

# Tratamiento doble con calcifediol asociado a paricalcitol y biomarcadores de riesgo cardiovascular en hemodiálisis

Celestino Piñera-Haces<sup>1</sup>, María J. Izquierdo-Ortiz<sup>2</sup>, Ángel L. Martín-de Francisco<sup>1</sup>, M. Teresa García-Unzueta<sup>3</sup>, Marcos López-Hoyos<sup>4</sup>, Carmen Toyos<sup>1</sup>, Natalia Allende<sup>1</sup>, Estrella Quintela<sup>1</sup>, Manuel Arias<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Complejo Asistencial de Burgos

<sup>3</sup> Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander

<sup>4</sup> Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander

Nefrología 2013;33(1):77-84

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Sep.11533

## RESUMEN

**Introducción:** El déficit de 25-hidroxivitamina D (25OHD) asociado a un hiperparatiroidismo secundario son hallazgos frecuentes en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en hemodiálisis (HD). Estos hechos se asocian con un incremento de la morbimortalidad de origen cardiovascular (CV). Niveles séricos adecuados de 25OHD, así como el uso de activadores selectivos del receptor de vitamina D (AsRVD), han demostrado tener efectos beneficiosos sobre el metabolismo óseo-mineral y el riesgo CV de manera independiente. Actualmente aún existe controversia respecto al tipo de suplementación que precisan los pacientes con ERC en HD. **Objetivo:** El objetivo de nuestro estudio fue evaluar si existe beneficio alguno en el tratamiento combinado de 25OHD, calcifediol oral y AsRVD, paricalcitol oral sobre el metabolismo óseo-mineral y marcadores inflamatorios, respecto al tratamiento único con cada uno de ellos, en un grupo de pacientes de HD. **Material y métodos:** Realizamos un estudio prospectivo de 6 meses de duración sobre 26 pacientes de nuestra unidad en HD. Aleatorizamos a los pacientes en dos grupos; el grupo 1 (G1) recibió tratamiento con paricalcitol oral a dosis de 1 µg/día. El grupo 2 (G2) fue tratado con calcifediol 1 ampolla/sem (0,266 mg/sem = 16.000 U) por vía oral. Transcurridos 3 meses de tratamiento, al G1 se le añadió calcifediol y al G2, paricalcitol a las mismas dosis, manteniendo dichos tratamientos durante 3 meses más, hasta completar los 6 meses de seguimiento. Las determinaciones analíticas se llevaron a cabo en los meses 0, 3 y 6, midiéndose en todos los pacientes los marcadores séricos de 25OHD, calcio,

fósforo y hormona paratiroidea (PTH); como marcadores de remodelado óseo se midió la fosfatasa alcalina, propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (Pinp1) y el telopéptido carboxilo-terminal del colágeno tipo I (Cross Laps); marcadores inflamatorios (interleuquina 8 [IL-8]). Asimismo se recogieron datos de niveles de insulina, glucosa, hemoglobina, agentes eritropoyéticos (AEE) e índices de resistencia a la eritropoyetina y HOMA (homeostasis model assessment). **Resultados:** Se detecta un déficit de 25OHD en todos los pacientes a estudio, con una media de 13,67 ± 4,81 ng/ml. La suplementación con calcifediol oral aislado corrige este déficit sin evidencia de toxicidad (35,36 ± 33,68 ng/ml en el G1 a los 6 meses y 59,21 ± 26,50 ng/ml en el G2 a los 3 meses). El tratamiento con paricalcitol reduce de forma significativa los niveles de PTH en el G1 a los 3 meses (p < 0,039) no observándose esta significación, aunque sí descenso de la PTH, en el G2 tras su introducción a partir del tercer mes. Asimismo, observamos una disminución del marcador óseo Pinp1, con paricalcitol sin otros cambios, apuntando a un posible efecto directo sobre las células óseas (p < 0,001). Tanto el tratamiento con calcifediol como con paricalcitol producen una significativa disminución en los niveles de IL-8 (p < 0,001), conocido marcador inflamatorio, llamando la atención una tendencia a mejor respuesta a los AEE, en posible relación con este descenso de la inflamación. El índice HOMA no cambió de forma significativa. **Conclusión:** Con nuestros resultados, no podemos concluir que la asociación calcifediol-paricalcitol produzca ventajas sobre el efecto de cada uno de ellos por separado en los marcadores medidos. Paricalcitol además, por sí solo, parece tener efecto directo sobre la remodelación ósea.

**Correspondencia:** María J. Izquierdo Ortiz

Servicio de Nefrología.

Complejo Asistencial de Burgos. Fuenteovejuna, 138. 09006 Burgos.

mjizquierdo3@hotmail.com

maridetrespa@hotmail.com

**Palabras clave:** 25-hidroxivitamina D. Paricalcitol. Inflamación. Metabolismo óseo-mineral.

### Double treatment with paricalcitol-associated calcifediol and cardiovascular risk biomarkers in haemodialysis

#### ABSTRACT

**Background:** The deficit of 25-hydroxyvitamin D (25OHD) associated with secondary hyperparathyroidism (SHPT) are frequent findings in patients with chronic kidney disease (CKD) on hemodialysis (HD). These events are associated with increased morbidity and mortality of cardiovascular (CV). 25OHD adequate serum levels as well as the use of selective activators of the vitamin D receptor (AsRVD) have been shown to have beneficial effects on bone metabolism and mineral and cardiovascular risk independently. Currently there is still controversy regarding the type of supplementation needed by patients with CKD on HD. **Aims:** The aim of our study was to evaluate whether there is benefit in combination therapy with 25OHD, calcifediol and a AsRVD, oral paricalcitol on bone-mineral metabolism and inflammatory markers, compared to single treatment with each of them in a group HD patients. **Material and methods:** A prospective study of 6 months, over 26 patients in our HD unit. We randomized patients into two groups: group 1 (G1) received oral paricalcitol treatment at doses of 1mcg/day. Group 2 (G2) was treated with 1 ampoule calcifediol/wk (0.266mg/wk=16.000U) orally. After 3 months of treatment, was added to the G1 and G2 calcifediol and paricalcitol respectively at the same doses, keeping these treatments together for 3 months to complete the 6 months follow up. Laboratory tests were performed at months 0, 3 and 6, measuring in all patients serum markers of 25OHD, calcium (Ca), phosphorus (P) and PTH Bone turnover markers were: alkaline phosphatase (FA), aminoterminal propeptide of procollagen type 1 (Pinp1) and carboxyl-terminal telopeptide of type I collagen (CrossLaps) and inflammatory markers : IL-8. WE also collected data on levels of insulin, glucose, hemoglobin, erythropoietic agents (ESAs) and rates of resistance to EPO and HOMA (homeostasis model assessment). **Results:** We detected a deficit of 25-hydroxyvitamin D in all patients studied, with a mean of 13.67±4.81ng/ml. Supplementation with oral calcifediol significantly corrects this deficit without evidence of toxicity (35.36±33.68ng/ml in G1 at 6 months and 59.21±26.50ng/ml in G2 at 3 months). Paricalcitol treatment significantly reduces PTH levels in G1 at 3 months (P<.039). We also noted a decrease in bone marker Pinp1 with paricalcitol, pointing to a possible direct effect on bone cells (P<.001). Both treatment with paricalcitol calcifediol produced a significant decrease in levels of IL-8 (P<.001), known inflammatory marker, drawing attention to a trend towards better response to erythropoiesis-stimulating agents (ESAs), possible related to the decrease in inflammation. The HOMA index did not change significantly. **Conclusion:** Based on our results, we cannot conclude that the association calcifediol and paricalcitol produces advantages over the effect of each marker separately Paricalcitol also by itself appears to have a direct cellular bone action.

**Keywords:** 25-hydroxyvitamin D. Paricalcitol. Inflammation. Bone-mineral metabolism.

#### INTRODUCCIÓN

Existe una tendencia creciente en el uso de la vitamina D, desde la población general a los pacientes en hemodiálisis (HD), por los potenciales efectos pleiotrópicos, más allá de sus acciones sobre el metabolismo óseo-mineral<sup>1-4</sup>.

Valores séricos bajos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) se han relacionado con una mayor mortalidad en pacientes incidentes en HD<sup>5-6</sup>. Las actuales guías de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-MM) aconsejan la medición de los niveles de vitamina D (calcidiol) para prevenir y tratar su frecuente insuficiencia o deficiencia. Valores séricos de calcidiol < 30 ng/l son considerados insuficientes, y < 15 ng/l, deficientes. Asimismo, existe una falta de estudios en población general que demuestren que valores superiores a 40 ng/l tendrían algún beneficio<sup>7</sup>.

La activación selectiva de los receptores de la vitamina D con paricalcitol también ha demostrado tener efectos beneficiosos no solo en el control del hiperparatiroidismo secundario (HPTS), sino también reduciendo la inflamación y el riesgo cardiovascular<sup>1,2,8-12</sup>.

Existen muy pocos estudios que asocien una terapia dual –suplemento de vitamina D y activación selectiva de receptores de la vitamina D–, pero apuntan a un efecto beneficioso asociativo<sup>13-15</sup>. Con el presente estudio queremos evaluar el posible beneficio del tratamiento combinado de 25OHD o calcifediol y un activador selectivo del receptor de vitamina D, el paricalcitol, sobre el metabolismo óseo-mineral y marcadores inflamatorios, respecto al tratamiento único con cada uno de ellos, en un grupo de pacientes de HD tratados en nuestro hospital.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo sobre 26 pacientes con enfermedad renal crónica en HD tratados en nuestro hospital en el año 2011. Aleatorizamos los pacientes en dos ramas de tratamiento; el grupo 1 (G1) incluye un total de 11 pacientes y el grupo 2 (G2), 15 pacientes. El G1 recibe tratamiento con paricalcitol oral a dosis de 1 µg/día. El G2 se trata con calcifediol 1 ampolla/sem (0,266 mg/sem = 16.000 U) por vía oral. Transcurridos 3 meses de tratamiento, al G1 se le añadió calcifediol y al G2, paricalcitol a las mismas dosis que las prescritas durante los tres primeros meses, manteniendo dichos tratamientos durante 3 meses más, hasta completar los 6 meses de seguimiento. La concentración de calcio en el baño de diálisis para todos los pacientes fue de 1,25 mmol/l (2,5 mEq/l; 5 mg/dl). Previo a la inclusión, 2 pacientes del G1 estuvieron en tratamiento con vitamina D durante 14 meses, y en 4 pacientes del mismo grupo se man-

tuvo este tratamiento durante 16 meses, respetando un período de lavado de 1 mes, antes del inicio del estudio. Las determinaciones analíticas se llevaron a cabo a los 0, 3 y 6 meses del estudio.

## Pacientes

De los 26 pacientes estudiados, el 77 % eran hombres, con edad media de  $62,3 \pm 10,1$  años. El 72 % de los pacientes del G1 eran varones, con edad media de  $73,6 \pm 9,8$  años, frente al 73 % del G2, con edad media de  $67,9 \pm 13,5$  años. Todos los pacientes se encontraban en programa crónico de HD, tres veces por semana, 4 horas/día. El 54 y el 66 % de los pacientes del G1 y G2, respectivamente, se encontraban en tratamiento con quelantes cálcicos, frente al 46 y el 34 % de los pacientes, respectivamente, que lo hacían con no cálcicos. A lo largo del estudio no se modificaron las dosis de quelantes en ningún momento. Tan solo uno y tres pacientes del G1 y G2 estaban tomando calcimiméticos. Nueve pacientes del G1 (81 %) se trataban con antihipertensivos, frente a doce (80 %) del G2. En cuanto a los agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE), el 81 y el 73 % del G1 y G2 los tenían prescritos, respectivamente. Ninguno mostró inestabilidad clínica y/o analítica los 6 meses previos a inclusión del estudio, no existiendo ningún proceso intercurrente durante el seguimiento que pudiese alterar los resultados. Como criterios de inclusión, se valoraron hormona paratiroidea (PTH)  $> 300$  ng/ml, Calcio  $< 10$  mg/dl, no existiendo criterio para los niveles de fósforo. Ambos grupos incluían pacientes diabéticos (G1, 1 paciente; G2, 2 pacientes), no estableciéndose ningún criterio de exclusión, salvo la estabilidad clínica y analítica ya mencionada.

## Análisis de laboratorio

### Extracción de muestras

La toma de sangre se realizó de manera sistemática en todos los pacientes en ayunas entre las 08.00 y 09.00 horas de la mañana. A cada paciente se le extrajeron 10 ml de sangre en tubos de vacío siliconados con filtro de gel de sílice sin anticoagulante para la obtención de suero, así como una muestra de 5 ml en tubo con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (1 mg/ml), para la obtención de plasma. Los tubos de vacío fueron tubos Vacutainer® (Becton-Dickinson, Meylan, Cedex-France).

Todas las muestras se procesaron antes de que transcurriera una hora desde la extracción. Los tubos para la obtención de suero se dejaron coagular durante 20-30 minutos y posteriormente se centrifugaron a 2000 g a temperatura ambiente. El plasma obtenido del tubo EDTA se alicuotó en tubos Eppendorf® debidamente identificados y se congeló a  $-80$  °C hasta su posterior procesamiento.

## Parámetros bioquímicos

A todos los pacientes se les midió los niveles séricos de 25OHD mediante inmunoensayo específico quimioluminiscente automatizado en un iSYS® (IDS-iSYS Multi-Discipline Automated Analyser, Pouilly-en Auxois, France); la extracción del metabolito 25OHD se realizó con acetonitrilo intraequipo y posteriormente se detectó la vitamina D libre por quimioluminiscencia. La sensibilidad fue de 5 ng/ml con una reproductibilidad intraensayo menor de 10 % e interensayo menor del 15 %. La normalidad en suero de vitamina D se consideró entre 20-60 ng/ml. Las últimas guías americanas marcan como valor de insuficiencia 20 ng/ml.

El calcio y el fósforo séricos se midieron de manera automatizada en un ADVIA 1650 Analyzer® (Siemens HealthCare Diagnostics, Mannheim, Germany), rango de normalidad entre 8,1-10,7 mg/dl y 2,7-4,5 mg/dl, respectivamente.

Medimos la PTH mediante ensayo inmunológico específico tipo sándwich automatizado en un analizador Liaison de DiaSorin® (Deutschland, Dietzenbach) con la utilización de 2 anticuerpos monoclonales específicos: uno contra el fragmento 39-84 y otro contra el fragmento amino terminal 1-34 (Ensayo LIAISON® N-TACT® PTH, DiaSorin). Este ensayo reconoce la PTH intacta 1-84, pero tiene reacción cruzada con el fragmento 7-84 de reciente identificación y de significado clínico desconocido. Sensibilidad: 1 pg/ml. La reproductibilidad intraensayo e interensayo es de 2,6 y 5,8 %, respectivamente. Los valores normales en nuestra población son  $< 45$  pg/ml.

La hemoglobina se cuantificó en un Gen-S Analyzer® (Beckman Coulter TM, Hialeah, FL USA), Coulter S+ Counter® (Coulter, Hialeah, FL USA). La insulina fue analizada mediante ensayo inmunológico específico tipo sándwich automatizado en un analizador Liaison de DiaSorin® (Deutschland, Dietzenbach) con la utilización de 2 anticuerpos monoclonales específicos. La sensibilidad de la prueba es de 0,2 mU/ml. Los coeficientes de variación intra e interensayo de la técnica son menores de un 4 y un 10 % respectivamente, asignándole como valores normales los comprendidos entre 2 y 17 mU/ml. La glucosa fue determinada de la misma manera que el calcio y el fósforo séricos.

También se tuvieron en cuenta los agentes eritropoyéticos, el índice de resistencia a los agentes estimuladores de la eritropoyesis (Hb/AEE) y el índice HOMA (*homeostasis model assessment*) como marcador de resistencia a la insulina.

## Marcadores de remodelado óseo

La fosfatasa alcalina ósea se determinó mediante inmunoensayo en placa (EIA®) (Alkphase B kit, Metra Biosystems, Mountain View, CA, USA). La sensibilidad fue de 0,7 U/l.

Las variaciones intra e interensayo fueron de 3,5 y 6,2 %. Especificidad: ósea 100 %; hepática 3-8 %; placentaria: 0 %; intestinal: 0,4 %. Valores normales: 12-23 U/l.

El análisis del Pinp1 tuvo lugar mediante inmunoensayo específico quimioluminiscente automatizado en un iSYS® (IDS-iSYS® Multi-Discipline Automated Analyser, Pouilly-en-Auxois, France); sensibilidad de 2 µg/l y reproductibilidad intraensayo e interensayo menor de 5 y 8 %, respectivamente.

Los Cross Laps se determinaron mediante ELISA (Nordic Bioscience Diagnostics, Herlev Hovedgade, Demark). Sensibilidad de 0,010 ng/ml; variabilidad intra e interensayo de 5,1 y 6,6 %, respectivamente. Los rangos de normalidad se estiman entre 0,142-0,522 ng/ml en hombre y 0,166-0,567 en mujer premenopáusica, encontrándose entre 0,251-0,761 en mujer posmenopáusica, aunque este último valor es más discutible.

### Marcador de inflamación

A todos los pacientes se les midieron los niveles séricos de interleuquina 8 (IL-8) como marcador inflamatorio; se analizó usando un Kit R&D Systems® (Minneapolis, MN, USA).

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS® Statistics 19. Se realizó un estudio descriptivo y comparativo de los fármacos de las variables de la muestra aportando la media y la desviación típica. Se evaluaron las posibles diferencias estadísticas entre ambos fármacos en cada intervalo de tiempo, y también se estudió la evolución en el tiempo de cada uno de los fármacos; todo ello mediante la prueba *t* de Student. El nivel de significación a utilizar fue de 0,05.

## RESULTADOS

La determinación de los niveles séricos de 25OHD en los pacientes a estudio, tanto en el G1 como en el G2, reflejan un déficit marcado de esta vitamina con una media de 13,67 ± 4,81 ng/ml en situación basal (G1: 12,27 ± 4,45 ng/ml, rango 10,50-21,34; G2: 15,07 ± 5,18 ng/ml, rango 9,45-24,90). La suplementación con calcifediol aislado permite corregir este déficit. El G1, tratado con paricalcitol hasta los 3 meses, muestra niveles de 25OHD de 12,27 ± 4,45 ng/ml inicial y 16,27 ± 12,73 ng/ml a los 3 meses, *P* no significativa. Tras suplementar durante los 3 meses siguientes con calcifediol oral a dosis de 16.000 U/sem, se consiguieron niveles de 35,36 ± 33,68 ng/ml en el sexto mes de su determinación. El G2, tratado con calcifediol desde el inicio, mostró niveles de

25OHD de 15,07 ± 5,18 ng/ml inicial, con ascenso marcado al tercer mes de tratamiento, siendo estos de 59,21 ± 26,50 ng/ml; *p* < 0,05. No se observó continuidad en la elevación de estos niveles cuando al tercer mes se añadió al tratamiento paricalcitol (41,35 ± 28,28 ng/ml) *P* no significativa. No se evidenció toxicidad ni efectos adversos tras recibir suplementos de vitamina D en ningún paciente a lo largo del estudio.

El G1 mostró diferencias significativas en los valores basales de PTH con respecto al G2 (566,15 ± 113,89 pg/ml frente a 389,20 pg/ml; *p* < 0,003). El G1, tratado con paricalcitol desde el inicio y hasta los tres meses, mostró un descenso significativo en los valores de PTH (566,15 ± 113,89 pg/ml inicial vs. 466,30 ± 159,94 pg/ml a los tres meses; *p* < 0,039) frente al G2, tratado durante este período con calcifediol, en el cual también se mostró descenso en los niveles de PTH, aunque de forma no significativa (389,20 pg/ml inicial frente a 366,60 ± 183,60 pg/ml a los tres meses; *p* < 0,607). A partir del tercer mes, cuando al G1 se le añade tratamiento con calcifediol, no se ve una continuidad en el descenso de la PTH (466,30 ± 159,94 pg/ml a los tres meses vs. 497,30 ± 253,36 pg/ml al sexto mes). El G2, tras incorporar tratamiento con paricalcitol a partir del tercer mes, no mostró cambios en los niveles de PTH (tabla 1).

Cuando se comparan los niveles de calcio sérico, en ambos grupos se observa un ascenso de estos a lo largo de todo el estudio. El G1 parte de niveles séricos de calcio de 8,65 ± 0,85 mg/dl siendo a los tres meses de 8,94 ± 0,72 mg/dl; *p* < 0,003. El G2 muestra niveles séricos basales de calcio de 8,73 ± 0,61 mg/dl y a los 3 meses de 8,94 ± 0,67 mg/dl; *p* < 0,004. A los 6 meses ambos muestran un ascenso en los niveles de calcio sérico, con respecto a los valores del tercer mes, aunque de forma no significativa (G1: 8,83 ± 0,79 mg/dl; *p* < 0,55 y G2: 9,12 ± 0,70 mg/dl; *p* < 0,15). Ninguno de los dos grupos mostró incrementos en los niveles de fósforo sérico al cabo de tres meses de tratamiento, con las dosis de fármaco usadas; G1: 6,35 ± 2,14 mg/dl; *p* < 0,39 inicial frente a 5,81 ± 0,87 mg/dl; *p* < 0,39 a los tres meses y G2: 4,72 ± 1,17 mg/dl; *p* < 0,93 inicial frente a 4,71 ± 1,09 mg/dl; *p* < 0,93 a los tres meses; sin embargo, sí se produjo un incremento en sus niveles tras asociar los dos fármacos, al sexto mes de tratamiento, de forma significativa en el G2 (4,71 ± 1,09 mg/dl al tercer mes, frente a 5,45 ± 1,15 mg/dl; *p* < 0,05 a sexto mes) y de forma no significativa en el G1 (5,81 ± 0,87 mg/dl al tercer mes, frente a 5,91 ± 0,82 mg/dl; *p* < 0,98 a sexto mes).

En cuanto a los marcadores de remodelado óseo, se midieron el Pinp 1, Cross Laps y fosfatasa alcalina (FA). Se observó una tendencia hacia una disminución en los marcadores óseos en el grupo del paricalcitol. El G1 muestra un descenso del Pinp 1 de 108 ± 56 µg/l al inicio, frente a 70 ± 40 µg/l al final del seguimiento; *p* < 0,001. El Cross Laps mostró un descenso no significativo, al igual que con la FA. En el G2, tratados inicialmente con calcifediol, solo se observa descenso



en el marcador Pinp de forma no significativa, no observándose cambios en el Cross Laps ( $1,63 \pm 0,69$  pg/ml inicial frente a  $1,77 \pm 0,91$  pg/ml, ni en la FA ( $126,86 \pm 67,46$  U/l inicial frente a  $126,26 \pm 93,07$  U/l) (tabla 1).

En la figura 1 queda reflejado el descenso muy significativo ( $p < 0,0001$ ), tanto con paricalcitol como con calcifediol, del marcador inflamatorio IL-8, conocido biomarcador de riesgo cardiovascular. La asociación de ambos no mejora el descenso producido con cada fármaco aisladamente.

No encontramos diferencias significativas con la administración de paricalcitol ni calcifediol ni ambos asociados, en los valores de hemoglobina y en la dosis de eritropoyetina (EPO), si bien, y especialmente en el grupo que inicia tratamiento con paricalcitol, hay una mejoría de la sensibilidad a la EPO con un descenso en el índice de resistencia (figura 2). Una serie de pacientes más amplia probablemente hubiera encontrado diferencias significativas, quizás debidas a una mejoría de los parámetros inflamatorios.

El índice HOMA permite realizar estimaciones de resistencia insulínica y función de las células beta mediante las concentraciones de la glucosa y la insulina plasmáticas en ayunas<sup>13-15</sup>. Tras analizar este índice, vemos un descenso no significativo en los pacientes tratados con paricalcitol; no se ve este descenso, sin embargo, cuando el tratamiento es con calcifediol.

## DISCUSIÓN

Como ya es sabido, los pacientes sometidos a terapia renal sustitutiva presentan frecuentemente niveles deficientes de 25OHD en sangre. Bajos aportes en la dieta, sumados a la disminución en la absorción intestinal y una situación de uremia, entre otros, contribuyen a este déficit<sup>13,14,16,17</sup>. Las últimas recomendaciones de la S.E.N. para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en pacientes con enfermedad renal crónica aconsejan la medición de niveles de vitamina D (calcidiol) para prevenir y tratar su frecuente insuficiencia o deficiencia. Marcan como niveles deficientes valores séricos por debajo de 15 ng/l; insuficientes,  $< 30$  ng/l, y no está demostrado que valores por encima de 40 ng/l aporten algún beneficio.

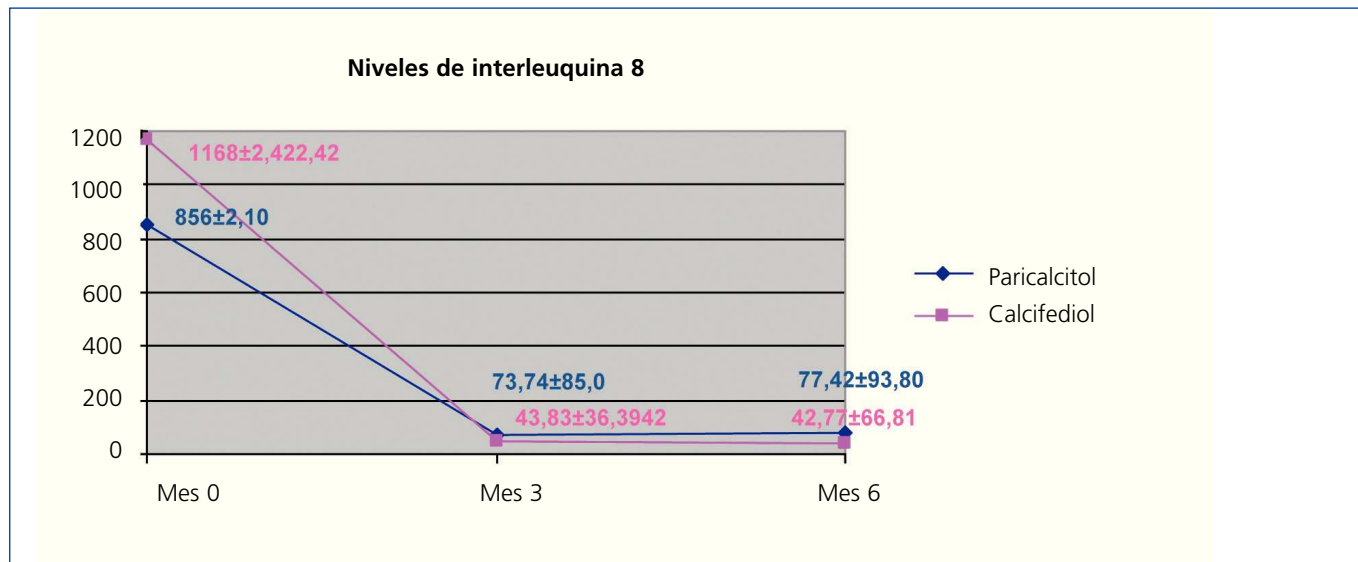
En el presente estudio, nuestros pacientes reflejan esta situación. Los resultados descritos anteriormente muestran valores medios séricos de 25OHD de  $13,67 \pm 4,81$  ng/ml. La falta de esta vitamina contribuye a una mayor progresión del HPTS<sup>18,19</sup> y trastornos de la mineralización, por lo que su suplementación parece estar justificada, no existiendo consenso en la actualidad sobre su aporte a pacientes en programa crónico de diálisis, carentes en un alto porcentaje de esta vitamina. Los pacientes de nuestro estudio recibieron 1 ampolla/sem ( $16.000$  U/sem) por vía oral de calcifediol; con esto, los niveles de vitamina D en el G1, tratado desde el tercer mes hasta el sexto, alcanzan niveles

**Tabla 1.** Modificación de las distintas variables a estudio en ambos grupos de tratamiento a lo largo del estudio

	Grupo 1 (Pc)			Grupo 2 (C)		
	Mes 0	Mes 3 (solo Pc)	Mes 6 (Pc + C)	Mes 0	Mes 3 (solo C)	Mes 6 (Pc + C)
Ca	$8,65 \pm 0,85$	$8,94 \pm 0,72^a$	$8,83 \pm 0,79$	$8,73 \pm 0,61$	$8,94 \pm 0,67^a$	$9,12 \pm 0,70$
P	$6,35 \pm 2,14$	$5,81 \pm 0,87$	$5,91 \pm 0,82$	$4,72 \pm 1,17$	$4,71 \pm 1,09$	$5,45 \pm 1,15^a$
PTH	$566,15 \pm 113,89$	$466,30 \pm 159,94^a$	$497 \pm 253,36$	$389,20 \pm 118,20$	$366,20 \pm 183,60$	$349,61 \pm 257,91$
25OHD	$12,27 \pm 4,45$	$16,27 \pm 12,73$	$35,36 \pm 33,68$	$15,07 \pm 5,18$	$59,21 \pm 26,50^{b,c}$	$41,35 \pm 28,28^{b,c}$
Pinp1	$108 \pm 56$	$83 \pm 48^a$	$70 \pm 40^b$	$118 \pm 94$	$128 \pm 112$	$103 \pm 102$
Crosslap	$2,00 \pm 0,44$	$1,62 \pm 0,63$	$1,63 \pm 0,60$	$1,63 \pm 0,69$	$1,61 \pm 0,83$	$1,77 \pm 0,91$
Fosfatasa alcalina	$126,72 \pm 46,26$	$130,90 \pm 79,96$	$124,63 \pm 56,52$	$126,86 \pm 67,46$	$120,80 \pm 80,91$	$126,26 \pm 93,07$
HOMA	$2699 \pm 2558$	$1839 \pm 1505$	$1779 \pm 1204$	$2604 \pm 3924$	$3411 \pm 3235$	$2489 \pm 2519$
IL-8	$856 \pm 2,10$	$73,74 \pm 85,0^b$	$77,42 \pm 93,8^b$	$1,168 \pm 2,42$	$43,83 \pm 36,39^b$	$42,77 \pm 66,81^b$
Hb	$11,77 \pm 0,96$	$12,27 \pm 1,12$	$11,77 \pm 0,91$	$11,58 \pm 1,21$	$11,79 \pm 1,57$	$12,05 \pm 1,28$
AEE	$128 \pm 150$	$116 \pm 127$	$99,09 \pm 95,75$	$114 \pm 118$	$102 \pm 111$	$111,07 \pm 119,19$
Hb/AEE	$11,10 \pm 12,87$	$9,73 \pm 10,35$	$8,76 \pm 8,50$	$9,95 \pm 10,49$	$9,66 \pm 11,26$	$9,66 \pm 11,09$

<sup>a</sup>  $p < 0,05$ . <sup>b</sup>  $p < 0,001$ . <sup>c</sup> 3 meses vs. 6 meses P, no significativa.

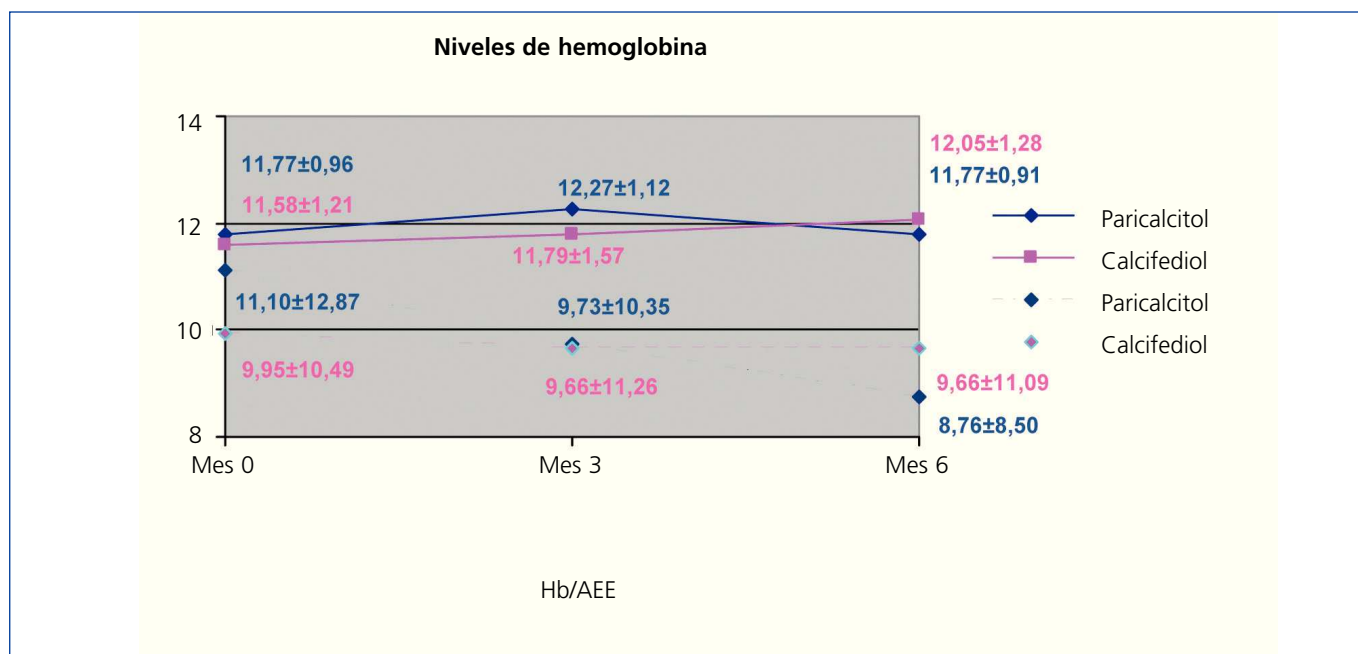
25OHD: 25-hidroxi-vitamina D; AEE: agentes estimuladores de eritropoyesis; Hb/AEE: índice de resistencia a los agentes estimuladores de la eritropoyesis; C: calcifediol; Ca: calcio; Hb: hemoglobina; HOMA: *homeostasis model assessment*; IL-8: interleuquina 8; P: fósforo; Pc: paricalcitol; Pinp1: propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1; PTH: hormona paratiroidea.



**Figura 1.** Variación en los niveles de interleuquina 8 a lo largo del estudio en el grupo paricalcitol con respecto al grupo tratado con calcifediol.

adecuados ( $35,36 \pm 33,68$  ng/ml), y el G2, tratado desde el inicio con calcifediol al tercer mes, ya muestra niveles de  $59,21 \pm 26,50$  ng/ml. Ninguno presentó toxicidad o efectos adversos por esta suplementación.

Sin embargo, la 25OHD no deja de ser una vitamina inactiva, precisando de la 25-hidroxilación y  $\alpha$  hidroxilación a nivel hepático y renal respectivamente para poder ser activa, ambas deficientes en el enfermo renal, como es sabido. Este



**Figura 2.** Correlación entre los niveles de hemoglobina e índice de resistencia a los agentes estimuladores de la eritropoyesis en el grupo tratado con paricalcitol y calcifediol a lo largo del estudio.

Hb/AEE: índice de resistencia a los agentes estimuladores de la eritropoyesis.

hecho hace que el planteamiento de suplementar con una vitamina D activa a nuestros pacientes quede justificado. Estudios experimentales han demostrado que la combinación calcifediol con paricalcitol proporciona mejores resultados antiinflamatorios y antifibróticos<sup>19</sup>. Valores bajos de 25OHD se han relacionado con una mayor mortalidad en pacientes incidentes de HD, describiéndose que el uso de derivados activos de la vitamina D parece hacer desaparecer dicha asociación<sup>3,5,13,14,16</sup>.

Con los planteamientos descritos anteriormente, se realiza el presente estudio, cuyo objetivo fue determinar el posible efecto sobre el metabolismo óseo-mineral y marcadores inflamatorios que podía ejercer la asociación calcifediol, paricalcitol en pacientes de HD.

Nuestros pacientes reflejan un descenso en los niveles de PTH sérica tras tres meses de tratamiento con paricalcitol, si bien en nuestro estudio, al igual que en otros, se observa un ascenso en los niveles de calcio sérico en ambos grupos, siendo este más llamativo en el G2 a partir de la incorporación del paricalcitol. El descenso de PTH y P sérico fue más llamativo en el G1 al iniciar tratamiento con paricalcitol, diferencia que se puede explicar con respecto al G2 quizás por partir de un aparente grado más avanzado de HPTS. Es difícil separar, por lo tanto, a raíz de nuestros resultados el efecto directo que ejerce el paricalcitol sobre el control directo del HPTS de manera independiente a los niveles de calcio. Sin embargo, basándonos en las distintas publicaciones y a tenor de nuestros resultados, sí podemos decir que en nuestros pacientes el paricalcitol parece reducir los niveles de PTH. En ninguno de los grupos se produjeron niveles excesivamente altos de P, aunque sí se vio un ligero incremento en ambos grupos a partir del tercer mes de tratamiento.

Muchos son los estudios que asocian la enfermedad renal crónica con el aumento de riesgo cardiovascular. Addabbo et al.<sup>20</sup> demostraron una estrecha relación entre el incremento del grosor íntima-media, el número de placas y el diámetro interior de las arterias carotídeas con respecto a la elevación de los marcadores inflamatorios interleuquina 6 (IL-6), *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9), total *plasminogen activator inhibitor-1* (tPAI) y *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Actualmente contamos con distintos biomarcadores que pueden medir dicho riesgo en este tipo de pacientes, considerados a su vez como posibles mediadores directos en la patogénesis de la aterosclerosis; tal es el caso de IL-8, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) como marcadores inflamatorios, o la interleuquina 10 como antiinflamatoria<sup>8,11</sup>. Asimismo, alteraciones en los monocitos y citoquinas derivadas de estos han sido implicadas en la patología inflamatoria existente en esta enfermedad. Múltiples estudios sugieren que la elevación de la IL-8, IL-6 y los niveles de TNF $\alpha$  se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad en estos. Reducciones observadas en los perfiles de citoquinas séricas, que se producen tras la reposición con 25OHD en estos pacientes, apoyan nuestra hipó-

tesis de que la corrección de la deficiencia de vitamina D nutricional puede mejorar el fenotipo inflamatorio de los pacientes con enfermedad renal terminal a través de efectos no clásicos en los monocitos circulantes y posiblemente otros tejidos. Este hecho queda reflejado en un trabajo de Stubbs et al.<sup>15</sup>, donde tras suplementar con colecalciferol a siete pacientes en HD con niveles deficientes de 25OHD, además de incrementar en suero los niveles de esta hormona, los monocitos mostraron un aumento en la expresión del receptor para la vitamina D, disminución en las niveles de 1 alfa hidroxilasa y reducción en los niveles circulantes de citoquinas inflamatorias (IL-8, IL-6, TNF). Estos datos sugieren que la terapia con vitamina D tiene un efecto biológico en los monocitos circulantes y marcadores inflamatorios sobreañadidos, en los pacientes sometidos a terapia renal sustitutiva. Nuestros pacientes mostraron un descenso en los valores de la IL-8 con ambos tratamientos, marcador inflamatorio conocido y relacionado con un incremento de la calcificación vascular y morbimortalidad, como ya se ha mencionado. Asimismo, estos resultados también parecen asociarse a una mejor respuesta a los AEE y al índice de resistencia a la EPO, en probable relación con el descenso de la inflamación.

En una revisión sistemática y metanálisis, llevado a cabo por George et al.<sup>21</sup>, sobre el efecto de la suplementación con vitamina D sobre la glucemia, resistencia a la insulina, progresión de la diabetes y sus complicaciones, no se vio una mejoría significativa en la glucosa en ayunas, la hemoglobina glicosilada o resistencia a la insulina en los pacientes tratados con vitamina D, en comparación con el placebo. Estos resultados son superponibles a nuestros hallazgos en cuanto al beneficio de tratar con 25OHD o paricalcitol en ambos grupos y la resistencia a la insulina e índice HOMA<sup>22,23</sup>.

Varias son las debilidades del presente trabajo. En primer lugar, el número de pacientes estudiados (11 + 15) es escaso y probablemente con series más amplias algunos resultados que no alcanzan significación estadística podrían ser significativos. La población, si bien es homogénea en cuanto a pertenecer a un solo centro y de edades similares, presenta sin embargo diferencias con desviaciones estándar elevadas en algunos parámetros. Como ventaja de este trabajo, hallamos que, después de observar el efecto aislado de cada fármaco durante tres meses, se incluye el mismo esquema de tratamiento en los tres meses finales del estudio. Por otra parte, no hay ningún trabajo clínico en la literatura que asocie ambos tratamientos midiendo los efectos sobre marcadores del metabolismo mineral, inflamación y anemia.

A tenor de nuestros resultados, concluimos por lo tanto que los suplementos orales de calcifediol en pacientes en HD parecen ser una medida segura que permite reducir el déficit de vitamina D. El aporte suplementario de un activador selectivo del receptor de la vitamina D, en este caso el paricalcitol, parece lograr un mejor control del HPTS en comparación con el calcifediol, reduciendo por sí solo los marcadores de remo-

delado óseo. No podemos concluir con esta serie que la asociación de calcifediol a activador selectivo de la vitamina D mejore los resultados que cada producto tiene por separado. Es evidente que un estudio prospectivo, con más número de pacientes, es necesario para responder a esta pregunta.

### Conflictos de interés

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

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:482-96.
- Tanaka M, Tokunaga K, Komaba H, Itoh K, Matsushita K, Watanabe H, et al. Vitamin D receptor activator reduces oxidative stress in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2011;15(2):161-8.
- Levin A, Li YC. Vitamin D and analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *Kidney Int* 2005;68:1973-81.
- Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR, Geurs T, Hruska KA. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1509-19.
- Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72(8):1004-13.
- Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martín JL, Díaz-López JB, Fernández-Coto MT, Cannata-Andía JB. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: the importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. *Kidney Int Suppl* 2003;(85):S44-8.
- Torregrosa JV, Bover J, Cannata J. Guías S.E.N. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-MM). *Nefrología* 2011;31 Suppl 1:3-32.
- Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Kartsios C, Stefanidis I, Galaktidou G. Paricalcitol reduces basal and lipopolysaccharide-induced (LPS) TNF- $\alpha$  and IL-8 production by human peripheral blood mononuclear cells. *Int Urol Nephrol* 2010;42:181-5.
- Husain K, Suarez E, Isiadro A, Ferder L. Effects of paricalcitol and enalapril on atherosclerotic injury in mouse aortas. *Am J Nephrol* 2010;32:296-304.
- Kovesdy CP, Lu JL, Malakauskas SM, Andress DL, Kalantar-Zadeh K, Ahmadzadeh S. Paricalcitol versus ergocalciferol for secondary hyperparathyroidism in CKD stages 3 and 4: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2012;59(1):58-66.
- Panichi V, Maggiore U, Taccola D, Migliori M, Rizza GM, Consani C, et al. Interleukin-6 a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1154-60.
- Alborzi P, Patel NA, Peterson C, Bills JE, Bekele DM, Bunaye Z, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008;52(2):249-55.
- Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629-37.
- Zittermann A, Gummert JF, Börgermann JB. Vitamin D deficiency and mortality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12(6):634-9.
- Stubbs JR, Idiculla A, Slusser J, Menard R, Quarles LD. Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21(2):353-61.
- Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int* 2006;69(1):33-43.
- Mehrotra R, Kermah D, Salusky IB, Wolg MS, Thadhani RI, Chiu YW, et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D and mortality in the United States. *Kidney Int* 2009;76:977-83.
- Sprague SM, Coyne D. Control of secondary hyperparathyroidism by vitamin D receptor agonists in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:512-8.
- Dusso A, Arcidiacono MV, Yang J, Tokumoto M. Vitamin D inhibition of TACE and prevention of renal osteodystrophy and cardiovascular mortality. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(1-2):193-8.
- Addabbo F, Mallamaci F, Leonardi D, Tripepi R, Tripepi G, Goligorsky MS, et al. Searching for biomarker patterns characterizing carotid atherosclerotic burden in patients with reduced renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(12):3521-6.
- George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2012;29(8):e142-50.
- Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
- Haffner S, González C, Miettinen H, Kennedy E, Stern M. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 1996;10:1138-41.