

Calcitriol intravenoso (IV) vs pulsoterapia oral (PTO) en pacientes en hemodiálisis crónica

R. Mouzo, Z. Ghais, J. González Avedillo, J. Valentín * y C. Santamaría *

* Servicios de Nefrología y de Bioquímica. Hospital Camino de Santiago. Ponferrada (León).

Durante las dos últimas décadas se han utilizado los metabolitos de la vitamina D¹ para tratar las lesiones de osteodistrofia renal de los pacientes urémicos. A pesar de que mucho se ha avanzado en este período, gran parte de los pacientes continúan sufriendo esta patología.

El 1,25(OH)₂D₃ oral ha sido el tratamiento más utilizado y se ha demostrado eficaz para disminuir las concentraciones de parathormona (PTH), mejorar la histología ósea y aminorar la sintomatología clínica; sin embargo, este tratamiento se ve limitado por la aparición de hipercalcemias y por un seguimiento pobre por parte de los pacientes^{2,3}.

Posteriormente, la utilización de la vía intravenosa (IV)⁴, y más tarde aún la terapia oral en forma de pulsos (PTO)⁵ como nuevas formas eficaces de tratar esta patología, ampliaron las posibilidades terapéuticas en la práctica clínica.

El presente estudio tuvo como objetivo comparar la respuesta de dos formas diferentes de administración del calcitriol (IV vs PTO), utilizado a dosis reducidas, sobre la actividad de la glándula paratiroides en pacientes en hemodiálisis afectados de hiperparatiroidismo secundario (HPS) leve.

Material y métodos

Se estudian 16 pacientes (12 varones y 4 mujeres). Edad media, 57 ± 14 años (21-72). Tiempo medio en hemodiálisis, 53 ± 39 meses (10-155). Etiologías IRC: glomerulonefritis, 3; intersticiales 3; nefroangiosclerosis, 1; desconocidas, 9. Todos habían recibido tratamiento con calcitriol oral diario, 0,25 mcg/día, y con quelantes del fósforo: CO₃Ca, dosis media 4 g/día, y AL(OH)₃, 1,35 g/día sólo si P > 6 mg o bien Ca × P > 70. El baño de diálisis utilizado contenía 3,5 mEq/l de [Ca] y no realizaban restricciones dietéticas de fósforo. Los 16 pacientes, que tenían globalmente una PTH intacta media de 250 ± 207 pg/ml, fueron divididos en dos grupos de ocho pacientes cada uno según fueran a recibir calcitriol IV o PTO.

Los dos grupos (IV y PTO), previamente al inicio del es-

tudio, no presentaban diferencias estadísticamente significativas en edad, tiempo en diálisis, Ca, P, FA, PTH intacta, calcitriol, calcio iónico, albúmina y aluminio.

Los pacientes tratados inicialmente con calcitriol oral diario, luego de un período de lavado de 9 días, realizaron seis semanas de tratamiento con calcitriol IV o PTO, seguido de un período de observación de seis semanas sin tratamiento.

Calcio (mg/dl), fósforo (mg/dl), fosfatasa alcalina (mg/dl) y albúmina (g/dl) se determinaron por métodos estándar en autoanализador. Aluminio (mcg/l) por espectrofotometría atómica. PTH intacta I-84 (pg/ml), Irma (Nichols), 1,25(OH)₂D₃ (pg/ml) radioreceptor Incstar y calcio iónico (mg/dl) con KIT de Radiometer (Dinamarca) fueron determinados en Reference Laboratory de Barcelona.

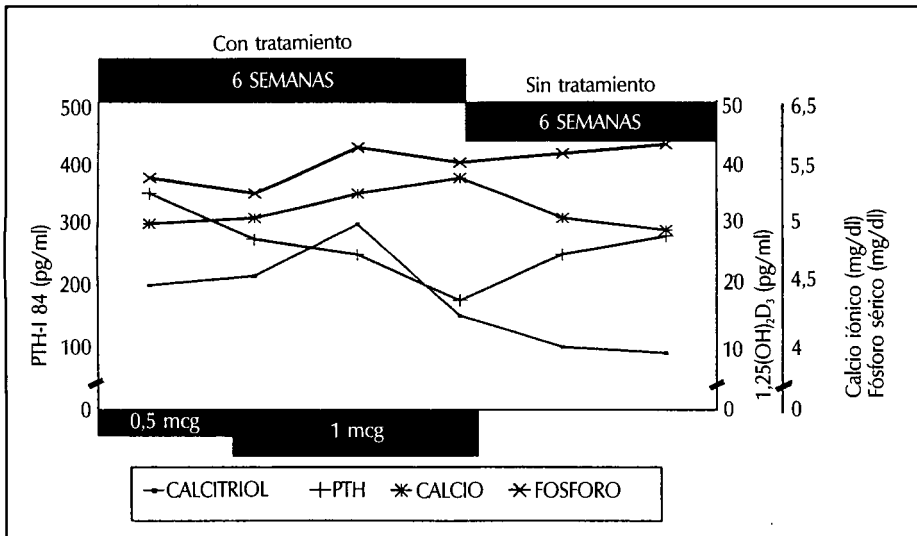
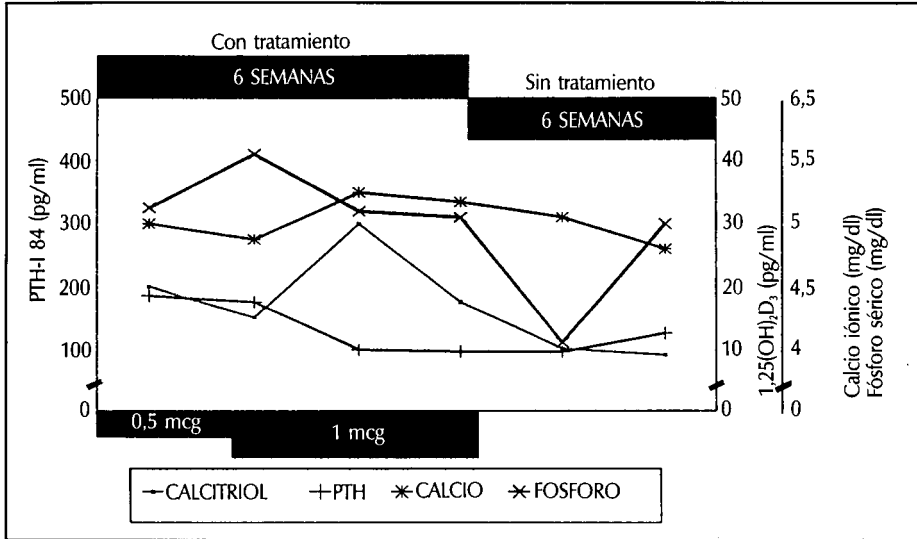
Para el análisis estadístico se aplicó el test de Student para datos pareados y datos independientes. La dosis inicial fue de 0,5 mcg postdiálisis/3 veces por semana en el grupo IV y de 1 mcg al final de la primera y tercera diálisis de la semana en el grupo PTO. En la segunda semana, si la calcemia persistía por debajo de 11 mg/dl, se duplicó la dosis a 1 mcg/3 veces semana (IV) y 2 mcg/2 veces semana (PTO). Si se objetivaba una calcemia mayor de 11,5 y un producto calcio/fósforo mayor de 75, se procedió a la suspensión del tratamiento hasta su corrección. El reinicio del tratamiento se hizo con la misma dosis de calcitriol, pero con un baño de diálisis de [Ca] 2,5 mEq/l. Ante la persistencia de hipercalcemia se redujo a la mitad la dosis de calcitriol. Durante el estudio se mantuvo el tratamiento con CO₃Ca y se administró hidróxido aluminio cuando el P fue mayor de 6 o producto Ca × P > 70. No se indicaron restricciones dietéticas de fósforo.

Resultados

Los 16 pacientes, cuando recibían calcitriol oral diario, tenían una PTH-I 84 media de 250 ± 207 pg/ml. La PTH en el grupo IV (n = 8) era de 163 ± 63 pg/ml y de 335 ± 268 en el grupo PTO (n = 8). Entre ambos grupos no se demostraron diferencias estadísticamente significativas.

Luego del período de lavado se inició el tratamiento. Los resultados expresados en medias (± DS) pre/pos-tratamiento fueron los siguientes:

Correspondencia: R. Mouzo.
Servicios de Nefrología y de Bioquímica.
Hospital Camino de Santiago.
Ponferrada (León).



Figs. 1 y 2.—Calcitriol intravenoso (IV) vs pulsoterapia oral (PTO) en pacientes en hemodiálisis crónica.

a) Grupo IV (fig. 1): Ca, $9,59 \pm 0,75$, $9,91 \pm 0,48$ (NS); P, $5,26 \pm 1,18/5,23 \pm 0,71$ (NS); FA, $148 \pm 57/156 \pm 60$ (NS); PTH-I 84, $180 \pm 87/70 \pm 37$ ($p < 0,01$). Reducción de la PTH, 61%; calcitriol, $20 \pm 14/17 \pm 4,5$ (NS); Ca^{2+} , $4,95 \pm 0,31/5,25 \pm 0,30$ ($p < 0,01$). Incidencias: reducción de dosis de vitamina D en un paciente por hipercalcemia.

b) Grupo PTO (fig. 2): Ca, $9,71 \pm 0,68/10,05 \pm 0,89$ (NS); P, $5,33 \pm 1,62/5,35 \pm 1,98$ (NS); FA, $227 \pm 181/219 \pm 210$ (NS); PTH-I 84, $355 \pm 362/170 \pm 163$ ($p < 0,05$). Reducción de la PTH, 52%; calcitriol, $20 \pm 10/16 \pm 7,5$ (NS); Ca^{2+} , $4,86 \pm 0,27/5,26 \pm 0,50$ ($p < 0,05$). Incidencias: En un paciente, suspensión del tratamiento por hipercalcemia y producto $Ca \times P > 75$ y reducción de la [Ca] del baño de diálisis a 2,5 mEq/l. Además, en 3 pacientes fue necesario reducir la dosis de calcitriol.

Al comparar los dos grupos no se hallaron diferencias

estadísticamente significativas. Sí se hallaron diferencias cuando se compararon los valores obtenidos con calcitriol oral diario vs calcitriol IV: PTH ($p < 0,05$), Ca^{2+} ($p < 0,01$) y calcitriol ($p < 0,01$). De la misma forma que vs PTO: PTH ($p < 0,05$), Ca^{2+} ($p < 0,05$), calcitriol ($p < 0,01$).

Durante el período de seguimiento se observó un incremento de la PTH ($p < 0,05$), un descenso del calcio iónico ($p < 0,05$) y del calcitriol ($p < 0,01$) semejante en ambos grupos (figs. 1 y 2).

Discusión

En el presente estudio se han utilizado dosis reducidas de calcitriol tanto IV como en PTO para intentar evitar hipercalcemias y reducciones excesivas de la PTH y por presentar nuestros pacientes un HPS leve (PTH, 250 pg/ml).

No se utilizaron iguales dosis de ambas formas terapéuticas; ya que si bien no hallamos publicaciones en las que se comparara la vía IV vs PTO, los estudios conocidos por nuestro grupo sugerían que a dosis semejantes la vía IV sería más eficaz para inhibir la actividad de la PTH^{4,6}.

Como lo indican los resultados, la respuesta obtenida con ambas formas terapéuticas sobre la actividad de la glándula paratiroides fue semejante, si bien el porcentaje de reducción de la PTH fue mayor en el grupo IV. El comportamiento diferente en la reducción de la PTH, que no se relacionó con los niveles de calcitriol (ya que fueron similares en ambos grupos), probablemente dependa de una elevación en los niveles de calcio iónico y/o de una acción directa del calcitriol sobre la transcripción del gen pre-pro hormona paratiroidea⁷. En la cuarta semana se alcanzaron los niveles máximos de calcitriol en plasma (32 pg/ml IV y 30 pg/ml PTO). No hallamos una explicación consistente que justifique el descenso en los valores observados entre la cuarta y sexta semana, si bien suponemos que pudieron existir fallos en el tratamiento de la muestra.

Sprague y Moe⁸, en un excelente trabajo a largo plazo utilizando también dosis reducidas de calcitriol, sugirieron que quizá los buenos resultados alcanzados no sólo fueran por la acción del calcitriol, sino por una adecuada contención dietética en los niveles de fósforo sérico. Esta posibilidad quedaría descartada en nuestro estudio, ya que, como se mencionó, los pacientes no realizaron restricción de fósforo en la dieta.

En la práctica clínica hay que ser muy cuidadoso a la hora de tratar a los pacientes con HPS leve, y por ello es preciso monitorizar los niveles de PTH cuando se utilizan estas formas terapéuticas. Esta precaución se basa en que recientemente se ha demostrado⁹⁻¹⁰ que, para mantener unos índices normales de formación ósea, los valores de PTH no deben ser inferiores a 2-3 veces el límite superior de la normalidad.

Conclusiones

Los resultados obtenidos sugieren que la utilización de dosis reducidas de calcitriol son eficaces en ambas formas terapéuticas para tratar el hiperparatiroidismo leve de los pacientes en hemodiálisis crónica y que son más ef-

caces que el calcitriol oral diario para inhibir la actividad de la PTH. El calcitriol intravenoso utilizado a menor dosis que en pulsoterapia oral produjo una respuesta semejante que en PTO, si bien el porcentaje de reducción de la parathormona fue superior. Estos resultados sugieren que, a igual dosis, la inhibición de la PTH será significativamente mayor cuando se utiliza la vía intravenosa. Con calcitriol IV se observó un menor número de episodios de hipercalcemias e hiperfosforemias que cuando se administró en forma de pulsoterapia oral. Por otra parte, la mayor aceptación de la vía intravenosa por parte de los pacientes asegura el cumplimiento del tratamiento.

Finalmente, para demostrar la superioridad del calcitriol IV sobre el oral, así como determinar las dosis adecuadas de mantenimiento una vez conseguido el objetivo terapéutico, serán necesarios futuros estudios controlados y a largo plazo.

Bibliografía

1. Brickman AS, Coburn JW, Norman AW: «Effect of 1.25-dihydroxycholecalciferol, the active metabolite of vitamin D, in uremic man». *N Engl J Med* 287:891-895, 1972.
2. Berl T, Berns AS, Huffer WE et al.: «1.25-dihydroxycholecalciferol effects in chronic dialysis». *Ann Intern Med* 88:774-780, 1978.
3. Quarles LE, Davidai GA, Schwab SJ et al.: «Oral calcitriol and calcium: efficient therapy for uremic hyperparathyroidism». *Kidney Int* 34:840-844, 1988.
4. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J et al.: «Marked suppression for secondary hiperparathyroidism by intravenous administration of 1.25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients». *J Clin Invest* 74:2136-2143, 1984.
5. Tsukamoto Y, Nomura M, Marumo F: «Pharmacological parathyroidectomy by oral 1.25(OH)₂D₃ pulse therapy». *Nephron* 51:130-131, 1989.
6. Coburn JW: «Use of oral and parenteral calcitriol in the treatment of renal osteodystrophy». *Kid Int*, vol. 38 (Suppl. 29):S54-S61, 1990.
7. Russell J, Lettieri D, Sherwood LM: «Suppression by 1.25(OH)₂D₃ of transcription of the parathyroid hormone gene». *Endocrinology* 119:2864-2866, 1986.
8. Sprague ST, Moe SM: «Safety and efficacy of long-term treatment of secondary hyperparathyroidism by low-dose intravenous calcitriol». *Am J Kid Dis*, vol. XIX, n.º 6 (June), 1992.
9. Solal MEC, Sebert JL, Boudailliez B et al.: «Comparison of intact, midregion, and carboxy terminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialyzed patients». *J Clin Endocrinol Metab* 73:516-524, 1991.
10. Torres A, Hernández D, Concepción MT, Rodríguez AP, De Bonis E, Gonzalez-Posada JM, Lorenzo V: «¿Qué niveles de PTH-intacta deben mantener los enfermos de diálisis?» (Abstract). *Nefrología* vol. XII (Suppl. 2):106, 1992.