

Efecto de alfacalcidol en pacientes con hiperparatiroidismo secundario

Ana Veronica Colorado, Miguel Saldaña, Medardo Saravia,
Carlos Henríquez y Rafael Chavez

Instituto Salvadoreño del Seguro Social. Departamento de Nefrología. San Salvador. El Salvador.

Resumen

Introducción: Las consecuencias del mal control de la paratirina (PTH) son severas y, en algunos casos, afectan a la vida.

Objetivos: Determinar si dosis altas de alfacalcidol disminuyen el valor de PTH intacta (PTHi) en pacientes en hemodiálisis 2 veces por semana.

Métodos: De todos los pacientes en hemodiálisis del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, en enero de 2004, se incluyó en el estudio a los que tenían cifras de PTHi > 500. Se usó alfacalcidol a dosis de 2 µg oral 2 veces por semana durante 3 meses, luego 3 µg 2 veces por semana por 4 meses.

Resultados: Se aplicó el *one sample t-test*, en el cual se demuestra que el valor promedio de PTHi inicial y final tiene diferencia significativa ($p = 0,0001$). El coeficiente de correlación determina: hay relación. Si se inicia tratamiento con valores altos de PTHi, obtendremos más reducción del valor de PTHi en un 84% ($p = 0,0026$). Al utilizar la correlación de Spearman encontramos un valor de reducción de PTHi con una p de 0,0054. Se analizó con *one sample t-test* y se encontró que la reducción de fosfatasa alcalina tiene una $p < 0,0001$ y un valor promedio de reducción de 482.

Conclusiones: Las dosis mayores de 1,25 µg/semana de alfacalcidol, en pacientes en hemodiálisis, disminuyen el valor de PTHi.

Palabras clave: Hemodiálisis. Hiperparatiroidismo secundario. Alfacalcidol.

EFFECT OF ALFACALCIDOL IN PATIENTS WITH SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

Abstract

Introduction: The consequences of elevated parathyroid hormone (PTH) levels are severe and can be life-threatening.

Objectives: To determine whether the use of high-dose alfacalcidol reduces intact PTH (iPTH) levels in patients undergoing hemodialysis twice weekly.

Methods: Of all the patients of the Salvadorean Institute of Social Security under hemodialysis in January 2004, those with iPTH levels above 500 µg/ml were included in this study. Oral alfacalcidol was administered at doses of 2 µg twice weekly for 3 months. Subsequently 3 µg were administered twice weekly for 4 further months.

Results: The one-sample t-test was performed, demonstrating statistically significant differences between initial and final iPTH levels ($p = 0.0001$). The correlation coefficient demonstrated that if treatment were initiated in patients with high iPTH values, a greater reduction (84%) in iPTH would be obtained ($p = 0.0026$). Spearman's correlation also showed a significant reduction in iPTH levels ($p = 0.0054$). When the one-sample t-test was applied, the reduction in alkaline phosphatase had a p-value of < 0.0001 , with a mean reduction of 482.

Conclusions: The use of alfacalcidol at doses higher than 1.25 µg/week in patients under hemodialysis reduces iPTH levels.

Key words: Hemodialysis. Secondary hyperparathyroidism. Alfacalcidol.

Correspondencia: Dra. A.V. Colorado.
Colonia Colinas de San Francisco.
Pasaje 5A, calle 5, casa 15. Antiguo Cuscatlan.
Las Libertas. El Salvador.
Correo electrónico: ana_veronica_colorado@hotmail.com

Recibido el 19-2-2007; aceptado para su publicación el 25-3-2008.

Introducción

Justificación

A pesar de conocer la severidad del hiperparatiroidismo secundario y sus consecuencias en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, aún es difícil implementar un tratamiento efectivo.

Las consecuencias del mal control de la hormona paratiroidea (PTH) son usualmente severas y, en algunos casos, afectan a la vida.

El reducir la PTH mejoran estas condiciones, por lo que debemos reconocer la importancia de tomar este examen por lo menos 2 veces al año.

Objetivos

Objetivo general: determinar si el uso de dosis altas de alfacalcidol ($> 1,25 \mu\text{g}/\text{semana}$, que es la dosis usual) disminuyen el valor de PTH intacta (PTH_i) en pacientes en hemodiálisis 2 veces por semana, a pesar de tener hiperparatiroidismo secundario severo. Objetivos específicos: *a)* medir las concentraciones de PTH_i antes y después del tratamiento con alfacalcidol y determinar si hay diferencias; *b)* determinar si se presentan efectos adversos del alfacalcidol, y *c)* determinar si puede evitarse la paratiroidectomía como tratamiento del hiperparatiroidismo secundario severo o autónomo.

Materiales y métodos

Marco teórico

Es bien conocido que los pacientes con insuficiencia renal crónica desarrollan hiperparatiroidismo secundario, lo que implica un mayor número de complicaciones relacionadas con el metabolismo óseo y mineral. Los pacientes con insuficiencia renal crónica desarrollan osteodistrofia renal, que es un conjunto de

alteraciones óseas secundarias al hiperparatiroidismo. Esta complicación a largo plazo se asocia con un alto índice de morbilidad¹ y mortalidad. El término osteodistrofia renal se dio a conocer en 1943. Esta designación incluye osteítis fibrosa, osteomalacia, enfermedad ósea adinámica y formas mixtas.

Los niños pueden presentar raquitismo y deformidades esqueléticas.

La osteítis fibrosa es de alto remodelado y la osteomalacia y la enfermedad ósea adinámica son de bajo remodelado.

Hay varios factores que contribuyen al desarrollo del hiperparatiroidismo secundario, entre éstos están: hipocalcemia, retención de fósforo, alteraciones en el metabolismo de la vitamina D y resistencia al calcitriol, respuesta calcémica alterada a PTH, calcitonina, acidosis, esteroides sexuales, citocinas y factores de crecimiento, alteración en degradación de PTH en el riñón, regulación anormal del calcio, anomalías en el receptor que censa calcio, proliferación de la glándula paratiroides.

La hipocalcemia es la principal causa de elevación de PTH_i, la eleva en segundos y minutos y en horas ya ha alterado la expresión genética. Las células paratiroides aumentan de número en semanas o meses. La hipocalcemia induce una elevación en el pre-proPTH ARN mensajero.

La hiperfosfatemia reducirá temporalmente la concentración de calcio ionizado que, a su vez, estimulará la secreción de PTH.

Altas concentraciones de PTH reducen la reabsorción tubular de fósforo, causan fosfaturia y normalizan las cifras de calcio y fósforo, a expensas de circulación alta de PTH. Se conoce que el balance de fósforo tiende a persistir hasta que la velocidad de filtración glomerular es menor de 20-25 ml/min.

La fracción excretada de fósforo aumenta progresivamente en insuficiencia renal crónica según se deteriora la función renal; sin embargo, con insuficiencia renal crónica más avanzada hay una alteración en la excreción de fósforo.

Los factores que afectan a la excreción de fósforo son: función renal residual, ingesta dietética de fósforo, ingesta de compuestos que tienen fósforo, secreción de PTH, hipomagnesemia, enemas con fósforo y frecuencia, duración y eficiencia de la diálisis. Además, la absorción intestinal de calcio está disminuida en uremia avanzada y la absorción de calcio es menor significativamente y no responde a dosis fisiológicas de vitamina D, lo que favorece la hipocalcemia^{2,3}. El calcitriol, en dosis de 0,6 a 1 $\mu\text{g}/\text{día}$, puede aumentar la absorción de calcio a lo normal en pacientes urémicos.

La insuficiencia renal crónica se caracteriza por la disminución de la síntesis y por la resistencia a la acción del metabolito activo de la vitamina D, la 1,25-dihidroxitamina D3. El calcitriol resulta de la biotransformación de su precursor, la 25-hidroxitamina D3, en 1,25-dihidroxitamina D3, que es sintetizada en el hígado, y la 1- α -hidroxilasa, que es la enzima limitante causal de su biotransformación en un metabolito más activo, está localizada en el riñón⁴. La regulación de esta enzima en el riñón aún no es bien conocida.

El calcitriol además es menos efectivo en pacientes urémicos. Esto podría ser debido, en parte, a una disminución en la expresión del receptor de vitamina D⁴. Aún no hay un marcador específico del remodelado óseo, el marcador ideal debería ser específico para el hueso y además de reflejar toda la actividad ósea en el esqueleto, debería correlacionarse bien con los hallazgos histomorfométricos y estudios cinéticos del calcio¹. Entre los estudios que se han realizado para encontrar este marcador específico está la PTHi. Se ha encontrado que la PTHi es un buen predictor de la morfología ósea².

Las concentraciones de PTHi varían de acuerdo al tipo de diálisis, el grado de sobrecarga de albúmina y, probablemente, otros factores, por lo que se han propuesto diferentes valores de corte de PTHi. Por ejemplo, se considera que cifras menores de 100 pg/ml

representan baja regeneración ósea y mayores de 400 pg/ml, alta regeneración ósea⁵. La fosfatasa alcalina provee un indicador útil de aumento en actividad osteoblástica y, además, provee guía clínica para monitoreo de terapia de hiperparatiroidismo secundario (HPT) con calcitriol. La fosfatasa alcalina específica de hueso es una enzima asociada a la membrana de los osteoblastos y preosteoblastos⁶.

Hay dos situaciones en que estaría indicada la administración de vitamina D activa en pacientes con insuficiencia renal: *a*) como tratamiento sustitutivo hormonal (para prevenir el hiperparatiroidismo secundario), y *b*) como supresión farmacológica de la hiperactividad de la glándula paratiroides (tratamiento del hiperparatiroidismo secundario).

Estudios prospectivos han demostrado que el empleo de dosis elevadas e intermitentes de calcitriol, por vía intravenosa u oral, ha sido el método más eficaz en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis⁷. En un caso de tratamiento de hiperparatiroidismo secundario, se requiere de dosis altas de vitamina D. La eficacia de este tratamiento es más limitada, debido a que la glándula paratiroides es potencialmente resistente a la acción de la vitamina D, particularmente cuando hay hiperplasia nodular.

Cuando los pacientes tienen hiperparatiroidismo avanzado, PTHi mayor de 500 pg/ml se requiere de mayores dosis de vitamina D activa. Se debe comenzar con dosis de 0,5 μg de calcitriol e incrementar las dosis progresivamente cada 2-3 semanas si los pacientes responden al tratamiento con vitamina D activa, lo cual ocurre en las semanas 6-8, las concentraciones de PTH deberían disminuir aproximadamente en un 30 a un 50 %^{6,8}.

Hipótesis: el empleo de dosis elevadas, mayores de 1,25 $\mu\text{g}/\text{semana}$, intermitentes y controladas de calcitriol es un tratamiento eficaz para disminuir las concentraciones altas de PTHi en hiperparatiroidismo secundario severo.

Variables: fosfatasa alcalina, PTHi, calcio sérico, fósforo sérico, producto calcio/fósforo, dosis de calcitriol.
 Tipo de estudio: prospectivo, longitudinal.

Población

Pacientes del programa de hemodiálisis del Hospital Médico Quirúrgico del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS).

Activos en enero de 2004. Se miden las concentraciones de PTHi, fosfatasa alcalina, calcio y fósforo; electrolitos, producto calcio/fósforo, se incluye a los que cumplen los criterios siguientes: que estén en el programa de hemodiálisis, 2 veces por semana; que continúen en el programa mientras dure el estudio; fosfatasa alcalina > 300; PTHi > 500.

Criterios de exclusión: pacientes que abandonen el programa de hemodiálisis; producto calcio/fósforo > 70; hiperpotasemia persistente, > 7 mEq/l, a pesar de cumplir las recomendaciones; intolerancia al medicamento, y que no tomen alfacalcidol.

Recolección de la información: se toman datos de los expedientes de los pacientes y se llena la hoja recolectora de datos.

Métodos

Se trata a los pacientes con hiperparatiroidismo secundario con una PTHi mayor de 500 µg/ml.

Se usa alfacalcidol a dosis de 2 µg oral 2 veces por semana por 3 meses, luego 3 µg 2 veces por semana por 4 meses.

Se toma exámenes que incluyen calcio, fósforo, potasio, sodio, fosfatasa alcalina, proteínas séricas, hemograma, cuerpos nitrogenados al inicio y en los meses 2, 4 y 6, y PTHi se toma al inicio y en los meses 3, 5 y 7, ya que se necesita trámite de autorización para tomar las pruebas y procesarlas.

Si es necesario, como en caso de hiperfosfatemia (fósforo > 7), se utilizan quelantes del fósforo, como

carbonato de calcio o hidróxido de aluminio. Éste no más de 1 mes.

Métodos estadísticos: se utiliza la base de datos en Excel. Además, se realiza el coeficiente de correlación, el *one sample t-test* y la prueba de la t apareada con el programa Stat View.

Resultados

Del total de pacientes del programa de hemodiálisis en febrero, 20 cumplieron con el criterio de inclusión inicial (fosfatasa alcalina > 300), a éstos se les tomó la PTHi, pero sólo 10 cumplieron con el resto de los criterios de inclusión, incluido el producto calcio/fósforo (fig. 1).

Finalmente, se incluyó a 9 pacientes en el estudio, pero por problemas técnicos en el laboratorio de la institución sólo se tomaron 5 PTHi de control en julio, y las otras 4 PTHi se tomaron en septiembre; sin

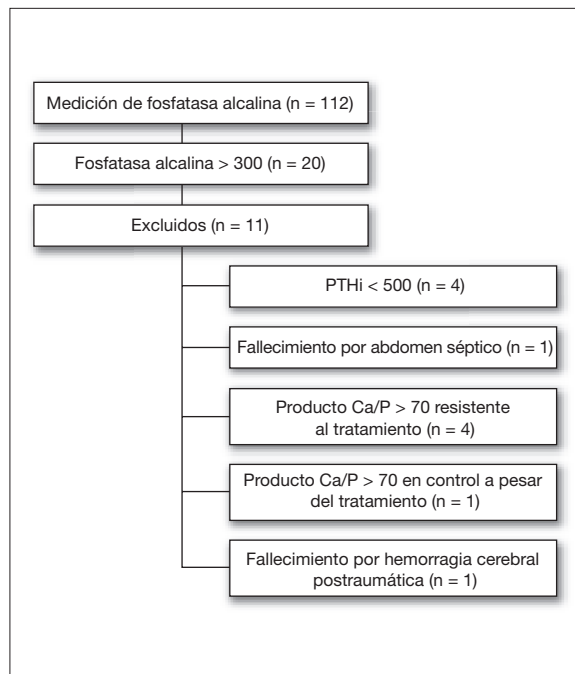


Figura 1. Esquema general del estudio.

TABLA I. Valores de paratirina intacta de los pacientes del estudio

Pacientes	Febrero	Julio	Septiembre	Noviembre
	PTHi	PTHi	PTHi	PTHi
1	1.239		1.009	572
2	1.193		478	296
3	1.274		509	742
4	2.124		2.017	176
5	1.522	1.525		265
6	760	729		618
7	2.500	2.424		2.119
8	1.358	1.009		874
9	583	537		537

PTHi: paratirina intacta.

TABLA II. Porcentaje de disminución de paratirina intacta

Pacientes	Febrero	Noviembre	Porcentaje de disminución
	PTHi	PTHi	PTHi
1	1.239	572	54 %
2	1.193	296	76 %
3	1.274	742	42 %
4	2.124	176	91 %
5	1.522	265	82 %
6	760	618	18 %
7	2.500	2.119	15 %
8	1.358	874	35 %
9	583	537	8 %
Promedio			47 %

PTHi: paratirina intacta.

embargo, en noviembre se tomaron controles finales de PTHi a todos los pacientes del estudio.

Entre otro de los problemas técnicos, de las PTHi indicadas y tomadas en febrero se recibió el informe la última semana de marzo por lo que no se inició el tratamiento hasta mayo.

TABLA III. Modificaciones de la fosfatasa alcalina

Pacientes	Inclusión	Febrero	Junio	Agosto	Octubre
	FA	FA	FA	FA	FA
1	723	616	777	623	615
2	647	671	862	818	539
3	521		492	546	321
4	456	426	529	963	638
5	469	531	368	380	360
6	459	403	546	138	437
7	433	425	397	342	318
8	325	315	271	360	305
9	307	332	258	335	225

FA: fosfatasa alcalina.

Los valores de PTHi incluidos se reflejan en las tablas I y II.

Se realizó la prueba de la t apareada para valores de PTHi inicial y final, con una $p = 0,3225$, lo que indica que el valor de modificación promedio grupal es de 198,44. Es decir, se afecta 3 veces el valor normal. Con una diferencia media \pm desviación estándar de $198,44 \pm 198,44$.

Se pasó el *one sample t-test*, en el cual se demuestra que el valor promedio de PTHi inicial y final tiene diferencia significativa ($p = 0,0001$ para la inicial con respecto a la final).

El coeficiente de correlación indica que hay relación; si se inicia el tratamiento con valores altos de PTHi, obtendremos más reducción del valor de PTHi en un 84 % ($p = 0,0026$).

Al utilizar la correlación de Spearman también encontramos una significación estadística en el valor de reducción de PTHi ($p = 0,0054$).

La fosfatasa alcalina también presentó reducción de sus valores (tabla III).

Se analizó con *one sample t-test* y se encontró que la reducción de la fosfatasa alcalina inicial con respecto a la final tiene significación estadística ($p < 0,0001$), con un valor promedio de reducción de 482.

El coeficiente de correlación ($p = 0,027$) determina que no hay relación entre el valor alto de fosfatasa alcalina y la proporción de su disminución.

Entre los efectos adversos del alfacalcidol se describe la hiperpotasemia. En nuestros pacientes en estudio se encontró concentraciones de potasio antes de la hemodiálisis, en su mayoría, < 7 mEq/l. Sin cambios en conductividad cardíaca que nos hicieran retirarlos del estudio. La mayoría de los pacientes al cumplir con la dieta mejoraron la hiperpotasemia antes de la diálisis.

Discusión

Cuando se determinaron los valores de PTHi, se ha podido observar que, en este grupo de pacientes, son sumamente altos; esto nos debe llamar la atención ya que muestra la necesidad de que se tome este examen a todos los pacientes con enfermedad renal crónica por lo menos cada 3 meses, idealmente cada 2 meses, lo cual es imposible por lo costoso del examen. Al analizar los resultados anteriores, podemos ver una reducción del valor de PTHi en este grupo de pacientes, el promedio de porcentaje de reducción es de un 47%. Sólo un paciente no presentó reducción de la PTHi luego de administrarle la primera fase del tratamiento.

Se demostró, en este grupo de pacientes, que sí hay cierto grado de disminución de PTHi con el uso de dosis controladas de alfacalcidol.

Aunque el uso de dosis altas de alfacalcidol está relacionado con la aparición de efectos adversos, nuestro grupo de pacientes no los presentaron.

Además de la reducción de la PTHi se encontró una notable disminución de la fosfatasa alcalina, que, como sabemos, es un marcador de resorción ósea.

Podemos concluir que el uso de dosis altas ($> 1,25$ μg /semana) de alfacalcidol en pacientes en hemodiálisis dos veces por semana disminuye el valor de PTHi; en nuestro caso, sin efectos adversos severos que nos llevaran a suspender el medicamento⁸⁻¹¹.

Aunque en algunos pacientes los valores persisten altos, es de mencionar que estos pacientes llevan más de 5 años en tratamiento de hemodiálisis y que, muy probablemente, ya tengan hipertrofia e hiperplasia de las glándulas paratiroides, y sin embargo, aun así se ha logrado una disminución de aproximadamente el 47% del valor inicial.

Si lográramos tomar PTHi a todos los pacientes al detectar insuficiencia renal crónica, probablemente podríamos evitar que llegaran a tener concentraciones muy altas, al iniciar el tratamiento precoz con análogos de la vitamina D. Con lo cual disminuimos todas las complicaciones que conlleva el hiperparatiroidismo secundario en estos pacientes. Además, se evita tener que llegar a la cirugía de paratiroides, en el caso extremo de hiperparatiroidismo terciario o autónomo¹²⁻¹⁴.

Bibliografía

- Norris KC. Secondary hyperparathyroidism: defining a model of optimal management. *Dial Transplant*. 1999;28(11).
- Ferreira MA. El diagnóstico de la osteodistrofia renal: cuándo y cómo usar marcadores bioquímicos y métodos no invasivos. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 5:8-14.
- Cannata Andia JB. Patogenia, prevención y tratamiento de la enfermedad ósea de bajo remodelado. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 5:15-7.
- Schomig M, Ritz E. Manejo de las alteraciones del metabolismo del calcio en pacientes urémicos: el uso de metabolitos de la vitamina D. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 5:18-24.
- Drueke TB. Osteodistrofia renal: manejo de la hiperfosfatemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 5:32-3.
- Cunningham J. Concentración de calcio en el dializado y suplementos de calcio. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 5:34-5.
- Peña JC, Garcia Bravo L, Sierra R, Perez H. Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario grave en pacientes con fallo renal crónico en hemodiálisis con 1-alfa-hidroxi vitamina D3 (alfa calcidol). *Nefrología Latinoamericana*. 2001;8:10-20.
- Negri AL, Slatopolsky E. PTH entera: un nuevo ensayo para el dosaje de la hormona paratiroidea en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Nefrología Latinoamericana*. 2001;8:54-60.

9. Johnson CA, McCarthy J, Bailie GR, Deane J, Smith S. Analysis of renal bone disease treatment in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:1270-7.
10. Gohda T, Shou I, Fukui M, Funabiki K, Horikoshi S, Shirato I, et al. Parathyroid hormone gene polymorphism and secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:1255-60.
11. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. K/DOQI Guidelines. *Am J Kidney Dis.* 2003;40:1-201.
12. Slatopolsky E, Martin K, Sherrard D. A round table discussion: Should vitamin D analogs be the therapy of preference for ESRD patients with secondary hyperparathyroidism? *Dial Transplant.* 2001;30:190-5.
13. Frazao J, Levine B, Tan A, Mazess R, Kyllö D, Knutsan J, et al. Efficacy and safety of intermittent oral 1 alfa(OH)-vitamin D in suppressing 2 hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Dial Transplant.* 1997;26:583-95.
14. Norris, MD, Avoiding the risks of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: a new approach and a review. *Dial Transplant.* 2001;30:355-60.