

¿El tratamiento con dosis altas de colecalciferol mejora el control del hiperparatiroidismo en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3 y 4?

Westerberg PA, Sterner G, Ljunggren O, Isaksson E, Elvarson F, Dezfoulian H, et al. High doses of colecalciferol alleviate the progression of hyperparathyroidism in patients with CKD Stages 3–4: results of a 12-week double-blind, randomized, controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:466-71.

Análisis crítico: **Laura Medina Zahonero, María Pérez Fernández, Roberto Alcázar Arroyo***

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

NefroPlus 2018;10(2):35-38

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Se trata de un ensayo prospectivo, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, realizado entre marzo de 2012 y marzo de 2014, con un seguimiento de 12 semanas. Se realizó evaluación de los pacientes en el momento de la inclusión (basal) y, posteriormente, a las 6 y 12 semanas. Registrado como ensayo clínico: EudraCT 2011-002586-38.

■ Asignación



Aleatorización por bloques, en proporción 1-1.

■ Enmascaramiento



Doble ciego.

■ Ámbito



Pacientes reclutados desde consultas externas de nefrología en 3 centros suecos.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

Pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) grados 3 y 4 de entre 18 y 85 años, con hormona paratiroidea (PTH) por encima de 6,8 pmol/l (68,4 pg/ml) y 25-OH vitamina D < 75 nmol/l (30,0 ng/ml).

Criterios de exclusión

No se incluyeron pacientes con previsión de comenzar terapia renal sustitutiva en 6 meses, calcio iónico > 1,3 mmol/l, pacientes con enfermedad inflamatoria sistémica aguda o crónica, mujeres embarazadas, trasplantados renales, pacientes diagnosticados de alguna patología con afectación del metabolismo mineral, malabsorción, hiperparatiroidismo primario o neoplasia activa. Tampoco se incluyeron a los que estaban en tratamiento con paricalcitol o calcimiméticos, o aquellos con ergo- o colecalciferol a dosis altas (> 400 UI). Se aleatorizaron 49 pacientes al grupo placebo y 48 al grupo de tratamiento, aunque finalmente un paciente de cada uno de los grupos no se incluyó en los análisis

finales, por no disponer de un control basal o posterior a iniciar el tratamiento.

■ Intervención

- En el grupo tratamiento se administraron 8.000 UI diarias de colecalciferol en forma de 12 gotas al día de vitamina D₃ forte (Renapharma) 20.000 UI/ml.
- El grupo control recibió placebo con la misma presentación y posología, en viales idénticos, proporcionado por otro laboratorio.
- Ambos grupos recibieron el tratamiento durante 12 semanas consecutivas.

■ Variables de resultado

Variable principal

Cambio en los niveles de PTH tras 12 semanas de tratamiento con vitamina D.

Variables secundarias

Cambios en los niveles de PTH tras 6 semanas de tratamiento, escalas de "fatiga", fuerza de prensión y variables bioquímicas, como niveles de 25-OH vitamina D, 1,25-OH vitamina D, calcio iónico, calcio total, fósforo, excreción urinaria de fósforo y factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23).

■ Tamaño muestral



Se estimó un número necesario de 45 pacientes en el grupo de tratamiento para demostrar un 30% de diferencia, con un poder estadístico del 80% y una $p < 0,05$ en los niveles de PTH entre ambos grupos tras las 12 semanas de seguimiento establecidas. Para el cálculo del tamaño muestral se basaron en sus propios datos observacionales y en un estudio piloto previo, en el que también se administró colecalciferol a pacientes con ERC grados 3-4.

■ Estadística

El análisis se restringió a todos los pacientes que tomaron al menos una dosis del fármaco/placebo y tenían

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

como mínimo una determinación basal y otra tras iniciar la medicación. En total se incluyeron 47 pacientes en el grupo de tratamiento con calciferol y 48 en el grupo placebo. Se utilizó el programa estadístico SAS versión 9.3, y la significación estadística se asignó con una $p < 0,05$.

■ Promoción

El estudio fue patrocinado por Renapharma AB, que además proporcionó la medicación del estudio y participó en la recolección de datos. En la publicación, no se declaran los conflictos de intereses concretos de cada autor del estudio.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Ambos grupos fueron homogéneos, pero existían diferencias en la proporción entre varones y mujeres (un 80% de varones en el grupo placebo frente a un 56% en el grupo de tratamiento). El peso medio del grupo placebo fue superior al del control, y hubo una mayor proporción de ERC grado 4 (el 57 frente al 40%). Asimismo, los valores medios de 25-OH vitamina D en el grupo de tratamiento fueron más altos y las medias de PTH, inferiores con respecto al grupo control.

Resultados de la variable principal

A las 12 semanas de seguimiento, los niveles de PTH del grupo tratado con colecalciferol disminuyeron 0,7 pmol/l (lo que equivale a 6,6 pg/ml), mientras que en el grupo placebo aumentaron 1,6 pmol/l (15 pg/ml).

Resultados de las variables secundarias

- No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que consiguieron un descenso de niveles de PTH entre las 6 y las 12 semanas de seguimiento.
- En cuanto a los niveles de vitamina D, tanto 25-OH como 1,25-OH, como cabía esperar, aumentaron en el grupo de tratamiento y se mantuvieron estables en el grupo placebo ($64,6 \pm 19,6$ ng/ml en el grupo de intervención frente a $24,6 \pm 9,6$ ng/ml [$p < 0,001$] en el grupo placebo).
- Los niveles de calcio permanecieron estables en el grupo de tratamiento, con un leve descenso en el grupo placebo ($2,23 \pm 0,13$ mmol/l en el grupo de intervención frente a $2,22 \pm 0,13$ mmol/l [$p < 0,001$] en el grupo placebo).
- No hubo diferencias en cuanto a los niveles de fósforo, excreción urinaria de fosfato ni en los niveles de FGF23. Tampoco en ninguna de las escalas utilizadas para evaluar la fatiga ni en la fuerza de prensión.

Análisis por subgrupos

Cuando se compararon los pacientes en función del grado de ERC, no se detectaron diferencias entre los grupos en la ERC grado 3. Sin embargo, en la ERC grado 4, sí se objetivó disminución de PTH en el grupo tratado (de 12,5 a 11,5 pmol/l), así como aumento en el grupo placebo (de 16,4 a 19,1 pmol/l) (diferencia media entre grupos 3,8 [6,5-1,1]; $p = 0,006$). Del mismo modo, en este grupo de pacientes, la disminución de PTH que se objetivó fue mayor en el grupo de pacientes con niveles basales de 25-OH vitamina D más baja. Igualmente, se comprobó que los pacientes que tenían unos niveles de 25-OH vitamina D normales también se beneficiaban del tratamiento con colecalciferol para el control de su hiperparatiroidismo.

Efectos secundarios

Un número similar de pacientes llegó a la semana 12 de seguimiento (46 en cada grupo).

En total se registraron 56 efectos adversos (22 en el grupo control frente a 34 en el grupo de intervención); la mayoría fueron infecciones o sintomatología osteomuscular, ninguna de ellas relacionada con la medicación del estudio. No se observaron hipercalcemias. Tampoco hubo cambios en la media de filtrado glomerular estimado mediante cistatina C. Hubo 5 efectos adversos graves que requirieron hospitalización, 3 en el grupo de colecalciferol (infección respiratoria, tromboembolismo pulmonar y litiasis renal obstructiva, que no se consideró relacionada con el tratamiento).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Según los resultados obtenidos, los autores de este artículo destacan el efecto beneficioso que supone el tratamiento con altas dosis diarias de colecalciferol para el control del hiperparatiroidismo en pacientes con ERC grados 3 y 4. Además, resaltan la seguridad de las dosis elevadas de calciferol utilizadas (8.000 UI/día), ya que no se asociaron a hipercalcemia y/o deterioro del filtrado glomerular.

■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

El déficit de vitamina D, entendido como unos niveles séricos insuficientes, puede acelerar el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario. El trabajo que se analiza es el primer ensayo clínico que demuestra que, al menos a corto plazo, la administración de dosis elevadas de colecalciferol tiene un impacto positivo en los niveles de PTH en pacientes con ERC grados 3 y 4.

Desde el punto de vista metodológico, el diseño es fuerte, tanto en los criterios de inclusión como en la definición del tamaño muestral y de las variables primaria y secundarias. Sin embargo, las diferencias basales en los 2 grupos, tanto en la distribución por sexo como en el grado de ERC, plantean interrogantes sobre la aleatorización efectuada. Había mayor proporción de pacientes con ERC grado 4 en el grupo placebo (el 57 frente al 40%), lo que podría explicar las diferencias basales de niveles de iPTH (PTH intacta) entre ambos grupos (13,1 pmol/l [123,53 pg/ml] frente a 10,9 pg/ml [102,8 pg/ml]; placebo frente a intervención), aunque no alcanzaron significación estadística.

Los resultados son claros, si bien hay que asumílos con prudencia antes de trasladarlos a la práctica clínica:

- A las 12 semanas, tiempo apropiado para valorar el efecto de la intervención sobre los niveles de PTH, la media de PTH disminuyó 0,4 pmol/l (3,8 pg/ml) en el grupo que recibió colecalciferol, y aumentó 2,1 pmol/l (19,8 pg/ml) en el grupo placebo, cifras indicativas de una menor progresión del hiperparatiroidismo, aunque clínicamente poco relevantes. Por otro lado, el mayor efecto supresor de PTH dentro de los pacientes tratados que parten de niveles de 25-OH vitamina D basales inferiores era algo esperable, puesto que se benefician ante una posible situación de hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D.
- Los autores utilizan dosis altas de vitamina D: 8.000 UI/día, 240.000 UI/mes. No existe consenso sobre cuál es la posología más adecuada para tratar el déficit de vitamina D en la ERC. Las guías KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) sugieren 1.000-2.000 UI/día en el déficit de vitamina D, si bien reconocen que podrían ser necesarios planes terapéuticos más agresivos¹. Los esquemas propuestos varían entre 30.000 y 100.000 UI/mes². Las dosis tan elevadas de vitamina D utilizadas por los autores consiguieron normalizar la vitamina D en todos los pacientes en 12 semanas, sin detectar hipercalcemia ni efectos secundarios distintos al grupo placebo. Mantener estas dosis tan elevadas en el tiempo ¿permitiría mantener la no progresión bioquímica del hiperparatiroidismo?, ¿se asociaría a mayor tasa de efectos secundarios (hipercalcemia, hipercalciuria-litiasis, calcificación vascular)?
- Las diferencias en los parámetros bioquímicos observados (niveles de PTH) no se tradujeron en una mejoría en la sintomatología de los pacientes tras evaluar escalas de fatiga física, mental y de fuerza de presión.
- Por último, no puede descartarse que con el esquema utilizado por los autores no aumente el riesgo de efectos secundarios, como la litiasis renal. Es llamativo que los autores midieron la fosfaturia pero no la calciuria, lo que habría sido muy interesante, especialmente en pacientes con antecedentes de litiasis cálcica. De hecho, una paciente del grupo de intervención presentó una complicación secundaria a litiasis obstructiva, que se consideró que no fue un efecto secundario del tratamiento porque ya presentaba litiasis renal en un estudio de imagen previo. Los autores no realizaron tampoco una encuesta dietética para evaluar la ingesta media diaria de calcio.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

De acuerdo con lo expuesto anteriormente consideramos, por tanto, que se trata de un estudio con relevancia clínica condicionada, que muestra la eficacia de una pauta muy agresiva de reposición de vitamina D nutricional para evitar la progresión a corto plazo del hiperparatiroidismo secundario en la ERC, sin efectos clínicos beneficiosos objetivables.

Sería conveniente analizar por separado a pacientes con diferentes grados de ERC y con grados distintos de déficit de vitamina D. Quizá, estos subanálisis puedan permitir identificar qué pacientes en concreto podrían beneficiarse más de este tratamiento con vitamina D para el control del hiperparatiroidismo secundario a ERC, sin olvidar la importancia de monitorizar de forma muy estrecha a los pacientes tratados con dosis altas de vitamina D, por las dudas sobre la seguridad de la pauta propuesta si se extendiera en el tiempo.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Hiperparatiroidismo

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Colecalciferol. Enfermedad renal crónica. Vitamina D. FGF23. Hiperparatiroidismo secundario

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado (GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en 4 grupos: alta, moderada, baja y muy baja), 1b (Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil (GRADE divide el grado de recomendación en 2 grupos: fuerte y débil), B (Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Kidney Foundation, KDOQI. Evaluation and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [consultado 31-8-2018]. Disponible en: https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-390B_LBA_KDOQI_BoneGuide.pdf
2. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients*. 2017;9:E328.