



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE
URÉMICO Y LAS ALTERACIONES DEL
METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA G 1-4

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN MEDICINA CON MENCIÓN
EN NEFROLOGÍA

LUIS ENRIQUE CRUZ LLANOS

LIMA – PERÚ

2024

ASESOR

Mg. Cesar Antonio Loza Munarriz

JURADO DE TESIS

DR. JUAN MANUEL MIYAHIRA ARAKAKI

PRESIDENTE

MG. LEANDRO HUAYANAY FALCONI

VOCAL

MG. JORGE ENRIQUE OSADA LIY

SECRETARIO

DEDICATORIA.

- Con todo mi amor, a mis padres Luis Cruz y Purita Llanos,
por ser mi admiración y por mostrarme el sendero
para lograr mi plena formación.
 - A mi enamorada Diana Quevedo, por
permitirme ser parte de su vida y
por la felicidad que me brinda cada día.
- A mi hermano Freddy Cruz, por su incondicional apoyo
en cada etapa de mi vida.

AGRADECIMIENTOS.

- A Dios, por ser la fuente de toda sabiduría.
- Al Dr. César Loza Munarriz por su asesoría
permanente y contribución al estudio.
- Al Dr. Javier Antonio Cieza Zevallos
por enseñarme a valorar las virtudes de
la humildad y la excelencia.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis Autofinanciada

RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE URÉMICO Y LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA G 1-4

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	oamjms.eu Fuente de Internet	1%
2	Cannata-Andia, J. B., and K. J. Martin. "The challenge of controlling phosphorus in chronic kidney disease", <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> , 2015. Publicación	1%
3	Evan W. Davies, Louis S. Matza, Gavin Worth, David H. Feeny et al. "Health state utilities associated with major clinical events in the context of secondary hyperparathyroidism and chronic kidney disease requiring dialysis", <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> , 2015 Publicación	1%
4	Submitted to University of British Columbia Trabajo del estudiante	1%
5	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov Fuente de Internet	1%

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN
ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	OBJETIVOS	5
III.	MARCO TEÓRICO.....	6
IV.	MATERIAL Y METODOLOGÍA.....	7
	- Diseño	7
	- Población, muestra u objeto de estudio.....	7
	- Procedimientos y técnicas.....	7
	- Consideraciones éticas.....	9
	- Plan de análisis.....	9
V.	RESULTADOS.....	11
VI.	DISCUSIÓN.....	15
VII.	CONCLUSIONES.....	19
VIII.	RECOMENDACIONES	20
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	21
X.	ANEXOS	

RESUMEN

Antecedentes. El índice urémico (IU) refleja el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas (ClCr) en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) G1-4. Conforme progresa la ERC se experimenta cambios en el metabolismo mineral y óseo (MMO). **Objetivo.** Evaluar la correlación entre el IU y las alteraciones del perfil bioquímico del MMO en pacientes con ERC G 1-4. **Material y Métodos.** El diseño fue un estudio de correlación, analítico y de corte transversal. Se incluyeron a 50 pacientes con ERC G1-4 atendidos de forma ambulatoria en un Centro Privado, Lima, Perú entre los años 2021 y 2022. Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman entre el IU y las siguientes variables del perfil bioquímico sérico del MMO: 25(OH) vitamina D, calcio total y fósforo; se usó la regresión exponencial por mínimos cuadrados para evaluar la correlación entre el IU y la PTH intacta (PTHi) sérica. El contraste de normalidad de los datos se realizó con la prueba de Shapiro-Wilk. **Resultados.** Se demostró que el IU tuvo una mediana de 4.25 mg/dl con un RIQ de 2.4-9.9 mg/dl y presentó correlación exponencial significativa con la PTHi sérica ($r^2 = 0.51$, $p < 0.000$), dicha relación persistió en pacientes con ClCr < 60 ml/min/1.73 m² ($r^2 = 0.7$, $p < 0.000$) y en menores de 70 años ($r^2 = 0.56$, $p < 0.000$); sin embargo, el IU no presentó correlación con el calcio total ($r = -0.22$, $p = 0.13$), con la 25(OH) vitamina D ($r = -0.27$, $p = 0.06$), con el fósforo ($r = 0.18$, $p = 0.19$) ni con el producto CaxP ($r = 0.06$, $p = 0.65$). **Conclusión.** El IU presenta correlación exponencial con PTHi sérica en pacientes con ERC G1-4, principalmente en pacientes con ClCr < 60 ml/min/1.73 m² y en menores de 70 años.

PALABRAS CLAVES: Uremia, indicadores y reactivos, trastorno mineral y óseo asociado a la enfermedad renal crónica. (DeCS/BIREME)

ABSTRACT

Background. The uremic index (UI) reflects 24-hour urine creatinine clearance (CrCl) in patients with chronic kidney disease (CKD) G 1-4. As CKD progresses, changes in mineral and bone metabolism (MBM) are experienced. **Objective.** To evaluate the correlation between UI and alterations in the biochemical profile of the MMO in patients with CKD G 1-4. **Material and Methods.** The design was a correlation, analytical and cross-sectional study. 50 patients with CKD G1-4 treated on an outpatient basis in a Private Center, Lima, Peru between 2021 and 2022 were included. Spearman's measurement coefficient was used between the UI and the following variables of the MMO serum biochemical profile: 25(OH) vitamin D, total calcium and phosphorus; least squares exponential regression is used to evaluate the correlation between UI and serum intact PTH (iPTH). The normality test of the data was performed with the Shapiro-Wilk test. **Results.** It was shown that UI had a median of 4.25 mg/dl with an IQR of 2.4-9.9 mg/dl and presented a significant exponential correlation with serum iPTH ($r^2= 0.51$, $p < 0.000$), this relationship persisted in patients with $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ($r^2= 0.7$, $p < 0.000$) and in those under 70 years old ($r^2= 0.56$, $p < 0.000$). However, the UI did not present correlation with total calcium ($r= - 0.22$, $p= 0.13$), with 25(OH) vitamin D ($r= - 0.27$, $p= 0.06$), with phosphorus ($r=0.18$, $p= 0.19$) nor with the CaxP product ($r=0.06$, $p=0.65$). **Conclusion.** The UI presents exponential correlation with serum iPTH in patients with CKD G1-4, mainly in patients with $\text{CrCl} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ and in those under 70 years old.

KEYWORDS: Uremia, indicators and reagents, chronic kidney disease-mineral and bone disorder (MeSH/NLM)

I. INTRODUCCIÓN

I.1. ANTECEDENTES

El paciente con enfermedad renal crónica (ERC) presenta una reestructuración en su composición corporal que afecta significativamente a todos los aparatos y sistemas (1). El metabolismo mineral y óseo (MMO) no es la excepción, ya que presenta discretas alteraciones desde estadios tempranos de la ERC que tienen impacto en el pronóstico del paciente (2,3,4). El criterio bioquímico para diagnosticar las alteraciones del MMO, establecido por la *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), está basado en los niveles séricos de paratohormona intacta (PTHi), 25(OH) vitamina D, calcio y fósforo (5).

La secuencia de eventos fisiopatológicos de las alteraciones del MMO aún permanece en debate. Pavik I, et al reportaron que el nivel sérico de Klotho soluble, regulador de la reabsorción renal de calcio y del cotransportador sodio fósforo tipo 2a y 2c en el túbulo proximal, tuvo relación lineal positiva con el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas (CICr), disminuyendo a razón de 3.6 pg/ml por cada 1 ml/min/1.73 m² de descenso del CICr, desde estadios tempranos de ERC (6). Asimismo, Shimamura Y, et al concluyeron que el nivel de Klotho soluble sérico disminuye significativamente a partir de ERC G2 (7).

El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) es la principal fosfatonina fosfatúrica que regula la fosfatemia y tiene acción contrarreguladora de la vitamina D. Sus niveles séricos se incrementan cuando el CICr es menor a 47 – 57.8 ml/min/1.73 m² (6,8,9,10).

De acuerdo a la hipótesis de la nefrona intacta de Briker, conforme progresa la ERC, se evidencia un estado de compensación y adaptación del eje riñón-hueso-paratiroides. La típica presentación como hiperparatiroidismo secundario (HPS) con hiperfosfatemia, hipocalcemia y disminución de calcitriol se expresa solo cuando el ClCr es menor a 45 – 50 ml/min/1.73 m² (2,3,11). No obstante, PTHi sérica tiene una asociación no lineal con el ClCr y sus niveles se elevan cuando el ClCr es menor a 34 - 49.6 ml/min/1.73 m² (6,10).

La fosfatemia experimenta incrementos modestos durante la ERC y solo se observa un aumento exponencial cuando el ClCr es menor a 35 ml/min/1.73m². El calcio total y el calcio iónico séricos permanecen sin cambios significativos hasta que el ClCr es menor a 20 ml/min/1.73 m². Asimismo, se ha reportado que la deficiencia de 25(OH) vitamina D sérica permanece estable hasta que el ClCr es menor a 30 ml/min/1.73 m² (3,6).

La valoración de la función de filtración glomerular a través del ClCr permite estratificar la ERC e individualizar la frecuencia de monitoreo de los biomarcadores mencionados. Sin embargo, el ClCr no siempre está disponible en las instituciones, por lo que es necesario conocer e implementar nuevas herramientas diagnósticas para medir la tasa de filtración glomerular.

El índice urémico (IU) es un biomarcador sérico propuesto recientemente por Cruz L. y Cieza J. que permite evaluar la función de filtración glomerular en pacientes con ERC en estadios G1-4. La precisión

estadística y la fuerza de asociación del IU con el ClCr es mayor a las fórmulas aceptadas de forma convencional ($r=-0.74$, $p=0.000$). (12)

El IU es la expresión algebraica combinada de la urea y creatinina séricas. En un estudio previo se encontró correlación lineal baja con la ingesta diaria de proteínas ($r=0.231$, $p=0.016$) y con el índice de masa corporal (IMC) ($r=0.219$, $p=0.008$) en la persona sana. Asimismo, presentó correlación lineal baja con la fracción excretora de sodio ($r=0.222$, $p=0.021$) y correlación lineal moderada con el potasio sérico ($r=0.485$, $p=0.000$). (12)

I.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las alteraciones en los biomarcadores del MMO constituyen factores de riesgo cardiovascular, manifestándose con depósitos de sales de calcio y fósforo a nivel vascular que conlleva a hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda y mortalidad cardiovascular (13,14).

Se ha descrito que la hiperfosfatemia es un factor de riesgo de progresión de ERC incluso en ausencia de proteinuria, además se asocia significativamente con la progresión de calcificación de la arteria coronaria (15,16). La hipocalcemia y la deficiencia de 25(OH) vitamina D sérica se asocian a enfermedad cardiovascular desde estadios tempranos de la ERC y favorecen a la progresión de esta última (17,18,19). Asimismo, niveles de PTHi > 65 pg/ml se asocian a mayor mortalidad en pacientes con ERC, progresión de ERC y es un factor de riesgo independiente de muerte renal (20, 21). Además, Bhuriya R et al reportaron que valores de PTHi > 70 pg/ml

se asociaron de forma independiente a eventos cardiovasculares en pacientes con ERC G3-4 (22).

Por lo expuesto, es importante la medición rutinaria de dichos biomarcadores principalmente a partir del estadio G3a de la ERC con la finalidad de prevenir desenlaces adversos (23,24,25). En ese sentido, conocer cuál es la correlación entre el IU y las alteraciones en el MMO en pacientes con ERC G1-4 es pertinente para fines diagnósticos.

I.3. JUSTIFICACIÓN

La evaluación del perfil bioquímico del MMO en contexto de la ERC está limitada en la mayoría de instituciones de salud del estado peruano, principalmente por los costos que demanda su implementación. En ese escenario, se plantea analizar la correlación entre el IU y las variables del perfil bioquímico del MMO con la finalidad de determinar la utilidad adicional del biomarcador de función renal, el cual es de fácil acceso para su medición a pie de cama del paciente.

II. OBJETIVOS:

GENERAL:

- Evaluar la correlación entre el IU y las alteraciones del metabolismo mineral y óseo en pacientes con ERC G 1-4.

ESPECIFICOS:

- Describir las alteraciones del MMO en pacientes con ERC G 1-4.
- Evaluar la correlación del IU con las alteraciones del MMO según la etiología de la ERC, el estadio de la ERC, la edad y el sexo.

III. MARCO TEÓRICO

La urea y creatinina séricas son los biomarcadores más usados para valorar la función renal a través de sus aclaramientos en orina de 24 horas. Sin embargo, se ha reportado que el ClCr sobrestima la función de filtración glomerular en 10 – 50% en pacientes con ERC, mientras que el aclaramiento de urea en orina de 24 horas la subestima en 50 – 60%. (12)

Sendos estudios han descrito la relación de los valores séricos de urea y creatinina con las variables del MMO. Shimamura Y, et al demostraron que la creatinina y urea séricas tuvieron una correlación inversa con el nivel de Klotho soluble ($r = - 0.181, p \leq 0.01$; $r = - 0.201, p \leq 0.001$, respectivamente). Asimismo, reportaron que el FGF23 tuvo correlación positiva con la urea y creatinina séricas ($r = 0.380, p \leq 0.0001$; $r = 0.517, p \leq 0.0001$, respectivamente) (7).

Radhika et al. demostraron que existe una correlación directa entre la creatinina sérica y la PTHi en pacientes con ERC (26). Asimismo, Arora K et al. reportaron que la correlación entre dichas variables fue significativa ($r = 0.596, p \leq 0.001$) y que el ClCr tuvo correlación inversa con la PTHi ($r = -0.525, p \leq 0.001$) (27). Por otro lado, Duan S et al. describieron que la 25(OH) vitamina D sérica presentó correlación negativa con la creatinina sérica ($r = -0.26, P < 0.001$) y con la urea sérica ($r = -0.17, P = 0.02$) (18).

No se ha reportado estudios que consideren al IU y su relación con las variables del MMO planteadas en el presente.

IV. MATERIAL Y METODOLOGÍA

IV.1. DISEÑO

Es un estudio de correlación, analítico y de corte transversal.

IV.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

La población estuvo constituida por pacientes con rango de edad desde 18 a 82 años, con ERC desde estadio 1 al 4, con IMC entre 18 – 30 Kg/m², atendidos de forma ambulatoria en un Centro Privado de la ciudad de Lima, Perú durante los años 2021 y 2022. Se excluyeron a pacientes con diagnóstico previo de osteopenia u osteoporosis, pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal y aquellos con signos clínicos de hipervolemia.

El tamaño de muestra fue calculado en 50 sujetos como mínimo para lograr una confianza del 95%, una potencia del 80% y una probabilidad de error absoluto de 0.25. Para el cálculo se utilizó el programa estadístico Sample Size for Correlation with Acceptable Absolute Precision versión en español colección de Java Script Estadísticos en los E.E.U.U.

IV.3. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Las muestras séricas se obtuvieron luego de un ayuno de 8 horas. Para el cálculo del IU se procedió a medir la urea y creatinina séricas, la urea se midió a través del método enzimático basado en la reacción ureasa-glutamato deshidrogenasa; y la creatinina, a través del método cinético y colorimétrico basado en la reacción de Jaffé.

El dosaje sérico de PTHi se realizó mediante inmunoradiometría; el de 25(OH) vitamina D se realizó mediante inmunoensayo automatizado; el

de calcio, a través del método colorimétrico; y el de fósforo, por el método ultravioleta con espectrofotometría.

Para la medición de la depuración de creatinina se recolectó la orina en 24 horas a través de un estricto protocolo: se recolectó, en un recipiente, el volumen total de orina desde la segunda orina de la mañana hasta la primera orina del día siguiente, sin modificación alguna del régimen dietético. (12)

La estratificación de la ERC se realizó según la propuesta de KDIGO. Se consideró los siguientes estadios: $\text{ClCr} \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ para el estadio G1, $\text{ClCr} 60 - 89 \text{ ml/min/1.73m}^2$ para el estadio G2, $\text{ClCr} 45 - 49 \text{ ml/min/1.73m}^2$ para el estadio G3a, $\text{ClCr} 30 - 44 \text{ ml/min/1.73m}^2$ para el estadio G3b y $\text{ClCr} 15 - 29 \text{ ml/min/1.73m}^2$ para el estadio G4. (23)

El IU fue la variable independiente, cuantitativa continua, con escala de medición de intervalo y se calculó según la fórmula propuesta en estudio previo (12):

$$IU = \frac{\text{Urea sérica (mg/dl)}}{20} + \text{Creatinina sérica (mg/dl)}$$

Las alteraciones del perfil bioquímico del MMO fueron las variables dependientes, cuantitativas continuas, con escala de medición de intervalo y se representó por los cambios en los niveles séricos de PTHi, 25(OH) vitamina D, calcio total y fósforo. No se consideró los cambios histomorfológicos óseos ni el criterio de calcificación vascular o en otro tejido blando. La recolección de los datos se realizó en formato electrónico

de Excel. Los datos fueron analizados con el Software STATA, aceptándose como significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

IV.4. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se basó en los principios planteados en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

IV.5. PLAN DE ANÁLISIS

Se utilizó estadística descriptiva, se consideró medias y desviación estándar para variables continuas con distribución normal, y las medianas con rango intercuartílico (RIQ) para variables continuas sin distribución normal. El contraste de normalidad de los datos se realizó con la prueba de Shapiro-Wilk.

Para correlacionar variables continuas sin distribución normal se usó el coeficiente de correlación de Spearman entre el IU y las siguientes variables del perfil bioquímico del MMO: 25(OH) vitamina D, calcio y fósforo séricos. Para determinar la correlación entre variables continuas con distribución normal se usó el coeficiente de correlación de Pearson. El análisis de la correlación entre el IU y la PTHi sérica se evaluó mediante la regresión exponencial por el método de mínimos cuadrados.

Para el análisis e interpretación gráfica de la correlación del IU con la 25(OH) vitamina D sérica y con calcio sérico, se excluyeron los valores elevados de estos últimos biomarcadores. Los valores altos fueron considerados > 50 pg/ml para la 25(OH) vitamina D sérica y > 10.5 mg/dl para el calcio sérico.

Adicionalmente, dado que el logaritmo del IU (Log IU) tuvo mayor fuerza de asociación con el ClCr en comparación al IU (12), se evaluó la correlación del Log IU con las variables del perfil bioquímico del MMO. De la misma forma, se evaluó la correlación de la creatinina sérica y el ClCr con las variables del perfil bioquímico del MMO. Lo anterior permitió realizar un análisis comparativo con el IU.

V. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyó 50 pacientes. La mediana de la edad fue de 69 años con un RIQ de 46-82 años, 23 (46%) pacientes tuvieron ≥ 70 años, 34 (68%) fueron de sexo masculino; 14 (28%) fueron diabéticos y 15 (30%), hipertensos. Los pacientes que presentaron ERC en estadio 1 fueron 4 (8%); 15 (30%) se encontraron en estadio 2; 24 (48%) en estadio 3, y 7 (14%) en estadio 4.

El promedio del ClCr de toda la población fue de 54.39 ± 22.16 ml/min/1.73 m², 31 (62%) tuvieron ClCr < 60 ml/min/1.73 m², 19 (38%) presentaron ClCr ≥ 60 ml/min/1.73 m². La creatinina sérica presentó una mediana de 1.4 mg/dl con un RIQ de 0.7-3.43 mg/dl y la urea sérica tuvo una mediana de 58 mg/dl con un RIQ de 29-140 mg/dl.

El perfil bioquímico del MMO presentó calcio sérico total con una mediana de 9.2 mg/dl que tuvo un RIQ de 7.8-12.8 mg/dl, 5 pacientes (10%) tuvieron hipocalcemia leve, 5 (10%) tuvieron hipercalcemia leve y 40 (80%), normocalcemia. El valor de fósforo sérico promedio fue 3.8 ± 0.6 mg/dl, 1 (2%) tuvo hipofosfatemia leve, 7 (14%) presentaron hiperfosfatemia leve y 42 (84%) tuvieron normofosfatemia. El producto calcio x fósforo (CaxP) tuvo una media de 35.82 ± 6.11 (mg/dl)², 21 (42%) presentaron valores CaxP < 35 (mg/dl)² y 29 (58%), valores de CaxP ≥ 35 (mg/dl)².

La PTHi sérica tuvo una mediana de 59.2 pg/ml con un RIQ de 20.4 – 395 pg/ml, 20 (40%) presentaron PTHi \geq 65 pg/ml asociada a hipocalcemia o normocalcemia, esta alteración estuvo presente en 19 (61%) de los pacientes con ClCr < 60 ml/min/1.73 m². La 25 (OH) vitamina D sérica tuvo una mediana de 25.75 ng/ml con un RIQ de 9-96 ng/ml; 18 (36%) presentaron valores en rango de deficiencia de vitamina D (\leq 20 ng/ml), 20 (40%), en rango de insuficiencia de vitamina D (21 – 30 ng/ml) y 12 (24%), valores séricos normales ($>$ 30 ng/ml). La deficiencia de vitamina D estuvo presente en 6 (31.5%) de los pacientes con ClCr \geq 60 ml/min/1.73 m² y en 12 (39%) de los pacientes con ClCr < 60 ml/min/1.73 m².

El IU tuvo una mediana de 4.25 mg/dl con un RIQ de 2.4-9.9 mg/dl y presentó correlación exponencial estadísticamente significativa con la PTHi sérica ($r^2 = 0.51$, $p = 0.000$) (gráfico 1). Sin embargo, no hubo correlación con la 25(OH) vitamina D sérica ($r = -0.27$, $p = 0.06$) (gráfico 2), con el calcio sérico total ($r = -0.22$, $p = 0.13$) (gráfico 3), con el fósforo sérico ($r = 0.18$, $p = 0.19$) (gráfico 4) ni con el producto CaxP ($r = 0.06$, $p = 0.65$) (gráfico 5).

En pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus 2, el IU tuvo una mediana de 4.41 mg/dl con un RIQ de 2.4 – 7.55 mg/dl y no presentó correlación con las variables bioquímicas del MMO. En pacientes sin diabetes, el IU tuvo una mediana de 4.18 mg/dl con un RIQ de 2.45 – 9.9 mg/dl y presentó correlación exponencial baja estadísticamente significativa con la PTHi sérica ($r^2 = 0.29$ $p < 0.000$), además tuvo correlación lineal

negativa baja estadísticamente significativa con la 25(OH)vitamina D sérica ($r = -0.34$, $p = 0.04$).

En pacientes hipertensos, el IU tuvo una mediana de 3.9 mg/dl con un RIQ de 2.55 – 6.15 mg/dl y no presentó correlación con las variables bioquímicas del MMO. En pacientes sin hipertensión arterial, el IU tuvo una mediana de 4.62 mg/dl con un RIQ de 2.4 – 9.9 mg/dl y no presentó correlación con las variables del perfil bioquímico del MMO. El IU presentó correlación lineal negativa moderada estadísticamente significativa con la 25(OH)vitamina D sérica ($r = -0.52$, $p = 0.04$) solo en el grupo de sexo femenino.

En la población mayor a 70 años, el IU no presentó correlación con las variables bioquímicas del MMO. En la población menor a 70 años, el IU presentó correlación exponencial estadísticamente significativa con la PTHi sérica ($r^2 = 0.56$, $p < 0.000$) y tuvo correlación lineal positiva moderada estadísticamente significativa con el fósforo sérico ($r = 0.45$, $p = 0.01$).

En el presente estudio, el IU presentó correlación lineal negativa moderada estadísticamente significativa con el ClCr en orina de 24h ($r = -0.54$, $p = 0.000$) (gráfico 6). En pacientes con ClCr < 60 ml/min/1.73 m², el IU presentó correlación exponencial estadísticamente significativa con la PTHi sérica ($r^2 = 0.7$, $p < 0.000$).

Asimismo, se analizó la correlación del log IU, la creatinina sérica y el ClCr en orina 24h con el perfil bioquímico del MMO. El log IU presentó correlación exponencial con la PTHi sérica tuvo ($r^2 = 0.41$, $p = 0.000$). La

creatinina sérica presentó correlación negativa baja estadísticamente significativa con el calcio sérico ($r = -0.37$, $p = 0.008$), además con la PTHi sérica tuvo correlación lineal positiva moderada ($r = 0.62$, $p = 0.000$). El ClCr presentó correlación lineal negativa moderada estadísticamente significativa solo con la PTHi sérica ($r = -0.57$, $p = 0.000$) (Tabla 1)

VI.- DISCUSIÓN

El presente estudio demuestra que el IU es un biomarcador sérico que se relaciona con el perfil bioquímico del MMO, específicamente con el nivel sérico de la PTHi. La PTHi sérica mostró una correlación exponencial con el IU, siendo también significativo cuando el ClCr es $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Dicha relación se explica por el mecanismo de compensación del eje riñón-hueso-paratiroides, conforme disminuye el ClCr, para mantener la normofosfatemia a través de la acción fosfatúrica de la PTHi y del FGF23 (24,28,29).

La correlación exponencial entre el IU y la PTHi sérica se mantuvo en pacientes no diabéticos y en menores de 70 años. Ello contrasta parcialmente con lo reportado por Arévalo-Lorido, et al quienes concluyeron que la elevación de la PTHi sérica en pacientes con ERC G 3-4 no difiere entre diabéticos y no diabéticos, este último grupo presentó además diagnóstico de hipertensión arterial y fue más joven que los pacientes del presente estudio. (30)

El HPS, definido como aumento de PTHi $\geq 65 \text{ pg/ml}$ asociado a normo o hipocalcemia, se documentó en 20 (40%) de los pacientes con ERC, y estuvo presente en 19 (61%) de los pacientes con ClCr $< 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Ello concuerda con lo reportado por Levin A et al, quienes afirmaron que el HPS estuvo presente en el 56% de los pacientes con ClCr $\leq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (3). Niveles elevados de PTHi sérica $\geq 65 \text{ pg/ml}$ están asociados a mayor morbimortalidad cardiovascular principalmente a partir del estadio G3a de la ERC y, dado que es el parámetro bioquímico que mejor correlaciona con la histología ósea, también está asociado a enfermedad ósea (31,32).

El incremento del IU no se asoció a una disminución de la 25(OH) vitamina D sérica. Dado que el IU se correlaciona con el ClCr, lo descrito contrasta con lo reportado por Duan et al. quienes aseveraron que la deficiencia de 25(OH) vitamina D sérica fue significativamente asociada con un riesgo incrementado de progresión de la ERC en diabéticos (17). Conforme progresa la ERC, existe pérdida funcional de las nefronas, limitando la filtración glomerular y la reabsorción tubular proximal de 25(OH) vitamina D y, como consecuencia, hay una disminución de calcitriol (33).

El estudio revela que hubo correlación inversa entre el IU con la 25(OH) vitamina D sérica en pacientes de sexo femenino sin diagnóstico de diabetes mellitus 2. Lo que contrasta con lo planteado por Duan, et al. quienes afirmaron que la disminución sérica de la 25(OH) vitamina D es mayor en pacientes con enfermedad renal diabética en comparación con los no diabéticos (17). Dicha asociación se explica por la presencia de proteinuria masiva en diabéticos que conlleva a pérdidas de la proteína de unión a vitamina D y de calcitriol (34).

En el estudio se evidenció que 18 (36%) pacientes presentaron niveles séricos de 25 (OH) vitamina D en rango de deficiencia. Ello contrasta con lo reportado por Wang Y, et al, quienes afirman que 759 (100%) pacientes en su cohorte con ERC G1-5 presentaron deficiencia de vitamina D sérica, además reportaron que la comorbilidad más común fue la hipertensión arterial (75,47%), mientras que la diabetes mellitus estuvo presente en el 10.67% de su muestra (35). Se debe resaltar que, en el presente estudio, 6 (31.5%) de los pacientes con $\text{ClCr} \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ presentaron deficiencia de vitamina D.

El IU no mostró correlación con los niveles de calcio sérico. Los cambios que ocurren en la calcemia están regulados por la PTHi y el calcitriol, de tal forma que, en estadios iniciales de la ERC, se evidencia normocalcemia por acción compensatoria de dichas hormonas. Lo anterior explica el reporte de 80% de pacientes con normocalcemia en nuestra población (26).

No hubo correlación del IU con la calcemia en pacientes hipertensos, diabéticos, ni en mayores de 70 años; al respecto, Barbagallo M. et al demostraron que el envejecimiento está asociado a alteraciones en la calcemia similares a los que se producen en hipertensos y diabéticos (36). Por otro lado, Premaor et al. reportaron que el HPS, definido con PTHi > 48 pg/ml e hipocalcemia, está asociado a mayor hospitalización y mortalidad a 6 meses en la población geriátrica (37).

El log IU es un biomarcador que se correlaciona mejor con la función de filtración glomerular en comparación al IU y las fórmulas convencionalmente aceptadas (23); no obstante, presentó correlación exponencial con la PTHi sérica en menor grado que el IU. Ante ello, se prefiere al IU por su aplicación práctica e interpretación rápida a momento de abordar al paciente con ERC. (12)

La creatinina sérica presentó correlación lineal inversa con el calcio sérico total y correlación directa significativa con la PTHi sérica; sin embargo, no tradujo significancia con la 25(OH) vitamina D sérica. Lo anterior concuerda con Hellman P, et al. y con Arora K, et al. quienes reportaron que la creatinina sérica presentó correlación directa significativa con la PTHi en un grado similar

a lo reportado por el presente estudio ($r= 0.67$ y $r= 0.596$, respectivamente; $p < 0.001$) (27, 38).

Dado que el IU traduce la función de filtración glomerular de forma significativa, el ClCr solo tuvo correlación lineal inversa significativa con la PTHi sérica. Ello concuerda con Hellman P, et al. quienes reportaron una relación significativa entre los dos biomarcadores en un grado similar al reportado por nuestro grupo ($r=-0.50$, $p < 0.001$) (33). Sin embargo, Yuste C et al. demostraron que, en pacientes con ERC avanzada, el ClCr tuvo correlación inversa no solo con la PTHi sérica sino también con el fósforo sérico y la proteinuria (39).

El presente estudio tuvo las siguientes limitaciones: el número de participantes incluidos en cada estadio de la ERC no fue proporcional, el tipo de estudio no permitió establecer una relación de causalidad entre las variables, los niveles de fósforo urinario no fueron recolectados por lo que no fue posible conocer la carga total de fósforo y su relación con el IU.

VII. CONCLUSIÓN

El IU es un biomarcador de la función de filtración glomerular y del estado nutricional que presenta correlación exponencial significativa con PTHi sérica en pacientes con ERC G1-4, principalmente en pacientes con $\text{ClCr} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ y en menores de 70 años.

VIII. RECOMENDACIONES

- 1) Considerar al IU como una herramienta adicional al abordar al paciente con ERC en estadios G 1-4.
- 2) Implementar líneas de investigación que integren al IU como parte de sus variables.
- 3) Realizar estudios con mayor número de pacientes que involucren al IU con los otros parámetros del MMO: anomalías del remodelamiento óseo y calcificaciones vasculares.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Vilela A, Cieza J. Características de la estructura corporal, hábitos dietéticos y función renal a través de la vida, de personas saludables de clase media entre los 20 y 80 años de edad de Lima. *Rev Med Hered.* 2018; 29: 217-25.
- 2) Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, Monier-Faugere MC, Malluche H, Hruska KA. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int.* 2014; 85: 142–50.
- 3) 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.
- 4) Hill KM, Martin BR, Wastney ME, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013; 83: 959–66.
- 5) Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006; 69: 1945–53.
- 6) Pavik I, Jaeger P, Ebner L, Wagner CA, Petzold K, Spichtig D, et al. Secreted Klotho and FGF23 in chronic kidney disease Stage 1 to 5: a sequence suggested from a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 352–9.
- 7) Shimamura Y, Hamada K, Inoue K, Ogata K, Ishihara M, Kagawa T, et al. Serum levels of soluble secreted alpha-Klotho are decreased in the early

stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16: 722–9.

- 8) Bernuy J, Gonzales GF. Metabolismo mineral óseo en pacientes con enfermedad renal crónica: revisión sobre su fisiopatología y morbimortalidad. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2015; 32 (2): 326-34.
- 9) Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren, Jüppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int*. 2003; 64(6): 2272-9.
- 10) Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutierrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011;79: 1370–8.
- 11) Bricker NS, Morrin PA, Kime SW. The pathologic physiology of chronic Bright's disease. An exposition of the "intact nephron hypothesis". *Am. J. Med*. 1960; 28: 77–98.
- 12) Cruz L, Cieza J. Relación entre el índice urémico y la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica y en personas sanas. *Rev Med Hered*. 2021; 32: 216-23.
- 13) Nitta K. Vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *Ther. Apher. Dial*. 2011; 15: 513–21.
- 14) Paloyian NJ, Giachelli CM. A current understanding of vascular calcification in CKD. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014; 307: 891–900.

- 15) De Nicola L, Provenzano M, Chiodini P, Borrelli S, Russo L, Bellasi A, Santoro D, Conte G, Minutolo R. Epidemiology of low-proteinuric chronic kidney disease in renal clinics. *PLoS ONE*. 2017; 12: e0172241.
- 16) Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros M, Herrera H, García J. Mineral metabolism and inflammation in chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(10): 1646-54.
- 17) Lim LM, Kuo HT, Kuo MC, Chiu YW, Lee JJ, Hwang SJ, et al. Low serum calcium is associated with poor renal outcomes in chronic kidney disease stages 3–4 patients. *BMC Nephrol*. 2014; 15: 183.
- 18) Duan S, Lu F, Wu B, Zhang C, Nie G, Sun L, et al. Association of Serum 25 (OH) Vitamin D With Chronic Kidney Disease Progression in Type 2 Diabetes. *Front. Endocrinol*. 2022; 13: 929598.
- 19) Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009; 75(1): 88-95.
- 20) Borrelli S, Chiodini P, De Nicola L, Minutolo R, Provenzano M, Garofalo, et al. Prognosis and determinants of serum PTH changes over time in 1-5 CKD stage patients followed in tertiary care. *PLoS ONE*. 2018; 13: e0202417.
- 21) Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney International*. 2008; 7: 1296–1302.

- 22) Bhuriya R, Li S, Chen SC, McCullough PA, Bakris GL. Plasma Parathyroid Hormone Level and Prevalent Cardiovascular Disease in CKD Stages 3 and 4: An Analysis From the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis.* 2009; 53(4): 3-10.
- 23) KDIGO. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int. Suppl.* 2017; 7: 1–59.
- 24) Bureo JC, Arévalo JC, Antón J, Adrados G, Jiménez Morales JL, Robles NR, et al. Prevalence of secondary hyperparathyroidism in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease seen in internal medicine. *Endocrinol Nutr.* 2015; 62(7): 300-5.
- 25) Jara A. Alteraciones del metabolismo óseo y mineral en enfermedad renal crónica pre-diálisis. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2010; 21(4): 530-40.
- 26) Radhika Chowdary D, Rohini N, Prasad Reddy K. Relationship between parathyroid hormone and serum creatinine levels in chronic kidney disease patients. *J Med Sci Res.* 2015; 3(1): 17-21.
- 27) Arora K, Goyal G, Soin D, Kumar S, Arora H, Garg C. Correlation of parathyroid hormone levels with mineral status in end-stage renal disease patients. *Indian J Endocr Metab.* 2018; 22: 735-9.
- 28) Hu L, Napoletano A, Provenzano M, Garofalo C, Bini C, Comai G, et al. Mineral Bone Disorders in Kidney Disease Patients: The Ever-Current Topic. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 12223.

- 29) Kritmetapak K, Pongchaiyakul Ch. Parathyroid Hormone Measurement in Chronic Kidney Disease: From Basics to Clinical Implications. *International Journal of Nephrology*. 2019; 2019: 1-9.
- 30) Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, García-Sánchez F, Marciá-Botejara E, Ramiro-Lozano JM, Masero-Carretero A, et al. Secondary hyperparathyroidism prevalence and profile, between diabetic and non-diabetic patients with stage 3 to 4 chronic kidney disease attended in internal medicine wards. MiPTH study. *Diab Met Syndr: Clin Res Rev*. 2016; 10(1): 16-21.
- 31) Lorenzo Sellares V, Torregrosa V. Alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica estadios III, IV Y V (no en diálisis). *Nefrologia*. 2008; 28(3): 67-78.
- 32) Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney International*. 2008; 73: 1296–1302.
- 33) Nigwekar SU, Bhan I, Thadhani R. Ergocalciferol and Cholecalciferol in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60(1): 139-56.
- 34) Brandenburg V, Ketteler M. Vitamin D and Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: A Critical Appraisal of the Past, Present, and the Future. *Nutrients*. 2022; 14: 3009.
- 35) Wang Y, Zheng Y, Chen P, Liang S, He P, Shao X, et al. The weak correlation between serum vitamin levels and chronic kidney disease in

- hospitalized patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrology*. 2021; 22(1): 292.
- 36) Barbagallo M , Dominguez LJ , Licata G , Resnick LM. Effects of Aging on Serum Ionized and Cytosolic Free Calcium. *Hypertension*. 1999; 34(4): 902-6.
- 37) Premaor MO, Scalco R, Souza da Silva MJ, Furlanetto TW. Secondary Hyperparathyroidism Is Associated with Increased Risk of Hospitalization or Death in Elderly Adults Living in a Geriatric Institution. *Gerontology* 2009; 55: 405–10.
- 38) Hellman P, Backman U, Danielson BG, Akerstrom G, Rastad J, Wide L, et al. Values of intact serum parathyroid hormone in different stages of renal insufficiency. *Scand J Urol Nephrol*. 1991; 25: 227-32.
- 39) Yuste C, Barraca D, Aragoncillo-Sauco I, Vega-Martínez A, Abad S, Verdalles-Guzmán U, et al. Factors related with the progression of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2013; 33(5): 685-91.

XI. ANEXOS

TABLA 1: Correlaciones de significancia estadística del IU, Log IU, creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas con el perfil bioquímico sérico del MMO

Perfil bioquímico del MMO	Índice de Uremia (IU)		Log IU		Creatinina sérica		Aclaramiento de Creatinina en orina de 24h	
	r de Spearman/ Regresión exponencial	p	r de Spearman/ Pearson/ Regresión exponencial	p	r de Spearman	p	r de Spearman	p
Calcio sérico	-0.22	ns	-0.28	n.s	-0.37	0.00	0.21	n.s
Fósforo sérico	0.18	n.s	0.18	n.s	0.018	n.s	-0.18	n.s
Ca x P	0.06	n.s	-0.03	0.00	-0.12	n.s	-0.10	n.s
PTHi sérica	0.51	0.00	0.41	0.00	0.62	0.00	-0.57	0.00
25(OH) vitamina D sérica	-0.27	ns	-0.30	ns	-0.18	n.s	0.14	n.s

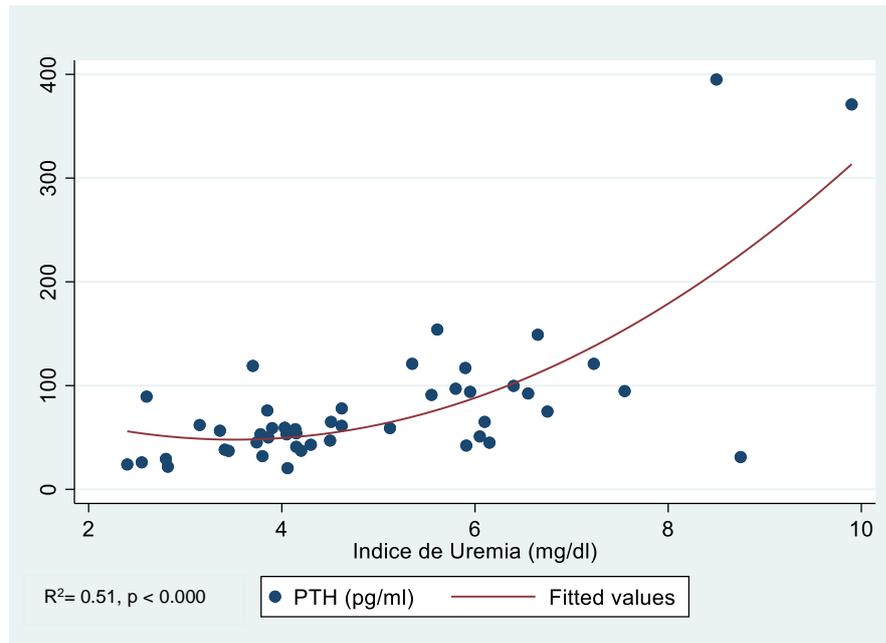


Gráfico 1. Correlación Exponencial entre el Índice de Uremia y el nivel sérico de la PTHi.

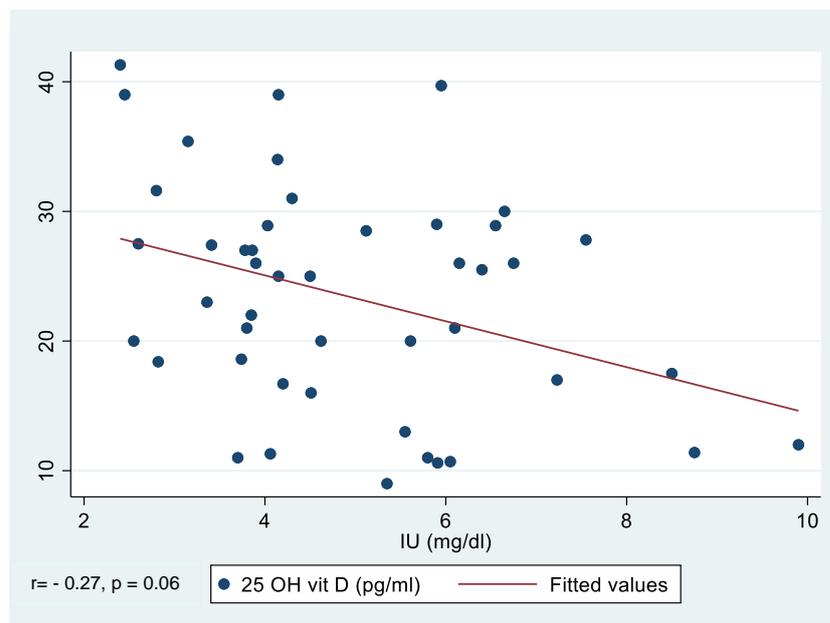


Gráfico 2. Relación entre el Índice de Uremia y la 25(OH)vitamina D sérica

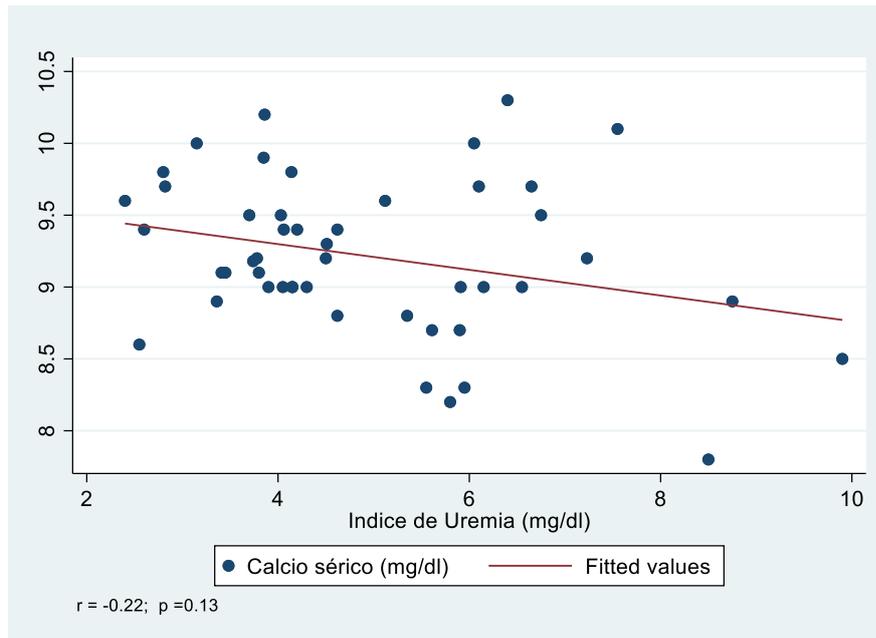


Gráfico 3. Relación entre el Índice de Uremia y el calcio sérico total

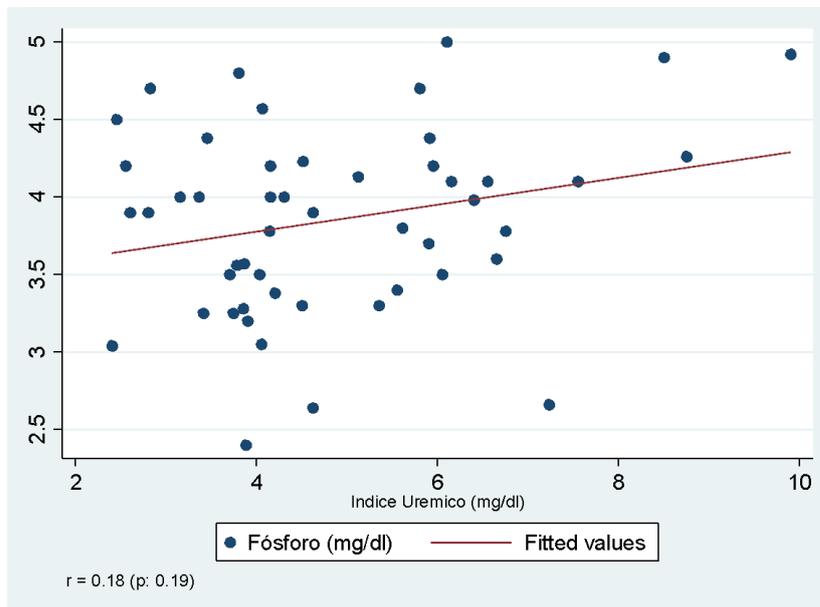


Gráfico 4. Relación entre el Índice de Uremia y el fósforo sérico

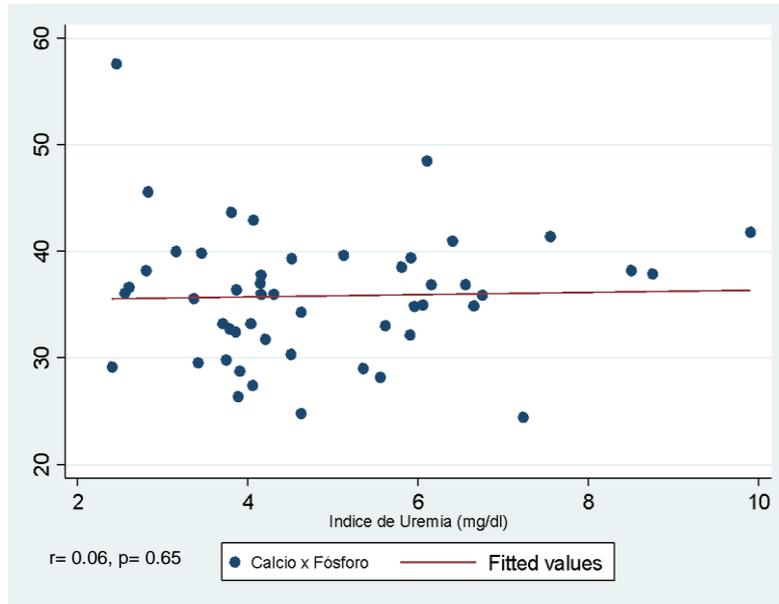


Gráfico 5. Relación entre el Índice de Uremia y el producto CaxP sérico

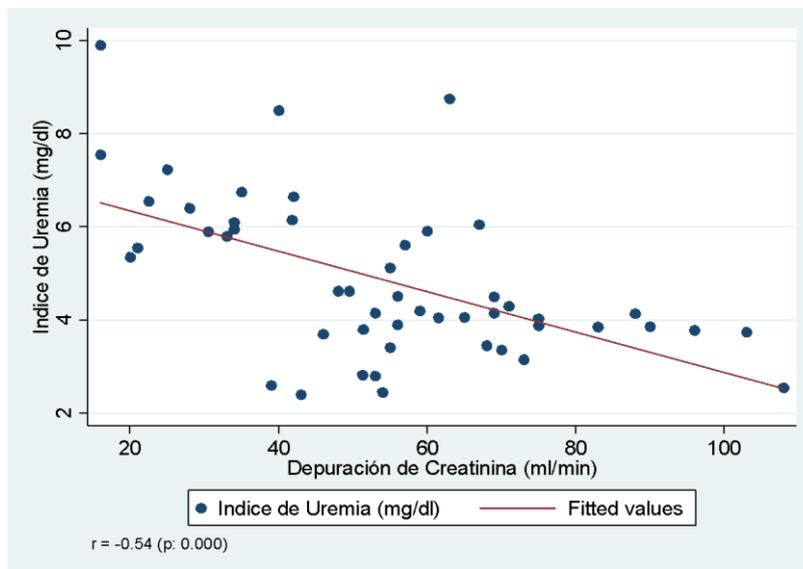


Gráfico 6. Relación entre el Índice de Uremia y la depuración de creatinina en orina de 24h.