

Estudio comparativo de tres formas de administración de calcitriol a pacientes con hiperparatiroidismo secundario en hemodiálisis

A. L. Negri, C. E. Bogado, E. E. Fradinger, A. Zucchini *, A. Locatelli *, A. Cusumano *, A. Wasserman *, L. Levy *, M. Norbis *, A. Carlevaro *, M. R. Achranowicz * y J. R. Zanchetta

Instituto de Investigaciones Metabólicas y * Grupo Cooperativo de Estudio de Vitamina D₃ en Diálisis. Buenos Aires (Argentina).

Introducción

El calcitriol ha sido administrado en distintas formas a pacientes con hiperparatiroidismo secundario (HPT2) en hemodiálisis crónica. Así, se les ha dado en forma oral diaria^{1,2}, en pulsos intravenosos^{3,4} y más recientemente en forma de pulsos orales dos o tres veces por semana^{5,6}, observándose en todos los casos reducciones significativas en los niveles séricos de parathormona (PTH). Sin embargo, pocos estudios⁷ han tratado de comparar estas distintas formas de administrar calcitriol. Es por ello que el objetivo del presente trabajo fue evaluar la administración de calcitriol en las tres formas antes descritas a pacientes en hemodiálisis crónica con HPT2.

Material y métodos

Se seleccionaron 44 pacientes en hemodiálisis crónica con niveles de PTH mediomolecular superiores a 30 veces el valor superior normal (>3.000 pg/ml), valores de fósforo inferiores a 6 mg% y con calcio sérico dentro del rango normal (8,8 a 10,5 mg%). De éstos, 37 fueron randomizados en tres grupos (A, B y C), y se les determinó PTH intacta (PTH I) basal, descartándose aquellos pacientes con valores <200 pg/ml. El grupo A recibió calcitriol en forma de pulsos orales de 4 µg al finalizar la primera y tercera hemodiálisis de la semana (grupo PO). El grupo B recibió calcitriol 1-2 µg por vía intravenosa al final de cada sesión de hemodiálisis (grupo IV). El grupo C recibió calcitriol por vía oral a una dosis de 0,5 µg por día (grupo OC). Todos los grupos recibieron tratamiento por 12 semanas. El tratamiento se discontinuó temporariamente en caso de hipercalcemia (calcio sérico mayor de 12 mg%) o si el producto calcio-fósforo era mayor de 70.

La hemodiálisis se efectuó en sesiones de 4 horas tres veces por semana, usando dializadores de fibra capilar y

baño con acetato conteniendo 3 mEq/l de calcio y 2 mEq/l de magnesio. Antes de cada hemodiálisis se determinó calcio total (absorción atómica) y fósforo (UV punto final). Al comenzar y al finalizar el período de tratamiento se efectuaron determinaciones en sangre de PTH I (Allegro, Nichols Institute), osteocalcina (RIA), fosfatasa alcalina total (cinético automatizado) y el porcentaje de su isoenzima ósea (precipitación con lectina de germen de trigo).

La comparación inicial de los tres grupos se efectuó por análisis de varianza. El significado estadístico de los cambios inducidos por la terapéutica se valoró mediante test de t para datos apareados.

Resultados

De los 12 pacientes que comenzaron tratamiento con pulsos orales, uno abandonó a poco de comenzar, otros tres al mes, uno por intolerancia digestiva y dos por prurito severo relacionado con hiperfosfatemia, y uno falleció a los dos meses por hemorragia digestiva no relacionada con el tratamiento. En el grupo con pulsoterapia intravenosa, de los 9 pacientes iniciales, uno se trasplantó, uno abandonó a los dos meses y otro falleció de hemorragia digestiva a los quince días de iniciar el tratamiento. En el grupo con calcitriol oral diario, de los 6 pacientes iniciales, un solo paciente salió de estudio para ser trasplantado.

Las tablas I y II muestran las características demográficas y bioquímicas, respectivamente, de los pacientes que

Tabla I. Características demográficas de los pacientes

	Pulsos orales	Pulsos intravenosos	Oral continuo
Pacientes, n	7	6	5
Edad, años	48,5 ± 4	47,8 ± 6	47,2 ± 5
M/F	3/4	3/3	4/1
Meses en diálisis	90,5 ± 19	85,0 ± 17	94,8 ± 23

Los valores se dan como $\bar{X} \pm SE$.

Dirección postal: Armando L. Negri.
Libertad, 836, 1.º piso.
(1012) Buenos Aires.
Argentina.

Tabla II. Parámetros bioquímicos al comenzar y al finalizar el tratamiento con calcitriol

	Pulsos orales		Pulsos intravenosos		Oral continuo	
	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
Ca mg/dl	9,87 ± 0,20	10,08 ± 0,41	9,93 ± 0,18	9,85 ± 0,17	9,58 ± 0,25	9,68 ± 0,24
P mg/dl	5,53 ± 0,43	7,06 ± 0,84 *	4,95 ± 0,53	5,88 ± 0,42	5,44 ± 0,65	6,96 ± 0,74 **
PTH I pg/ml	555,3 ± 139,4	350,4 ± 127,4	537,1 ± 121,6	263,7 ± 108,8 **	506,7 ± 95,6	395,4 ± 107,2
BGP ng/ml	33,9 ± 2,3	18,71 ± 2,9 **	39,2 ± 3,2	16,9 ± 2,0 **	25,8 ± 3,4	16,9 ± 2,1 *
F. alc. U/l	550,8 ± 183,0	468,4 ± 148,3	309,3 ± 115,4	316,5 ± 120,3	291,6 ± 168,7	316,8 ± 74,8
FAIO %	77,1 ± 6,07	74,9 ± 7,2	74 ± 4,73	73,1 ± 0,46	64,6 ± 8,12	66,4 ± 7,3

Los valores se dan como $\bar{X} \pm SE$. F. alc.: Fosfatasa alcalina. FAIO: Fosfatasa ácida isoenzima ósea. PTH I: PTH intacta. BGP: Osteocalcina.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

completaron los tres meses de tratamiento. La edad promedio y el tiempo medio en diálisis fue similar en los tres grupos. Los valores de PTH I iniciales evidenciaron un hiperparatiroidismo marcado y las cifras de calcio y fósforo séricos no fueron diferentes entre los distintos grupos.

Si bien los valores medios de calcio sérico al finalizar el tratamiento no variaron con respecto a los iniciales, se produjo un episodio de hipercalcemia en el grupo PO a los dos meses de tratamiento. También se observó un incremento significativo en el fósforo sérico en el grupo PO y en el grupo OC a pesar de la administración del hidróxido de aluminio como quelante. Una significativa disminución se evidenció en los niveles séricos de PTH intacta en el grupo PI (pero no en el grupo PO ni en el grupo OC), así como una reducción significativa en los valores de osteocalcina en los tres grupos de tratamiento. Sin embargo, no hubo variación significativa en los valores de fosfatasa alcalina y su isoenzima ósea.

Conclusiones

Nuestros resultados muestran que el tratamiento con calcitriol por vía intravenosa fue el método más eficaz en el corto plazo para reducir los valores de parathormona en pacientes con hiperparatiroidismo secundario en hemodiálisis. Las dos formas de tratamiento oral con calcitriol no produjeron reducciones significativas en los valores de

PTH intacta durante el plazo estudiado, y especialmente el tratamiento con pulsos orales fue el peor tolerado, con mayor incidencia de efectos colaterales.

Bibliografía

1. Memos DE, Eastwood JB, Talner LB, Gower PE, Curtis JR, Phillips ME, Carter GD, Alaghband-Zadeh J, Roberts AP, De Wardener HE: «Double-blind trial of oral 1.25-dihydroxy vitamin D₃ versus placebo in asymptomatic hyperparathyroidism in patients receiving maintenance haemodialysis». *Brit Med J* 282:1919-1924, 1981.
2. Salusky IB, Fine RN, Kangaroo H, Goodman WG, Brill JE, Gilli G, Slatopolsky E, Coburn JW: «"High-dose" calcitriol for control of renal osteodystrophy in children on CAPD». *Kidney Int* 32:89-95, 1987.
3. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ: «Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1.25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients». *J Clin Invest* 74:2136-2143, 1984.
4. Andres DL, Norris KC, Coburn JW, Slatopolsky E, Sherrard DJ: «Intravenous in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure». *N Engl J Med* 321:274-279, 1989.
5. Muramoto H, Haruki K, Yoshimura A, Mima N, Oda K, Tofuku Y: «Treatment of refractory hyperparathyroidism in patients on hemodialysis by intermittent oral administration of 1.25(OH)₂ Vitamin D₃». *Nephron* 58:288-294, 1991.
6. Tsukamoto Y, Nomura M, Takahashi Y, Takagi Y, Yoshida A, Nagaoaka T, Togashi K, Kikawada R, Marumo F: «The oral 1.25-dihydroxy-vitamin D₃ pulse therapy in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism». *Nephron* 57:23-28, 1991.
7. Norris KC, Kraut JA, Andress DL, Agre KL, Sherrard DJ, Coburn JW: «Intravenous calcitriol: Effects in severe secondary hyperparathyroidism». *J Bone Miner Res* 1 (Suppl.):374, 1986.