

Ver comentario editorial en página 1

Características del metabolismo óseo y mineral en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3-5 no en diálisis: resultados del estudio OSERCE

José L. Górriz¹, Pablo Molina^{1,2}, Jordi Bover³, Guillermina Barril⁴, Ángel L. Martín-de Francisco⁵, Francisco Caravaca⁶, José Hervás⁷, Celestino Piñera⁵, Verónica Escudero¹, Luis M. Molinero⁸, en nombre de los investigadores del estudio OSERCE

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

² Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona

³ Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

⁷ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

⁸ Departamento de Estadística. Alce Ingeniería. Madrid

Nefrología 2013;33(1):46-60

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Nov.11703

RESUMEN

OSERCE es un estudio multicéntrico y transversal cuyo objetivo es conocer las características bioquímicas, clínicas y el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral, así como el grado de cumplimiento de las guías K/DOQI en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) no en diálisis. Se incluyeron 634 pacientes procedentes de 32 Unidades de Nefrología de España con ERC no en diálisis y filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m² (estadios K/DOQI: 33 % estadio 3, 46 % estadio 4 y 21 % estadio 5 no en diálisis). En 409 pacientes se realizó además analítica en un laboratorio centralizado determinando creatinina, calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) intacta, 25 OH vitamina D y 1,25 OH₂ vitamina D. El porcentaje de incumplimiento en los objetivos establecidos por las guías K/DOQI para niveles de calcio, fósforo, PTH intacta y producto calcio x fósforo fue 45 %, 22 %, 70 % y 4 % respectivamente. El 70 % de los pacientes presentaban los niveles de PTH intacta fuera del rango establecido por las guías K/DOQI (55,5 % con valores por encima del límite superior y 14,5 % por debajo del límite inferior). El 45 % de los pacientes presentaban niveles de calcio fuera de rango (40 % por encima y 5

% por debajo del rango), mientras que el 22 % presentaron niveles inadecuados de fósforo (3 % por debajo del objetivo y 19 % por encima). El 4 % de los pacientes presentaron niveles de producto calcio x fósforo fuera de rango. Solo el 1,8 % de los pacientes cumplieron los cuatro objetivos K/DOQI. Los valores detectados en la analítica centralizada no mostraron diferencia respecto a los de la analítica general. El 81,5 % de los pacientes presentaba deficiencia de calcidiol (25 OH D₃) (< 30 ng/ml). El 35 % presentaron insuficiencia moderada-grave (< 15 ng/ml), y el 47 % insuficiencia leve (15-30 ng/ml). El 64,7 % presentaron insuficiencia de calcitriol (1,25 OH₂ D₃ < 22 pg/ml). Mientras que el déficit de calcidiol no se relacionó con los estadios de ERC, la deficiencia de calcitriol fue más pronunciada conforme avanzó el estadio de ERC. Los resultados del estudio OSERCE confirman la dificultad de conseguir los niveles objetivo establecidos por las guías K/DOQI en la ERC no en diálisis, fundamentalmente en el pobre control del hiperparatiroidismo secundario y del déficit de vitamina D. Por ello es necesario revisar las estrategias de abordaje del tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en estos pacientes, y quizá una revisión de los parámetros objetivo de las guías actuales.

Correspondencia: José L. Górriz

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Dr. Peset. Consulta Externa de Nefrología.

C/ Juan de Garay, 21. 46017 Valencia.

jlgorritz@senefro.org

Palabras clave: Guías K/DOQI. Colecalciferol. Enfermedad renal crónica. Hormona paratiroidea. Metabolismo óseo-mineral. Fósforo. Calcitriol. Vitamina D.

Characteristics of bone mineral metabolism in patients with stage 3-5 chronic kidney disease not on dialysis: results of the OSERCE study

ABSTRACT

OSERCE is a multi-centre and cross-sectional study with the aim of analysing the biochemical, clinical, and management characteristics of bone mineral metabolism alterations and the level of compliance with KIDDOQI guideline recommendations in patients with chronic kidney disease (CKD) not on dialysis. The study included a total of 634 patients from 32 different Spanish nephrology units, all with CKD, estimated glomerular filtration rates $<60\text{ml/min/1.73m}^2$, and not on dialysis (KIDDOQI stage: 33% stage 3, 46% stage 4, and 21% stage 5). In 409 of these patients, laboratory parameters were also measured in a centralised laboratory, including creatinine, calcium, phosphorous, intact parathyroid hormone (PTH), 25-OH-vitamin D, and 1,25-OH₂-Vitamin D levels. The rates of non-compliance with the KIDDOQI objectives for calcium, phosphorous, intact PTH, and calcium x phosphate product among these patients were 45%, 22%, 70%, and 4%, respectively. Of the 70% of patients with intact PTH levels outside of the target range established by the KIDDOQI guidelines, 55.5% had values above the upper limit and 14.5% had values below the lower limit. Of the 45% of patients with calcium levels outside of the target range, 40% had values above the upper limit and 5% had values below the lower limit. Of the 22% of patients with phosphorous levels outside of the target range, 19% had values above the upper limit, and 3% had values below the lower limit. Finally, 4% of patients also had values for the calcium x phosphate product that were outside of the recommended range. Only 1.8% of patients complied with all four KIDDOQI objectives. The values detected in centralised laboratory analyses were not significantly different from those measured in the laboratories at each institution. In addition, 81.5% of patients had a deficiency of calcidiol (25-OH-D₃) ($<30\text{ng/ml}$); of these, 35% had moderate-severe deficiency ($<15\text{ng/ml}$) and 47% had mild deficiency (15-30ng/ml). Calcitriol (1,25-OH₂-D₃) levels were deficient in 64.7% of patients. Whereas the calcidiol deficiency was not correlated with the CKD stage, calcitriol deficiencies were more pronounced at more advanced stages of CKD. The results of the OSERCE study confirm the difficulty in reaching the target values recommended by the KIDDOQI guidelines in patients with CKD not on dialysis, in particular in the form of poor control of secondary hyperparathyroidism and vitamin D deficiency. With this in mind, we must review strategies for treating bone mineral metabolism alterations in these patients, and perhaps revise the target parameters set by current guidelines.

Keywords: KIDDOQI guidelines. Cholecalciferol. Chronic kidney disease. Parathyroid hormone. CKD-MBD. Phosphorous. Calcitriol. Vitamin D.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un problema de salud pública que se estima afecta a más de un 10 % de la población general y cuya prevalencia se ha incrementado en los últimos años^{1,2}. La complicación más importante de la ERC es la enfermedad cardiovascular, primera cau-

sa de muerte en estos pacientes. Este incremento de la morbimortalidad cardiovascular asociado a la ERC se ha descrito incluso en pacientes sin evidencia de cardiopatía isquémica³, y justifica la elevada tasa de mortalidad de los pacientes con estadios iniciales de ERC (20 %, 24 % y 46 % a 5 años, para los estadios 2, 3 y 4, respectivamente), que es muy superior a la tasa de pacientes que finalmente llegan a necesitar diálisis⁴.

Las denominadas alteraciones del metabolismo óseo y mineral, que recientemente las guías KDIGO⁵ han definido como alteraciones del metabolismo óseo-mineral relacionado con la ERC (*chronic kidney disease-mineral and bone disorder*) (CKD-MBD), se han implicado claramente no solo en la génesis del hiperparatiroidismo secundario (HPTS) y de la osteodistrofia renal, sino que también se han asociado a la progresión de la ERC, así como a sus complicaciones, incluyendo las cardiovasculares⁶ o en último término a contribuir de un modo significativo al aumento de la morbimortalidad de los pacientes con ERC^{7,8}.

Estas alteraciones son un trastorno sistémico que se caracteriza por anomalías del metabolismo del calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D, que, más allá de producir alteraciones esqueléticas, se relacionan también con la aparición de calcificaciones cardiovasculares o en otros tejidos blandos⁵ que se vinculan con la patología cardiovascular de los pacientes con ERC⁹⁻¹².

Con el objetivo de mejorar el manejo de la ERC, controlar las alteraciones del metabolismo óseo-mineral y disminuir el riesgo de complicaciones derivadas de ello, la organización *National Kidney Foundation* americana publicó en el año 2003 las guías de práctica clínica K/DOQI¹³, que durante muchos años han sido la referencia universal utilizada, aunque básicamente estuvieran basadas en opiniones de expertos. Desde entonces se han realizado diversos estudios para evaluar el grado de implementación de las guías K/DOQI en la práctica clínica que han puesto de manifiesto la dificultad para alcanzar los objetivos de los principales parámetros bioquímicos (calcio, fósforo, calcio x fósforo y PTH intacta [PTHi]), así como para seguir la frecuencia de determinación de estos establecida. La gran mayoría de estos estudios se han realizado en pacientes en diálisis¹⁴⁻²⁰ y son escasas las referencias en ERC antes de empezar diálisis²¹⁻²⁴. Aunque estas guías fueron publicadas hace ya casi 10 años y recientemente se han publicado tanto nuevas guías internacionales como las KDIGO 2009²⁵ o nacionales como las de la propia Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.)^{26,27}, las guías K/DOQI parecen tener todavía vigencia actual, puesto que muchas de sus recomendaciones son todavía prácticamente idénticas a las recomendaciones españolas actuales²⁷. Más importante aún, en una reciente publicación europea la mejor supervivencia de los pacientes en diálisis se ha asociado con los valores recomendados previamente por las guías K/DOQI²⁸.

Obviamente, las alteraciones del metabolismo óseo-mineral se inician en los primeros estadios de la ERC, mucho antes de la necesidad de terapia renal sustitutiva; progresan según avanza la disminución de la función renal y pueden verse influidas positiva o negativamente según el manejo terapéutico empleado, por lo que siempre se ha recomendado un control precoz de los parámetros bioquímicos ya en estadios de ERC³⁻⁵ antes del inicio de diálisis^{25,27,29}.

Dada la necesidad de diagnóstico e intervención precoz en la ERC para prevenir las complicaciones cardiovasculares y mortalidad asociada al trastorno del metabolismo mineral y óseo, y teniendo en cuenta la carencia de datos acerca de la implementación de las guías K/DOQI en los estadios previos al fallo renal²¹⁻²⁴, nos planteamos la realización del estudio OSERCE (acrónimo de Epidemiología de la Enfermedad OSea en la Enfermedad Renal Crónica Ambulatoria en España). Su objetivo fue conocer el grado de cumplimiento de las guías K/DOQI y la situación clínica y metabólica de los pacientes con ERC que no han iniciado tratamiento sustitutivo, utilizando por primera vez analíticas centralizadas para evitar la conocida variabilidad de las determinaciones del metabolismo mineral^{30,31}.

El estudio OSERCE se realizó en dos etapas simultáneas. En la primera de ellas (Encuesta OSERCE) se llevó a cabo una encuesta a los investigadores para estudiar el grado de conocimiento de las guías K/DOQI en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con ERC en estadios anteriores a diálisis. Los resultados de esta encuesta se han publicado previamente³². En la segunda etapa del estudio (Estudio OSERCE I) se recogieron datos de pacientes con ERC que no habían iniciado diálisis, para conocer el grado de cumplimiento de estas guías. A continuación se presentan los resultados de esta segunda etapa, el estudio OSERCE I, y que preceden al estudio que se está llevando a cabo en este momento sobre la evolución y las complicaciones posteriores (OSERCE II).

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y población del estudio

El estudio OSERCE es un estudio observacional, transversal, en el cual participaron 32 hospitales en España. La inclusión de pacientes se realizó de forma consecutiva en las consultas de Nefrología durante los meses de abril y mayo de 2006. La población en estudio incluía pacientes mayores de 18 años, con ERC y filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m² que no hubieran iniciado tratamiento sustitutivo. Se incluían, por tanto, pacientes con ERC en estadio 3 (59-30 ml/min/1,73 m²), estadio 4 (29-15 ml/min/1,73 m²) o estadio 5 (< 15 ml/min/1,73 m²) no en diálisis, según la clasificación K/DOQI (NKF 2003). Se excluyeron pacientes con insuficiencia renal aguda, que hubieran recibido trasplante previo, con enfermedad grave que dificultase el seguimiento o con menos de 12 meses de esperanza de vida, así como

los ingresados en el último mes. De acuerdo con la Declaración de Helsinki, los pacientes debían haber otorgado previamente consentimiento informado. Asimismo, en cumplimiento con la Declaración de Helsinki, el protocolo del estudio fue aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica.

El objetivo principal del estudio fue determinar el grado de cumplimiento de las recomendaciones K/DOQI en cuanto al control de los niveles de PTH. Como se ha mencionado, estas guías son esencialmente similares a las guías S.E.N. 2011²⁷. Los objetivos secundarios fueron conocer otros indicadores bioquímicos del trastorno del metabolismo óseo y mineral asociado a ERC (calcio, fósforo, producto calcio x fósforo, niveles de 25 OH vitamina D y de 1,25 [OH]₂ vitamina D), analizar el grado de cumplimiento de las guías K/DOQI, describir los tratamientos que reciben los pacientes (vitamina D, quelantes, bicarbonato) y valorar si se asocian algunas condiciones de comorbilidad (etiología de la ERC, presencia de diabetes, hipertensión, anemia, estado nutricional y grado de función renal y estadio DOQI) con los resultados obtenidos en las CKD-MBD.

Evaluaciones

La recogida de datos se realizó a través de un cuaderno específico para ello *on-line*. Se recogieron datos acerca de las características demográficas y clínicas de los pacientes (sexo, edad, etiología de la ERC, comorbilidad y tratamiento recibido en los últimos seis meses para la ERC). Los parámetros de laboratorio se determinaron de forma local en cada centro y adicionalmente de forma centralizada en el Laboratorio de Análisis Dr. Echevarne, de Barcelona. Los resultados se mostrarán en dos tablas, de forma que en una columna se reflejen los datos con la analítica del laboratorio local de cada centro (n = 634) y en otra columna, los datos de la analítica centralizada (n = 409). De los 634 pacientes incluidos procedentes de 32 centros, se pudo enviar muestra de sangre para analítica centralizada en 409, de 21 centros (64,5 %).

En el laboratorio central se utilizó la metodología habitual para la determinación de calcio total en plasma, fósforo, proteínas totales, albúmina y creatinina. La determinación de creatinina se realizó con trazabilidad respecto al método de referencia de espectrometría de masas por dilución isotópica. Dado que la forma activa del calcio es la ionizada, el calcio total medido en plasma se corrigió utilizando la fórmula de Orrell: $Calcio\ corregido\ [mg/dl] = Calcio\ medido\ [mg/dl] + 0,0176\ (34 - albúmina\ sérica\ [g/l])^{33}$. La determinación de PTHi se realizó por quimioluminiscencia (Immulite® 2000). La determinación de calcitriol (1,25 [OH]₂ vitamina D), por radioinmunoensayo (Diasorin®), y la de calcidiol (25 OH vitamina D), por quimioluminiscencia (Diasorin®).

Para el análisis de la prevalencia de déficit de calcidiol se excluyeron 22 pacientes con proteinuria nefrótica (> 3,5 g/24 h).

Estos pacientes tienen unas concentraciones disminuidas de calcidiol debido a una mayor pérdida por orina de la proteína que se une al receptor de la vitamina D (*vitamin-D-binding protein*)^{34,35}. Para dicho análisis también se excluyeron 51 pacientes por no disponer de orina de 24 h y por tanto no poder descartar proteinuria nefrótica, quedando finalmente 336 pacientes para el análisis de déficit de calcidiol. En el análisis de la correlación de los niveles de vitamina D con distintos parámetros se incluyeron todos los pacientes.

Análisis estadístico

La variable principal del estudio fue el porcentaje de pacientes con ERC y filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m² no incluidos en diálisis con los niveles de PTHi fuera del rango establecido por las guías K/DOQI (niveles PTHi distintos de 35-70 pg/ml, 70-110 pg/ml y 150-300 pg/ml, para los estadios 3, 4 y 5, respectivamente)¹³. Adicionalmente, también se ha calculado el porcentaje de pacientes a los que se determinó la PTHi según la frecuencia recomendada por dichas guías (anualmente para los pacientes en estadio 3, y cada 3 meses para aquellos que estén en estadio 4 o 5)¹³.

De la misma forma, para la descripción de los niveles de calcio, fósforo y producto de calcio x fósforo, se utilizaron los puntos de corte de las guías K/DOQI. Los niveles de fósforo sérico objetivo fueron entre 2,7-4,6 mg/dl para los estadios 3 y 4, y entre 3,5-5,5 mg/dl para el estadio 5. Para los niveles de calcio, las guías K/DOQI solo recomiendan un rango de calcio corregido entre 8,4 y 9,5 mg/dl cuando hay ERC estadio 5, sugiriendo en el resto de los estadios mantener la calcemia en el rango normal según la referencia del laboratorio utilizado. El producto calcio x fósforo en los estadios 3, 4 y 5 debe permanecer por debajo de 55 mg²/dl².

Los puntos de corte para la vitamina D fueron: < 30 ng/ml para insuficiencia de calcidiol y < 15 ng/ml para deficiencia moderada de calcidiol, tal y como establecen las guías K/DOQI, y < 7 ng/ml para la deficiencia grave. Dado que no hay ninguna recomendación con respecto a la deficiencia de calcitriol, esta se definió como niveles inferiores a 22 pg/ml, basándose en los datos publicados en la literatura^{22,36}.

Teniendo en cuenta los resultados publicados en una cohorte de pacientes con ERC en estadios 3 y 4³⁷, estimamos que el porcentaje de pacientes que cumple las recomendaciones K/DOQI con respecto a los niveles de PTHi estaría en torno al 25 %. Por tanto, para poder determinar una proporción del 25 %, con una precisión de 0,0375, un error alfa de 0,05, y teniendo en cuenta un porcentaje de pérdidas del 15 %, el tamaño muestral debía ser de 600 pacientes.

Para la descripción de la muestra se han calculado los porcentajes para las variables categóricas, y la media y desviación estándar para las variables continuas. La variable principal

se presenta como la prevalencia de pacientes con niveles fuera del rango K/DOQI, para la muestra global y por estadio, con el correspondiente el intervalo de confianza del 95 %. La comparación entre subgrupos se realizó utilizando la prueba χ^2 , para las variables categóricas, y la prueba *t*-Student o test de Wilcoxon, según proceda, para variables continuas. Se ha determinado el coeficiente de determinación entre los distintos parámetros bioquímicos para evaluar el grado de correlación que existe entre ellos. Se consideró estadísticamente significativo el p-valor $< 0,05$. Para el análisis de correlación de variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y para el análisis multivariante, la regresión logística.

Todos los análisis se han realizado utilizando los siguientes programas estadísticos: paquete estadístico SPSS versión 13.0 para Windows, «R», versión 2 (Lenguaje and Environment for Statistical Computing y AlcEst, software para análisis estadístico).

RESULTADOS

Características de los pacientes

Se incluyeron en el estudio un total de 634 pacientes con ERC y filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m² que no habían iniciado tratamiento con diálisis. Se enviaron muestras al laboratorio central de 409 pacientes (64,5 %).

En la tabla 1 se describen las características demográficas, clínicas y los parámetros bioquímicos de los pacientes incluidos tanto en la muestra global (n = 634) como en la muestra analizada en el laboratorio central (n = 409) (n = 336 para el análisis de déficit de calcidiol). La edad media de los pacientes de la muestra global fue similar en ambos grupos. El 33 % de los pacientes eran diabéticos y cerca de la mitad de la muestra global estaban en estadio 4 de ERC. Los parámetros bioquímicos fueron similares, sin encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los parámetros de la muestra global y en la muestra analizada en el laboratorio central. La correlación entre ambas mediciones fue significativa, con coeficiente de correlación de Pearson de 0,59 para el calcio, 0,71 para el fósforo y 0,74 para la PTHi.

Parámetros bioquímicos según estadio de enfermedad renal crónica

En la tabla 2 se presentan los niveles medios de los distintos parámetros analíticos y clínicos, así como tratamientos recibidos según estadios de ERC. Conforme aumentó el grado de insuficiencia renal, los pacientes presentaron niveles significativamente menores de calcio, calcitriol, hemoglobina, albúmina y bicarbonato, y mayor grado de hiperparatiroidismo,

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio

	Muestra global (n = 634)	Analítica centralizada (n = 409)
Sexo (%) (varón/mujer)	60/40	60/40
Edad (media ± desviación estándar)	68 ± 14	69 ± 14
Estadio ERC (%) (Estadio 3/4/5 K/DOQI)	20/46/33	20/44/34
Diabetes mellitus (%)	33	33
Creatinina (mg/dl)	2,9 ± 1,3	2,8 ± 1,2
CICr est. Cockcroft-Gault (ml/min)	27,6 ± 11,4	27 ± 11
FGe MDRD (ml/min/1,73 m ²)	26,0 ± 11,9	26,2 ± 12,0
Proteinuria (g/24 h)	1,3 ± 1,7	1,2 ± 1,5
Calcio (mg/dl)	9,4 ± 0,6	9,4 ± 0,5
Calcio corregido (mg/dl)	9,2 ± 0,6	9,2 ± 0,6
Fósforo (mg/dl)	4,0 ± 0,9	3,9 ± 0,9
Ca x P (mg ² /dl ²)	37,0 ± 8,6	36,3 ± 8,3
PTHi (pg/ml)	177 ± 145	152 ± 135
25 OH vitamina D (ng/ml)	No realizado	21,6 ± 12,5
1,25 OH vitamina D (pg/ml)	No realizado	19,2 ± 9,5

Sin diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros de la muestra global y en la muestra analizada en el laboratorio. Ca x P: producto calcio x fósforo; CICr est.: aclaramiento de creatinina estimado; ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; PTHi: hormona paratiroidea intacta.

hipertensión arterial, proteinuria, fosfatemia y mayores niveles de producto calcio-fósforo. Los niveles disminuidos de calcidiol fueron constantes independientemente del estadio de ERC, mientras que el déficit de calcitriol aumentó conforme disminuyó el filtrado glomerular. En la figura 1 se representa la progresión de los niveles de vitamina D, PTHi, calcio y fósforo según la función renal en la muestra de pacientes con analítica centralizada (n = 405). La disminución del filtrado glomerular se asoció con disminución de los niveles de calcitriol (coeficiente de correlación $r = 0,456$, $p < 0,001$) y aumento de los niveles de PTH ($r = -0,429$, $p < 0,001$), mientras que no existió correlación alguna entre los niveles de calcidiol y la función renal ($r = -0,018$, $p = 0,778$).

Tratamiento de los pacientes

La tabla 2 también muestra los tratamientos de los pacientes. A medida que disminuye la función renal, el porcentaje de pacientes que recibe quelantes, vitamina D, bicarbonato y agentes estimulantes de la eritropoyesis es mayor ($p < 0,001$). El 34 % de los pacientes estaban en tratamiento con captadores de fósforo (57,5 % carbonato cálcico, 27,6 % acetato cálcico, 14 % clor-

hidrato de sevelamer y 4,7 % hidróxido de aluminio). Alrededor del 29 % recibían la forma activa de la vitamina D (calcitriol en el 98 %, alfacalcidol 2 % y ninguno recibía paricalcitol) y el 0,8 % estaban en tratamiento con calcimiméticos. El 37 % de los pacientes que tomaban quelantes con calcio recibían calcitriol, y el 10,6 % de los pacientes del estudio recibían simultáneamente quelantes cálcicos y calcitriol.

Grado de incumplimiento de las guías K/DOQI

Tanto en la muestra global como en el grupo con analítica centralizada, alrededor del 70 % de los pacientes presentaban los niveles de PTHi fuera del rango establecido por las guías K/DOQI, más de la mitad con valores por encima del límite superior (figura 2 A). Un porcentaje significativo aunque menor presentaba también niveles de PTH por debajo del límite inferior recomendado. El grado de incumplimiento de los niveles de PTHi fue similar en cada estadio de ERC (63 %, 77 % y 61 % en estadios 3, 4 y 5, respectivamente, figura 2 B), siendo más frecuente el rango por exceso que por niveles por debajo de las recomendaciones de las guías. El porcentaje de pacientes cuyos niveles de calcio, fósforo y calcio x fós-

Tabla 2. Parámetros clínicos, bioquímicos y tratamientos en cada estadio de enfermedad renal crónica

	Estadio 3 (n = 210, 33 %)	Estadio 4 (n = 287, 46 %)	Estadio 5 (n = 135, 21 %)	p ^a
Calcio corregido (mg/dl)	9,3 ± 0,5	9,2 ± 0,5	9,1 ± 0,7	0,007
Fósforo (mg/dl)	3,5 ± 1,0	3,9 ± 0,8	4,95 ± 1,0	< 0,001
Ca x P (mg ² /dl ²)	32,9 ± 6,0	36,3 ± 7,1	45,4 ± 9,6	< 0,001
PTHi (pg/ml)	88 ± 66	160 ± 120	251 ± 186	< 0,001
Calcidiol (25 OH Vit D) (ng/ml) ^b	20,6 ± 13,7	22,5 ± 12,7	21,2 ± 11,2	0,427
Calcitriol (1,25 OH Vit D) (pg/ml) ^b	24,3 ± 9,2	21,1 ± 9,0	12,7 ± 6,7	< 0,001
Cumple PTH-i DOQI	37 %	23 %	39 %	0,001
Cumple calcio DOQI (8,4-9,5) (%)	45 %	52 %	57 %	0,162
Cumple fósforo DOQI (2,7-4,6) (%)	24 %	47 %	29 %	<0,001
Cumple calcidiol (25-OH-Vit D) > 30	17 %	20 %	19 %	0,35
Hemoglobina (g/l)	13,4 ± 1,6	12,7 ± 1,4	12,1 ± 1,3	< 0,001
Bicarbonato (mmol/l)	25,4 ± 3,5	24,7 ± 3,2	22,2 ± 3,6	< 0,001
Albúmina (g/dl)	4,3 ± 0,4	4,2 ± 0,4	4,1 ± 0,4	0,008
Proteinuria (g/24 h)	0,6 ± 1,0	1,3 ± 1,6	2,0 ± 2,2	< 0,001
PA sistólica (mmHg)	137,6 ± 18,0	140,1 ± 18,7	144,7 ± 19,1	0,002
PA diastólica (mmHg)	75,3 ± 11,4	77,1 ± 10,0	78,0 ± 12,1	0,057
Quelantes del fósforo (todos)	10,8 %	37,0 %	63,8 %	< 0,001
Quelantes con calcio	10,4 %	23,0 %	48,5 %	< 0,001
Vitamina D activa	17,9 %	31,8 %	46,2 %	< 0,001
Calcimiméticos	0,0 %	0,3 %	3,1 %	0,71
Bicarbonato sódico	7,1 %	22,9 %	40,0 %	< 0,001
Agentes eritropoyéticos	17,0 %	41,1 %	71,5 %	< 0,001
Antihipertensivos	90,6 %	93,2 %	93,1 %	0,16

^a ANOVA test. ^b Resultados de una muestra de 405 pacientes con analítica centralizada.

Ca x P: producto calcio x fósforo; PA: presión arterial; PTHi: hormona paratiroidea intacta.

foro estaban fuera de rango según las guías K/DOQI se muestra en la figura 2 C, tanto para la muestra global como para la muestra analizada en el laboratorio central. Las recomendaciones no se cumplieron en más de un tercio de los pacientes en el caso del calcio y en menos de la quinta parte en el caso del fósforo. El producto calcio x fósforo no supuso un problema de incumplimiento en estos pacientes con ERC. Globalmente, la mayoría de los pacientes (75-77 %) incumplieron 2 o 3 criterios K/DOQI, mientras que tan solo un 15 % de los pacientes presentaban todos los parámetros en objetivo K/DOQI (figura 2 D).

Factores asociados al no cumplimiento de los objetivos K/DOQI

Ninguna de las variables analizadas (edad, sexo, presencia de diabetes, tiempo de seguimiento en consulta, etiología, tratamiento, comorbilidad asociada, datos analíticos) se asociaron significativamente al no cumplimiento de los objetivos

K/DOQI. Como en otros estudios, el análisis multivariante mediante regresión logística mostró que el tratamiento con quelantes (*odds ratio* [OR] 2,39; intervalo de confianza al 95 % [IC 95 %] 1,15-4,97; $p < 0,05$), los niveles de fósforo (OR 1,77; IC 95 % 1,22-1,55; $p < 0,01$), niveles de calcidiol (OR 0,35; IC 95 % 0,17-0,71; $p < 0,01$) y calcio (OR 0,41; IC 95 % 0,21-0,83; $p < 0,05$) fueron los únicos factores independientes asociados con la presencia de niveles de PTHi superiores a 300 pg/ml. En el modelo, además de las variables anteriores se incluyeron la edad, el sexo, la presencia de diabetes y otras enfermedades asociadas, la etiología de la ERC, el tiempo de seguimiento en consulta, el tratamiento y los niveles de calcitriol. Aplicando el mismo modelo, los niveles de fósforo (OR 0,70; IC 95 % 0,51-0,95; $p = 0,023$) y los de PTH (OR 0,50; IC 95 % 0,35-0,72; $p < 0,001$) se asociaron a niveles de calcio superiores a 9,5 mg/dl, mientras que los niveles de PTH (OR 1,9; IC 95 % 1,22-3,05; $p = 0,005$), calcitriol (OR 0,13; IC 95 % 0,07-0,24; $p < 0,001$) y el uso de quelantes (OR 0,44; IC 95 % 0,22-0,87; $p = 0,018$) se asociaron a niveles de fósforo superiores a 4,6 mg/dl.

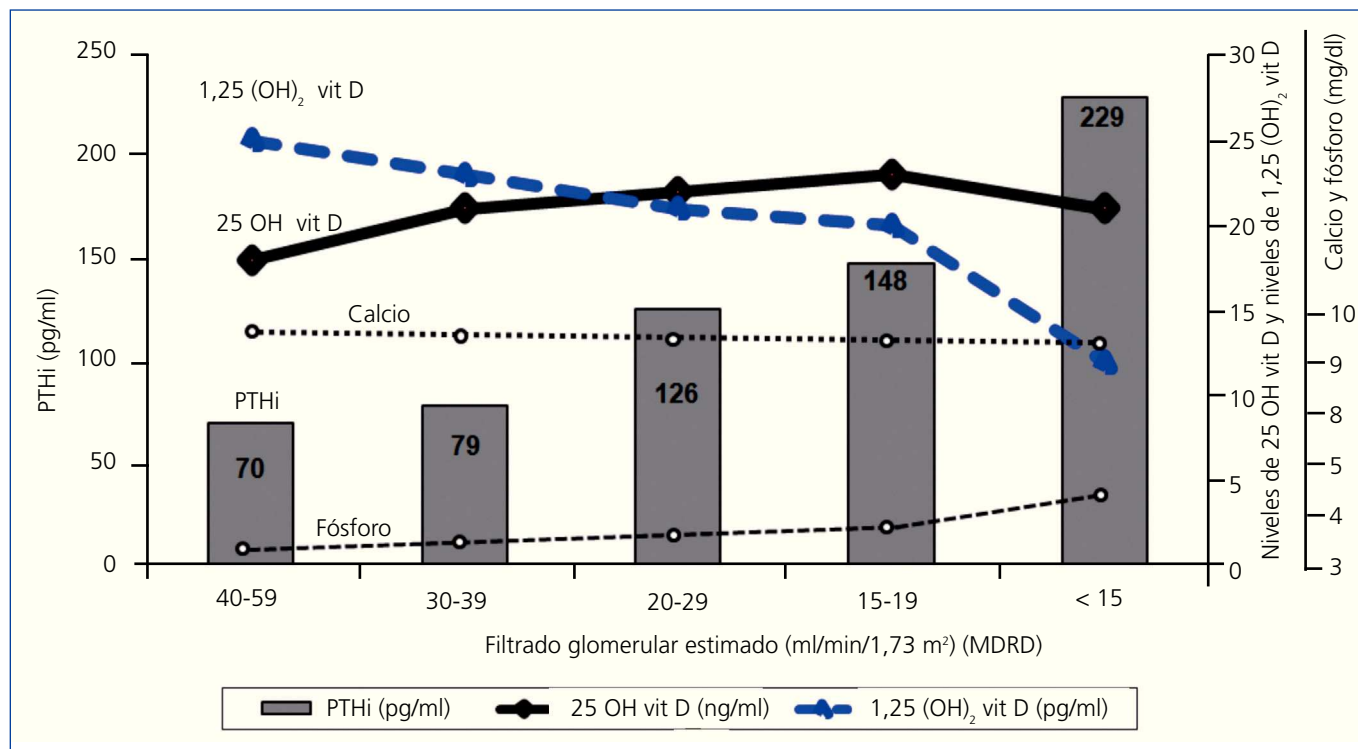


Figura 1. Niveles de calcidiol, calcitriol, hormona paratiroidea intacta, calcio y fósforo según la función renal (análítica centralizada).

Calcio: p < 0,05 entre FGe 40-49 ml/min/1,73 m² y resto de los grupos de FGe.

Fósforo: p < 0,05 entre FGe < 30 ml/min/1,73 m² y resto de los grupos.

25 OH vitamina D: p = ns entre grupos de FGe.

1,25 (OH)₂ vitamina D: p < 0,05 entre FGe < 30 ml/min/1,73 m² y resto de los grupos, y p < 0,05 entre FGe = 30-39 ml/min/1,73 m² y FGe < 30 ml/min/1,73 m².

PTH: p < 0,05 entre FGe = 40-49 ml/min/1,73 m² y resto de los grupos de FGe.

1,25 [OH]₂ vitamina D: calcitriol; 25 OH vitamina D: calcidiol; FGe: filtrado glomerular estimada; ns: no significativo; PTH: hormona paratiroidea; PTHi: hormona paratiroidea intacta.

Porcentaje de pacientes en los que habitualmente se determina niveles de hormona paratiroidea intacta

Al analizar la última analítica realizada en la consulta, se observó que al 36 % de los pacientes no se le habían determinado los niveles de PTH en el último control, habiendo transcurrido una media de 4,5 ± 3,6 meses desde la penúltima visita. Cuando se analizaron los datos analíticos del último año previo, se observó que al 18 % de los pacientes (todos ellos en seguimiento mínimo en consulta de seis meses) no se les habían analizado los niveles de PTH en dicho período.

Déficit de vitamina D

El 82 % de las 336 muestras analizadas en el laboratorio central presentaron niveles inadecuados de calcidiol (figura 3 A). El 47 % presentaba insuficiencia (15-30 ng/ml), el 32 % defi-

ciencia moderada (7-15 ng/ml) y el 3 % deficiencia grave (< 7 ng/ml). La proporción de pacientes con niveles inadecuados de calcidiol no variaba de forma significativa entre pacientes tratados o no con vitamina D activa, ni, como se ha mencionado antes, entre los estadios de ERC (figura 3 A). Se observaron niveles inadecuados de calcitriol (< 22 pg/ml) en el 64,7 % de los pacientes (figura 3 A y B). Curiosamente, no se observó una relación significativa entre la latitud y distribución geográfica por las Comunidades Autónomas y los niveles de vitamina D (datos no mostrados). Los niveles medios de calcidiol y calcitriol más elevados se observaron en las Islas Canarias, Comunidad de Murcia, Comunidad Valenciana y Galicia, por orden decreciente. Y los más bajos se detectaron en Extremadura, seguidos de Castilla-La Mancha, Cantabria y País Vasco.

Como era de esperar, a medida que los pacientes presentaron menor filtrado glomerular aumentaba de forma significativa el porcentaje de pacientes con déficit de calcitriol (figura 3 B). Además de la asociación entre los niveles de calcitriol con el

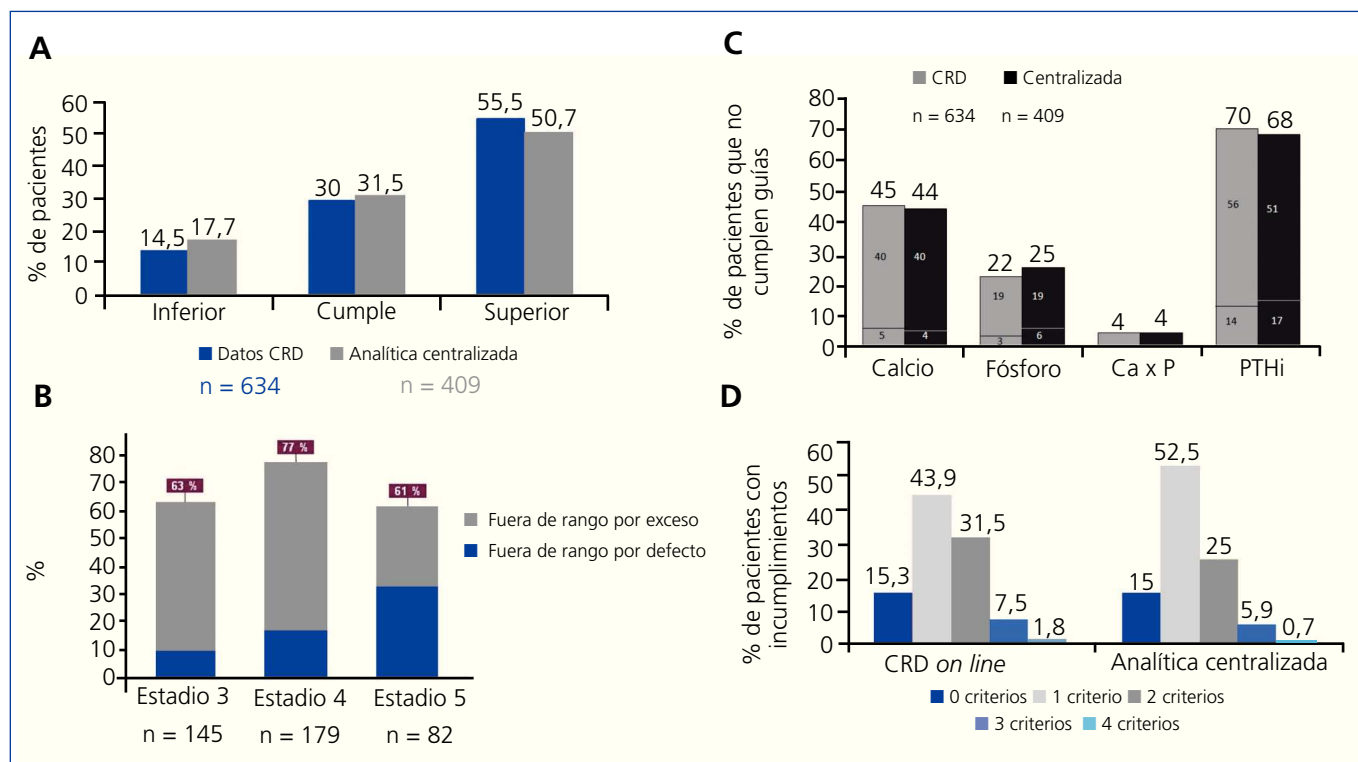


Figura 2. Incumplimiento de las guías K/DOQI en la hormona paratiroidea intacta.

A) Porcentaje de pacientes con PTHi fuera del rango K/DOQI; B) Porcentaje de pacientes con PTHi fuera del rango K/DOQI según estadios; C) Incumplimiento de los distintos parámetros de las guías K/DOQI. En cada barra se expresan los pacientes con incumplimientos por encima de los niveles objetivo (número en parte superior, dentro de la barra) y los incumplimientos por debajo del rango inferior (número en parte inferior, dentro de la barra); D) Número de incumplimientos de criterios de las guías K/DOQI Ca x P: producto calcio x fósforo; Centralizada: pacientes y datos con analítica centralizada; CRD: grupo total de pacientes del cuaderno de recogida de datos on-line (datos de cada centro); PTHi: hormona paratiroidea intacta.

filtrado glomerular, se observaron otras correlaciones más débiles pero significativas con los niveles de calcio, fósforo, PTHi, proteinuria y presión arterial (tabla 3). Dichas asociaciones no se observaron en el caso de los niveles de calcidiol, excepto para los niveles de PTHi ($r = -0,152$, $p = 0,015$) y de proteinuria ($r = -0,134$, $p = 0,031$). Al estudiar dichas asociaciones mediante regresión lineal, se confirmaron ambas correlaciones entre los niveles de calcidiol con los de PTHi y proteinuria, que fueron significativas aunque débiles ($R^2 = 0,024$ y $R^2 = 0,018$ para los niveles de PTHi y proteinuria, respectivamente).

Diferencias entre los pacientes según los niveles de calcitriol

El análisis univariante entre los pacientes con niveles normales y niveles disminuidos de calcitriol mostró diferencias significativas en todos los parámetros del metabolismo óseo-mineral, incluyendo los de calcidiol, en el filtrado glomerular, la proteinuria, la presión arterial sistólica y parámetros nutricionales como la albúmina y el índice de masa corporal

(tabla 4). El análisis multivariante mediante regresión logística mostró que solo la disminución de los niveles de calcidiol ($OR = 0,946$; $IC\ 95\ \% = 0,922-0,971$, $p < 0,001$) y el descenso del filtrado glomerular estimado ($OR = 0,916$; $IC\ 95\ \% = 0,879-0,954$, $p < 0,001$) predijeron niveles bajos de calcitriol. Las variables incluidas en el modelo fueron el sexo, la edad, la presencia de diabetes mellitus, los niveles de calcio, fósforo, PTH y calcidiol, el filtrado glomerular estimado y la proteinuria. Todos los parámetros analíticos (incluidos los niveles de calcidiol) se introdujeron en el modelo como variables independientes cuantitativas, tras comprobar su linealidad.

DISCUSIÓN

El estudio OSERCE I es, hasta el momento, el mayor estudio observacional multicéntrico con analítica centralizada y limitación del tiempo de colección realizado en España sobre la prevalencia de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en pacientes con distintos grados de ERC no sometidos a diálisis. Sus resultados nos ofrecen datos clave para entender y mejorar el manejo de estos pacientes, especialmente en el

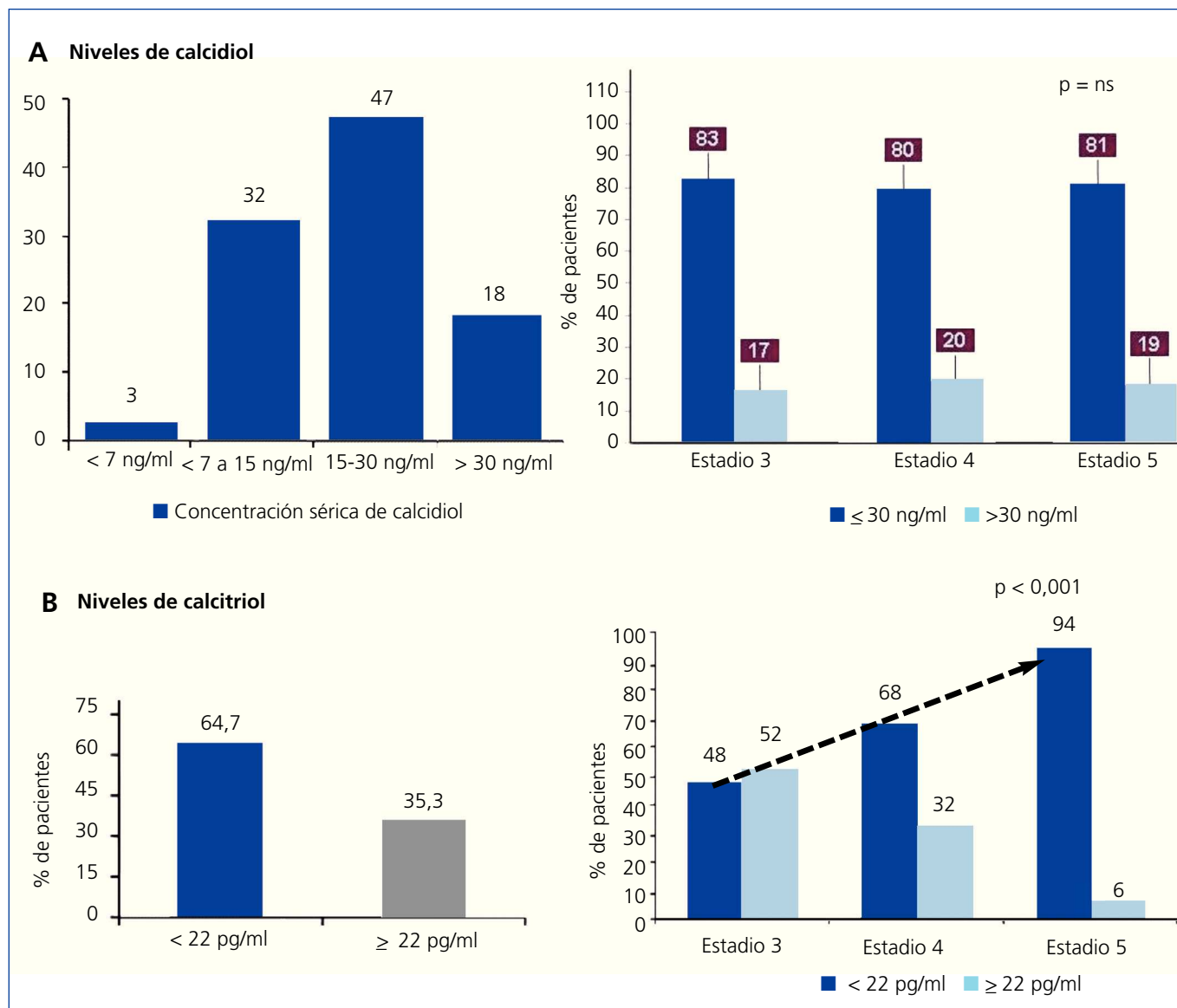


Figura 3. Deficiencia y niveles inadecuados de vitamina D (excluidos proteinuria nefrótica y tratamiento con vitamina D; n = 334).

A) Deficiencia y niveles inadecuados de calcidiol por estadios; B) Deficiencia y niveles inadecuados de calcitriol por estadios.

ns: no significativa.

momento de la realización del estudio en el que no se disponían de algunos tratamientos como paricalcitol. Algunos de estos resultados corroboran estudios previos, pero otros son novedosos. El estudio nos alerta acerca de la alta tasa de incumplimiento de las guías K/DOQI en todos los estadios de ERC, donde tan solo el 15 % de pacientes cumplían los cuatro criterios de las guías (PTH, calcio, fósforo, calcio x fósforo) aun antes de precisar tratamiento renal sustitutivo.

El 70 % de los pacientes de nuestra muestra presentaron niveles de PTH fuera de rango, y más del 50 % estaban por encima del límite superior recomendado por las guías K/DOQI, siendo el porcentaje de incumplimiento superior al 60 % en los tres estadios, con una ligera tendencia a un mayor incumplimiento en el estadio 4 (77 %).

Estos resultados están en consonancia con el porcentaje observado en estudios previos que incluían pacientes con ERC no sometidos a diálisis, en los cuales estaba en torno al 62-69 %^{21,24}. Así Craver et al.²¹ publicaron previamente una tasa de incumplimiento heterogénea del 57,6%, 75,4% y 53,2 % en estadios 3, 4 y 5 respectivamente en la referencia más amplia realizada en este contexto con datos de pacientes en todos los estadios, que reflejaba la práctica clínica de tan solo dos hospitales, sin analíticas centralizadas, lo que puede explicar en parte las diferencias observadas entre ambos estudios. En un pequeño estudio unicéntrico realizado en España²³ con 125 pacientes, se utilizó un punto de corte discretamente más restrictivo en el estadio 3 (PTH > 65 mg/dl según guías de la S.E.N., en lugar de PTH > 70 mg/dl recomendado por K/DOQI), lo cual podría explicar en parte el hecho de que el porcentaje de pacientes con

Tabla 3. Asociaciones entre niveles de vitamina D y parámetros clínicos y analíticos

	Ca _{ALB}	P	Ca x P	PTHi	FGe	Proteinuria	PA sist	PA diast
Calcitriol	r = 0,288 p = 0,002	r = -0,333 p < 0,001	r = -0,297 p < 0,001	r = -0,252 p < 0,001	r = 0,456 p < 0,001	r = -0,226 p < 0,001	r = -0,199 p = 0,001	r = -0,25 p = 0,685
Calcidiol	r = 0,033 p = 0,597	r = -0,043 p = 0,489	r = -0,033 p = 0,593	r = -0,152 p = 0,015	r = -0,018 p = 0,778	r = -0,134 p = 0,031	r = -0,075 p = 0,230	r = -0,015 p = 0,813

Ca_{ALB}: calcio corregido con albúmina; Ca x P: producto calcio-fósforo; FGe: filtrado glomerular estimado; P: fósforo; PA diast: presión arterial diastólica; PA sist: presión arterial sistólica; PTHi: hormona paratiroidea intacta.

Tabla 4. Diferencias entre los pacientes según los niveles de calcitriol

	Calcitriol < 22 pg/ml	Calcitriol ≥ 22 pg/ml	p
n (%)	271 (67 %)	135 (33 %)	
Sexo (% mujeres)	41,3 %	34,1 %	0,096
Diabetes mellitus (%)	35,1 %	30,4 %	0,203
Edad (años)	67,8 ± 13,8	69,8 ± 12,5	0,146
PA sistólica (mmHg)	142,2 ± 18,7	137,8 ± 18,3	0,027
PA diastólica (mmHg)	76,8 ± 12,0	76,3 ± 11,2	0,674
IMC (kg/m ²)	28,7 ± 4,6	27,0 ± 4,1	0,001
PTHi (pg/ml)	170 ± 150	117 ± 90	< 0,001
Calcio (mg/dl)	9,3 ± 0,5	9,5 ± 0,5	0,010
Fósforo (mg/dl)	4,1 ± 1,0	3,6 ± 0,7	< 0,001
Ca x P (mg ² /dl ²)	40,2 ± 9,6	36,2 ± 6,7	< 0,001
FGe (ml/min/1,73 m ²)	19,7 ± 10,0	26,5 ± 9,2	< 0,001
Proteinuria (g/24 h)	1,4 ± 1,5	0,9 ± 1,3	0,018
Hemoglobina (g/l)	12,6 ± 1,5	13,3 ± 1,5	< 0,001
Albúmina (g/dl)	4,1 ± 0,4	4,2 ± 0,3	< 0,001
Bicarbonato (mmol/l)	23,8 ± 3,6	26,1 ± 3,3	< 0,001

Ca x P: producto calcio x fósforo; FGe: filtrado glomerular estimado; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; PTHi: hormona paratiroidea intacta.

niveles de PTH fuera de rango (79 %) fuera ligeramente superior al observado en nuestro estudio, además de las posibles diferencias en el manejo clínico de los pacientes y los distintos kits de medición utilizados. Las características de los pacientes eran similares en los diferentes estudios^{21,23,24}.

El porcentaje de pacientes con niveles de calcio fuera del rango recomendado, alrededor del 40 % en nuestro estudio, fue superior al observado en estudios previos de pacientes

con ERC no en diálisis (5-14 %)^{21,24}, mientras que respecto al fósforo menos del 20 % de los pacientes estaban fuera de rango, similar a otros^{21,22,24}, y claramente inferior si lo comparamos con pacientes en diálisis en los cuales se llega a superar el 60 %¹⁴. El producto calcio x fósforo es el parámetro mejor controlado.

Es de destacar la elevada correlación entre las muestras analizadas en la analítica centralizada y los controles de cada

centro hospitalario, aun no obteniéndose ambas muestras en el mismo día. Esta correlación es especialmente elevada en los niveles de calcio, fósforo y PTHi.

Entre otros factores fisiopatológicos del desarrollo de HPTS, la deficiencia de calcidiol es un aspecto desatendido en los pacientes con ERC, a la vez que controvertido en cuanto a su protagonismo patogénico y en relación con los niveles objetivo en la ERC. Sin embargo, la determinación de niveles de calcidiol se considera como el mejor índice para evaluar la reserva de vitamina D en el organismo y, por tanto, para evaluar el componente no renal del HPTS.

La mayoría de los pacientes del estudio OSERCE (82 %) presentaban niveles inadecuados de calcidiol, con importante deficiencia en más de un tercio de ellos, no existiendo tampoco diferencias entre los pacientes que habían recibido o no vitamina D activa. Quizá, sorprendentemente, tampoco se observan diferencias entre las distintas Comunidades Autónomas, inesperado en el caso de algunas, al menos considerando este período de recolección corto, homogéneo y o posinvernal (abril-mayo). Es poco conocido que el déficit de vitamina D resulta incluso frecuente en países próximos al ecuador, con indiscutible exposición solar. Distintos argumentos, especialmente nutricionales y de exposición solar corporal respecto a nuestros antepasados, han sido propuestos para explicar esta deficiencia generalizada que afecta incluso a la población general³⁸.

Como en otros estudios²², no observamos diferencias en los niveles de calcidiol en los diferentes estadios de la ERC, no existiendo diferencias según el estadio del paciente ni si habían recibido o no tratamiento con vitamina D. Ello parece indicar que los niveles de calcidiol dependen fundamentalmente del sustrato nutricional o la exposición solar, y no de la función renal propiamente dicha, aunque se hayan descrito recientemente efectos directos de la uremia sobre la fotoconversión de la vitamina D³⁹ y/o hidroxilación hepática⁴⁰. En este sentido, el corto período de tiempo en el que se recogen las muestras en este estudio permite descartar diferencias de exposición solar que pudieran afectar a los pacientes del estudio. Los niveles reducidos de calcidiol se asociaron de forma independiente con el déficit de calcitriol y a una mayor gravedad del HPTS, como otros autores han mostrado^{41,42}. Otro aspecto puede ser el establecer el método de medición y el nivel a partir del cual se considera deficiencia de calcidiol, motivos de continua controversia. Aunque las guías^{25,27,43} sugieren unos niveles superiores a 30 ng/ml, los Institutes of Medicine han recomendado recientemente niveles > 20 ng/ml para la población general americana⁴⁴. Por otra parte, otros estudios han mostrado que unos niveles superiores a 15 ng/ml no se asocian a mejoría en la mortalidad⁴⁵, y en otros estudios niveles mayores de 40 ng/ml se asocian a un bajo *turnover* óseo⁴⁶.

Por otra parte, el estudio OSERCE muestra que los niveles de calcidiol son un factor predictivo independiente para el

desarrollo de déficit de calcitriol y del HPTS, tal y como ya ha sido sugerido previamente^{41,42}. Estos datos justifican la reposición de los niveles de calcidiol como primera medida del abordaje de las CKD-MBD tal y como las guías actuales recomiendan^{13,25,27}. El tratamiento con vitamina D nativa (colecalfiferol y calcifediol) se ha asociado a una discreta disminución en los niveles de PTHi, pero no lo suficiente como para constituir el tratamiento único del HPTS⁴⁷. En estos casos se requerirá vitamina D activa (calcitriol, alfalcidol o especialmente análogos selectivos del receptor de la vitamina D, como paricalcitol), utilizando aquellos compuestos que ofrezcan un mayor valor con relación a efectividad, efectos secundarios, especialmente hipercalcemia, hiperfosforemia, desarrollo de calcificaciones vasculares. El estudio OSERCE analiza además los niveles de calcitriol, a pesar de que su monitorización no está contemplada en las guías K/DOQI y ninguna guía establece los niveles adecuados de calcitriol para los distintos valores de fósforo, PTHi, conocidos inhibidores y estimuladores, respectivamente, de la 1- α hidroxilasa. En este sentido, el estudio amplía los escasos datos publicados acerca del déficit de calcitriol en pacientes con ERC, considerando para ello el punto de corte utilizado previamente en la literatura para establecer el déficit de calcitriol (< 22 pg/ml)^{22,36}. De acuerdo con estos rangos, el 64,7 % de los pacientes de nuestra muestra presentaban déficit de calcitriol, acentuándose de forma significativa a medida que disminuye el filtrado glomerular. El déficit de calcitriol parece ser el factor desencadenante del incremento de los PTH en los pacientes con estadio 3⁴⁸. Estudios previos sugieren que el descenso de calcitriol se produce antes que el aumento de PTH²², y el estudio OSERCE refuerza la evidencia al respecto. Por ello, dadas las implicaciones de este metabolito en el desarrollo del HPTS, parece lógico incluir en futuras revisiones de las guías clínicas recomendaciones para el seguimiento y tratamiento precoz del déficit de la vitamina D.

Los niveles de calcidiol solo se correlacionaron de forma significativa con la proteinuria ($R^2 = 0,018$) ($p = 0,031$), y no con otros factores renales como la presión arterial y el filtrado glomerular que, sin duda alguna, influyen en la proteinuria. Este hallazgo es consistente con estudios recientes, donde se ha descrito una correlación inversa entre albuminuria y niveles de calcidiol⁴⁹. Pese a que la naturaleza transversal del presente estudio no permite demostrar si la relación entre vitamina D y albuminuria es causal, experiencias recientes sí han demostrado el efecto antiproteinúrico que se produce tras la reposición de los niveles de calcidiol^{50,51}.

Los niveles de calcitriol también se correlacionaron de forma significativa, aunque débil, con la proteinuria ($R^2 = 0,005$) ($p = 0,001$). Sin embargo, a diferencia de los niveles de calcidiol, también se correlacionaron con el resto de los parámetros de función renal, como la presión arterial y el filtrado glomerular, que pueden actuar como factor de confusión para el desarrollo de proteinuria.

Globalmente, los resultados del estudio OSERCE ponen de manifiesto una importante falta de adherencia a las guías K/DOQI, que son muy similares a las actuales guías de la S.E.N. Por qué se incumplen las guías sigue siendo un tema de debate, pudiendo deberse a una combinación de varios factores, entre los que se encuentra el desconocimiento de estas, quizá la actitud del nefrólogo en el sentido de inercia terapéutica, la menor frecuencia de monitorización de los parámetros de la CKD-MBD, especialmente PTHi, y, por qué no, el escepticismo, cada vez más creciente, con el que muchos asocian estas guías, cuestionando su aplicación en la práctica clínica debido a que la mayor parte de las recomendaciones se basan en la opinión de expertos, especialmente por la simplificación que supone tratar un proceso tan complejo a base de intentar mantener algunos parámetros bioquímicos dentro de unos rangos.

El desconocimiento de estas, especialmente en estadios anteriores a la diálisis, se demostraba en la primera etapa de este estudio³². Si bien es parcialmente justificable la elevadísima prevalencia de niveles inadecuados de calcidiol, poco conocida en el momento de realizar el estudio por tratarse de un reciente cambio en el paradigma del diagnóstico y tratamiento del complejo CKD-MBD, y aun no resuelto completamente a día de hoy^{25,27}, el desconocimiento e incumplimiento de los objetivos de PTHi y el fósforo en estadios precoces de la ERC, aun en ausencia de evidencias más allá de la opinión, parece poco justificable. En este sentido, las guías actuales de la S.E.N. 2011²⁷ abogan claramente por la prevención de la sobrecarga de fósforo e HPTS, entre otros motivos por la conocida tendencia evolutiva de las alteraciones del metabolismo mineral y sus complicaciones sistémicas asociadas, así como la posibilidad de que el retraso de actuación haga cada vez más difícil el control de estas alteraciones y sus complicaciones, requiriendo en muchos casos la adición de tratamientos que encarecerán de forma sustancial el tratamiento de la CKD-MBD.

En el estudio OSERCE se comprueba que, además de incumplirse en los objetivos, se incumple también en la frecuencia de las determinaciones de los parámetros bioquímicos. A pesar de que las guías recomiendan realizar seguimiento de los niveles de PTH anualmente en el estadio 3 y cada 3 meses en los estadios 4 y 5, en nuestra muestra no se realizó determinación de la PTH durante el último año en un 18 % de los pacientes. Si no se miden los parámetros para monitorizar las CKD-MBD, especialmente PTHi, no se puede realizar un correcto abordaje en fases iniciales de la enfermedad, cuando la glándula paratiroidea puede responder. En fases tardías la glándula se hipertrofia y disminuye el número de receptores de la vitamina D, lo que hará cada vez más difícil el tratamiento, requiriendo en muchos casos la adición de tratamientos que encarecerán de forma sustancial el de la CKD-MBD.

Por otro lado, la estrategia terapéutica puede influir también en la dificultad para cumplir los criterios K/DOQI. El tratamiento con los captadores de fósforo tradicionales que contienen calcio controla los niveles de fósforo, pero puede alterar los niveles de calcio. Aproximadamente un tercio de los pacientes estaba en tratamiento con captadores de fósforo, la mayoría de ellos de contenido cálcico. Esto podría explicar los buenos resultados obtenidos en el control del fósforo, y no tan buenos en el control de la calcemia, especialmente por presentar niveles por encima de los recomendados por las guías en el 40 % de los pacientes del estudio. Por otro lado, un tercio de los pacientes incluidos en el OSERCE estaban en tratamiento con calcitriol y ninguno recibía paricalcitol, ya que en el momento de la recogida de datos del estudio no estaba comercializado en nuestro país. El uso de calcitriol junto a quelantes del calcio podría explicar esa elevada tasa de niveles altos de calcio. La disponibilidad actual de quelantes sin calcio antes de diálisis puede contribuir a mejorar estos parámetros en el futuro. Además, la utilización en la actualidad de activadores selectivos de los receptores de la vitamina D (paricalcitol) quizá pueda mejorar el grado de cumplimiento de las guías, especialmente en cuanto a niveles de calcio y PTHi.

La interpretación de los resultados del OSERCE no debe realizarse sin valorar las limitaciones del estudio. En este sentido, la limitación más importante y que comparte con la mayor parte de los estudios publicados con posterioridad a las guías K/DOQI es su diseño transversal. El diseño transversal permite describir la situación clínica y metabólica de los pacientes en un momento determinado en el tiempo, pero limita la capacidad del estudio para establecer relaciones causa-efecto entre las alteraciones metabólicas y posibles complicaciones, así como la evolución en el tiempo de las variaciones de los distintos parámetros. Por otro lado, a diferencia de la mayoría de los estudios previamente publicados acerca del cumplimiento de guías K/DOQI, el estudio OSERCE recoge sus parámetros en un corto período de tiempo (importante para evitar la variabilidad de la exposición solar a los niveles de vitamina D) y contó con un laboratorio central para la determinación de los niveles de los parámetros bioquímicos, lo cual aporta validez interna a los resultados y subraya la importancia de usar laboratorios centralizados, especialmente si no se usan creatininas traceables o distintas técnicas de medición de PTHi^{27,31,52}. Por último, a pesar de no realizarse un muestreo probabilístico y de contar con un número discreto de centros, la mayor parte de las Comunidades Autónomas de España están representadas en el estudio, lo cual contribuye a aportar validez externa al estudio, al igual que lo hace su similitud con otras cohortes nacionales de menor extensión. No obstante, a la hora de generalizar los resultados del OSERCE, es importante matizar el ámbito en el que se llevó a cabo el estudio (esto es, las consultas de Nefrología), dado que cada vez es más frecuente que el control y seguimiento de los pacientes con ERC se inicie en Atención Primaria.

CONCLUSIÓN

Los resultados del estudio OSERCE confirman el elevado porcentaje de pacientes con ERC no en diálisis con niveles fuera del rango sugerido por las guías K/DOQI y las actuales guías S.E.N. 2011, fundamentalmente en el pobre control del HPTS y el déficit de calcidiol. Por ello puede ser de interés la necesidad de revisión de estas.

En este sentido, tratamientos introducidos en los últimos años, como quelantes no cálcicos o activadores selectivos de los receptores de la vitamina D, así como la disponibilidad futura de nuevos parámetros bioquímicos como la fosfaturia o el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), pueden ayudar a mejorar el tratamiento precoz recomendado del complejo CKD-MBD. Por otro lado, se destaca la importancia de determinar y corregir los niveles de calcidiol por su influencia en la aparición y desarrollo del déficit de calcitriol y del HPTS. Además, se aportan datos novedosos acerca del déficit precoz de calcitriol, cuyo seguimiento no forma parte de las recomendaciones K/DOQI a pesar de que su descenso parece ser previo al aumento de la PTHi. Todo, en espera de resultados de estudios prospectivos que nos informen sobre los cambios en el grado de cumplimentación de los parámetros de las alteraciones del CKD-MBD, así como de la influencia del control de estas sobre acontecimientos cardiovasculares, hospitalizaciones o supervivencia, que se analizarán en la continuación de este estudio (estudio OSERCE II).

Agradecimientos

Este estudio ha sido promovido por la Sociedad Española de Nefrología con la ayuda logística de Laboratorios Abbott.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12.
2. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-47.
3. Furuhashi T, Moroi M, Joki N, Hase H, Masai H, Kunimasa T, et al. The impact of chronic kidney disease as a predictor of major cardiac events in patients with no evidence of coronary artery disease. *J Cardiol* 2010;55:328-36.

4. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.
5. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945-53.
6. Danese MD, Belozeroff V, Smirnakis K, Rothman KJ. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1423-9.
7. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
8. Russo D, Corrao S, Battaglia Y, Andreucci M, Caiazza A, Carlomagno A, et al. Progression of coronary artery calcification and cardiac events in patients with chronic renal disease not receiving dialysis. *Kidney Int* 2011;80:112-8.
9. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1453-64.
10. 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;70:771-80.
11. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005;67:1179-87.
12. Wald R, Tentori F, Tighiouart H, Zager PG, Miskulin DC. 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;49:257-66.
13. 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:S1-201.
14. Al Aly Z, González EA, Martin KJ, Gellens ME. Achieving K/DOQI laboratory target values for bone and mineral metabolism: an uphill battle. *Am J Nephrol* 2004;24:422-6.
15. Wald R, Tentori F, Tighiouart H, Zager PG, Miskulin DC. 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;49:257-66.
16. Wazny LD, Raymond CB, Lesperance EM, Bernstein KN. Are CSN and NKF-K/DOQI mineral metabolism guidelines for hemodialysis patients achievable? Results from a provincial renal program. *CANNT J* 2008;18(2):36-41.
17. Maduell F, Górriz JL, Pallardo LM, Pons R, Santiago C; Multicentric group for the study of the phosphocalcic metabolism in the community of Valencia. Assessment of phosphorus and calcium metabolism and its clinical management in hemodialysis patients in the community of Valencia. *J Nephrol* 2005;18:739-48.
18. Rivera F, Sánchez de la Nieta MD, Echarri R, Anaya S, Carreño A, Vozmediano MC, et al. CA-P control in haemodialysis and K/DOQI guidelines. *Nefrología* 2006;26:351-7.

19. Arenas MD, Alvarez-Ude F, Gil MT, Soriano A, Egea JJ, Millán I, et al. Application of NKF-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.
20. Molina P, Sánchez-Pérez P, Peris A, Górriz JL, Pallardó LM. Treatment Protocol for Controlling Bone Metabolism Parameters in Hemodialysis Patients. In: Goretti Penido M (ed.). *Special Problems in Hemodialysis Patients*. Available at: <http://www.intechopen.com/articles/show/title/treatment-protocol-for-controlling-bone-metabolism-parameters-in-hemodialysis-patients>.
21. Craver L, Martínez I, Rue M, Borràs M, Martín ML, Sarró F, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5: Achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1171-6.
22. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31-8.
23. Ramos AM, Albalade M, Vázquez S, Caramelo C, Egido J, Ortiz A. Hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in incident chronic kidney disease patients. *Kidney Int Suppl* 2008;(111):S88-93.
24. Hoy T, Fisher M, Barber B, Borker R, Stolshek B, Goodman W. Adherence to K/DOQI practice guidelines for bone metabolism and disease. *Am J Manag Care* 2007;13:620-5.
25. Moe SM, Drüeke TB, Block GA, Cannata-Andía JB, Elder GJ, Fukagawa, et al., on behalf of 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;(113):S1-130.
26. Torregrosa JV, Cannata-Andía J, Bover J, Caravaca F, Lorenzo V, Martín de Francisco AL, et al. SEN Guidelines. Recommendations of the Spanish Society of Nephrology for managing bone-mineral metabolic alterations in chronic renal disease patients. *Nefrología* 2008;28 Suppl 1:1-22.
27. Torregrosa JV, Bover J, Cannata-Andía J, Lorenzo V, de Francisco AL, Martínez I, et al. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.M.B.D.). *Nefrología* 2011;31 (Suppl 1):3-32.
28. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, Francisco ALM, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1948-55.
29. Llach F, Bover J. Renal osteodystrophies. In: Brenner BM (ed.). *The Kidney*, ed. 6. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 2103-86.
30. Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, Chevenne D, Coumaros G, Lawson-Body E, et al. Inter-method variability in PTH measurement: Implication for the care of CKD patients. *Kidney Int* 2006;70:345-50.
31. De La Piedra C, Fernández E, González Casaus ML, González Parra E. Diferencias en la función de los péptidos paratiroides. ¿Qué estamos midiendo? *Nefrología* 2008;2:123-8.
32. Bover J, Górriz JL, Martín de Francisco AL, Caravaca F, Barril G, Molinero LM, et al., en nombre del grupo de investigadores del estudio OSERCE. Desconocimiento de las guías K/DOQI sobre la alteración del metabolismo óseo-mineral asociada a la enfermedad renal crónica no en diálisis: resultados de la encuesta en el estudio multicéntrico español OSERCE. *Nefrología* 2008;28:637-43.
33. Clase CM, Norman GL, Beecroft ML, Churchill DN. Albumin-corrected calcium and ionized calcium in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1841-6.
34. Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE, Padalino PK, Cushner HM, Copley JB. Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int* 1992;41:161-5.
35. Saha H. Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria. *Clin Nephrol* 1994;41:290-6.
36. Wu-Wong JR, Tian J, Goltzman D. Vitamin D analogs as therapeutic agents: a clinical study update. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5:320-6.
37. Górriz JL, Castela AM, De Alvaro F, Cases A, Portoles J, Luño J, et al. Morbidity and mortality factors in chronic renal disease: Diabetic and non-diabetic patients (MERENA Study). Baseline data (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 2005;20 Suppl 5:v 17.
38. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
39. Rojas-Rivera J, De La PC, Ramos A, Ortiz A, Egido J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2850-65.
40. Michaud J, Naud J, Ouimet D, Demers C, Petit JL, Leblond FA, et al. Reduced hepatic synthesis of calcidiol in uremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1488-97.
41. Cannata-Andía J, Gómez-Alonso C. Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1875-8.
42. Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, Atik A, Achard JM, Oprisiu R, et al. Is low plasma 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int* 1999;55:2169-77.
43. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
44. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-8.
45. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Jolly SE, Jain A, Schreiber MJ Jr, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis* 2011;58:536-43.
46. Coen G, Mantella D, Manni M, Balducci A, Nofroni I, Sardella D, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2005;68:1840-8.
47. Qunibi WY, Abdellatif A, Sankar S, Hamdan Z, Lin FY, Ingle J, et al. Treatment of vitamin D deficiency in CKD patients with ergocalciferol: are current K/DOQI treatment guidelines adequate? *Clin Nephrol* 2010;73:276-85.
48. Raggi P, Kleerekoper M. Contribution of bone and mineral abnormalities to cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:836-43.
49. de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National

- Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2007;50:69-77.
50. Kim MJ, Frankel AH, Donaldson M, Darch SJ, Pusey CD, Hill PD, et al. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF- β 1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Kidney Int* 2011;80:851-60.
51. Molina P, Górriz JL, Beltrán S, Ávila A, Romero R, Pallardó LM. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and improves secondary hyperparathyroidism in non-dialysis chronic kidney disease patients. (abs) Congress of the American Journal of Nephrology Renal Week 2012. Available at: <http://www.asn-online.org/scripts/download.aspx?file=/education/kidneyweek/archives/KW12Abstracts.pdf>
52. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, et al. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología* 2006;26:658-65.

Listado de investigadores participantes: M.^a Dolores Albero Molina (Hospital Virgen de los Lirios, Alcoi), Roberto Alcázar Arroyo (Hospital de Fuenlabrada, Madrid), Ana Almoguera (Hospital Reina Sofía, Córdoba), Guillermina Barril (Hospital de La Princesa, Madrid), Jordi Bover (Fundació Puigvert, Barcelona), Jorge Cannata (Hospital General de Asturias), Jesús Calviño Varela (Hospital Juan Canalejo, A Coruña), Olga Costero (Hospital Universitario La Paz, Madrid), Verónica Escudero Quesada (Hospital Dr. Peset, Valencia), José Enrique Fernández Nájera (Hospital Dr. Peset, Valencia), Elvira Fernández (Hospital Arnau de Vilanova, Lleida), S. Garcia Euraskin (Hospital de Cruces, Vizcaya), Soledad García de Vinuesa y Rojas (Hospital Gregorio Marañón, Madrid), María Galicia Basart (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), Alicia Genovés Alexandre (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia), J.M. Gil (Complejo Hospitalario de Jaén), Teresa González Álvarez (Hospital de Bellvitge, Barcelona), José Luis Górriz (Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia), Enrique Gruss Vergara (Fundación Alcorcón), M.^a Ángeles Guerrero Riscos (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla), José Gregorio Hervás Sánchez (Hospital San Cecilio, Granada), E. López Guillén (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia), Víctor Lorenzo (Hospital Universitario de Canarias, Tenerife), M.^a Dolores Lorenzo Aguilar (Hospital Juan Canalejo, A Coruña), José M.^a Martínez García (Hospital de Cruces, Vizcaya), María Pilar Marco (Hospital Arnau de Vilanova, Lleida), Ángel Luis Martín de Francisco (Hospital Marqués de Valdecilla, Santander), Guillermo Martín Reyes (Hospital Carlos Haya, Málaga), Isabel Martínez Fernández (Hospital de Galdakao, Vizcaya), Pablo Molina Vila (Hospital Dr. Peset, Valencia), Enrique Morales Ruiz (Hospital 12 de Octubre, Madrid), M.^a Antonia Munar Vila (Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca), Javier Nieto (Hospital General de Ciudad Real), Enrique Novoa (Complejo Hospitalario de Ourense), Luis Orte Martínez (Hospital Ramón y Cajal, Madrid), M.^a del Castillo Páez Antúnez (Hospital Virgen Macarena, Sevilla), Vicente Pérez Bañasco (Complejo Hospitalario de Jaén), Jesús Pérez Pérez (Hospital Miguel Servet, Zaragoza), M.^a Dolores Prados Garrido (Hospital San Cecilio, Granada), Celestino Piñera Haces (Hospital Marqués de Valdecilla), Carmen Ramos Tomás (Hospital Clínico Universitario de Valencia), Ángel Rodríguez Jornet (Corporació Parc Taulí, Sabadell), Rosa Ruiz-Calero (Hospital Infanta Cristina, Badajoz), Amparo Soldevilla (Hospital La Fe, Valencia), José Vicent Torregrosa (Hospital Clínic, Barcelona), Pedro Vidau Argüelles (Hospital General de Asturias, Oviedo).

Enviado a Revisar: 8 Sep. 2012 | Aceptado el: 21 Nov. 2012