

TRASTORNO MINERAL ÓSEO EN NIÑOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Clara Uviedo (1), Luis Avila (2) Maria Ortega (1),
Elsa Lara (1), Pamela Carcamo (2).

Recibido: 1/11/2017
Aceptado: 15/12/2017

RESUMEN

El trastorno mineral óseo (TMO) en niños con enfermedad renal crónica (ERC) es determinante en la morbimortalidad de esta patología. Objetivo: determinar las características del TMO en una población pediátrica con ERC. Métodos: Se realizó un estudio de tipo descriptivo, longitudinal y retrospectivo en el cual se registraron los valores de calcio, fósforo, producto calcio-fósforo y PTH séricos; se incluyeron 51 pacientes menores de 18 años con ERC desde estadio III hasta Vd atendidos en un hospital de Valencia, Venezuela desde enero del 2005 a junio de 2016. Se utilizó como método estadístico la prueba Chi² (bondad de ajuste), con una significación estadística de $p < 0,05$. Resultados: El grupo más afectado fue el de los adolescentes en un 56,8%; predominando el estadio V de ERC. El TMO se presentó en el 90,2% de los casos. El promedio de paratormona sérica fue de $587,18 \text{ pg/ml} \pm 949,65$, afectando el hiperparatiroidismo a pacientes en estadio V principalmente. Se evidenciaron hipocalcemia e hiperfosfatemia en el 50,9 % y 58,8% de los pacientes, respectivamente. Conclusiones: la mayoría de los pacientes presentaron hiperparatiroidismo secundario y se encontraban en el estadio V de la ERC.

Palabras Clave: trastorno mineral óseo, enfermedad renal crónica, niños.

Mineral and bone disorder in children with chronic kidney disease

SUMMARY

Bone mineral disorder (BMD) in children with chronic kidney disease (CKD) is a determinant in morbidity and mortality. Objective: to determine bone mineral disorder in a pediatric population with CKD. Methods: A descriptive, longitudinal and retrospective study was carried out. Serum calcium, phosphorus, calcium-phosphorus product and PTH were registered. Fifty one patients under 18 years of age were included, with CKD stages III to Vd attended at a hospital in Valencia, Venezuela from January 2005 to June 2016. The sample was non-probabilistic and intentional. The Chi² test (goodness of fit) was used with a statistical significance of $p < 0.05$. Results: The most affected group was adolescents. Stage V of CKD predominated and BMD was present in 90.2% of the cases. Conclusions: These results indicate a high frequency of BMD in children with CKD. Frequency of clinical and biochemical alterations was higher in latter stages of CKD. In our population there was a predominance of hypocalcemia, hyperphosphatemia and secondary hyperparathyroidism.

Key Words: Mineral Bone Disorder, Chronic Kidney Disease, Children.

INTRODUCCION

El trastorno del metabolismo mineral y óseo (TMO) se considera una de las complicaciones más frecuentes que padecen los pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica (ERC) (1). Esta entidad clínica abarca cambios fisiopatológicos complejos producidos por la pérdida progresiva del número de nefronas. Estos cambios son el resultado de una combinación de factores, tales como alteraciones de la mineralización y recambio óseos, y de las hormonas reguladoras (hormona de crecimiento, factor de crecimiento similar a la

insulina tipo 1). Estas alteraciones son causa de osteodistrofia, afectan el crecimiento lineal con disminución de la talla final y adicionalmente promueven la calcificación vascular (calcifilaxis). (1-6).

La ERC es definida según Kidney Diseases Improving Global Outcomes (KDIGO) por una tasa de filtración glomerular (TGF) aumentada o disminuida con presencia de uno o varios marcadores de daño renal en niños mayores de dos años. En los menores de dos años se define como ERC una TGF por debajo de -1 desviaciones estándar de los valores de referencia para la edad. Se clasifica la ERC en cinco diferentes grados (7,8) y se establece que el TMO es un síndrome clínico caracterizado por anormalidades óseas, alteraciones de laboratorio (calcemia, fosfatemia, PTHi y Vitamina D3) y calcifilaxis que se relaciona con fracturas, enfermedad cardiovascular y mortalidad de estos pacientes (1,3,7,9-11). La biopsia ósea es el procedimiento más confiable para el diagnóstico de la Enfermedad Mineral Ósea (EMO), pero debido a su carácter invasivo, solo se recomienda en situaciones clínicas excepcionales. (12)

- 1 Médico Nefrólogo Pediatra. Servicio de Nefrología Pediátrica. Ciudad Hospitalaria Enrique Tejera. Valencia. Edo. Carabobo. Profesor Universidad de Carabobo Médico Pediatra.
- 2 Residente 2do. Año Nefrología Pediátrica. Ciudad Hospitalaria Enrique Tejera. Valencia. Edo. Carabobo.

Autor de Correspondencia:

Clara Uviedo. E-mail: clary_1970@hotmail.com; cuviedo@uc.edu.ve;
Teléfono 0241-8926648; 0424-4947814

La calcificación extra-esquelética secundaria a la EMO en niños con ERC esta en asociación con la aparición de enfermedades cardiovasculares y son la principal causa de mortalidad en estos pacientes (5,6,9,12,13), incrementándose el Riesgo Cardiovascular (RCV) 20 veces más que en la población general. El 80% de los pacientes con ERC presentan eventos cardiovasculares (13).

En Europa existe una incidencia de ERC en la edad pediátrica de alrededor de 10 a 12 pacientes por millón y una prevalencia de alrededor de 128 pacientes por millón (14). El efecto del TMO-ERC en el riesgo de fractura en los niños afectados es incierto. Un estudio de cohortes muestra que la tasa de fractura en niños con ERC es 2 – 3 veces más alta que las tasas de la población general. (10,15)

En Estados Unidos de América, la incidencia de fracturas por sexo es de 395 en varones y 323 en hembras por cada 10.000 niños de la población infantil general, mientras que en los niños con ERC estas cifras son de 2 a 3 veces superiores. El nivel de PTHi más alto se asocia con mayor riesgo de fractura (16). Por otra parte, los niveles de fósforo sérico mayores a 6.5 mg/dl y menores de 2 mg/dl, incrementan el riesgo de mortalidad, representando éste último probablemente un marcador de desnutrición (15).

La paratohormona intacta (PTHi), el calcio, el fósforo, el producto calcio – fósforo, las fosfatasas alcalinas y la vitamina D3 séricos, constituyen el pilar de monitoreo en pacientes con TMO-ERC en la práctica clínica habitual. El producto calcio-fósforo proporciona una información útil en pacientes en diálisis, pero siempre asociado a niveles de calcemia, fosfatemia y valores séricos de PTHi. Los niveles de calcio y fósforo individualmente tienen baja capacidad predictiva sobre el TMO y pueden aparecer normales porque son regulados por niveles elevados de PTH (10,12).

El TMO establecido como disfosfatemia, discalcemia, alteraciones de la PTHi, acompañada de niveles bajos de vitamina D, puede estar presente en casi la totalidad de pacientes con ERC estadio Vd y con frecuencia en estadios III al V de esta enfermedad (16,17), pudiendo presentarse desde el estadio I de la ERC, por lo que se recomienda seguimiento periódico con PTHi a niños con ERC a partir del estadio II (3,11).

Para la determinación del TMO se requiere cuantificar niveles de PTHi (siendo este un marcador bioquímico apropiado subyacente en presencia de ERC) y dependiendo del resultado, puede tratarse de enfermedad ósea de alto remodelado (osteítis fibrosa o mixta) o de bajo remodelado, con valores de PTHi >450pg/ml y <100pg/ml respectivamente, asociado este último valor predictivo positivo cercano al 90% (18).

Desoky y col en Arabia Saudita encontraron que pacientes con PTHi elevada tenían niveles bajos de calcio y TFG menor que los que estaban euparatiroides (19). El factor predictor más importante de hiperparatiroidismo en los niños es la Tasa de Filtración Glomerular Estimada (TFGE). Denburg y cols en EEUU identificaron factores determinan-

tes del metabolismo mineral en niños con ERC estadios II al Vd, cuyos niveles de calcio y de 25(OH) vitamina D bajos con PTHi y 1,25 hidroxivitamina D elevados, fueron asociados independientemente con valores bajos de volumen de la densidad cortical del hueso (20).

Por la importancia del tema, se plantea estudiar el TMO en una población pediátrica del Hospital de Niños “Jorge Lizarraga” en Valencia-Venezuela.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, longitudinal y retrospectivo (21, 22)

La muestra fue de tipo no probabilística e intencional y estuvo representada por 51 pacientes menores de 18 años, portadores de ERC desde el estadio III hasta el Vd, que acudieron al Servicio de Nefrología Pediátrica “Dr. Nelson Orta Sibú” del Hospital de Niños “Dr. Jorge Lizarraga” de Valencia-Venezuela desde enero 2005 a junio 2016. Los datos se obtuvieron por revisión documental de las historias clínicas. Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, estadio de la ERC, manifestaciones clínicas incluyendo cardiovasculares (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, valvulopatía e hipertrofia ventricular izquierda), valores de laboratorios de calcemia, fosfatemia, producto calcio fósforo y niveles de PTH.

Se utilizaron las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la edad, y para los estadios de la ERC la clasificación según KDIGO (7) y de FUNDA-CREDESA para las alteraciones de talla (23). Para el estudio de los datos paraclínicos se establecieron los valores según la Sociedad Española de Nefrología (18): calcemia (rango normal 8,4- 9,5 mg/dl), fosfatemia (rango normal 2,5 – 4,5mg/dl) y PTHi (rango normal según estadio de ERC: estadio III: entre 35 – 70 pg/ml, estadio IV y V entre 70 –110 pg/ml y estadio Vd entre 150 – 300 pg/ml (18). Los valores de calcemia se corrigieron de acuerdo a los niveles de albumina plasmática. La determinación de PTHi se realizó mediante método de Elisa, y la calcemia y fosfatemia por método colorimétrico.

Se consideró como diagnóstico de TMO la presencia de dos o más manifestaciones clínicas y/o alteración de al menos dos determinantes paraclínicos.

Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de chi cuadrado y el test exacto de Fisher. El nivel de significancia que se fijó es de menos de 5% ($p < 0,05$) para la comprobación de la asociación significativa o no de las variables cruzadas.

RESULTADOS

El estadio V de ERC fue dominante, en todas las edades, con predominio estadísticamente significativo ($\chi^2 = 16,2$; $g_l = 2$; $p < 0,0003$). El 90,2% (46/51) presentó TMO. (Tabla 1).

El sexo masculino representó el 61,8% de los pacientes mientras que el sexo femenino representó el 39,2% sin predo-

Tabla 1: Trastorno mineral óseo en niños según edad y estadio de enfermedad renal crónica.

| Edad/Estadio | TOTAL | | III | | IV | | V | |
|----------------|-------|------|-----|-------|----|-------|----|-------|
| | f | % | f | % | f | % | f | % |
| ≤ 2 (n= 2) | 2 | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4,34 |
| 2 – 6 (n=7) | 7 | 100 | 1 | 2,17 | 2 | 4,34 | 4 | 8,69 |
| 7- 10 (n=12) | 11 | 91,7 | 1 | 2,17 | 2 | 4,34 | 8 | 17,39 |
| 11- 18 (n= 29) | 26 | 89,7 | 5 | 10,86 | 7 | 15,22 | 14 | 30,43 |
| TOTAL | 46 | 90,2 | 7 | 15,2 | 11 | 23,9 | 28 | 60,9 |

FUENTE: Historias Clínica.

*algunos pacientes no presentaron TMO (12/51). Porcentajes en base a totales horizontales.

Tabla 2: Distribución de los pacientes con TMO según sexo y estadio de la enfermedad renal crónica y edad

| Género/ EstadioERC | EDAD (AÑOS) | | | | | | | | | |
|-----------------------|--------------|------|-------|------|--------|------|---------|------|-------|------|
| | < 2 | | 2 – 6 | | 7 – 10 | | 11 – 18 | | TOTAL | |
| | F | % | f | % | F | % | f | % | f | % |
| Masculino | | | | | | | | | | |
| III | 0 | 0 | 1 | 25 | 0 | 0 | 3 | 75 | 4 | 12,9 |
| IV | 0 | 0 | 2 | 25 | 0 | 0 | 6 | 75 | 8 | 25,8 |
| V | 2 | 10,5 | 3 | 15,8 | 5 | 26,3 | 9 | 47,4 | 19 | 61,2 |
| Subtotal | 2 | 6,5 | 6 | 19,4 | 5 | 16,1 | 18 | 58,1 | 31 | 60,8 |
| Femenino | | | | | | | | | | |
| III | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 50 | 2 | 50 | 4 | 20 |
| IV | 0 | 0 | 1 | 20 | 2 | 40 | 2 | 40 | 5 | 25 |
| V | 0 | 0 | 1 | 9,1 | 3 | 27,3 | 7 | 63,6 | 11 | 55 |
| Subtotal | 0 | 0 | 2 | 10 | 7 | 35 | 11 | 55 | 20 | 39,2 |
| III | 0 | 0 | 1 | 12,5 | 2 | 25 | 5 | 62,5 | 8 | 15,7 |
| IV | 0 | 0 | 3 | 23,1 | 2 | 15,4 | 8 | 61,5 | 13 | 25,5 |
| V | 2 | 6,7 | 4 | 13,3 | 8 | 26,7 | 16 | 53,3 | 30 | 58,8 |
| TOTAL | 2 | 3,9 | 8 | 15,7 | 12 | 23,6 | 29 | 56,8 | 51 | 100 |

FUENTE: Historias Clínicas

*Porcentajes en base a subtotales y totales horizontales

Tabla 3 Trastorno mineral óseo según determinantes séricos y estadio de Enfermedad Renal Crónica.

| MARCADORES SÉRICOS | Nivel | ESTADIO DE ERC | | | | | | | |
|--------------------|--------|----------------|------|----|------|----|------|-------|------|
| | | III | | IV | | V | | TOTAL | |
| | | f | % | f | % | f | % | f | % |
| Calcio | Bajo | 3 | 11,6 | 2 | 7,7 | 21 | 80,7 | 26 | 50,9 |
| | Normal | 4 | 19 | 9 | 42,9 | 8 | 38,1 | 21 | 41,2 |
| | Alto | 1 | 25 | 2 | 50 | 1 | 25 | 4 | 7,9 |
| Fosforo | Bajo | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 100 | 1 | 13,7 |
| | Normal | 6 | 30 | 5 | 25 | 9 | 45 | 20 | 39,2 |
| | Alto | 2 | 6,7 | 8 | 26,6 | 20 | 66,7 | 30 | 58,8 |
| PTHi | Bajo | 2 | 11,6 | 6 | 7,7 | 4 | 80,7 | 12 | 23,5 |
| | Normal | 5 | 19 | 5 | 42,9 | 6 | 38,1 | 16 | 31,4 |
| | Alto | 1 | 4,4 | 2 | 8,7 | 20 | 86,9 | 23 | 45,1 |
| Ca+/P- | Normal | 6 | 21,4 | 7 | 25 | 15 | 53,6 | 28 | 54,9 |
| | Alto | 2 | 8,7 | 6 | 26,1 | 15 | 62,2 | 23 | 45,1 |

minio estadístico significativo ($\text{Chi}^2 = 1,96$; $g\text{l} = 1$; $p: 0,16$).

En cuanto a la edad, hubo mayoría del grupo de 11 a 18 años (56,8%), siendo el TMO predominante de forma significativa ($\text{Chi}^2 = 31,59$; $g\text{l} = 3$; $p < 0,0001$). (Tabla 2).

No hubo asociación significativa ($\text{Chi}^2 = 0,48$; $g\text{l} = 2$; $p < 0,79$) entre la edad y el estadio ($p < 0,32$) ni entre la incidencia de TMO y el sexo de los pacientes ($\text{Chi}^2 = 1,76$; $g\text{l} = 1$; $p < 0,18$).

Como se demuestra en la Tabla 3, las alteraciones bioquímicas se observaron con mayor frecuencia en el estadio V de ERC. La hipocalcemia y el hiperparatiroidismo predominaron en el 50,9% y 45,1% respectivamente con una asociación estadísticamente significativa en relación al estadio de ERC para ambos parámetros ($p < 0,05$ y $p < 0,02$). Por su parte, la hiperfosfate-mia estuvo presente en el 58,8%; sin embargo no hubo asociación significativa entre dichos niveles y el estadio de ERC. Por último, el producto Calcio/Fosforo no manifestó alteraciones significativas.

La distribución de las manifestaciones clínicas de acuerdo a los estadios de ERC se especifica en la Tabla 4. El estadio de ERC con mayor proporción de manifestaciones clínicas fue el estadio V, resultando ser significativa esta asociación con la presencia de manifestaciones cardiovasculares ($p < 0,05$), entre ellas la hipertrofia ventricular izquierda e hipertensión arterial.

DISCUSIÓN

El TMO está compuesto por un grupo amplio de trastornos del metabolismo del calcio, del fósforo, de la hormona paratiroidea y de la vitamina D que se manifiestan en alteraciones de la mineralización y recambio óseos, alteraciones cardiovasculares y trastornos del crecimiento en niños con ERC (10). La enfermedad renal crónica (ERC) es compleja tanto en adultos como en niños. Las diferencias en su etiología, comorbilidades, características propias del crecimiento lineal y emocional de los niños y adolescentes le confieren agravantes significativos en estos grupos de edad.

La asociación con el trastorno mineral óseo (TMO) supone un impacto importante de la enfermedad en el crecimiento y la calidad de vida de los niños, representando una causa de aumento de la morbilidad y mortalidad. El TMO estuvo presente en la mayoría de los pacientes, coinci-

Tabla 4. Manifestaciones Clínicas del TMO según el estadio de ERC.

| ERC | III | | IV | | V | | TOTAL | |
|-----------------------------------|-----|------|----|------|----|------|-------|------|
| | f | % | f | % | f | % | f | % |
| MANIFESTACIÓN CLÍNICA* | | | | | | | | |
| Talla baja | 3 | 37,5 | 6 | 46,1 | 23 | 76,6 | 32 | 62,7 |
| Hipertensión Arterial | 0 | 0 | 1 | 6,2 | 15 | 93,7 | 16 | 72,7 |
| Insuficiencia Cardíaca | 0 | 0 | 3 | 13 | 5 | 22,7 | 8 | 36 |
| Fibrilación Auricular | 0 | 0 | 1 | 6,2 | 1 | 6,2 | 2 | 9,09 |
| Valvulopatía | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 6,2 | 1 | 4,5 |
| Hipertrofia ventricular izquierda | 0 | 0 | 3 | 13,6 | 17 | 77,2 | 20 | *0,9 |
| Deformidad ósea | 0 | 0 | 1 | 7,6 | 6 | 20 | 7 | 13,7 |
| Fractura | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3,3 | 1 | 1,9 |

FUENTE: Historias Clínicas

*Porcentajes en base a subtotales y totales horizontales

**Un paciente presentó más de un síntoma

diendo con los resultados expuestos por Desoky y colaboradores (19) quienes reportaron esta alteración en la mayoría de sus pacientes. No se encontraron diferencias significativas de acuerdo al sexo. El grupo de edad más afectado fue el de los adolescentes,

En el análisis de distribución del TMO según el estadio de la enfermedad renal crónica en la población estudiada, se encontró una mayor frecuencia en el estadio V con valores estadísticamente significativos. El sexo masculino representó un poco más de la mitad, de los pacientes investigados, sin predominio estadístico significativo, lo que se correlaciona con los resultados reportados por Desoky (19) y Denburg (20). En cuanto a la edad, los adolescentes representaron la mayoría del grupo. Estos datos se correlacionan con los reportados por Denburg (20), mientras que Desoky (19) reporta una edad media menor. Por otra parte Ceballos y cols reportaron un predominio de escolares en su casuística (24).

El nivel medio de PTHi en suero fue elevado, evidenciando predominio del hiperparatiroidismo secundario especialmente en el estadio avanzado ERC que coincide con el estudio de Desoky y colaboradores, quienes observaron valores elevados en la mayoría de sus pacientes (19). Por otro lado Denburg (20) también encontró que los pacientes en estadios más avanzados de ERC presentaban hiperparatiroidismo, predominado en el grupo de pacientes con terapia dialítica. Resultados similares fueron reportados por Ceballos y colaboradores (24)

En esta investigación, los valores promedio de la calcemia estuvieron bajos y los de la fosfatemia elevados, por lo que se deben seguir sugerencias de KDIGO de utilizar valores de calcemia y fosfatemia de manera individual (7,17); estos resultados difieren de los reportados por Denburg y col (20) Ceballos y col (24) y Douthat y col (25), quienes reportan valores promedio de calcemia y fosfatemia normales en sus respectivas casuísticas. Se encontró una asociación significativa entre la hipocalcemia y el estadio de ERC, asociación que no se observó en el caso de la fosfatemia.

En cuanto al análisis de las manifestaciones clínicas en los

pacientes estudiados se evidenció que la más frecuente fue la talla baja, en segundo lugar las manifestaciones cardiovasculares y en menor proporción las deformidades óseas y las fracturas, principalmente en el estadio V de la enfermedad. No se logró comparar el compromiso de la talla de los pacientes con estudios previos, ya que no se encontraron trabajos que reportaran la incidencia de ésta manifestación clínica. Las manifestaciones cardiovasculares encontradas en esta investigación coinciden con los estudios reportados por Salanova y col, quienes encontraron estas manifestaciones en la mayoría de la población (13).

Igualmente, Ceballos y col (24), encontraron una alta incidencia de hipertrofia ventricular en su cohorte. Por otro lado, la presencia de deformidades óseas y fracturas en los pacientes del presente estudio fueron reportadas igualmente por Desoky y col (19).

La mayoría de los pacientes estudiados se encontraban en el estadio V de la ERC, contrario a los reportes de Estados Unidos, Europa y Asia, en los que predominan estadios precoces (I y II). Esto podría explicarse por el mejor control de la enfermedad para evitar su progresión, de manera de aplazar la necesidad de terapia sustitutiva renal hasta edades más avanzadas o, en el mejor de los casos, lograr realizar el trasplante renal anticipado. Estos hechos, no escapan de la realidad que existe actualmente en Venezuela, país que atraviesa una severa crisis socioeconómica que dificulta el seguimiento y control de estos pacientes por el elevado costo de los insumos de laboratorio. Por este motivo, se requiere de estudios prospectivos desde el estadio I de la ERC que incluyan determinaciones de nuevos marcadores moleculares como el Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGF23) y Klotho, ambos reguladores del metabolismo mineral óseo (26). Estos estudios ampliarán los conocimientos que permitirán una mejor prevención de la elevada morbimortalidad que presentan actualmente estos niños.

REFERENCIAS

1. Wesseling K, Salusky I. Chronic Kidney Disease: Mineral and Bone Disorder in Children. *Seminars in nephrology* 2013; 33(2): 169–179.
2. Yamamoto S, Fukazawa M. Uremic Toxicity and Bone in CKD. *Journal of Nephrology Italian Society of Nephrology* 2017; 30 (5): 623-627.
3. Gorostidi M, Santamaria R, Alcázar R, Fernandez G, Galceran J, Goicoechea M et al. Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014; 34 (3):302-316
4. Kemper MJ, Huse M. Renal Osteodystrophy in children: pathogenesis, diagnosis and treatment, review. *Current Opinion in Pediatrics*. 2014; 26(2):180-186
5. Bacchetta J, Harambat, J, Cochat P, Salusky I, Wesseling K.

- The consequences of chronic kidney disease on bone metabolism and growth in children. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2012;27 (8):3063-3071.
6. Ariceta G. Raquitismos vitamina D dependientes. Entidades con resistencia paratiroidea. En: García Nieto V, Santos F editores. *Nefrología Pediátrica 2da. Edición*. Editorial Grupo Aula Médica. Madrid. 2006. pp:221-231
 7. Uhlig K, Berns J, Kestenbaum B, Kumar R, Leonard M, Martin K et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, evaluation, and treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 2010; 55(5):773-799.
 8. Ketteler M, Elder G, Evenepoel P, Ix J, Jamal S, Lafage M et al. Kidney International Revisiting KDIGO clinical practice guideline on chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a commentary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. 2015; 87(3):502-528
 9. Cannata J, Rodríguez M. Alteraciones del metabolismo mineral y osteodistrofia renal. En: Avendaño H editor, *Nefrología Clínica. Tercera Edición*. Editorial Medica Panamericana; 2009. pp: 849-856
 10. Doyon A, Fisher D, Bayazit A, Canpolat N, Dusova A, Söceri B et al. Markers of bone metabolism are affected by renal function and growth hormone therapy in children with chronic kidney disease. *PLoS One*. 2015;10(2):e0113482. Doi 10.1371
 11. Ketteler M, Block G, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog C, Mc Cann L et al. Executive summary of the 2017 KDIGO CKD Mineral and Bone Disorder Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int*. 2017; 92(1):26-36.
 12. Bernuy J, Gonzales G. Metabolismo mineral óseo en pacientes con enfermedad renal crónica: revisión sobre su fisiopatología y morbimortalidad. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 2015; 32(2):326-334.
 13. Salanova L. Mineral and bone disorder in chronic kidney disease. Implications in cardiovascular risk. *Insuficiencia Cardíaca*. 2016; 11 (1): 39-49.
 14. Kumar J, Jemielita T, Brooks E, Skversky A, Portale A. Fracture Burden and Risk Factors in Childhood CKD: Results from the CKD Cohort Study. *J Am Soc of Nephrology* 2016; 27(2):543-550.
 15. Moe SM, Drüeke TB, Block GA, Cannata-Andía JB, Elder GJ, Fukagawa M et al. 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
 16. Trujillo-Cuellar H, Sierra-Lara Martínez D, Osorno-Solis L. Alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a la enfermedad renal crónica. *Rev Med MD* 2014; 5(3):151-160
 17. Allison S. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: Fracture burden in children with CKD. *Nature Reviews Nephrology*. 2015; 11 (9): 505.
 18. Torregrosa J, Bover J, Cannata J, Lorenzo V, De Francisco ALM, Martínez I et al. 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 (Supl.1):3-32
 19. Desoky S, Farag Y, Safdar E, Shalaby M, Singh A. Prevalence of hiperparathyroidism, mineral and bone disorders in children with advanced Chronic Kidney Disease. *Indian Journal of Pediatrics*, 2016; 83(5):420-425.
 20. Denburg M, Tsampalieros A, Ian H, Shults J, Kalwarf H, Zemel B et al. Mineral Metabolism and Cortical Volumetric Bone Mineral Density in Childhood Chronic Kidney Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013; 98(5):1930-1938
 21. Lopez P, Urbina J, Blanck E, Granadillo D, Blanchard M, García J. *Bioestadística, Herramienta de la Investigación CDCH – UC..* Venezuela. 1998; pp 45-46.,
 22. Hernández R, Fernández C, Baptista P. *Metodología de la Investigación*. 4ta edición. Mac Graw Hill editores. México. 2010; pp.119-121
 23. Espinoza I. Guía práctica para la evaluación antropométrica del crecimiento, maduración y estado nutricional del niño y adolescente. *Arch Ven Puer y Ped*. 2004;67(1): S5-S54
 24. Ceballos M, Rojo A, Azocar M, Ibacache M, Deluchi A, Quiroz L et al. Metabolismo mineral en niños en diálisis peritoneal crónica. *Revista Chilena Pediatría*, 2014; 85 (1): 31-39
 25. Douthat W , Castellano M, Berenguer L , Guzmán MA. High prevalence of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients on dialysis in Argentina. *Rev Nefrol* 2013; 33(5):657-666
 26. Cano F, Rojo A, Ceballos M. Enfermedad renal crónica en pediatría y nuevos marcadores moleculares. *Rev Chil Pediatr* 2012; 83 (2): 117-127