

# Activación de los receptores de vitamina D en la optimización del hiperparatiroidismo secundario en diálisis

\* José A. Herrero<sup>1</sup>, Juan M. López-Gómez<sup>2</sup>, Francisco Maduell<sup>3</sup>, Ángel L. Martín-de Francisco<sup>4</sup>, Alejandro Martín-Malo<sup>5</sup>, Alberto Martínez-Castelao<sup>6</sup>, Juan F. Navarro-González<sup>7</sup>, Miguel Pérez-Fontán<sup>8</sup>, Jesús Pérez<sup>9</sup>, Rafael Selgas<sup>10</sup>, Carlos Solozabal<sup>11</sup>

\* Los autores están ordenados alfabéticamente

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

<sup>3</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

<sup>4</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

<sup>5</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

<sup>6</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

<sup>7</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

<sup>8</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Juan Canalejo. A Coruña

<sup>9</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario Miguel Servet. Zaragoza

<sup>10</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

<sup>11</sup> Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Nefrología 2013;33(4):571-84

doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.May.11901

## NOTA PRELIMINAR

El 15 de marzo de 2012 fuimos invitados a participar en un encuentro en Madrid para debatir sobre algunos aspectos relacionados con el papel de la activación de los activadores de los receptores de vitamina D (RVD) en la optimización del hiperparatiroidismo secundario (HPTS) en diálisis. Entre los participantes había posicionamientos claramente diversos derivados de su propia experiencia en el control del HPTS, desde el enfoque tradicional con activadores de los RVD (ARVD) o con activadores selectivos de los RVD (AsRVD) para algunos o con calcimiméticos (cinacalcet) para otros. Obviamente, las posiciones de expertos vienen sintetizadas en las Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC)<sup>1</sup>, por lo que aquí trasladamos son únicamente los puntos que fueron discutidos en esa reunión y el consenso alcanzado por todos los firmantes.

Entre los factores patogénicos responsables del desarrollo del HPTS durante la ERC, la deficiencia de vitamina D es

un factor de riesgo conocido. La toxicidad de dosis farmacológicas de metabolitos activos de la vitamina D, en particular el calcitriol, debida principalmente a la elevación de los niveles de calcio y fósforo, motivó el desarrollo de análogos de la vitamina D con menor efecto en el balance positivo de calcio y fósforo<sup>2-6</sup>. Con mecanismo diferente, la aportación de los calcimiméticos, ocasionalmente asociados por su complementariedad a vitamina D, han contribuido asimismo a un mejor control del HPTS.

El objetivo de esta reunión fue discutir la evidencia científica de los diferentes tratamientos involucrados en el manejo del HPTS, con el fin de optimizar el tratamiento del paciente en diálisis relacionando su eficacia, seguridad y coste.

## ANTECEDENTES

El HPTS es una consecuencia frecuente y grave de la ERC (figura 1). Se trata de un trastorno de patogénesis compleja caracterizado, como factores importantes, por una disminución de la 1,25-dihidroxit vitamina D o calcitriol (el consiguiente déficit en la activación de su receptor) y por una disminución de la fosfaturia (a pesar de una disminución en la reabsorción tubular de fósforo y debido a una disminución de la carga filtrada), anomalías en las concentraciones séricas de calcio y fósforo, hiperplasia de las glándulas paratiroides.

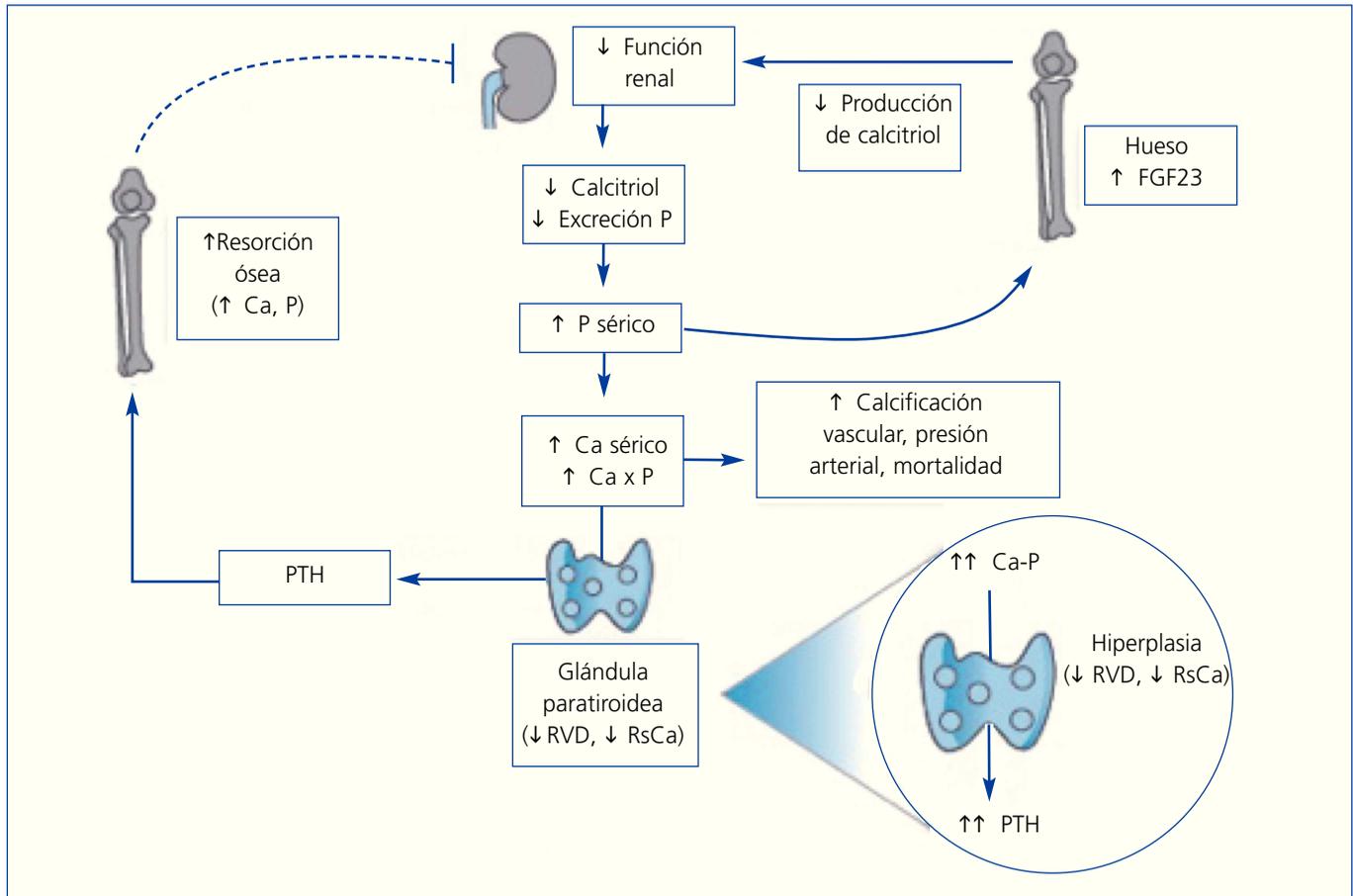
**Correspondencia:** José A. Herrero

Servicio de Nefrología.

Hospital Clínico San Carlos. Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid.

jaherrero2@telefonica.net

herrero.hcsc@salud.madrid.org



**Figura 1.** Desarrollo del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica (adaptada de Ronco et al.<sup>43</sup>).

Ca: calcio; FGF23: factor de crecimiento fibroblástico 23; P: fósforo; PTH: hormona paratiroidea; RVD: receptores de vitamina D; RsCa: receptor sensor de calcio.

des, aumento de la secreción de hormona paratiroidea (PTH) y anomalías minerales y óseas sistémicas<sup>7</sup>.

Un control inadecuado del HPTS y del trastorno mineral del hueso puede fomentar la calcificación vascular y contribuir a aumentar la mortalidad cardiovascular, que es la causa más frecuente de muerte en los pacientes dializados.

En las glándulas paratiroides existen dos receptores clásicos conocidos, el RVD y el receptor sensor de calcio (RsCa), a través de los cuales se modula su función. La activación de estos receptores produce la disminución de la secreción de PTH y una inhibición de la proliferación celular.

En la actualidad disponemos de tres clases de fármacos como opciones de tratamiento para el HPTS:

1. ARVD no selectivos: calcitriol y alfacalcidol.
2. AsRVD: paricalcitol y maxacalcitol, entre otros.
3. Cinacalcet.

Se ha demostrado en diversas publicaciones que las tres opciones son eficaces para la supresión de la PTH, pero estu-

dios clínicos indican que los ARVD no selectivos pueden propiciar hiperfosfatemia e hipercalcemia limitantes de la dosis. Los AsRVD tienen unos menores efectos sobre la absorción de calcio en el intestino y sobre la movilización del calcio y fósforo en el hueso, provocando menos episodios de hipercalcemias e hiperfosfatemias<sup>8</sup>. Los calcimiméticos, también muy eficaces, por el contrario se asocian, con frecuencia, a hipocalcemia<sup>9</sup>.

Uno de los problemas actuales en la definición del HPTS es la diversidad de los procedimientos de determinación de la PTH. Por ello, las distintas guías refieren diferentes rangos de normalidad de la PTH en pacientes en diálisis. Sin embargo, y así lo reconocen las guías KDIGO, el juicio del control del HPTS debe plantearse no solamente por el valor absoluto de PTH en los rangos adecuados, sino por la tendencia progresiva al ascenso de sus niveles. La base histológica racional para considerar esta tendencia es la progresiva transformación de las glándulas paratiroides desarrollando hiperplasia nodular con disminución de los RVD y del calcio, y por tanto con resistencia progresiva al control del HPTS ante las diferentes opciones de tratamiento (ARVD y calcimiméticos)<sup>10</sup>.

## ACTIVADORES DE LOS RECEPTORES DE VITAMINA D SELECTIVOS (II) Y NO SELECTIVOS (I)

El RVD de las glándulas paratiroides es un receptor citosólico que actúa como factor de transcripción en la expresión de la PTH. Una vez activado el complejo RVD-activador, actúa sobre el elemento de respuesta de la vitamina D del gen en la célula paratiroidea, lo que causa una disminución de la producción de ARN de la PTH. La unión al elemento de respuesta está condicionada por la acción de elementos coactivadores y/o correpresores. Por esto, en la ERC la disminución progresiva de los niveles séricos de 1,25-dihidroxitamina D causa un aumento de la síntesis de la PTH en las glándulas paratiroides. La ausencia en la llegada de este estímulo inhibitorio a través del RVD hace que disminuya la población de receptores y se produzca una hiperplasia de las glándulas paratiroides. Esta hiperplasia se produce con la finalidad de satisfacer las demandas de secreción de PTH. Esta glándula, pobre en receptores, acaba convirtiéndose en una glándula autónoma incapaz de responder a los tratamientos y en ocasiones se precisa cirugía.

La distribución del RVD es prácticamente universal, así como los múltiples genes y proteínas reguladas por la activación de este, teniendo un papel esencial en la salud cardiovascular. En el paciente con ERC, la activación del RVD podría tener efectos beneficiosos, no solo sobre las alteraciones del metabolismo mineral, sino también sobre la propia enfermedad renal<sup>11</sup>. No solo inhibe marcadores inflamatorios, sino que además modula la respuesta inmune e induce la regulación a la baja de la renina. El RVD es también importante en la estimulación del remodelado de los cardiomiocitos<sup>11</sup>.

Dentro del grupo terapéutico de las «vitaminas D y análogos», existe un gran número de moléculas. En él se encuentra el calcitriol (la forma más activa de la vitamina D) y sus precursores, como la 25OH vitamina D, pro-hormonas del calcitriol que tras administración en el organismo acaban transformándose por una u otra vía en 1,25-dihidroxitamina D o calcitriol. Por tanto, este grupo de fármacos constituye el grupo de ARVD no selectivos, ya que actúan en el organismo de la misma manera que lo hace la propia vitamina D endógena. Uno de los grandes problemas asociados a los ARVD no selectivos es el aumento de los niveles de calcio y fósforo en sangre y el complejo manejo de su administración, lo que provoca una limitación de su dosis. Los nuevos activadores selectivos muestran en estudios experimentales una similar o superior dosis-equivalencia para suprimir la PTH con una menor actividad calcémica e hiperfosfatémica<sup>12</sup>. En comparación con los pacientes tratados con paricalcitol, mostraron una reducción más rápida de la PTH con unos menores episodios de hipercalcemia y/o elevaciones del producto calcio x fósforo (18 % frente a 38 %,  $p = 0,008$ )<sup>13</sup>. Este aumento de calcio y fósforo está asociado a calcificación vascular, lo que supondría un aumento de la morbimortalidad de los pacientes en diálisis<sup>14</sup>.

Muchos pacientes con ERC no pueden recibir un tratamiento adecuado para el HPTS con vitamina D activa por sus riesgos de hipercalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia y elevación del producto calcio x fósforo<sup>5,15,16</sup>. Asimismo, tampoco es aconsejable otra de las opciones para el control del HPTS en pacientes con ERC no en diálisis, como es el uso de calcimiméticos, ya que producen hipercalcemia, hipocalcemia y elevación del fósforo sérico<sup>17,18</sup>.

En virtud de sus estructuras químicas, los activadores no selectivos y selectivos del RVD poseen unos efectos genómicos heterogéneos que originan diferentes respuestas en la glándula paratiroidea, en el intestino y en el hueso. Los AsRVD tienen menores efectos sobre la absorción de calcio intestinal y movilización del calcio y el fósforo óseos, en comparación con los ARVD no selectivos. Con el uso de activadores específicos de RVD se ayudaría a combatir los efectos indeseables de hipercalcemia e hiperfosfatemia. Veremos que hay datos clínicos que sugieren una asociación entre los ARVD y un aumento de la supervivencia en pacientes con ERC<sup>19-25</sup>.

### Efecto sobre la supervivencia

Efectivamente hay estudios que sugieren que los ARVD se asocian a una mayor supervivencia de los pacientes con ERC en hemodiálisis<sup>24</sup>, siendo este beneficio más favorable con los ARVD selectivos que con los no selectivos<sup>26</sup>.

En un estudio de cohortes históricos, Teng et al. compararon la tasa de supervivencia a los 36 meses con paricalcitol y calcitriol en casi 68 000 pacientes dializados<sup>24</sup>. Los resultados mostraron una mejora de supervivencia significativa en los pacientes que recibían paricalcitol que ya se apreciaba a los 12 meses y que aumentaba con el tiempo, resultando de igual manera cuando se analizó la supervivencia de los pacientes que cambiaban de un tratamiento a otro. La tasa de mortalidad fue un 16 % inferior en los pacientes tratados con paricalcitol. Kalantar et al. (2006), en un nuevo estudio de cohortes históricos, valoraron la supervivencia de 58 000 pacientes, demostrando que cualquier dosis de paricalcitol administrada se asociaba a un beneficio en la supervivencia (reducción de la mortalidad por cualquier causa o por causa cardiovascular), frente a los pacientes que no recibieron paricalcitol<sup>26</sup>. Lee et al. (2007), en una extensión del estudio de Kalantar et al., en el que se incluyeron nuevos datos de un análisis de subgrupos según la raza, coexistencia o no de diabetes, sexo, edad, tiempo en diálisis, niveles de albúmina sérica, consumo de proteínas, niveles de calcio, fósforo, producto calcio x fósforo, fosfatasa alcalina y PTH, observaron un aumento de la supervivencia para todos los subgrupos tratados con paricalcitol frente a los no tratados en cada uno de los estratos estudiados<sup>27</sup>. Recientemente se han publicado los resultados del estudio FARO del grupo italiano de hemodiálisis<sup>28</sup>. Dichos resultados corroboran las conclusiones de los

estudios de Kalantar et al. y de Teng et al., demostrando que la activación del RVD aumenta la supervivencia en el grupo de pacientes tratados con paricalcitol frente a los pacientes tratados con calcitriol, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Tentori et al. obtuvieron resultados similares en otro estudio en el que compararon las muertes por cualquier causa y las muertes cardiovasculares en pacientes en hemodiálisis tratados con ARVD (calcitriol, doxercalciferol y paricalcitol), demostrando que la mortalidad fue similar en los grupos de paricalcitol y doxercalciferol, y que fue superior en el grupo de calcitriol ( $p < 0,001$ )<sup>29</sup>. Vervloet et al. analizaron los diferentes estudios observacionales que relacionaban la asociación entre el uso de ARVD y la mortalidad. Sostuvieron que, aunque todos los datos que consideran los efectos en la mortalidad de la terapia con ARVD en pacientes en hemodiálisis provienen de cohortes históricas, el análisis se debe considerar válido para la práctica clínica, puesto que en los cinco estudios observacionales existentes los métodos utilizados eran sólidos<sup>30</sup>.

Por lo tanto, el uso de ARVD se asocia a un beneficio en la supervivencia de los pacientes con ERC, independientemente de los efectos sobre la PTH, el calcio y el fósforo, pareciendo ser mejor la activación selectiva del RVD con paricalcitol, frente a la no activación o a la activación con otras moléculas como calcitriol. Los mecanismos que asocian los beneficios de supervivencia y cardiovasculares a la activación del RVD están todavía bajo investigación, pero diferentes factores pueden tener un papel importante, ya que se han identificado RVD en más de 30 tejidos diferentes en el cuerpo humano<sup>31</sup>.

### Control del hiperparatiroidismo secundario y parámetros del metabolismo óseo mineral

Como veremos detalladamente más adelante, entre los ARVD los activadores selectivos ejercen un menor efecto hipercalcemiante e hiperfosforemiante que calcitriol. Varios estudios han confirmado su capacidad para alcanzar una reducción de los niveles de PTH de forma más rápida y sostenida que la que producen los ARVD no selectivos, como se puede observar en la tabla 1. Llach et al., en 2001, demostraron en un estudio prospectivo en 37 pacientes resistentes al tratamiento con calcitriol (PTH > 600) que tras 16 meses de tratamiento con paricalcitol en ratio de conversión 1:3 o 1:4 hubo una bajada significativa de PTH sin cambios estadísticamente significativos en el calcio y el fósforo<sup>32</sup>. Posteriormente, en 2003, en un estudio en el que participaron 263 pacientes en diálisis, Sprage et al. mostraron que el tiempo en alcanzar los rangos de normalidad de las guías KDOQI fue en la semana 18 en el grupo de paricalcitol, y en ningún momento en el grupo de calcitriol tras un tratamiento con los fármacos de 32 semanas, mostrando además menores episodios de hipercalcemia o elevaciones del producto calcio x fósforo con respecto a los pacientes tratados con calcitriol ( $p = 0,008$ )<sup>13</sup>.

En 2009 Abdul Gafor et al., en un estudio unicéntrico de 25 pacientes, mostraron un descenso significativo de la PTH en el grupo de paricalcitol, incrementándose los niveles de calcio exclusivamente en el grupo de calcitriol<sup>8</sup>.

En 2010 Mittman et al., en 59 pacientes tratados con calcitriol durante al menos 12 meses, que completaron posteriormente otros 12 meses con paricalcitol, vieron que la conversión de calcitriol a paricalcitol mostraba una disminución del calcio, fósforo, producto calcio x fósforo y PTH, además de una reducción de la fosfatasa alcalina. Asimismo, se mostró una diferencia altamente significativa en el número de pérdidas de dosis durante los tratamientos a favor de paricalcitol<sup>33</sup>.

Por último, Tonbul et al. publicaron ese mismo año un estudio (de diseño similar al de Llach et al.) en 43 pacientes refractarios al tratamiento con calcitriol. Los resultados mostraron, al final del estudio, una bajada de la PTH, el mantenimiento del fósforo sérico y un aumento, aunque no estadísticamente significativo, del calcio sérico<sup>34</sup>.

### Absorción de calcio a nivel intestinal

Como ya se ha comentado anteriormente, uno de los grandes problemas de los ARVD es el aumento de los niveles de calcio y fósforo, debido principalmente a su absorción intestinal y a su movilización desde el hueso. A diferencia del tratamiento con paricalcitol, el tratamiento con calcitriol se ha asociado a un aumento del número de RVD intestinales. Además es necesaria una dosis diez veces superior a calcitriol para producir aumentos similares de las concentraciones séricas de calcio y fósforo, siendo al mismo tiempo necesaria una dosis tres veces superior para tener el mismo efecto sobre la PTH, lo que proporciona una ventana terapéutica de seguridad superior con paricalcitol<sup>35</sup>.

Takahashi et al. (1997) demostraron que en ratas urémicas tratadas con paricalcitol se expresaba menos RVD en la membrana de las células intestinales que en las ratas urémicas tratadas con calcitriol después de 8 semanas de tratamiento<sup>35</sup>. Posteriormente, en 2002, Brown et al. demostraron que paricalcitol disminuía la expresión de las principales proteínas transportadoras de calcio en la célula intestinal (calbindina D, canal de calcio CaT1 y bomba de calcio PMCA1) en un modelo experimental frente a calcitriol, proporcionando un menor aumento de la absorción de calcio intestinal<sup>36</sup>. Años más tarde Nakane et al.<sup>37</sup> corroboraron que paricalcitol se asociaba a una absorción de calcio inferior a calcitriol en ratas urémicas alimentadas con una dieta rica en fósforo durante 12 días, siendo menor la expresión de proteínas transportadoras en el grupo de paricalcitol<sup>37</sup>. Lund et al., en un estudio clínico y cruzado en 29 pacientes en hemodiálisis, mostraron que la absorción fraccionada de calcio intestinal fue significativamente inferior después del tratamiento con paricalcitol ( $0,135 \pm 0,006$ ) frente al tratamiento con calcitriol

**Tabla 1.** Estudios comparativos de paricalcitol sobre el metabolismo óseo-mineral

AUTOR, AÑO	TRATAMIENTO		RESULTADOS			
	Pauta del tratamiento	Pauta del control	Variable principal de resultado	Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control	Acontecimientos adversos/ limitaciones
Llach et al., 2001 <sup>32</sup>	Cambio de tratamiento de calcitriol a paricalcitol en ratio de conversión 1:3-1:4	No existe	Control a largo de plazo (16 meses) del HPTS de moderado a severo de pacientes en HD resistentes al tratamiento con calcitriol i.v.	Los niveles de PTH se redujeron de 901 ± 58 a 165 ± 24 pg/ml (p < 0,01)	No aplica	Ca aumentó de 9,4 ± 0,2 mg/dl a 9,7 ± 0,2 mg/dl p = 0,86. P descendió de 6,1 ± 0,2 mg/dl a 5,8 ± 0,2 mg/dl p = 0,77
Sprague et al., 2003 <sup>13</sup>	Paricalcitol, dosis inicial 0,04 µg/kg aumentando 0,04 µg/kg cada 4 semanas durante un máx de 32 semanas, alcanzando un máx permitido de 0,24 µg/kg o logrando una reducción de la PTH del 50 %	Calcitriol, dosis inicial 0,01 µg/kg aumentando 0,01 µg/kg cada 4 semanas durante un máx de 32 semanas, alcanzando un máx permitido de 0,06 µg/kg o logrando una reducción de la PTH del 50 %	Comparación de tratamientos con paricalcitol y calcitriol en el HPTS. Reducción de los niveles de la PTH. Duración del estudio: 32 semanas	Mayor rapidez de reducción (≥ 50 %) de la PTH en pacientes tratados con paricalcitol (media de 15 semanas). Reducción media de la PTH dentro del rango terapéutico deseado (100-300 pg/ml) dentro de las 18 primeras semanas	No se alcanzó la reducción media dentro del rango (100-300 pg/ml) de PTH. Reducción de PTH ≥ 50 % (media a las 23 semanas)	Mayor incidencia de hipercalcemias en el grupo calcitriol
Abdul Gafor et al., 2009 <sup>8</sup>	Paricalcitol, dosis inicial 0,04 µg/kg aumentando 0,04 µg/kg cada 3 semanas	Calcitriol, dosis inicial 0,01 µg/kg aumentando 0,01 µg/kg cada 3 semanas	Comparación entre los niveles de PTH y la incidencia de hipercalcemia, hiperfosfatemia y elevación del producto Ca x P tras 12 semanas de tratamiento	Descenso estadísticamente significativo de la PTH (p = 0,003) sin alteraciones del Ca, el P y el producto Ca x P	Descenso estadísticamente no significativo (P = 0,101) con incremento del Ca. Se mantienen los niveles de P y producto Ca x P	No se miden otros, aparte de las hipercalcemias y las hiperfosfatemias
Mittman et al., 2010 <sup>33</sup>	Estudio cruzado de pacientes en tratamiento con calcitriol durante 1 año que cambian al tratamiento con paricalcitol durante otro año en ratio de conversión de dosis de 1:3		Comparación de los parámetros bioquímicos (Ca, P, Ca x P, PTHi y fosfatasa alcalina) en los 2 períodos de tratamiento	El cambio de calcitriol a paricalcitol dio lugar a una disminución estadísticamente significativa en los niveles de Ca (p = 0,0003), P (p = 0,027), Ca x P (p = 0,003), niveles de PTH (p = 0,001) y fosfatasa alcalina (p = 0,0005). También se observaron más dosis perdidas (no administradas) durante el tratamiento con calcitriol que durante el tratamiento con paricalcitol (p = 0,000)		Hubo un número mayor estadísticamente significativo de hipercalcemias e hiperfosfatemias en el período de tratamiento con calcitriol
Tonbul et al., 2012 <sup>34</sup>	Cambio de tratamiento de calcitriol a paricalcitol en ratio de conversión 1:3	No existe	Control a largo de plazo (12 meses) del HPTS de pacientes en HD de mantenimiento resistentes al tratamiento con calcitriol i.v. por hipercalcemias e hiperfosforemias	Los niveles de PTH se redujeron de 747,9 ± 497,2 a 307,3 ± 417,1 pg/ml (p < 0,01)	No aplica	Se produjo un aumento del Ca sérico, aunque no estadísticamente significativo (Ca basal 8,9 mg/dl, Ca final 9,4 mg/dl; p = 0,07) y mantenimiento del P sérico (P basal 4,6 mg/dl, P final 4,5 mg/dl; p = 0,713)

Ca: calcio; HD: hemodiálisis; HPTS: hiperparatiroidismo secundario; i.v.: intravenoso; P: fósforo; PTH: hormona paratiroidea.

( $0,158 \pm 0,006$ ,  $p = 0,022$ ), siendo 0,023 la diferencia absoluta de absorción fraccionada de calcio. No hubo diferencias significativas en la PTH, el calcio, el fósforo o el producto calcio x fósforo<sup>38</sup>. Muy recientemente, Martínez et al. mostraron por primera vez la menor excreción urinaria de calcio en pacientes tratados con paricalcitol frente a los tratados con calcitriol, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,047$ )<sup>39</sup>.

### Acción en el hueso

Diferentes estudios han demostrado que paricalcitol produce una menor resorción ósea y que mejora la formación ósea (síntesis de colágeno).

En 1999, Finch et al. publicaron el primer estudio en medir los efectos de paricalcitol sobre el hueso<sup>20</sup>. En un modelo de ratas paratiroidectomizadas sometidas a una dieta pobre en calcio y fósforo, demostraron que los niveles plasmáticos de calcio de las ratas indicaban que paricalcitol era diez veces menos potente que calcitriol movilizándolo calcio del hueso (resorción ósea). Resultados muy similares se observan en cuanto al fósforo. Se midió además la excreción urinaria de calcio, observándose una excreción superior en las ratas tratadas con calcitriol.

Un año más tarde Balint et al. demostraron en estudios *in vitro* que, aunque calcitriol y paricalcitol tenían efectos similares sobre el flujo del calcio desde el hueso, en concentraciones terapéuticas, paricalcitol no parecía inhibir la actividad osteoblástica<sup>40</sup>. Slatopolsky et al., en 2003, hicieron por primera vez estudios en ratas urémicas y concluyeron que paricalcitol mejoraba la mineralización y prevenía la formación anormal de hueso, previniendo el HPTS sin aumentos de calcio sérico y mejorando los cambios histomorfométricos inducidos por la uremia y la dieta rica en fósforo (menor porosidad intracortical y menor erosión trabecular a nivel de hueso esponjoso)<sup>12</sup>.

Nakane et al., en un modelo *in vitro*, sugirieron que los análogos de vitamina D tienen efectos directos sobre la resorción y formación ósea, pudiendo ser paricalcitol más eficaz que la 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) y 1 alpha-hydroxyvitamin D(2) en la estimulación de la formación ósea anabólica<sup>21</sup>. Finch et al. publicaron el último de los estudios a nivel de hueso, utilizando el mismo modelo de Slatopolsky del año 2003, ratas nefrectomizadas 5/6 que fueron tratadas con placebo, paricalcitol o cinacalcet durante 6 semanas. Cinacalcet, pero no paricalcitol, mostró una reducción del volumen del hueso. Cinacalcet presentó una formación de hueso similar y superficie osteoide reducida, pero mayor resorción ósea<sup>41</sup>. Actualmente se encuentra en marcha el estudio BONAFIDE en pacientes con ERC, de un año de seguimiento, con biopsia pre- y poscinacalcet, cuyos resultados, se espera, puedan contribuir a clarificar estos efectos<sup>42</sup>.

### Otros efectos pleiotrópicos

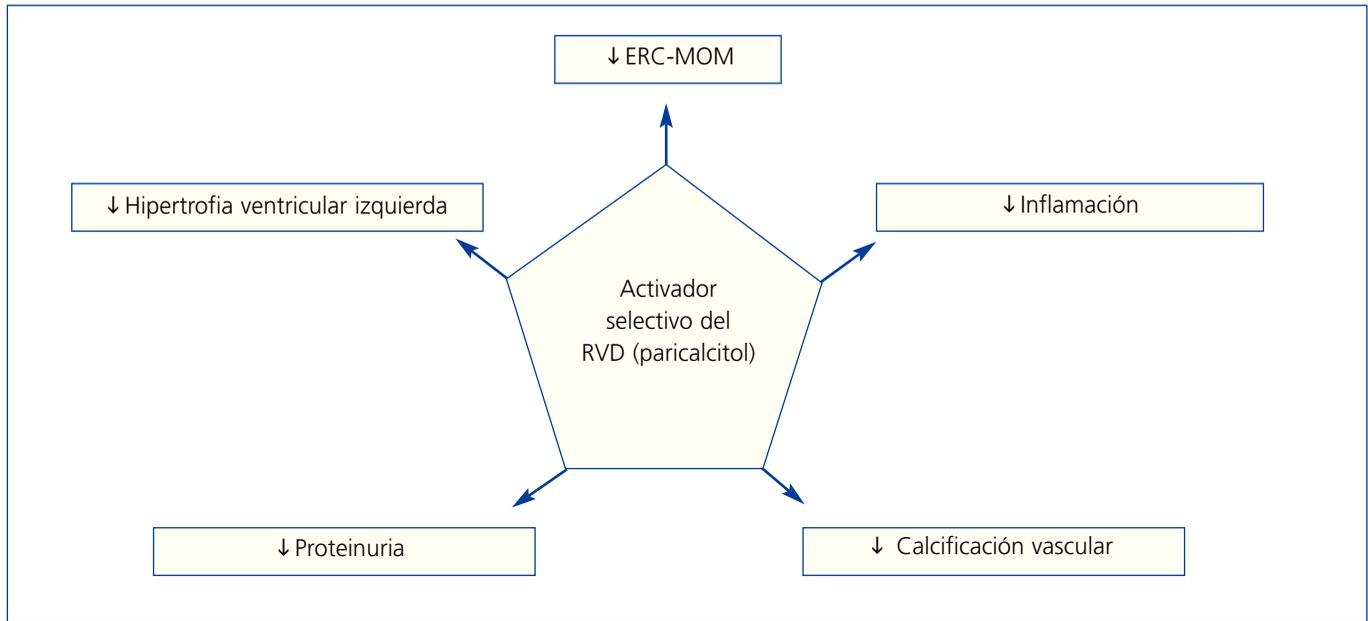
La activación del RVD es esencial para el funcionamiento normal del organismo, puesto que estos receptores están presentes en muchos órganos y afectan a numerosos procesos, sugiriendo un papel más allá de su función en el metabolismo óseo (figura 2). Dadas estas propiedades, es probable que la terapia basada en los AsRVD tenga efectos beneficiosos cardiovasculares, incluida una reducción de la incidencia de fallo cardíaco, de la aterosclerosis y de la hipertrofia miocárdica, disminuyendo así la morbimortalidad.

Como ya se ha comentado anteriormente, se han encontrado diferencias en el control del HPTS y de los parámetros bioquímicos entre una terapia basada en ARVD selectivos o no selectivos. A continuación se muestra la acción diferencial en los distintos tejidos entre dichas terapias.

### Calcificación

El aumento de la calcificación vascular se ha asociado con una menor supervivencia en pacientes en hemodiálisis crónica. La pared vascular está compuesta por células endoteliales y células del músculo liso vascular (CMLV), que expresan RVD. La presencia de RVD es necesaria para la salubridad de las CMLV.

En 2007 Mizobuchi et al., en un modelo experimental de ERC severa (nefrectomía 5/6) con dieta rica en fósforo, observaron una mayor calcificación en la aorta tratada con calcitriol y doxercalciferol en relación con las tratadas con paricalcitol, así como una menor expresión por estas células de factores procalcificantes como el Cbfa-1 y la osteocalcina tras tratamiento durante 1 mes. Los datos bioquímicos sobre los parámetros del metabolismo óseo-mineral mostraron que los tres fármacos bajaron la PTH, pero las tratadas con calcitriol mostraron niveles de calcio y fósforo séricos mayores que las tratadas con paricalcitol. Sin embargo, a pesar de hacer incrementar los niveles de fósforo y calcio en el grupo de paricalcitol, el efecto ventajoso del paricalcitol sobre los demás ARVD persistía<sup>44</sup>. En ese mismo año Cardús et al., utilizando el mismo modelo experimental, demostraron que el cociente media/luz fue significativamente mayor para las arterias de ratas tratadas con calcitriol, pero similar al de las tratadas con paricalcitol en relación con las ratas control<sup>45</sup>. Posteriormente, Noonan et al., en 2008, con el mismo modelo experimental, observaron una menor calcificación no solo aórtica, sino también cardíaca en las ratas tratadas con paricalcitol (tras 41 días de tratamiento) frente a las tratadas con doxercalciferol (1 $\alpha$ -hidroxivitamina D2). Además, la velocidad de onda de pulso no se incrementó tras la cirugía en las ratas tratadas con paricalcitol (valores similares a los de las ratas controles e inferiores a los de las ratas tratadas con doxercalciferol)<sup>46</sup>. También en ese mismo año, López et al. constataron que, en ratas urémicas con HPTS, la administración concomitante de paricalcitol y un calcimimético ejercía un



**Figura 2.** Efectos de la activación selectiva de los receptores de vitamina D en la enfermedad renal crónica (adaptada de Ronco et al.<sup>43</sup>).

ERC-MOM: metabolismo óseo mineral en la enfermedad renal crónica; RVD: receptores de vitamina D.

excelente control del HPTS sin inducir calcificaciones extraóseas, previniendo la mortalidad asociada con el uso de derivados de la vitamina D<sup>47</sup>. Becker et al., en un estudio de reciente publicación<sup>48</sup> en el que se utilizó un modelo experimental de dislipemia y estrés oxidativo (ratones KO para la apolipoproteína E), tras 10 semanas de tratamiento con paricalcitol o calcitriol, vieron que produjo imágenes muy similares para los dos fármacos de calcificación aórtica a las publicadas en el año 2007 por Mizobuchi et al.<sup>44</sup>.

Hace unos meses, Guerrero et al. publicaron los resultados de un estudio *in vitro* con anillo aórtico e *in vivo* en ratas sometidas a una dieta rica en fósforo y tratadas con lipopolisacáridos (LPS) y con LPS asociado a calcitriol o paricalcitol. En él se mostraron diferencias entre ambos tratamientos con tan solo 15 días de exposición en la rata. El tratamiento con paricalcitol mostró un mayor efecto antiinflamatorio que el tratamiento con calcitriol y, a diferencia de este, paricalcitol previno la calcificación vascular<sup>49</sup>.

Muy recientemente, el mismo grupo mostró un efecto diferencial entre paricalcitol y calcitriol en la calcificación vascular, pareciendo estar mediada por la distinta regulación del *bone morphogenetic protein* y las vías de señalización de la Wnt/beta-catenina<sup>50</sup>.

## Inflamación

Es conocido que los pacientes en hemodiálisis presentan un estado de inflamación crónica que se ha relacionado

con diversas complicaciones, como la anemia o la malnutrición. Una disminución de la activación del RVD se relaciona con niveles en plasma elevados de marcadores de inflamación: proteína C reactiva (PCR) y *matrix metalloproteinase*.

En estudios experimentales y clínicos, los AsRVD han demostrado una capacidad potencial para modular el fenómeno inflamatorio. En un estudio piloto Alborzi et al. (2008) observaron en un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en 24 pacientes una reducción de la PCR y la albuminuria en los pacientes tratados con paricalcitol en un mecanismo independiente a su efecto sobre la PTH<sup>51</sup>. Recientemente, Navarro et al. encontraron en un estudio con 25 pacientes tratados con calcitriol que, al cambiarlos a paricalcitol, mostraron una mejoría de la modulación del estadio inflamatorio con paricalcitol reduciendo PCR y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y una mejora de los ratios de citocinas inflamatorias/antiinflamatorias en pacientes tratados previamente con calcitriol<sup>52</sup>. Este efecto, al igual que en el estudio de Alborzi, fue independiente de los niveles de PTH.

## Hipertrofia ventricular izquierda

En la ERC, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es frecuente y se asocia a un aumento de la mortalidad cardiovascular en hemodiálisis. Estudios preclínicos han asociado una menor activación de los RVD con HVI<sup>53-55</sup>.

Bodyak et al., en 2007, estudiaron la función cardíaca y la HVI en un modelo de ratas Dahl (sensibles a la sal) en tratamiento con una dieta rica en sodio y paricalcitol. Observaron que los ecocardiogramas de las ratas tratadas con paricalcitol se asemejaban a los de las ratas controles, ocurriendo lo mismo con la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y la expresión de renina cardíaca<sup>56</sup>. Posteriormente estos mismos autores examinaron de forma retrospectiva los ecocardiogramas basales y a los 12 meses de tratamiento de pacientes en hemodiálisis tratados y no tratados con paricalcitol para corroborar los datos observados en las ratas Dahl. Los pacientes que habían recibido paricalcitol tenían una función diastólica mejorada (cociente E/A) y una disminución significativa del grosor de pared septal y posterior. En 2007 Becker et al. comunicaron en la American Society of Nephrology los resultados de un trabajo realizado en ratones ApoE<sup>-/-</sup> uninefrectomizados en tejido cardíaco. La activación del RVD por paricalcitol evitó el descenso de la densidad de longitud de los capilares miocárdicos que presentaban los ratones controles o no tratados y además paricalcitol evitó la expresión de colágeno en tejido cardíaco que sí se observó en los ratones controles y en los tratados con calcitriol<sup>57</sup>. Husain et al., en 2009, en un modelo experimental de ERC severa, mostraron que la combinación enalapril más paricalcitol redujo el estrés oxidativo frente a las ratas Nx control<sup>58</sup>. Yakupoglu et al. presentaron en el congreso de la European Renal Association/ European Dialysis and Transplant Association de 2009 un trabajo prospectivo de 76 pacientes en hemodiálisis, de los cuales 36 se trataron con paricalcitol y 40 con calcitriol. Los pacientes tratados con paricalcitol mostraron un descenso estadísticamente significativo de la presión arterial media y de la HVI al final del estudio (12 meses)<sup>59</sup>. Un año más tarde Mizobuchi et al., en un modelo de ratas urémicas, demostraron que, tras un período de tratamiento de cuatro semanas, paricalcitol revertía la HVI y la fibrosis generada por la uremia, devolviendo además los niveles de RVD de los cardiomiocitos a los niveles de las ratas control (no nefrectomizadas)<sup>55</sup>. Ese mismo año, Kong et al. compararon losartán y ARVD (paricalcitol y doxercalciferol) en monoterapia y en combinación en un modelo de rata espontáneamente hipertensa. Tras dos meses de tratamiento, la combinación disminuyó el diámetro de los cardiomiocitos, así como la expresión del *brain natriuretic peptide* (BNP) y el *atrial natriuretic peptide*<sup>60</sup>. Un año más tarde, Bae et al., utilizando el mismo modelo experimental que Bodyak et al., realizaron un estudio comparativo entre enalapril y paricalcitol en monoterapia y en combinación, corroborando los resultados en cuanto a la reversión de la HVI, la mejoría de la función cardíaca (medida en este caso como variación de la fracción de acortamiento), la disminución de los niveles sanguíneos de BNP y la fibrosis cardíaca<sup>61</sup>. Recientemente Thadhani et al. han publicado en 2012 los resultados de un ensayo clínico controlado con placebo en el que 227 pacientes con ERC, HVI de leve a moderada y fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada y presión arterial conservada fueron aleatorizados a

recibir paricalcitol en dosis de inicio de 2 µg/día o placebo durante 48 semanas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en lo que a disminución de la HVI se refería, establecido como parámetro principal de evaluación. Sin embargo, sí se observó una disminución estadísticamente significativa del índice del volumen auricular izquierdo mediante ecocardiografía, una atenuación de la elevación de los niveles de BNP y una disminución del número de hospitalizaciones frente a la rama placebo<sup>62</sup>.

### Función endotelial

Karavalakis et al., en 2008, observaron en ratas Nx 5/6 y sometidas a una dieta especial que induce severa hiperfosfatemia una reducción de la vasoconstricción en los animales tratados con paricalcitol, aunque los cortes histológicos de aorta abdominal no mostraron resultados positivos a nivel de calcificación vascular<sup>63</sup>. Dos años más tarde, Wu-Wong et al. en un modelo de ERC severa mediante Nx de 5/6, demuestran tras 12 días de tratamiento con paricalcitol una mejoría de la relajación muscular mediada por acetil colina<sup>64</sup>.

### Protección renal y reducción de proteinuria

La supresión farmacológica del sistema renina-angiotensina (SRAA) ha demostrado reducir la morbilidad y la mortalidad en pacientes con enfermedades cardiovasculares y nefropatías. Actualmente, el tratamiento más común para la proteinuria es la administración de fármacos que inhiben el SRAA (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II). Sin embargo, recientemente se ha generado mucha expectación en torno a la disminución de la proteinuria en la ERC secundaria a la activación del RVD.

Agarwal et al., en 2005, basándose en los datos de tres estudios doble ciego, aleatorizados frente a placebo, encontraron en un análisis retrospectivo una reducción de la proteinuria (medida semicuantitativamente mediante tira reactiva) en el 51 % de los pacientes tratados con paricalcitol frente al 25 % de los pacientes tratados con placebo, independientemente de la coexistencia de un tratamiento concomitante con inhibidores del SRAA<sup>65</sup>. Tres años más tarde, Zhang et al. mostraron que el tratamiento con losartán y paricalcitol redujo la albuminuria, restauró la estructura de la barrera de filtración glomerular y disminuyó marcadamente la glomeruloesclerosis previniendo el daño renal en un modelo de nefropatía diabética en ratones<sup>66</sup>. En 2009, Fishbane et al., en un estudio doble ciego aleatorizado en 61 pacientes, demostraron que con una dosis de 1 µg/día había una reducción de excreción de proteínas de un 17,6 % frente a un aumento de un 2,9 % en el grupo control<sup>67</sup>. Un año más tarde, De Zeeuw et al., en un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, multicén-

trico en 281 pacientes con diabetes tipo 2 y albuminuria, demostraron que con la dosificación de inicio de 2 µg/día de paricalcitol se producía una disminución temprana y sostenida de la albuminuria medida por el cociente albúmina/creatinina (reducción aproximada del 20 %). Este efecto se revertía tras la interrupción del tratamiento con paricalcitol<sup>68</sup>.

## CALCIMIMÉTICOS

Los calcimiméticos son moduladores alostéricos positivos del receptor sensible al calcio. Estos fármacos aumentan la sensibilidad del RsCa al calcio extracelular, por lo que reducen las concentraciones de calcio que son necesarias para facilitar el proceso de señalización de este receptor que causa la supresión de la secreción de PTH.

### Control del hiperparatiroidismo secundario y parámetros del metabolismo óseo mineral

Cinacalcet es un calcimimético de tipo II que fue el primer fármaco de esta clase terapéutica indicado para el tratamiento del HPTS en diálisis. Ensayos clínicos en fase III llevados a cabo en pacientes en hemodiálisis presentaron una disminución de los valores séricos de PTH, una disminución de las concentraciones séricas de calcio y fósforo, y un descenso del producto calcio x fósforo en los pacientes tratados con cinacalcet. Los niveles de calcio por debajo de 7,5 mg/dl en al menos dos medidas consecutivas fueron de un 5 % frente a placebo ( $p < 0,001$ ). Estos episodios fueron transitorios y raramente asociados con síntomas y se controlaron modificando la dosis de quelantes cálcicos, análogos de la vitamina D o ambos<sup>9,69-71</sup>.

En 2008, Fishbane et al. publicaron los resultados del estudio ACHIEVE. Se trataba de un estudio prospectivo, aleatorizado y abierto, en el que 173 pacientes se asignaron aleatoriamente a un tratamiento con cinacalcet y dosis bajas de vitamina D o solo análogos de vitamina D (paricalcitol o doxercalciferol). El estudio tuvo un período de 6 semanas de cribaje, incluido el período de lavado, 16 semanas de titulación de dosis y un período de evaluación de 11 semanas. El porcentaje de pacientes que presentaron una reducción de la PTH  $> 30$  % fue mayor en el grupo de pacientes que tomaron cinacalcet que en los asignados al grupo de dosis flexibles de análogos de vitamina D (68 % frente a 36 %  $p < 0,001$ ). También fue superior el porcentaje de pacientes que presentó una PTH  $< 300$  pg/ml al final del tratamiento en el grupo de cinacalcet que en el grupo de análogos de vitamina D (44 % frente a 26 %  $p = 0,006$ ). El porcentaje de sujetos que consiguieron rangos de normalidad de PTH (150-300 pg/ml) y un producto calcio x fósforo inferior a 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> simultáneamente fue del 21 % en el grupo de cinacalcet frente al 14 % en el grupo de análogos de vitamina D, no

resultando esta diferencia estadísticamente significativa. Esto fue atribuido a que el 19 % de los pacientes del brazo de cinacalcet presentaban PTH por debajo del rango de normalidad de las guías KDOQI<sup>72</sup>.

En el año 2012 se publicaron los resultados del estudio IMPACT. Se trata de un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto, con 272 pacientes sometidos a hemodiálisis, que compara la eficacia de paricalcitol en monoterapia (intravenoso u oral) frente a cinacalcet más dosis bajas de doxercalciferol/alfacalcidol (intravenoso/oral). Se trata del primer estudio que compara presentaciones de administración intravenosa y oral de ARVD. En el estrato intravenoso, el porcentaje de pacientes con niveles de PTH entre 150-300 pg/ml durante la semana 21-28 fue del 57,7 % en el grupo de paricalcitol frente al 32,7 % del grupo de cinacalcet ( $p = 0,016$ ). En el estrato oral, la proporción fue del 54,4 % en el grupo de paricalcitol frente al 43,4 % del grupo de cinacalcet (diferencia no estadísticamente significativa). Cuatro pacientes del grupo de paricalcitol intravenoso (7,7 %) desarrollaron hipercalcemia y ninguno en el brazo oral (diferencias no significativas). El 46,9 % de los pacientes que recibieron cinacalcet intravenoso y el 54,7 % de los que recibieron este fármaco por vía oral desarrollaron hipocalcemia, siendo estadísticamente significativa la diferencia frente al grupo de pacientes que recibieron paricalcitol. Al mismo tiempo, se observó un descenso significativo de los valores de fosfatasa alcalina y de la fosfatasa alcalina específica de hueso en el grupo de paricalcitol y un aumento en el grupo de cinacalcet, siendo también esta diferencia estadísticamente significativa<sup>73</sup>.

### Calcificación

En 2005, Henley et al. constataron que tanto cinacalcet como calcitriol fueron eficaces en la reducción de los niveles plasmáticos de PTH, pero, a diferencia de calcitriol, cinacalcet no produjo hipercalcemia, aumento del producto calcio x fósforo o calcificación vascular<sup>74</sup>. Posteriormente, López et al. observaron, en ratas urémicas, que cinacalcet disminuía los niveles elevados de PTH sin inducir calcificación vascular y previniendo la calcificación vascular inducida por calcitriol<sup>75</sup>. Ese mismo grupo, en 2009, en un ensayo experimental vio que las calcificaciones extraóseas se resolvieron parcialmente mediante una reducción de la ingesta de fósforo. El uso de un calcimimético podría acelerar este proceso a través de una estimulación directa en las células fagocíticas minerales, además de aumento de la excreción del calcio urinario<sup>76</sup>. Recientemente, se han publicado los resultados del estudio ADVANCE. En él, se comparó el efecto de la administración de cinacalcet más dosis bajas de ARVD (selectivos o no selectivos) frente a la administración de dosis flexibles de vitamina D sobre la calcificación vascular y

de las válvulas cardíacas. No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en el objetivo primario (cambio porcentual en la puntuación en la escala Agatston de la calcificación de las arterias coronarias), pero sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en los *scores* de volumen de la calcificación de las arterias coronarias y de la progresión de la calcificación de la válvula aórtica<sup>77</sup>.

### Supervivencia

Block et al. publicaron en 2010 los resultados de un estudio observacional en el que las tasas de mortalidad cardiovascular o de cualquier causa en una cohorte de pacientes en hemodiálisis tratados con cinacalcet fueron menores que las observadas en una cohorte de pacientes que no recibían calcimiméticos<sup>78</sup>. Recientemente se han publicado los resultados del estudio EVOLVE, en el que 3883 pacientes con moderado severo HPTS en hemodiálisis recibieron cinacalcet o placebo, además de tratamiento convencional. Después de 64 meses en análisis por intención de tratar, no ajustado, no hubo diferencias en el objetivo primario de muerte o aparición de eventos cardiovasculares. Sin embargo, sí se observó una disminución de paratiroidectomías<sup>79</sup>. Desafortunadamente, el grupo de pacientes que se aleatorizó a cinacalcet fue de mayor edad (1 año mayor) que los que no recibían cinacalcet y una gran proporción de enfermos que no tenían que tomar cinacalcet acabó usándolo.

### ASPECTOS FÁRMACO-ECONÓMICOS

Los estudios fármaco-económicos son contradictorios. En 2004, Dobrez et al. publicaron un estudio retrospectivo de 11 443 pacientes dializados que comparaba paricalcitol frente a calcitriol en términos indirectos de coste. Se investigó la influencia del tratamiento con ARVD (paricalcitol o calcitriol) sobre el número total de ingresos hospitalarios, días de hospitalización y tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización. Los resultados demostraron un menor número de hospitalizaciones (-14 %,  $p < 0,0001$ ), menos ingresos por año (-0,642;  $p < 0,001$ ) y menos días de hospitalización (-6,84;  $p < 0,001$ ) en el grupo tratado con paracalcitol. El análisis de coste-efectividad publicado por Rosery et al. en 2006 mostró que en el tratamiento con paricalcitol hubo un ahorro total de costes de 5394 euros/año, además de una ratio del 0,84 de supervivencia al año para los pacientes en tratamiento con paricalcitol y del 0,80 para los pacientes en tratamiento con calcitriol. En cuanto al análisis de coste-utilidad, se observó un incremento de los índices de calidad de vida para el tratamiento con paricalcitol. Los autores concluyen que paricalcitol era más eficiente que calcitriol y que alfacalcidol<sup>80</sup>.

En 2010, Shireman et al. realizaron un análisis de coste-efectividad con los datos del ensayo clínico ACHIEVE, anteriormente

mencionado. Las dosis utilizadas en el brazo de cinacalcet más dosis bajas de AsRVD/ARVD fueron de 49,3 mg/día y 5,5 µg/semana, respectivamente, mientras que en el brazo de dosis flexibles de AsRVD/ARVD (paricalcitol/doxercalciferol) la dosis media fue de 10,5 µg/semana. El coste medio por paciente fue de 5852 y 4332 dólares, respectivamente. Tras los resultados de este análisis, los autores concluyeron que cinacalcet combinado con un ARVD no es más eficiente que los ARVD en monoterapia en alcanzar el objetivo primario del estudio (porcentaje de pacientes dentro de rango guías K/DOQI), resultando el brazo de cinacalcet más dosis bajas de un ARVD más costoso<sup>81</sup>.

En el año 2012 se ha publicado el análisis fármaco-económico del estudio FARO. Dichos autores concluyen que paricalcitol intravenoso y la combinación de paricalcitol más cinacalcet muestran similares efectos en la supresión de la PTH (no existiendo basalmente diferencias significativas en la gravedad de la enfermedad), fueron los costes de tratamiento menores en el grupo de paricalcitol intravenoso, incluidos los quelantes de fósforo. El grupo de calcitriol intravenoso no logró una mejora en la reducción de los niveles de PTH, mientras que calcitriol oral fue eficaz en pacientes con HPTS muy leve (PTH basal de 248,36 pg/ml). Además, solo en el grupo de paricalcitol intravenoso se observó una reducción de la dosificación a lo largo del seguimiento<sup>82</sup>.

En el análisis económico del estudio IMPACT, mencionado anteriormente, se constató que el gasto farmacéutico en el grupo de pacientes tratados con paricalcitol era un 41 % menor que en el grupo de pacientes tratados con cinacalcet, incluido el gasto de los quelantes de fósforo<sup>73</sup>.

Si bien en las comparaciones anteriores el tratamiento con cinacalcet no resultó más coste-efectivo que las pautas terapéuticas con las que se comparaba, existen algunos estudios en los que cinacalcet más el tratamiento estándar sí ha mostrado ser coste-eficaz en relación con el tratamiento estándar solo, si se excluían los costes de la diálisis.

La existencia de resultados contradictorios en los diferentes análisis fármaco-económicos realizados se podría explicar por la diferencia en la selección de los datos usados en los modelos y por las diferencias entre las regiones, en lo que a uso de recursos y costes de sus respectivos sistemas sanitarios se refiere<sup>83</sup>.

### CONCLUSIONES

Para abordar un HPTS hemos de considerar lo que podríamos denominar como «fenotipo» del paciente. Existen dos tipos: fenotipo activación del RVD, con calcio y fósforo séricos normales o bajos que permiten un tratamiento con ARVD, y el fenotipo calcimimético, en el que los valores de calcio y fósforo son normales o elevados, el cual ha contribuido a un mejor control del HPTS en este fenotipo.

Existen circunstancias intermedias en las que la decisión puede inclinarse hacia uno u otro lado. Respecto a los compuestos de vitamina D, la utilización de AsRVD como paricalcitol parece implicar menor número de episodios de hipercalcemias, hiperfosforemia y elevaciones del producto calcio x fósforo frente a los activadores no selectivos de la vitamina D (calcitriol, alfacalcidol).

En el perfil de fenotipo activación del RVD, con un HPTS en el que los niveles de calcio y fósforo lo permiten, la utilización de paricalcitol en monoterapia supone una estrategia coste-eficiente frente a la combinación de este fármaco con cinacalcet, siendo este fármaco idóneo para los pacientes con el fenotipo calcimimético.

La activación del RVD podría tener efectos beneficiosos, no solo sobre las alteraciones del metabolismo mineral, sino también sobre la propia enfermedad renal, siendo diferencial el efecto entre los AsRVD y los ARVD. Estudios clínicos y preclínicos apuntan a que los AsRVD y paricalcitol en concreto ofrecen un beneficio más allá del control del HPTS, mostrando protección renal en el paciente con ERC y cardiovascular en hemodiálisis frente a vitamina D.

### Conflictos de interés

Los autores asistieron a una reunión promovida por Abbott, cuyo objetivo fue el debate científico, no la elaboración de ningún documento para publicación. Posteriormente los autores decidieron constituir un Grupo de Trabajo para la redacción de este artículo de revisión.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andía J, Lorenzo V, de Francisco AL, Martínez I, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-M.M.). *Nefrología* 2011;31 Suppl 1:3-32.
2. Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
3. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52:519-30.

## CONCEPTOS CLAVE

1. La activación tanto del RVD como del RsCa de la glándula paratiroidea produce la disminución de la secreción de PTH y una inhibición de la proliferación celular.
2. Varios estudios han confirmado que los ARVD selectivos reducen los niveles de PTH de forma más rápida y sostenida que los no selectivos.
3. Los ARVD selectivos respecto a los no selectivos tienen menores efectos sobre la absorción de calcio en el intestino y sobre la movilización del calcio y del fósforo en el hueso, provocando menos episodios de hipercalcemias e hiperfosfatemias.
4. Hay estudios que sugieren que los ARVD se asocian a una mayor supervivencia de los pacientes con ERC en hemodiálisis, siendo este beneficio más favorable con los ARVD selectivos que con los no selectivos.
5. Estudios experimentales han demostrado que los AsRVD producen una menor resorción ósea y que mejoran la formación ósea (síntesis de colágeno) respecto a los no selectivos.
6. El aumento de la calcificación vascular se ha asociado con una menor supervivencia en los pacientes en hemodiálisis crónica. Estudios experimentales han demostrado que paricalcitol produce menor calcificación vascular que calcitriol.
7. La disminución de la activación del RVD se relaciona con un incremento de marcadores plasmáticos de inflamación. Estudios experimentales y clínicos han demostrado que los AsRVD tienen capacidad potencial para modular el fenómeno inflamatorio.
8. Estudios preclínicos han asociado una menor activación de los RVD con HVI. Estudios experimentales en ratas urémicas han mostrado que los AsRVD reducen la HVI, mientras que los resultados a nivel clínico no son concluyentes.
9. Varios estudios han puesto de manifiesto que el tratamiento con paricalcitol se asocia a una reducción de la proteinuria.

4. Silver J, Russell J, Sherwood LM. Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985;82:4270-3.
5. Hamdul NA, Kanis JA, Beneton MN, Brown CB, Juttmann JR, Jordans JG, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995;310:358-63.
6. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131-8.
7. Brancaccio D, Brommer J, Coyne D. Vitamin D receptor activator selectivity in the treatment of secondary hyperparathyroidism understanding the differences among therapies. *Drugs* 2007;67:1981-98.
8. Abdul Gafor AH, Saidin R, Loo CY, Mohd R, Zainudin S, Shah SA, et al. Intravenous calcitriol versus paricalcitol in haemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrology (Carlton)* 2009;14:488-92.
9. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suryani MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516-25.
10. KDIGO Guidelines. Diagnosis of CKD-MBD: biochemical abnormalities. *Kidney Int* 2009;76(Suppl 113):S22-49.
11. Rojas-Rivera J, de la Piedra C, Raos A, Ortiz A, Egido J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:2850-65.
12. Slatopolsky E, Cozzolino M, Lu Y, Finch J, Dusso A, Staniforth M, et al. Efficacy of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D(2) in the prevention and treatment of hyperparathyroid bone disease in experimental uremia. *Kidney Int* 2003;63:2020-7.
13. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Batlle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:1483-90.
14. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
15. Maung HM, Elangovan L, Frazao JM, Bower JD, Kelley BJ, Acchiaro SR, et al. Efficacy and side effects of intermittent intravenous and oral doxercalciferol (1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D(2)) in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a sequential comparison. *Am J Kidney Dis* 2001;37:532-43.
16. Nordal KP, Dahl E. Low dose calcitriol versus placebo in patients with predialysis chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:929-36.
17. Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE, Charytan C, de Francisco AL, Jolly S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53:197-207.
18. Seikrit C, Mühlfeld A, Groene HJ, Floege J. Renal allograft failure in a hyperparathyroid patient following initiation of a calcimimetic. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:237-41.
19. Slatopolsky E, Cozzolino M, Finch JL. Differential effects of 19-nor-1,25-(OH)2D2 and 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D2 on calcium and phosphorus in normal and uremic rats. *Kidney Int* 2002;62:1277-84.
20. Finch JL, Brown AJ, Slatopolsky LE. Differential effects of 1,25-dihydroxy-vitamin D3 and 19-nor-1,25-dihydroxy-vitamin D2 on calcium and phosphorus resorption in bone. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:980-5.
21. Nakane M, Fey TA, Dixon DB, Ma J, Brune ME, Li YC, et al. Differential effects of vitamin D analogs on bone formation and resorption. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006;98:72-7.
22. Slatopolsky E, Finch JL, Ritter C, Denda M, Morrissey J, Brown A, et al. A new analog of calcitriol, 19-nor-1,25-(OH)2D2, suppresses parathyroid hormone secretion in uremic rats in the absence of hypercalcemia. *Am J Kidney Dis* 1995;26:852-60.
23. Slatopolsky E, Finch JL, Ritter C, Takahashi M. Effects of 19-nor-1,25-(OH)2D2, a new analogue of calcitriol, on secondary hyperparathyroidism in uremic rats. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S40-7.
24. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernán MA, Camargo CA, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115-25.
25. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446-56.
26. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:771-80.
27. Lee GH, Benner D, Regidor DL, Kalantar-Zadeh K. Impact of kidney bone disease and its management on survival of patients on dialysis. *J Ren Nutr* 2007;17:38-44.
28. Brancaccio D, Cozzolino M, Canella G, Messa P, Bonomini M, Cancarini G, et al. Secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients: results of the Italian FARO survey on treatment and mortality. *Blood Purif* 2011;32:124-32.
29. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006;70:1858-65.
30. Vervloet G, Twisk JW. Mortality reduction by vitamin D receptor activation in end-stage renal disease: a commentary on the robustness of current data. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:703-6.
31. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int* 2006;69:33-43.
32. Llach F, Yudd M. Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001;38(Suppl 5):S45-50.
33. Mittman N, Desiraju B, Meyer KB, Chattopadhyay J, Avram MM. Treatment of secondary hyperparathyroidism in ESRD: a 2-year, single-center crossover study. *Kidney Int Suppl* 2010;(117):S33-6.
34. Tonbul HZ, Solak Y, Atalay H, Turkmen K, Altintepe L. Efficacy and tolerability of intravenous paricalcitol in calcitriol-resistant hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: 12-month prospective study. *Ren Fail* 2012;34:297-303.
35. Takahashi F, Finch JL, Denda M, Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. A new analog of 1,25-(OH)2D3, 19-NOR-1,25-(OH)2D2, suppresses serum PTH and parathyroid gland growth in uremic rats without elevation of intestinal vitamin D receptor content. *Am J Kidney Dis* 1997;30:105-12.
36. Brown AJ, Finch J, Slatopolsky E. Differential effects of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D(2) and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on intestinal calcium and phosphate transport. *J Lab Clin Med* 2002;139:279-84.

37. Nakane M, Ma J, Rose AE, Osinki MA, Wu-Wong JR. Differential effects of vitamin D analogs on calcium transport. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:84-9.
38. Lund RJ, Andress D, Amdahl M, Williams L, Heaney RP. Differential effects of paricalcitol and calcitriol on intestinal calcium absorption in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010;31:165-70.
39. Martínez I, Saracho R, Cornago I, García P, Gallardo I, Hernando A, et al. ¿Paricalcitol produce menos sobrecarga de calcio que calcitriol en ERC? XLII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología; 2012 Oct 6-9; Gran Canaria, España.
40. Balint E, Marshall CF, Sprague SM. Effect of the vitamin D analogues paricalcitol and calcitriol on bone mineral in vitro. *Am J Kidney Dis* 2000;36:789-96.
41. Finch JL, Tokumoto M, Nakamura H, Yao W, Shahnazari M, Lane N, et al. Effect of paricalcitol and cinacalcet on serum phosphate, FGF-23, and bone in rats with chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;298:F1315-22.
42. Bone Biopsy Study For Dialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism of End Stage Renal Disease. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00261950>.
43. Ronco C, Cozzolino M. Mineral metabolism abnormalities and vitamin D receptor activation in cardiorenal syndromes. *Heart Fail Rev* 2012;17:211-20.
44. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2007;72:709-15.
45. Cardús A, Panizo S, Parisi E, Fernández E, Valdivielso JM. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res* 2007;22:860-6.
46. Noonan W, Koch K, Nakane M, Ma J, Dixon D, Bolin A, et al. Differential effects of vitamin D receptor activators on aortic calcification and pulse wave velocity in uraemic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3824-30.
47. López I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E, Pérez J, Guerrero F, Martín D, et al. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int* 2008;73:300-7.
48. Becker LE, Koleganova N, Piecha G, Noronha ID, Zeier M, Geldyyev A, et al. Effect of paricalcitol and calcitriol on aortic wall remodeling in uninephrectomized ApoE knockout mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300:F772-82.
49. Guerrero F, Montes de Oca A, Aguilera-Tejero E, Zafra R, Rodríguez M, López I. The effects of vitamin D derivatives on vascular calcification associated with inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2206-12.
50. Martínez-Moreno JM, Muñoz-Castañeda JR, Herencia C, Oca AM, Estepa JC, Canalejo R, et al. In vascular smooth muscle cells paricalcitol prevents phosphate-induced Wnt/beta-catenin activation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;303:F1136-44.
51. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, Bills JE, Bekele DM, Bunaye Z, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008;52:249-55.
52. Navarro-González JF, Donate-Correa J, Méndez ML, Muros de Fuentes M, García-Pérez J, Mora-Fernández C. Anti-inflammatory profile of paricalcitol in hemodialysis patients: a prospective, open-label, pilot study. *J Clin Pharmacol* 2013;53(4):421-6.
53. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E125-32.
54. Simpson RU, Hershey SH, Nibbelink KA. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:521-4.
55. Mizobuchi M, Nakamura H, Tokumoto M, Finch J, Morrissey J, Liapis H, et al. Myocardial effects of VDR activators in renal failure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:188-92.
56. Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, Shivalingappa V, Ke Q, Chen YS, et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:16810-5.
57. Becker LE, Koleganova N, Piecha G, Geldyyev A, Noronha IL, Waldherr R, et al. Effect of paricalcitol and calcitriol on cardiovascular disease in uninephrectomized ApoE knockout mice. *J Am Soc Nephrol* 2007;300:F772-82.
58. Husain K, Ferder L, Mizobuchi M, Finch J, Slatopolsky E. Combination therapy with paricalcitol and enalapril ameliorates cardiac oxidative injury in uremic rats. *Am J Nephrol* 2009;29:465-72.
59. Yakupoglu U, Cigerli O, Ozdemir N, Haberal M. Advantages of selective vitamin D receptor analogs in cardiovascular dysfunction of hemodialysis patients. *World Congress of Nephrology* 2009; May 22-26, Milan.
60. Kong J, Kim GH, Wei M, Sun T, Li G, Liu SQ, et al. Therapeutic effects of vitamin D analogs on cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Am J Pathol* 2010;177:622-31.
61. Bae S, Yalamarti B, Ke Q, Choudhury S, Yu H, Karumanchi SA, et al. Preventing progression of cardiac hypertrophy and development of heart failure by paricalcitol therapy in rats. *Cardiovasc Res* 2011;91:632-9.
62. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:674-84.
63. Karavalakis E, Eraranta A, Vehmas TI, Koskela JA, Koobi P, Mustonen J, et al. Paricalcitol treatment and arterial tone in experimental rat insufficiency. *Nephron Exp Nephrol* 2008;109:e84-93.
64. Wu-Wong JR, Nakane Ma, Ma J. Vitamin D analogs modulate the expression of plasminogen activator inhibitor-1, thrombospondin-1 and thrombomodulin in human aortic smooth muscle cells. *J Vasc Res* 2007;44:11-8.
65. Agarwal R, Acharya M, Tian J, Hippensteel RL, Melnick JZ, Qiu P, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:2823-8.
66. Zhang Z, Zhang Y, Ning G, Deb DK, Kong J, Li YC, et al. Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory renin increase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:15896-901.
67. Fishbane S, Chittineni H, Packman M, Dutka P, Ali N, Durie N. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009;54:647-52.
68. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for

- reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1543-51.
69. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, Borah MF, Clark RV, Shapiro WB, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:800-7.
  70. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, Quarles LD, Goodman WG, Block GA, et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005;67:760-71.
  71. Moe SM, Cunningham J, Bommer J, Adler S, Rosansky SJ, Urena-Torres P, et al. Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2186-93.
  72. Fishbane S, Shapiro WB, Corry DB, Vicks SL, Roppolo M, Rappaport K, et al. Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1718-25.
  73. Ketteler M, Martin KJ, Wolf M, Amdahl M, Cozzolino M, Goldsmith D, et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: results of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3270-8.
  74. Henley C, Colloton M, Cattley RC, Shatzen E, Towler DA, Lacey D, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 but not cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) treatment mediates aortic calcification in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1370-7.
  75. Lopez I, Aguilera-Tejero E, Mendoza FJ, Almaden Y, Perez J, Martin D, et al. Calcimimetic R-568 decreases extraosseous calcifications in uremic rats treated with calcitriol. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:795-804.
  76. Lopez I, Mendoza FJ, Guerrero F, Almaden Y, Henley C, Aguilera-Tejero E, et al. The calcimimetic AMG 641 accelerates regression of extraosseous calcification in uremic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;296:F1376-85.
  77. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1327-39.
  78. Block GA, Zaun D, Smits G, Persky M, Brillhart S, Nieman K, et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010;78:578-89.
  79. EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;367:2482-94.
  80. Dobrez DG, Mathes A, Amdahl M, Marx SE, Melnick JZ, Sprague SM. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1174-81.
  81. Shireman T, Almehmi A, Wetmore JB, Lu J, Pregonzer M, Quarles LD, et al. Economic analysis of cinacalcet in combination with low-dose vitamin D versus flexible-dose vitamin D in treating secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010;56:1108-16.
  82. Roggeri DP, Mazzaferro S, Brancaccio D, Cannella G, Messa P, Di Luca M, et al. Pharmacological control of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis subjects: a cost consequences analysis of data from the FARO study. *J Med Econ* 2012;15:1-8.
  83. Plosker GL. Cinacalcet: a pharmacoeconomic review of its use in secondary hyperparathyroidism in end-stage renal disease. *Pharmacoeconomics* 2011;29:807-21.