

Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario con bolus orales intermitentes de $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D_3 (bolus vit. D_3)

M. A. Galicia, A. Pelegrí, J. A. Rodríguez, A. Olmos, A. Segarra y L. Piera

Servicio de Nefrología. Hospital General Vall d'Hebrón. Barcelona.

Introducción

Los pacientes con insuficiencia renal crónica o en programa de hemodiálisis se ven afectados en distinto grado de una osteodistrofia renal. En los casos severos de hiperparatiroidismo secundario (HPTs) con signos radiológicos evidentes y elevaciones importantes de fosfatasas alcalinas (FA) y PTH, a menudo no se controlan con dosis diarias de $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D_3 (vit. D_3), y si éstas son altas se produce con frecuencia hipercalcemia.

En 1984, Slatopolsky y cols.¹ describen la eficacia del tratamiento con vitamina D_3 endovenoso, a dosis altas y de forma intermitente, y su superioridad sobre el tratamiento oral.

En 1989² y en 1991³, Tsukamoto y cols. demuestran que el tratamiento oral con dosis altas intermitentes (bolus) de vitamina D_3 es igualmente eficaz y sin problemas de hipercalcemia en el tratamiento del HPTs severo, con descensos significativos de FA y PTH a lo largo de varios meses.

Ello nos ha motivado a estudiar los efectos del tratamiento con bolus orales de vitamina D_3 en un grupo de pacientes con HPTs no controlado a pesar de seguir tratamiento con dosis bajas diarias de vitamina D_3 .

Material y métodos

Un grupo de 13 pacientes, 11 de ellos en programa de hemodiálisis durante $7,7 \pm 4$ años y dos con IRC avanzada, han sido tratados 6 meses con bolus de vitamina D_3 por presentar HPTs moderado-severo. Había 6 varones y 7 mujeres, con una edad media de $53 \pm 14,5$ años. Todos tenían reabsorción subperióstica radiológica: 7 ligera, 3 moderada, 3 severa. Una ecografía de paratiroides fue positiva en el 70 % de pacientes y una gammagrafía talio-tecnecio localizó una o más paratiroides en el 66,7 % de pacientes.

Correspondencia: M. A. Galicia.
Aribau, 83, 2.º, 1.ª
08036 Barcelona.

Antes del estudio, 11 pacientes recibían tratamiento diario con vitamina D_3 , con dosis semanales de 0,75-1,75 mcg; 8 pacientes con distintos preparados de calcio —gluconato, carbonato o acetato— y 4 pacientes tomaban hidróxido de aluminio.

Se inició el estudio con la administración a todos los pacientes de 1 mcg 3 días a la semana (3 mcg/sem) de vitamina D_3 oral, doce horas antes de la sesión de hemodiálisis. Según resultados de calcio y fósforo, se aumentó progresivamente la dosis hasta 2 mcg 3 días a la semana (6 mcg/sem).

Se determinó el calcio, fósforo y FA antes de iniciar los bolus (basal), a los 15 días y mensualmente hasta los 6 meses (Hitachi 737 Automatic Analyzer). La PTH intacta basal y a los 3,5 y 6 meses (Allegro intact PTH kit, Nichols Institute). Aluminemia basal y a los 4 meses (espectrofotometría absorción atómica). Las extracciones se realizaban antes de la tercera diálisis semanal.

Método estadístico: Los resultados se introdujeron en una base de datos (DBase III plus) y se analizaron con programa estadístico (Stat Graphics). Para comparación de las variables a lo largo del tratamiento se utilizó el test de Wilcoxon.

Resultados

Las aluminemias fueron inferiores a 30 mcg/l en todos los pacientes (valores normales para pacientes hemodializados: inferior a 45). Los cambios en los niveles del calcio, fósforo, FA y PTH intacta y las dosis medias de vitamina D_3 se exponen en la tabla I, y su evolución está representada en la figura 1.

Se inició el tratamiento con 3 mcg/semana; a los 15 días se aumentó a 4,5 mcg/semana a 9 pacientes; a los 4 meses, 5 pacientes tomaban 6 mcg/semana. El resto seguían con dosis inferiores por elevación del producto Ca-P (superior a 70) o bien por observar descenso progresivo de las FA y PTH con estas dosis menores.

Cinco pacientes presentaron hipercalcemia (calcio superior a 11 mg/dl) a los 4 ó 5 meses del tratamiento con bolus vitamina D_3 . Coincidió con el aumento de dosis a

Tabla I. Valores de calcio, fósforo, FA, PTH y dosis de 1,25(OH)₂ Vit. D₃ a lo largo de 5 meses de tratamiento con bolus orales de Vit. D₃

	Basal	15 días	1 m	2 m	3 m	4 m	5 m	6 m	
Calcio (mg/dl)	10,2 ± 0,7	9,8 ± 0,6	10 ± 0,5	10,1 ± 0,7	10,3 ± 0,8	10,2 ± 0,9	10,5 ± 0,8	10,3 ± 0,7	NS
Fósforo (mg/dl)	6,4 ± 1,2	6,8 ± 1,5	6,3 ± 1,5	6,2 ± 1,7	6,3 ± 1,6	6,5 ± 1,7	6,7 ± 1,5	6,6 ± 1,0	NS
FA (UI/l)	819 ± 804	687 ± 702	659 ± 723	630 ± 705	531 ± 583	543 ± 752	463 ± 689	540 ± 910	NS
PTH (pg/ml)	856 ± 482	—	—	—	687 ± 448	—	591 ± 505	482 ± 447	NS
Vit. D ₃ (mcg/sem)	—	3	3,9 ± 0,7	4,1 ± 0,6	4,1 ± 0,6	4,4 ± 1,7	4 ± 1,4	3,5 ± 1,2	

NS: No significativo.

6 mcg/semana. En 3 de estos pacientes se habían prácticamente normalizado las cifras de FA y PTH y otra paciente no respondió al tratamiento a lo largo de los 6 meses. La hipercalcemia se controló fácilmente con disminución de la dosis y en dos pacientes con disminución del calcio en el líquido de diálisis una semana.

Las cifras de fósforo aumentaron a los 15 días o un mes de iniciar los bolus, pero de forma no significativa, ya que se añadió hidróxido de aluminio al tratamiento, y al final de los 6 meses 12 pacientes tomaban este fármaco entre 4 y 10 g/día.

Los valores de las FA y PTH iniciales de 819 ± 804 UI/l y 856 ± 482 pg/ml, respectivamente (valores normales 210 UI/l y 46 mg/ml), descendieron hasta 540 ± 910 UI/l y 482 ± 447 pg/ml al final de los 6 meses. Las diferencias no son significativas.

Discusión

Cuando el HPTs es severo, el tratamiento convencional con dosis de 0,25-0,50 mcg/día vía oral de vitamina D₃ es

a menudo ineficaz y persisten cifras elevadas de FA y PTH, con el riesgo de hipercalcemia o hiperfosforemia no controlable. En estos casos se ha demostrado ampliamente la eficacia del tratamiento endovenoso intermitente a dosis altas de calcitriol¹. Según Slatopolsky, se evita la degradación intestinal de la vitamina D₃ y puede actuar de forma directa sobre las glándulas paratiroides con inhibición de la síntesis y secreción de la PTH; asimismo hay una menor absorción intestinal de calcio y fósforo. Más recientemente, Sprague y cols.⁴ demuestran la eficacia a largo plazo de dosis bajas endovenosas intermitentes de calcitriol. Tsukamoto y cols.^{2,3} demuestran que la posible degradación intestinal de la vitamina D₃ no impide que la administración de altas dosis orales intermitentes de vitamina D₃ (bolus) inhiban la secreción de la PTH y sea un tratamiento tan eficaz como el endovenoso, sin grandes variaciones en las calcemias o fosforemias. A estos trabajos han seguido otros (Muramoto y cols.⁵ y Martin y cols.⁶), que confirman los buenos resultados del tratamiento con bolus de vitamina D₃.

Nosotros hemos tratado durante 6 meses a 13 pacientes que, a pesar de tratamiento diario con vitamina D₃,

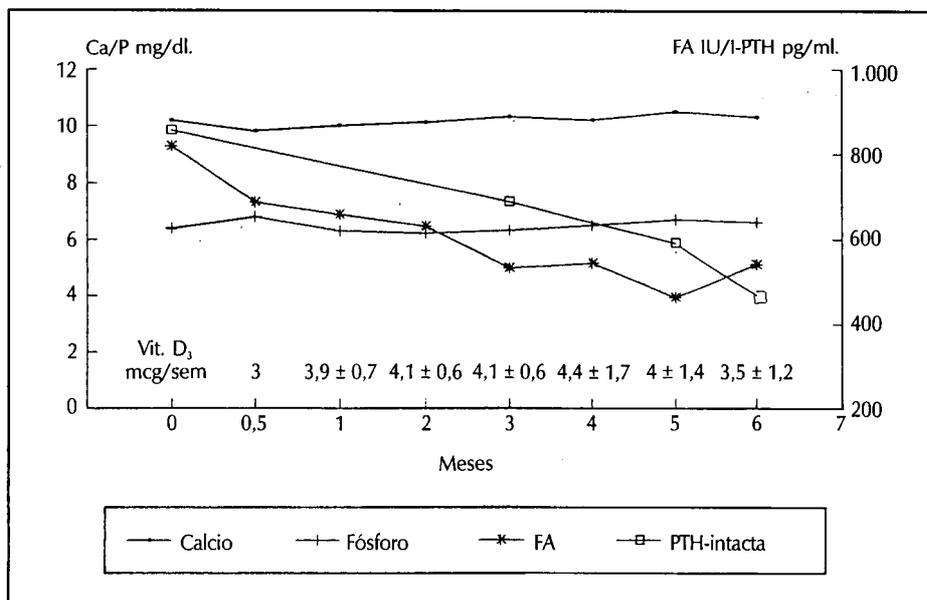


Fig. 1.—Evolución Ca, P, FA y PTH intacta a lo largo de 6 meses de tratamiento con bolus orales de vitamina D₃.

en 11 de ellos persistían signos de HPTs moderado-severo. Las dosis en bolus que hemos utilizado son inferiores a las referidas por Tsukamoto o Muramoto, que alcanzan hasta 12 mcg/semana de vitamina D₃, sin cambios significativos en el calcio y fósforo séricos. Nos sorprende que estos autores no hallen más episodios de hipercalcemia o dificultad en controlar el fósforo tras 3 ó 4 meses de tratamiento cuando los descensos de FA y PTH son significativos. Nosotros asistimos sólo a 5 episodios de hipercalcemia en 5 pacientes, en todos al alcanzar dosis de 6 mcg/semana y a partir de los 4 meses de tratamiento, cuando en 3 de estos pacientes se habían prácticamente normalizado las cifras de FA y PTH y otra paciente no respondió en ningún momento al tratamiento. Ello sugiere que cuando el HPTs es leve o el tratamiento con altas dosis iniciales ha sido eficaz, dosis de 3 mcg/semana pueden ser suficientes.

Aunque se pueda controlar con hidróxido de aluminio, la hiperfosforemia es quizás el mayor problema del tratamiento con bolus de vitamina D₃. Como cita Sprague⁴, el calcitriol aumenta la absorción intestinal de aluminio y, junto con la paratiroidectomía médica que se consigue con los bolus de vitamina D₃, se puede inducir o desmascarar una osteomalacia, tal como ocurre con la paratiroidectomía quirúrgica. La utilización concomitante de ambos fármacos estaría contraindicada. Así pues, la hiperfosforemia sigue siendo un problema capital, ya que utilizar quelantes con calcio puede provocar hipercalcemia en este tipo de tratamiento.

Las diferencias entre los valores iniciales y finales de FA y PTH no son significativas en nuestro grupo de 13 pacientes, pero su disminución es evidente a lo largo de los 6 meses. Una paciente con cifras iniciales de 3.000 UI/l y 1.600 pg/ml de FA y PTH, respectivamente, no respon-

dió al tratamiento con bolus. Si excluimos a esta paciente de los cálculos estadísticos, se hallan diferencias significativas para ambos parámetros: FA p <0,01 y PTH p <0,009.

Creemos que dosis inferiores a las descritas hasta ahora de bolus orales de vitamina D₃, entre 3 y 4,5 mcg/semana, son suficientes para producir una inhibición a largo plazo de la secreción de PTH con mejoría del turnover óseo, según indica la disminución de las FA. Esta forma de tratamiento del HPTs puede sustituir desde el inicio a la forma convencional con dosis bajas diarias de vitamina D₃.

Bibliografía

1. 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.
2. Tsukamoto Y, Nomura M, Marumo F: «Pharmacological parathyroidectomy by oral 1.25(OH)₂D₃ pulse therapy». *Nephron* 51:130-131, 1989.
3. Tsukamoto Y, Nomura M, Takahashi Y, Takagi Y, Yoshida A, Nagaoaka 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.
4. Sprague SM, Moe SM: «Safety and efficacy of long-term treatment of secondary hyperparathyroidism by low-dose intravenous calcitriol». *Am J Kidn Dis*, vol. XIX, n.º 6 (June): 532-539, 1992.
5. Muramoto H, Haruki K, Yoshimura A, Mimo 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. Martin KJ, Ballal S, Domoto DT, Blalock S, Weindel M: «Pulse oral calcitriol for the treatment of hyperparathyroidism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: Preliminary observations». *Am J Kidn Dis*, vol. XIX, n.º 6 (June): 540-545, 1992.