

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**EXPERIENCIA CON EL USO DE PARICALCITOL INTRAVENOSO  
EN EL MANEJO DE HIPERPARATIROIDISMO EN PACIENTES EN  
HEMODIALISIS, EN EL HOSPITAL DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRAL SUR DE PEMEX**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICO ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

PRESENTA:  
DRA NURI PERLA CAMPOS NOLASCO

TUTOR DE TESIS:  
MARIO ALBERTO SEBASTIAN DÍAZ

ASESOR DE TESIS:  
DRA JANETTE ESTEFAN GARFIAS

MEXICO DF , JULIO 2015





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR. ANDRES LUPIAN SANCHEZ**  
Director

**DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA**  
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación

**DRA. JANETTE ESTEFAN GARFIAS**  
Jefe del Servicio y Profesor Titular del Curso

**DR MARIO ALBERTO SEBASTIÁN DÍAZ**  
Tutor de Tesis

## AGRADECIMIENTOS

Existen momentos en la vida de cada persona que definen su camino. La decisión de derivarme a nefrología, significó eso en mi vida. Me permitió conocer un mundo lleno de complejidad, retos y posibilidades; y, me dio el privilegio de conocer personas extraordinarias en el proceso.

Dentro de esas personas se encuentra la Dra. Janette Estefan, la cual tuvo el proyecto de abrir la residencia; y se esforzó tenazmente hasta concretarlo, producto de ello mi existencia en este servicio. Nos brindó una relación cordial de trabajo, e incluso en múltiples ocasiones, una actitud maternal hacia nosotras.

Tras conocer al Dr. Mario Alberto Sebastián fue irremediable admirar la nefrología, pues me dio la oportunidad de verla tras sus ojos; todo tomaba tanta lógica, y todo se volvía tan sencillo, mientras él me cuestionaba y esperaba pacientemente a que hicieran sinapsis mis ideas. Me transmitió día a día, una intensa pasión a la carrera, un interés genuino en la ciencia, compromiso con el paciente y una capacidad de aprendizaje incomparable. Espero fervientemente haber aprendido más allá de sus conocimientos y lógica.

Debo agradecer a todo el personal de enfermería, con el cual he tenido el placer de trabajar (Araceli, Aurora, Gloria, Lourdes, Yadhira y Olga) quienes diariamente me compartían de su experiencia, y en más de una ocasión, me dieron lecciones, en el ámbito médico y también no médico.

A toda mi familia (Mis padres, cada una de mis hermanas, sobrinos y mi cuñado), pues por más que se nublo el camino, ellos siempre fueron el farol que alumbraba la orilla y evitaron en más de una ocasión que yo colisionara contra ella. Siempre pacientes y atentos, esperando que pudiese compartir mi tiempo con ellos; creyendo en mi capacidad e inteligencia, incluso más de lo que yo misma llegue a creer.

Finalmente a mis compañeros; Raquel, que ha sido mi compañera en toda la residencia, yes una de las personas que integre a mi familia por decisión propia. Mario, Rebeca, Gabriel; pues juntos aprendimos, olvidamos, disfrutamos y sufrimos toda esta experiencia llena de momentos agridulces.

Gracias...

## ÍNDICE

1.	Índice .....	5
2.	Titulo .....	6
3.	Resumen.....	6
4.	Definición del problema.....	7
5.	Marco teórico.....	7
6.	Justificación.....	16
7.	Hipótesis.....	16
8.	Objetivo general.....	17
9.	Objetivos específicos.....	17
10.	Tipo de Estudio.....	17
11.	Diseño.....	17
12.	Definición del universo.....	18
13.	Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	18
14.	Definición de variables.....	20
15.	Material y métodos.....	27
16.	Recursos y logística.....	30
17.	Consideraciones éticas.....	31
18.	Resultados.....	35
19.	Discusión.....	41
20.	Conclusiones.....	46
21.	Referencias bibliográficas.....	47
22.	Anexos .....	53

## EXPERIENCIA CON EL USO DE PARICALCITOL INTRAVENOSO EN EL MANEJO DE HIPERPARATIROIDISMO EN PACIENTES EN HEMODIALISIS, EN EL HOSPITAL DE ALTA ESPECIALIDAD CENTRAL SUR DE PEMEX

### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar retrospectivamente efectividad y seguridad del tratamiento con paricalcitol intravenoso en pacientes con ERC 5D en hemodiálisis.

**Metodología:** Estudio observacional, analítico de cohorte longitudinal, Retrospectivo de octubre 2013- agosto 2014, mediante expediente clínico, del HCSAE, Pemex. Se incluyeron pacientes con PTHi  $\geq$  500pg/ml, y calcio, fosforo séricos en valores normales.

Analizamos, efectividad de paricalcitol IV, a dosis de 0.1mcg/kg/dosis, para lograr la disminución de los valores de hormona paratiroidea  $\geq$  60% respecto al basal de PTHi logrando niveles entre 2-9 veces del rango normal.

**Resultados:** Participaron 18 pacientes; edad promedio  $51 \pm 16$  años, PTHi de  $1112 \pm 429$  pg/ml (2000-501 pg/ml), calcio  $8.7 \pm 0.86$  mg/dl, fosforo  $4.8 \pm 0.81$  mg/dl. Dosis semanal de paricalcitol promedio 18.6mcg. Disminución de hormona paratiroidea promedio de 21%, 40%, 50% y 68% en los meses 1-4 de tratamiento respectivamente en relación al nivel basal de PTHi. Logrando metas en 90% de los pacientes. Hubo hiperfosfatemia en 72% de los pacientes tras primer mes de tratamiento.

**Conclusiones:** El paricalcitol es eficaz en el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario, sin provocar hipercalcemia, sin embargo 72% desarrollo hiperfosfatemia. La dosis de paricalcitol fue 52.5% menor a la estimada si se calcula por nivel de PTH, demostrando que el cálculo por kg de peso disminuye los requerimientos, los riesgos de efectos secundarios y potencialmente costos en el tratamiento

## I. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Determinar retrospectivamente efectividad y seguridad del tratamiento con paricalcitol intravenoso en pacientes con ERC 5D en hemodiálisis.

## II. MARCO TEORICO

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se define como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud. Los criterios diagnósticos serán la presencia de uno o más de los marcadores de daño renal (Albuminuria >30mg/24hrs, Alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular, alteraciones estructurales histológicas, alteraciones estructurales detectadas por pruebas de imagen, antecedente de trasplante renal o la reducción de la tasa de filtrado glomerular (TFG) por debajo de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), Tras la confirmación diagnóstica, la ERC se clasificará según las categorías de filtrado



glomerular y albuminuria, quedando de la siguiente manera: Se asignara grado 1 de ERC a aquellos pacientes con TFG < 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, grado 2 a aquellos con TFG <89 y >60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Corresponderán al grado 3, los pacientes con TFG menor de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, considerando además en este grado, la subdivisión en G3a y G3b, según el FG esté entre 59 y 45 o entre 44 y 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, respectivamente. Grado 4 será dado a los pacientes con TFG <30ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, y > 15ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Finalmente los pacientes en grado 5, son aquellos con TFG < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.<sup>(1)</sup>

Así mismo en aquellos con función renal residual, se podrá clasificar la albuminuria como A1, A2 o A3, según el cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina sea < 30, 30-300 o > 300 mg/g, respectivamente. Pudiéndose agregar en aquellos con enfermedad renal crónica grado 5, la letra "D", para especificar aquellos pacientes que ya se encuentran en terapia de sustitución de la función renal, mediante diálisis peritoneal o hemodiálisis.<sup>(1)</sup>

Las alteraciones óseas pueden comenzar en los grados iniciales de la ERC y aumentan a medida que la enfermedad empeora. Estos cambios se agrupan bajo la denominación de alteraciones del metabolismo óseo-mineral e incluyen la osteodistrofia renal y las calcificaciones extraesqueléticas (vasculares) relacionadas. La osteodistrofia renal incluye a su vez la osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo), la osteomalacia y la enfermedad ósea adinámica. Aunque la biopsia de hueso es necesaria para el diagnóstico de la osteodistrofia renal, esta técnica no se recomienda como evaluación de rutina para esta enfermedad. Por lo

tanto, la presunción de enfermedad ósea en pacientes en hemodiálisis se ha basado fundamentalmente en el nivel de la hormona paratiroidea. Considerando lo previo las guías recomiendan evaluar los niveles de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea intacta (PTHi) y vitamina D (25 OH D3) séricos, de manera rutinaria. Además ante una PTHi elevada, se deberá evaluar la posibilidad de hiperfosfatemia, hipocalcemia y déficit de vitamina D.<sup>(2)</sup>

Fisiopatológicamente la pérdida progresiva de la función renal conduce a una reducción de calcitriol y alteración de la homeostasis de calcio, fósforo, FGF-23 y PTH, entre otros, los cuales influyen a su vez sobre la activación del receptor de vitamina D y el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario <sup>(2,3)</sup>.

Se ha demostrado que antes de los descensos en los niveles de calcitriol se observa un aumento de FGF-23, fosfatona la cual es una hormona cuya acción primaria es la regulación de la actividad fosfaturica <sup>(4)</sup>; también responsable de la disminución de la actividad 1- $\alpha$ -hidroxilasa y aumento de la actividad de la 24-hidroxilasa. Por otra parte, la disminución del cofactor Klotho es otro fenómeno precoz de la enfermedad renal crónica y de la alteración ósea mineral. <sup>(3)</sup>

Conforme se disminuye la tasa de filtración glomerular, existe una reducción en los niveles de calcitriol <sup>(3)</sup>, además se merma la capacidad renal de excretar la sobrecarga de fosfato, lo que da como resultado la aparición de hiperfosfatemia sérica, estimulando a su vez la secreción de PTH y disminución del 1,25(OH)2D3; el resultado es una disminución de la activación de los receptores de vitamina D y

el consiguiente aumento de la concentración del factor de crecimiento de los fibroblastos 23 (FGF-23)<sup>(5)</sup>. La conversión de 25(OH)D3 en 1,25(OH)2D3 está deteriorada, por lo que disminuye la absorción de calcio en el intestino, nuevamente favoreciendo la secreción de PTH. Dado que el riñón no responde de forma adecuada a la hormona paratiroidea, que normalmente aumenta la fosfaturia y la reabsorción de calcio, ni al FGF-23, que también estimula la excreción de fosfato <sup>(4,5)</sup>, se da como resultado hiperfosfatemia sérica persistente, normo o hipocalcemia, alteración en la expresión de los receptores de vitamina D y una estimulación constante de la PTH. <sup>(3,1,6)</sup>

El receptor de la vitamina D (RVD) es un miembro de una superfamilia de receptores nucleares que actúa como un factor de transcripción ligando-dependiente de numerosos genes relacionados con la síntesis y secreción de PTH y otras proteínas relacionadas con el metabolismo mineral, el crecimiento celular y la diferenciación celular. Un activador del receptor de la vitamina D se une al RVD, transpone al núcleo donde se heterodimeriza con el receptor retinoide (RXR). El complejo resultante se une al elemento de respuesta de la vitamina D en la región promotora de los genes diana, reclutando factores de transcripción y moléculas co-reguladoras (activadoras o inhibidoras de la transcripción), adquiriendo la posibilidad de actuar sobre los múltiples genes diana de la vitamina D. Por ejemplo, la unión del complejo RVD/RXR a un elemento de respuesta negativo en el promotor del gen de la PTH suprime la transcripción de esta <sup>(3)</sup>. Existen diferentes activadores de los receptores de vitamina D: naturales (calcitriol), y análogos sintéticos de la vitamina D2 y D3, como el alfacalcidiol, el doxercalciferol,

el falecalcitriol, el maxacalcitol y el paricalcitol, de los cuales únicamente los dos últimos son selectivos <sup>(5)</sup>

Diversos estudios coinciden en la importancia de las alteraciones de la homeostasis calcio-fosforo derivadas del hiperparatiroidismo, secundario al deterioro del filtrado glomerular. La detección y tratamiento de estas alteraciones tiene especial relevancia, dada su participación en la génesis de calcificación de la media de los vasos sanguíneos, y su papel como factor de riesgo cardiovascular, no tradicional, por la asociación demostrada con el incremento en la mortalidad <sup>(7, 8, 9,10,11,12)</sup>.

La calcificación de la media ocasiona rigidez vascular, disminuyendo por lo tanto la elasticidad, que a su vez condiciona, incremento de la presión sistólica, disminución de la presión diastólica e incremento de la presión de pulso. Siendo estos cambios hemodinámicos causantes del incremento de la postcarga, hipertrofia ventricular izquierda, disminución de la perfusión arterial coronaria y por lo tanto desarrollo de arritmias, falla cardiaca, infarto agudo al miocardio y muerte. <sup>(10, 11)</sup>

Dada la relevancia de este tema las guías KDIGO<sup>(1)</sup> (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) del metabolismo óseo mineral (Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and BoneDisorder) actualmente recomiendan en aquellos pacientes con ERC grado 5, se sugieremantener la concentración de fósforo en el rango

normal.PTHi en un rango de aproximadamente dos a nueve veces los valores normales superiores del ensayo bioquímico. <sup>(2)</sup>, así como niveles de calcio dentro de los parámetros normales <sup>(1,2,11)</sup>. En contraste, las guías KDOQI 2003 (BoneMetabolism and Disease in Chronic Kidney Disease) recomiendan para los pacientes con TFG < 15 ml/min, niveles de PTHi de 150-300 pg/ml, mantener los niveles séricos de fosforo >3.5mg/dl, y <5.5 mg/dl, y calcio entre 8.4 a 9.5 mg/dL, diferenciándose además en la recomendación de toma de biopsia ósea para diagnóstico del tipo de enfermedad ósea, meta de producto calcio fosforo <55mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> y manejo de hiperfosfatemia con quelantes a base de calcio, de primera elección, en ausencia de hipercalcemia.<sup>(13)</sup>

El tratamiento con paricalcitol, activador selectivo del receptor de vitamina D, ha demostrado ser eficaz para la disminución del valor de PTH, así como en la normalización de las alteraciones del metabolismo mineral óseo inducidas por el deterioro del filtrado glomerular<sup>(1,3,14,15,16,17,18)</sup>; Así mismo en un modelo experimental de calcificación vascular activa se ha observado que el paricalcitol, a diferencia del calcitriol, no aumenta la expresión del factor de transcripción Cbfa1 (RunX2), ni osteocalcina, las cuales activan una de las vías de señalización para la transformación de las células musculares lisas en células de estirpe ósea<sup>(3,19,20)</sup>. No favoreciendo por lo tanto los depósitos calcios extraóseos, lo cual se confirmó en un estudio con dosis de paricalcitol equivalentes a las terapéuticas donde se redujo la calcificación aórtica así como la expresión génica en células de la aorta de osterix, Msx2, Cbfa1/Runx-2 y osteocalcina, marcadores osteoblásticos y osteogénicos y de progresión de la calcificación vascular <sup>(19,21,22,23)</sup>. Igualmente se

debe considerar otros beneficios adicionales, como las acciones antiinflamatorias que posee, incluyendo efectos sobre la síntesis de prostaglandinas, inhibición de la señalización del factor nuclear kappa beta y la inmunidad innata, <sup>(24, 25, 23)</sup> disminución de los valores de proteína C reactiva, mediación en la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta, supresión de fibronectina, e inhibición de la síntesis de colágena tipo I <sup>(3, 23)</sup>.

Las toxinas urémicas y la expresión de marcadores osteogénicos permiten la transformación de la célula muscular vascular en células parecidas a los osteoblastos, las cuales son capaces de producir proteínas de matriz mineral ósea (colágena tipo 1, osteopontina, sialoproteína ósea), las cuales de manera subsecuente regulan la mineralización, promoviendo de esta manera la calcificación extracelular. <sup>(23)</sup> Además en aquellos pacientes con enfermedad renal crónica, el aumento en la concentración de fosforo sérico también estimula la diferenciación osteoblástica, <sup>(10,11,19,20)</sup>.

Por otra parte la concentración aumentada de calcio sérico, aunada o favorecida por uso de quelantes de fosforo basados en calcio, condicionan a el desarrollo de un balance positivo de calcio, lo que facilita el depósito de calcio en la media vascular <sup>(11,19)</sup>

Si bien el metabolismo óseo mineral alterado contiene factores no modificables, existen aspectos que son susceptibles de tratamiento, dentro de los que destaca

el adecuado control de PTH, calcio y fosforo; es lógico suponer que el adecuado control de estas variables potencialmente aumentara la sobrevida del paciente.

Hay estudios experimentales in vivo e in vitro que demuestran que paricalcitol produce menos calcificación vascular que el calcitriol y algunos autores sugieren que paricalcitol previene la calcificación vascular<sup>(19,26)</sup>; En un estudio de Mizobuchi, et al observó menos calcificación en ratas urémicas tratadas con paricalcitol en comparación con calcitriol o doxercalciferol<sup>(19)</sup>, y Cardús, et al. Demostraron, in vitro, que concentraciones crecientes de paricalcitol no inducen calcificación de células de músculo liso vascular<sup>(27)</sup>

En cuanto a la evidencia clínica, Ming Teng et al. Realizaron una cohorte para comparar la tasa de supervivencia de 36 meses entre pacientes sometidos a hemodiálisis que empezaron a recibir tratamiento con paricalcitol (29 021 pacientes) o calcitriol (38 378 pacientes) entre 1999 y 2001. La tasa de mortalidad entre los pacientes que recibieron paricalcitol fue de 0.180 personas-año, en comparación con 0.223 personas-año) entre los que recibieron calcitriol (P <0,001). La diferencia en la supervivencia fue significativa a los 12 meses y aumento con el tiempo (p <0,001). En el análisis ajustado, la tasa de mortalidad fue 16% más bajo entre los pacientes tratados con paricalcitol que entre los pacientes tratados con calcitriol. A los 12 meses, los niveles de calcio y fósforo habían aumentado en 6.7% y 11.9%, respectivamente, en el grupo de paricalcitol, en comparación con 8.2% y 13.9%, respectivamente, en el grupo de calcitriol (P <0,001). La tasa de supervivencia de dos años entre pacientes que cambiaron de

calcitriol a paricalcitol fue del 73%, en comparación con 64 % entre los que pasó de paricalcitol al calcitriol (P = 0,04).<sup>(28)</sup>

Ross et al, realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, donde se investigó los efectos del paricalcitol por vía oral para reducir la PTHi en pacientes con HD crónica y diálisis peritoneal. En 88 pacientes, asignados a la administración de paricalcitol o placebo durante 12 semanas. La dosis del fármaco del estudio se ajustó semanalmente utilizando PTH intacta de la semana anterior, se logró una disminución estadísticamente significativa desde la primera semana, con una reducción media del 30% tras la tercera semana. 83% de los pacientes en hemodiálisis y 100% de los pacientes en diálisis peritoneal alcanzaron dos disminuciones consecutivas del 30% tras el inicio del tratamiento con paricalcitol. Los grupos de tratamiento no fueron estadísticamente diferentes en lo que respecta a la hipercalcemia, uso de quelantes de fosforo o niveles de fosforo sérico. Los marcadores de actividad ósea mejoraron en el grupo tratado, en comparación con placebo <sup>(29)</sup>.

La seguridad y efectividad de paricalcitol ha sido demostrada en múltiples estudios farmacológicos, en los cuales, paricalcitol ha demostrado la superioridad de calcitriol con respecto a la supresión de la hormona paratiroidea y balance calcio - fósforo. Las formulaciones orales parece ser igualmente eficaz para el manejo de hiperparatiroidismo secundario <sup>(3, 16, 30)</sup>. Aunque la evidencia es a favor en cuanto al beneficio antiproteinuria asociado a bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona. <sup>(3, 30)</sup> la eficacia de estos agentes para retardar la progresión de la ERC



o para reducir riesgo cardiovascular aún no ha sido demostrada. Finalmente se ha observado como efecto adverso el desarrollo de rash, molestias gastrointestinales y elevación de enzimas hepáticas, sin embargo se reporta como raro y de leve intensidad. <sup>(30)</sup>

### **III. JUSTIFICACION**

La correlación entre la alteración del metabolismo óseo mineral y el riesgo cardiovascular ha demostrado tener impacto en la mortalidad, del paciente con enfermedad renal crónica; por lo tanto el tratamiento efectivo de estas alteraciones disminuiría el riesgo cardiovascular y la mortalidad del paciente con enfermedad renal crónica grado 5D.

El paricalcitol es un activador selectivo del receptor de vitamina D, que ha demostrado ser eficaz para la disminución del valor de PTH, así como en la normalización de las alteraciones del metabolismo mineral óseo, además cuenta con un perfil adecuado de seguridad. Sin embargo es necesario comprobar si en nuestra población es semejante la utilidad y eficacia que se ha demostrado en otros estudios.

### **IV. HIPOTESIS**

El uso de paricalcitol intravenoso disminuye los valores séricos de hormona paratiroidea en pacientes con hemodiálisis crónica.

## **V. OBJETIVO GENERAL**

Describir la experiencia con el uso de paricalcitol intravenoso en pacientes con enfermedad renal crónica grado 5D en hemodiálisis, para manejo del hiperparatiroidismo secundario.

### **Objetivos específicos**

- a) Determinar el porcentaje de pacientes que consiguió disminución del valor de hormona paratiroidea  $\geq$  al 60% del valor inicial
- b) Analizar el comportamiento de los niveles de calcio y fosforo derivados del uso de paricalcitol intravenoso
- c) Estadificar el grado de calcificación extra esquelética presente en la población de estudio

## **VI. TIPO DE ESTUDIO**

Estudio observacional, analítico

## **VII. DISEÑO**

Estudio de cohorte longitudinal, Retrospectivo de octubre 2013- agosto 2014

### **a) DEFINICION DEL UNIVERSO**

Pacientes con enfermedad renal crónica grado 5D bajo tratamiento sustitutivo de la función renal mediante hemodiálisis, en el hospital central sur de alta especialidad PEMEX; con niveles séricos de PTHi  $\geq 500$ pg/ml, así como calcio sérico menor de 10.5mg/dl, Fosforo sérico menor de 5,5 mg/dl y que hayan recibido tratamiento con paricalcitol intravenoso en el periodo de análisis.

### **b) CRITERIOS**

#### **CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5D en hemodiálisis
2. Derechohabientes al hospital central sur de alta especialidad PEMEX
3. Niveles séricos de PTHi  $\geq 500$ pg/ml al inicio del tratamiento.
4. Determinación inicial de Calcio sérico menor de 10.5mg/dl
5. Determinación inicial de Fosforo sérico menor de 5,5 mg/dl
6. Tratados con paricalcitol intravenoso en el periodo de análisis

#### **CRITERIOS DE NO INCLUSION**

1. Pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5D en diálisis peritoneal
2. No derechohabientes al hospital central sur de alta especialidad PEMEX, o bien que hayan perdido el derecho al servicio médico durante el periodo de estudio

3. Niveles séricos de PTHi menor de 500pg/ml al inicio del tratamiento.
4. Determinación inicial de Calcio sérico mayor de 10.5mg/dl
1. Determinación inicial de Fosforo sérico mayor de 5,5 mg/dl
2. Pacientes que tengan el antecedente de hipersensibilidad conocida al fármaco

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Realización de trasplante renal durante el periodo de estudio
2. Pacientes que hayan presentado datos hipersensibilidad al fármaco posterior a su administración intravenosa

### **c) METODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

La población será obtenida mediante expediente clínico, del HCSAE, Pemex. Específicamente de la consulta externa del servicio de nefrología, con motivo de consulta según CIE 10: Z491 Diálisis extracorpórea y Z992 dependencia de diálisis; con diagnóstico mencionado en las notas médicas de elevación de la hormona paratiroidea, que haya sido manejado con paricalcitol intravenoso.

**d) DEFINICION DE VARIABLES**

Variable	Tipo de variable	
Nivel sérico de hormona paratiroidea	Dependiente	Cuantitativa continua
Nivel sérico de calcio	Dependiente	Cuantitativa continua
Nivel sérico de fosforo	Dependiente	Cuantitativa continua
Dosis de paricalcitol	Independiente	Cuantitativa continua
Score de calcificaciones extra óseas	Dependiente	Cualitativo ordinal
Calcificaciones Valvulares por ecocardiografía	Dependiente	Cualitativo ordinal

**i) DEFINICIÓN OPERACIONAL**

1. Hiperparatiroidismo secundario:

Definición nominal: aumento de la concentración sérica de hormona paratiroidea intacta, expresada pg/dl; derivada del deterioro del funcionamiento renal

Definición operacional

- a) Presente
- b) Ausente

2. Enfermedad renal crónica grado 5D

Definición nominal: Tasa de filtrado renal menor de 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup> persistente por más de tres meses, que requirió inicio de tratamiento sustitutivo de la función renal

## Definición Operacional

- a) Presente
- b) Ausente

### 3. Etiología de la enfermedad renal crónica

Definición nominal: Causa que originó la enfermedad renal crónica

Definición operacional

- a) Nefropatía diabética
- b) Nefropatía Hipertensiva
- c) Enfermedad poliquística renal del adulto
- d) Uropatía Obstructiva
- e) Glomerulopatía primaria: Glomerulopatía membranosa, Glomerulopatía focal y segmentaria, Glomerulopatía de cambios mínimos, Glomerulopatía por IgA, Membranas delgadas, enfermedad de Alport, Glomerulopatía por C3, Glomerulopatía por depósitos densos, Glomerulopatía por IgM, Glomerulopatía por C1Q, Glomerulopatía membranoproliferativa
- f) Glomerulopatía secundarias: Nefropatía lúpica, Vasculitis, Glomerulopatía postinfecciosa
- g) Nefritis Intersticial
- h) Etiología no determinada

### 4. Edad

Definición nominal: número de años de vida cumplidos

Definición Operacional:

Años de vida que tiene al momento del estudio

## 5. Genero

Definición Nominal: género al que pertenece el paciente

Definición Operacional:

a) Femenino.

b)Masculino.

## 6. Nivel sérico de hormona paratiroidea

Definición nominal: concentración sérica de hormona paratiroidea intacta, determinada mediante quimioluminiscencia y expresada en pg/dL.

Definición operacional:

Nivel sérico de PTHi determinado durante el tiempo de análisis

## 7. Nivel sérico de Calcio

Definición nominal: concentración sérica de calcio, expresada en mg/dl y determinada durante el periodo de estudio

Definición operacional:

Nivel sérico de calcio determinado durante el tiempo de análisis

## 8. Nivel sérico de Fosforo

Definición nominal: concentración sérica de fosforo, expresada en mg/dl y determinada durante el periodo de estudio

Definición operacional:

Nivel sérico de fosforo determinado durante el tiempo de análisis

## 9. Calificación de score de Calcificación Vascular Kauppila

Definición nominal: Determinación de calcificación vascular mediante la valoración de calcificación de la pared anterior o posterior de la aorta lumbar. Calificada a través de una radiografía lateral de columna lumbar, realizada en bipedestación, con visualización de un mínimo de 4 cm por delante de las espinas lumbares en la cual se valoraba la localización y severidad de las calcificaciones presentes en cada segmento de L1-L4; realizándosele una puntuación compuesta de severidad considerando la presencia anterior-posterior y la longitud en los segmentos individuales (Grafico 1). Otorgándose cero puntos en caso de ausencia de calcificaciones; 1 punto en caso calcificación menor de un tercio de la longitud de la pared de la aorta; 2 puntos en caso de tener más de un tercio pero menos de 2 tercios de la longitud de la pared de la aorta correspondiente al segmento vertebral analizado y 3 puntos en caso de tener más de 2 tercios de la longitud de la pared de la aorta del segmento analizado calcificado. Siendo asignada la puntuación por separado en caso de depender de la pared posterior o anterior. Con un máximo de puntuación en 24 puntos<sup>(31)</sup>. (Tabla 1)

Definición operacional:



- a) Calificación mayor de 5
- b) Calificación menor de 5

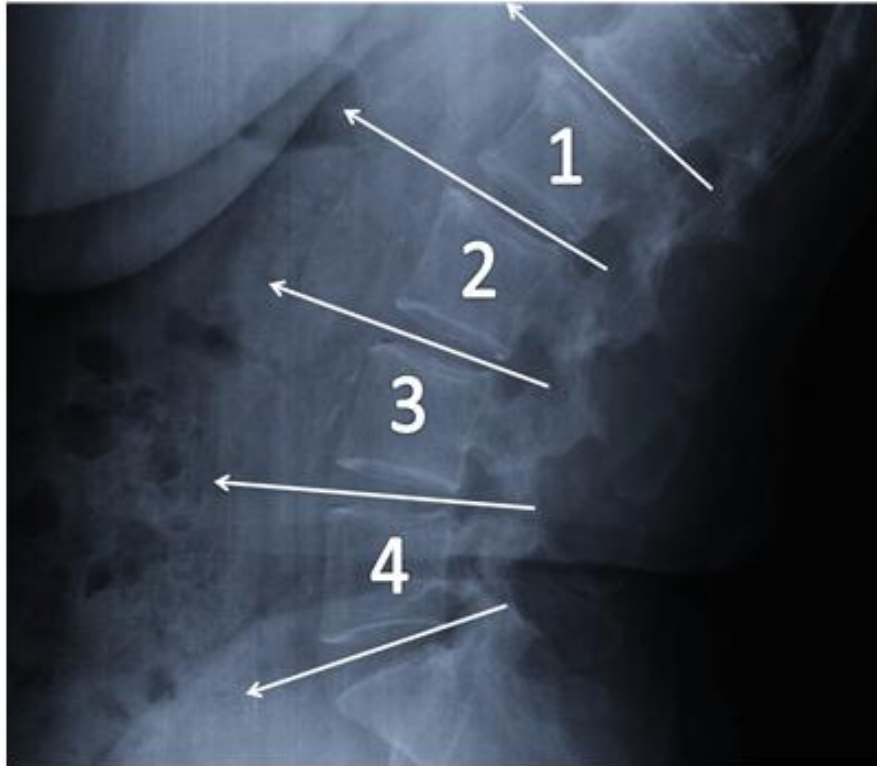


Grafico 1.- Calificación de score de Calcificación Vascular Kauppila, mediante la valoración de calcificación de la pared anterior o posterior de la aorta lumbar.

	<b>Pared Anterior</b>	<b>Pared posterior</b>	<b>A+P</b>
L1	0	0	0
L2	1	1	2
L3	1	2	2
L4	2	2	4
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>9</b>

**Tabla 1.-** Calificación obtenida mediante el de score de Calcificación Vascular Kauppila. Se valora la localización y severidad de las calcificaciones presentes en cada segmento de L1-L4; realizándosele una puntuación compuesta de severidad considerando la presencia anterior-posterior y la longitud en los segmentos individuales. Otorgándose cero puntos en caso de ausencia de calcificaciones; 1 punto en caso calcificación menor de un tercio de la longitud de la pared de la aorta; 2 puntos en caso de tener más de un tercio pero menos de 2 tercios de la longitud de la pared de la aorta correspondiente al segmento vertebral analizado y 3 puntos en caso de tener más de 2 tercios de la longitud de la pared de la aorta del segmento analizado calcificado. Siendo asignada la puntuación por separado en caso de depender de la pared posterior o anterior. Con un máximo de puntuación en 24 puntos

## 10. Calificación de Score de Calcificación Vascular Adragao

Definición Nominal: Determinación de la calcificación vascular periférica mediante el análisis de radiografías simples de mano y pelvis. Consiste en la evaluación de la placa anteroposterior de pelvis, a la cual se divide en cuatro secciones, mediante dos líneas imaginarias: una horizontal sobre el límite superior de la cabeza femoral uniendo ambos puntos, y una línea vertical que atraviese la línea media de columna vertebral sacro-lumbar. Las radiografías de manos fueron divididas, separando cada mano por una horizontal sobre el límite superior de los huesos del metacarpo. En la pelvis se evaluaron las arterias iliacas y femorales y en las manos se evaluó la arteria radial y las interdigitales. (Grafico 2 y 3) Cualquier calcificación lineal en las paredes vasculares independientemente del patrón lineal o irregular fue considerada, siendo otorgado un punto en caso de presencia y 0 en caso de ausencia, con una puntuación máxima de 8, mediante este método<sup>(32)</sup>. (Tabla 2)

Definición Operacional:

- a) Calificación mayor de 3
- b) Calificación menor de 3

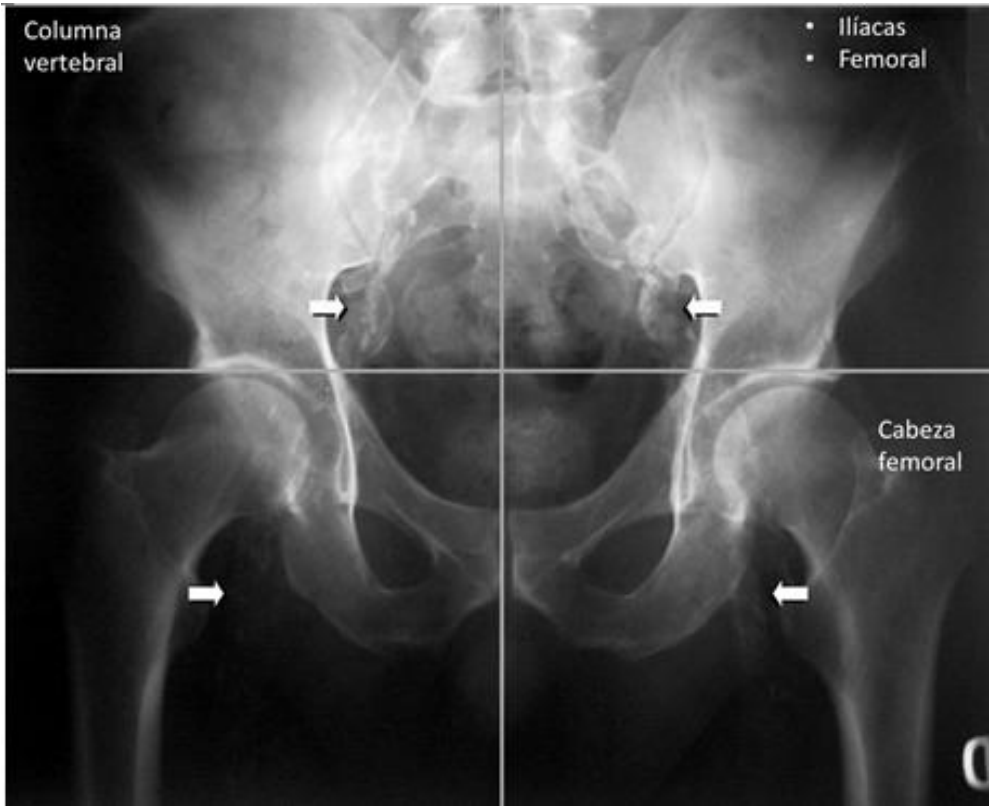


Grafico 2.- Calificación de score de calcificación vascular Adragao, mediante el análisis de radiografías simples de mano y pelvis.



Grafico 3.- Calificación de score de calcificación vascular Adragao, mediante el análisis de radiografías simples de mano y pelvis.

Cuadrante Superior Derecho		Cuadrante Superior izquierdo	
Manos	1 (Presencia)	Manos	1 (Presencia)
Pelvis	1	Pelvis	1
Cuadrante inferior Derecho		Cuadrante Inferior izquierdo	
Manos	1 (Presencia)	Manos	1 (Presencia)
Pelvis	1	Pelvis	1

Tabla 2.- Calificación obtenida mediante el score de calcificación vascular Adragao. Consiste en la evaluación de la placa anteroposterior de pelvis, a la cual se divide en cuatro secciones, mediante dos líneas imaginarias: una horizontal sobre el límite superior de la cabeza femoral uniendo ambos puntos, y una línea vertical que atraviese la línea media de columna vertebral sacro-lumbar. Las radiografías de manos fueron divididas, separando cada mano por una horizontal sobre el límite superior de los huesos del metacarpo. En la pelvis se evaluaron las arterias iliacas y femorales y en las manos se evaluó la arteria radial y las interdigitales. Cualquier calcificación lineal en las paredes vasculares independientemente del patrón lineal o irregular fue considerada, siendo otorgado un punto en caso de presencia y 0 en caso de ausencia, con una puntuación máxima de 8, mediante este método

**e) MATERIAL Y METODOS.**

Cronograma		
Fecha	Actividad	Descripción
27 de abril-8 de mayo 2015	Revisión de expediente electrónico	Obtención de la muestra mediante revisión de la consulta otorgada por el servicio de nefrología durante el periodo de octubre 2013 a agosto 2014, siendo utilizado como motivo de consulta diálisis extracorpórea (código CIE 10: Z491), analizando las notas en búsqueda de mencionar como diagnostico concomitante padecer hiperparatiroidismo secundario, y siendo la

		<p>determinante principal el hecho de haber recibido tratamiento con paricalcitol intravenoso, mismo que se encuentra disponible en el hospital, en una única presentación ampula de 5mcg.</p> <p>Se valorara además el cumplimiento de los criterios de inclusión previamente especificados, asimismo se descartara aquellos que presenten los criterios de eliminación y exclusión</p>
<p>9 al 11 de mayo 2015</p>	<p>Obtención de datos</p>	<p>Obtención de tablas demográficas, describiendo las características basales de la población.</p> <p>Recopilación de análisis de laboratorio, específicamente calcio, fosforo y hormona paratiroidea llevados a cabo durante el periodo de estudio y determinar desviación estándar de estos valores.</p> <p>Obtención de la dosis administrada de paricalcitol durante el periodo de análisis, se buscara referencia en las notas médicas a efectos secundarios de paricalcitol y medidas de tratamiento para los mismos.</p>

		<p>Recopilación de estudios radiográficos de manos, pelvis y columna lumbar de los pacientes pertenecientes al grupo de estudio.</p>
<p>11-15 mayo</p>	<p>Análisis de datos</p>	<p>Análisis de los datos obtenidos mediante Excel para determinar la variación del valor sérico de calcio, fosforo, y hormona paratiroidea; así como porcentajes de reducción o aumento en caso de esta última, además determinación de temporalidad en caso de obtener una reducción igual o mayor de 60%.</p> <p>Se determinara la correlación con la dosis administrada de paricalcitol.</p> <p>Análisis de los resultados obtenidos mediante el programa operativo SPSS versión 17.</p> <p>Se realizaran promedios como medida de tendencia central para variables cuantitativas y desviación estándar como medida de dispersión.</p> <p>Se realizara un t de student para establecer la correlación entre la dosis de paricalcitol y su efecto en el nivel de fosforo, calcio y PTHi.</p>

		<p>Calificación mediante los scores de calcificación vascular Adragao y Kauppila de los estudios radiográficos recopilados, así como separación de la población de acuerdo a la calificación obtenida, considerándose en caso de Adragao dos grupos correspondientes a mayor o menor de 3, y en caso de Kauppila, dos grupos también, pero en este caso mayor o menor de 5 puntos.</p>
15-20 mayo	<p>Elaboración de discusión y conclusiones</p>	<p>De acuerdo a los datos obtenidos, valorar la eficacia del análogo de vitamina D para obtener una reducción del valor inicial de hormona paratiroidea mayor de 60%, y determinar la repercusión que tuvo en el control de calcio o fosforo.</p> <p>Determinar el grado de calcificación vascular que padece la población de estudio.</p> <p>Concluir de acuerdo a resultados.</p>

### VIII. RECURSOS Y LOGISTICA

- a. Acceso al archivo clínico electrónico
- b. Reporte de ecocardiograma durante el tiempo de análisis
- c. Radiografías anteroposterior de ambas manos durante el tiempo de análisis

- d. Radiografías anteroposterior de tercio inferior de antebrazos durante el tiempo de análisis
- e. Radiografía anteroposterior de pelvis durante el tiempo de análisis
- f. Radiografía lateral de columna lumbar durante el tiempo de análisis
- g. Reportes de calcio sérico durante el tiempo de análisis
- h. Reportes de fosforo sérico durante el tiempo de análisis
- i. Reportes de albumina sérica durante el tiempo de análisis
- j. Reportes de determinación de PTHi durante el tiempo de análisis

## **IX. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

No requiere al ser un estudio retrospectivo

## **X. CONSIDERACIONES ETICAS**

Estudio retrospectivo observacional, para el cual no se requiere autorización para la realización de una intervención, dado que no se realizaran las mismas y no significa daño alguno al grupo de pacientes analizados.

Los datos capturados en la base de datos no contendrán ficha ni nombre de los pacientes. Los datos serán manejados con una numeración progresiva para su identificación en la base de datos, misma que será confidencial y la cual, únicamente tendrá acceso el equipo de investigación (Dra. Janette Estefan Garfias, Dr. Mario Alberto Sebastián Díaz, Dra. Nuri Perla Campos Nolasco).



Al término del estudio la base de datos será borrada

## **XI. PROCESAMIENTO Y PRESENTACION DE LA INFORMACION**

Se analizó retrospectivamente nuestra experiencia clínica, considerando como principal variable del análisis, la efectividad de paricalcitol IV, para conseguir la disminución del nivel basal de la PTHi  $\geq 60\%$  en relación con el nivel basal. Las determinaciones analíticas se llevaron a cabo de manera mensual, evaluándose los marcadores séricos calcio, fósforo y como marcador de remodelado óseo la hormona paratiroidea (PTH);. La determinación de hormona paratiroidea se realizó por medio de quimioluminiscencia (DiaSorin Inc.) siendo esta técnica de tercera generación, que ha demostrado adecuada correlación con el estándar internacional, sin ser necesaria una corrección agregada.<sup>(33)</sup>

Se administró paricalcitol, a dosis de 0.1mcg/kg/dosis administrada al finalizar la sesión de hemodiálisis, para estandarizar su administración por el personal, aunque se sabe que es un medicamento no dializable <sup>(34)</sup>. El seguimiento fue mensual y en caso de disminución  $>60\%$  en relación con el valor obtenido el mes previo de hormona paratiroidea, se realizaba la disminución de 5mcg de la dosis semanal administrada de paricalcitol, de persistir con una disminución mayor de 60% con relación al valor previo se suspendió la administración del fármaco, continuando con el seguimiento mensual de la determinación sérica de hormona

paratiroidea a fin de reiniciar la administración del tratamiento en caso de que esta hormona aumentara nuevamente a niveles mayores de 500pg/dl.

Se realizó seguimiento mensual de los valores séricos de calcio y fosforo, teniendo como meta mantenerse en valores dentro del rango normal. En caso de que el paciente desarrollase hiperfosfatemia, se realizó de manera inicial intervención dietética, con el apoyo del servicio de nutrición clínica, a fin de mantener una ingesta baja de fosforo, si el paciente tratado persistía con la alteración se iniciaba dosis de quelantes de fosforo no cálcico del tipo clorhidrato de sevelámero, hasta una dosis máxima recomendada de 4.8grs día. Si las medidas anteriores no lograban la disminución a los valores deseados de fosforo sérico se aumentaba las horas de dosis de diálisis. Por último y solo en caso de persistir con hiperfosfatemia grave sin respuesta al tratamiento previo, se suspendía la dosis de análogo de vitamina D. Considerando el mecanismo de acción, y siendo uno de los efectos secundarios reportados el desarrollo de hipercalcemia sérica, se recomienda la suspensión del fármaco en caso de su desarrollo.

Se realizó la búsqueda de calcificaciones extraesqueléticas, mediante la utilización de radiografías anteroposteriores de manos, y antebrazos; así como anteroposterior de pelvis y lateral, de columna lumbar, las cuales fueron evaluadas y clasificadas de acuerdo a los índices de Adragao y Kauppila. El índice de Adragao consiste en la evaluación de la placa anteroposterior de pelvis, a la cual se divide en cuatro secciones, mediante dos líneas imaginarias: una horizontal sobre el límite superior de la cabeza femoral uniendo ambos puntos, y una línea

vertical que atraviese la línea media de columna vertebral sacro-lumbar. Las radiografías de manos fueron divididas, separando cada mano por una horizontal sobre el límite superior de los huesos del metacarpo. En la pelvis se evaluaron las arterias iliacas y femorales y en las manos se evaluó la arteria radial y las interdigitales. Cualquier calcificación lineal en las paredes vasculares independientemente del patrón lineal o irregular fue considerada, siendo otorgado un punto en caso de presencia y 0 en caso de ausencia, con una puntuación máxima de 8, mediante este método. Una puntuación mayor de 3 se asoció a un riesgo relativo de 3.9 para mortalidad cardiovascular, de 2.8 para hospitalización y de 2.3 para un evento cardiovascular fatal y no fatal en el estudio original<sup>(32)</sup>.

En cuanto al índice de Kauppila se llevó a cabo mediante la valoración de la radiografía lateral de columna lumbar, realizada en bipedestación, con visualización de un mínimo de 4 cm por delante de las espinas lumbares en la cual se valoraba la localización y severidad de las calcificaciones presentes en cada segmento de L1-L4; realizándosele una puntuación compuesta de severidad considerando la presencia anterior-posterior y la longitud en los segmentos individuales. Otorgándose cero puntos en caso de ausencia de calcificaciones; 1 punto en caso de calcificación menor de un tercio de la longitud de la pared de la aorta; 2 puntos en caso de tener más de un tercio pero menos de 2 tercios de la longitud de la pared de la aorta correspondiente al segmento vertebral analizado y 3 puntos en caso de tener más de 2 tercios de la longitud de la pared de la aorta del segmento analizado calcificado. Siendo asignada la puntuación por separado en caso de depender de la pared posterior o anterior. Con un máximo de

puntuación en 24 puntos. En el estudio original una puntuación mayor de 5 se asoció a un riesgo de mortalidad cardiovascular de 1.6 a 2.4 más que en la población general, 15% de riesgo de padecer un evento cardiovascular el primer año y 35% al segundo año.<sup>(31)</sup>

Fue realizado ecocardiograma transtorácico para la detección de las calcificaciones valvulares; a fin de establecer la presencia y el grado de calcificación presente en nuestra población tratada, sin ser un criterio de exclusión la presencia o ausencia de calcificaciones documentadas.

## **XII. RESULTADOS**

De un total de 36 pacientes que se encuentran en hemodiálisis regular, se encontraron 18 pacientes a los cuales se les administro paricalcitol intravenoso y que cumplían los criterios de inclusión del estudio, en total con edad promedio  $51 \pm 16$  años, de los cuales 7 pacientes (39%) fueron hombres y 11 fueron mujeres (61%), teniendo como etiología de la enfermedad renal crónica: nefropatía diabética en 9 pacientes correspondientes al 50%; enfermedad poliquística, 2 pacientes (11.1%); nefropatía lúpica, 2 pacientes (11.1%); Uropatía obstructiva, 1 paciente (5.5%); glomerulonefritis crónica, 1 paciente (5.5%); nefropatía túbulo intersticial, 1 paciente (5.5%); etiología no determinada, 2 pacientes (11.1%). (Tabla 3.)

Los pacientes llevaban un tiempo promedio recibiendo hemodiálisis de  $31 \pm 26$  meses.

El acceso vascular de los pacientes fue mediante fistula arteriovenosa interna en 15 pacientes (84%), la dosis promedio de diálisis fue de 180 minutos  $\pm 2$ min, 3 días semanales, la concentración de calcio en el líquido dializante fue de 2.5 mmol/l en todos los pacientes. Antes del tratamiento la concentración sérica de PTHi promedio fue de  $1112 \pm 429$  pg/ml (2000-501 pg/ml), calcio  $8.7 \pm 0.86$  mg/dl, fosforo  $4.8 \pm 0.81$  mg/dl. La dosis administrada semanal promedio de paricalcitol fue de 18.6mcg. (Tabla 3).

<b>Características</b>	
Edad	51 $\pm$ 16 años
Género (%Femenino)	11 pacientes (61%)
<b>Etiología</b>	
Nefropatía diabética(%)	9 pacientes (50%)
Nefropatía lúpica	2 pacientes (11%)
Otros	7 pacientes (39%)
Tiempo en hemodiálisis (meses)	31 $\pm$ 26
PTHi pg/ml	1112 $\pm$ 429 (2000-501 )
Calcio corregido mg/dl	8.7 $\pm$ 0.86
Fosforo mg/dl	4.8 $\pm$ 0.81
Paricalcitol mcg/sem	18.6 $\pm$ 7.4
Fosfatasa alcalina mg/dl	257 $\pm$ 261
<b>Calcificaciones vasculares</b>	
Calcificaciones valvulares por ecocardiograma	22%
Calificación de Kauppila	1 $\pm$ 3
Calificación de Adragao	3 $\pm$ 3

Tabla 3.- Características basales de la población de estudio.

Se obtuvo una disminución del nivel de PTHi promedio de 21% en el primer mes de tratamiento, 40% en el segundo mes, 50% y 68% en los meses 3 y 4 de tratamiento en relación al nivel basal. Al final del estudio en nuestra población, los niveles de PTH disminuyeron a rangos recomendados en el 90% de los pacientes, (Grafico 4),

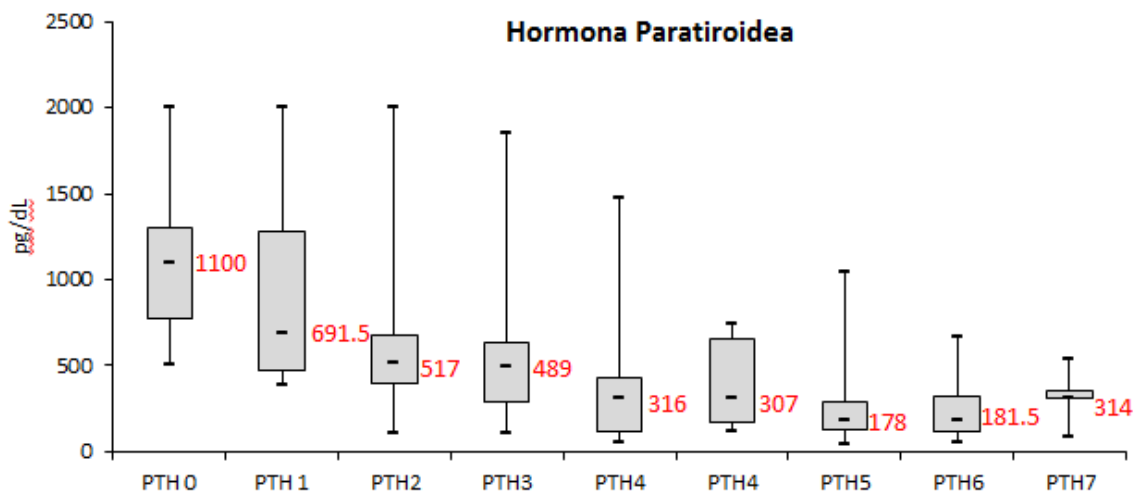


Grafico 4.- Determinación mensual del valor sérico de PTHi tras el inicio de terapia con paricalcitol intravenoso.

Llama la atención que hubo un grupo de 5 pacientes en los cuales el descenso de PTHi fue especialmente precipitado, disminuyendo hasta 95% en comparación del valor basal o hasta 86% en relación con el valor inmediato previo, lo que ocasiono que se tuviera que suspender la administración del fármaco de manera abrupta.

El calcio sérico aumento ligeramente en un 10% de los pacientes, (Grafico 2) sin embargo no cumplió criterios de hipercalcemia (dos determinaciones de calcio sérico >10.5mg/dl). (Grafico 5)

### Niveles Séricos De Calcio En Pacientes Tratados Con Paricalcitol

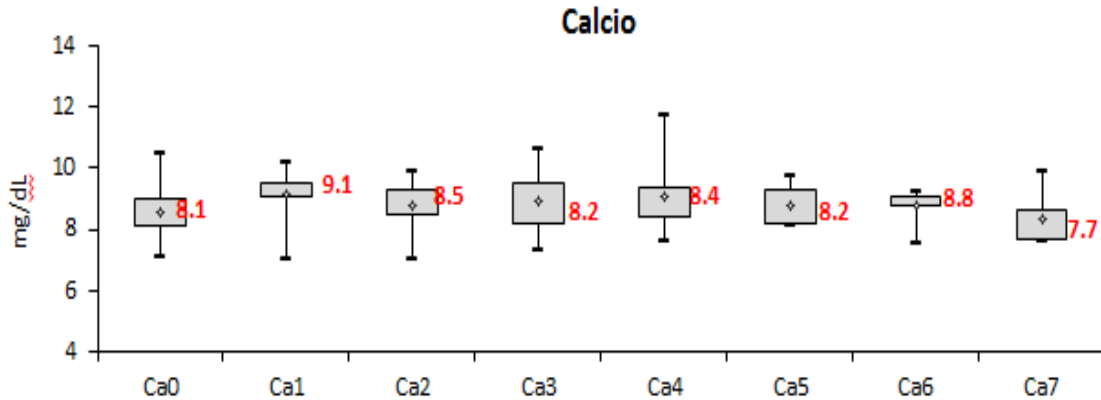


Grafico 5.- Determinación mensual del valor sérico de Calcio tras el inicio de terapia con paricalcitol intravenoso.

La tolerancia al fármaco fue adecuada en la mayoría de los pacientes, sin embargo en aquellos pacientes que presentaban efectos secundarios del tratamiento, las manifestaciones gastrointestinales fueron predominantes, ocasionando que 2 pacientes (11% de la población tratada) suspendiesen tratamiento.(Tabla 4)

#### Efectos adversos reportados en la población de estudio

Dispepsia, vomito	2 paciente (11%)
Hiperfosfatemia Refractaria a tratamiento*	1 paciente (5.5%)

Tabla 4.-Efectos adversos reportados, que ameritaron suspensión de la administración de paricalcitol intravenoso  
\*restricción dietética, asociada a uso de clorhidrato de sevelámero a dosis máxima (4,8grs día) y 240min de sesión de hemodiálisis convencional

Hubo hiperfosfatemia en un 72% de los pacientes (13 pacientes) al primer mes de tratamiento, (Grafico 6). Tras las medidas instauradas se logró controlar el fosforo en el 66% de los pacientes (Grafico 7). Si tras la corrección de dieta, e inicio de

clorhidrato de sevelámero los pacientes no lograron una disminución a valores meta de fosforo, se decidió el aumentado en el tiempo de sesión de diálisis.

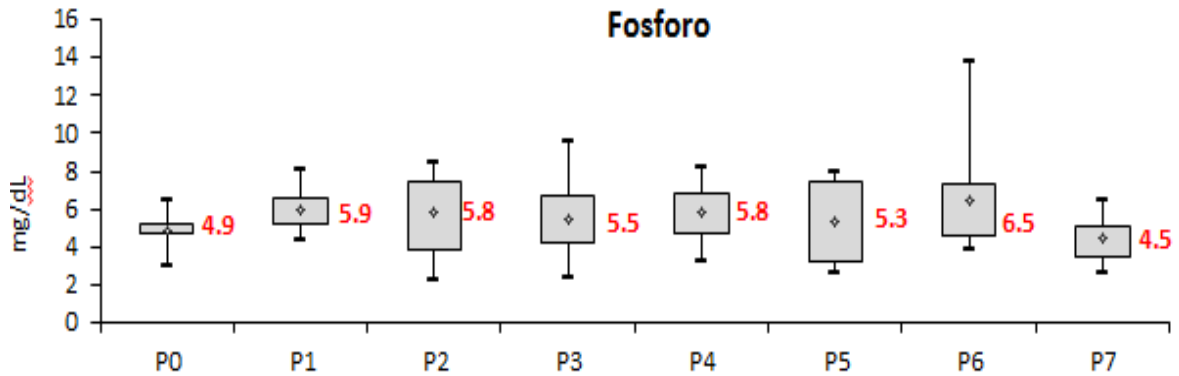


Grafico 6.- Determinación mensual del valor sérico de fosforo tras el inicio de terapia con paricalcitol intravenoso.

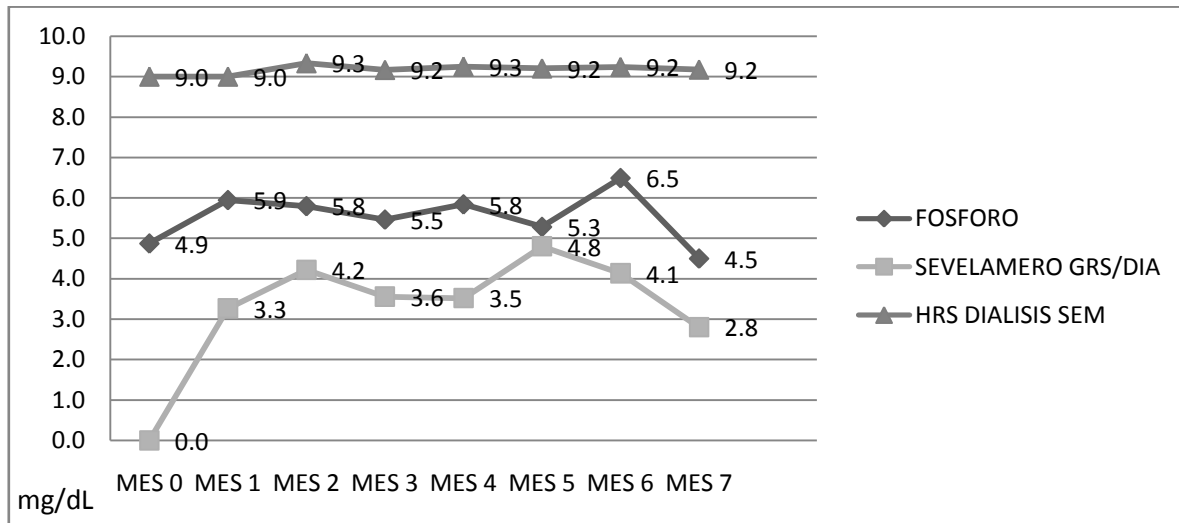


Grafico 7.- Correlacion del valor serico de fosforo, dosis administrada de clorhidrato de sevelamero y horas semanales de hemodialisis recibida.

En cuanto a los índices de calcificación, únicamente 2 pacientes tienen un score mayor de 5 puntos según Kauppila, equivalente al 11%, 7 pacientes (39%) tienen



un índice mayor de 3 puntos (tabla 5) de acuerdo a los parámetros detallados en la clasificación de Adragao

<b>Resultados de la aplicación de los Score de calcificación</b>		
	No. De Pacientes	Porcentaje(%)
<b>Kaupila</b>		
<b>Calificación &lt; 5 puntos</b>	16	89
<b>Calificación &gt;5 puntos</b>	2	11
<b>Adragao</b>		
<b>Calificación &lt; 3 puntos</b>	11	61
<b>Calificación &gt; 3 puntos</b>	7	39
<b>Calcificaciones comprobadas por ecocardiograma transtorácico</b>	4	22

Tabla 5.-Una puntuación mayor de 3, obtenida con el índice de Adragao se asoció a un riesgo relativo de 3.9 para mortalidad cardiovascular, de 2.8 para hospitalización y de 2.3 para un evento cardiovascular fatal y no fatal. Una puntuación mayor de 5, obtenida con el índice de Kaupila se asoció a un riesgo de mortalidad cardiovascular de 1.6 a 2.4 más que en la población general, 15% de riesgo de padecer un evento cardiovascular el primer año y 35% al segundo año.

Finalmente se comprobó en 4 de los pacientes (22%) la presencia de calcificaciones valvulares comprobadas por ecocardiograma transtorácico (Tabla 5, grafico 8)

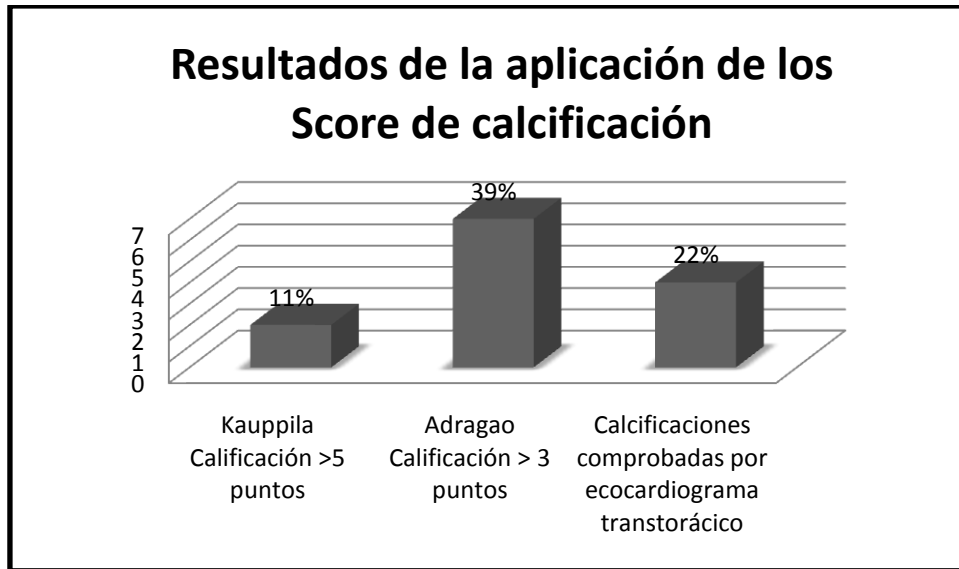


Grafico 8.- Porcentaje de pacientes con puntuación significativa, según score de calcificación utilizado.

### XIII. DISCUSIÓN

En nuestra población, se comprobó que el paricalcitol reduce los valores de PTH rápidamente, (21% primer mes). Llegando a las metas recomendadas en guías KDIGO, tras 12 semanas de tratamiento en nuestros pacientes. Confirmando la eficacia reportada en el estudio IMPACT el cual es un estudio clínico multicéntrico, multinacional, aleatorizado y con un seguimiento de 28 semanas, en el que se compara el tratamiento con paricalcitol intravenoso u oral en monoterapia frente a cinacalcet más dosis bajas de vitamina D, en pacientes en hemodiálisis; El análisis de eficacia mostró que la proporción de pacientes que alcanzó el objetivo de mantener los valores de PTHi entre 150-300 pg/ml durante las semanas 21-28 fue mayor en el grupo de paricalcitol que en el de cinacalcet y vitamina D<sup>(14,15.)</sup>. Así

mismo el estudio ACHIEVE reporto que cinacalcet combinado con análogos de vitamina D no fue significativamente más efectivo que los análogos de vitamina D en alcanzar el objetivo primario del estudio, PTH 150-300, 21 % frente a 14 %,  $p = 0,231$ ), a diferencia de objetivos secundarios, principalmente debid LA SEGUDo a un 19 % de pacientes en el grupo de cinacalcet, presentaron niveles de PTH por debajo del rango normal. <sup>(35)</sup>

Existen dos formas de dosificación de paricalcitol, de manera habitual. La dosis se calcula a 0.1mcg/kg/dosis en relación con el peso seco del paciente; y la segunda forma de dosificación de acuerdo al fabricante es en relación al valor de PTHi (valores de PTH  $\geq 300 \leq 500$  se divide el valor serico entre 120, valores de PTH  $\geq 501 \leq 800$  se divide el valor de PTHi entre 100, y valores de PTH  $\geq 801$ , se divide el valor de PTH entre 80) <sup>(34)</sup>, sin embargo la dosis obtenida mediante esta última forma de dosificación, resulta 52% más alta, en comparación con la asignada por kg de peso, lo cual, en caso de ser utilizada subiría de manera importante los costos del tratamiento; por lo que, y dado que la dosis asignada por peso también es recomendada en la literatura, sin evidencia de esto merme la efectividad del tratamiento, se optó por esta dosificación en nuestros pacientes.

El hecho de que la dosis de paricalcitol es 52.5% menor a la que se hubiese recibido si se calcula por nivel de PTH, demuestra que el cálculo por kg de peso disminuye los requerimientos del medicamento, los riesgo de efectos secundarios y costos en el tratamiento, coincidiendo con un reporte farmacoeconómico derivado del estudio IMPACT, revelando que el costo del tratamiento con

paricalcitol fue menor que el de cinacalcet más vitamina D y que los costos asociados a los quelantes de fósforo fueron similares en ambos grupos de tratamiento, de tal forma que el coste total (fármaco en estudio más quelantes) en el grupo de paricalcitol fue un 41 % menor que en el grupo de cinacalcet más vitamina D <sup>(36, 37)</sup>. Por lo que nuestra recomendación es que se calcule de esta manera en población mexicana.

Durante nuestro estudio fue necesario un seguimiento estrecho ya que la dosis se fue ajustando de acuerdo al reporte de PTHi sérica, y en la mayoría de los casos la disminución paulatina de la dosis, sin embargo se mantenía la supresión del valor de PTH, al igual que estudios previos habían reportado <sup>(15)</sup>.

Recalcamos por lo tanto la efectividad de la dosis por kg de peso, con la cual además se minimiza el riesgo de reducción súbita del valor de PTH, y se disminuyen los efectos secundarios, y se disminuye el costo del tratamiento, sin mermar en la efectividad del mismo, y conservando una dosis mayor de 10mcg semanales; la cual fue importante mantener, dado que esta dosis fue asociada con disminución de la mortalidad en reportes clínicos previos. <sup>(38)</sup>

No se desarrolló hipercalcemia en nuestros pacientes a pesar de que existen múltiples estudios que demuestran la asociación de hipercalcemia con la administración de paricalcitol <sup>(26, 39, 40)</sup>. Destacando por lo tanto en nuestro análisis la ausencia de hipercalcemia significativa con el uso de paricalcitol, la cual ha sido asociada a un aumento en la mortalidad <sup>(12, 41)</sup>, actualmente en la literatura resalta

la importancia de evitar un balance positivo de calcio, evitando altas dosis de calcio en el líquido dializante, suplementos orales o bien su administración en unión a otros análogos de vitamina D, por ejemplo el uso de calcitriol en estudios in vitro a dosis altas, ha demostrado que favorece la calcificación vascular mediante el depósito de calcio en la media endotelial y mediante la expresión de promotores moleculares <sup>(16)</sup>; bajo este contexto, se evitó el uso de quelantes de fosforo a base de calcio para el tratamiento de la hiperfosfatemia en nuestra población. Para la administración de clorhidrato de sevelámero, se remarcó la importancia de su administración en relación con la ingesta de alimentos, para su adecuado funcionamiento, dado su mecanismo de acción al inhibir la absorción intestinal de fosforo, además esto minimiza los efectos secundarios de su administración y por lo tanto mejora la tolerancia del paciente al tratamiento. Lo anterior en base a estudios que comparan el uso de quelantes a base de calcio versus clorhidrato de sevelámero que muestran disminución en la progresión de la calcificación extraesquelética y por lo tanto aumento de la sobrevida de los pacientes <sup>(11)</sup>.

Como se ha mencionado previamente el fosforo en rangos normales fue un criterio de inclusión, por lo que sobresale el desarrollo de hiperfosfatemia en la mayoría de los pacientes (74%), desde el primer mes de tratamiento, requiriendo ajustes nutricionales mediante personal capacitado a fin de evitar una dieta excesivamente restrictiva en proteínas y favorecer de manera secundaria la aparición de desnutrición <sup>(11)</sup>; hubo aumento en el tiempo de diálisis, aunque destaca el hecho de que la remoción intradialítica de fosforo con un esquema de

tres sesiones a la semana es limitado e insuficiente; pues existen revisiones que han demostrado una remoción de fósforo mayor en aquellos pacientes sometidos a sesiones de 8hrs, en comparación con 6 y 4hrs <sup>(42)</sup>. siendo necesario por lo tanto agregar al tratamiento el uso de quelantes de fósforo no cálcicos, siendo esta recomendación derivada de las guías KDIGO actuales <sup>(1,2)</sup>, además de que mediante esta estrategia no se favorece un balance de calcio positivo, y por lo tanto se evita su asociación con el incremento de la mortalidad.

En cuanto a la evaluación de las calcificaciones documentadas 39% de los pacientes obtuvieron una calificación significativa mediante la utilización del índice de Adragao, en comparación con 11 % de los pacientes que obtuvieron una calificación significativa mediante el uso de score de Kauppila; lo cual sugiere mayor sensibilidad del índice de Adragao para la detección de calcificaciones, siendo además una técnica fácil y accesible a todos los niveles de atención médica. Si bien la tomografía computarizada y la tomografía por emisión de electrones son exploraciones complementarias más precisas y con mayor sensibilidad para el seguimiento de las calcificaciones vasculares en comparación con la radiografía simple, la aplicación en la práctica clínica no está justificada. <sup>(22)</sup> por lo que no se recomienda su realización de manera rutinaria. Finalmente habrá que considerar que en algunos estudios <sup>(43)</sup> se ha demostrado la ausencia de asociación entre calcificaciones lumbares, periféricas y valvulares. En la comparación de resultados en nuestros pacientes no existió correlación con la presencia de calcificación valvular demostrada por ecocardiograma y calcificaciones extraesqueléticas demostradas por radiografía.

#### **XIV. CONCLUSIÓN**

Cada vez hay más evidencia que sugiere que los trastornos en el metabolismo mineral y óseo se asocian con un mayor riesgo para la calcificación cardiovascular, la morbilidad y la mortalidad, especialmente entre aquellos que se someten a hemodiálisis de mantenimiento. Es muy importante para los pacientes de hemodiálisis evaluar estas anomalías, para que de ello derive el manejo integral de estas, y no solo considerar como meta un valor aislado, sino el conjunto de la homeostasis entre calcio, fósforo y hormona paratiroidea.

El uso de análogos de la vitamina D constituye una herramienta terapéutica eficaz para el control de hiperparatiroidismo secundario, sin embargo habrá que llevarse a cabo un seguimiento estrecho de la evolución del paciente durante su administración, pues existe la posibilidad de alteraciones derivadas de su uso; en nuestra población por ejemplo destaco el desarrollo de hiperfosfatemia grave, así como disminuciones súbitas del valor de hormona paratiroidea, con riesgo de desarrollo posterior de enfermedad ósea adinámica. Por lo que su uso conlleva un seguimiento estrecho y minucioso por parte del nefrólogo a fin de controlar a tiempo las complicaciones, minimizando sus riesgos y optimizando su utilidad.

#### **XV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes, Kidney International Supplements (2013) 3, vi
2. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder, Kidney International (2009) 76 (Suppl 113), Sviii–Six
3. Punit Yadav, Paricalcitol in the treatment of secondary hyperparathyroidism, Port J Nephrol Hypert 2010; 24(4): 263-271
4. A. L. Negri, Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23): una nueva hormona con actividad fosfatúrica, Nefrología. Vol. XXIII. Número 6. 2003
5. Jordi Bover, Vitamina D, receptor de la vitamina D e importancia de su activación en el paciente con enfermedad renal crónica, Nefrología 2015;35(1):28-41
6. Richard J. Johnson, Comprehensive Clinical Nephrology:, 5 edición , September 3, 2014
7. González Maqueda I et al. Enfermedad cardiovascular y función renal. Mecanismos patogénicos, Rev Esp Cardiol Supl. 2008;8:10E-21E
8. C Piñera-Haces et al, Tratamiento doble con calcifediol asociado a paricalcitol y biomarcadores de riesgo cardiovascular en hemodiálisis, Nefrología 2013;33(1):77-84
9. Alejandro Suarez-Benjumea et al Calcificaciones valvulares cardiacas y alteraciones del metabolismo óseo-mineral, a propósito de un caso, Dial Traspl.2010;31(4):124–126



10. Wajeh Y. Qunibi, Reducing the Burden of Cardiovascular Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease, *J Am Soc Nephrol* 16: S95–S102, 2005
11. Abe, Mineral Metabolic Abnormalities and Mortality in Dialysis Patients, *Nutrients* 2013, 5, 1002-1023
12. Friedrich K. Port, Ronald L. Pisoni, Improving Outcomes for Dialysis Patients in the International Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study, *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 246–255, 2006
13. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease, Vol 42, No 4, Suppl 3, October 2003
14. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M 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: 3270–3278
15. Cozzolino M, Ketteler M, Kevin J Paricalcitol- or cinacalcet-centred therapy affects markers of bone mineral disease in patients with secondary hyperparathyroidism receiving haemodialysis: results of the IMPACT-SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* (2014) 29: 899–905
16. Marvin M. Goldenberg, PhD, Paricalcitol, a New Agent for the Management of Secondary Hyperparathyroidism in Patients, Undergoing Chronic Renal Dialysis, *Clinical Therapeutic* Vol. 21, No. 3, 1999
17. Anders Fernström et al, Achievement Of Recommended Treatment Targets For Bone And Mineral Metabolism In Haemodialysis Patients Using

- Paricalcitol: An Observational Study, *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*, 2011; 45: 196–205
18. Cristina Lucía Dávila-Fajardo, Efectividad y eficiencia de paricalcitol en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal Dial Traspl. 2009;30(4):122-126
  19. M Mizobuchi Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats *Kidney International* (2007) 72, 709–715
  20. J. Ruth Wu-Wong, Role of Phosphorus and Vitamin D Analogs in the Pathogenesis of Vascular Calcification, *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics* Vol. 318, No. 1, April 6, 2006
  21. E. Jódar-Gimeno, M. Muñoz-Torres , Sistema hormonal D y diabetes mellitus: lecciones de los activadores selectivos del receptor de vitamina D
  22. N. Rodríguez Farre´ et al, Diagnóstico y tratamiento de las alteraciones óseo minerales asociadas a la enfermedad renal crónica, *DialTraspl.*2010;31(3):79–85
  23. G. Verhave Role of vitamin D in cardiovascular disease. *Netherlands the journal of medicine* march 2010, vol. 68, no 3.
  24. Xiaoyue Tan et al, Paricalcitol Inhibits Renal Inflammation by Promoting Vitamin D Receptor–Mediated Sequestration of NF-κB Signaling, *J Am Soc Nephrol* 19: 1741–1752, 2008
  25. Jae-Won Lee 1, Sun Chul K, Renoprotective effect of paricalcitol via a modulation of the TLR4-NF-κB pathway in ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 444 (2014) 121–127

26. L. Gravelone, M. A. Rizzo, Vitamin D Receptor Activators and Clinical Outcomes in Chronic Kidney Disease, *International Journal of Nephrology*, Volume 2011.
27. Cardús A, et al. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res* 2007; 22(6):860-6.
28. Ming Teng, M.D et al. Survival of Patients Undergoing Hemodialysis with Paricalcitol or Calcitriol Therapy, *N Engl J Med* 349;5 July 31, 2003
29. Edward A. Ross et al. Oral Paricalcitol for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Patients on Hemodialysis or Peritoneal Dialysis, *Am J Nephrol* 2008;28:97–106
30. Christopher A Dyer, Safety and tolerability of paricalcitol in patients with chronic kidney disease, *Expert Opin. Drug Saf.* (2013) 12(5):717-728
31. Leena I. Kauppila, New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study, *Atherosclerosis* 132 (1997) 245–250
32. Teresa Adragao et al, A plain X-ray vascular calcification score is associated with arterial stiffness and mortality in dialysis patients, *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24: 997–1002
33. Standardization of DiaSorin and Roche automated third generation PTH assays with an International Standard: impact on clinical populations, Volume 52, Issue 8, Aug 2014
34. George R Bailie Et Al, Comparative Review Of The Pharmacokinetics Of Vitamin D Analogues, *Seminars In Dialysis* vol 15, No 5, 2002, pp 352-257.

35. Steven Fishbane, et al Cinacalcet HCl and Concurrent Low-dose Vitamin D Improves Treatment of Secondary Hyperparathyroidism in Dialysis Patients Compared with Vitamin D Alone: The ACHIEVE Study Results. Clin J Am Soc Nephrol 3: 1718–1725, 2008
36. A. Sharma et al. Cost Effectiveness of Paricalcitol Versus Cinacalcet with Low-Dose Vitamin D for Management of Secondary Hyperparathyroidism in Haemodialysis Patients in the USA, Clin Drug Investig (2014) 34:107–115
37. Theresa I. Shireman, Economic Analysis of Cinacalcet in Combination With Low-Dose Vitamin D Versus Flexible-Dose Vitamin D in Treating Secondary Hyperparathyroidism in Hemodialysis Patients. Am J Kidney Dis 56:1108-1116.
38. J E Miller, M Z Molnar et al; Administered paricalcitol dose and survival in hemodialysis patients: A marginal structural model analysis, Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012; 21: 1232–1239
39. Tianzhao Han et al, Meta-Analysis: The Efficacy and Safety of Paricalcitol for the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism and Proteinuria in Chronic Kidney Disease, BioMed Research International, Volume 2013, Article ID 320560, 11 pages
40. Jun Cheng et al, Efficacy and Safety of Paricalcitol Therapy for Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis Clin J Am Soc Nephrol 7: 391–400, 2012
41. Peter G. Kerr, et al, International Differences in Hemodialysis Delivery and Their Influence on Outcomes, Am J Kidney Dis. 58(3):461-470. 2011
42. Charles Chazot, The advantages and challenges of increasing the duration and frequency of maintenance dialysis sessions january 2009 vol 5

43. Teresa Adragao et al, Bone Mineral Density, Vascular Calcifications, and Arterial Stiffness in Peritoneal Dialysis Patients, *Perit Dial Int* 2008; 28:668–672

**XVI. ANEXOS**

