociado a mayor mortalidad<sup>2,3,22,24</sup>.

Por último, en relación a fosfemia, nuestros resultados son similares a los reportes internacionales. El factor dietético es fundamental en

los trastornos del fósforo, en el 2009 en Chile se encuentra un alto porcentaje de pacientes con hipofosfemia comparado al resto de las series, si bien, no se ha visto asociación consistente con mortalidad, puede traducir desnutrición en nuestra población. En el año 2012 aumentaron los pacientes con hiperfosfemia, condición asociada a mortalidad en los estudios observacionales, con distintos valores críticos reportados:  $> 5,5 \text{ mg/dl}^8$ ;  $> 6 \text{ mg/dl}^{14,24}$  y  $> 6,5 \text{ mg/dl}^{25}$ .

Ya existen reportes sobre cumplimiento de metas bioquímicas K/DOQI e impacto clínico en países europeos<sup>25,26</sup>, no encontrando disminución significativa de la mortalidad. Es indiscutible la enorme dificultad en aplicar las recomendaciones K/DOQI en la práctica clínica diaria, por otra parte el tema está en constante revisión, ya que han surgido importantes avances en conocimientos fisiopatológicos y nuevo arsenal terapéutico farmacológico.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. No se estudiaron factores que podrían influir en los resultados bioquímicos de estos pacientes; como el tratamiento farmacológico recibido, la concentración de calcio utilizada en el baño de diálisis y otras variables de laboratorio utilizadas en otros estudios, como por ejemplo los niveles de 25 hidroxivitamina D. Algunos de los pacientes prevalentes el año 2009 están incluidos en el corte del año 2012, por lo tanto, no son grupos completamente independientes. Las determinaciones bioquímicas se efectuaron en distintos laboratorios y finalmente, algunos centros de diálisis no enviaron la información de sus pacientes, lo cual redujo el tamaño muestral.

Pese a estas limitaciones, estos resultados entregan una valiosa información para optimizar el manejo del TMO-ERC en nuestro país, adaptado a nuestras particularidades. Se debe considerar tener acceso a un mayor arsenal terapéutico, que incluya distintos tipos de análogos de vitamina D, quelantes de fósforo libres de calcio y calcimiméticos. Por otra parte, es necesario unificar el manejo del TMO-ERC entre los distintos centros de diálisis, ya sea siguiendo las recomendaciones internacionales o mediante la publicación de guías locales.

## Referencias

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Kidney International* 2009; 76: Suppl 113.
2. Block G, Klassen P, Lazarus M, Ofsthun N, Lowrie E, Chertow G. Mineral Metabolism, Mortality, and morbidity in Maintenance Hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004; 15: 2208-18.
3. Tentori F, Blayney M, Albert J, Gillespie B, Kerr P, 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). *American Journal of Kidney Diseases* 2008; (52) 3: 519-30.
4. Moe S. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2006; (36) Suppl 2: 51-62.
5. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; (42): Suppl 3: S1-S201.
6. Fernández E. ¿Son inalcanzables o inadecuados los objetivos de las guías k/DOQI en las alteraciones del metabolismo mineral en pacientes con enfermedad renal crónica 3-5? *Nefrología* 2013; 33 (1): 1-6.
7. Wald R, Tentori F, Tighiouart H, Zager P, Miskulin D. Impact of the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in a Large Dialysis Network. *Am J Kidney Dis* 2007; 49 (2): 257-166.
8. Noordzij M, Korevaar J, Boeschoten E, Dekker F, Bos W, Krediet R. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: Association With Mortality in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 925-32.
9. Young E, Akiba T, Albert J, McCarthy J, Kerr P, Mendelssohn D, et al. Magnitude and Impact of Abnormal Mineral Metabolism in Hemodialysis Patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *American Journal of Kidney Diseases* 2004; (44) N° 5; Suppl 2: S34-S38.
10. Douthat W, Castellano M, Berenguer L, Guzmán M, Arteaga J, Chiurciu C, et al. Elevada prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis en Argentina. *Nefrología* 2013; 33 (5): 657-66.
11. Al Aly Z, González E, Martin K, Gellens M. Achieving K/DOQI Laboratory Target Values for Bone and Mineral Metabolism: An Uphill Battle. *Am J Nephrol* 2004; 24: 422-6.
12. Arenas M, Álvarez-Ude F, Gil T, Soriano A, Egea J, Millán I, et al. Application of NFK-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease: changes

- of clinical practices and their effects on outcomes and quality standards in three haemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1663-8.
13. Rivera F, Sánchez de la Nieta D, Echarri R, Anaya S, Carreño A, Vozmediano C, et al. Control del metabolismo calcio-fósforo en hemodiálisis y su adecuación a las guías K/DOQI 2003. *Nefrología* 2006; 26: 351-7.
  14. 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 International* 2006; 70: 771-80.
  15. Kurz P, Monier-Faugere M, Bognar B, Werner E, Roth P, Vlachojannis J, et al. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney International* 1994; 46: 855-61.
  16. Fournier A, Yverneau P, Hué P, Said S, Hamdini N, Eldin Hatem, et al. Adynamic bone disease in patients with uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3: 396-410.
  17. Zacharias JM, Fontaine B, Fine A. Calcium use increases risk of calciphylaxis: a case-control study. *Perit Dial Int* 1999; 3: 248-52.
  18. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, Heidler R, Zeitler E, Luft F. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27 (3): 394-401.
  19. Shantouf RS, Budojji MJ, Ahmadi N, Ghaffari A, Flores F, Gopal A, et al. Total and individual coronary artery calcium scores as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010; 31: 419-25.
  20. Miller J, Kovesdy C, Norris K, Mehrotra R, Nissenson A, Kopple J, et al. Association of Cumulative Low or High Serum Calcium Levels with Mortality in Long-Term Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol* 2010; 32: 403-13.
  21. Fernández E, Borrás M, País B, Montoliu J. Low-calcium dialysate stimulates parathormone secretion and long-term use worsens secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 132-5.
  22. 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.
  23. Foley R, Palfrey P, Harnett J, Kent G, Hub L, Dee R, et al. Hypocalcaemia, Morbidity, and Mortality in End-Stage Renal Disease. *Am J Nephrology* 1996; 16: 386-93.
  24. Melamed M, Eustace J, Platinga L, Jaar B, Fink N, Coresh J, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: A longitudinal study. *Kidney International* 2006; 70: 351-7.
  25. Tanagra N, Wagner M, Griffith J, Miskulin D, Housman A, Ansell D, et al. Effect of bone mineral guidelines target achievement on mortality in incident dialysis patients: an analysis of the united Kingdom Renal registry. *Am J Kidney Dis* 2011; 57 (3): 415-21.
  26. Panichi V, Bigazzi R, Paoletti S, Mantuano M, Beati S, Marchetti V, et al. Impact of calcium, phosphate, PTH abnormalities and management on mortality in hemodialysis: results from the RISCAVID study. *J Nephrol* 2010; 23 (05): 556-62.
  27. Maduell F, Gorrioz J, Pallardo L, Pons R, Santiago C. Assessment of phosphorus and calcium metabolism and its clinical management in hemodialysis patients in the community of Valencia. *J Nephrol* 2005; 18 (6): 739-48.