

Original

Efecto regulador de paricalcitol sobre parámetros inflamatorios, fibróticos y anticalcificantes en el paciente con enfermedad renal crónica. Más allá de la regulación de la enfermedad óseo-mineral

Laura Salanova Villanueva*, Yohana Gil Giraldo, Begoña Santos Sánchez-Rey y Abelardo Aguilera Peralta

Nefrología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de febrero de 2019

Aceptado el 23 de agosto de 2019

On-line el 16 de noviembre de 2019

Palabras clave:

Paricalcitol

FGF-23

Klotho

Inflamación

Fetuína A

Estado urémico.

R E S U M E N

Antecedentes: La principal causa de morbilidad en el paciente con enfermedad renal crónica (ERC) es la cardiovascular. La inflamación y las alteraciones en el metabolismo óseo-mineral en estos pacientes conllevan aumento del riesgo cardiovascular.

Objetivos: Valorar el papel de paricalcitol sobre distintos parámetros séricos relacionados con inflamación, fibrosis y enfermedad óseo-mineral en la ERC.

Material y métodos: Estudio prospectivo, no controlado en 46 pacientes con ERC estadios III-V sin diálisis, con niveles elevados de paratohormona, según su estadio de ERC, por lo que se introdujo tratamiento con el análogo de vitamina D paricalcitol. Durante 4 meses de tratamiento valoramos los parámetros clásicos y novedosos del metabolismo óseo-mineral en suero (calcio, fósforo, paratohormona, factor de crecimiento fibroblástico-23 [FGF-23], Klotho y calcidiol) y parámetros relacionados con el proceso de inflamación-fibrosis y anticalcificantes (interleucina-6 y 10, factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], factor de crecimiento transformante beta [TGF- β], proteína ósea morfogénica-7 [BMP-7], y fetuína-A).

Resultados: Tras el uso de paricalcitol los niveles de Klotho aumentaron ($p=0,001$) y los de FGF-23 se mantuvieron estables al igual que los de calcio y fósforo; calcidiol aumentó de forma significativa ($p=0,010$) y paratohormona descendió ($p=0,002$). Los parámetros de inflamación, fibrosis y calcificación mostraron una regulación benigna con descenso significativo de interleucina-6 ($p=0,001$), TNF- α ($p=0,005$) y TGF- β ($p=0,001$) y aumento de BMP-7 ($p=0,001$), fetuína-A ($p=0,001$) e interleucina-10 ($p=0,001$). El filtrado glomerular y la proteinuria se mantuvieron estables.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aelita.sv@gmail.com (L. Salanova Villanueva).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.08.001>

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Conclusiones: El tratamiento con paricalcitol en el paciente renal sin diálisis parece ser beneficioso en la regulación de los parámetros inflamatorios y anticalcificantes, preservando la función renal y el eje óseo-mineral. Los marcadores elegidos en nuestro estudio podrían indicarnos un efecto positivo de paricalcitol a nivel vascular.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Paricalcitol regulatory effect on inflammatory, fibrotic and anticalcificating parameters in renal patiente. Far beyond mineral bone disease regulation

A B S T R A C T

Keywords:

Paricalcitol
FGF-23
Klotho
Inflammation
Fetuin-A
Uremic status.

Backward: Cardiovascular events are the major cause of morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). Inflammation and mineral-bone disorder are pathological conditions that have been associated with an increased cardiovascular risk.

Objective: Show paricalcitol regulation overinflammatory, fibrotic and mineral disorder parameters in CKD.

Material and methods: Prospective Study in 46 CKD stages III-V patients without dialysis patients with elevated parathormone in which we introduced paricalcitol. We evaluated classic and newest mineral and bone metabolism serum parameters (calcium, phosphorus, parathormone, fibroblast growth factor-23 [FGF-23], Klotho, calcidiol), inflammatory-fibrosis and anticalcifying parameters (interleukin-6 and 10, tumor necrosis factor- α [TNF- α], transforming growth factor- β [TGF- β], bone morphogenic protein-7 [BMP-7] and fetuin-A) for four months.

Results: At the end of study soluble Klotho increased ($p = .001$), FGF-23 remained stable, calcium and phosphorus levels were not increased, calcidiol increased ($p = .010$) and PTH decreased ($p = .002$). Inflammation-fibrosis and calcification parameters showed positive regulation after paricalcitol treatment: interleukin-6 decreased significantly ($p = .001$) and also TNF- α did ($p = .005$), on the contrary, interleukin-10 and fetuin-A increased ($p = .001$ for both). Anti-fibrosis marker BMP-7 increased ($p = .001$) and TGF- β decreased ($p = .001$). We did not find significant changes in renal function.

Conclusions: Paricalcitol treatment might be profitable in regulating inflammatory and anticalcificating parameters, unmodified calcium or phosphorus seric levels and preserving kidney function in renal patients with no dialysis. Our selected parameters could indicate paricalcitol effects in mineral and endothelial disorder related to renal disease.

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad óseo-mineral (EOM) relacionada con la enfermedad renal crónica (ERC) –EOM-ERC– conlleva alteraciones bioquímicas como aumento de calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH), calcitriol, factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y descenso de Klotho^{1,2}; estas alteraciones contribuyen a la calcificación vascular de distintas maneras: la hiperfosfatemia, el descenso de Klotho y de vitamina D activa, y el aumento de FGF-23 promueven la entrada de P por los canales Pit1/2 en las células vasculares del músculo liso con su consiguiente transformación osteogénica³⁻⁵. Otros factores que influyen en el desarrollo de la calcificación vascular en la ERC serían la alteración de parámetros relacionados con la inflamación y la fibrosis, como el descenso de fetuina A (Ft-A) y de la proteína morfogénica ósea 7 (BMP-7) o el aumento del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y del

factor de crecimiento transformante β (TGF- β)³⁻⁹. Este ambiente procalcificante del paciente con ERC justifica su alto riesgo cardiovascular³.

Calcitriol y los análogos para el receptor de vitamina D (AVDR), como paricalcitol (PRCT), además de regular los niveles de PTH, Ca o P, presentan efectos pleiotrópicos a nivel sistémico⁸; uno de ellos es la protección endotelial^{9,10}. Distintos estudios han demostrado que calcitriol y AVDR protegen al endotelio de la calcificación al inhibir proteínas calcificantes como *matrix gla* proteína y reduciendo citoquinas proinflamatorias^{11,12}. No obstante el efecto de calcitriol podría diferir al de PRCT^{13,14}; calcitriol, a nivel vascular, podría tener dos consecuencias antagónicas

dosis-dependiente: a dosis hipercalcemiantes calcitriol presenta un efecto procalcificante sobre la CMLV mediado en parte por las acciones del P y moléculas procalcificantes a nivel celular; PRCT no parece presentar esa dualidad

dosis-dependiente^{13,14}.

Por esta razón estudiamos el efecto de PRCT sobre la EOM-ERC y moléculas asociadas a calcificación vascular, inflamación y fibrosis en pacientes con ERC (estadios III-V sin diálisis) en búsqueda de un efecto modulador sobre los mismos.

Material y métodos

Pacientes

Se trata de un estudio prospectivo no controlado realizado en el Hospital Universitario de La Princesa (Madrid). Preseleccionamos a 59 pacientes estadio III-V sin diálisis, mayores de edad susceptibles de utilizar PRCT por aumento de PTH según estadificación de su ERC¹: estadio III > 70 pg/mL, IV > 110 pg/mL, estadio V > 150 pg/mL (Guías SEN). Los criterios de exclusión fueron: inclusión en terapia sustitutiva renal, fallo cardíaco y/o hepático agudo, enfermedad infecciosa o inmunológica activa y alergia a PRCT (fig. 1). Finalmente seleccionamos a 46 pacientes con un seguimiento de cuatro meses en tratamiento con PRCT: 1mcg diario si PTH < 500 pg/mL y 2 mcg diario si PTH > 500 pg/mL. Ningún paciente superó los 500 pg/mL de PTH. Las dosis de PRCT se suspenderían si PTH < 70 pg/mL. Siete pacientes tenían prescrito calcidiol; no hubo otros tratamientos relacionados con vitamina D o análogos, por lo que se realizó periodo de lavado de un mes previo al inicio del estudio. No hubo pérdidas de pacientes en el seguimiento durante estos cuatro meses.

Determinaciones

Se realizaron determinaciones analíticas sanguíneas y urinarias en el momento basal, al mes y a los cuatro meses de iniciado PRCT.

Las muestras sanguíneas de los test específicos se centrifugaron a 1200 revoluciones por minuto durante 10 minutos, se extrajo el suero, se alicuotó y almacenó a -80 °C para su

posterior análisis. Las determinaciones de ELISA fueron efectuadas de acuerdo al protocolo descrito por el fabricante. Las concentraciones de los parámetros se determinaron por la curva estándar y respectivas diluciones. Los parámetros bioquímicos valorados en cada una de las visitas fueron: creatinina (Cr), MDRD 4 tasa de filtrado glomerular (TFG), proteinuria mg/24 h, Ca, Pi, calcidiol (Roche/Hitachi Cobas), PTHi (Roche/Hitachi Cobas[®]: fragmentos 1-84), fracción soluble Klotho (ELISA Cusabio[®], 7,8-500 pg/mL), iFGF-23 (Millipore[®]; 9,9-2400 pg/mL). Parámetros relacionados con la inflamación: interleucina (IL) 6 (R & D[®], HS600B; 0,156-10 pg/mL), TNF - α (ELISA R & D, HSTA00D; 0,52-32 pg/mL), IL10 (R & D, 0,78-50 pg/mL), proteína C reactiva (PCR) (Roche/Hitachi Cobas[®]). Parámetros relacionados con calcificación y fibrosis: Ft-A (Bio Vendor; 0,698-2.330 g/L), BMP-7 (R & D; 31.20-2000 pg/mL)[®], TGF- β 1 (R & D systems Quantikine ELISA[®]; 31.20-2000 pg/mL).

Análisis estadístico

Realizamos un estudio analítico prospectivo no controlado antes-después. Las variables recogidas fueron analizadas por el programa estadístico SPSS-21. El análisis se hizo considerando las tres evaluaciones bioquímicas de los pacientes (basal, uno y cuatro meses). Las variables dimensionales se muestran como promedio \pm desviación estándar (DE). Las variables nominales se muestran como números o porcentajes. Las diferencias intragrupo fueron analizadas mediante ANOVA one way para muestras repetidas. Se consideró como resultado significativo un valor $p < 0,05$.

Medidas de seguridad y consideraciones éticas

El presente estudio es considerado categoría II, con riesgo mínimo. En cada visita se indagó sobre la presencia de eventos adversos tomando las medidas oportunas. Se obtuvo consentimiento informado por parte de los pacientes. La recogida de datos se realizó respetando la confidencialidad del paciente según la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal y

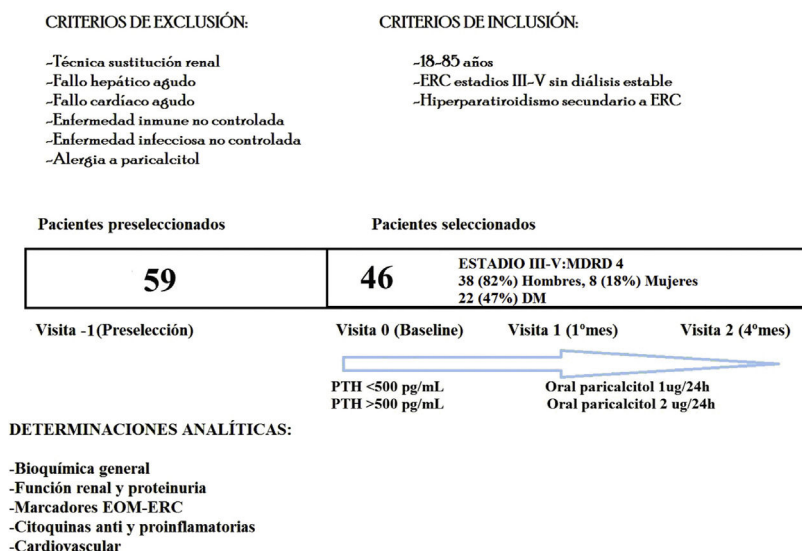


Figura 1 – Esquema de investigación clínica.

Tabla 1 – Características etiológicas y farmacológicas de los pacientes incluidos en el estudio según grado de ERC al inicio del estudio

	Total	ERC Estadio III	ERC Estadio IV	ERC Estadio V
N.º Pacientes	46 (100%)	19 (41,3%)	23 (50%)	4 (8,7%)
Etiología				
DM	18 (39,13%)	7 (36,8%)	8 (34,7%)	3 (75%)
NAE	23 (50%)	10 (52,6%)	12 (52,1%)	1 (25%)
GNII	5 (11%)	2 (10,5%)	3 (13%)	0 (0%)
Fármacos				
Captorees del fósforo	6 (13%)	1 (5,2%)	3 (13%)	2 (50%)
SRAA inhibidores	33 (71,8%)	14 (73,6%)	16 (69,5%)	3 (75%)
AEE	11 (24%)	1 (5,2%)	8 (34,7%)	2 (50%)
Calcidiol	7 (15,21%)	2 (10,5%)	4 (17,3%)	1 (25%)

Los porcentajes en cada estadificación se refieren al número de enfermos en cada uno de ellos.

AEE: agente estimulante de la eritropoyesis; DM: diabetes mellitus; GNII: glomerulonefritis; NAE: nefroangioesclerosis; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona.

Tabla 2 – Evolución de las variables de función renal y proteinuria durante el estudio

Función renal y proteinuria	Rango normal	Media basal ± DE Rango	Media 1 mes ± DE Rango	Media 4 mes ± DE Rango	p valor
Creatinina (mg/dL)	0,5-1,1	2,54 ± 1,05 (1,3-6,1)	2,56 ± 1,08 (1,2-6,1)	2,69 ± 1,18 (1,1-7)	0,007
TFG MDRD 4 (mL/min/1,73m ²)	Positivo	28,87 ± 9,8 (8,2-59,5)	28,52 ± 10,70 (7,4-59,5)	27,81 ± 11,31 (6,3-63,9)	0,053
> 30 mL/min/1,73m ²	< 60	36,11 ± 7,17 (24,2-59,5)	28,21 ± 11,77 (30,2-59,5)	36,69 ± 9,62 (30,3-63,9)	0,652
< 30 mL/min/1,73m ²		22,32 ± 6,57 (8,2-29,9)	28,78 ± 9,98 (7,4-29,9)	20,55 ± 5,98 (6,3-28,6,2)	0,002
Proteinuria (mg/24h)	0-15	1377,81 ± 2095,39 (63-9540)	1035,43 ± 1687,85 (48-9240)	1167,61 ± 1560,47 (83,6-7463)	0,299

se respetaron los aspectos éticos de la investigación en seres humanos en España.

Resultados

Descripción de la cohorte

Seleccionamos 46 pacientes: 38 hombres (82%) y 8 (18%) mujeres, con una edad media de 73 años. Los porcentajes según estadificación de ERC y etiología se muestran en la [tabla 1](#). En cuanto a los tratamientos farmacológicos 7 pacientes (15%) tomaban previamente calcidiol (periodo de lavado durante un mes previo al inicio del estudio), 6 pacientes (13%) estaban en tratamiento con captorees del fósforo y 33 pacientes (71,8%) tenían prescrito inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Ninguno de ellos presentaba tratamiento concomitante con cinacalcet.

Efecto de paricalcitol sobre las variables bioquímicas generales, tasa de filtrado glomerular y proteinuria

Los cambios experimentados, tras la administración de PRCT, sobre las variables hemoglobina, hierro, saturación de transferrina, CO₂ total, albúmina, prealbúmina, perfil hepático y lipídico no mostraron cambios significativos.

La proteinuria no varió significativamente ($p=0,299$); tampoco se produjo descenso significativo ($p=0,766$) entre los

pacientes que no presentaban tratamiento con inhibidores del SRAA (28,2%). Sí se produjo un aumento de creatinina significativo ($p=0,007$) y cercano a la significación estadística en la TFG ($p=0,053$); ante estos datos subdividimos a los pacientes según grado de ERC catalogándola como grave si $TFG < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ($n=25$) o moderada si $TFG > 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ($n=21$). En los pacientes con ERC grave se produjo un descenso significativo de la TFG ($p=0,002$); sin embargo, entre los pacientes con ERC moderada, no hubo significación estadística ($p=0,652$). Estos datos los mostramos en la [tabla 2](#).

Efecto de PRCT sobre la EOM-ERC

Los marcadores clásicos de la EOM-ERC como Ca y P no se vieron modificados ($p=0,112$, $p=0,066$ respectivamente). No hubo aumentos de Ca por encima $> 10,5 \text{ mg/dL}$ ni de $P > 5,5 \text{ mg/dL}$, por lo que no hubo que modificar la pauta de captorees del P ni dosis de PRCT. Sí se observó un descenso significativo de PTHi ($p=0,02$); no obstante, los valores de PTHi se mantuvieron en rango según estadificación en todos los pacientes (Guías SEN) por lo que no hubo que suspender PRCT en ningún paciente. También observamos un aumento de calcidiol significativo ($p=0,010$). Datos desglosados en la [tabla 3](#).

En cuanto a los parámetros más novedosos de la EOM-ERC ([fig. 2](#)), iFGF-23 no se modificó significativamente a lo largo del

Tabla 3 – Evolución de las variables bioquímicas de EOM-ERC durante el estudio

	Rango	Media basal ± DE Rango	Media 1 mes ± DE Rango	Media 4 mes ± DE Rango	p valor
Ca (mg/dL)	8,1-10,5	9,25 ± 0,66 (8-12)	9,39 ± 0,54 (8,1-10)	9,39 ± 0,52 (8,5-10,5)	0,112
P (mg/dL)	2,7-5,2	3,57 ± 0,80 (2,2-5,5)	3,72 ± 0,78 (1,8-5,3)	3,78 ± 0,69 (2,2-5)	0,066
PTHi (pg/mL)	15-65	158,17 ± 90,23 (75-472,3)	110,34 ± 67,6 (75-307,6)	119 ± 87,79 (40-368,3)	0,002
Calcidiol (ng/mL)	> 30	21,35 ± 8,59 (8,2-46,9)	22,22 ± 10,17 (5-53,5)	26,22 ± 13,15 (10-35)	0,010
iFGF23 (pg/mL)	9,9-2400	112,80 ± 81,12 (17,1-359)	110,96 ± 98,86 (17-583,3)	106,60 ± 95,51 (25-437)	0,577
Klotho (pg/mL)	7,8-500	218,6 ± 113,62 (45,7-407,6)	245,53 ± 126,48 (60,3-518,6)	284,60 ± 138,17 (54,6-565)	0,001

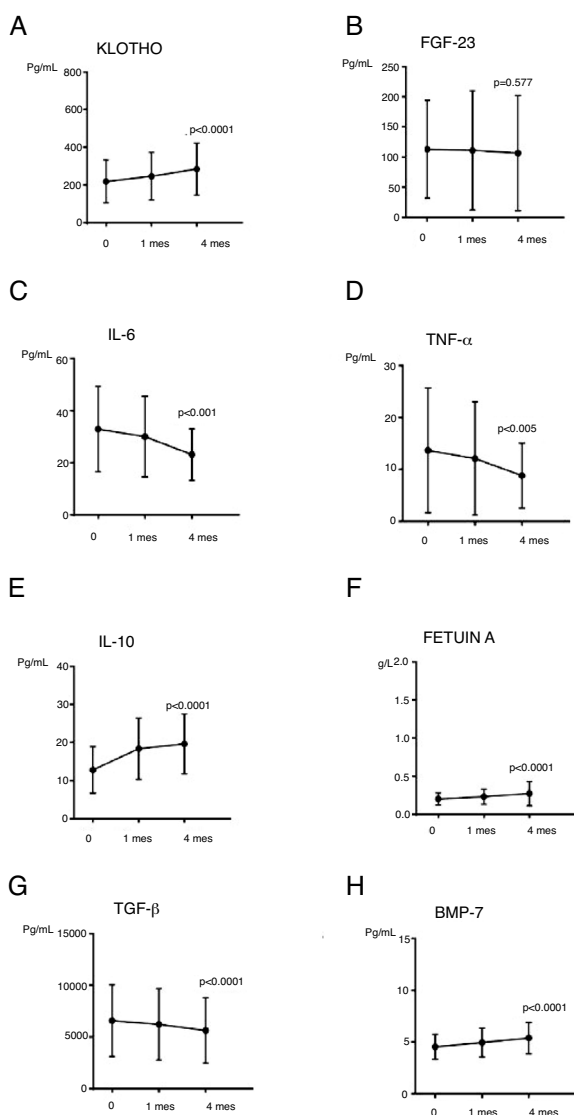


Figura 2 – A y B) Evolución de los parámetros más novedosos de EOM-ERC (Klotho y FGF-23) a lo largo del estudio. C-H) Evolución de los parámetros relacionados con inflamación, fibrosis y calcificación vascular a lo largo del estudio. Valores expresados en medias aritméticas.

estudio ($p=0,577$); tampoco entre los pacientes en tratamiento con captadores del P ($n=6$; $p=0,125$). Calculamos la diferencia de medias al finalizar el estudio (t de Student para muestras independientes) entre pacientes con o sin captadores del P, el resultado no alcanzó la significación estadística ($p=0,953$, con una diferencia de medias de 2,48). Se produjo un aumento significativo de los niveles de Klotho ($p=0,001$).

Efectos de PRCT sobre parámetros relacionados con inflamación, fibrosis y calcificación vascular

No apreciamos cambios estadísticamente significativos en los niveles de PCR, aunque la tendencia fue descendente. IL6 y TNF- α descendieron de forma significativa tras el uso de PRCT: IL6 ($p=0,001$) y TNF- α ($p=0,005$). IL10, parámetro antiinflamatorio, aumentó significativamente ($p<0,001$). En cuanto a parámetros relacionados con la fibrosis y calcificación vascular, observamos aumento significativo de Ft-A ($p<0,001$) y BMP-7 ($p<0,001$) y descenso de TGF- β 1 ($p<0,001$). Datos mostrados en la [tabla 4](#) y [figura 2](#).

Efectos adversos

Durante el estudio no se produjeron reacciones adversas al medicamento, ni cambios en el tratamiento. No se produjeron ingresos ni eventos cardiovasculares.

Discusión

En nuestro estudio los pacientes presentaban una mejoría de parámetros relacionados con los procesos inflamatorio, fibrótico y de calcificación vascular. El impacto sobre marcadores de EOM-ERC muestran estabilidad en variables como Ca, P, FGF-23 y mejoría en otros como Klotho o PTH. La EOM-ERC y la inflamación son determinantes en el inicio y la progresión de la ERC y del RCV en estos enfermos^{15,16}. PRCT ha demostrado, en múltiples estudios experimentales, su perfil seguro y beneficioso para regular la EOM-ERC y marcadores inflamatorios en la ERC sin agravar el proceso renal^{17,18}.

En diferentes estudios se ha evaluado el efecto sobre la función renal y proteinuria de PRCT. El estudio VITAL¹⁹ demostró, en pacientes diabéticos tipo 2, una reducción de proteinuria significativa a dosis de 2 ug/día de PRCT. Similares resultados mostró el estudio de Agarwal et al.²⁰ en pacientes con

Tabla 4 – Evolución de los parámetros inflamatorios, fibrosis y calcificación vascular

	Rango	Media basal ± DE Rango	Media 1 mes ± DE Rango	Media 4 mes ± DE Rango	p valor
PCR (mg/dL)	0,00-0,80	1,13 (±3,24) (0,0-21,2)	0,85 (±1,71) (0,0-7,6)	0,70 (±1,45) (0,0-9,1)	0,182
IL6 (pg/mL)	0,156-10	32,9 (±16,40) (10,1-92,9)	30 (±15,49) (10,1-75,6)	23,10 (±9,94) (6,2-48)	0,001
IL10 (pg/mL)	0,78-50	12,80 (±6,10) (4,6-35,1)	18,39 (±8,09) (3,6-53,6)	19,60 (±7,91) (8,9-37,8)	0,001
TNF-α (pg/mL)	0,5-32	13,70 (±12,02) (0,9-70)	12,11 (±10,90) (1,6-56)	8,80 (±6,28) (2,2-34,8)	0,005
Fetuína A g/L	0,698-2,3	0,20 ± 0,08 (0,1-0,4)	0,23 ± 0,10 (0,1-0,39)	0,27 ± 0,16 (0,1-0,8)	<0,0001
TGF-β1 pg/mL	31,20-2000	6584,91 ± 3468,66 2013,8-15892,3	6224,42 ± 3462,86 1782,2-14805,5	5631,01 ± 3167,17 1892,2-14587,2	<0,0001
BMP-7 pg/mL	31,20-2000	4,55 ± 1,22 2,58-7,12	4,95 ± 1,41 2,56-7,76	5,39 ± 1,52 2,67-8,12	<0,0001

ERC EIII-IV. El efecto antiproteinúrico de PRCT, y vitamina D activa, tiene relación con la regulación del proceso proliferativo y fibrótico^{21,22} y bloqueo del SRAA^{19,23}; la inhibición farmacológica de este eje puede condicionar que haya que aumentar la dosis de PRCT para conseguir el descenso de proteinuria. En nuestro estudio no obtuvimos diferencias significativas en la evolución de la proteinuria, tal vez debido al amplio uso de los inhibidores del SRAA (71,8%). En cuanto a la TFG, no obtuvimos datos estadísticos significativos aunque sí una tendencia al descenso tal vez debido al deterioro significativo que mostraban los enfermos con TFG < 30 ml/min/1,73m². En cuanto al aumento significativo de Cr podría estar en relación a la influencia de variables externas como sexo, edad, masa muscular y estado nutricional sobre esta variable. Podríamos concluir que la activación del receptor de vitamina D con PRCT mantiene la TFG estable, coincidiendo con otros estudios^{24,25}. Este efecto de PRCT podría conllevar la atenuación sobre el daño glomerular, tubulointersticial y endotelial que ha demostrado en ensayos experimentales mediante efectos antiinflamatorios^{26,27}, antifibróticos²⁸ y antiproteinúricos^{19,20} como comentaremos a posteriori.

Como era de esperar, PRCT redujo PTHi de manera significativa coincidiendo con diversos estudios^{29,30}. Evidenciamos estabilidad en los niveles de Ca y P, aunque en el caso del P la tendencia era al alza. Este efecto menos hipercalcemiante e hiperfosfatemiante de PRCT viene determinado al producirse menos calbindina intestinal y a su menor afinidad por los receptores intestinales de vitamina D³¹, lo cual podría influir en la génesis de la calcificación vascular. No hay un claro mecanismo del aumento de calcidiol en nuestro estudio; tal vez sea debido a la estabilidad de FGF-23 (estimulante de la 24-hidroxilasa que inactiva calcidiol) que obtuvimos. En este sentido, y siguiendo en el marco de la EOM, el efecto de PRCT sobre marcadores como FGF-23 y Klotho sería relevante dado que ambos parámetros podrían modular la calcificación vascular, el estado inflamatorio y la función renal. En el caso de Klotho obtuvimos un aumento significativo de sus niveles séricos; Klotho posee efectos beneficiosos a nivel miocárdico y la hipertrofia ventricular izquierda^{33,34}, antiinflamatorios^{32,36} (descenso de los niveles de IL6 y 18), antifibróticos³⁵ (descenso de TGF-β) y efectos antiapoptóticos³⁷ que podrían influir en la

génesis de la calcificación vascular^{32,36}. PRCT ha demostrado regular al alza los niveles de Klotho en diversos estudios como el de Lau et al.¹¹ donde el tratamiento de PRCT y calcitriol, en ratones urémicos con calcificación vascular, aumentó de forma significativa los niveles de Klotho urinarios y séricos. En lo referente a los niveles FGF-23 nuestro estudio mostró resultados dispares frente a otros como el IMPACT³⁸ o PARADIGM³⁹ donde el uso de PRCT o calcitriol, en pacientes en hemodiálisis, aumentaba FGF-23. Esta discordancia podría ser debida a que nuestros pacientes no estaban incluidos en diálisis y se les presupone mayor función renal residual. No hay duda de que el aumento de FGF-23 en la ERC se relaciona con la calcificación vascular, aunque no como inductor⁴⁰, y con un aumento en la morbimortalidad vascular⁴¹⁻⁴³. FGF-23 suprime los niveles de calcitriol^{3,6} y de Ft-A⁴¹ (potente anticalcificante), provoca disfunción endotelial, desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda y proteinuria^{41,42}. Muchos de estos mecanismos procalcificantes de FGF-23 tienen como agravante el ambiente inflamatorio de la ERC^{3,44} que es estimulado por FGF-23 induciendo el aumento de IL6 y TNF-α⁴⁵. A su vez, el propio estado inflamatorio regula al alza los niveles de FGF-23: TNF-α y NF-κB pueden inhibir la matriz ósea y aumentar la producción de FGF-23 en el osteocito⁴⁵. Además el estado proinflamatorio y fibrótico de la ERC modula los niveles de Klotho a la baja³⁶.

La propia inflamación es un target terapéutico en la ERC donde PRCT ha demostrado sus efectos beneficiosos^{13,14}. Tras el uso de PRCT nuestros pacientes presentaban un efecto bioquímico antiinflamatorio favorable al descender de manera significativamente los niveles de IL6 y TNF-α y aumentar IL10, mediado tal vez por el aumento de Klotho y estabilidad de FGF-23 o por un efecto directo del fármaco. Donate et al.²² coinciden con nuestros resultados; estos autores demostraron en pacientes con ERC y elevación de PTH (n = 8; estadios EIII-IV) que el tratamiento con PRCT provocó un descenso significativo de IL6 y TNF-α. El efecto antiinflamatorio de PRCT podría estar condicionado por la disminución de la producción de citoquinas por las células T^{26,27}. Estos efectos antiinflamatorios de PRCT podrían influir sobre parámetros anticalcificantes como Ft-A o BMP-7 (descendidos en pacientes con ERC^{8,46}), y fibróticos como TGF-β (aumentado en

ERC). El aumento de Ft-A tras el uso de PRCT que obtuvimos podría mejorar el perfil procalcificante, al igual que los resultados que obtuvimos sobre BMP-7 que, además de sus efectos anticalcificantes^{47,48} (inhibe el cotransportador Na/Pi de las CMLV), promueve la formación ósea y presenta efectos antiinflamatorios^{47,49}. El caso de TGF- β es el contrario a BMP-7; su descenso, significativo en nuestro estudio, podría implicar nefroprotección y una atenuación del daño vascular⁵⁰ al disminuir la migración de stem cells mesenquimales osteoprogenitoras a las zonas dañadas⁵¹ promovida por TGF- β y disminuyendo la apoptosis, proliferación y diferenciación celular⁵².

Nuestro estudio tiene limitaciones; los pacientes son controles de sí mismos, no poseemos grupo placebo, el tiempo de observación es corto y nuestra cohorte pequeña lo cual puede conllevar alteraciones en la interpretación de resultados. Además, no diferenciamos los meses de inclusión de los pacientes que podría influir en los niveles de calcidiol al variar estacionalmente. Basamos nuestros resultados en marcadores sanguíneos y no en modelos experimentales de lesión vascular; así mismo no hemos aportado datos sobre otras moléculas como RANK-L (ligando de receptor activador del factor nuclear κ beta), osteopontina u osteoprotegerina. Como contrapunto los parámetros analizados abarcan una importante influencia en la calcificación vascular, la inflamación y la fibrosis con una posible regulación favorable tras el tratamiento con PRCT.

Conclusiones

El tratamiento con PRCT, en el paciente renal sin diálisis, parece ser beneficioso en la regulación de parámetros inflamatorios, fibróticos y anticalcificantes; así como sobre marcadores clásicos y no clásicos de la EOM-ERC preservando la función renal. No existe un marcador que valore los efectos pleiotrópicos de PRCT en la enfermedad renal. Los marcadores elegidos en nuestro estudio podrían indicarnos su efecto en la enfermedad óseo-mineral renal y, en concreto, en el proceso de calcificación vascular.

Los datos obtenidos podrían indicar un efecto modulador de PRCT positivos sobre marcadores relacionados con la calcificación vascular, el estado inflamatorio y fibrótico de la ERC.

El abordaje terapéutico de los AVDR sigue sin ser explorado en la clínica de los pacientes con ERC, quedando relegado como uso exclusivo en el hiperparatiroidismo secundario y sin la realización de ensayos clínicos con expectativas más amplias en los últimos años en la práctica clínica. Esto deja un campo aún por explorar especialmente en lo que atañe a la calcificación vascular en pacientes con enfermedad renal crónica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torregrosa JV, Bover Sanjuán J, Cannata Andía J, Caravaca F, Lorenzo V, Martín de Francisco AL, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2011;31:3-32.
2. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutiérrez OM, et al. 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 Supplements*. 2017:1-59.
3. Shroff R, Long DA, Shanahan C. Mechanistic insights into vascular calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:179-89.
4. Lunnyer J, Scialla JJ. Update on chronic kidney disease mineral and bone disorder in cardiovascular disease. *Semin Nephrol*. 2018;38:542-58.
5. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quinones H, Griffith C, Kuro-o M, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:124-36.
6. Roos M, Lutz J, Salmhofer H, Aslan F, Ercin CN, Ors F, et al. Plasma Fetuin A is associated with endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in subjects with nonalcoholic fatty liver diseases. *Clinical Endocrinology*. 2013;78:712-7.
7. Hruska K, Mathew S, Saab G. Bone morphogenetic proteins in vascular calcification. *Circ Res*. 2005;97:105-14.
8. Rojas-Rivera J, de La Piedra C, Ramos A, Ortiz A, Egido J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2010;25:2850-65.
9. Lau WL, Leaf EM, Hu MC, Takeno MM, Kuro-o M, Moe OW, et al. Vitamin D receptor agonist increase Klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet. *Kidney Int*. 2012;82:1261-70.
10. Vila Cuenca M, Ferrantelli E, Meinster E, Pouw SM, Kovačević I, de Menezes RX, et al. Vitamin D attenuates endothelial dysfunction in uremic rats and maintains human endothelial stability. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008776, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.118.760087>.
11. Piñera C, Izquierdo MA, Martín de Francisco LA, García-Unzueta MT, López-Hoyos M, Toyos C, et al. Double treatment with paricalcitol-associated calcifediol and cardiovascular risk biomarkers in haemodialysis. *Nefrología*. 2013;18:77-84.
12. Izquierdo MJ, Cavia M, Muñoz P, de Francisco AL, Arias M, Santos J, et al. Paricalcitol reduces oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *BMC Nephrology*. 2012;27:159-65.
13. Cardús A, Panizo S, Parisi E, Fernández E, Valdivielso JM. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res*. 2007;22:860-6.
14. Martínez-Moreno JM, Herencia C, de Oca AM, Díaz-Tocados JM, Vergara N, Gómez-Luna MJ, et al. High phosphate induces a pro-inflammatory response by vascular smooth muscle cells and modulation by vitamin D derivatives. *Clin Sci*. 2017;131:1449-63.
15. Kahn MR, Robbins MJ, Kim MC, Fuster V. Management of cardiovascular disease in patients with kidney disease. *Nat. Rev. Cardiol*. 2013;10:261-73.

16. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman J, Greene T, Roberts WL, Smits G, et al. Associations of plasma 25 Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D concentrations with death and progression to maintenance dialysis in patients with advanced kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:567-75.
17. Maruyama Y, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and oxidative stress in ESRD – the role of myeloperoxidase. *J Nephrol.* 2004;17:72-6.
18. Capuano A, Serio V, Pota A, Memoli B, Andreucci VE. Beneficial effects of better control of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol in chronic dialysis patient. *J Nephrol.* 2009;22:59-68.
19. Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective Vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1543-51.
20. Agarwal R, Acharya M, Tian J, Hippensteel RL, Melnick JZ, Qiu P, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68:2823-8.
21. Yanagisawa J, Yanagi Y, Masuhiro Y, Suzawa M, Watanabe M, Kashiwagi K, et al. Convergence of transforming growth factor-beta and vitamin D signaling pathways on SMAD transcriptional coactivators. *Science.* 1999;283:1317-21.
22. Donate J, Domínguez V, Méndez ML, Muros-de-Fuentes M, Mora-Fernández C, Martín-Núñez E, et al. Selective Vitamin D receptor activation as anti-inflammatory target in chronic kidney disease. *Mediators of Inflammation.* 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/670475>. Article ID 670475.
23. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110:229-38.
24. Mizobuchi M, Morrissey J, Finch JL, Martin DR, Liapis H, Akizawa T, et al. Combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vitamin D analog suppresses the progression of renal insufficiency in uremic rats. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1796-806.
25. Wang XX, Jiang T, Shen Y, Santamaria H, Santamaria H, Solis N, et al. Vitamin D receptor agonist doxercalciferol modulates dietary fat-induced renal disease and renal lipid metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011;300:F801-10.
26. Penna G, Amuchastegui S, Laverny G, Adorini L, Vitamin D. Receptor agonists in the treatment of autoimmune diseases: selective targeting of myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *Journal Of Bone And Mineral Research.* 2007;22:69-73.
27. Penna G, Amuchastegui S, Giarratana N, Daniel KC, Vulcano M, Sozzani S, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol.* 2007;178:145-53.
28. González-Mateo G, Fernández-Míllara V, Bellón T, Liappas G, Ruiz-Ortega M, López-Cabrera M, et al. Paricalcitol reduces peritoneal fibrosis in mice through the activation of regulatory T cells and reduction in IL-17 Production. *Plos One.* 2014;9:e108477.
29. Vulpio C, Maresca G, Distasio E, Cacaci S, Panocchia N, Luciani G, et al. Switch from calcitriol to paricalcitol in secondary hyperparathyroidism of hemodialysis patients: Responsiveness is related to parathyroid gland size. *Hemodial Int.* 2011;15:69-78.
30. Mittman N, Khana R, Rani S, Horáček J, Pavlíková L, Palička V. Low-dose cholecalciferol supplementation and dual vitamin D therapy in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2015;47:169-76.
31. Capuano A, Serio V, Pota A, Memoli B, Andreucci VE. Beneficial effects of better control of secondary hyperparathyroidism with paricalcitol in chronic dialysis patient. *J Nephrol.* 2009;22:59-68.
32. Shroff R, Shanahan C. Klotho. An elixir of youth for the vasculature? *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:5-7.
33. Xie J, Yoon J, An SW, Kuro M, Kuro-o M, Huang CL. Soluble Klotho protects against uremic cardiomyopathy independently of Fibroblast Growth Factor 23 and phosphate. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:1150-60.
34. Xie J, Cha S-K, An S-W, Kuro-O M, Birnbaumer L, Huang CL. Cardioprotection by Klotho through downregulation of TRPC6 channels in the mouse heart. *Nat Commun.* 2012;3:1238-59.
35. Zhao Y, Banerjee S, Dey N, LeJeune WS, Sarkar PS, Brobey R, et al. Klotho depletion contributes to increased inflammation in kidney of the db/db mouse model of diabetes via RelA (serine)536 phosphorylation. *Diabetes.* 2011;60:1907-16.
36. Moreno JA, Izquierdo MC, Sanchez-Niño MD, Suárez-Álvarez B, López Larrea C, Jakubowski A, et al. The inflammatory cytokines TWEAK and TNF reduce renal Klotho expression through NF- κ B. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1315-25.
37. Hu MC, Kuro M, Moe O. The emerging role of Klotho in clinical nephrology. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:2650-7.
38. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, Amdahl M, Cozzolino M, Goldsmith D, et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3270-8.
39. Sprague SM, Wetmore JB, Gurevich K. Effect of cinacalcet and Vitamin D analogs on Fibroblast Growth Factor-23 during the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:1021-30.
40. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP. Fibroblast Growth Factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int.* 2013;83:1159-68.
41. Årnlov J, Carlsson AC, Sundström J. Serum FGF 23 and risk of cardiovascular events in relation to mineral metabolism and cardiovascular pathology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:781-6.
42. Vervloet MG, van Zuilen AD, Blankestijn PJ, ter Wee PM, Bots ML, Blankestijn PJ, et al. Fibroblast Growth Factor 23 is associated with proteinuria and smoking in chronic kidney disease: an analysis of the MASTERPLAN cohort. *Bio Med Central Nephrology.* 2012;24:13-20.
43. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, et al. FGF 23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1913-22.
44. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int.* 1997;52:10-20.
45. Park JS, Lee EJ, Lee JC, Kim WK, Kim HS. Anti-inflammatory effects of short chain fatty acids in IFN-gammastimulated RAW 264.7 murine macrophage cells: involvement of NF- κ B and ERK signaling pathways. *Int Immunopharmacol.* 2007;7:70-7.
46. Fiore CE, Celotta G, Politi G, di Pino L, Castelli Z, Mangiafico RA, et al. Association of high alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/Fetuin concentration in serum and intima-media thickness in patients with atherosclerotic vascular disease and low bone mass. *Atherosclerosis.* 2007;195:110-5.
47. Lund RJ, Davies M, Brown A, Hruska KA. Successful treatment of an adynamic bone disorder with bone morphogenetic protein-7 in a renal ablation model. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:359-69.
48. Li Tingting, Surendran K, Zawaideh M, Mathew S, Hruska KA. Bone morphogenetic protein 7: a novel treatment for chronic renal and bone disease. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension.* 2004;13:417-22.
49. Dorai H, Vukicevic S, Sampath TK. Bone morphogenetic protein-7 (osteogenic protein-1) inhibits smooth muscle cell

-
- proliferation and stimulates the expression of markers that are characteristic of SMC phenotype in vitro. *J Cellular Physiol.* 2000;184:37-45.
50. Yang X, Liaw L, Prudovsky I, Brooks PC, Vary C, Oxburgh L, et al. Fibroblast growth factor signaling in the vasculature. *Curr Atheroscler Rep.* 2015;17:509, <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-015-0509-6>.
51. Wang W, Li C, Pang L, Shi C, Guo F, Chen A, et al. Mesenchymal stem cells recruited by active TGF β contribute to osteogenic vascular calcification. *Stem Cells and Development.* 2014;23:1392-404.
52. Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:212-22.