

Pulsos de calcitriol oral para hiperparatiroidismo en pacientes en CAPD

Gustavo Adolfo Marín · Bogotá

El hiperparatiroidismo secundario (HPT) es una complicación de los pacientes con enfermedad renal (IR) terminal en programas de diálisis. El uso adecuado de suplementos de calcio, quelantes de fosfatos y terapia oral con 1,25 dihidroxy-colecalciferol, tiene como objetivo mantener niveles adecuados de parato-hormona (PTH).

Objetivos: evaluar los pacientes de diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD) que cursan con HPT, las etiologías de su falla renal, las manifestaciones de HPT, los parámetros bioquímicos, la PTHi, y la respuesta a los pulsos de calcitriol.

Métodos: estudio descriptivo prospectivo, y de esa cohorte de pacientes con IRC, se realizó un estudio "antes y después", en relación con la PTH. Se analizan 90 pacientes con IRC en programa de CAPD.

Se establece un protocolo con controles mensuales determinando variables clínicas, bioquímicas y niveles de PTHi por IRMA, en respuesta a pulsos de calcitriol oral.

Resultados: se estudiaron 90 pacientes en CAPD, 44 mujeres. Las principales etiologías fueron hipertensión arterial 33%, nefropatía diabética 23% y desconocida 18%. La manifestación clínica más común fue el dolor en extremidades inferiores en 64 (71,1%), dolor en la columna toracolumbar 59 (65.6%), dos (3.3%) presentaron ruptura espontánea del cuádriceps. Se evaluaron los parámetros bioquímicos y hormonales (PTH) durante un periodo de seis meses con prescripción de calcitriol por protocolo. Se encontraron diferencias significativas en el producto de calcio y fósforo en los tres últimos meses comparativamente con los primeros. La fosfatasa alcalina no presentó diferencias significativas en los diferentes periodos. Se alcanzó una supresión de los niveles de PTH en 24.8%, pero por determinación de intervalos de confianza no fueron estadísticamente significativos al final de los seis meses en comparación con periodos previos.

Conclusión: se describen las características clínicas del HPT, las alteraciones bioquímicas y hormonales y la evolución durante 24 semanas a pulsos de calcitriol oral. Demostrando una supresión de PTHi de 24.8% como la describen algunos autores (*Acta Med Colomb* 2001 ; 26: 111-115).

Palabras clave: insuficiencia renal crónica, diálisis peritoneal continua ambulatoria, hiperparatiroidismo secundario, dolor óseo, ruptura tendinosa, pulsos de calcitriol.

Introducción

Los estudios de Stanbury y Lumb (1) fueron los primeros en demostrar la importancia de las alteraciones en los iones bivalentes, la hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D, con las anomalías observadas en insuficiencia renal crónica. Hoy día, el término osteodistrofia incluye varias lesiones óseas como osteítis fibrosa, osteomalacia y enfermedad ósea adinámica. Desde las primeras descripciones de hiperparatiroidismo por Lucas en 1883 (2) "raquitismo asociado con albuminuria".

"Tumor de glándula paratiroides" por MacMallun en 1905 (3) hasta que en 1933 Langmead y Orr (4) sugirieron que la hiperplasia de las paratiroides fuera secundaria a IRC avanzada.

Se han definido factores que contribuyen a la hiperplasia paratiroidea como son: la hipocalcemia, la retención de fósforo, la resistencia esquelética a la PTH, la alteración

Dr. Gustavo Adolfo Marín Ballestas. Hospital Universitario San Rafael. Residente de Nefrología. Bogotá, D.C.

del metabolismo de la vitamina D, la resistencia al calcitriol, la proliferación autónoma de células paratiroideas, la alteración de la degradación de PTH, la regulación anormal del calcio que controla la liberación de PTH y la influencia de la calcitonina (5).

En múltiples estudios el calcitriol ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con osteodistrofia renal. Brickman y cols (6) informaron beneficio en ocho pacientes que recibieron 0.14-0.68 ug/día de calcitriol oral por dos a cuatro meses. Aquellos con HPT y osteítis fibrosa cursaron con disminución en la concentración de PTH, como en la superficie de resorción y en la fibrosis. Observaciones similares han informado otros autores (7, 8). Eastwood y cols con dosis de 0.54-1.35 ug/d de calcitriol en cinco pacientes por cuatro semanas y notaron mejoría de la mineralización en tres de ellos. Coburn (9) en una serie de 40 pacientes con 0.62 ug/d durante cuatro a 90 semanas observó mejoría del dolor óseo en 71%, y de la debilidad muscular en 81%. Los pulsos de calcitriol oral se han evaluado por varios autores (10-13) y observando buenos resultados en el tratamiento del HPT secundario. La máxima supresión de PTH en suero ocurrió después de la semana 12 de la terapia, siendo 56% de supresión con bolos intravenosos y 29% con pulsos orales (13).

Los pulsos de calcitriol son efectivos en disminuir los niveles de PTH en pacientes en CAPD. La incidencia de hipercalemia es baja con pulsos de calcitriol oral si se administra en las noches y sin alimentos (14).

En el presente estudio se valoró un grupo de pacientes en programa de CAPD, determinando el grado de HPT, evaluando la etiología de la IRC, las manifestaciones más frecuentes de HPT, los parámetros bioquímicos, la parathormona intacta (PTHi), y la respuesta a los pulsos orales de calcitriol con relación a los niveles de PTHi comparando con los niveles previos recibiendo dosis diarias de calcitriol.

Material y métodos

Se incluyeron 90 pacientes del programa de CAPD del hospital los cuales fueron evaluados desde agosto de 1999 a enero de 2000. Se estableció el siguiente protocolo valorando la edad, la etiología de la IRC, el tiempo de evolución de la IRC, los síntomas y los signos de HPT, el análisis bioquímico de calcio, fósforo por colorimetría, la fosfatasa alcalina por técnica cinética y la PTHi por IRMA-PTH COAT-ACOUNT. En cada control mensual se valoraron los paraclínicos y se establecieron las dosis de calcitriol oral de acuerdo con el protocolo (Tabla 1).

En cada consulta tanto la jefa de enfermería del programa de CAPD como la nutricionista y el nefrólogo, promovían la comprensión del paciente acerca de: los síntomas, el diagnóstico y el tratamiento de la hiperfosfatemia, el HPT y la osteodistrofia renal.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS/PC 9.0 con herramientas de análisis descriptivo e intervalos de confianza de 95% para ciertas variables (calcio, fósforo,

Tabla 1. Protocolo de pulsos orales de calcitriol en hiperparatiroidismo.

Protocolo de pulsos orales de calcitriol reduciendo la prevalencia de hiperparatiroidismo	
En cada control mensual valorar:	
<ul style="list-style-type: none"> -Dolor óseo -Dolor muscular m. inferiores (miopatías) -Debilidad muscular proximal -Fracturas -Periartritis -Ruptura tendinosa espontánea -Calcificaciones extra-esqueléticas calcifilaxis?? -Producto calcio x fósforo, PTHi -Factores de riesgo, paratiroidectomía previa, D.M., TX renal, binefrectomía -Síndrome ojo rojo -Prurito 	
PTH: 0-100	Suspender calcitriol Quelantes de P Calcio y P cada mes y PTHi cada 3 meses
PTH: 100-200	Calcitriol 0.5 µgr dos veces por semana al acostarse y sin comida. Quelantes de P, Calcio y P cada mes y PTH cada 3 meses.
PTH: 200-300	Calcitriol 1.0 µgr dos veces por semana Quelante de P Calcio, P cada mes y PTH cada mes
PTH: 300-500	Calcitriol 2.0 µgr dos veces por semana Quelantes de P Calcio, P cada mes y PTH cada mes
PTH: 500-1000	Calcitriol 3.0 µgr dos veces por semana Quelantes de P Calcio y P cada 2 semanas y PTH cada mes
PTH: >1000	Calcitriol 5 µgr dos veces por semana Quelantes de P Calcio y P cada dos semanas y PTH cada mes
Si el calcio > de 10.6 mg%. SUSPENDER calcitriol, medir calcio y fósforo cada 2 semanas. Quelante con comidas especialmente HIDROXIDO DE ALUMINIO si producto CaxP mayor de 70, dar 100 ml día en tres dosis con las comidas, mejor en líquido.	
Si P > 7.0 MG%, SUSPENDER calcitriol y dar quelantes con comida, insistir en dieta, medir calcio y fósforo cada 2 semanas.	
Si CaxP > 70 solicitar RX manos comparativas, cráneo simple. Si presenta HPT secundario o terciario ECOGRAFIA DE PARATIROIDES o GAMAGRAFIA DE PARATIROIDES CON MIBI.	

producto calcio-fósforo y PTHi), observando su significancia.

Resultados

Los datos de esta investigación fueron analizados con el paquete estadístico SSPS/PC 9.0, utilizando las herramientas de análisis descriptivo e intervalos de confianza al 95% con el fin de establecer posibles cambios a través del tiempo, del calcio, el fósforo, la fosfatasa alcalina y la PTHi, durante los seis meses de seguimiento.

De los 90 pacientes, fueron 44 mujeres y 46 hombres, con edades entre 14 y 74 años, 74% mayores de 36. El tiempo de evolución de la IRC fue menor de cuatro meses, en 41% un año de evolución y en 33% mayor de un año, en 36% de estos pacientes 26 abandonaron el estudio por falta de cumplimiento del protocolo, traslado a otra institución, retiro voluntario o fallecimiento, quedaron 64 pacientes en el estudio.

En cuanto a la etiología de la IRC, se encontraron en su orden: la hipertensión arterial en 29 casos (33%), nefropatía diabética en 20 (23%) y desconocida en 16 (18%) Figura 1.

Las manifestaciones clínicas más comunes fueron en su orden: dolor de miembros inferiores, en 64 pacientes (71.1%), dolor de la columna toraco-lumbar "dolor espalda" en 59 (65.6%), prurito en 34 (37.8%), debilidad muscular proximal en 43 (47.5%). Dos presentaron ruptura tendinosa espontánea bilateral del cuádriceps, los cuales tenían niveles de PTH 1100 ug/dl, y fosfatasa alcalina de 288 y 243 UI/l respectivamente, requiriendo tratamiento quirúrgico (Figura 2).

En cuanto a los niveles de calcio se encontró ligera elevación al tercer mes de tratamiento pero no fue estadísticamente significativa. Se observó disminución al comparar el primero y cuarto mes (Figura 3).

En cuanto a los niveles de fósforo se observó elevación no significativa al inicio del tratamiento y diferencias significativas en los dos últimos períodos del estudio con respecto al primero (Figura 4).

En cuanto al producto calcio - fósforo (Ca x P) se encontraron diferencias significativas en los tres últimos períodos comparados con el primero. También se halló diferencia significativa en el cuarto y el quinto períodos con relación al segundo (Figura 5).

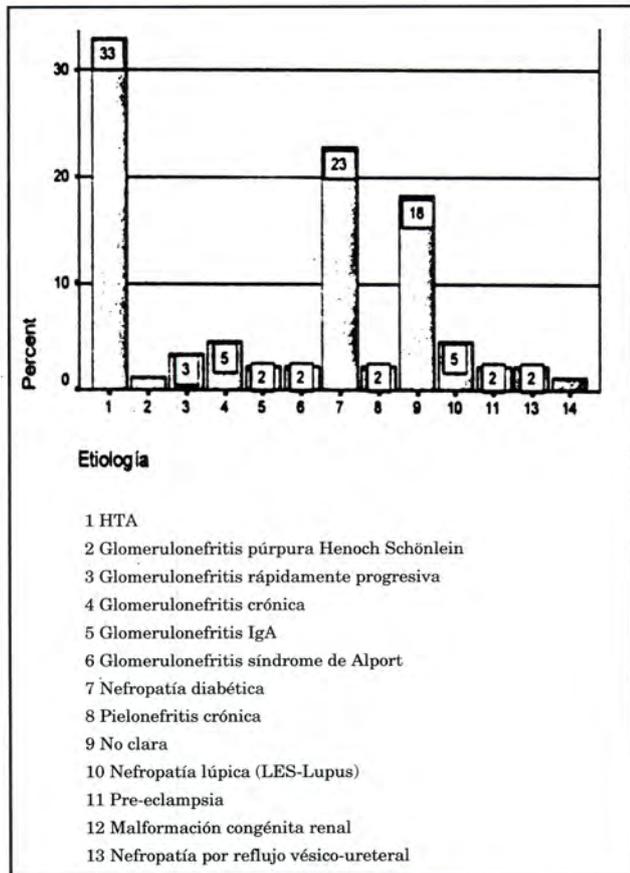


Figura 1. Etiología.

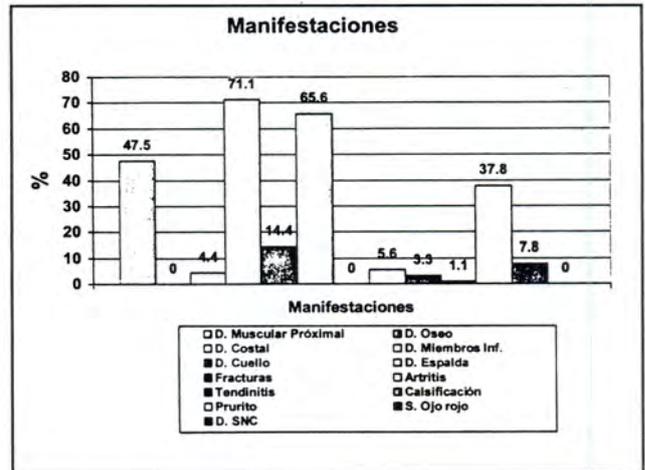


Figura 2. Manifestaciones clínicas.

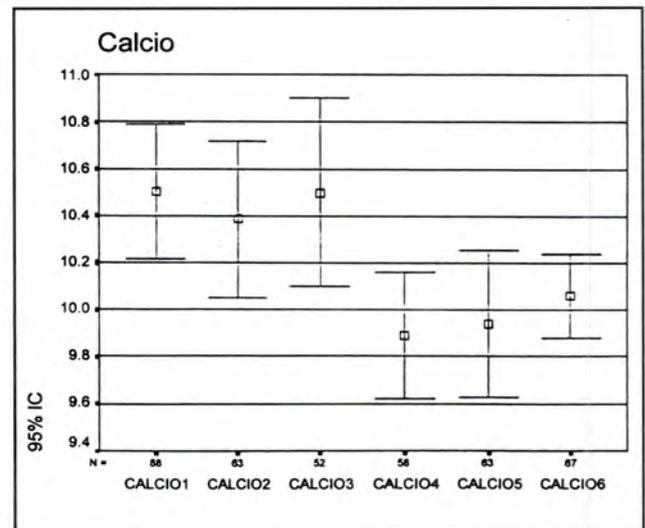


Figura 3. Niveles de calcio.

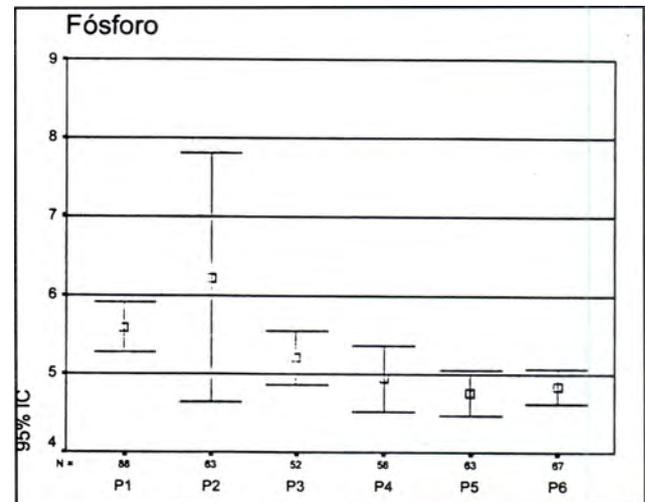


Figura 4. Niveles de fósforo.

En cuanto a la fosfatasa alcalina, no se observaron diferencias significativas al comparar ninguno de los periodos de observación entre sí (Figura 6).

Tres pacientes habían sido paratiroidetomizados previamente, dos de ellos hacía cuatro años y uno un año antes con autotrasplante en miembro superior derecho. Aquéllos que tenían mayor tiempo de evolución postquirúrgica sus niveles de PTH eran en promedio de 13 ug/dl y 100 ug/dl, recibiendo calcitriol a dosis de 2 ugr dos veces por semana logrando una disminución de PTH en 26.9%.

A un grupo de 24 pacientes con niveles de PTH menor de 100 ug/dl por protocolo se les suspendió el calcitriol y durante sus controles no presentaron elevación de la PTH. Por tanto, 40 pacientes recibieron dosis de calcitriol según protocolo.

En siete pacientes se suspendió el calcitriol por niveles de calcio mayores de 10.6mg%, dos de ellos con PTH de

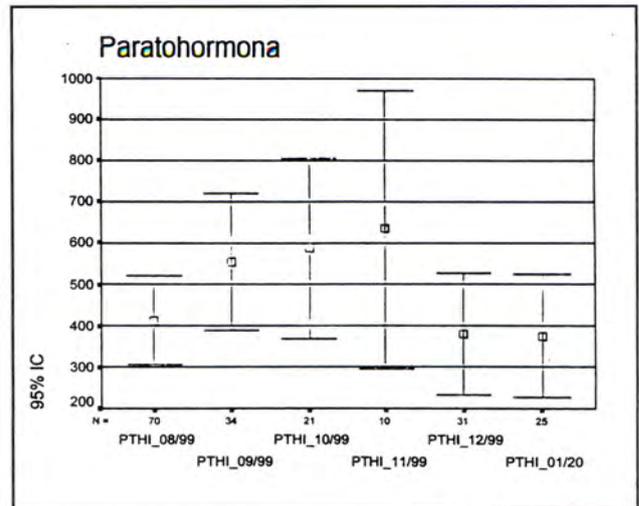


Figura 7. Niveles de paratohormona.

900 y 975 ug/dl respectivamente. Los otros cinco presentaban niveles de PTH entre 130-645 ug/dl.

En los 33 pacientes que recibieron calcitriol se observó disminución en los niveles de PTH de 24.8% tal como se ha informado por Quarles (13), sin embargo por intervalos de confianza no fue estadísticamente significativo, como se observa en la Figura 7.

Discusión

En la IRC los factores que contribuyen al desarrollo de HPT secundario son: el pobre aclaramiento de fosfato, la disminución en la producción renal de 1,25 dihidroxy-colecalciferol, la resistencia esquelética a la PTH, la alteración del metabolismo de la vitamina D, la resistencia al calcitriol, la proliferación autónoma de células paratiroides, la alteración de la degradación de la PTH, y el efecto de la calcitonina. La disminución del calcio sérico como resultado de estos eventos estimula la producción de PTH como papel principal en el desarrollo de HPT secundario. La síntesis de PTH se suprime por los suplementos de calcio y la administración de calcitriol (14). Antes de prescribir el calcitriol se deben valorar los niveles de calcio, fósforo, y el producto calcio-fósforo, con fin de evitar la formación de depósitos en tejidos blandos de sales de fosfato cálcico y el síndrome clínico de calcifilaxis (15). Por tanto, se deben normalizar primero los niveles de fósforo con dieta y quelantes.

Prevía información y autorización por parte de los pacientes, se inició evaluación mensual con paraclínicos de los pacientes de CAPD.

El calcitriol ha sido efectivo en el tratamiento de HPT secundario cuando se administra en forma intravenosa u oral en pulsos con el objetivo de alcanzar un nivel de pico plasmático adecuado. El uso frecuente de dializado bajo en calcio ha demostrado que induce HPT (17, 18).

De nuestros pacientes, 74% era mayor de 36 años, con 49% mujeres, y como principales causas de IRC se encon-

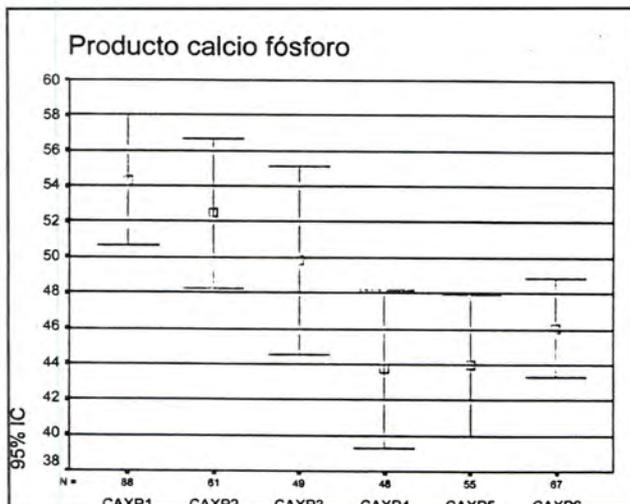


Figura 5. Niveles producto calcio-fósforo.

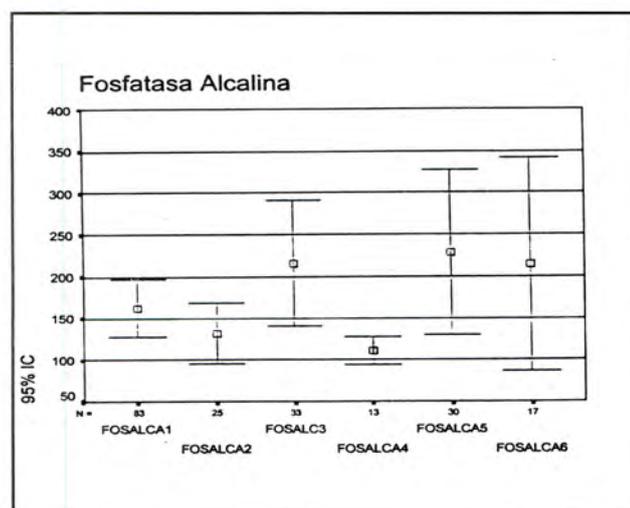


Figura 6. Niveles de fosfatasa alcalina.

traron, la HTA y la nefropatía diabética. El tiempo de evolución de la IRC fue mayor de un año en 36%. Dos pacientes presentaron ruptura tendinosa espontánea bilateral del cuádriceps como manifestación de HPT, sin respuesta al calcitriol a dosis 5µg/dos veces a la semana, y fueron programados para paratiroidectomía al momento del estudio.

De tres pacientes con paratiroidectomía previa, uno de ellos con la cirugía hacía un año presentaba PTH elevada 630 pg/dl tomada del miembro superior derecho sitio del injerto, como lo demostró el estudio de Juergensen (16), los niveles de PTH son menores de 100 ug/dl en 38.8% de los pacientes luego de un año de la paratiroidectomía.

La supresión de los niveles de PTHi fue de 24.8% similar a la informada por Quarles (13), para pulsos de calcitriol oral.

Summary

Secondary hyperparathyroidism (HPT) is a complication shown in patients with chronic renal failure under dialysis adequate programs. The adequate use of calcium supplements, phosphate binding, and oral therapy with 1,25 dihydroxy-colecalciferol, (vitamin D3), is recommended to keep adequate levels of Parato-hormone (PTH). "Oral pulses" of calcitriol for secondary hyperparathyroidism treatment have shown good results.

Objectives: to evaluate patient groups under Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) having HPT etiology of failure renal, HPT manifestations, biochemical parameters, PTHi and responses to calcitriol pulses.

Methods: besides the descriptive and prospective study, and evaluation "before and after" regarding with PTH versus time as was carried out. A 90 patients group with chronic renal failure under a CAPD program was analyzed. A protocol with monthly controls determining clinical and biochemical variables, and levels of PTHi by IRMA, is established.

Results: 90 patients in CAPD including 44 women were studied. The main etiologies were 33% Arterial hypertension, 23% Diabetic nephropathy, and 185 unknown. The most common clinical manifestation was pain in legs in 64 patients (71,1%), pain in spine dorsal-lumbar in 59 patients (65.6%). Two patients showed spontaneous tendinous rupture of quadriceps. Biochemical and hormonal parameters (PTH) were evaluated for a six months period by product calcium times phosphorous corresponding to the last three in comparison with the first ones. The alkaline phosphatase did not show any significant difference in the several peri-

ods. It was achieved a suppression in the PTH levels of 24,8%. However, the confidence intervals were not statistically significant at the end of the six months in comparison with previous periods.

Conclusion: The present study describes the HPT clinical characteristics, and its biochemical alterations, PTHi and its evolution for twenty-four weeks to the oral calcitriol pulses. It demonstrated a suppression of PTHi in 24,8% as described by some authors.

Key words: *Hyperparathyroidism, bone pain, spontaneous tendinous rupture, calcitriol pulses*

Referencias

1. Stanbury SW, Lumb GA. Metabolic study of renal osteodystrophy, calcium, phosphorus and nitrogen metabolism in rickets, osteomalacia and hyperparathyroidism complicating chronic uremia. *Medicine* (Baltimore) 1962; **41**:1-31.
2. Lucas RC. On a form of late rickets associated with albuminuria, rickets of adolescents. *Lancet* 1883; **1**: 993-994.
3. MacCallum WG. Tumor of the parathyroid gland. *Jonhs Hopkins Hop Bull* 1905; **16**: 87-89.
4. Langmead FS, Orr JW. Renal rickets associated with parathyroid hyperplasia. *Arch Dis Child* 1933; **8**: 265-278.
5. Brenner Barry M, Rector Floyd C. Renal Osteodystrophy, *The Kidney* 1996; **II**: 2187-2273.
6. Brickman AS, Coburn JW, Norman AW. Action of 1,25 dihydroxy-cholecalciferol, a potent, kidney produced metabolite of vitamin D3 in uremic man. *N Engl J Med* 1972; **287**: 891.
7. Henderson RG, Russell RG. Effects of 1,25 DH vitamin D on calcium absorption, muscle weakness, and bone disease in chronic renal failure. *Lancet* 1874; **249**:83.
8. Silverberg DS, Bettcher KV. Effects of 1,25 DH vitamin D in renal osteodystrophy. *Can Med Assoc J* 1975; **112**:190.
9. Coburn JW, Brickman AS. Clinical efficacy of 1,25 dihydroxyvitamin D3 in renal osteodystrophy, Biochemical, Chemical and Clinical Aspect related to Calcium Metabolism. Walter, Berlin 1977: 657.
10. Fukagawa M, Okazaki R, et al. Regression of parathyroid hyperplasia by calcitriol pulse therapy in patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1990; **323**: 421-422.
11. Klaus G, Mehls O. Is intermittent oral-calcitriol safe and effective in renal secondary hyperparathyroidism?. *Lancet* 1991; **337**: 800.
12. Tsukamoto, Nomura M, et al. The oral 1,25 DH vitamin D pulse therapy in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Nephron* 1991 ; **57**: 23-28.
13. Quarles Darryl, Yohay D. Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of Hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int* 1994; **45**: 1710-1721.
14. Newman LN, Ferrara KA, Cacho CP. Oral pulsed calcitriol protocol reduces the prevalence of Hyperparathyroidism in a PD Unit, *Advances in Peritoneal Dialysis* 1997; **13**.
15. Delmaz J, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: Its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1992; **19**: 303-17.
16. Juergenses PH, Kerry C. Hyperparathyroidism. A seven-year Follow -Up, *Advances in Peritoneal Dialysis* 1998; **14**.
17. Duncan R, Cochrane T, Bhalla C. Low Calcium Dialysate and Hyperparathyroidism. *Perit Dial Int* 1996; **16**: 499-502.
18. Delmaz J, Tindra C. Parathyroid hormone suppression by intravenous 1,25 DH vitamin D. *J Clin Invest* 1989; **83**:1349-55.