



MÁSTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN Y
MEDICINA CLÍNICA.

Universidad Miguel Hernández de Elche

Facultad de Medicina

TRABAJO FIN DE MÁSTER

“EFECTO DE LA NORMALIZACIÓN DE LOS NIVELES DE VIT D₃ Y DEL POSTERIOR TRATAMIENTO CON PARICALCITOL VERSUS CALCITRIOL SOBRE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIO 3-5 (NO DIÁLISIS).”

Por: Florentina Rosique López

Tutor Académico: Dr. César González Martínez

Curso 2015-2016

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER:

“EFECTO DE LA NORMALIZACIÓN DE LOS NIVELES DE VIT D₃ Y DEL POSTERIOR TRATAMIENTO CON PARICALCITOL VERSUS CALCITRIOL SOBRE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIO 3-5 (NO DIÁLISIS).”

TUTOR ACADÉMICO: Dr. César González Martínez

NOMBRE: Florentina Rosique López

CURSO ACADÉMICO: 2015-2016

FECHA: Julio de 2016



Firma: César González



Firma: Florentina Rosique

ÍNDICE

| | |
|--|---------|
| ÍNDICE DE ABREVIATURAS..... | Pág. 4 |
| RESUMEN Y PALABRAS CLAVE..... | Pág. 5 |
| ABSTRACT AND KEY WORDS..... | Pág. 6 |
| INTRODUCCIÓN..... | Pág. 7 |
| HIPÓTESIS..... | Pág. 12 |
| OBJETIVOS..... | Pág. 12 |
| PACIENTES Y MÉTODOS..... | Pág. 13 |
| DISEÑO DEL ESTUDIO..... | Pág. 13 |
| SELECCIÓN DE LOS PACIENTES OBJETO DE ESTUDIO..... | Pág. 14 |
| TRATAMIENTOS, FÁRMACOS A UTILIZAR..... | Pág. 16 |
| VARIABLES A ESTUDIAR..... | Pág. 17 |
| DETERMINACIONES..... | Pág. 20 |
| CRONOGRAMA, RECOGIDA DE DATOS Y PLAN DE TRABAJO..... | Pág. 20 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICOS..... | Pág. 21 |
| DIFICULTADES Y LIMITACIONES..... | Pág. 22 |
| ASPECTOS ÉTICOS..... | Pág. 22 |
| UTILIDAD Y APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS..... | Pág. 23 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | Pág. 24 |
| ANEXO I: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS..... | Pág. 28 |
| ANEXO II: CRONOGRAMA..... | Pág. 32 |
| ANEXO III: DOCUMENTO INFORMATIVO Y DE CONSENTIMIENTO...Pág. 33 | |

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **BPC: Buena Práctica Clínica.**
- **CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica.**
- **EPO: Eritropoyetina.**
- **ERC: Enfermedad renal crónica.**
- **ERCA: Enfermedad renal crónica avanzada.**
- **ESA: Agentes estimulantes de la eritropoyetina.**
- **FGF-23: Factor de crecimiento fibroblástico 23.**
- **HPS: Hiperparatiroidismo secundario.**
- **ICH: Conferencia internacional sobre armonización.**
- **PTH: Hormona paratiroidea.**
- **VCM: Volumen corpuscular medio.**
- **VDR: Receptores de la vitamina D.**



RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Estudios recientes muestran que la vitamina D tiene efectos pleiotrópicos sobre la inmunidad, la función endotelial, las mucosas y el metabolismo de la glucosa y del calcio. También sobre el sistema hematopoyético debido a receptores presentes en la médula ósea, y parece que la deficiencia de vitamina D representa un factor adicional en la anemia de la enfermedad renal crónica (ERC). Hay estudios que sugieren que la administración de vitamina D o sus análogos se asocian con una mejoría de la anemia, aunque existe controversia a este respecto.

Con el objetivo de aclarar si la normalización de los niveles de vitamina D₃ sólo o el posterior empleo de paricalcitol o calcitriol mejoran la anemia y disminuye las necesidades de darbepoetina alfa en pacientes con ERC estadio 3-5 (no en diálisis) planteamos el siguiente estudio.

En una muestra de 140 pacientes con ERC estadios 3-5 (no en diálisis) controlados en la consulta ERCA del Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia, se realizará un estudio en 3 fases. La primera fase será de reclutamiento y lavado, la segunda fase constará de una intervención en aquellos pacientes con niveles de vitamina D₃ < 30 ng/dl que recibirán suplementos de calcifediol durante 2 meses, y en la tercera y última fase, aquellos pacientes con normalización de los niveles de vitamina D₃ serán tratados con paricalcitol o calcitriol para determinar si existe una mejoría adicional de la anemia. Para este propósito en esta tercera fase se realizará un ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, controlado, enmascarado, doble ciego y de brazos paralelos.

Se llevarán a cabo determinaciones analíticas al comienzo y al finalizar cada fase del estudio, con la medición, entre otros, principalmente de niveles de vitamina D₃, hemoglobina y dosis de darbepoetina alfa.

Este estudio se justifica por la necesidad de aportar nueva información que ayude a establecer el papel de la vitamina D en la anemia de los pacientes con ERC superando las discrepancias existentes en base a su trascendencia médica y económica.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Anemia. Vitamina D₃. Calcitriol. Paricalcitol.

ABSTRACT AND KEY WORDS

Recent studies show vitamin D has pleiotropic effects on immunity, endothelial function, mucous membranes and metabolism of glucose and calcium. Also on the hematopoietic system due to the presence of receptors in bone marrow, and it seems that vitamin D deficiency is an additional factor in the anemia of chronic kidney disease (CKD). Studies suggest that administration of vitamin D or its analogs are associated with improvement of anemia, although there is controversy in this regard.

In order to clarify whether normalizing vitamin D3 levels alone or the subsequent use of paricalcitol or calcitriol improve anemia and reduces the need for darbepoetin alfa in patients with CKD stage 3-5 (not on dialysis) we propose the following study.

In a sample of 140 patients with CKD stages 3-5 (not on dialysis) controlled in the ACKD consultation Nephrology of Hospital General Universitario Reina Sofía of Murcia, a study will be conducted in 3 phases. The first phase will be recruiting and washing, the second phase will consist of an intervention in patients with vitamin D3 levels <30 ng/dl to receive supplements calcifediol for 2 months, and the third and final phase, patients with normalization levels of vitamin D3 will be treated with paricalcitol or calcitriol to determine whether there is a further improvement of anemia. For this purpose in this third phase a single-center, randomized, controlled, masked, double-blind, parallel arm will be realized.

Laboratory tests will be carried out at the beginning and end of each phase of the study, measurement, among others, mainly vitamin D3 levels, hemoglobin and doses of darbepoetin alfa.

This study is justified by the need to provide new information to help establish the role of vitamin D in patients with anemia of CKD overcoming discrepancies based on its medical and economic importance.

Key words: Chronic kidney disease. Anemia. Vitamin D3. Calcitriol. Paricalcitol.

INTRODUCCIÓN

La anemia es una de las principales complicaciones de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), sobre todo en aquellos que se encuentran en hemodiálisis.¹ La anemia contribuye a aumentar la morbimortalidad cardiovascular de estos pacientes, de ahí la importancia de conocer los mecanismos y factores implicados en la misma.²⁻⁵

La causa principal de anemia en pacientes con ERC es la producción inadecuada de eritropoyetina endógena (hormona que actúa sobre la diferenciación y maduración de los precursores de la serie roja) procedente de células peritubulares. También se sugieren otros factores involucrados en el desarrollo y severidad de la misma, como son, una baja respuesta de la médula ósea, una producción aumentada de hepcidina y la disminución de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis.⁶

El tratamiento principal de la anemia en pacientes con ERC son los agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESA),¹ pero se estima que en torno a un 10% de los pacientes pueden tener una baja respuesta al tratamiento con ESA, precisando un aumento en las dosis para mantener la concentración de hemoglobina en un nivel adecuado.⁷⁻¹⁰ Existen recientes estudios que sugieren que la deficiencia de vitamina D podría ser uno de los factores de riesgo involucrados en esta baja respuesta.¹¹⁻¹³

La vitamina D es más una hormona que una vitamina esencial, ya que no sólo puede proceder de los alimentos, sino que también puede ser producida a partir de la exposición cutánea por radiación solar ultravioleta B. El metabolismo de la vitamina D es detallado a continuación (figura 1).

La vitamina D y sus metabolitos activos se desplazan por el sistema circulatorio hasta los órganos y tejidos donde ejercen sus acciones fisiológicas, modulando en última instancia el metabolismo del calcio y fósforo, promoviendo, de esta manera una de sus principales funciones como es el crecimiento y remodelado óseo.

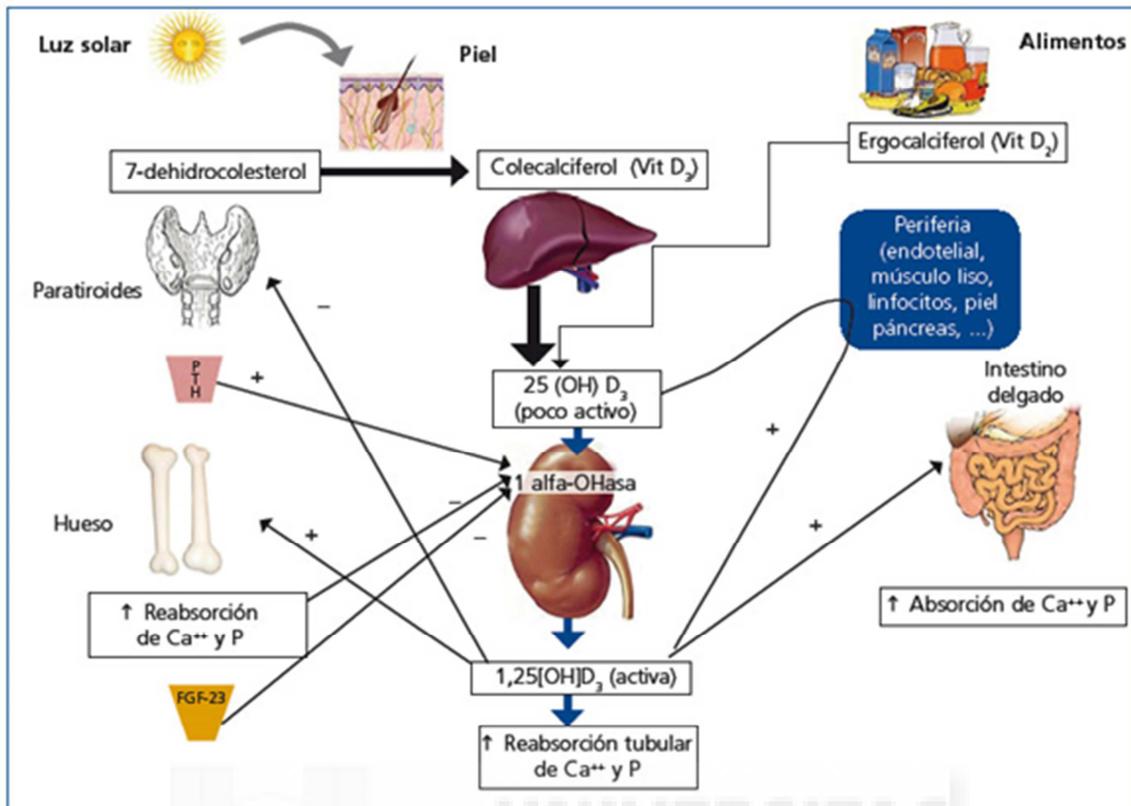


Figura 1. Vía metabólica de la vitamina D.

Los receptores de la vitamina D (VDR) son muy abundantes en órganos que participan activamente en el metabolismo del calcio, siendo los principales; el intestino, donde aumentan la absorción de calcio y fósforo; el riñón regulando la reabsorción de calcio y fósforo, así como la síntesis de calcitriol (1,25(OH)₂-D₃ o 1,25D) a través de la hormona paratiroidea (PTH) y factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23)/Klotho; el hueso, donde la vitamina D interviene en la regulación del remodelado óseo y en su mineralización; y en las glándulas paratiroideas, sobre las que actúa inhibiendo la síntesis y la secreción de PTH.¹⁴

Sin embargo, estudios recientes demuestran que la vitamina D además de intervenir en la homeostasis del calcio y fósforo¹⁵, posee efectos autocrinos y paracrinos en otros tejidos y órganos además de los descritos, como en la piel, próstata, ganglios linfáticos, intestino, mama, páncreas, médula espinal, cerebro, placenta y vasos sanguíneos, en los que se ha demostrado actividad de la enzima 1^αhidroxilasa o en los que también existen VDR.¹⁶

Los efectos de los ligandos del receptor de la vitamina D distintos al metabolismo de calcio son múltiples, destacando efectos antiproliferativos, inductores de la diferenciación e inmunomoduladores.¹⁴ También es de destacar que la vitamina D actúa en el sistema hematopoyético, encontrándose receptores de vitamina D en la médula ósea.¹⁷

En pacientes con enfermedad renal crónica, la pérdida progresiva de función renal conduce a una disminución en la concentración de calcitriol y alteración en los niveles de calcio, fósforo, PTH, FGF-23 y megalina, influyendo por distintas interacciones sobre la activación de los VDR, bien de manera directa o indirecta. Cuando disminuye el filtrado glomerular niveles bajos de calcitriol son detectados antes que la elevación de PTH, siendo importante, además de realizar una restricción de fósforo, activar los receptores de vitamina D de forma temprana en estos pacientes, con el adecuado control de la fosfatemia. En un estudio transversal de una cohorte ambulatoria llevado a cabo en 153 centros y 1814 personas, se observó que el 49% presentaban niveles bajos de calcitriol y altos de PTH, con independencia de los niveles de su precursor calcidiol (25-OH-D₃), y se confirmó también una asociación estrecha entre niveles bajos de calcitriol y prevalencia del hiperparatiroidismo secundario (HPS).¹⁸

Las guías internacionales recomiendan la medición de los niveles de calcidiol o 25-OH-D₃ (no calcitriol) en pacientes con ERC. Estos niveles de calcidiol suponen la expresión bioquímica de una adecuada exposición y almacenamiento de vitamina D.¹⁴ En pacientes con enfermedad renal crónica la prevalencia de una deficiencia de vitamina D (concentración sérica de 25-OH-D₃ < 30 ng/dl) es mayor que en otras poblaciones, estimándose que el 75% de estos pacientes sufren déficit de esta vitamina, que podría ser debido a una disminución a la exposición solar y la malnutrición que muchos de ellos padecen o de sus metabolitos activos por déficit de enzima 1 alfa hidroxilasa renal.^{13,19,20}

Para corregir esta deficiencia pueden utilizarse vitaminas D nativas, tales como colecalciferol o ergocalciferol, o bien directamente calcidiol oral, pero teniendo en cuenta que estos fármacos solo sirven para evitar la deficiencia de vitamina D pero no es suficiente para corregir el HPS en pacientes con ERC, siendo necesario para corregir el HPS administrar formas activas de vitamina D como calcitriol o paricalcitol. En estudios experimentales, terapias combinadas de vitamina D activa (paricalcitol más calcidiol) parecen aumentar los beneficios de la activación de los VDR.²¹

En la médula ósea se han detectado receptores de la vitamina D, y estudios "in vitro" con precursores de células rojas, demuestran que el calcitriol aumenta directamente la expresión de eritropoyetina (EPO)-receptor y sinérgicamente estimula la proliferación celular junto con EPO.^{22,23} También se muestra que la vitamina D tiene efectos antiinflamatorios, que mejoran la respuesta al tratamiento con ESA al reducir la producción de hepcidina y de citoquinas pro-inflamatorias,^{24,25} que se muestran incrementadas en los pacientes con déficit de vitamina D.²⁶ En pacientes con ERC los efectos positivos de la vitamina D en la eritropoyesis podrían, también, estar relacionados con la supresión de los efectos de la PTH, ya que esta última inhibe a los progenitores eritroides, la síntesis de EPO y la supervivencia de los hematíes.²⁷

Diversos estudios han demostrado que la administración de vitamina D y sus análogos se asocian con una mejoría de la anemia y/o una reducción en los requerimientos de eritropoyetina, sin embargo, estos hallazgos no son unánimes. Por una parte, se ha comprobado que el tratamiento con alfacalcidol, colecalciferol y ergocalciferol tiene un efecto positivo en la corrección de la anemia en pacientes en hemodiálisis.²⁸⁻³⁰ Sin embargo, en un ensayo clínico aleatorizado realizado por Miskulin et al. en pacientes con ERC en tratamiento sustitutivo con hemodiálisis y deficiencia de vitamina D, que fueron tratados con ergocalciferol, no se demostró ningún efecto sobre los requerimientos de ESA.³¹

Hay evidencias que muestran que calcitriol mejora los niveles de hemoglobina y reduce la necesidad de ESA en pacientes con ERC con tratamiento conservador y diálisis.^{23,32} Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado realizado por Riccio et al. en pacientes con ERC estadio 3-5 que recibieron dosis bajas de paricalcitol y calcitriol durante un período de 6 meses mostró que en los pacientes que recibieron tratamiento con paricalcitol se producía un incremento de los niveles de hemoglobina, mientras que en los tratados con calcitriol el efecto era el contrario y esta disminuía.³³ Por el contrario, en un estudio multicéntrico retrospectivo realizado en 310 pacientes en hemodiálisis, tratados con análogos de la vitamina D (paricalcitol y alfacalcidol) y no tratados, se objetivó que la dosis de ESA fue similar en los pacientes tratados con análogos de la vitamina D en comparación con los pacientes no tratados.³⁴

Justificación del estudio

De toda esta información, se deduce que existe discrepancia y controversia respecto al efecto del tratamiento con vitamina D y sus análogos en la mejora de los niveles de hemoglobina en pacientes con enfermedad renal crónica, y dada su importancia médica y económica se hace necesario aportar nuevos estudios que sirvan para establecer el papel de la vitamina D en la anemia de los pacientes con ERC.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Planteamos la hipótesis de que la normalización de los niveles de Vitamina D3 (25OH-D₃) en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3 a 5 (no en diálisis) corrige la anemia o disminuye las necesidades de estimulantes de la eritropoyesis (darbepoetina alfa). Y que el tratamiento con Calcitriol o Paricalcitol pueden añadir una mejora adicional.

OBJETIVOS

Objetivo primario:

- Evaluar el efecto de los niveles de vitamina D3 sobre los valores de hemoglobina y las necesidades de darbepoetina alfa en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3-5 (no en diálisis).

Objetivos secundarios:

- Estudiar el efecto adicional que suplementos de calcitriol puedan tener sobre la anemia, los niveles de hemoglobina y los requerimientos de darbepoetina alfa en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3-5 (no en diálisis) con niveles de Vitamina D3 (25OH-D₃) normalizados.
- Estudiar el efecto adicional que suplementos de paricalcitol puedan tener sobre la anemia, los niveles de hemoglobina y los requerimientos de darbepoetina alfa en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3-5 (no en diálisis) con niveles de Vitamina D3 (25OH-D₃) normalizados.
- Analizar la importancia de otros cofactores, en particular, los niveles de PTH y fósforo puedan tener en la severidad de la anemia y/o las necesidades de darbepoetina alfa.

PACIENTES Y METÓDOS

- **DISEÑO DEL ESTUDIO**

El estudio consta de 3 fases:

1.- FASE DE RECLUTAMIENTO Y LAVADO.

Se reclutarán todos los pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3-5 (no diálisis) controlados en la consulta ERCA (enfermedad renal crónica avanzada), que acudan durante seis meses o hasta alcanzar el tamaño muestral necesario, haciendo una determinación basal de hemoglobina, hematocrito, VCM (volumen corpuscular medio), vitamina D3 (25-OH-D₃), calcitriol (1,25(OH)₂D₃), PTH, calcio, fósforo, PCR (proteína C reactiva), hierro sérico, ferritina, transferrina, ácido fólico, vitamina B12, cociente proteínas/creatinina, cociente albúmina/creatinina y dosis de darbepoetina alfa, estas determinaciones serán correlacionadas. Se corregirán los déficits de hierro o ácido fólico si los hubiera. Aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento con suplementos de vitamina D3, paricalcitol o calcitriol se les suspenderán este tratamiento durante 3 meses antes del inicio del estudio.

2.- FASE: PRIMERA FASE DE INTERVENCIÓN.

Después de la fase de lavado se analizarán los niveles del estudio básico en todos los pacientes estableciendo las correlaciones correspondientes. Todos aquellos pacientes que presenten niveles de vitamina D3 inferiores a 30 ng/dl recibirán suplementos de hidroferol 0,266 mg (según pauta descrita más adelante), durante 2 meses para intentar conseguir la normalización (niveles entre 30 ng/dl y 75 ng/dl). Se establecerán las correlaciones correspondientes y se procederá a iniciar la TERCERA FASE.

3.- FASE:

Realizaremos un ensayo clínico, aleatorizado, controlado, enmascarado con doble ciego, de brazos paralelos y unicéntrico, en los pacientes con normalización de los niveles de vitamina D3, los cuales serán asignados a dos grupos de tratamiento adicional. El primero recibirá suplementos de calcitriol (1,25 (OH)₂-D₃) a dosis 0, 25 µg/día y el segundo paricalcitol a dosis de 1 µg/día durante 4 meses, al finalizar se realizarán las comparaciones oportunas entre los dos grupos atendiendo preferentemente a la corrección de la anemia y las necesidades de darbepoetina alfa.

Los pacientes serán asignados al grupo calcitriol o paricalcitol de manera aleatoria según comparezcan a la revisión en consulta. El fármaco será asignado y proporcionado por un único nefrólogo que realizará el posterior seguimiento. Con la colaboración del Servicio de Farmacia Hospitalaria se proporcionarán ambos fármacos en formato de unidosis y sin etiquetar, de manera que el paciente desconozca el que recibe. Los datos serán recogidos y analizados por personal diferente y que no conozcan la evolución ni hayan tenido contacto con los pacientes durante la fase tres.

- **SELECCIÓN DE LOS PACIENTES OBJETO DE ESTUDIO**

Pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3-5 (no en diálisis) controlados en la consulta ERCA del Servicio de Nefrología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia y con un seguimiento mínimo de un año.

Criterios de inclusión.

- Pacientes \geq 18 años.
- Aclaramiento de creatinina < 60 ml/min/1,73 m².
- Pacientes con niveles de PTH en rango según los diferentes estadios de la ERC (Estadio 3: 35-70 pg/ml. Estadio 4-5: 70-110 pg/ml).
- Niveles de calcio < 10 mg/dl.
- Niveles de fósforo $< 4,5$ mg/dl
- Consentimiento informado con voluntad de participar en el estudio.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis.
- Presencia de enfermedad infecciosa.
- Presencia de enfermedades inflamatorias.
- Intervención quirúrgica en los últimos 3 meses.
- Enfermedad hematológica o sangrado en los últimos 6 meses.
- Neoplasias.
- Pacientes con anemia severa que precisen transfusiones regularmente.
- Pacientes que por razones médicas no se pueda suspender el tratamiento con vitamina D o modificar su tratamiento basal para su osteodistrofia renal.
- Ausencia de consentimiento por parte del paciente de participar en el estudio.

Criterios de retirada del estudio.

- Intoxicación por vitamina D. (>100 ng/dl)
- Hipercalcemia y/o hiperfosforemia grave.
- Enfermedad infecciosa o inflamatoria durante el estudio.
- Intervención quirúrgica, enfermedad hematológica, diagnóstico de neoplasia o sangrado durante el estudio.
- Que sea incluido en programa de diálisis.
- Que precise transfusiones.
- Voluntad del paciente de retirarse del estudio.
- Pérdida de seguimiento por cualquier causa.

• **TRATAMIENTOS, FÁRMACOS A UTILIZAR**

- **Calcifediol (Hidroferol®):** Cápsulas blandas 0,266 mg, vía de administración oral. Con respecto a la dosis se administrará 1 cápsula semanal si niveles de vitamina D₃ < 10 ng/dl, 1 cápsula quincenal si niveles de vitamina D₃ > 10 ng/dl o < 20 ng/dl y 1 cápsula mensual si niveles de vitamina D₃ > 20 ng/dl o < 30 ng/dl. Modificando las dosis posteriormente en función de los niveles de Vitamina D, calcio y fósforo.
- **Paricalcitol (Zemplar®):** Cápsulas blandas 1 µg diario, vía de administración oral, modificando las dosis posteriormente en función de los niveles de PTH, calcio y fósforo.
- **Calcitriol (Rocaltrol®):** Cápsulas blandas 0,25 µg diario, vía de administración oral, modificando las dosis posteriormente en función de los niveles de PTH, calcio y fósforo.
- **Darbepoetina alfa (Aranesp®):** Jeringa precargada, vía subcutánea, la dosis se irá modificando según los niveles de hemoglobina.

- **VARIABLES A ESTUDIAR.**

- **Sexo:** Tipo categórica binaria (varón/mujer). Será recogida mediante la revisión de la historia clínica del paciente al inicio del estudio.
- **Edad:** Tipo cuantitativa continua. Será recogida mediante la revisión de la historia clínica del paciente al inicio del estudio. Se registrará la edad en años cumplidos, por lo que se realizará una corrección de +0,5 años.
- **Etiología de la enfermedad renal crónica:** Tipo categórica con 6 categorías: glomerulares, intersticiales, diabetes, vasculares-hipertensión, poliquistosis y no filiada. Será recogida mediante la revisión de la historia clínica del paciente al inicio del estudio.
- **Vitamina D3.** Valores de vitamina D3, determinada en analítica sanguínea, realizada al inicio del estudio y en los controles de las distintas fases. Tipo cuantitativa continua. Cifra de vitamina D3 expresada en ng/dl.
- **Calcitriol.** Valores de vitamina calcitriol, determinada en analítica sanguínea, realizada al inicio del estudio y en los controles de las distintas fases. Tipo cuantitativa continua. Cifra de Calcitriol expresada en pg/ml.
- **PTH.** Valores de PTH, determinada en analítica sanguínea, realizada al inicio del estudio y en los controles de las distintas fases. Tipo cuantitativa continua. Cifra de PTH expresada en pg/ml
- **Fósforo.** Valores de fósforo, determinada en analítica sanguínea, realizada al inicio del estudio y en los controles de las distintas fases. Tipo cuantitativa continua. Cifra de fósforo expresada en mg/dl.
- **Calcio.** Valores de calcio, determinada en analítica sanguínea, realizada al inicio del estudio y en los controles de las distintas fases. Tipo cuantitativa continua. Cifra de calcio expresada en mg/dl.
- **PCR.** Valores de PCR, determinada en analítica sanguínea, realizada al inicio del estudio y en los controles de las distintas fases. Tipo cuantitativa continua. Cifra de PCR expresada en mg/dl.

- **Hierro sérico.** Valores de hierro sérico, determinada en analítica sanguínea, realizada al inicio del estudio y en los controles de las distintas fases. Tipo cuantitativa continua. Cifra de hierro sérico expresada en mcg/dl.
- **Ferritina.** Valores de ferritina, determinada en analítica sanguínea, realizada al inicio del estudio y en los controles de las distintas fases. Tipo cuantitativa continua. Cifra de ferritina expresada en ng/ml.
- **Transferrina.** Valores de transferrina, determinada en analítica sanguínea, realizada al inicio del estudio y en los controles de las distintas fases. Tipo cuantitativa continua. Cifra de transferrina expresada en mg/dl.
- **Ácido fólico.** Valores de ácido fólico, determinada en analítica sanguínea, realizada al inicio del estudio y en los controles de las distintas fases. Tipo cuantitativa continua. Cifra de ácido fólico expresada en ng/ml.
- **Vitamina B12.** Valores de vitamina B12, determinada en analítica sanguínea, realizada al inicio del estudio y en los controles de las distintas fases. Tipo cuantitativa continua. Cifra de vitamina B12 expresada en pg/ml.
- **Cociente proteína/creatinina.** Valores de cociente proteína/creatinina, determinada en analítica de orina, realizada al inicio del estudio y en los controles de las distintas fases. Tipo cuantitativa continua. Cifra de cociente proteína/creatinina expresada en mg/gr.
- **Cociente albúmina/creatinina.** Valores de cociente albúmina/creatinina, determinada en analítica de orina, realizada al inicio del estudio y en los controles de las distintas fases. Tipo cuantitativa continua. Cifra de cociente albúmina/creatinina expresada en mg/gr.
- **Dosis de darbepoetina alfa.** Dosis de darbepoetina alfa, este valor será recogida al inicio del estudio y en los controles de las distintas fases. Tipo cuantitativa discreta. La dosis son recogidas en µg.

- **Hemoglobina.** Valores de hemoglobina, determinada en analítica sanguínea, realizada al inicio del estudio y en los controles de las distintas fases. Tipo cuantitativa continua. Cifra de hemoglobina expresada en gr/dl. En pacientes con ERC consideramos niveles de hemoglobina óptimos cifras de 11,5 gr/dl.
- **Hematocrito.** Valores de hematocrito, determinada en analítica sanguínea, realizada al inicio del estudio y en los controles de las distintas fases. Tipo cuantitativa continua. Cifra de hematocrito expresada en %.
- **VCM.** Valores de VCM, determinada en analítica sanguínea, realizada al inicio del estudio y en los controles de las distintas fases. Tipo cuantitativa continua. Cifra de VCM expresada en fl.
- **Urea:** Valores de urea, determinada en analítica sanguínea, realizada al inicio del estudio y en los controles de las distintas fases. Tipo cuantitativa continua. Cifra de urea expresada en mg/dl.
- **Creatinina:** Valores de creatinina, determinada en analítica sanguínea, realizada al inicio del estudio y en los controles de las distintas fases. Tipo cuantitativa continua. Cifra de creatinina expresada en mg/dl.
- **Filtrado glomerular:** Valores de filtrado glomerular determinado según la fórmula CKD-EPI, determinada en analítica sanguínea, realizada al inicio del estudio y en los controles de las distintas fases. Tipo cuantitativa continua. Cifra de filtrado glomerular expresada en ml/min/1,73 m².

Los resultados de estas variables serán tabulados en una hoja individualizada para cada paciente (ANEXO I).

- **DETERMINACIONES:**

Todas las determinaciones analíticas se realizarán al comienzo del estudio y al finalizar cada fase. Independientemente de la duración de cada fase se harán controles de calcio y fósforo mensuales para detectar efectos adversos durante las fases dos y tres.

Las determinaciones bioquímicas se realizarán según las técnicas y con los habituales controles internos y externos del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

CRONOGRAMA, RECOGIDA DE DATOS Y PLAN DE TRABAJO (ANEXO II)

- ✓ Se hará una primera revisión de los pacientes y de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Seguidamente se realizará la primera fase del estudio, en la cual aquellos pacientes que estén tomando suplementos de vitamina D3 o sus análogos se les suspenderá el tratamiento durante 3 meses.
- ✓ A los 3 meses se iniciará la segunda fase, en la cual aquellos pacientes que presenten niveles de vitamina D3 inferiores a 30 ng/dl recibirán suplementos de calcifediol 0,266 mg durante 2 meses (según pauta), para intentar conseguir su normalización. Aquellos pacientes que hayan conseguido la normalización en las cifras de vitamina D3 serán seleccionados para la tercera fase del estudio.
- ✓ La última fase del estudio, será un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, se realizará con paricalcitol o calcitriol y durará 4 meses.
- ✓ Este plan de trabajo se llevará a cabo en un período de 15 meses (6 de selección más 9 de estudio) y se realizará en las consultas externas de ERCA del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

- **ANÁLISIS ESTADÍSTICOS**

Con un nivel de confianza del 95%, una precisión de la estimación de 1 y asumiendo un porcentaje de pérdidas del 20%, precisaremos un tamaño muestral de 140 pacientes, siendo asignados 70 pacientes a cada grupo del ensayo clínico aleatorizado.

Se efectuará un análisis descriptivo, donde las variables cualitativas serán expresadas como frecuencias absolutas y porcentajes y para las variables cuantitativas se realizará una prueba de normalidad (prueba de Shapiro-Wilk) para determinar que variables siguen o no una distribución normal.

Las variables cuantitativas que sigan una distribución normal serán expresadas como medias y desviación estándar y aquellas que no sigan una distribución normal como mediana y recorrido intercuartílico. Para realizar la comparación de variables cuantitativas se utilizará la prueba t Student si sigue una distribución normal, y si no, se utilizará la prueba no paramétrica U de Mann Whitney. La prueba de Chi cuadrado o test exacto de Fisher se realizará para valorar la relación entre dos variables cualitativas.

La correlación entre los niveles de vitamina D3 y las diferentes variables del estudio será estimado con el coeficiente de correlación de Pearson.

En el estudio de intervención con vitamina D3 y el de paricalcitol y calcitriol, se realizará una estimación de la magnitud de la asociación por RR mediante un análisis univariado con intervalos de confianza del 95% (análisis crudo), y se realizará un análisis de regresión lineal múltiple para la realización del análisis multivariante y estimar la magnitud del RR ajustado con intervalos de confianza del 95% con el objetivo de controlar los posibles factores de confusión.

El nivel de significación estadística se considerará con $p < 0,05$. El análisis se realizará mediante el paquete estadístico de STATA 13.

DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio es realizable en una consulta ERCA ya establecida y activa, de la que ya disponemos. Las determinaciones analíticas son las habituales en este tipo de consulta y los fármacos a utilizar son de uso común y todo nefrólogo dispone de amplia experiencia en su uso. La frecuencia de las revisiones es habitual en este tipo de enfermos.

La principal limitación del estudio son los posibles efectos secundarios que puedan derivarse del tratamiento, la revisión frecuente de los niveles de calcio y fosforo que se realiza de manera rutinaria ante cualquier cambio de tratamiento los minimiza, por lo que esperamos que la retirada del estudio por efectos secundarios sea poco relevante.

ASPECTOS ÉTICOS

Realización ética del estudio

Este estudio se realizará de acuerdo con la Declaración de Helsinki sobre principios éticos para la investigación médica en sujetos humanos, adoptada por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (1996). Además, el estudio se realizará de acuerdo con el protocolo, buena práctica clínica (BPC) de acuerdo con las directrices de la conferencia internacional sobre armonización (ICH) y los requisitos normativos para las instituciones participantes. El protocolo del estudio será revisado por un CEIC. El estudio se realizará por personas científica y médicamente cualificadas; los beneficios del estudio están en proporción con los riesgos; se respetarán los derechos y el bienestar de los sujetos; los médicos que realizan el estudio no encuentran que los riesgos superen los posibles beneficios y cada sujeto facilitará su consentimiento informado sin coacción.

Consentimiento e información al paciente

El investigador presentará un modelo de consentimiento informado apropiadamente realizado, por escrito, en cumplimiento con la BPC según las directrices de la ICH y los requisitos legales locales al CEIC para su revisión y aprobación antes de iniciar el estudio. Antes de introducir sujetos en el estudio, se revisará una copia de consentimiento informado aprobado por el CEIC con el posible participante, y se firmará y fechará. El investigador proporcionará una copia del formulario de consentimiento informado firmado de cada sujeto y conservará una copia en el archivo del estudio del sujeto. (ANEXO III)

CEIC: Comité Ético de Ensayos Clínicos del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

UTILIDAD Y APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS

Existe mucha controversia actualmente sobre si realmente el tratamiento con vitamina D mejora las cifras de hemoglobina en pacientes con enfermedad renal crónica, siendo todavía difícil tomar una decisión con la evidencia disponible. Además, pocos son los estudios realizados a este respecto, siendo necesario ampliar la casuística, sobre todo con ensayos clínicos aleatorizados que resuelvan estas dudas.

Si se confirma nuestra hipótesis supondría un gran beneficio para nuestros pacientes con ERC ya que la anemia es una de sus principales complicaciones, su mejoría y la disminución de las necesidades de tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyetina supondría un gran beneficio tanto clínico para el paciente como económico debido al elevado coste del tratamiento con ESA.

Si los resultados son positivos, creemos que no solamente serían aplicables a nuestros pacientes, sino que también se podrían extrapolar al conjunto de los pacientes con ERC, dado que los mecanismos básicos responsables de la anemia que padecen son universales para esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kiss Z, Ambrus C, Almasi C, Berta K, Deak G, Horonyi P, et al. Serum 25(OH)-cholecalciferol concentration is associated with hemoglobin level and erythropoietin resistance in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2011; 117(4):c373-8.
2. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Aronovitz J, et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4):1181-91.
3. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28(1):53-61.
4. Ishani A, Solid CA, Weinhandl ED, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. Association between number of months below K/DOQI haemoglobin target and risk of hospitalization and death. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(5):1682-9.
5. Molnar MZ, Czira M, Ambrus C, Szeifert L, Szentkiralyi A, Beko G, et al. Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients — A prospective cohort study. *Am J Transplant* 2007; 7(4): 818-24.
6. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012; 379(9811): 165-80.
7. Macdougall IC. Poor response to erythropoietin: Practical guidelines on investigation and management. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10(5): 607-14.
8. Van der Putten K, Braam B, Jie KE, Gaillard CA. Mechanisms of Disease: erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(1): 47-57.
9. Johnson DW, Pollock CA, Macdougall IC. Erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12(4): 321-30.
10. Rossert J, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan W. Prevalence and predictors of epoetin hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(3):794-800.

11. Ertürk S, Kutlay S, Karabulut HG, Keven K, Nergizoglu G, Ates K, et al. The impact of vitamin D receptor genotype on the management of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40(4): 816-23.
12. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
13. Blair D, Byham-Gray L, Lewis E, McCaff S. Prevalence of Vitamin D [25(OH)D] deficiency and effects of supplementation with ergocalciferol (Vitamin D2) in stage 5 chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2008; 18(4): 375-82.
14. Bover J, Egido J, Fernández-Giraldez E, Praga M, Solozábal-Campos C, Torregrosa JV, et al. 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.
15. Lin R, White JH. The pleiotropic effects of Vitamin D. *BioEssays* 2003; 26(1): 21–28.
16. Dusso AS. Kidney disease and vitamin D levels: 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin, and VDR activation. *Kidney Int Suppl* 2011; 1(4): 136-41.
17. Dusso A, González EA, Martin KJ. Vitamin D in chronic kidney disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(4): 647–55.
18. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71(1): 31-8.
19. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. Daily oral 25-hydroxycholecalciferol supplementation for vitamin D deficiency in haemodialysis patients: Effects on mineral metabolism and bone markers. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(11): 3670-6.
20. Del Valle E, Negri AL, Aguirre C, Fradinger E, Zanchetta JR. Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. *Hemodial Int* 2007; 11(3): 315-21.
21. 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.

22. Alon DB, Chaimovitz C, Dvilansky A, Lugassy G, Douvdevani A, Shany S, et al. Novel role of 1,25(OH) (2)D(3) in induction of erythroid progenitor cell proliferation. *Exp Hematol* 2002; 30(5): 403–9.
23. Aucella F, Scalzulli RP, Gatta G, Vigilante M, Carella AM, Stallone C. Calcitriol increases burst-forming unit-erythroid proliferation in chronic renal failure. A synergistic effect with r-HuEPO. *Nephron Clin Pract* 2003; 95(4): c121–7.
24. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency and inflammation and their association with hemoglobin levels in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2009; 30(1): 64–72.
25. Keithi-Reddy SR, Addabbo F, Patel TV, Mittal BV, Goligorsky MS, Singh AK. Association of anemia and erythropoiesis stimulating agents with inflammatory biomarkers in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 74(6): 782–90.
26. Icardi A, Paoletti E, De Nicola L, Mazzaferro S, Russo R, Cozzolino M. Renal anemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28(7): 1672–9.
27. Brancaccio D, Cozzolino M, Gallieni M. Hyperparathyroidism and anemia in uremic subjects: a combined therapeutic approach. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(Suppl. 1): S21–4.
28. Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, Serveaux MO, Schohn D, Chuet C. High dose alfacalcidol improves anemia in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(3): 514–8.
29. Saab G, Young DO, Gincheran Y, Giles K, Norwood K, Coyne DW. Prevalence of vitamin D deficiency and the safety and effectiveness of monthly ergocalciferol in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2007; 105(3): c132–8.
30. Naini AE, Hedaiati ZP, Gholami D, Pezeshki AH, Moinzadeh F. The effect of Vitamin D administration on treatment of anemia in end-stage renal disease patients with Vitamin D deficiency on hemodialysis: A placebo-controlled, double-blind clinical trial. *J Res Med Sci.* 2015; 20(8): 745-50.

31. Miskulin DC, Majchrzak K, Tighiouart H, Muther RS, Kapoian T, Johnson DS, et al. Ergocalciferol Supplementation in Hemodialysis Patients With Vitamin D Deficiency: A Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27(6): 1801-10.
32. Goicoechea M, Vazquez MI, Ruiz Ma, Gomez-Campdera F, Perez-García R, Valderrábano F. Intravenous calcitriol improves anemia and reduces the need for erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephron* 1998; 78(1): 23–7.
33. Riccio E, Sabbatini M, Bruzzese D, Capuano I, Migliaccio S, Andreucci M, et al. Effect of paricalcitol vs calcitriol on hemoglobin levels in chronic kidney disease patients: a randomized trial. *PLoS One*. 2015; 10(3):e0118174.
34. Varim C, Sipahi S, Yaylaci S, Kaya T, Nalbant A. Effects of vitamin D analogs on erythropoiesis-stimulating agent dosage and secondary anemia in hemodialysis patients. *Georgian Med News*. 2016; (252): 26-32.



ANEXOS

- **ANEXO I. TABLA DE RECOGIDA DE DATOS.**

CASO Nº =

NHC: Sexo: Varón Mujer Edad:

Etiología de la enfermedad renal crónica:

- Glomerulares.
- Intersticiales
- Diabetes
- Vasculares-hipertensión
- Poliquistosis renal
- No filiada



1º FASE

| | FASE DE SELECCIÓN | FASE DE LAVADO |
|---|-------------------|----------------|
| Urea (mg/dl) | | |
| Creatinina (mg/dl) | | |
| FG:CKD-EPI (ml/min/1,73m ²) | | |
| Niveles de vitamina D3 (ng/dl) | | |
| Calcitriol (pg/ml) | | |
| PTH (pg/ml) | | |
| Calcio (mg/dl) | | |
| Fósforo (mg/dl) | | |
| PCR (mg/dl) | | |
| Hierro sérico (mcg/dl) | | |
| Ferritina (ng/ml) | | |

| | | |
|--------------------------------------|--|--|
| Transferrina (mg/dl) | | |
| Ácido fólico (ng/ml) | | |
| Vitamina B12 (pg/ml) | | |
| Cociente proteína/creatinina (mg/gr) | | |
| Cociente albúmina/creatinina (mg/gr) | | |
| Dosis de darbepoetina alfa (μ) | | |
| Hemoglobina (gr/dl) | | |
| Hematocrito (%) | | |
| VCM (fl) | | |

2º FASE. (TRATAMIENTO CON CALCIFEDIOL)

| | 1 MES | 2 MESES |
|---|-------|---------|
| Urea (mg/dl) | | |
| Creatinina (mg/dl) | | |
| FG:CKD-EPI (ml/min/1,73m ²) | | |
| Niveles de vitamina D3(ng/dl) | | |
| Calcitriol (pg/ml) | | |
| PTH (pg/ml) | | |
| Calcio (mg/dl) | | |
| Fósforo (mg/dl) | | |
| PCR (mg/dl) | | |
| Hierro sérico (mcg/dl) | | |
| Ferritina (ng/ml) | | |
| Transferrina (mg/dl) | | |
| Ácido fólico (ng/ml) | | |
| Vitamina B12 (pg/ml) | | |
| Cociente proteína/creatinina (mg/gr) | | |
| Cociente albúmina/creatinina (mg/gr) | | |

| | | |
|---|--|--|
| Dosis de darbepoetina alfa (μ) | | |
| Hemoglobina (gr/dl) | | |
| Hematocrito (%) | | |
| VCM (fl) | | |

3º FASE. (TRATAMIENTO CON PARICALCITOL vs CALCITRIOL)

PARICALCITOL:

CALCITRIOL:

| | Inicio | 1ºm | 2º m | 3º m | 4ºm |
|--|--------|-----|------|------|-----|
| Urea (mg/dl) | | | | | |
| Creatinina (mg/dl) | | | | | |
| FG:CKD-EPI (ml/min/1,73m ²) | | | | | |
| Niveles de vitamina D3(ng/dl) | | | | | |
| Calcitriol (pg/ml) | | | | | |
| PTH (pg/ml) | | | | | |
| Calcio (mg/dl) | | | | | |
| Fósforo (mg/dl) | | | | | |
| PCR (mg/dl) | | | | | |
| Hierro sérico (mcg/dl) | | | | | |
| Ferritina (ng/ml) | | | | | |
| Transferrina (mg/dl) | | | | | |
| Ácido fólico (ng/ml) | | | | | |
| Vitamina B12 (pg/ml) | | | | | |
| Cociente proteí- na/creatinina (mg/gr) | | | | | |
| Cociente albúmi- | | | | | |

| | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|
| na/creatinina (mgr/gr) | | | | | |
| Dosis de darbepoe- tina alfa (μ) | | | | | |
| Hemoglobina (gr/dl) | | | | | |
| Hematocrito (%) | | | | | |
| VCM (fl) | | | | | |



- **ANEXO II: CRONOGRAMA**

| MES | FASE | DETERMINACIONES | ANÁLISIS RE-SULTADOS |
|------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| 0 | SELECCIÓN | COMPLETAS | SI |
| 1 | LAVADO | CALCIO Y FÓSFORO | SI |
| 2 | | CALCIO Y FÓSFORO | |
| 3 | | COMPLETAS | |
| 4 | TRATAMIENTO VIT D | CALCIO Y FÓSFORO Vitamina D | |
| 5 | | COMPLETAS | SI |
| 6 | ESTUDIO ALEATORI-ZADO | CALCIO Y FÓSFORO Vitamina D | |
| 7 | | CALCIO Y FÓSFORO Vitamina D | |
| 8 | | CALCIO Y FÓSFORO Vitamina D | |
| 9 | | COMPLETAS | SI |

FASE DE SELECCIÓN: SEIS MESES

FASE DE LAVADO: TRES MESES

FASE DE TRATAMIENTO CON VITAMINA D (CALCIFEDIOL): DOS MESES

ESTUDIO ALEATORIZADO (CALCITRIOL vs PARICALCITOL): CUATRO MESES

- **ANEXO III: DOCUMENTO INFORMATIVO Y DE CONSENTIMIENTO**

Apellidos:
Nombre:
Fecha de nacimiento:
SIP:
Nº Hª:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACION EN EL ESTUDIO:

EFFECTO DE LA NORMALIZACION DE LOS NIVELES DE VIT D₃ Y DEL POSTERIOR TRATAMIENTO CON PARICALCITOL VERSUS CALCITRIOL SOBRE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ESTADIO 3-5 (NO DIALISIS).

INTRODUCCIÓN

Estudios recientes demuestran que la vitamina D tiene efectos beneficiosos sobre la inmunidad, la función endotelial, las mucosas y el metabolismo de la glucosa y del calcio. También afecta al sistema hematopoyético debido a receptores que están presentes en la médula ósea, y parece que la deficiencia de vitamina D representa un factor adicional que agrava la anemia que usted padece como consecuencia de la insuficiencia renal. Hay estudios que sugieren que la administración de vitamina D o sus análogos se asocian con una mejoría de la anemia.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El estudio se realizará de manera ambulatoria en la consulta ERCA (enfermedad renal crónica avanzada) a la que usted acude habitualmente. Se le plantearán unas modificaciones del tratamiento y se realizarán controles analíticos durante un periodo de nueve meses, vigilando todos los posibles efectos indeseados. Los fármacos a utilizar son Vit.D o sus análogos de uso común en su enfermedad para controlar la enfermedad ósea y sus médicos habituales están perfectamente familiarizados con su uso.

OBJETIVO Y BENEFICIOS QUE SE ESPARAN OBTENER.

Objetivo: Evaluar el efecto de los niveles de vitamina D3 sobre los valores de hemoglobina y las necesidades de darbepoetina alfa en el control de la anemia.

Beneficios: Esperamos que el tratamiento con vitamina D y sus análogos mejore sus niveles de hemoglobina o reduzca las necesidades de darbepoetina alfa para el correcto control de su anemia.

DECLARACION DE CONSENTIMIENTO

D./Dña.: _____ de _____ años de edad, (Nombre y dos apellidos del paciente) con domicilio en _____, D.N.I. n.º _____

En caso de Representante legal, Familiar o Persona vinculada de hecho

D./Dña.: _____ de _____ años de edad, (Nombre y dos apellidos) con domicilio en _____ y D.N.I. n.º _____ en calidad de (Representante legal, familiar o allegado) _____ del paciente (Nombre y dos apellidos del paciente) _____

Declaro que el/la doctor/a D./Dña.: _____ me ha explicado los aspectos más destacables del estudio y que es consiento proceder. Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y contenida en este documento y, además, comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento propuesto.

Murcia,

a _____ a _____ de _____ de 201__

Fdo: El/la médico

Fdo: El paciente

Fdo.: El representante legal o familiar

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

D./Dña.: _____ de _____ años de edad, (Nombre y dos apellidos del paciente) con domicilio en _____, D.N.I. n.º _____

Representante legal, Familiar o Persona vinculada de hecho

D./Dña.: _____ de _____ años de edad, (Nombre y dos apellidos) con domicilio en _____ y D.N.I. n.º _____ en calidad de (Representante legal, familiar o allegado) _____ del paciente (Nombre y dos apellidos del paciente) _____

Revoco el consentimiento prestado en fecha _____, y no deseo proseguir el estudio que doy con esta fecha por finalizado.

Murcia,

a _____ a _____ de _____ de 201__

Fdo.: El/la médico:

Fdo El paciente:

Fdo: El representante legal, familiar

(OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO):

- A veces, durante el tratamiento, se producen efectos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar o suspender el tratamiento o utilizar alternativas que se le explicarán.

Si **No**

Firma: