

¿Estamos utilizando adecuadamente el calcitriol por vía parenteral?. Resultados de un cuestionario multicéntrico

E. Fernández

Servicio de Nefrología del Hospital Arnau de Vilanova, de Lleida. En representación de los centros colaboradores en el cuestionario multicéntrico sobre utilización del calcitriol intravenoso a nivel estatal, realizado en el primer trimestre de 1995.

Centros colaboradores: Hospital S. V. S. Marina Alta de Denia (Alacant), Hospital S. V. S. Marina Baixa de la Vila Joiosa (Alacant), Hospital Ntra. Sra. de Sonsoles de Avila, Consorci Hospitalari Parc Taulí de Sabadell (Barcelona), Hospital Reina Sofía de Córdoba, Centro de hemodiálisis Socodi, S.L. de Córdoba, Hospital Xeral de Galicia de Santiago de Compostela (A Coruña), Sistemas Renals, S.A. de Lleida, Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca, Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, Hospital Universitario de Valladolid.

RESUMEN

Se envió un cuestionario a 29 centros de hemodiálisis con el objetivo de obtener información sobre el uso clínico del calcitriol intravenoso en los siguientes aspectos: 1) Número de pacientes que están siendo tratados en nuestro país. 2) Eficacia a largo plazo. 3) Grado de severidad del hiperparatiroidismo en el que se indica. 4) Dosis inicial y de mantenimiento usualmente empleadas. 5) Factores que influyen en la respuesta. 6) Índice de fallo y causas que lo provocaron.

Los 12 cuestionarios contestados incluían 104 pacientes. Se pedían datos de los pacientes tratados por un período igual o superior a 6 meses (47 pacientes) y en aquellos en los que el tratamiento se interrumpió antes de este límite (57 pacientes), sólo debía anotarse la causa que lo motivó.

Después de $66,4 \pm 37$ semanas de tratamiento descendió significativamente el nivel de PTH (852 ± 627 vs 439 ± 374 pg/ml, $p < 0,001$) y la calcemia aumentó moderadamente ($9,8 \pm 0,8$ vs $10,3 \pm 1$ mg/dl, $p: 0,001$), sin que el fósforo sérico se modificara significativamente ($6,04 \pm 1,1$ vs $6,14 \pm 1,9$, $p: NS$). Sólo en el 13,4% de los pacientes se consiguió un nivel de PTH inferior a 250 pg/ml. La dosis media fue similar al inicio y final del período de tratamiento ($1,2 \pm 0,5$ vs $1,2 \pm 0,7$ mcg/HD, $p: NS$). Mediante regresión logística múltiple se analizó la influencia de los diferentes parámetros en la respuesta. El nivel de PTH basal influyó negativamente ($r: 0,50$, $p: 0,0001$) y el incremento del calcio sérico favoreció la respuesta ($r: -0,33$, $p: 0,09$, respectivamente).

La dosis de mantenimiento también influyó significativa y positivamente en la respuesta. No influyeron significativamente el calcio sérico basal, dosis inicial, tiempo de tratamiento y tiempo en hemodiálisis. Tampoco fue significativa la influencia ejercida por el fósforo sérico, ya que su valor no se modificó en el grupo de pacientes que permanecieron en tratamiento. El motivo mayoritario de suspensión del tratamiento fue el incremento del producto CaXP (70,2%).

En resumen, el calcitriol intravenoso: 1) se indica en el hiperparatiroidismo grave; 2) es eficaz en el 13,4 % de los pacientes; 3) su efecto hipercalcémico favorece la respuesta; 4) la causa más frecuente de fallo fue el incremento del producto CaXP.

Palabras clave: **Calcitriol intravenoso. Hiperparatiroidismo secundario. Hipercalcemia. Hipertfosforemia. Producto CaXP.**

Recibido: 26-XII-1995.

Aceptado: 27-XII-1995.

Correspondencia: Dra. E. Fernández.
Servicio de Nefrología.
Hospital Arnau de Vilanova.
C/ Rovira Roure, 80.
25006 Lleida.

A MULTICENTRIC QUESTIONARY ON THE USE OF INTRAVENOUS CALCITRIOL

SUMMARY

A questionnaire was sent to 29 hemodialysis Centers that consumed intravenous calcitriol regularly in order to obtain information about the following aspects related to its clinical use in our country. 1. The number of patients who are being treated with intravenous calcitriol; 2. The degree of hyperparathyroidism severity at which it is administered; 3. The usual initial and maintenance doses; 4. The long-term efficacy; 5. The influence of different factors on the response to treatment, and 6. The failure rate of treatment and its causes.

Completed questionnaires were received from 12 Centers that included 104 patients. The questionnaires asked for detailed data on the 47 patients treated for a period of 6 or more months. In the remaining 57 patients whose treatment was withdrawn before 6 months the only information required was the cause of this interruption.

The results obtained were the following; 1. It was not possible to know the total number of patients treated because not all of the Centers answered the questionnaire; 2. The high mean of baseline PTH level (852 ± 627 pg/ml) with a baseline serum calcium of 9.8 ± 0.8 mg/dl and a long-time in hemodialysis (87.3 ± 37 months) indicate a population with a high degree of severity of hyperparathyroidism; 3. After a mean of 66.4 ± 37 weeks of treatment, the PTH decreased significantly (from 852 to 439, $p < 0.001$) and the serum calcium and phosphorus increased slightly (9.8 ± 0.9 vs 10.3 , $p: 0.001$ and 6.04 ± 1.1 vs 6.14 ± 1.9 , $p: NS$, respectively) but only 13.4 % the total number of patients reached a level of PTH below 250 pg/ml; 4. The mean initial dose was not significantly modified (1.2 ± 0.5 vs 1.2 ± 0.7 mcg/HD); 5. In order to analyse the influence of different factors on the response, multiple regression test was applied: The level of basal PTH exerted a negative influence ($r: 0.50$, $p: 0.0001$) whereas, the level of the current serum calcium favours the response ($r: 0.33$, $p: 0.009$) (Table I). 6. The cause more frequent of treatment failure was the increment in the CaXP product (70.2 %) (figure 4).

To summarize, intravenous calcitriol; 1. In our country is used in patients with severe hyperparathyroidism; 2. Despite this, in the long-term is effective and safe in 13.4% of the patients; 3. Has hypercalcemic effect that favours the response; 4. it a high failure rate due to the increase of the CaXP product.

Key words: **Secondary hyperparathyroidism. Intravenous calcitriol. Hypercalcemia. Hyperphosphoremia.**

INTRODUCCION

Ha pasado una década desde que Slatopolsky¹ demostró en pacientes con IRC que el calcitriol intravenoso (i.v.) ejerce un efecto supresor sobre los niveles de PTH independientemente de las modificaciones de la calcemia. Sin embargo, todavía existe confusión en su manejo clínico y no existen pautas de tratamiento unificadas².

Por ello nos planteamos realizar una encuesta que

permitiera obtener información sobre la utilización del calcitriol por vía parenteral en los siguientes aspectos:

1. Estimación del número de pacientes que están siendo tratados en nuestro país.
2. Eficacia a largo plazo (período de tratamiento superior a 6 meses).
3. Grado de severidad del hiperparatiroidismo en el que se indica.
4. Dosis inicial y de mantenimiento empleada usualmente.

Tabla I. Análisis de factores que influyen la respuesta al tratamiento.

	Coefficiente de regresión (B)	p
PTH basal (pg/ml)	0,50	0,0001
Calcio sérico basal (mg/dl).....	0,21	0,06
Calcio sérico postratamiento (mg/dl).....	-0,33	0,009
Fósforo sérico basal (mg/dl).....	0,07	NS
Fósforo sérico postratamiento (mg/dl).....	0,22	NS
Dosis inicial (mcg/post-HD).....	-0,08	NS
Dosis de mantenimiento (mcg/post-HD).....	0,35	0,005
Tiempo de tratamiento (semanas).....	0,02	NS

Influencia de diferentes parámetros sobre el grado de respuesta al tratamiento en los pacientes tratados por un período igual o superior a 6 meses (n: 47). Se aplicó el test de regresión logística múltiple, tomando como variable dependiente la PTH en el momento de la recogida de datos como reflejo del grado de respuesta obtenido con el tratamiento.

- 5. Factores que influyen la respuesta en los pacientes tratados durante más de 6 meses.
- 6. Índice de fallo y causas que lo provocaron.

PACIENTES Y METODOS

Recabamos información de los Laboratorios Abbott para conocer los centros en los que se estaba utilizando calcitriol i.v. Nos facilitaron una lista de 29 centros con mayor consumo, excluyendo aquellos en los que su uso ha sido esporádico.

Enviamos a todos ellos un cuestionario que incluía 2 plantillas (fig. 1) para facilitar la recogida de datos. En la primera requeríamos sólo la inclusión de pacientes tratados con calcitriol i.v por un período superior a 6 meses. De esta manera seleccionábamos a los pacientes tratados de forma estable. En una segunda hoja debía anotarse el número de pacientes que había abandonado el tratamiento antes de los 6 meses y la causa que lo motivó.

Mayoritariamente la administración del calcitriol se realizó en bolus después de cada hemodiálisis. En los casos en los que no era así dividimos por tres la dosis semanal total.

El método utilizado en todos los centros para medir el nivel de PTH determina la molécula intacta mediante RIA o inmuno-quimio-luminescencia.

HOSPITAL

1. Sólo incluir pacientes en hemodiálisis en tratamiento con calcitriol intravenoso durante un periodo superior a 6 meses e interrupciones no superiores a 2 semanas en total.
 Expresar la dosis de calcitriol iv en mcg/post-hemodiálisis. Ca i P en mg/dl.
 Señalar las unidades utilizadas para la PTH intacta.

Pacientes	Tiempo en HD (meses)	Tiempo en tratamiento (semanas)	Dosis inicial	Dosis actual	PTH basal	PTH actual	Ca basal	Ca actual	P basal	P actual
1										
2										
3										
4										
5										
.....										

2. Indicar el nº de pacientes que han abandonado el tratamiento y el motivo, anotándolo en las casillas de la siguiente Tabla.

	Número de pacientes	
Producto Ca X P elevado		
No respuesta al tratamiento		
Otros: especificar		

Fig. 1.-Formato del cuestionario. El término «actual» se aplica a los últimos datos disponibles.

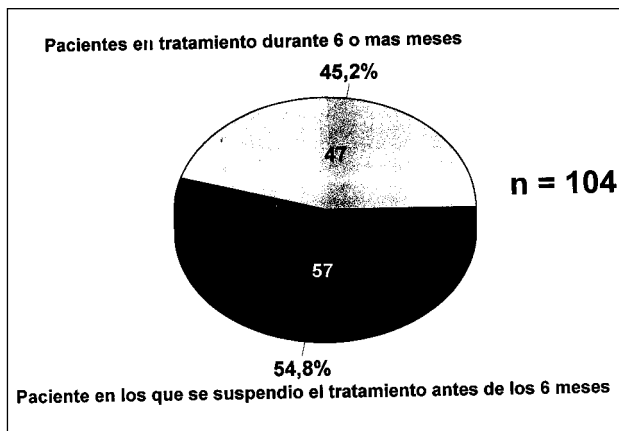


Fig. 2.—Pacientes en tratamiento durante un período igual o superior a 6 meses y pacientes en los que se interrumpió el tratamiento antes de este límite.

Los datos se expresan en medias \pm DS. Para las comparaciones entre medias basales y postratamiento se aplicó el test de la «t» de Student para datos apareados. Con el objeto de analizar la influencia de diferentes parámetros sobre la respuesta al tratamiento se aplicó el método de regresión multivariante «backward stepwise (Wald)». Tomamos como variable dependiente la PTH en el momento de la recogida de datos porque refleja el grado de inhibición de la función paratiroidea conseguido con el tratamiento. Para el análisis estadístico se utilizó el software «SPSS/PC+».

RESULTADOS

Objetivo 1

De los 29 centros a los que se envió el cuestionario, sólo contestaron 11 (37.9 %), que incluía un total de 104 pacientes, de los cuales 47 (45,2 %) eran pacientes tratados durante más de 6 meses y que permanecían en tratamiento en el momento del estudio. A los 57 (54,8 %) pacientes restantes se les había suspendido el tratamiento por diferentes motivos que se especifican más adelante. No podemos conocer con exactitud la utilización del calcitriol i.v. debido al bajo índice de respuesta al cuestionario.

Los resultados referidos a continuación corresponden a los 47 pacientes tratados por un período superior a seis meses.

Objetivo 2

El nivel medio de PTH en los pacientes tratados fue de 852 ± 627 pg/ml, con un valor medio de cal-

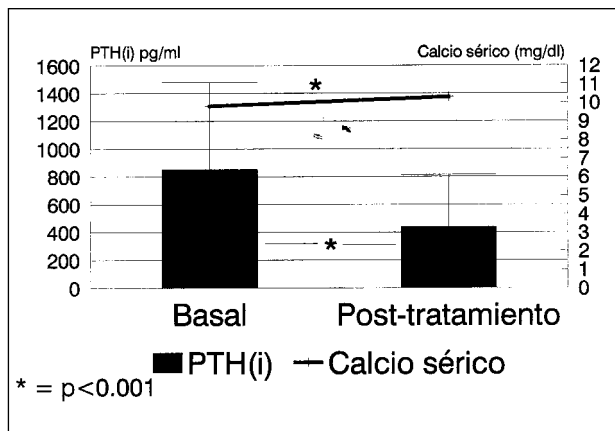


Fig. 3.—Nivel medio de PTH y calcio sérico basales y en el momento de la recogida de los datos en los pacientes tratados durante $66,4 \pm 37$ semanas.

cio plasmático de $9,8 \pm 0,9$ mg/dl. Este nivel de PTH en ausencia de hipocalcemia indica un elevado grado de severidad. Por otro lado, el prolongado tiempo de evolución de la insuficiencia renal crónica (tiempo medio en hemodiálisis de $87,3 \pm 37$ meses) constituye otro parámetro que nos permite valorar que se trata de pacientes con hiperparatiroidismo grave.

Objetivo 3

Después de un período de tratamiento prolongado ($66,4 \pm 37$ semanas) descendió el nivel de PTH a casi la mitad del valor basal (852 ± 627 vs 439 ± 374 pg/ml, $p < 0,001$) (fig. 3). Paralelamente se produjo un aumento moderado de la calcemia ($9,8 \pm 0,8$ vs $10,3 \pm 1$ mg/dl, $p: 0.001$), sin que el fósforo sérico se modificara significativamente ($6,04 \pm 1,1$ vs $6,14 \pm 1,9$, $p: NS$). A pesar del significativo descenso del nivel medio de PTH, sólo en 14 (29,7 %) de los pacientes tratados durante 6 o más meses y 13,4% del total de enfermos el nivel de PTH conseguido era inferior a 250 pg/ml.

Objetivo 4

La dosis media al inicio del tratamiento ($1,2 \pm 0,5$ mcg/post-HD, con un rango entre 0,5 y 2 mcg) se mantuvo a niveles similares hasta el final del período de observación ($1,2 \pm 0,7$, rango de 0 a 3 mcg/post-HD).

Objetivo 5

La influencia de los diferentes parámetros en el grado de respuesta está detallada en la tabla I. La severi-

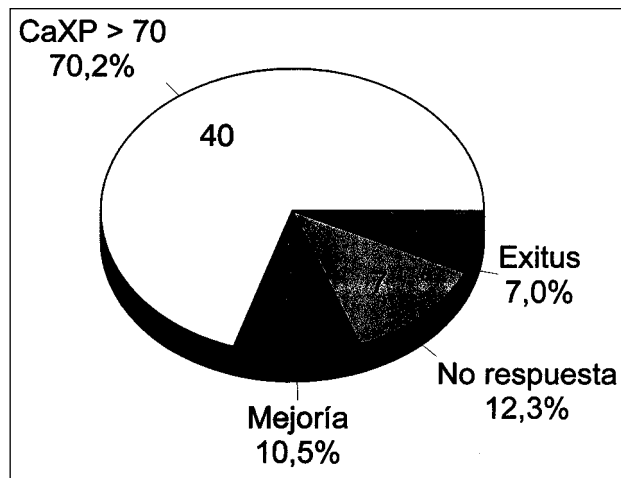


Fig. 4.—Causas de interrupción del tratamiento.

dad del hiperparatiroidismo influye negativamente sobre la respuesta, como queda reflejado por el elevado nivel estadístico alcanzado por el valor de PTH basal ($r: 0,50$, $p: 0,0001$). El nivel de calcio sérico en el momento de la recogida de datos influye positiva y significativamente ($r: -0,33$, $p: 0,009$). También se alcanzó significación estadística con la dosis de mantenimiento ($r: 0,35$; $p: 0,005$), sugiriendo que los pacientes que respondieron mejor requieren menos dosis de mantenimiento. El fósforo sérico prácticamente no se modifica y, por tanto, no influye de una manera significativa.

Objetivo 6

En más de la mitad de los pacientes el tratamiento tuvo que interrumpirse (54,8 %). Las causas se especifican en la figura 4. El motivo mayoritario fue el incremento del producto CaXP (40 pacientes, 70,2 %).

DISCUSION

A pesar de que en los últimos años los avances en la biología molecular están abriendo nuevos caminos en la fisiopatología del hiperparatiroidismo secundario³, no hemos avanzado al mismo ritmo en el tratamiento⁴. En la actualidad todavía existe confusión en el manejo clínico de las diferentes formas de calcitriol, no se ha erradicado la necesidad de paratiroidectomía ni existen marcadores de respuesta que nos permitan identificar los pacientes en los que es inútil intentar un tratamiento médico.

A nuestro entender, la dificultad de crear pautas de tratamiento unificadas basadas en las conclusiones

de los numerosos estudios clínicos se debe a que éstos se han realizado en grupos reducidos de pacientes y no homogéneos en cuanto a severidad del hiperparatiroidismo, dosis y tiempo de observación⁵⁻⁹. Por ello, aunque conscientes de las limitaciones que un cuestionario multicéntrico conlleva en la recogida rigurosa de los datos, nos pareció de interés llevarlo a cabo por el elevado número de pacientes que aporta para su estudio.

Sólo contestaron la mitad de los centros encuestados, lo que nos impide hacer un cálculo riguroso del número de pacientes tratados de forma estable con calcitriol i.v. en nuestro país. No obstante, podemos estimar, a partir de estos resultados, que el porcentaje es inferior al 1 % de los pacientes en tratamiento sustitutivo. Según datos facilitados por los Laboratorios Abbott, en USA un 80 % de los pacientes en diálisis se tratan con calcitriol, y de ellos el 10 % mediante la forma parenteral. El Registro de la EDTA hasta finales de 1993¹⁰ muestra una gran variabilidad en el uso de vitamina D según el grado de función renal, aunque no se especifica la forma de administración. Estas diferencias entre centros y entre países reflejan, a nuestro entender, por un lado, la ausencia de criterios unificados en la indicación y la probable influencia de factores comerciales y económicos. Existen también limitaciones derivadas de la complejidad de su uso, que obliga a controles analíticos frecuentes y vigilancia estrecha por personal médico cualificado. En España, donde el 55% de los pacientes se dializa en centros privados¹¹, este aspecto adquiere especial importancia.

En la actualidad no está establecido con qué grado de severidad del hiperparatiroidismo debe indicarse el calcitriol por vía parenteral. Según nuestros datos, en nuestro país se reserva para aquellos pacientes con hiperparatiroidismo grave, como queda reflejado por el elevado nivel de PTH, en ausencia de hipocalcemia y tiempo medio de estancia en diálisis, superior a 7 años. La frecuente observación clínica de que los pacientes con mayor severidad del hiperparatiroidismo responden peor al tratamiento con calcitriol está sustentada por una sólida base histológica y molecular³, que debería reflejarse en la práctica en una indicación más temprana de esta forma de administración.

A pesar de ello, el tratamiento con calcitriol i.v. ha sido efectivo en una proporción elevada de pacientes (45,2 %). El nivel medio de PTH descendió a la mitad de los valores basales, aunque sólo en un 29,7 % de los pacientes tratados durante 6 o más meses (13,4 % del total de enfermos) se mantuvo inferior al rango aconsejable en pacientes con IRC. Probablemente ello se debe a que el buen control del calcio y fósforo en estos pacientes permitió dosis de mantenimiento similares a las iniciales.

Nuestros resultados demuestran además que a largo plazo tiene un efecto hipercalcemiante. Después de que se hubiera demostrado en pacientes¹ que los niveles farmacológicos alcanzados tras la administración parenteral ejercen un efecto inhibitor directo, no mediado por el calcio, sobre la síntesis de parathormona, se enfatizó la ventaja potencial que este tipo de administración podía ofrecer para el control del calcio. Sin embargo, en la práctica clínica, su efecto hipercalcemiante constituye en ocasiones una limitación para el tratamiento y obliga a cuestionar la indicación en aquellos pacientes que parten de niveles de calcio elevados. Por ello, en la actualidad, como medida correctora, se recomienda utilizar un dializado con una concentración de calcio «fisiológica» de 2,5 mEq/l. Nosotros, en un estudio previo, hemos demostrado que esta concentración de calcio puede empeorar el hiperparatiroidismo, por lo que debería limitarse su uso a aquellos pacientes tratados simultáneamente con elevadas dosis de calcitriol en bolus y compuestos de calcio como quelantes del fósforo.

En el análisis multivariante llama la atención el hecho de que el incremento de calcio provocado por el tratamiento favorece la respuesta. Este resultado pone de manifiesto que, además del efecto inhibitor directo, a largo plazo existe también un efecto supresor de la función paratiroidea mediado por el calcio. La cuestión no resuelta es: ¿Cuál es el nivel máximo de calcemia permisible? Parece existir consenso en aceptar una hipercalcemia moderada (entre 11 y 11,5 mg/dl) si el producto CaXP es inferior a 70. Mientras no existan datos que prueben que el mantenimiento de estos niveles de calcio no conllevan consecuencias clínicas adversas, sería recomendable una actitud más prudente.

En una proporción elevada de pacientes se suspendió el tratamiento mayoritariamente por incremento del producto CaXP. Esta es también la causa más frecuente de fracaso del tratamiento recogida de la literatura⁶⁻⁹. Hubiera tenido interés especificar si este incremento se producía a expensas del calcio o del fósforo sérico. En la mayoría de los estudios clínicos tampoco se recoge este dato de una manera diferenciada. Sin embargo, es evidente que el incremento del fósforo es el mayor responsable y obliga a la suspensión del tratamiento no sólo por el riesgo de provocar calcificaciones de tejidos blandos, sino también porque impide la respuesta al tratamiento con calcitriol. En los pacientes de este cuestionario el porcentaje de fallo por este motivo es muy superior al recogido en la literatura². Ello puede indicar que el control a largo plazo en la práctica clínica diaria es menos estricto que durante los estudios clínicos. También puede reflejar que en pacientes con hiper-

paratiroidismo muy severo la hipercalcemia y/o hiperfosforemia inducida por el calcitriol también procede del hueso y, por lo tanto, no es corregible con medidas dietéticas ni quelantes. El nivel de fósforo sérico no se modificó en el grupo de pacientes tratados de forma estable y, por tanto, no sorprende que no influya significativamente, ya que no están incluidos los pacientes a los que se les suspendió el tratamiento por este motivo. Sin embargo, permite afirmar que una hiperfosforemia moderada entre 5 y 6 mg/dl no impide la respuesta.

Existe también confusión en la dosificación del calcitriol i.v. No se conoce la dosis inicial adecuada a la severidad del hiperparatiroidismo ni la pauta de modificación de dosis adecuada a la respuesta. Nuestros resultados indican que a largo plazo la dosis de mantenimiento requerida fue menor en los pacientes que mejor respondieron. Sin embargo, es destacable el hecho de que las dosis prácticamente no se modificaron. En los pacientes de este cuestionario, el rango de dosis mayoritariamente utilizada es similar a la de la literatura⁶⁻⁹.

En resumen: 1. En nuestro país, la utilización del calcitriol i.v. es minoritaria y se reserva sólo para grados severos de hiperparatiroidismo. 2. El tratamiento con calcitriol intravenoso a largo plazo y en pacientes con hiperparatiroidismo grave: a) Es eficaz en el 13,4% de los pacientes, lo que justifica su utilización como prueba terapéutica antes de establecer la indicación de paratiroidectomía. b) La causa más frecuente de suspensión del tratamiento es la elevación del producto CaXP, lo que obliga a monitorización y control riguroso durante el tratamiento c) Su efecto hipercalcemiante, favorece la respuesta pero puede constituir una limitación para su utilización clínica.

Bibliografía

1. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H y Martin KJ. Marked supresion of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-Dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 74:2136-2143, 1984.
2. Fernández E y Llach F: Guidelines for dosing of intravenous calcitriol in dialysis patients with hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* (en prensa).
3. Drüeke TB: The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* 48:259-272, 1995.
4. Cannata JB: Indicaciones, y limitaciones del calcitriol intravenoso. (Editorial). *Nefrología* 15:307-314, 1995.
5. Dunlay R, Rodríguez M, Felsenfeld AJ y Llach F: Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis. *Kidney Int* 16:1093-1098, 1989.
6. Address DL, Norris KC, Coburn JW, Slatopolsky E y Sherrard DJ: Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med* 321:274-279, 1989.

CALCITRIOL PARENTERAL: ESTUDIO MULTICENTRICO

7. Rodríguez M, Felsenfeld AJ, Williams C, Pederson JA y Llach F: The effect of long-term intravenous calcitriol administration on parathyroid function in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2:1014-1020, 1991.
8. Malberti F, Surian M y Cosci P: Effect of chronic intravenous calcitriol on parathyroid function and set point of calcium in dialysis patients with refractory secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 7:822-828, 1992.
9. Cannella G, Bonucci E, Rolla D, Ballanti P, Moriero E, De Grandi R, Auger C, Claudiani F y Di Maio G: Evidence of healing of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed uremic patients treated with long-term intravenous calcitriol. *Kidney Int* 46:1124-1132, 1994.
10. Report on management of renal failure in Europe, XXIV, 1993. *Nephrol Dial Transplant* 10:S5, 1995.
11. Fernández E, Borrás M, País B y Montoliu J: Low calcium dialysate stimulates parathormone secretion and its long-term use worsens secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 6: 132-135, 1995.