

Tratamiento con calcitriol del hiperparatiroidismo normocalcémico en el paciente trasplantado

R. Pérez-Calderón, M. Rodríguez, D. del Castillo, R. Holgado, S. Serrano y P. Aljama

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

RESUMEN

Un número significativo de pacientes trasplantados continúan teniendo alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, desmineralización ósea y lesiones osteoarticulares como consecuencia de un hiperparatiroidismo persistente. En el presente estudio pretendemos determinar si la administración oral, diaria, de 0,5 µg de calcitriol es eficaz en el tratamiento del hiperparatiroidismo normocalcémico del paciente trasplantado.

Estudiamos 8 pacientes con injerto renal funcionante de forma estable durante 32 ± 21 meses (rango 12-65 meses) junto con valores plasmáticos de PTH superiores a 70 pg/ml y una concentración de creatinina sérica inferior a 3 mg/dl. Basalmente determinamos PTH, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y creatinina; posteriormente los pacientes recibieron 0,5 µg de calcitriol oral durante $3,9 \pm 1,5$ meses (rango 1,9-6 meses), volviéndose a realizar las mismas determinaciones al final de este período y después de $4,1 \pm 1,9$ meses (rango: 2-7,7 meses) de haber suprimido la terapia oral con calcitriol. Los niveles de PTH se redujeron de modo significativo al final del período de tratamiento con calcitriol para reactivarse de nuevo, hasta alcanzar prácticamente los valores iniciales, tras suspender el tratamiento (115 ± 33 frente a 57 ± 19 frente a 99 ± 26 pg/ml respectivamente; $p < 0,001$), sin modificaciones significativas en las concentraciones de calcio y fósforo sérico. La fosfatasa alcalina experimentó una reducción significativa bajo los efectos del tratamiento, permaneciendo de este modo aún al final del período sin terapia con calcitriol (95 ± 41 frente a 63 ± 25 frente a 69 ± 24 U/l) respectivamente; $p < 0,05$). Durante la etapa de tratamiento con calcitriol observamos un incremento significativo de la concentración de creatinina plasmática ($1,9 \pm 0,5$ frente a $2,2 \pm 0,6$ frente a $2,1 \pm 0,6$ mg/dl; $p < 0,05$).

Por consiguiente, es posible, en los pacientes trasplantados con hiperparatiroidismo normocalcémico, reducir la actividad paratiroidea, disminuyendo los niveles séricos de PTH, con la administración oral 0,5 µg de calcitriol.

Palabras clave: **Trasplante renal. Hiperparatiroidismo. Calcitriol.**

Recibido: 18-XI-97.
En versión definitiva: 5-II-98.
Aceptado: 9-II-98.

Correspondencia: Dr. R. Pérez Calderón
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Reina Sofía
Avda. Menéndez Pidal, s/n
14004 Córdoba

CALCITRIOL THERAPY IN RENAL TRANSPLANT PATIENTS WITH MILD-MODERATE HYPERPARATHYROIDISM

SUMMARY

A significant number of renal transplant patients maintain high PTH levels after transplantation. The present study evaluates the efficacy of calcitriol treatment (0.5 µg/day) for the control of secondary hyperparathyroidism in normocalcemic renal transplant patients.

The study included 8 patients with normal renal graft function (creatinine < 3 mg/dl) during 32 ± 21 months (range 16-65 months). In all patients PTH values were greater than 70 pg/ml. PTH, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, and creatinine were measured before and after 3.9 ± 1.5 months of calcitriol treatment. Treatment was then discontinued and 4.1 ± 1.9 months later (range 2-7.7 months) the biochemical parameters including PTH were reevaluated. The PTH levels and alkaline phosphatase decreased significantly after calcitriol treatment without changes in calcium and phosphorus. After the 4.1 months free of treatment the PTH values increased to levels close to the baseline values. The alkaline phosphatase remained low despite the discontinuation of treatment. During the treatment period, there was a moderate increase in serum creatinine (from 1.9 ± 0.5 to 2.2 ± 0.6 mg/dl; p < 0.05) and remained at this level after cessation of treatment.

In conclusion, the administration of low dose of calcitriol (0.5 µg/day) reduces PTH level in renal transplant patients with moderate secondary hyperparathyroidism.

Key words: **Renal transplantation. Hyperparathyroidism. Calcitriol.**

INTRODUCCION

Entre otros factores, la retención de fosfatos y el déficit en la producción de 1,25 vitamina D₃ (calcitriol) por el parénquima renal juegan un papel central en la etiopatogenia de la osteodistrofia renal y del hiperparatiroidismo (HPT) secundario durante la etapa de insuficiencia renal crónica y del tratamiento sustitutivo de diálisis^{1,2}. Por tanto, un número significativo de pacientes, cuando son trasplantados, presentan estas lesiones.

El injerto renal, como parénquima funcionante, constituye el requisito necesario para corregir las anomalías metabólicas que dan lugar al HPT secundario y a la osteodistrofia renal, a través de una potencial normalización del metabolismo de la vitamina D₃ y de un incremento del filtrado glomerular fundamentalmente. Sin embargo, el trasplante renal funcionante no acaba de eliminar completamente las lesiones originadas por la insuficiencia renal crónica. Efectivamente, alteraciones del metabolismo óseo y mineral (HPT normo e hipercalcémico, hipofosfatemia, osteonecrosis aséptica, osteopenia, etc.) son frecuentemente observadas en el paciente trasplantado³⁻⁹. Aunque, al menos

parcialmente, las complicaciones anteriores se pudiesen relacionar con el tratamiento inmunosupresor (fundamentalmente los corticoides, aunque también hay datos de que la ciclosporina puede afectar al metabolismo óseo y la síntesis de calcitriol)^{10,11}, un número significativo de pacientes trasplantados continúan teniendo desmineralización ósea progresiva como consecuencia, entre otros factores etiológicos, de un hiperparatiroidismo persistente, resultado de una lenta involución de las glándulas hiperplásicas.

En el presente estudio pretendemos determinar si la administración diaria, por vía oral, de 0,5 µg de calcitriol es eficaz en el tratamiento del hiperparatiroidismo normocalcémico del paciente trasplantado.

PACIENTES Y METODOS

Estudiamos 8 pacientes con injerto renal funcionante de forma estable durante 32 ± 21 meses (rango 12-65), con valores plasmáticos de PTH superiores a 70 pg/ml y una concentración de creatinina sérica inferior a 3 mg/dl. Los pacientes no recibieron terapia antirrechazo durante los cuatro meses previos

y no presentaban evidencia de disfunción hepática basada en determinaciones enzimáticas repetidas.

Basalmente determinamos PTH, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y creatinina; posteriormente los pacientes recibieron 0,5 µg de calcitriol, oral y diario, durante 3,9 ± 1,5 meses (rango: 1-9,6), volviéndose a realizar las mismas determinaciones al final de este período y después de 4,1 ± 1,9 meses (rango 2-7,7) de haber suprimido la terapia oral con calcitriol.

En la [tabla I](#) se recogen las características demográficas de los pacientes como edad, sexo, etiología de la insuficiencia renal, tiempo en lista de espera en diálisis y período de tiempo transcurrido con injerto renal funcionante. Todos fueron primeros trasplantes procedentes de cadáver. El tratamiento inmunosupresor consistió en ciclosporina, azatioprina y corticoides según protocolo previamente publicado¹², excepto el paciente diabético, que recibió un trasplante doble y simultáneo páncreas-riñón, tratado con terapia de inducción con anticuerpos monoclonales.

Las determinaciones de creatinina, fósforo, calcio y fosfatasa alcalina fueron realizadas por métodos automáticos habituales del laboratorio clínico. La PTH intacta fue determinada por IRMA (Allegro, Nichols Institute) y el calcitriol por RIA después de una extracción de doble columna (Nichols Institute kit).

Los resultados son expresados como la media ± desviación estándar y el test estadístico aplicado fue el ANOVA de medidas repetidas (un factor).

RESULTADOS

La [tabla II](#) recoge los datos del estudio. Los niveles de PTH se redujeron de modo significativo al final del período de tratamiento con calcitriol, para reactivarse de nuevo, hasta alcanzar prácticamente los valores iniciales, tras suspender el tratamiento (115 ± 33 frente a 57 ± 19 frente a 99 ± 26 pg/ml respectivamente; p < 0,001), sin acompañarse de modificaciones estadísticamente signi-

ficativas en las concentraciones de calcio y fósforo sérico. La fosfatasa alcalina experimentó una reducción significativa bajo los efectos del tratamiento, permaneciendo de este modo aún al final del período sin terapia con calcitriol (95 ± 41 frente a 63 ± 25 frente a 69 ± 24 U/l respectivamente; p < 0,05). Durante la etapa de tratamiento con calcitriol observamos un incremento significativo de la concentración de creatinina plasmática (1,9 ± 0,5 frente a 2,2 ± 0,6 frente a 2,1 ± 0,6 mg/dl; p < 0,05).

DISCUSION

Este estudio sugiere que, en los pacientes con trasplante renal estable e hiperparatiroidismo normocalcémico, la secreción de PTH no es autónoma, y que, por consiguiente, la hiperfunción de las glándulas paratiroides puede ser controlada con la administración oral de 0,5 µg de calcitriol.

Es improbable que, en el presente estudio, la disminución de los niveles séricos de PTH hubiese ocurrido de una forma espontánea y no debida a la terapia con calcitriol. Se acepta que la actividad de las glándulas paratiroides se va reduciendo muy lentamente después de un trasplante renal funcionante¹³⁻¹⁶. Sin embargo, nuestros pacientes presentaban un hiperparatiroidismo persistente a pesar de tener un injerto renal funcionante durante un largo período de tiempo (media 32 ± 21; rango 12-65 meses); y, además, los niveles de PTH volvieron a incrementarse a sus valores iniciales después de la supresión de la terapia oral con calcitriol, estableciéndose una posible relación causa-efecto.

El seguimiento de la terapia oral con calcitriol, por parte de los pacientes, viene refrendado por el incremento en los niveles séricos de 1-25 vitamina D en aquellos pacientes a quienes fueron determinados ([tabla II](#)), y por las modificaciones en los nive-

Tabla I. Características demográficas de los pacientes.

| | Edad (años) | Sexo | Etiología insuficiencia renal | Tiempo diálisis (días) | Tiempo trasplantado (días) |
|----|-------------|-------|-------------------------------|------------------------|----------------------------|
| GP | 46 | Varón | No filiada | 149 | 432 |
| GM | 47 | Varón | Diabetes mellitus tipo I | 295 | 458 |
| GF | 49 | Varón | No filiada | 1.272 | 1.612 |
| MH | 32 | Varón | Nefroangiosclerosis | 281 | 1.013 |
| PL | 37 | Varón | Glomerulopatía | 2.118 | 1.975 |
| QO | 41 | Varón | No filiada | 1.342 | 1.493 |
| RA | 13 | Varón | Síndrome Alport | 58 | 371 |
| RC | 41 | Varón | No filiada | 696 | 509 |

Tabla II. Modificaciones de los valores séricos relacionados con calcitriol oral.

| | Basal | Calcitriol 0,5 µg/día | Sin tratamiento | * |
|-------------------------------|----------------|--------------------------|-----------------|-----------|
| PTH (pg/ml) (8) | 115 ± 33 | 57 ± 19 | 99 ± 26 | P < 0,001 |
| Calcitriol (pg/ml) | 12,5 ± 4,9 (2) | 21 ± 7 (7) | 16 ± 10 (8) | |
| Calcio (mEq/l) (8) | 4,8 ± 0,4 | 5 ± 0,3 | 4,8 ± 0,3 | N.S. |
| Fósforo (mg/dl) (8) | 3,6 ± 0,6 | 3,1 ± 0,8 | 3,4 ± 0,7 | N.S. |
| Fosfatasa alcalina (UI/l) (8) | 95 ± 41 | 63 ± 25 | 69 ± 24 | P < 0,05 |
| Creatinina (mg/dl) (8) | 1,9 ± 0,5 | 2,2 ± 0,6 | 2,1 ± 0,6 | P < 0,05 |

* Significación estadística. Entre paréntesis número de pacientes.

les séricos de calcio y fosfatasa alcalina propia de la terapia con calcitriol.

La hiperfunción de las glándulas paratiroides, como consecuencia del aumento de la masa tisular originada por la estimulación prolongada durante la etapa de insuficiencia renal crónica previa al trasplante renal, se observa en un número significativo de pacientes trasplantados, disminuyendo posteriormente, de forma lenta, a lo largo de los años¹⁷⁻¹⁸. El hiperparatiroidismo persistente puede ser uno de los factores responsables en la etiopatogenia de la enfermedad ósea, que no infrecuentemente, se observa en los pacientes trasplantados¹⁹⁻²⁰.

Niveles relativamente bajos de calcitriol endógeno parecen ser el mecanismo fundamental responsable de la falta de supresión de la hiperfunción de las glándulas paratiroides; sin embargo, otros mecanismos, tales como la pérdida tubular de calcio²¹ y el efecto estimulante de los esteroides en la síntesis de PTH²², no pueden ser excluidos.

Estudios previos no han encontrado deficiencia de calcitriol en los pacientes trasplantados con función renal normal^{23,24}, sin embargo, habría que considerar que, en el marco de unos niveles elevados de PTH (un poderoso estímulo para la activación del sistema 1-hidroxilasa, que transforma 25 vitamina D en 1,25 vitamina D) los niveles de calcitriol fuesen superiores a las concentraciones normales²⁵⁻²⁷, sin embargo, estos pacientes presentan concentraciones relativamente bajas de calcitriol²⁸⁻³⁰, y que, por tanto, el incremento de la concentración plasmática de 1,25 vitamina D, como consecuencia de la terapia, reduce los niveles séricos de PTH. Los factores responsables a considerar, que podrían influir en este déficit relativo de calcitriol son: el grado de función^{5,29,30} y el daño del parénquima renal³¹, el efecto acumulativo de los esteroides³² y la terapia inmunosupresora^{2,3,5,24}.

No encontramos ninguna explicación al ligero, pero significativo, incremento de la concentración de creatinina plasmática (de 1,9 ± 0,5 a 2,2 ± 0,6 mg%; *tabla II*) durante el período de tratamiento con

calcitriol. Durante el estudio ningún paciente presentó un episodio de rechazo celular agudo ni tampoco observamos ninguna otra anomalía, como por ejemplo modificaciones en las concentraciones séricas de calcio, que pudiese justificar incrementos extrarrenales de la concentración de creatinina plasmática. Además, el leve incremento de creatinina plasmática, que en principio se podría justificar como evolución de la nefropatía crónica del trasplante, no existió durante el período de observación posterior al tratamiento con calcitriol (2,2 ± 0,6 frente a 2,1 ± 0,6 mg%; *tabla II*). Por tanto, no sabemos si se trata de un hallazgo fortuito o bien mediado por calcitriol, y que sólo posteriores estudios relacionados con la presente publicación podrían elucidar.

En resumen, en los pacientes trasplantados con hiperparatiroidismo normocalcémico, es posible reducir la actividad paratiroidea, disminuyendo los niveles séricos de PTH, con la administración oral y diaria de 0,5 µg de calcitriol.

BIBLIOGRAFIA

1. Llach F, Massry SG: On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 601-606, 1985.
2. Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk II, Ritz E: Calcium metabolism in early chronic renal failure: Implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 6: 162-169, 1991.
3. Chatterjee SN, Friedler RM, Berne TV, Oldham SB, Singer FR, Massry SG: Persistent hypercalcemia after successful renal transplantation. *Nephron* 17: 1-7, 1976.
4. Cundy T, Kanis JA, Heynen G, Morris PJ, Oliver DO: Calcium metabolism and hyperparathyroidism after renal transplantation. *Q J Med* 52: 67-78, 1983.
5. De Francisco AM, Riancho J, Amado JA, Del Arco C, Macías JG, Cotorruelo JG, Arias M: Calcium, hyperparathyroidism, and vitamin D metabolism after kidney transplantation. *Transplant Proc* 19: 3721-3723, 1987.
6. Nehme D, Rondeau E, Paillard F, Moreau JF, Nussaume O, Kenfer A, Sraer J-D: Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: Relation with hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 4: 123-128, 1989.

R. PEREZ-CALDERON y cols.

7. Felsenfeld AJ, Gutman RA, Drezner M, Llach F: Hypophosphatemia in long-term renal transplant recipients: effect on bone histology and 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Mineral Electrolyte Metab* 12: 333-341, 1986.
8. Rosebaum RW, Hruska KA, Korkor A, Anderson C, Slatopolsky E: Decreased phosphate reabsorption after renal transplantation: Evidence for a mechanism independent of calcium and parathyroid hormone. *Kidney Int* 19: 568-578, 1981.
9. Julián BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubonovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD: Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 325: 544-550, 1991.
10. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F, Thomas S: Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 123: 2571-2577, 1988.
11. Graziani G, Castelnovo C, Aroldi A, Adami S, Viganó E, Casati S, De Vecchi A: Response of renal transplanted patients to oral calcium load. *Nephrol Dial Transplant* 5: 531-534, 1990.
12. Pérez R, Del Castillo D, Borrego J, Tallón S, Martín-Malo A, Moreno E, Aljama P: Estudio comparativo, prospectivo y randomizado entre triple terapia y OKT3. *Nefrología* 14: 218-223, 1994.
13. Christensen MS, Nielsen HE: Parathyroid function after renal transplantation: interrelationships between renal function, serum calcium and serum parathyroid hormone in normocalcemic long-term survivors. *Clin Nephrol* 8: 472, 1977.
14. Chatterjee SN, Massry SG, Friedler RM y cols.: The high incidence of persistent secondary hyperparathyroidism after renal homotransplantation. *Surg Gynecol Obstet* 143: 440, 1976.
15. Pletka PG, Strom TB, Hampers CL y cols.: Secondary hyperparathyroidism in human kidney transplant recipients. *Nephron* 17: 371-381, 1976.
16. Ulman A, Chkoff N, Lacour B: Disorders of calcium and phosphorus metabolism after successful kidney transplantation. *Adv Nephrol* 12: 331, 1983.
17. Madsen S, Olgaard K, Lund B y cols.: Pathogenesis of hypophosphatemia in kidney necrograft recipient: a controlled trial. *Proc EDTA* 16: 618, 1979.
18. Parfitt AM: Hypercalcemic hyperparathyroidism following renal transplantation: differential diagnosis, management, and implications for cell population control in the parathyroid gland. *Miner Electrolyte Metab* 8: 92-112, 1982.
19. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD: Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 325: 544-550, 1991.
20. Kwan JT, Almond MK, Evans K, Cunningham J: Changes in total body bone mineral content and regional bone mineral density in renal patients following renal transplantation. *Min Elect Metab* 18: 166-168, 1992.
21. Sakhaee K, Brinker K, Helderman H y cols.: Disturbances in mineral metabolism after successful renal transplant. *Min Electrolyte Metab* 11: 167, 1985.
22. Peraldi MN, Rondeau E, Jousset V y cols.: Dexamethasone increases preproparathyroid hormone messenger RNA in human hyperplastic parathyroid cells in vitro. *Eur J Clin Invest* 20: 392-397, 1990.
23. Garabedian M, Silve D, Levy-Bentolila D y cols.: Changes in plasma 1:25 and 24:25 dihydroxy vitamin D after renal transplantation in children. *Kidney Int* 20: 403-410, 1981.
24. Steiner RW, Ziegler M, Halasz NA, Catherwood BD, Manolagas S, Deftos LJ: Effects of daily oral vitamin D and calcium therapy, and hypophosphatemia and endogenous 1:25 vitamin D on parathyroid hormone and phosphate wasting in renal transplant recipients. *Transplantation* 56: 843-846, 1993.
25. Navey-Many T, Silver J: Regulation of parathyroid hormone gene expression by hypocalcaemia, hypercalcemia, and vitamin D in rat. *J Clin Invest* 86: 1313-1319, 1990.
26. Slatopolsky E, López-Hilker S, Delmez J: The parathyroid calcitriol axis in health and chronic renal failure. *Kidney Int* 38 (Suppl. 29): S41-S47, 1990.
27. De Luca HF: The kidney as an endocrin organ involved in calcium homeostasis. *Kidney Int* 4: 80, 1973.
28. Lobo PI, Cortez MS, Stevenson W, Pruett TL: Normocalcemic hyperparathyroidism associated with relatively low 1:25 vitamin D levels post-renal transplant can be successfully treated with oral calcitriol. *Clin Transplantation* 9: 277-281, 1995.
29. Riancho JA, De Francisco AL, Del Arco C y cols.: Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D after renal transplantation. *Miner Electrolyte Metab* 14: 332, 1988.
30. Lund B, Clausen E, Fridberg M, Moszkowicz M, Nielsen SP, Sorenson OH. Serum 1:25 vitamin D in anephric, hemodialyzed and kidney transplant patients. *Nephron* 25: 30, 1980.
31. Portale AA, Booth BE, Tsai HC y cols.: Reduced plasma concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D in children with moderate renal insufficiency. *Kidney Int* 21: 627-632, 1982.
32. Henry HL: Effects of dexamethasone on 25-hydroxyvitamin D₃ metabolism by chick kidney cell cultures. *Endocrinology* 118: 1134, 1983.