

Artículo Original

Paricalcitol reduce en forma eficiente los niveles séricos de paratohormona en pacientes en hemodiálisis crónica: experiencia en Argentina

Gustavo Laham¹, Maria Elena Biaiñ¹, Soledad Crucelegui², Guillermo Rosa Diez², Luciana Gonzalez Paganti³, Liliana Pinelli³, Marina Bravo⁴, Marcelo Puddú⁴, Luis Leon⁵, Carlos Diaz¹, Armando Luis Negri⁶

FME-CEMIC, Sección Nefrología, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno", CEMIC 1; FME-Hospital Italiano de Buenos Aires 2, FME-Pilar 3, FME-Caballito 4, Diaverum San Justo 5, Instituto de Investigaciones Metabólicas 6, Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

El hiperparatiroidismo secundario (HPTs) es una complicación frecuente de la enfermedad renal crónica. Paricalcitol es un activador selectivo del receptor de vitamina D que ha demostrado ser efectivo para reducir los niveles de hormona paratiroidea intacta (PTHi), diferenciándose del calcitriol en provocar menor aumento de los niveles séricos de calcio y fósforo. Nuestro objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de paricalcitol en pacientes en hemodiálisis con HPTs. Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo, multicéntrico de 66 pacientes que recibieron al menos 3 meses y como máximo 1 año de paricalcitol como tratamiento del HPTs en pacientes hemodializados.

Resultados: Del total de pacientes que iniciaron paricalcitol, 51% (34/66) completó el año de tratamiento. La mediana de PTHi basal fue 894 pg/ml RIC (589-1413). Los niveles de PTHi disminuyeron en forma significativa a 557 (365-1026) $P < 0.0001$, 504(260-958) $P < 0.0001$ y 333 (280-686) $P < 0.0001$ a los 3, 6 y 12 meses respectivamente. La Fosfatasa alcalina basal, 411 (308-609) UI/l se redujo a 250 (172-449) a los 12 meses. Los niveles séricos de calcio, fósforo y producto fosfocalcico se mantuvieron estables a lo largo del estudio. La dosis de paricalcitol media al inicio fue de $8.2 \mu\text{g} \pm 3.3$. Las dosis

fueron reducidas a lo largo del estudio siendo a los 3 meses $7.1 \mu\text{g} \pm 3.0$, a los 6 meses $6.7 \mu\text{g} \pm 2.9$ y al año $5.9 \mu\text{g} \pm 2.4$. Dos sujetos suspendieron el tratamiento por falta de respuesta al Paricalcitol y 3 pacientes por aumento permanente de los niveles de calcio y/o fósforo. Conclusión: Paricalcitol proporcionó una reducción rápida y sostenida de los niveles de PTHi, con efecto mínimo sobre el calcio y el fósforo sérico, siendo una buena alternativa para el tratamiento del HPTs.

Palabras clave: hiperparatiroidismo secundario – paricalcitol - tratamiento

ABSTRACT

Secondary hyperparathyroidism (sHPT) is a frequent complication of chronic renal failure. Paricalcitol is a vitamin D receptor activator that has shown to be effective in reducing serum intact parathyroid hormone (PTHi) levels, differentiating itself from calcitriol as it induces less increase in serum calcium and phosphorus. Our aim was to evaluate the efficacy and security of paricalcitol in hemodialysis patients with sHPT. Methods: We performed a multicentre retrospective analysis of 66 hemodialysis patients that received paricalcitol for at least three months up to a maximum of one year as treatment of

their sHPTs. Results: Of the patients that began paricalcitol, 51% (34/66) completed one year treatment. The median baseline iPTH was 894 pg/ml (range 589-1413). iPTH levels decreased significantly to 557 (range 365-1026) $P < 0.0001$, 504 (range 260-958) $P < 0.0001$ and 333 pg/ml (range 280-686) $P < 0.0001$ at 3, 6 and 12 months respectively. Baseline alkaline phosphatase was 411 UI/l (range 308-609) and decreased to 250 UI/l (172-449) at 12 months. Calcium and phosphorus serum levels as well as the Ca/P product remained stable along the study. The mean paricalcitol dose at the beginning of the treatment was $8.2 \pm 3.3 \mu\text{g}$. The dose was reduced during the study to $7.1 \pm 3.0 \mu\text{g}$ at 3 months, to $6.7 \pm 2.9 \mu\text{g}$ at 6 months and to $5.9 \pm 2.4 \mu\text{g}$ at one year. Paricalcitol was stopped in two patients due to the lack of response and in 3 patients because of a permanent increase of calcium and/or phosphorus serum levels. We conclude that Paricalcitol produced a rapid and sustained reduction of serum iPTH levels, with minimal effect on serum calcium and phosphorus levels, becoming a good alternative in sHPT treatment.

Key words: secondary hyperparathyroidism – paricalcitol - treatment

Introducción

El hiperparatiroidismo secundario (HPTs), caracterizado por altos niveles de hormona paratiroidea (PTH) e hiperplasia de las glándulas paratiroides, representa una complicación común de la enfermedad renal crónica (ERC). Fisiopatológicamente hay una disminución de la síntesis de calcitriol a partir del estadio 2 de la ERC y una retención de fosfato observada a partir del estadio 4, ambos como consecuencia de una disminución de la masa renal funcional (1-2). El tratamiento del HPTs en pacientes con diálisis incluye el control del fosforo (P) con dieta y/o el uso de quelantes del P mas la terapia con Vitamina D activa o calcimiméticos (3-4). El rol del calcitriol como agente terapéutico para el HPTs frecuentemente se ha visto limitado por

el desarrollo de hipercalcemia e hiperfosfatemia (5-6). En la actualidad existen nuevos análogos de la vitamina D, entre los que se encuentra el 19-nor-1-25 dihidroxivitamina D2 (Paricalcitol), cuya molécula se diferencia del calcitriol en su cadena lateral y el anillo A. Paricalcitol es un activador selectivo de los receptores de vitamina D (ASRVD) que ha demostrado tener una menor acción hipercalcemiante e hiperfosfatemiante, a la vez que mantiene su eficacia terapéutica en el control del HPTs (7-8). Paricalcitol es el ASRVD más ampliamente usado en los Estados Unidos de Norteamérica y se ha asociado con una mejoría en los parámetros clínicos y de laboratorio de los pacientes con HPTs (9). Otros estudios han demostrado que el Paricalcitol tiene efectos diferenciales sobre el proceso de calcificación vascular con respecto a otros análogos (10), y su administración a pacientes en hemodiálisis (HD) ha sido asociada a una reducción de la mortalidad cardiovascular (11). Si bien paricalcitol esta disponible en la Argentina desde hace varios años no ha habido reportes de su uso en nuestra población en diálisis. El objetivo primario de este estudio fue evaluar la seguridad y eficacia del Paricalcitol para reducir y mantener los niveles de PTHi en pacientes con ERC en HD con HPTs.

Materiales y Métodos

Se efectuó un análisis retrospectivo de 66 sujetos provenientes de 5 centros de diálisis de Argentina, portadores de una ERC estadio 5 en HD. Todos los pacientes recibieron Paricalcitol como tratamiento de un HPTs por al menos 3 meses. El 84,8 % (56/66) recibió el ASRVD durante 6 meses, mientras que el 51,1 % (34/66) completo 1 año de tratamiento. La dosis inicial resultó del cociente entre el valor de PTHi/80 (12) o PTHi/120 (13) de acuerdo a lo establecido por cada centro. Las dosis fueron administradas 3 veces por semana, por vía EV al final de cada sesión de HD y se ajustó según niveles de PTHi, calcemia (Ca) y fosfatemia (P). Se analizaron datos demográficos y de laboratorio como PTHi, Ca, P, producto PxCa y fosfatasa alcalina total

(FAL) basal, a los 3, 6 y 12 meses, dosis media de Paricalcitol y causa de suspensión de la droga. Las muestras de sangre para las evaluaciones bioquímicas fueron tomadas antes de la segunda sesión de hemodiálisis de la semana. El calcio sérico se determinó por método ISE (electrodo ión específico) usando un analizador automatizado Synchron CX3 (Beckman, Beckman Instruments inc., Brea, California, USA). El fósforo (UV) se midió usando un analizador automatizado CCX Spectrum (Abbott Labs, USA). La PTH intacta (PTHi) fue medida usando Roche Elecsys PTH de Roche Diagnostics. La fosfatasa alcalina (FAL) sérica total fue medida usando el método DGKC.

El uso de quelantes de fósforo fue monitoreado por parte de los médicos tratantes en forma estrecha a lo largo del estudio. Las concentraciones de calcio en el dializado fueron indicadas de acuerdo al criterio médico de cada centro.

Análisis Estadístico

Para comparar las variables pre y post tratamiento se utilizó test para datos pareados (variables con distribución normal) y el Test de Wilcoxon para variables con distribución anormal. Los

resultados se expresaron en media, mediana, rango intercuartilo 25-75 % (RIQ) y desviación standard (DS) según fuera apropiado.

Resultados

La edad promedio de los pacientes fue de 52.0 ± 15.5 , 50% fueron varones. La mediana del tiempo en HD previo a la iniciación del paricalcitol fue de 65,2 meses (38 -114). La principal causa de ingreso a HD fue: desconocida (28.8 %), seguida por glomerulonefritis (22.7%), mientras que solamente correspondió a nefropatía diabética en el 9.1 %. La mediana del tiempo de tratamiento fue de 10,7 meses (7-12).

La mediana de PTHi basal fue 894 pg/ml RIC (589-1413). Paricalcitol redujo los niveles de PTHi en forma estadísticamente significativa a 557 (365-1026) $P < 0.0001$, 504(260-958) $P < 0.0001$ y 333 (280-686) $P < 0.0001$ a los 3, 6 y 12 meses respectivamente. (Tabla 1 gráfico 1). Lo cual significó una disminución de los valores de PTHi con respecto a la basal de 32%, 44% y 63 % a los 3, 6 y 12 meses. Igual comportamiento tuvo la FAL, que desde su nivel basal, 411 UI/L (308-609), presentó una reducción de sus valores a los 3, 6 y 12 meses de 326 (326-506) $P < 0.006$,

Tabla 1: Evolución de los Datos de laboratorio y dosis promedio de paricalcitol.

Variab le	Mes 0 N= 66	Mes 3 N= 66	Mes 6 N= 56	Mes 12 N= 34
PTHi pg/ml	894(569-1431)	557(365-1026)	504(260-958)	333(280-686)
Ca mg/dl	9.4 ± 0.7	9.5 ± 0.8	9.6 ± 0.9	9.4 ± 0.8
P mg/dl	5.5 ± 0.9	5.6 ± 1.0	5.6 ± 1.1	5.6 ± 1.3
Produ cto PxCa	52.2 ± 8.7	53.5 ± 10.7	54.0 ± 12.6	54.2 ± 14.7
FAL UI/L	411(308-609)	326(250-506)	251(191-437)	250(172-449)
Dosis ug/HD	8.2 ± 3.3	7.1 ± 3.0	6.7 ± 2.9	5.9 ± 2.4

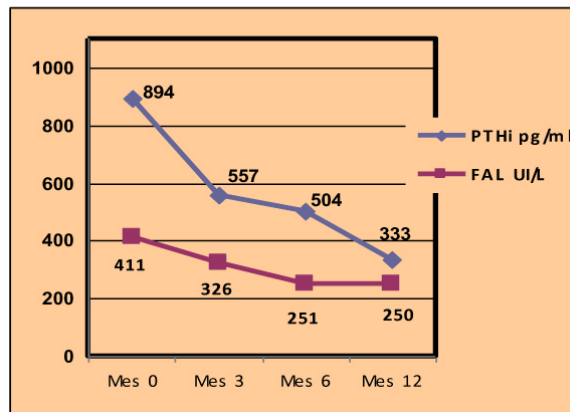
251(191-437) $P < 0.0001$ y 250(172-449) $P < 0.001$. Los niveles séricos de Ca, P y producto PxCa se mantuvieron estables durante el tiempo del estudio (tabla 1 gráfico 2).

La dosis media basal de paricalcitol fue de 8.2

µg. A los 3, 6 y 12 meses las dosis promedio fueron disminuyendo siendo 7.1 µg, 6.7 µg y 5.9 µg respectivamente.

El paricalcitol tuvo que ser suspendido en 8 ocasiones (3 en forma transitoria) durante los

Gráfico 1: Evolución de la PTHi y FAL durante el periodo de estudio



primeros tres meses, en cinco entre los 3 y los 6 meses y en tres entre los 6 y los 12 meses. Las causas están expuestas en la tabla 2.

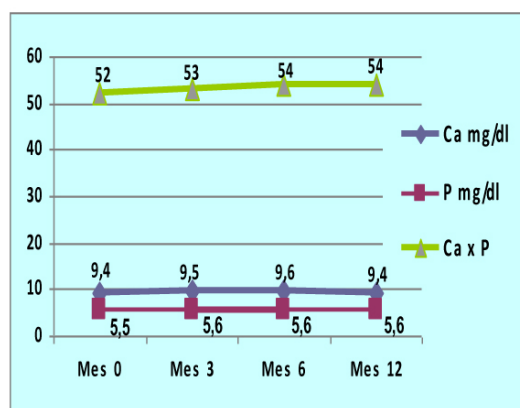
Discusión

En este estudio observamos una disminución progresiva en los niveles de PTHi, que se acompañaron de un descenso de FAL, marcador de formación ósea, sugiriendo una reducción del turnover óseo. El máximo descenso de la PTHi se alcanzó a los 12 meses similar a lo hallado en otro estudio abierto en 164 pacientes en hemodiálisis efectuado por Lindberg y col (9) que partiendo de una PTHi promedio de 628.3 ± 27 pg/ml alcanzaron valores promedio de 409 ± 35 pg/ml a los 13 meses de seguimiento. En

un estudio previo efectuado por Martin y col (8) de 40 pacientes que recibieron paricalcitol, 27 (68%) tuvieron por lo menos un 30% de reducción en los valores de PTHi en 4 semanas consecutivas, comparado con 3 de 38 pacientes (8%) que recibieron placebo ($P < 0.001$). En los pacientes que recibieron 12 semanas de tratamiento con paricalcitol, los niveles de PTHi disminuyeron significativamente de 795 ± 86 a 406 ± 106 pg/ml (50%; $P < 0.001$), mientras que los valores de PTHi no se modificaron en los que recibieron placebo por igual tiempo.

En contraste con los numerosos estudios en animales de laboratorio, existe solo un estudio clínico publicado que involucra sujetos en hemodiálisis crónica en los cuales se comparó calcitriol

Gráfico 2: Evolución de los valores de Calcio, fósforo y producto Ca x P a lo largo del tratamiento.



inyectable con paricalcitol (14). Ese estudio sugiere una corrección más rápida del hiperparatiroidismo secundario con paricalcitol que

con calcitriol lo que también estuvo asociado a menos episodios prolongados de hipercalcemia. En nuestro estudio no se vio modificación de

Tabla 2: Causas de la suspensión definitiva o transitoria del Paricalcitol

	3 MES	6 MES	12 MES
Suspensión definitiva	Tx Renal: 2	Hipo PTHi: 2	Tx Renal: 1
	Muerte: 1	Aumento Ca/P: 2	Aumento Ca/P: 1
	No respuesta: 2	Falta de entrega: 1	Falta de entrega: 1
Suspensión transitoria	Aumento Ca/P: 3		

los valores promedio de calcemia a lo largo del tratamiento con paricalcitol y en solo 6 casos (3 transitorios y 3 definitivos) tuvo que interrumpirse el tratamiento por aumentos de calcio y/o fósforo.

En conclusión, la administración de Paricalcitol, redujo los niveles séricos de PTHi en forma significativa a los 3, 6 meses y 12 meses. Los niveles de Calcio, Fósforo y Producto Ca x P se mantuvieron estables durante el estudio. Tal como ha sido ya publicado el uso de Paricalcitol resulta en una opción eficaz y segura para el manejo del HPTs.

Bibliografía:

1- Silver J, Kilav R, Naveh-Many T: Mechanism of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F367-F376 .

2- Slatopolsky E, Brown A, Dusso A: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl* 1999; 73: S14-S19.

3- Gonzalez EA, Martin KJ: Renal osteodystrophy: Pathogenesis and management. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10, 13-21.

4- Block GA, Martin KJ, De Francisco AL: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350:1516-1525.

5- Quarles LD, Yohay DA, Carrol BA, Lobaugh BA: Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int* 1994; 45: 1710-1721.

6 -Brickman AS, Hartenbower DL, Coburn JW: Action of 25-hydroxy and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on mineral me-

tabolism in man. Effects on net absorption of phosphorus. *Am j Clin nutr* 1977; 30:1064-1070.

7 -Slatopolsky E, Finch J, Ritter C, Brown A, DeLuca H: A new analog of of calcitriol, 19-nor-1,25-(OH)2D2 supresses parathyroid hormone secretion in uremic rats in the absence of hypercalcemia. *Am j Kidney Dis* 1995; 28: 852-860.

8 -Martin KJ, Gonzalez M, Gellens M, Hamm LL, Lindberg J: 19-nor-1alpha-25-dihydroxyvitaminD2 (paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 1427-1432.

9- Lindberg J, Martin KJ, González EA, Acchiardo SR, Valdin JR, Soltanek C. A long-term, multicenter study of the efficacy and safety of paricalcitol in end-stage renal disease. *Clin Nephrol*. 2001; 56(4):315-23.

10- Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolski E: Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int*. 2007; 72: 709-715

11- Teng M, Wolf M, Lowrie E, Thadani R: Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl j med* 2003; 339: 446-445.

12- Martin KJ, Gonzalez E, Lindberg JS, Taccetta C, Amdahl M, Llach F: Paricalcitol dosing according to body weight or severity of hyperparathyroidism: a double-blind, multicenter, randomized study. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(5): S57-S63.

13- Mitsopoulos E, Zanos S, Ginikopoulou E, Sakellariou G. Initial dosing of paricalcitol based on PTH levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: *Am J Kidney Dis* 2006; 48(1) 114-121.

14- Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Batlle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2003; 63(4):1483-90.

Recibido en su forma original: 26 de julio de 2011

En su forma corregida: 05 de agosto de 2011

Aceptación Final: 06 de agosto de 2011

Dr. Gustavo Lahman

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas

“Dr. Norberto Quirno” CEMIC – Buenos Aires – Argentina

E-mail: guslahman@yahoo.com.ar