

Pulsoterapia con calcitriol posthemodiálisis: oral vs intravenoso. Eficacia y limitaciones

V. Lorenzo, A. P. Rodríguez, D. Hernández, M. T. Concepción, E. de Bonis, J. M. González-Posada y A. Torres

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife.

Introducción

Desde hace más de una década, el calcitriol (CTR) ha demostrado ser un fármaco eficaz para el control del hiperparatiroidismo secundario¹. La forma de administración por vía oral continua^{1,2} se ha ido sustituyendo paulatinamente por la pulsoterapia intravenosa postdiálisis^{3,4}, aunque aún no existen datos concluyentes sobre la eficacia comparada de ambas formas de administración. En la práctica clínica, la hipercalcemia e hiperfosforemia son complicaciones frecuentes que limitan el empleo eficaz del CTR a largo plazo.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido comparar la eficacia terapéutica del CTR oral e intravenoso, durante un período de seis meses, en pacientes afectados de hiperparatiroidismo secundario de grado moderado y severo.

Pacientes y método

Se estudiaron prospectivamente 13 pacientes, 6 varones y 7 mujeres, con una edad media de 55 ± 17 años. Todos recibieron una pauta estándar de hemodiálisis con bicarbonato, de 3,5-4 horas, tres veces en semana. El tiempo medio de tratamiento era de 63 ± 62 meses, llevando todos un mínimo de seis meses en programa de hemodiálisis. Como criterio de inclusión se consideraron niveles séricos de PTH intacta superiores a cuatro veces el límite alto del rango normal.

Protocolo terapéutico

Los pacientes fueron aleatoriamente divididos en dos grupos según la vía de administración del CTR. En el gru-

po 1, seis pacientes recibieron inicialmente 2,5 µg de CTR oral (Rocaltrol, Productos Roche, S. A., Madrid) postdiálisis, y en el grupo 2, siete pacientes recibieron 1 µg de CTR endovenoso (IV) (Calcijex, Laboratorios Abbott, North Chicago, USA) postdiálisis. El período de estudio fue de seis meses.

Las dosis de CTR y de ligantes intestinales del fósforo se ajustaron para mantener niveles séricos de calcio total entre 10,2 y 11,2 mg/dl, y de fósforo inferiores a 6 mg/dl. El CO_3Ca se utilizó como primer ligante; y ante fosforemias superiores a 7 mg/dl se administraba $(\text{OH})_3\text{Al}$. En caso de hipercalcemia (calcio sérico $> 11,2$ mg/dl) se reducía primero la dosis de CO_3Ca , y en segundo término la de CTR.

A efectos de prevenir la hipercalcemia, se empleó una concentración de calcio en el líquido de diálisis de 5 mg/dl.

Método

Las determinaciones de calcio, fósforo y fosfatasa alcalinas (FA) se realizaron por autonalizador. El calcio iónico se midió con electrodo selectivo. La PTH intacta 1-84 se determinó, en duplicado, por IRMA (Nichols Institute, San Juan de Capistrano, California) (rango normal, 10-65 pg/ml). El aluminio sérico se midió por espectrofotometría de absorción atómica con cámara de grafito.

Para el análisis estadístico de la evolución de los parámetros bioquímicos se empleó el ANOVA de un factor (programa estadístico Sigma, Horus Hardware, S. A., Madrid).

Resultados

Los valores medios basales de los parámetros clínicos y bioquímicos fueron similares en ambos grupos terapéuticos. Analizados globalmente, todos los parámetros bioquímicos mostraron cambios estadísticamente significativos al segundo mes de tratamiento, para mantenerse relativamente estables a continuación (fig. 1). En términos porcentuales, al segundo mes el calcio sérico total e iónico ascendió un 18 %, y la fosforemia, un 22 %. Por el contrario, la PTH descendió un 57 % en ese mismo pe-

Este trabajo ha sido desarrollado dentro de los Proyectos CAICYT PB85-0253 del Ministerio de Educación y Ciencia, 54/2 de junio de 1987 del Gobierno Autónomo de Canarias y 92/0153 Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social.

Correspondencia: Dr. Víctor Lorenzo Sellarés.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario de Canarias.
38320 La Laguna (Santa Cruz de Tenerife).

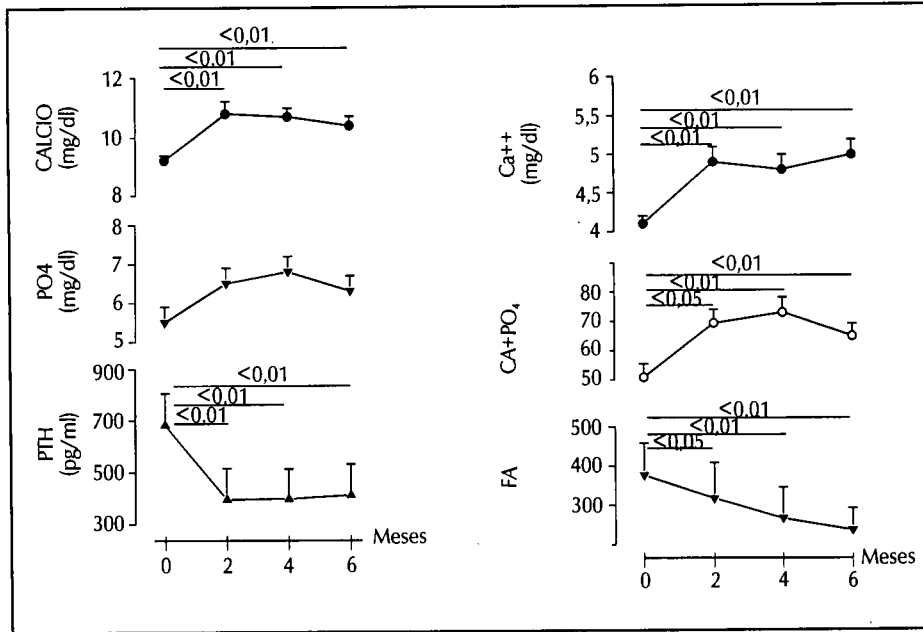


Fig. 1.—Evolución de los parámetros bioquímicos globales durante los seis meses de tratamiento con CTR.

ríodo, en tanto que las FA descendieron progresivamente, hasta alcanzar un 37 % del valor basal al sexto mes.

El análisis por grupos ha demostrado un perfil de ascenso del calcio y del fósforo y de descenso de la PTH y FA, similar entre los grupos «oral» e «IV» (fig. 2). Es destacable que el descenso porcentual de la PTH al segundo mes fue más importante en los pacientes que recibían CTR IV respecto al grupo con CTR oral, 63 % vs 51 %, respectivamente.

Lógicamente, los ajustes de dosis de los ligantes intestinales del fósforo y del CTR influyen en el comportamien-

to de los parámetros bioquímicos, por lo que la evolución de ambos datos debe ser analizada en conjunto. En la figura 3 se observan las dosis requeridas de $(OH)_3Al$ y las admitidas de CO_3Ca y de CTR en los dos grupos terapéuticos. Los pacientes del grupo oral comenzaron —conforme al protocolo— con dosis mayores de CTR y requirieron un ajuste a la baja, admitiendo finalmente dosis menores. Por el contrario, los pacientes del grupo IV admitieron ligeros incrementos de dosis de CTR, al menos en los primeros meses del estudio. El grupo con CTR IV admitió mayores dosis CO_3Ca que el grupo oral, previ-

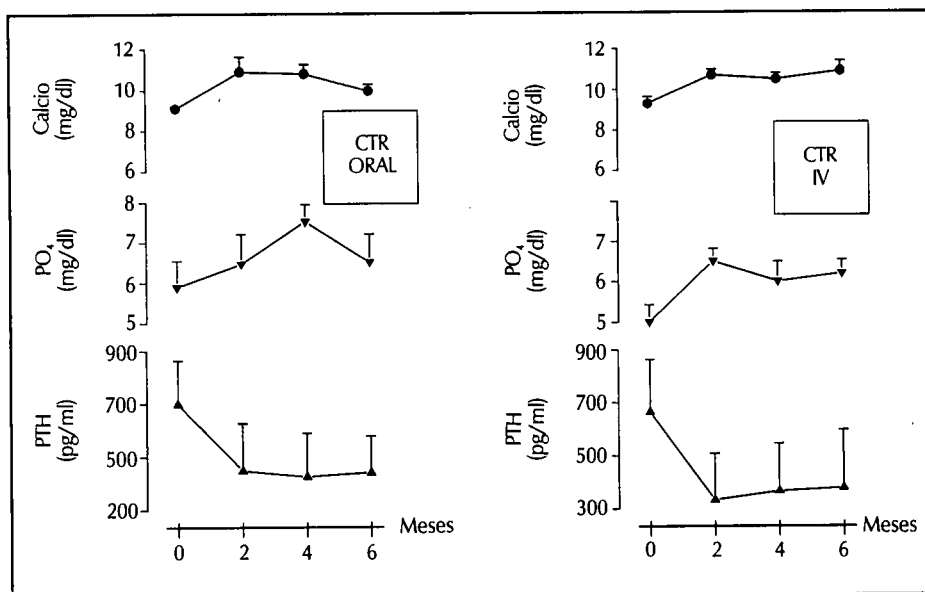


Fig. 2.—Evolución de los parámetros bioquímicos durante el tratamiento con CTR oral e intravenoso.

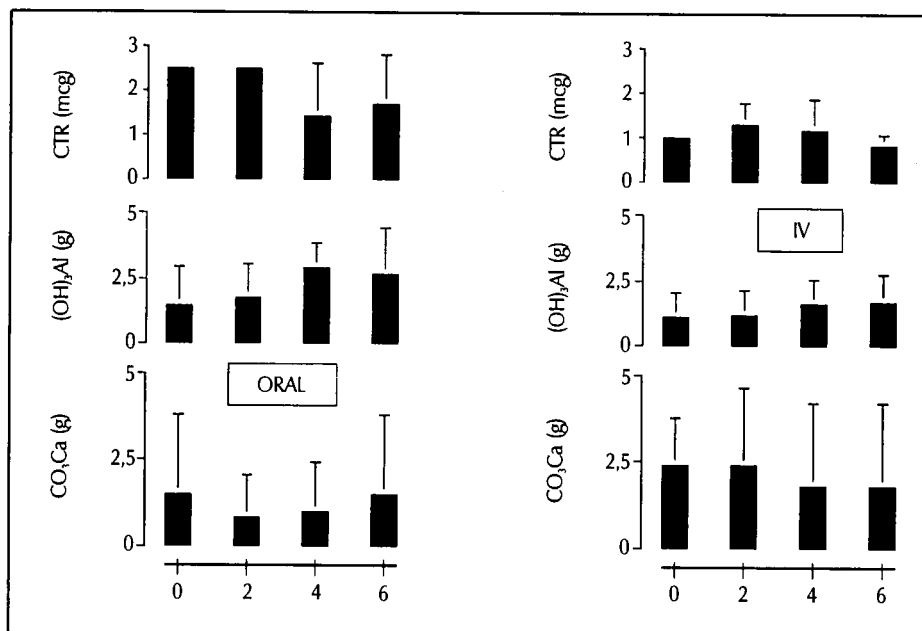


Fig. 3.—Dosis requeridas de $(OH)_3Al$ y admitidas de CO_3Ca y CTR en los dos grupos terapéuticos.

niendo así, aunque sólo parcialmente, el abuso del $(OH)_3Al$. Por el contrario, los pacientes del grupo oral requirieron dosis más elevadas de $(OH)_3Al$.

Los episodios de hipercalcemia (calcemia total $> 11,2$ mg/dl) e hiperfosforemia (fosforemia > 7 mg/dl) fueron frecuentes en los dos grupos terapéuticos. Durante los seis meses que duró el estudio, un total de 2,5 y 2,3 episodios de hipercalcemia por paciente ocurrieron en el grupo oral e IV, respectivamente. Los episodios de hiperfosforemia fueron más frecuentes en el grupo tratado con CTR oral (3,66 episodios/paciente vs 1,33).

Las concentraciones de aluminio en el líquido de diálisis fueron siempre inferiores a $7 \mu g/L$. Los niveles séricos de aluminio fueron inferiores a $50 \mu g/L$ en todos, excepto en cuatro pacientes que se mantuvieron entre 50 y $75 \mu g/L$. Es decir, que estuvieron siempre dentro de rango de seguridad recomendado en la literatura⁵.

Discusión

En sus comienzos, el CTR se administraba de forma oral continua, habiendo demostrado en casi todas las series publicadas su eficacia en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario. En comparación con los trabajos posteriores efectuados con CTR intravenoso, las dosis empleadas eran menores ($0,5-1 \mu g/día$), los períodos de observación más prolongados (12-44 meses), los ensayos de PTH menos específicos, la eficacia más modesta y la hipercalcemia suponía el mayor obstáculo para alcanzar dosis terapéuticas óptimas^{1,2,6}. Más recientemente, Tsukamoto y cols.⁷ utilizaron la pulsoterapia oral bisemanal, pre-

sentando resultados superponibles a los obtenidos con la pulsoterapia intravenosa.

El CTR administrado por vía intravenosa intermitente postdiálisis fue introducido por Slatopolsky y cols.³, consiguiendo una supresión más directa y eficaz de la paratormona, con menores efectos sobre la calcemia. Estos resultados, aunque con matices, fueron confirmados en estudios posteriores. Las dosis utilizadas de CTR intravenoso oscilan entre $1-4 \mu g$ postdiálisis, los períodos de estudio han sido relativamente cortos (entre 2 semanas y 12 meses) y la eficacia supresora de la PTH mayor (20-70 %)^{3,4,8-12}. Una prolija y exhaustiva revisión de los trabajos más relevantes publicados en relación con el uso del CTR ha sido realizada recientemente por J. Coburn¹³.

Nuestros resultados confirman la eficacia del CTR, tanto oral como IV, para reducir de forma rápida y efectiva los niveles séricos de PTH. Sin embargo, hay dos cuestiones que merecen una consideración adicional. A partir del segundo mes, la PTH se estabilizó y hasta ascendió ligeramente a pesar de continuar el tratamiento con CTR. Brandi y cols.¹² obtuvieron resultados similares tras cuatro semanas de tratamiento con $4 \mu g$ de $1\alpha(OH)D_3$ posthemodialisis. Es posible que la hiperfosforemia desarrollada durante el tratamiento pueda afectar directamente la secreción de PTH y de esta forma limitar la eficacia terapéutica del CTR, tal como han sugerido otros autores¹¹. En segundo término, en cuatro pacientes la PTH descendió hasta alcanzar el rango normal. Otros autores ya han advertido que una inhibición excesiva de la PTH por sobretratamiento con CTR puede condicionar un bajo remodelado óseo, con la consiguiente aparición de formas adinámicas^{14,15}. Los niveles de PTH necesarios para mantener

un remodelado óseo normal en la uremia es un tema debatido. En nuestra experiencia¹⁶, unos niveles de PTH intacta (rango normal, 10-65 pg/ml) 2-4 veces sobre el límite alto de la normalidad son los necesarios para mantener una histología ósea normal. Estos resultados coinciden con otros presentados en la literatura¹⁵, cuya recomendación es mantener los niveles de PTH intacta 2-3 veces por encima del rango alto de la normalidad para prevenir la aparición de un hueso adinámico.

La elección de la dosis de CTR y la eficacia comparativa entre las vías de administración oral e IV aún no ha sido establecida¹³. Tras la administración de 60 ng/kg de peso de CTR oral e intravenoso, la evaluación del «área bajo la curva» para el CTR sérico fue un 62 % mayor en los pacientes que lo recibieron vía intravenosa¹⁷. En consideración a estos resultados, la experiencia en otras series empleando dosis menores, y la reconocida degradación que sufre el CTR administrado oralmente, hemos escogido arbitrariamente en este protocolo dosis de 1 y 2,5 µg para la vía intravenosa y oral, respectivamente. Con esta dosis no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos respecto a la evolución de los parámetros bioquímicos, aunque el descenso porcentual de la PTH fue mayor para los pacientes tratados con CTR IV (63 % vs 51 %) y el manejo terapéutico resultó más fácil con este último (fig. 3). Estos pacientes requirieron menores dosis de (OH)₃Al empleado ante una hiperfosforemia no controlable con CO₃Ca o asociada a hipercalcemia. Asimismo, los enfermos con CTR IV admitieron dosis mayores de CO₃Ca y un modesto incremento de dosis de CTR.

La hipercalcemia e hiperfosforemia son complicaciones frecuentes a pesar de reducir la concentración de calcio en el líquido de diálisis⁹⁻¹¹. Sprague y cols.⁹, empleando dosis más bajas de CTR (0,5 µg iniciales), consiguieron a largo plazo reducir eficazmente la PTH con aceptable control de la calcemia y fosforemia, aunque los tres casos de ausencia de respuesta al tratamiento ocurrieron en pacientes con hiperfosforemia incontrolable. Los episodios de hipercalcemia e hiperfosforemia en nuestros pacientes fueron más frecuentes que los publicados hasta la fecha en la literatura⁹⁻¹¹. Es posible que nuestro grupo acogiera una población no seleccionada y con un grado más severo de hiperparatiroidismo, a juzgar por los niveles basales de PTH y fósforo.

Evidentemente, la pulsoterapia postdiálisis tiene claras ventajas sobre la administración continua; en primer término, porque posibilita la supervisión del tratamiento, y segundo, porque los picos plasmáticos intermitentes de CTR parecen críticos para conseguir una supresión más eficaz de la síntesis de PTH¹⁸. En cuanto a la vía de administración, nuestra experiencia confirma que la pulsoterapia, tanto oral como intravenosa, es eficaz para reducir precozmente los niveles séricos de PTH y FA, aunque el control de la calcemia y fosforemia parece más fácil por la vía IV. Con todo, los episodios de hipercalcemia e hiperfosforemia son frecuentes —a pesar de reducir la concentración de calcio en el líquido de diálisis— y suponen un se-

rio obstáculo para el uso del calcitriol a largo plazo. Por tanto, la reducción de la dosis de CTR cuando las cifras de PTH desciendan hasta 2-3 veces por encima del límite alto de la normalidad puede, por un lado, ayudar a prevenir la formación de un hueso adinámico, y por otro, facilitar el manejo de los iones divalentes. Esta pauta, seguramente eficaz para el control del hiperparatiroidismo moderado, parece difícil que pueda conseguir una reducción efectiva de la PTH en casos de hiperparatiroidismo grave (niveles de PTH intacta > 1.200 pg/ml). Muchos de estos pacientes siguen necesitando en la actualidad de la paratiroidectomía quirúrgica.

Bibliografía

- Berl T, Berns A, Huffer W, Hamill K, Alfrey A, Arnaud C, Schrier R: «1.25-dihydroxicholecalciferol effect in chronic dialysis: A double-blind controlled study». *Ann Int Med* 88:774-780, 1978.
- Memmos D, Eastwood J, Talner L, Gower P, Curtis J, Phillips M, Carter G, Alaghband J, Roberts A, De Wardener H: «Double-blind trial of oral 1.25 dihydroxyvitamin D₃ versus placebo in asymptomatic hyperparathyroidism in patients receiving maintenance hemodialysis». *Brit Med J* 282:1919-1924, 1981.
- Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin K: «Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1.25-dihydroxicholecalciferol in uremic patients». *J Clin Invest* 74:2136-2143, 1984.
- Andress D, Norris C, Coburn J, Slatopolsky E, Sherrard D: «Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure». *N Eng J Med* 321:274-279, 1989.
- Winney R, Cowie J, Robson J: «The role of plasma aluminum in the detection and prevention of aluminium toxicity». *Kidney Int* 29 (Suppl. 18):S91-S93, 1986.
- Coburn J, DiDomenico N, Bryce G, Bassett L, Shupien S, Wong E, Miller R, Bennett C, Gold R, Malton J, Miller O, Chang P: «Use of calcitriol in prophylaxis of bone disease in dialysis patients: a prospective double blind study». *Kidney Int* 23:145, 1983.
- Tsukamoto Y, Nomura M, Takahashi Y, Takagi Y, Yoshida A, Nagaoka T, Togashi K, Kikawada R, Marumo F: «The oral 1.25-dihydroxyvitamin D₃ pulse therapy in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism». *Nephron* 57:23-28, 1991.
- Lind L, Wengle B, Wide L, Wrege U, Ljunghall S: «Suppression of serum parathyroid hormone levels by intravenous alfacalcidol in uremic patients on maintenance hemodialysis». *Nephron* 48:296-299, 1988.
- Sprague S, Moe S: «Safety and efficacy of long-term treatment of secondary hyperparathyroidism by low-dose intravenous calcitriol». *Am J Kid Dis* 6:532-539, 1992.
- Delmez J, Tindira C, Grooms P, Dusso A, Windus D, Slatopolsky E: «Parathyroid suppression by intravenous 1.25-dihydroxyvitamin D₃». *J Clin Invest* 83: 1349-1355, 1989.
- Rodríguez M, Felsenfeld A, Williams C, Pederson J, Llach F: «The effect of long-term intravenous calcitriol administration on parathyroid function in hemodialysis patients». *J Am Soc Nephrol* 2:1014-1020, 1991.
- Brandt L, Daugaard H, Tvedegaard E, Storm T, Ogaard K: «Effect of intravenous 1-α-hydroxyvitamin D₃ on secondary hyperparathyroidism in chronic uremic patients on maintenance hemodialysis». *Nephron* 53:194-200, 1989.
- Coburn J: «Use of oral and parenteral calcitriol in the treatment or renal osteodystrophy». *Kidney Int* 38 (Suppl. 29):S54-S61, 1990.
- Cohen Solal M, Sebert J, Boudailliez B, Garabedian M, Fournier A: «Non-aluminum adynamic bone disease in non dialyzed uremic patients: a new type of osteopathy due to overtreatment?». *Bone* 13:1-3, 1992.
- Fournier A, Moriniere P, Ben Hamida F, El Esjer N, Shenovda M,

- Ghazali A, Bouzernidj M, Achard J, Westeel F: «Use of alkaline calcium salts as phosphate binder in uremic patient». *Kidney Int* 42 (Suppl. 38):S50-S61, 1992.
16. Torres A, Concepción MT, Hernández D, Rodríguez AP, Lorenzo V: «Aspectos diagnósticos del hiperparatiroidismo secundario». *Nefrología* (en este suplemento).
17. Salușky I, Goodman W, Norris K, Horst R, Fine R, Coburn J: «Bioavailability of calcitriol after oral, intravenous and intraperitoneal doses in dialysis patients». En: Norman A, Schaefer K, Grigoleit H, Herrath D (eds.): *Vitamin D Molecular, Cellular and Clinical Endocrinology*. Walter de Gruyter & Co., Berlin, pp. 783-784, 1988.
18. Slatopolsky E, Berkoben M, Kelber J, Brown A, Delmez J: «Effects of calcitriol and non-calcemic vitamin D analogs on secondary hyperparathyroidism». *Kidney Int* 42 (Suppl. 38):S43-S49, 1992.