

## Tratamiento de los pacientes en hemodiálisis periódicas con 1-alfa hidroxivitamina D<sub>3</sub>

J. Botella García, A. Miguel Donderis, D. Sanz Guajardo,  
M. García Valverde, J. L. Gallego Martínez, R. Lauzurica Valdemoros \*

### Introducción

Se conoce con el nombre de osteodistrofia renal urémica al conjunto de alteraciones óseas que acompañan a la patología renal que cursa con disminución del filtrado glomerular, diferenciándose así de aquellas otras alteraciones que aparecen en algunas nefropatías selectivas que cursan sin afectación del filtrado glomerular, de las que es ejemplo típico la acidosis tubular.

La osteodistrofia renal es el resultado del fallo de la función endocrina y excretora del riñón; respecto a la primera de estas funciones, el riñón, como veremos a continuación, es el órgano responsable de la síntesis del metabolito activo de la vitamina D; por otra parte, la pérdida de función de las nefronas (1) produce un aumento del fósforo sérico inorgánico, con el consiguiente descenso del calcio sérico ionizado, lo que provoca, a su vez, un aumento de secreción de hormona paratiroidea (PTH) y esta secreción excesiva de PTH produce la osteítis fibrosa.

La vitamina D es necesaria fundamentalmente para adaptar la absorción intestinal de calcio a las necesidades orgánicas; existe cierta posibilidad (2, 3) de que actúe directamente sobre la mineralización de la matriz orgánica del hueso, aunque todavía no existe una demostración experimental concluyente; asimismo, recientemente (3) se ha demostrado que la vitamina D interviene en la absorción tubular de calcio (Steele y cols., 1975) al igual que la PTH (Kleeman y cols., 1961), desconociéndose la interrelación entre ambos agentes en esta función.

Para poder realizar todas sus funciones, la vitamina D debe sufrir una serie de conversiones metabólicas (2): el 7-dehidrocolesterol pre-

sente en la piel se transforma, mediante la acción de los rayos ultravioleta, en vitamina D<sub>3</sub>; no obstante, por este mecanismo no se produce suficiente vitamina D<sub>3</sub>, necesiéndose aporte exógeno con la dieta para cubrir las necesidades; la vitamina D<sub>3</sub> procedente de la piel y del intestino se acumula en el hígado donde se transforma en 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>; esta hidroxilación tiene lugar en los microsomas del hepatocito, necesitando para ello NADPH, oxígeno y magnesio (4). La 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> no actúa directamente en ningún proceso fisiológico conocido (3); antes debe ser activada para poder actuar sobre intestino, hueso y riñón; esta activación ocurre exclusivamente en el riñón, específicamente en las mitocondrias, donde se transforma en 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> mediante la 1-hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, proceso metabólico exclusivo del riñón.

Como la pérdida de la función endocrina del riñón (5) trae consigo la no formación de 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>, principio hormonal activo de la vitamina D, la terapéutica sustitutiva (6) puede realizarse mediante la administración exógena de la 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>, producto caro y difícil de sintetizar, o bien administrando un análogo de la vitamina D que contiene un grupo hidroxilo en posición 1-alfa: el 1-alfa hidroxicolecalciferol.

La ausencia de efecto (3) de este producto sobre el hueso *in vitro* indica que necesita posterior modificación *in vivo* para ser activo, probablemente esto sea la hidroxilación en el hígado a 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>.

### Objetivo

El objetivo de este trabajo es realizar un estudio preliminar sobre algunos de los problemas planteados por el tratamiento con 1-alfa hi-

\* Servicio de Nefrología. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

droxivitamina D<sub>3</sub>\* durante 3 meses a los pacientes en hemodiálisis periódicas.

### Pacientes y métodos

En la Unidad de Puerta de Hierro tenemos 33 pacientes; de este tratamiento se excluyen 10 pacientes por presentar los siguientes problemas: 3, alteraciones hepáticas; 2, patología cardíaca (1 miocardioclerosis y otro pericarditis); en 2 se había realizado paratiroidectomía, 1 tenía nefritis intersticial por hiperparatiroidismo primario, 1 fue trasplantado y el otro falleció de sepsis.

En total, este estudio se ha efectuado en 23 pacientes, que dividimos en dos grupos: el grupo A incluye aquellos pacientes en los que había sido necesario interrumpir o suspender definitivamente la medicación, y el grupo B incluye los restantes pacientes en los que nunca hubo que suspender el tratamiento.

Los datos analíticos de la totalidad de los pacientes, previos al tratamiento, figuran en la tabla I.

TABLA I

		Desviación estándar (SD)
Tiempo en hemodiálisis . . . . .	42 meses	27
Calcio sanguíneo . . . . .	9,02 mg %	0,69
Fósforo sanguíneo . . . . .	5,09 mg %	0,85
Fosfatasa alcalina. . . . .	128 mu/ml	71

Asimismo, la radiología se clasificó en (tabla II): mínimas alteraciones, entendiendo como tal aquella radiología que no era rigurosa-

TABLA II

Mínimas alteraciones . . . . .	11 pacientes
Calcificaciones de tejidos blandos . . . . .	2 pacientes
Osteítis fibrosa . . . . .	7 pacientes
Fracturas . . . . .	3 pacientes

mente normal pero que tampoco presentaba alteraciones suficientes como para ser clasificada en uno de los tres grupos siguientes, calcificaciones de tejidos blandos, osteítis fibrosa y fracturas costales.

El esquema terapéutico es el siguiente:

— la concentración de calcio del líquido de diálisis es de 4 mEq/l y la de magnesio 1,5 mEq/l.

\* Agradecemos a los Laboratorios Alter S.A. el habernos proporcionado esta medicación.

- se inicia el tratamiento con 1-alfa hidroxivitamina D<sub>3</sub> a la dosis de 1 microgramo al día por vía oral.
- los pacientes reciben asimismo la dosis de hidróxido de aluminio necesaria para mantener el fósforo sanguíneo prediálisis entre 5 y 6 mg %.

Los controles de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina se realizaron semanalmente el primer mes y posteriormente cada 15 días. Dichos controles analíticos se determinaron mediante el SMA 12 de Technicon.

El tratamiento con 1-alfa hidroxivitamina D<sub>3</sub> se disminuyó o interrumpió si el calcio sérico sobrepasaba los 11 mg %, previa comprobación de la cifra.

### Resultados

A los 3 meses del tratamiento, los problemas planteados en la totalidad de los pacientes eran los siguientes:

- En 12 pacientes (52,17 %) el tratamiento había sido suspendido, siendo dicha suspensión definitiva en 10 pacientes y transitoria en 2; las razones por las que se interrumpió el tratamiento se resumen en la tabla III.

TABLA III

— Hipercalcemia . . . . .	11 pacientes
asintomática . . . . .	5 pacientes
prurito . . . . .	4 pacientes
conjuntivitis . . . . .	2 pacientes
náuseas . . . . .	1 paciente
hipertensión arterial . . . . .	1 paciente
— Normocalcemia . . . . .	1 paciente
prurito . . . . .	1 paciente

Como se deduce del número de pacientes, algunos de los que presentaban hipercalcemia tenían simultáneamente más de un síntoma.

- En 11 pacientes (48,83 %) el tratamiento había sido ininterrumpido. En el grupo de pacientes en los que se suspendió la medicación, ésta se llevó a cabo con el siguiente orden cronológico: el primer mes se suspendió el tratamiento a 8 pacientes; repartidos en 1 la primera semana, 3 la segunda, 2 la tercera y otros 2 la cuarta semana; el segundo mes se suspendió a 2 pacientes, 1 la sexta semana y el otro la octava; el tercer mes a los otros 2 restantes, 1 la décima y otro la duodécima semana.

Actualmente, siguen en tratamiento 13 pacientes, con arreglo a la siguiente pauta terapéutica: 1 paciente recibe 2 microgramos al día; 5 pacientes 1 microgramo al día; otros 5 reciben

1 microgramo cada 2 días; uno 1 microgramo cada 3 días, y otro 1 microgramo cada 4 días.

A los 3 meses de tratamiento o en el momento de suspenderlo (tabla IV), el calcio y fósforo

séricos habían subido, ambos con clara significación estadística, mientras que la fosfatasa alcalina no había experimentado variaciones notables.

TABLA IV

	Pre-tratamiento		Post-tratamiento		P.
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Calcio	9,02	0,69 mg %	10,99	1,16 mg %	< 0,0001
Fósforo	5,09	0,85 mg %	6,14	1,25 mg %	< 0,0005
F. alcalina	128,52	71,01 mu/ml	127,30	89,87 mu/ml	NS

Comparando las cifras analíticas del grupo A con las del grupo B, después del tratamiento, vemos (tabla V) como tan sólo existe diferencia significativa en el calcio, con una cifra media de

11,71 mg % en los suspendidos (grupo A) y de 10,21 mg % en los que continúan el tratamiento (grupo B).

TABLA V

	Tratamiento discontinuo		Tratamiento continuo		P.
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Calcio	11,71	0,50 mg %	10,21	1,18 mg %	< 0,0005
Fósforo	6,10	1,28 mg %	6,17	1,29 mg %	NS
F. alcalina	137,75	87,64 mu/ml	115,91	95,11 mu/ml	NS

Intentando encontrar aspectos clínicos y radiológicos que nos sirviesen para poder prever qué pacientes iban a desarrollar hipercalcemia, encontramos cómo aquellos pacientes que llevan más tiempo en hemodiálisis (tabla VI) y presentan mayor osteodistrofia (tabla VII) estaban

incluidos dentro del grupo A en los que el tratamiento fue suspendido definitiva o transitoriamente, aspecto éste importante desde un punto de vista pronóstico a la hora de iniciar el tratamiento.

TABLA VI

	Tratamiento discontinuo		Tratamiento continuo		P.
	$\bar{X}$	SD	$\bar{X}$	SD	
Tiempo en Hemodiálisis	54,33	28,36 meses	29,00	21,02 meses	< 0,0025
Calcio pre-trat.	9,09	0,70 mg %	8,94	0,69 mg %	NS
Fósforo pre-trat.	4,92	0,76 mg %	5,28	0,94 mg %	NS
F. alcalina pre-trat.	136,08	69,94 mu/ml	120,27	74,63 mu/ml	NS

TABLA VII

	Alter. mínimas	Calcificaciones	Osteítis fibrosa	Fracturas
Trat. discontinuo	3	0	6	3
Trat. continuo	8	2	1	0
	$\chi^2$ 10,821		P < 0,001	

## Comentarios

El tratamiento durante 3 meses con 1-alfa hidroxivitamina D<sub>3</sub> por vía oral en nuestro grupo de 23 pacientes sometidos a hemodiálisis periódica produjo un aumento de los niveles séricos de calcio y de fósforo, sin modificarse los valores de la fosfatasa alcalina.

Comparando nuestros resultados con los obtenidos por otros autores comprobamos:

a) Que el aumento de calcio sérico está constantemente descrito por todos los autores, si bien las dosis de 1-alfa hidroxivitamina D<sub>3</sub> utilizadas por nosotros son inferiores a las habitualmente publicadas; esto puede ser debido a dos posibles factores; por un lado,

la concentración elevada de calcio en el líquido de diálisis de nuestra Unidad (4 mEq/litro) y, por otro lado, a la acción beneficiosa de los rayos solares sobre la síntesis de la vitamina D. Asimismo, encontramos que aquellos pacientes que llevan más tiempo en hemodiálisis y que presentan radiología ósea más patológica son precisamente los que desarrollan hipercalcemia más precozmente. Esto mismo encuentran otros autores (7) que no ofrecen una explicación concluyente del hecho. Recientemente, el grupo de Newcastle ha comunicado el efecto perjudicial del aluminio que contiene el líquido de diálisis sobre el depósito de calcio en el hueso; esto explicaría el porqué son precisamente los enfermos más antiguos del programa de hemodiálisis los que responden peor al tratamiento con 1-alfa hidroxivitamina D<sub>3</sub> y concede importancia al hecho de iniciar este tratamiento precozmente en los enfermos con insuficiencia renal. Otra posible explicación es que los pacientes más antiguos en programa de hemodiálisis tendrían a su vez más hiperparatiroidismo secundario y en ellos la 1-alfa hidroxivitamina D<sub>3</sub> favorecería la tendencia a la hipercalcemia.

- b) Con respecto al fósforo, unos autores (7) encuentran hipofosforemias, mientras que otros (6) obtienen hiperfosforemias, que atribuyen a la disminución o suspensión del hidróxido de aluminio, en unos casos, y, en otros, a la propia acción de la 1-alfa hidroxivitamina D<sub>3</sub> sobre la absorción intestinal del fósforo. Nosotros hemos obtenido una elevación de los niveles séricos de fósforo, que interpretamos como la consecuencia del efecto directo de la 1-alfa hidroxivitamina D<sub>3</sub> sobre la absorción intestinal de fósforo.
- c) En relación con la fosfatasa alcalina, nosotros no hemos observado modificaciones de los niveles séricos de la misma como encuentran la gran mayoría de los autores en seguimientos más prolongados (8). Esta diferencia en la duración del tratamiento quizá sea la causa de la discrepancia en este dato.

A la vista de estos resultados, deducimos que el tratamiento con 1-alfa hidroxivitamina D<sub>3</sub> de-

be iniciarse precisamente antes de haber aparecido la osteodistrofia renal y, si es posible, simultáneamente al comienzo del tratamiento con hemodiálisis periódicas.

## Bibliografía

1. Bricker, Slatopolsky, Reiss, Avioli: Calcium, phosphorus and bone in renal disease and transplant. Arch. Intern. Med., 123:543, 1969.
2. De Luca, H.: El riñón como órgano endocrino que interviene en la función de la vitamina D. Am. J. Med., vol. 1, n. 1, 1975.
3. De Luca, H.: Vitamin D metabolism. Clinical Endocrinology, 7, suppl. 223s-224s, 1977.
4. Bhattacharyya, De Luca, H.: Subcellular location of rat liver calciferol-25-hydroxylase. Archives of Biochemistry and Biophysics, 160, 58-62, 1974.
5. Mawer, Backhouse, Taylor, Lumb and Stanbury: Evidence for failure of formation of 1,25-dihydroxycholecalciferol in chronic renal failure. Lancet, i, 626-628, 1973.
6. Walker, Peacock, Aaron, Robinson and Davison: Prophylactic 1-alfa-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> therapy in haemodialysis patients. Clinical Endocrinology, 7, 125s-130s, 1977.
7. Kanis, Russell, Naik, Earnshaw, Smith, Heynen and Woods: Factors influencing the response to 1-alfa-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in patients with renal bone disease. Clinical Endocrinology, 7, suppl. 51s-57s, 1977.
8. Pierides, Ellis, Simpson, Dewar, Ward, Kerr: Variable response to long-term 1-alfa-hydroxycholecalciferol in haemodialysis osteodystrophy. Lancet, i, 1092-1095, 1976a.
9. Nielsen, Binderup, Godtfredsen, Jensen, Ladefoged: Long-term treatment with 1-alfa-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> of patients with uraemic osteodystrophy. Nephron 16: 359-370 1976.
10. Chalmers, Davie, Hunter, Sraz, Pelc, Kodicek: 1-alfa-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> as a substitute for the kidney hormone 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in chronic renal failure. Lancet, vol. 2, 696-699, 1973.
11. Stanbury: The role of vitamin D in renal bone disease. Clinical Endocrinology, 7, suppl. 25s-30s., 1977.
12. Boyle, Miravet, Gray, Holick, De Luca: The response of intestinal calcium transport to 25-hidroxy and 1-25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in nephrectomized rats. Endocrinology, 90, 605-608, 1972.
13. Haddad, and Stamp: Circulating 25-hydroxyvitamin D in man. Am. J. Med., 57, 57-62, 1974.
14. Pierides, Kerr, Ellis, Peart, Oriordan, De Luca: 1-alfa-hydroxycholecalciferol in haemodialysis osteodystrophy. Adverse effects of anticonvulsant therapy. Clinical Nephrology, 5, 189-196, 1976.