

Ver artículo original en página 46

## ¿Son inalcanzables o inadecuados los objetivos de las guías K/DOQI en las alteraciones del metabolismo mineral en pacientes con enfermedad renal crónica 3-5?

Elvira Fernández

Servicio de Nefrología. Hospital Arnau de Vilanova. Universitat de Lleida. Institut de Recerca Biomèdica de Lleida.

Nefrologia 2013;33(1):1-6

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Dec.11890

Desde su inicio en la década de los sesenta, la diálisis ha permitido la supervivencia de miles de pacientes. Algunos años más tarde, se pusieron en marcha una serie de iniciativas para reducir la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida y la eficacia del manejo de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). En este contexto, en 1994, la National Kidney Foundation americana convocó una conferencia de consenso de la que surgió la necesidad de elaborar unas guías de práctica clínica y con este fin se constituyó, en 1995, la Dialysis Outcomes Quality Initiative (DOQI). En 1999, la necesidad de ampliar el espectro de estas iniciativas hacia etapas más precoces de ERC se reflejó en el cambio del significado de la «D»: del «Dialysis» del acrónimo inicial, pasó a representar «Disease», denominándose a partir de entonces la nueva iniciativa «Kidney Disease Outcomes Quality Initiative» (K/DOKI). Pero no fue hasta el año 2003 cuando se publicaron las guías de práctica clínica para el metabolismo y enfermedad ósea en la ERC (*Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease*), lideradas por Massry y Coburn<sup>1</sup>. Esta denominación refleja su objetivo central: la enfermedad ósea de la ERC. Este documento incluye 104 recomendaciones, pero solo el 15 % de ellas están basadas en la evidencia; sin embargo, se sustentan en un ingente trabajo de revisión de la literatura, debates en grupos de trabajo constituidos por expertos internacionales y revisiones posteriores del borrador elaborado. Su contribución fue sustancial para la unificación de los procedimientos diagnósticos y tratamientos recomendados, basados en la mejor evidencia disponible hasta el momento.

Con anterioridad, en el año 2000, aparecieron las guías europeas (*Clinical algorithms on renal osteodystrophy*) en for-

mato de algoritmos clínicos, cuyo grupo de trabajo fue liderado por Cannata-Andía y que se publicaron en un suplemento de la revista *Nephrology Dialysis and Transplantation*<sup>2</sup>. En ellas se recogió, además, el conocimiento actualizado en el área del metabolismo mineral, en una serie de artículos firmados por reconocidos expertos. Silver<sup>3</sup> explica las bases moleculares que conducen al hiperparatiroidismo en la ERC; Cannata-Andía<sup>4</sup> enfatiza el aumento de prevalencia de la enfermedad ósea de bajo *turnover* y el riesgo elevado que comporta en la calcificación de tejidos blandos; Ritz et al.<sup>5,6</sup> introducen el concepto de la necesidad de corrección del déficit de vitamina D en la ERC y actualiza el conocimiento en el tratamiento con calcitriol y el potencial papel de los análogos activos de la vitamina D y de los calcimiméticos; Drüeke<sup>7</sup> revisa los diferentes captadores de fósforo y señala el sevelamer como una herramienta prometedora, y Cunnigham<sup>8</sup> hace que prestemos atención a la importancia de la concentración de calcio del dializado. Es necesario reconocer que esta iniciativa europea fue pionera en el establecimiento de recomendaciones en el área del metabolismo mineral en la ERC.

No obstante, las guías que se convirtieron en referencia universal fueron las K/DOQI que se publicaron tres años después<sup>1</sup>. El escenario en el que se elaboraron difiere del actual en cuanto a perfil de pacientes, conocimiento de los factores relacionados con el metabolismo mineral y posibilidades terapéuticas. No se disponía de calcimiméticos (lo que se refleja en un elevado índice de paratiroidectomías), y los captadores del fósforo basados en aluminio mantenían aún presente la osteomalacia en el espectro de enfermedades óseas<sup>4</sup>. La progresiva pérdida en la insuficiencia renal de receptores de la vitamina D y de los sensores de calcio en el tejido paratiroideo justificaba la utilización de elevadas dosis de calcitriol («paratiroidectomía química») y de calcio, con el objetivo de «frenar» el hiperparatiroidismo<sup>9,10</sup>. Por otro lado, se conocía el papel del fósforo sobre la función y el crecimiento glandular y su asociación a mor-

**Correspondencia:** Elvira Fernández

Servicio de Nefrología.

Hospital Arnau de Vilanova. Universitat de Lleida. Institut de Recerca Biomèdica de Lleida.

edfernandez.lleida.ics@gencat.cat

talidad, pero su control se dificultó al recomendarse evitar los compuestos de aluminio, que fueron sustituidos por compuestos de calcio<sup>11,12</sup>. Estos hechos, junto con la mayoritaria utilización de dializado con una concentración de calcio de entre 3 y 3,5 mEq/l, aumentaron el riesgo de hipercalcemia y de calcificación de tejidos blandos. Ya se había incorporado la determinación de la hormona paratiroidea (PTH) intacta como una valiosa herramienta diagnóstica. En este contexto, se elaboran las guías K/DOQI que alertaron sobre este riesgo, estableciendo un producto calcio x fósforo > 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> como límite de seguridad, limitando el aporte de calcio a 2000 mg/día y recomendando bajar la concentración de calcio del dializado en presencia de hipercalcemia. Determinaron un régimen de tratamiento con vitamina D que establecía la reposición nutricional como primer escalón y el tratamiento con vitamina D activa (calcitriol o paricalcitol) de acuerdo con el nivel de PTH basal. A pesar de esta invitación a la prudencia, los nefrólogos se enfrentaban a una disyuntiva de difícil salida que conducía al fracaso del tratamiento del hiperparatiroidismo (si eran prudentes con el calcio y la vitamina D) o bien al incremento del riesgo de calcificaciones vasculares y enfermedad ósea adinámica (si eran más agresivos en el control del hiperparatiroidismo).

Con la aplicación de las guías K/DOQI, las calcificaciones de tejidos blandos (calcifilaxis, calcinosis tumoral, etc.) empezaron a perder relevancia y se multiplicaron las referencias en la literatura sobre la responsabilidad de las alteraciones del metabolismo mineral en las calcificaciones vasculares y el impacto de estas en la morbimortalidad de los pacientes renales<sup>13-15</sup>.

Afortunadamente, se amplió el arsenal terapéutico con la introducción en España del paricalcitol i.v. (2004) y de los calcimiméticos (2004), que lograron mejorar las expectativas en los pacientes en diálisis. Sin embargo, estas herramientas no permitían actuar precozmente.

La repercusión de las alteraciones del metabolismo mineral sobre la calcificación vascular y la morbimortalidad planteó la necesidad de incluir estas devastadoras consecuencias dentro del espectro de las alteraciones del metabolismo mineral. Esta visión ampliada se reflejó en el resultado de la conferencia patrocinada por la fundación Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)\*, donde se consensuó una nueva

definición, evaluación y clasificación de la osteodistrofia renal, publicada en 2006<sup>16</sup>, en la que se definió como una enfermedad sistémica (*chronic kidney disease-mineral and bone disorder* [CKD-MBD]) que abarcaba no solo la enfermedad ósea, sino también las alteraciones del metabolismo mineral y las calcificaciones vasculares. De ella surgió la necesidad de elaborar nuevas guías a la luz de los nuevos conocimientos y herramientas terapéuticas. Las KDIGO 2009 (lideradas por Moe y Druke)<sup>17</sup>, en contraste con las KDOQI, tienen solo 21 recomendaciones, son menos concretas y dejan espacio para la valoración individual. Debido a la ausencia de ensayos acerca del beneficio de las intervenciones sobre la mortalidad, establecen grados de recomendación o sugerencias\*\*, más que instrucciones (*Recommendation, Assesment, Development and Evaluation [GRADE SYSTEM]*)<sup>18</sup>. Introduce el concepto de valorar la tendencia o progresión en los niveles de parámetros séricos más que el valor puntual. Bajo los auspicios de la European renal Best Practice (ERBP), un grupo de nefrólogos europeos que no habían participado en las guías KDIGO fueron invitados a realizar un análisis crítico de estas: concluyeron que las KDIGO no pueden considerarse una verdadera guía en muchos aspectos, y publicaron su posición respecto a estas que resumen en 18 áreas de incertezas que permanecen en la actualidad<sup>19</sup>.

De nuevo, la introducción de fármacos en el arsenal terapéutico deja obsoletas las guías en algunos aspectos. La posibilidad de disponer, en etapas de ERC previas a la diálisis, de paricalcitol oral y captadores del fósforo no cálcicos (carbonato de sevelamer y carbonato de lantano) permite actuar precozmente<sup>20-22</sup>.

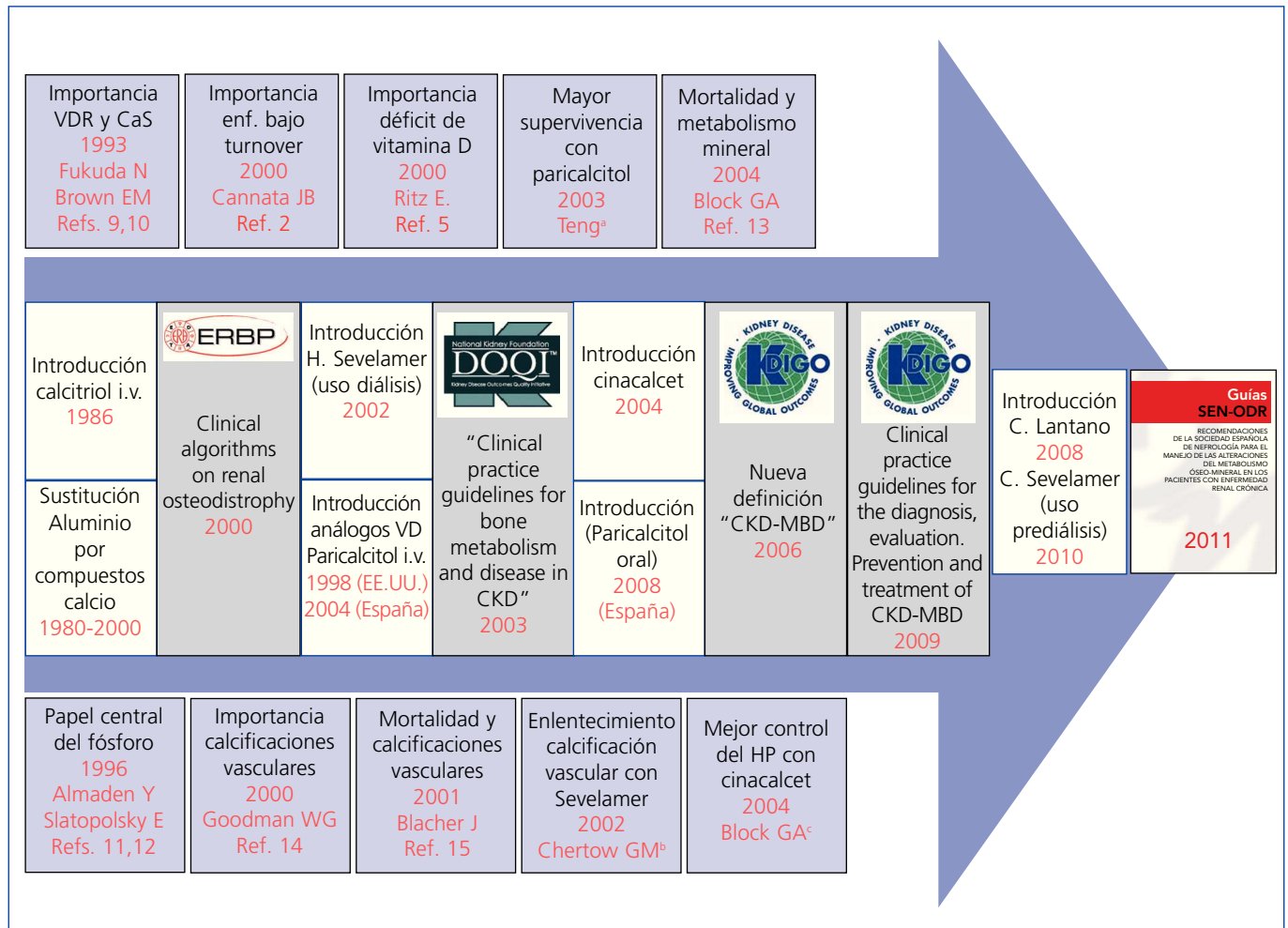
La actualización de las guías de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) de 2011 cubre este hueco y proporciona a los nefrólogos españoles un marco de actuación razonablemente adecuado<sup>23</sup>. En ella se recogen 41 puntos clave, basados en el estado del conocimiento y la evidencia actual más reciente (figura 1).

Esta introducción trata de poner en contexto el período en el que se realizó el estudio OSERCE I (epidemiología de la enfermedad ósea en la enfermedad renal crónica en España), cuyos resultados se publican en este número<sup>24</sup>. Es importante recordar que en el período de su elaboración no disponíamos de paricalcitol oral, carbonato de sevelamer ni carbonato de lantano para su uso previo a la diálisis.

\* KDIGO, fundación no lucrativa e independiente, es una iniciativa internacional con la misión de «mejorar el cuidado y pronóstico de la enfermedad renal a nivel mundial, promoviendo la coordinación, colaboración e integración de las iniciativas», mediante el desarrollo de guías de práctica clínica en el área de la ERC.

\*\* La fortaleza de las recomendaciones se estratifica en 2 niveles:

- Recomendación es un consejo o advertencia: implica que una acción debe aplicarse a la mayoría de los pacientes (nivel 1).
- Sugerencia: propuesta de una idea para que se tenga en consideración. Implica que existen diferentes posibilidades de elección y que la sugerida es una acción razonable (nivel 2).



**Figura 1.** Gráfico cronológico de los datos publicados relevantes y de la introducción de herramientas terapéuticas que han marcado políticas de tratamiento reflejadas en las guías de práctica clínica.

Los datos incluidos obedecen al criterio de la autora. CaS: sensor de calcio; CKD-MBD: chronic kidney disease-mineral and bone disorder; HP: hiperparatiroidismo; VDR: receptor de Vitamina D.

<sup>a</sup> Teng M, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349(5):349-56.

<sup>b</sup> Chertow GM, et al. Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62(1):245-52. <sup>c</sup> Block GA, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516-25.

Son varios los trabajos en los que se comprueba el grado de seguimiento de las K/DOQI y el impacto beneficioso sobre el pronóstico de los pacientes en diálisis<sup>25,26</sup>. Sin embargo, existen solo tres artículos diseñados con la finalidad de valorar el grado de cumplimiento de los objetivos K/DOQI en la población con ERC en estadios previos a la diálisis<sup>24,27,28</sup>. Dos de ellos fueron realizados en nuestro país en el mismo período: el primero, unificando los resultados procedentes de dos centros con similar criterio de tratamiento, y el OSERCE I, que abarca una población de pacientes procedentes de 32 Servicios de Nefrología y, por tanto, es un buen reflejo de lo que ocurre en España. Este estudio presenta fortalezas metodológicas que deben resaltarse: se determina en un subgrupo de pacientes la analítica de manera centralizada, existiendo una buena correlación con los datos globales obtenidos de cada

centro. Se trata además de pacientes consecutivos que acuden a las consultas de nefrología en un período de solo 2 meses (abril y mayo). Este dato elimina la variabilidad en las tendencias de las políticas de tratamiento y en los valores de vitamina D sujetos a cambios estacionales.

El grado de cumplimiento de los objetivos establecidos en las guías K/DOQI se muestra en la tabla 1 para los tres estudios referidos, diferenciando por estadios. Mayoritariamente, la proporción dentro del rango adecuado es inferior al 50 %, reflejando una política de tratamiento basada en compuestos cálcicos y calcitriol. Los valores bioquímicos de calcio y fósforo deben analizarse con precaución, ya que no reflejan la sobrecarga corporal de estos, y su normalidad plasmática no implica ausencia de riesgo.

**Tabla 1.** Porcentaje de parámetros bioquímicos dentro del rango recomendado en las Guías K/DOQI-2003

	PTH	Ca	P	Calcidiol	Compuestos de calcio	Calcitriol
<b>Craver L et al. (ref. 27) (2007)</b>						
<b>n = 1836<sup>a</sup></b>						
<b>ERC 3:856</b>	42,4	90,7	90,9	9,2	2,5	0,6
<b>ERC 4:354</b>	24,6	85,6	77,1	20,4	19,8	7,9
<b>ERC 5:111</b>	46,8	55	70,3	3,9	51,4	27
<b>Hoy T et al. (ref. 28) (2007)</b>						
<b>n = 793</b>						
<b>424</b>	61,3	98,7	87,6			
<b>212</b>	78,4	96,5	88,5	-	-	-
<b>157</b>	75	80,1	72,6			
<b>OSERCE I (ref. 24) (2013)</b>						
<b>n = 634</b>				<sup>b</sup>		
<b>210</b>	37	45	24	17	10,4	17,9
<b>287</b>	23	52	47	20	23	31,8
<b>135</b>	39	57	29	19	48,5	46,2

Ca: calcio; ERC: enfermedad renal crónica; P: fósforo; PTH: hormona paratiroidea.

<sup>a</sup> Total: incluye pacientes con enfermedad renal crónica estadios 1 y 2. <sup>b</sup> En el estudio OSERCE I, la muestra para determinación de calcidiol y calcitriol era de 339 pacientes.

El dato más relevante es que solo el 1,8 % de los pacientes presentan los cuatro parámetros (calcio sérico, fósforo sérico, producto calcio x fósforo y PTH) simultáneamente dentro del rango adecuado, comprobando que los objetivos de las guías K/DOKI en estos estadios de ERC no son alcanzables en la práctica clínica. Estos resultados coinciden con la experiencia de otros países<sup>29,30</sup>. Por tanto, la pregunta que cabe formularse es si los objetivos planteados son adecuados. Teniendo en cuenta la amplia evidencia actual sobre el riesgo que implican los valores fuera del rango recomendado de calcio, fósforo y PTH, caben pocas dudas sobre su adecuación en cuanto a marcador pronóstico; sin embargo, son difíciles de conseguir en la práctica clínica en un elevado porcentaje de pacientes. A continuación, enumero probables causas que a mi entender han podido contribuir a la dificultad de ajuste de los parámetros bioquímicos a los valores recomendados en las guías:

1. La gran mayoría de pacientes con ERC se encuentran en estadios previos a la diálisis, donde la implantación de las guías presenta mayores dificultades debido a la remisión tardía de los pacientes a los Servicios de Nefrología (difiere entre países, comu-

nidades autónomas e incluso entre áreas urbanas y rurales).

2. En los Servicios de Nefrología existen nefrólogos con diversas áreas de interés que no dominan de manera homogénea el complejo manejo de las alteraciones del metabolismo mineral. El grupo de trabajo del estudio OSERCE analizó mediante encuesta el conocimiento de dichas alteraciones entre nefrólogos españoles, concluyendo que existe un elevado grado de desconocimiento y que los parámetros bioquímicos se determinan con una periodicidad inferior a la recomendada<sup>31</sup>.
3. No existía la posibilidad de tratamiento en estos estadios con captadores del fósforo no cálcicos ni con paricalcitol oral.
4. Podría existir falta de motivación por parte del nefrólogo, debida a la ausencia de estudios de intervención que impacten en la morbilidad.

## CONCLUSIONES

Todo ello lleva a la conclusión de que los valores recomendados son adecuados pero inalcanzables en el momento en el que se realizó el estudio.

Aunque estos resultados puedan parecer desalentadores, no invalidan el esfuerzo de las guías de práctica clínica en el área del metabolismo mineral para establecer un marco que garantice que estamos proporcionando a nuestros pacientes el mejor tratamiento «posible».

No es realista pretender que los clínicos lean, procesen y apliquen toda la información que se genera, y las guías facilitan la toma de decisiones clínicas. Sin embargo, no debe eximirse al médico de la responsabilidad de estar actualizado en el conocimiento de la fisiopatología, para que aplique esos conocimientos de forma individualizada y con juicio crítico.

De la misma manera que los legisladores son más lentos que los cambios sociales, los avances científicos y la introducción de nuevos fármacos dejan obsoletas las guías y no podemos privar a nuestros pacientes de un posible beneficio en espera de la actualización de estas.

El valor que aporta el estudio OSERCE I, aunque sale a la luz casi una década después de publicadas las K/DOQI, tiene interés actual porque los objetivos planteados en las K/DOQI permanecen vigentes y son muy similares a los planteados en las KDIGO (2009) y Guías de la S.E.N. (2011). Además, muestra la dificultad para alcanzar los valores bioquímicos adecuados y resalta una vez más a la necesidad de actuar precozmente.

Por ello, los retos de futuro deben ir encaminados a disponer de marcadores más precoces (FGF23[factor de crecimiento de fibroblastos 23], calciuria, fosfaturia, etc.), disponer de guías en etapas más tempranas (estadios 1 y 2) y conseguir el cumplimiento de estas desde Atención Primaria.

### Conflictos de interés

La autora declara que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.
- Cannata-Andía JB, Drüeke TB (coords.). Clinical algorithms on renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 5:39-57.
- Silver J. Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 5:2-7.
- Cannata-Andía JB. Pathogenesis, prevention and management of low bone turnover. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 5:15-7.
- Schömig M, Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 1. Use of Vitamin D metabolites. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 5:18-24.
- Schömig M, Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 3. Potential perspectives-calcimimetics. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 5:30-1.
- Drüeke Tilman B. Renal osteodystrophy: management of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 5:32-3.
- Cuningham J. Calcium concentration in the dialysate and calcium supplements. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 5:34-5.
- Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993;92(3):1436-43.
- Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366(6455):575-80.
- Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A, Ballesteros E, Garcia-Navarro S, Torres A, et al. Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res* 1996;11(7):970-6.
- Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996;97(11):2534-40.
- 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(8):2208-18.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342(20):1478-83.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38(4):938-42.
- 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(11):1945-53.
- 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.
- Uhlig K, MacLeod A, Craig J, Lau J, Levey AS, Levin A, et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;70:2058-65.
- Goldsmith DJ, Covic A, Fouque D, Locatelli F, Olgaard K, Rodriguez M, et al. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(12):3823-31.
- Fernández E. Captore de fósforo. ¿El precio determina la elección? *No. Nefrologia* 2012;32(2):240-4.

21. Negri AL. Guías K-DOQI de metabolismo fosfo-cálcico en insuficiencia renal crónica. Objetivos de tratamiento, cumplimiento y nuevas drogas para su manejo. *Nefrología* 2007;27:670-6.
22. Lorenzo Sellarés V, Torregrosa V. Alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica estadios III, IV y V (no en diálisis). *Nefrología* 2008;Suppl 3:67-78.
23. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andía 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 (S.E.N.-MM). *Nefrología* 2011;31 Suppl 1:30-2.
24. Górriz JL, Molina P, Bover J, Barril G, Martín-de Francisco AL, Caravaca F, et al., en nombre de los investigadores del estudio OSERCE. Características del metabolismo óseo y mineral en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3-5 no en diálisis: resultados del estudio OSERCE. *Nefrología* 2013;33(1):46-60.
25. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA, et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005;67:760-71.
26. Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44(5 Suppl 2):34-8.
27. Craver L, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borràs M, Martín ML, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5--achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(4):1171-6.
28. 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.
29. González EA, Al-Aly Z, Martin KJ. Difficulties in achieving the K/DOQI practice guidelines for bone and mineral metabolism. *Semin Dial* 2005;18(3):171-4.
30. 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(1):31-8.
31. Bover J, Górriz JL, Martín de Francisco AL, Caravaca F, Barril G, Pinera C, et al., en nombre del Grupo de Estudio OSERCE de la Sociedad Española de Nefrología. 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(6):637-43.