

Cumplimiento de objetivos en función de diferentes guías (KDIGO/S.E.N.) y análisis de la variabilidad individual del metabolismo mineral en pacientes en hemodiálisis a medio plazo

Carlos del Pozo-Fernández, Ramón López-Menchero-Martínez, Luis Álvarez-Avellán, M. Dolores Albero-Molina, Laura Sánchez-Rodríguez

Sección de Nefrología. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy, Alicante

Nefrología 2013;33(5):675-84

doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Jun.11980

RESUMEN

Objetivos: Valorar el grado de cumplimiento y la variabilidad de los parámetros del metabolismo mineral a lo largo del tiempo en una muestra de pacientes en hemodiálisis según los distintos rangos propuestos (Guía KDIGO/Recomendaciones S.E.N.) tanto a nivel de grupo como individual de forma continuada. **Material y métodos:** Recogimos cuatrimestralmente los datos de calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) y de tratamiento en una muestra de 44 pacientes seguidos de forma continuada durante 32 meses. Establecimos los porcentajes de pacientes que cumplían los objetivos propuestos para cada parámetro en ambos rangos: óptimo (KDIGO) y aceptable (S.E.N.) en cada control y el porcentaje que cumplían individualmente los objetivos en al menos un 75 % de las determinaciones. **Resultados:** El cumplimiento del objetivo utilizando el rango óptimo mejoró, aunque en la PTH no superó el 50 %. Utilizando el rango aceptable, el objetivo se alcanzaba en los tres parámetros por encima del 70 % y más del 50 % de los pacientes cumplían los tres simultáneamente, mientras que utilizando el rango óptimo nunca se alcanzó el 30 %. A nivel individual el cumplimiento del rango óptimo se alcanzó de forma continuada en el 52,3 % (calcio), 45,5% (fósforo) y solo un paciente en la PTH, mientras que utilizando el rango aceptable el cumplimiento se alcanzó en el 84,1 % (calcio) y el 70,5 % (fósforo y PTH). **Conclusiones:** El uso de criterios menos exigentes que los KDIGO en los objetivos de calcio, fósforo y PTH permite mantener de forma continuada a los pacientes en rangos adecuados con menor intervencionismo y menor variabilidad individual.

Palabras clave: Metabolismo mineral. Guías de práctica clínica. Indicadores de calidad. Hemodiálisis. Calcio. Fósforo. PTHi.

Correspondencia: Carlos del Pozo Fernández
Sección de Nefrología. Hospital Virgen de los Lirios.
Polígono de Caramanxel, sn. 03804 Alcoy. Alicante.
delpozo_car@gva.es

Compliance with objectives based on different guidelines (KDIGO/S.E.N.) and analysis of the individual variability of mineral metabolism in haemodialysis patients in the medium term

ABSTRACT

Objective: To assess the level of compliance and variability of mineral metabolism parameters over time in a sample of haemodialysis patients for the different ranges proposed (KDIGO guidelines/SEN recommendations) in both groups and individuals continuously. **Material and method:** Every four months, we collected data on calcium, phosphorus, PTH and treatment in a sample of 44 patients followed up continuously for 32 months. We established the percentages of patients who complied with the objectives set for each parameter in both ranges: optimal (KDIGO) and acceptable (S.E.N.) in each control and the percentage that individually complied with the objectives in at least 75% of the determinations. **Results:** Compliance with the objective using the optimal range improved, although PTH did not exceed 50%. Using the acceptable range, the objective was achieved in the three parameters in over 70% and over 50% of patients achieved the three simultaneously while using the optimal range, 30% was never achieved. Individually, compliance with the optimal range was continuously achieved in 52.3% (calcium), 45.5% (phosphorus) and in only one patient in PTH, while when using the acceptable range, compliance was achieved in 84.1% (calcium) and 70.5% (phosphorus and PTH). **Conclusions:** The use of less stringent criteria than the KDIGO guidelines in calcium, phosphorus and PTH objectives allows patients to remain continuously within appropriate ranges with less intervention and less individual variability.

Keywords: Mineral metabolism. Clinical guidelines. Quality indicator. Haemodialysis. Calcium. Phosphorus. PTHi.

INTRODUCCIÓN

Las recomendaciones para el tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral han ido cambiando a lo largo

de los últimos años en base a su mayor y mejor conocimiento. En el año 2009 se publicó la *KDIGO-Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorder*¹, en la que se llevó a cabo una actualización de los objetivos que se han de alcanzar en relación con los niveles de calcio, fósforo y hormona paratiroidea (PTH) en los pacientes en hemodiálisis (HD), estableciéndose unos rangos más «estrictos» que los recogidos en las guías KDOQI del año 2003², y que para el fósforo debían estar entre 2,5-4,5 mg/dl (2D), para el calcio entre 8,4-9,5 mg/dl (2D) y para la PTH entre 2 y 9 veces el límite normal de la determinación de laboratorio (2C). En el año 2011, la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) también actualizó sus recomendaciones para el manejo de esas alteraciones con el objetivo de ayudar al nefrólogo en su manejo y tratamiento y, aunque aconsejan mantener los niveles de calcio (2D) y fósforo (2C) en el rango normal de laboratorio con valores para la PTH entre 150-300 pg/ml (2B), admiten rangos menos estrictos con «tolerancia» para valores de hasta 10 mg/dl en el calcio y hasta 5 mg/dl para el fósforo (2B), debiendo evitar menos de 100 pg/ml y más de 500 pg/ml en la PTH³.

Alcanzar el mayor número posible de pacientes dentro de los límites recogidos en estas guías para el control del fósforo, el calcio y la PTH, a pesar de las nuevas recomendaciones y de los avances terapéuticos, sigue constituyendo un desafío para los profesionales por su dificultad, variando el porcentaje de pacientes controlados, así como los esfuerzos, en función de la flexibilidad en el rango objetivo que nos marquemos.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido analizar en un grupo estable de pacientes en HD durante 32 meses el porcentaje de ellos que alcanzan los objetivos marcados siguiendo cada uno de los siguientes criterios: el rango estricto (que llamaremos óptimo) de las KDIGO y el rango de tolerancia (que llamaremos aceptable) de la S.E.N. (tabla 1), así como el grado de cumplimiento, en cada uno de los pacientes, de los tres parámetros a lo largo de todo el período de seguimiento, lo que da una visión de la variabilidad individual, un aspecto menos evaluado en la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo sobre la totalidad de los pacientes de la unidad de HD del Hospital Virgen de los Lirios de Alcoy, que cubre un área de 140 000 habitantes, que cumplieran en octubre de 2012 las siguientes características: haber sido incluidos en programa de HD al menos seis meses antes de febrero de 2010 y haber recibido tratamiento con esta modalidad (HD) ininterrumpidamente durante el período de estudio (32 meses).

El seguimiento y manejo del metabolismo mineral de los pacientes se realizó mediante analítica mensual de calcio y fósforo y bimensual de PTH (inmunoensayo de

electroquimioluminiscencia) determinados en autoanализador Cobas® (Roche Diagnostics). Con los resultados obtenidos se modificó la pauta de tratamiento siguiendo las recomendaciones de la S.E.N.³: intervención dietética, uso y modificación de dosis de quelantes (como norma general, utilizamos como primera opción de quelante el acetato cálcico en dosis crecientes con el objetivo de alcanzar un fósforo $\leq 4,5$ mg/dl; cuando el paciente alcanzaba un nivel de calcio de 9,5 mg/dl se añadía un quelante no cálcico, en caso de precisararlo), introducción y ajuste de las dosis de paricalcitol y cinacalcet, así como modificación de la concentración de calcio del baño de diálisis.

Para el análisis se recogieron de forma cuatrimestral desde el mes 0 al 32 los datos analíticos de calcio (corregido si la albúmina sérica era menor de 3,5 g/dl), fósforo, PTH y Kt/V, y los del tratamiento recibido en el momento del análisis: dosis de paricalcitol intravenoso (i.v.), cinacalcet, tipo y dosis de quelantes (acetato cálcico asociado o no a hidróxido de magnesio, carbonato cálcico, hidróxido de aluminio, sevelamer y lantano) y concentración de calcio en el baño de diálisis.

Los datos fueron recogidos en hoja de cálculo y trasladados para su análisis estadístico al programa G-Stat 2.0. Los datos se expresan como media \pm desviación estándar o mediana (p25-p75) en función de su distribución. Valoramos la existencia de diferencias en los parámetros analíticos en los distintos controles mediante pruebas para datos pareados: ANOVA de un factor (calcio, fósforo, Kt/V) o la prueba de Friedman (PTH) en función de su distribución; las dosis de fármacos (paricalcitol, cinacalcet y quelantes) fueron analizadas mediante las pruebas de Kruskal Wallis y de Mann Whitney. La comparación entre proporciones se realizó mediante la prueba de χ^2 de tendencia lineal para 2 x n grupos y de McNemar para 2 x 2 grupos. El rango de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Establecimos dos rangos de objetivos de los parámetros analíticos, basándonos en las guías KDIGO y S.E.N., a los que denominamos «rango óptimo» y «rango aceptable». Obtuvimos el porcentaje de pacientes que cumplieran los objetivos en los dos rangos propuestos de cada parámetro (calcio, fósforo y PTH) en cada control y, finalmente, el porcentaje de pacientes que cumplieran de forma individual los objetivos en al menos un 75 % de las determinaciones (7 de 9 controles), así como el número de indicadores en valores objetivo en al menos un 75 % de las determinaciones.

RESULTADOS

Pacientes

Fueron incluidos en el estudio 44 pacientes: 29 varones (66 %) y 15 mujeres (44 %) de 70 ± 12 años de edad media y con una permanencia en HD previa al inicio del estudio de 41 (31-96)

Tabla 1. Objetivos de los parámetros analíticos

Objetivo	Calcio (mg/dl)	Fósforo (mg/dl)	PTH (pg/ml)
Rango óptimo (KDIGO)	8,4-9,5	2,5-4,5	150-300
Rango aceptable (S.E.N.)	8,4-10,0	2,5-5	100-500

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes; PTH: hormona paratiroidea; S.E.N.: Sociedad Española de Nefrología.

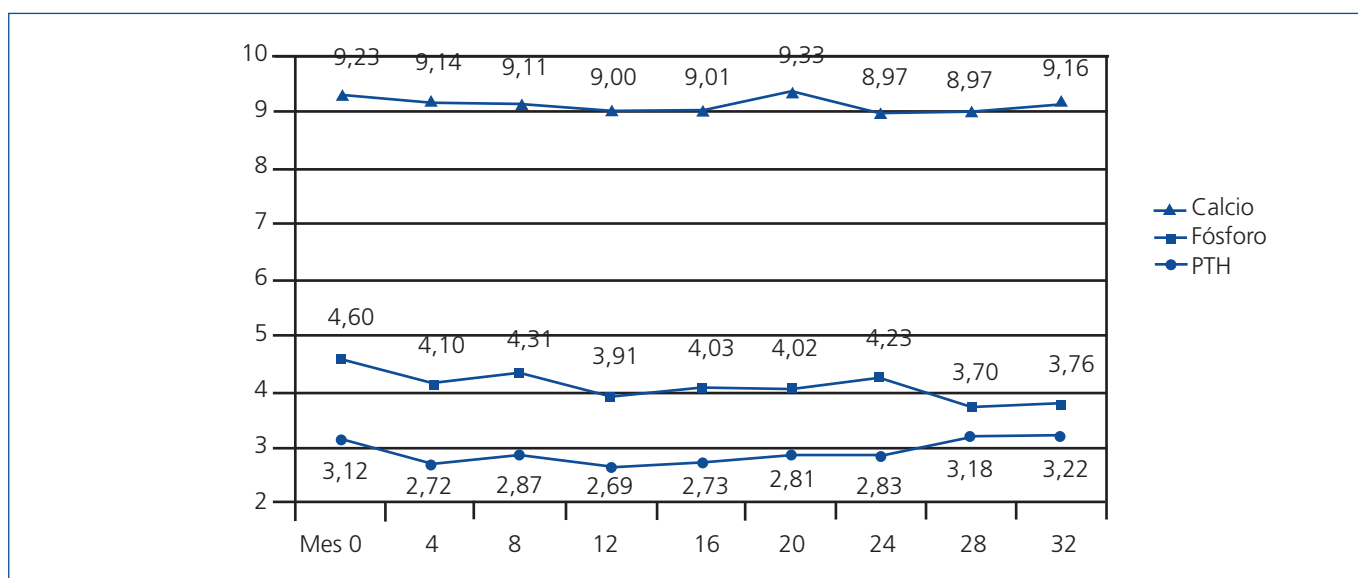
meses, independientemente del tiempo en otras modalidades de tratamiento sustitutivo o períodos previos en HD. Con anterioridad a la HD, 8 pacientes (18 %) habían recibido un trasplante renal y 4 (9 %) habían sido tratados con diálisis peritoneal. A 4 pacientes (9 %) se les había realizado a una paratiroidectomía. Treinta y siete (84 %) recibían HD a través de una fístula arteriovenosa nativa, 6 (14 %) vía catéter tunelizado y tan solo 1 (2 %) era portador de una prótesis de politetrafluoroetileno (PTFE). La dosis media de diálisis (Kt/V Daugirdas monocompartimental) aumentó progresivamente en cada control desde $1,57 \pm 0,26$ al inicio hasta $1,72 \pm 0,22$ al final del estudio ($p < 0,001$).

Evolución de los parámetros analíticos y de tratamiento

Se produjo una disminución significativa progresiva y continua en los valores medios de fósforo desde $4,60 \pm 1,26$ basalmente hasta $3,76 \pm 1,92$ mg/dl en el mes 32 ($p < 0,001$), mientras que los de calcio mostraron cambios significativos entre distintos períodos ($p < 0,001$) con

valor máximo de 9,33 mg/dl y mínimo de 8,97 mg/dl, pero sin una tendencia definida a lo largo del estudio (basal $9,23 \pm 0,54$ frente a $9,16 \pm 0,50$ mg/dl a los 32 meses [ns]). En el caso de la PTH, no hubo variaciones significativas de sus valores desde 312 (152-369) hasta 322 (127-411) pg/ml (ns) al final del estudio (figura 1).

La frecuencia de uso de paricalcitol i.v. aumentó a lo largo de los 32 meses desde un 38,6 % (17/44 pacientes) hasta el 63,6 % (28/44 pacientes) ($p < 0,05$). La dosis utilizada basalmente fue de $8,3 \pm 5,4$ µg/semana; sin embargo, a los 4 meses la dosis había descendido a $4,4 \pm 3,0$ µg/semana y desde entonces osciló entre 5,0 y 3,6 µg/semana durante todo el estudio. En los primeros 12 meses la dosis máxima de paricalcitol fue de 15 µg/semana, y a partir de entonces la dosis no superó en ningún paciente los 9 µg/semana. El porcentaje de uso de cinacalcet aumentó progresivamente del 25,0 % (11/44 pacientes) al 40,9 % (18/44) ($p < 0,05$), con una dosis media que descendió desde 325 ± 250 mg/semana hasta 198 ± 136 mg/semana (ns, $p = 0,07$) (figura 2).

**Figura 1.** Evolución de los parámetros bioquímicos.

Calcio (media-mg/dl): *t* de Student basal frente a mes 32 no significativo. ANOVA diferencia entre períodos: $p < 0,001$.

Fósforo (media-mg/dl): *t* de Student basal frente a mes 32 $p < 0,001$. ANOVA diferencia entre períodos: $p < 0,001$.

PTH (mediana-pg/ml/100): Mann-Whitney basal frente a mes 32 ns. ANOVA diferencia entre períodos: ns.

PTH: hormona paratiroidea.

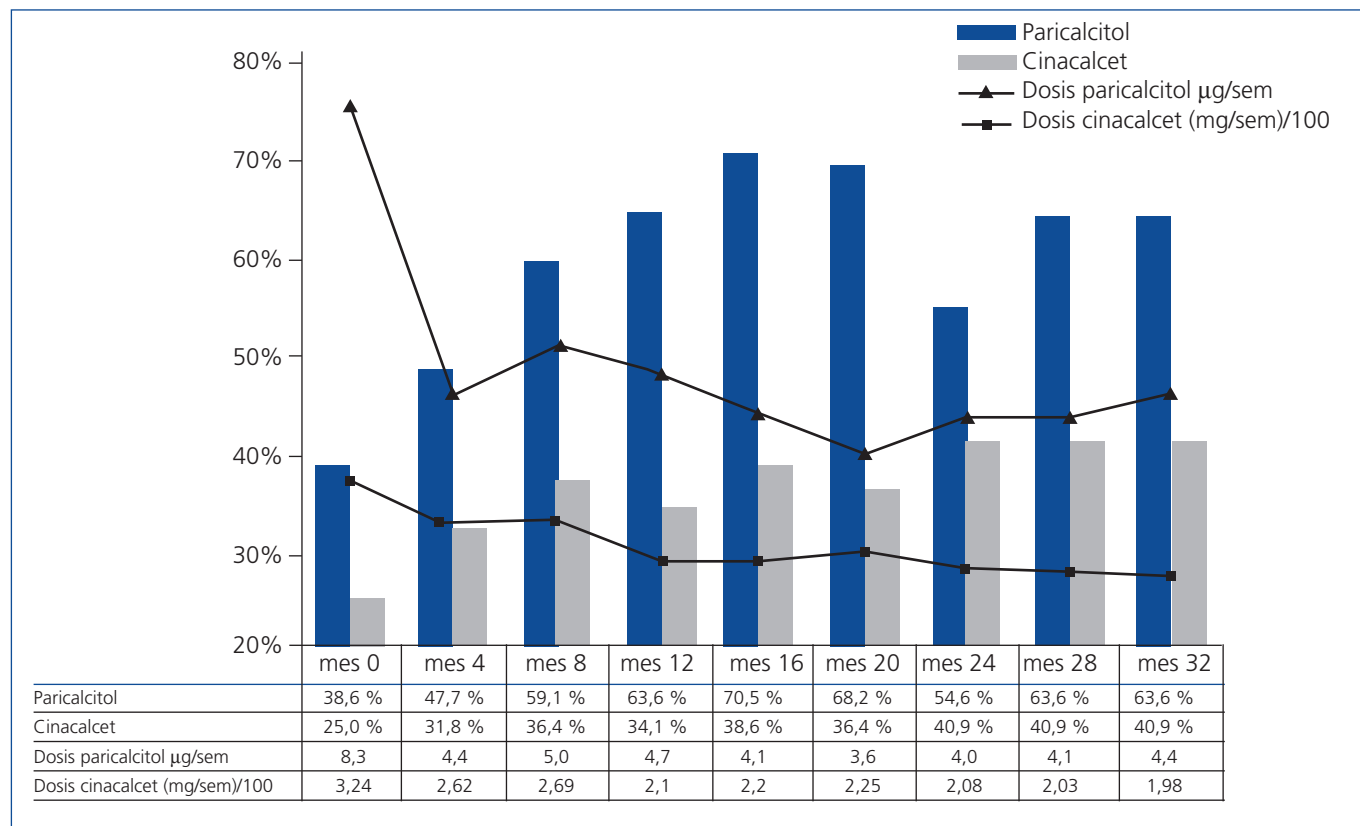


Figura 2. Porcentaje de pacientes tratados con paricalcitol y cinacalcet y dosis en los tratados.

El quelante utilizado con más frecuencia fue el acetato cálcico, asociado o no a carbonato magnésico, que recibieron entre el 75,0 % y el 54,5 % de los pacientes según el período de estudio, con una dosis media entre 2,9 y 2,4 g/día. El quelante no cálcico más utilizado fue el sevelamer (entre el 38,6 % y el 25,0 %), con una dosis media entre 5,1 y 3,5 g/día. El uso de hidróxido de aluminio, carbonato cálcico y lantano fue mucho menor y siempre inferior al 10 % a partir de los meses 4, 8 y 12, respectivamente. En ningún caso hubo una tendencia al aumento en el uso de quelantes, y sí a la disminución en el uso de hidróxido de aluminio ($p < 0,001$) y lantano ($p < 0,005$) (tabla 2).

Con respecto a la concentración de calcio en el baño utilizado, el más frecuente fue el de 3,0 mEq/l, entre el 61,4 % (27/44) en los meses 4 y 8, y el 79,6 % (35/44) al final del estudio, mientras que la concentración de calcio de 2,5 mEq/l fue usada en el 31,8 % al principio del estudio, reduciéndose su uso hasta el 18,2 % al finalizar este. Estas variaciones no fueron significativas en ninguno de los dos casos. El baño con calcio de 3,5 mEq/l no se utilizó inicialmente, pero sí se precisó su uso en casos puntuales para compensar hipocalcemias inducidas por el uso de cinacalcet, de forma que al final del estudio solo era utilizado en un paciente.

Evolución del grado de cumplimiento de los indicadores en el grupo (figura 3 A, B y C)

El porcentaje de pacientes que se mantuvo en rango óptimo de calcio (8,4-9,5 mg/dl) osciló entre el 65,9 % al inicio y el 77,3 % en los meses 12 y 16, mientras que en el rango aceptable (8,4-10 mg/dl) se mantuvo por encima del 80 % durante todo el estudio, alcanzando el 90,9 % al finalizar este. En ninguno de los casos hubo diferencias significativas. El porcentaje de pacientes con calcio > 10 mg/dl no superó en ningún control el 6,8 %, por lo que el no cumplimiento del indicador se debió mayoritariamente a niveles por debajo del rango propuesto.

En el caso del fósforo, hubo un ascenso del porcentaje de pacientes dentro del rango óptimo (2,5-4,5 mg/dl) desde un 52,3 % basal a un 79,6 % a los 32 meses ($p < 0,005$), mientras que el aumento del número de pacientes dentro del rango aceptable (2,5-5 mg/dl) desde un 70,5 % hasta un 88,6 % no fue significativo. El incumplimiento del indicador fue generalmente por fósforo > 5 mg/dl, pero en los últimos meses (meses 28 y 32) fue más frecuente la hipofosforemia (13,6 % en el mes 28).

Por último, con la PTH no hubo una tendencia significativa en el cumplimiento del indicador a lo largo del estudio. El

Tabla 2. Evolución en el uso de quelantes: número y porcentaje de pacientes tratados y dosis media utilizada

Control	Ac. cálcico ^a	Carb. Ca.	Hidróx. al	Sevelamer	Lantano
0 n	31	1	5	17	7
%	70,5	2,3	11,4	38,6	15,9
Med (g/d)	2,6	5,0	1,6	5,0	2,4
4 n	33	5	8	14	4
%	75,0	11,4	18,2	31,8	9,1
Med (g/d)	2,6	6,3	0,8	5,1	2,8
8 n	31	3	6	13	3
%	70,5	6,8	13,6	29,6	6,8
Med (g/d)	2,9	7,5	0,9	5,0	2,5
12 n	32	3	4	15	2
%	72,7	6,8	9,1	34,1	4,6
Med (g/d)	2,7	5,8	1,0	4,3	2,3
16 n	32	4	2	12	2
%	72,7	9,1	4,6	27,3	4,6
Med (g/d)	2,5	5,8	0,9	4,4	1,9
20 n	30	2	2	11	1
%	68,2	4,6	4,6	25,0	2,3
Med (g/d)	2,4	5,0	0,6	5,0	1,5
24 n	24	3	1	14	1
%	54,6	6,8	2,3	31,8	2,3
Med (g/d)	2,6	4,3	0,5	4,6	1,5
28 n	30	2	1	11	1
%	68,2	4,6	2,3	25,0	2,3
Med (g/d)	2,5	5,0	0,5	3,6	1,5
32 n	27	1	1	15	1
%	61,4	2,3	2,3	34,1	2,3
Med (g/d)	2,6	2,5	0,5	3,5	1,5
Sign.					
%: χ^2 ^b	ns	ns	p < 0,001	ns	p < 0,005
Med: K-W ^c	ns	ns	ns	ns	ns

^a Acetato cálcico solo o asociado a carbonato de magnesio. ^b Diferencia entre proporciones. ^c Diferencia entre dosis medias (prueba de Kruskal Wallis).
ns: no significativo.

porcentaje de pacientes en rango óptimo (150-300 pg/ml) osciló entre el 18,2 % (mes 28) y el 45,5 % (meses 20 y 24). Esa tendencia tampoco fue significativa en el cumplimiento del rango aceptable, pero en este caso el porcentaje se situó siempre por encima del 70 %, salvo en el mes 28 (56,8 %). El incumplimiento del indicador fue generalmente por encima del rango propuesto.

El número de indicadores dentro del rango óptimo fue de 0 en el 15,9 %, 1 en el 29,5 %, 2 en el 36,4 % y 3 en el 18,2 % de los pacientes, y al final del estudio, 0 en el 0 %, 1 en el 31,8 %, 2 en el 54,6 % y 3 en el 13,6 %. En el caso del rango aceptable, el objetivo se alcanzó en los tres indicadores en más del 50 % de los pacientes, salvo en el mes 28 (40,9 %).

Cumplimiento de objetivos a nivel individual (figura 4)

El número de pacientes que cumplieron de forma continuada (más del 75 % de las determinaciones, al menos 7 de 9 controles) el rango óptimo del indicador fue, en el caso del calcio, 23 (52,3 %); en el del fósforo, 20 (45,5 %), y en el de la PTH un solo paciente. Cuando el rango propuesto fue el considerado aceptable, el cumplimiento continuado fue de 37 pacientes (84,1 %) en el caso del calcio, 31 (70,5 %) en el del fósforo y también 31 (70,5 %) en el de la PTH.

Diecisiete pacientes (38,6 %) cumplieron en más del 75 % de los controles al menos dos de los tres indicadores dentro del rango óptimo, y cuando el rango considerado fue el aceptable el número de pacientes ascendió a 38 (86,4 %).



Figura 3. Grados de cumplimiento.

A) Grado de cumplimiento en la muestra del indicador de calcio. Rango óptimo: 8,4-9,5 mg/dl, rango aceptable: 8,4-10 mg/dl. B) Grado de cumplimiento en la muestra del indicador del fósforo. Rango óptimo: 2,5-4,5 mg/dl, rango aceptable: 2,5-5 mg/dl. C) Grado de cumplimiento en la muestra del indicador de la hormona paratiroidea. Rango óptimo: 150-300 pg/ml, rango aceptable: 100-500 pg/ml.

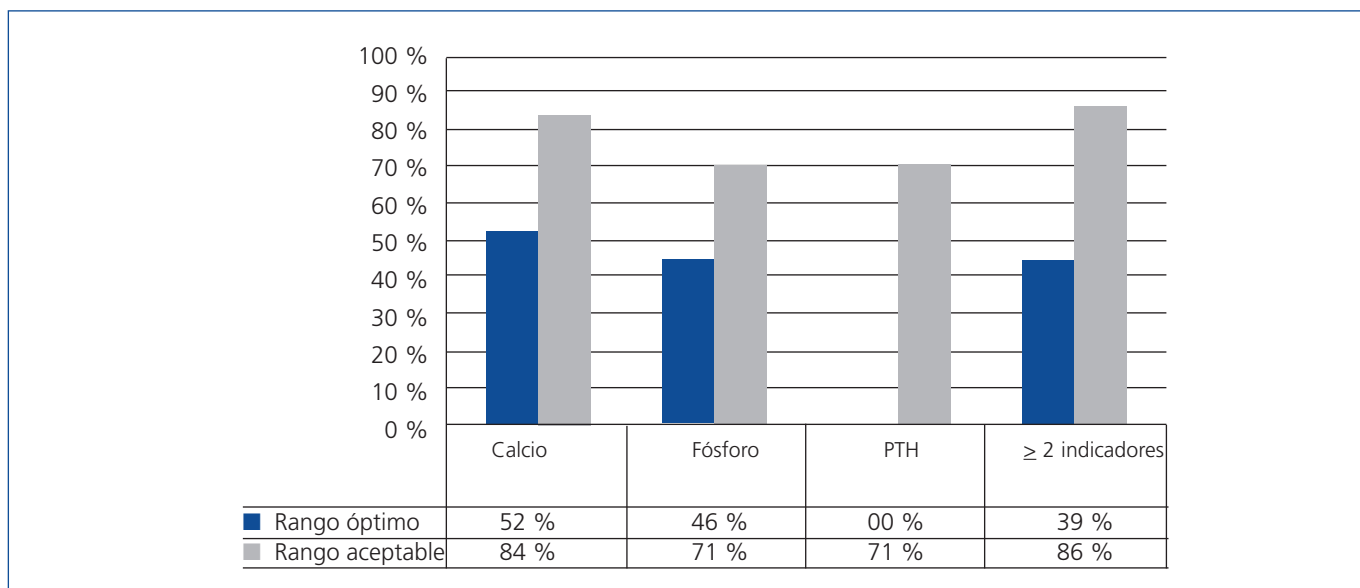


Figura 4. Porcentaje de pacientes que cumplieron el objetivo de cada indicador en más del 75 % de los controles (al menos 7 de 9 determinaciones). PTH: hormona paratiroidea.

DISCUSIÓN

De los resultados obtenidos en nuestro trabajo queremos establecer dos líneas de discusión. Por un lado, el análisis del grado de cumplimiento de los objetivos en función del rango (el óptimo de la guía KDIGO o el aceptable de las recomendaciones de la S.E.N.) y, por otro, el análisis del cumplimiento de objetivos a nivel individual (variabilidad).

Cuando revisamos los resultados de algunos de los muchos estudios recogidos en la literatura, nos encontramos con datos que para los nefrólogos que trabajamos en la práctica clínica diaria no son fáciles de interpretar. Por una parte, se nos anima a lograr que el mayor número posible de pacientes alcance los objetivos marcados para disminuir la morbilidad, pero, por otra, no encontramos de forma clara cuáles son los rangos a partir de los que es evidente el beneficio que perseguimos.

En general, el riesgo de mortalidad aparece ligado a valores elevados de calcio, fósforo y PTH, tanto en trabajos en los que se utilizan análisis basales como en los dependientes del tiempo^{4,7}. Valores bajos de calcio y fósforo también se asocian a un aumento del riesgo de mortalidad^{5,7}, existiendo alguna discrepancia con valores bajos de PTH, con un aumento del riesgo en algunos trabajos^{5,7}, pero no en otros^{4,6}. En estos estudios, es importante reseñar que hay diferencias en el diseño, en los objetivos marcados, en los procedimientos terapéuticos seguidos por los pacientes y en los análisis estadísticos realizados.

Lograr que los valores medios de fósforo y calcio estuvieran dentro del rango óptimo propuesto por la guía KDIGO fue posible desde el primer control. El descenso progresivo y

mantenido de los valores de fósforo en nuestros pacientes, que partían de valores medios de 4,6 mg/dl (por encima del rango recomendado por la guía KDIGO), se produjo fundamentalmente por un manejo terapéutico adecuado del paricalcitol y del cinacalcet. Hubo un aumento progresivo del número de pacientes que recibieron paricalcitol y cinacalcet, a lo largo del estudio, si bien a partir del mes 12 se evitaron dosis elevadas de paricalcitol, con tendencia también a utilizar dosis de cinacalcet progresivamente menores (se aumentó incluso en algunos pacientes el intervalo entre dosis a más de 24 horas), intentando mantener el equilibrio entre el descenso de los valores del calcio y el fósforo secundario al cinacalcet con sus aumentos en relación con el uso del paricalcitol. Esta reducción de los valores medios de fósforo se alcanzó sin aumentar el número ni la dosis de quelantes. Desconocemos de qué modo pudo influir en los valores del fósforo el aumento en la dosis de diálisis recibida. En el caso del calcio hubo diferencias significativas de sus valores medios a lo largo del estudio en relación con los ajustes en las dosis de fármacos y de la concentración de calcio del baño de diálisis (el más utilizado fue el de 3 mEq/l), pero con valores medios siempre en rangos adecuados a las recomendaciones de la guía KDIGO y con una baja frecuencia de hipercalcemia.

No ocurrió lo mismo con los valores medios de PTH. Pensamos que el hecho de que la frecuencia de hiperparatiroidismo severo en nuestros pacientes no fuera elevada, con valores de PTH superiores a 369 pg/ml solo en el 25 %, fue el factor determinante de que los valores medios de la PTH no se modificaran de forma significativa, a pesar de las modificaciones terapéuticas, ya que utilizamos dosis bajas de cinacalcet y paricalcitol. En cualquier caso, los valores de medida de tendencia central, como la media o la mediana,

son de escaso valor en estudios de grupo de pacientes porque, aunque nos proporcionan una información sobre su comportamiento y nos pueden ayudar a valorar su tendencia o progresión, se relacionan poco con el balance-sobrecarga potencial de ambos elementos³ y no reflejan el porcentaje de pacientes insuficientemente controlados y por tanto susceptibles de otro planteamiento terapéutico⁸.

Ni en la guía KDIGO ni en las recomendaciones de la S.E.N. para el tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral se estableció ningún objetivo a lograr en cuanto al porcentaje de pacientes que deberían estar dentro de los límites que se proponen. En este sentido, el grupo de calidad de la S.E.N. había publicado en el año 2007 un sistema de monitorización clínica para pacientes en HD que incluía el desarrollo de una propuesta de indicadores y se establecía un porcentaje para alcanzar en los valores de fósforo y PTH, con el objetivo, a través de su conocimiento, de mejorar la calidad asistencial y disminuir la variabilidad de nuestra práctica clínica diaria⁹.

Cuando analizamos nuestros resultados de indicadores de grupo con base en los objetivos óptimos de la guía KDIGO, encontramos una mejoría significativa en el porcentaje de pacientes que los alcanzaron, pasando en el calcio de un 65,9 % a un 77,3 %, en el fósforo de un 52,3 % a un 79,6 %, mientras que con los valores de PTH no hubo una tendencia significativa a lo largo del estudio, con oscilaciones entre el 18,2 % y el 45,5 %.

Estos resultados están en sintonía con otros recogidos en la literatura en los que, desde la introducción del cinacalcet, el paricalcitol y los nuevos quelantes no cálcicos, el porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos marcados por las guías aumentó tanto para el calcio y el fósforo como para la PTH, pero con porcentajes variables, fundamentalmente al analizar el comportamiento de la PTH y nuevamente en función de las características de cada estudio¹⁰⁻¹⁸.

Sin embargo, si asumimos como valores de referencia para pacientes en diálisis los admitidos como aceptables de las recomendaciones de la S.E.N. 2011, que nos permiten adoptar unos rangos más amplios (calcio: hasta 10 mg/dl, fósforo: hasta 5 mg/dl y PTH: entre 100 y 500 pg/ml)³, nos encontramos con una clara mejoría en el porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo, llegando al 90,9 % en el calcio, al 88,6 % en el fósforo y a más del 70 % en la PTH.

Al final del estudio, solo un 13,6 % de pacientes mantenían los tres indicadores dentro del rango de la guía KDIGO, mientras que, asumiendo el rango de las recomendaciones de la S.E.N., los tres parámetros se mantuvieron dentro del objetivo en más del 50 % de los pacientes, salvo en un control.

De los trabajos recogidos en la literatura hemos aprendido que mantener a los pacientes dentro de los rangos propuestos por las guías supone una reducción del riesgo de mortalidad,

pero también somos conscientes de que existen dificultades para definir el rango óptimo que se ha de alcanzar en los pacientes en HD, salvo para valores extremos¹⁹.

Por tanto, la cuestión que planteamos, si admitimos los rangos ligeramente más amplios propuestos por la S.E.N. y que sin duda permiten que un mayor porcentaje de pacientes alcancen los objetivos, es si tiene sentido aumentar el esfuerzo que debemos hacer para intentar mejorarlos, fundamentalmente porque la dificultad aparece en el control de la PTH.

Lograr un mayor porcentaje de pacientes con PTH dentro de rangos estrechos (150-300), cuando los porcentajes de calcio y fósforo están por encima del 85 %, se nos antoja complicado y pensamos que requiere un delicado equilibrio de mayores dosis de cinacalcet, ajustes de vitamina D o paricalcitol, así como de los demás factores que participan. Aumentar, fundamentalmente, el uso del cinacalcet y/o paricalcitol para mejorar el control de la PTH (valores dentro del rango propuesto por la guía KDIGO) sin duda nos habría supuesto una mayor dificultad para mantener el calcio y el fósforo dentro de los rangos propuestos, una vez alcanzado un elevado porcentaje de pacientes con ambos bien controlados.

Con respecto al análisis del cumplimiento de objetivos a nivel individual (variabilidad), algunos estudios han puesto de manifiesto un aumento de la mortalidad de los pacientes en HD en relación con la variabilidad de la hemoglobina, existiendo algunas limitaciones en su interpretación derivadas de la definición del concepto, de la discriminación entre su frecuencia o variación anual y de la respuesta a los agentes eritropoyéticos²⁰⁻²². A diferencia de la anemia, hay escasas referencias cuando analizamos el concepto de variabilidad en relación con los parámetros del metabolismo mineral^{5,23}.

Podemos, como hemos visto, mejorar las medias y alcanzar porcentajes elevados de pacientes dentro de los rangos que proponen las guías, pero nos resulta sorprendente ver la gran variabilidad que sufren a lo largo del estudio. Prácticamente menos del 50 % de los pacientes cumplen de forma continuada el rango óptimo del indicador (más del 75 % de determinaciones dentro de este) cuando nos referimos al calcio y al fósforo, y solo un paciente cuando nos referimos a la PTH. Estos porcentajes lógicamente mejoran (> 70 %) cuando trasladamos los objetivos de la guía KDIGO a los más amplios de la S.E.N., incluyendo la PTH.

Alguna evidencia sobre la importancia de acercarnos al conocimiento de la variabilidad nos la aportan trabajos en los que se observó que una excesiva caída o aumento en el calcio sérico, mayor de 0,6 mg/dl en seis meses, se asoció con un aumento del riesgo de muerte en pacientes con valores basales dentro de los rangos de la guía KDOQI, algo también observado con los cambios excesivos en el fósforo y el producto calcio-fósforo⁵. También en otro estudio, mantener el mayor número posible de determinaciones de calcio,

fósforo y PTH dentro de los rangos de la guía KDOQI se asoció con un descenso significativo de mortalidad¹⁷.

Para intentar disminuir esa variabilidad, queremos incidir sobre la conveniencia de asumir unos rangos ligeramente más amplios, como propone la S.E.N., en el control del calcio, el fósforo y la PTH. Realizar mayores esfuerzos terapéuticos para intentar alcanzar un mayor porcentaje de pacientes con PTH en rango estrecho supone sin duda una mayor intervención terapéutica, y cuando hay muchas variables interrelacionadas, indefectiblemente mayor variabilidad, algo que ya se vio en el tratamiento de la anemia²⁴.

Pese a las limitaciones evidentes de nuestro estudio (retrospectivo sobre un pequeño número de pacientes de un único centro), creemos que el seguimiento continuado durante más de 30 meses de 44 pacientes nos permite obtener algunas conclusiones o, al menos, plantear algún punto de reflexión. En el seguimiento de las alteraciones del metabolismo mineral de los pacientes en HD, cualquier valor (media, porcentaje, variabilidad) tiene su importancia y nos ayuda a conseguir los objetivos marcados. Ahora bien, la información que se deriva de su análisis debe ser cuidadosamente evaluada. Las medias nos han servido para analizar tendencias, pero no nos han proporcionado información correcta sobre los pacientes que se encontraban fuera de los objetivos y por tanto susceptibles de adoptar medidas correctoras. Ha sido el análisis de los porcentajes el que nos ha permitido conocer a esos pacientes fuera de rango, y ha sido en ellos en los que hemos incidido de forma especial logrando una mejoría significativa en el control del calcio y el fósforo (> 75 %), pero no de la PTH, cuando hemos asumido los valores propuestos por la KDIGO; mientras que con los rangos aceptables de la S.E.N. los porcentajes aumentaron claramente para el fósforo y el calcio (> 85 %) y la PTH (> 70 %). Los nuevos fármacos disponibles, su manejo adecuado y una correcta selección del baño de diálisis nos han permitido una mejor adecuación en el control del fósforo y del calcio, aunque permanece el reto de mejorar en el control de la PTH. Un reto que deberíamos plantearnos en las etapas iniciales de la enfermedad renal crónica, durante la fase prediálisis.

Por último, observamos una gran variabilidad en un importante porcentaje de pacientes a lo largo del estudio cuando admitíamos como valores de referencia los propuestos por la guía KDIGO, variabilidad que disminuía de forma significativa al aceptar los rangos más amplios propuestos en las recomendaciones de la S.E.N., con una clara mejoría en el alcance de los objetivos, incluso para los valores de la PTH, con más del 50 % de los pacientes con los tres parámetros dentro del rango aceptable a lo largo de todo el período de seguimiento. El mantenimiento persistente dentro de los rangos adecuados a lo largo del seguimiento, en cada paciente, es la expresión definitiva de un tratamiento correcto.

A medida que vayan aumentando los niveles de evidencia en los objetivos a alcanzar en las alteraciones del metabolismo

mineral de los pacientes en HD, los profesionales deberemos aumentar nuestros esfuerzos. Mientras tanto, asumir rangos más amplios, actualmente admitidos, nos ayuda a alcanzar los objetivos, disminuye la variabilidad, evita iatrogenias y reduce los costes.

Conflictos de interés

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1-130.
2. National Kidney Foundation KDOQI. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kid Dis* 2003;42(Suppl 3):1-201.
3. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2011;31 Suppl 1:1-32.
4. Block G, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie E, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
5. 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.
6. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52:519-30.
7. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot Ch, Druke T, de Francisco A, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1948-55.
8. Rivera F, Sánchez de la Nieta MD, Echarri R, Anaya S, Carreño A, Vozmediano MC, et al. Control del metabolismo calcio-fósforo en hemodiálisis y su adecuación a las guías K/DOQI 2003. *Nefrología* 2006;26:351-7.
9. López-Revuelta K, Barril G, Caramelo C, Delgado R, García-López F, García-Valdecasas J, et al. Desarrollo de un sistema de monitorización clínica para hemodiálisis: propuesta de indicadores del Grupo de Gestión de Calidad de la S.E.N. *Nefrología* 2007;5:542-59.
10. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516-25.
11. Arenas MD, Álvarez-Ude F, Gil MT, Moledous A, Malek T, Nuñez C, et al. Implementation of K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease after the

- introduction of cinacalcet in a population of patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1639-44.
12. Alcázar JM, Arenas MD, Álvarez-Ude F, Virto R, Rubio E, Maduell F, et al. Resultados del proyecto de mejora de la calidad de la asistencia en hemodiálisis: estudio multicéntrico de indicadores de calidad de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). *Nefrología* 2008;28(6):597-606.
 13. Arenas MD, Álvarez-Ude F, Moledous A, Malek T, Gil MT, Soriano A, et al. ¿Es posible mejorar nuestros resultados en hemodiálisis? Establecimiento de objetivos de calidad, retroalimentación (feedback) y benchmarking. *Nefrología* 2008;4:397-406.
 14. Messa P, Macário F, Yaqoob M, Bouman K, Braun J, Albertini BV, et al. The OPTIMA Study: Assessing a new cinacalcet (sensipar/mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:36-45.
 15. Bover J, Pérez R, Molina M, Benavides B, Ariza F, Miguel JL, et al. Cinacalcet treatment for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: an observational study in routine clinical practice. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c109-21.
 16. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA, et al. Achieving NKF/DOQITM bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCL. *Kidney Int* 2005;67:760-71.
 17. Chertow GM, Blumenthal S, Turner S, Roppolo M, Stern L, Chi EM, et al. Cinacalcet hydrochloride (Sensipar) in hemodialysis patients on active vitamin D derivatives with controlled PTH and elevated calcium x phosphate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:305-12.
 18. Del Pozo C, López-Mencheró R, Sánchez L, Álvarez L, Albero MD. Experiencia acumulada en el análisis de indicadores de calidad en una unidad de hemodiálisis. *Nefrología* 2009;24:42-52.
 19. Fouque D, Roth H, Pelletier S, London M, Hannedouche T, Jean G, et al. Control of mineral metabolism and bone disease in haemodialysis patients: which optimal targets? *Nephrol Dial Transplant* 2012;28(2):360-7.
 20. Yang W, Israni R, Brunelli SM, Joffe MM, Fishbane S, Feldman HI. Hemoglobin variability and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:3164-70.
 21. Gilbertson DT, Peng Y, Bradbury B, Ebben JP, Collins AJ. Hemoglobin level variability: anemia management among variability groups. *Am J Nephrol* 2009;30:491-8.
 22. Kainz A, Mayer B, Kramar R, Oberbauer R. Association of ESA hypo-responsiveness and haemoglobin variability with mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3701-6.
 23. Tentori F, Hunt WC, Rohrscheib M, Zhu M, Stidley CA, Servilla K, et al. Which targets in clinical practice guidelines are associated with improved survival in a large dialysis organization? *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2377-84.
 24. Fishbane S, Berns JS. Evidence and implications of haemoglobin cycling in anaemia management. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2129-32.