

Efecto inhibitor directo del incremento secuencial en las dosis de calcitriol intravenoso en el hiperparatiroidismo secundario severo. Evolución a largo plazo

E. Fernández, M. A. Betriu*, J. M. Peña, G. Cao, C. Rivas** y J. Montoliu**

Servicio de Nefrología y **Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Arnau de Vilanova y Facultad de Medicina de la Universidad de Lleida. *Sistemas Renals, SA. Lleida.

RESUMEN

Estudiamos en 10 pacientes en hemodiálisis con hiperparatiroidismo secundario severo (PTH > 50 pmol/L y calcio iónico > 4.4 mg/dl) el efecto inhibitor directo, sobre la función paratiroidea, de incrementos secuenciales de calcitriol intravenoso (2,4 y 6 µg post-hemodiálisis mantenidos 3,2 y 2, meses respectivamente). En segundo lugar analizamos el índice de fracaso terapéutico (necesidad de paratiroidectomía) después de 18 meses de seguimiento. Se utilizó un dializado de 2,5 mEq/l de calcio y como quelante del fósforo geles de hidróxido de aluminio para disminuir el riesgo de hipercalcemia.

Valoramos la función paratiroidea después de los períodos de tratamiento con 2 y 6 µg mediante la construcción de la curva sigmoidal Ca-PTH. Consideramos que existía efecto inhibitor directo, no mediado por el calcio, cuando el descenso de los niveles de PTH intacta tras la máxima estimulación era superior al 20 % de sus valores antes del tratamiento.

Cuatro pacientes respondieron a 2 µg. En 3 de los 6 pacientes no respondedores el producto Ca · P no permitió incrementar la dosis. De los 3 pacientes restantes que alcanzaron la dosis de 6 µg se obtuvo respuesta en sólo 2. A los 18 meses de seguimiento el tratamiento con calcitriol intravenoso había fracasado en el 50 % de los pacientes y el resto continuaba tratamiento con dosis de mantenimiento inferiores a las iniciales.

En conclusión, el tratamiento con calcitriol intravenoso a dosis elevadas: 1) ejerce un efecto inhibitor directo dosis-dependiente sobre los niveles de PTH; 2) permite a largo plazo dosis de mantenimiento inferiores a las que indujeron la respuesta, lo que sugiere un efecto «sensibilizador» sobre las células paratiroideas, y 3) fracasa en un elevado porcentaje de pacientes (50 %) con hiperparatiroidismo secundario severo.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo secundario. Calcitriol intravenoso. Paratiroidectomía. Curva sigmoidal Ca-PTH.

Recibido: 21-XII-94.
En versión definitiva: 17-IV-95.
Aceptado: 19-IV-95.

Correspondencia: Dra. Eivira Fernández Giráldez.
Servicio de Nefrología.
Hospital Arnau de Vilanova.
Rovira Roure, 80.
25006 Lleida.

DIRECT INHIBITORY EFFECT OF THE SEQUENTIAL INCREMENT IN THE DOSE OF INTRAVENOUS CALCITRIOL ON SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM: LONG TERM EVOLUTION

SUMMARY

In 10 hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism (PTH > 50 pmol/l and ionized serum calcium >4.4 mg/dl) we studied the direct inhibitory effect of sequential increments in the dose of intravenous calcitriol (2.4 and 6 µg posthemodialysis for 3.2 and 2 months respectively) on parathyroid function. We also analyzed the rate of treatment failures (need for parathyroidectomy) after an 18 month follow-up. We used a 2.5 mEq/L calcium dialysate and aluminium hydroxide as a phosphate binder to reduce the risk of hypercalcemia.

Parathyroid function was measured after the periods of treatment with 2 and 6 µg intravenous calcitriol by the construction of the sigmoidal Ca-PTH curve. Direct, non calcium-mediated inhibition was considered to exist when intact PTH levels after maximal stimulation decreased 20 % or more from baseline values.

Four patients responded to 2 µg (table I). In 3 of the remaining 6 non-responders, the Ca × P product did not allow us to increase the calcitriol dose. In the other 3 patients reaching the 6 µg dose, a response was obtained in only 2 (fig. 2A,2B,2C). After an 18 month follow-up the intravenous calcitriol treatment had failed in 50 % of cases, and the remainder were kept on treatment with lower maintenance doses than the initial ones.

To summarize, high dose intravenous calcitriol: 1) Exerts a dose dependent inhibitory effect on PTH levels. 2) In the long term permits maintenance doses lower than those that induced the response, suggesting a «sensitizing» effect over the parathyroid cells, and 3) Despite this, has a high failure rate (50 %).

Key words: Secondary hyperparathyroidism. Intravenous calcitriol. Parathyroidectomy. Sigmoidal Ca-PTH curve.

Introducción

Numerosos estudios clínico-experimentales han demostrado que los niveles plasmáticos elevados de 1,25(OH)₂D₃ obtenidos tras su administración parenteral inhiben de una forma directa, no mediada por el calcio, la síntesis de paratormona¹⁻¹².

Sin embargo, en la actualidad existe confusión en el manejo terapéutico del calcitriol intravenoso en pacientes con hiperparatiroidismo secundario¹³⁻¹⁶. A nuestro entender ello se debe a que los estudios clínicos se han realizado en grupos reducidos de pacientes y no homogéneos en cuanto a severidad del hiperparatiroidismo, dosis de calcitriol intravenoso y tiempo de observación. Además no existe un criterio establecido en la valoración de la respuesta; mientras algunos autores construyen la curva sigmoidal Ca-PTH, otros utilizan como único parámetro la PTH basal^{9, 17, 18}.

Por tanto, persisten importantes cuestiones por resolver: no está establecida la dosis adecuada según la severidad del hiperparatiroidismo secundario, ni existen datos en la literatura que demuestren si los pacientes refractarios a las dosis usuales de 1-2 µg de calcitriol intravenoso después de cada sesión de hemodiálisis (post-HD) responderían a dosis más elevadas.

Los objetivos planteados en este estudio fueron: 1) Valorar en pacientes con hiperparatiroidismo secundario severo el efecto de incrementos secuenciales (2,4 y 6 µg post-HD) de calcitriol intravenoso sobre el funcionalismo glandular. 2) Determinar el índice de fracaso terapéutico a largo plazo en pacientes tratados con calcitriol intravenoso a las dosis máximas toleradas.

Material y métodos

Seleccionamos 10 pacientes en hemodiálisis con niveles basales de hormona paratiroidea intacta (PTH_i) superiores a 50 pmol/l (media: 113.5 ± 43,6; rango: 52,4 a 176,1 pmol/l; VN: 1,2 a 5,6 pmol/l) y con calcio iónico sérico (igual o superior a 1,1 mmol/l (4,4 mg/dl).

Durante el tiempo de estancia en hemodiálisis media: 80,5 ± 44 meses). habían recibido como quelantes del fósforo geles de hidróxido de aluminio y compuestos de calcio. Todos los pacientes habían sido tratados con calcitriol oral a dosis de 0,25 µg post-HD durante períodos variables y dializados con una concentración de calcio en el dializado de 1,75 mmol/l. Ningún paciente era diabético ni recibía tratamiento con anticon-

vulsivantes. El nivel medio de aluminio sérico fue de $33,4 \pm 22 \mu\text{g/l}$, (rango de 10 a $70 \mu\text{g/l}$).

El estudio se diseñó de una manera secuencial, de manera que cada paciente sirviera de propio control. Diferenciamos las siguientes fases:

Fase 1, de «lavado» (2 semanas): A los pacientes se les suspendió el calcitriol oral y desde este momento sólo se administraron geles de hidróxido de aluminio para lograr mejor control del fósforo sérico.

Al final de este período se construyó la curva sigmoideal calcio sérico-PTH para valorar la función paratiroidea basal y se realizaron las determinaciones basales de: calcio sérico total (mg/dl), calcio sérico iónico (mmol/l), fósforo sérico (mg/dl), aluminio plasmático ($\mu\text{g/l}$), PTH intacta (pmol/l) y fosfatasa alcalina (U/L).

Fase 2, de «tratamiento con $2 \mu\text{g}$ post-HD» (3 meses): Coincidiendo con el inicio de este período se descendió la concentración de calcio en el dializado a $1,25 \text{ mmol/l}$ para disminuir el riesgo de hipercalcemia.

Todos los pacientes se trataron con $2 \mu\text{g}$ de calcitriol intravenoso post-HD durante 3 meses.

Al final de este período se valoró la respuesta mediante la curva sigmoideal calcio-PTH. Los pacientes que no respondieron y con producto Ca P inferior a 75 pasaron a la siguiente fase de «incremento de dosis». En los pacientes que no respondieron y cuyo producto Ca P era superior a 75 se indicó paratiroidectomía. Los pacientes que respondieron pasaron a la fase 4 de «seguimiento a largo plazo».

Fase 3, de «incremento de dosis» (4 meses): Se incrementó la dosis de calcitriol intravenoso a $4 \mu\text{g}$ post-HD durante 2 meses y posteriormente a $6 \mu\text{g}$ durante otros 2 meses.

Al final de este período se realizó una nueva valoración de la función paratiroidea mediante la construcción de la curva sigmoideal calcio sérico-PTH.

Fase 4, de «seguimiento a largo plazo» (18 meses): Continuamos el tratamiento en los pacientes que habían respondido en la fase 2 (n = 4) y en la fase 3 (n = 2).

Ajuste de dosis de CTR iv: Durante todo el estudio realizamos controles semanales de calcio plasmático total, calcio sérico iónico y fósforo sérico y mensuales de PTHi y fosfatasa alcalina.

Durante las fases 2 y 3, si el producto Ca P era superior a 75, suspendíamos el CTR i.v. y considerábamos al paciente candidato a paratiroidectomía. Si ello no ocurría manteníamos la dosis sin modificar para poder valorar los resultados sin que pudieran estar artefactados por fluctuaciones en la dosificación.

Durante la fase 4 modificamos la dosis siguiendo el algoritmo elaborado por nosotros (fig. 1A y 1B). Fue realizado recogiendo la experiencia propia con el objeto de unificar la conducta terapéutica en pacientes

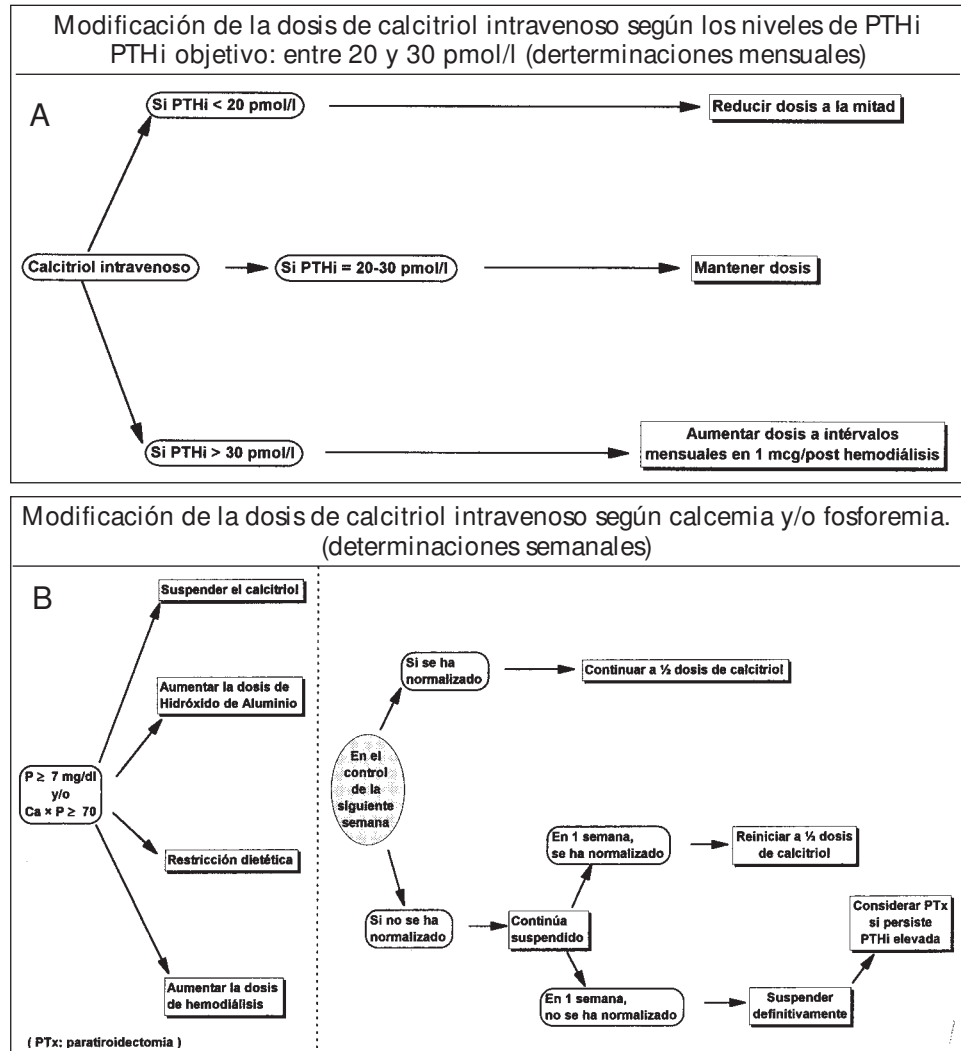


Fig. 1.—Algoritmo de modificación de dosis de calcitriol intravenoso. 1A. Según determinaciones semanales de calcio y fósforo. 1B. Según determinaciones mensuales de PTHi.

con hiperparatiroidismo secundario severo en los que pretendíamos mantener el tratamiento con calcitriol intravenoso a largo plazo. En esta fase, el límite admisible del producto $Ca \times P$ fue de 70, y la PTHi objetivo entre 2 y 3 veces el límite superior de la normalidad (20 a 30 pmol/l) para evitar la enfermedad ósea adinámica¹⁹⁻²⁴. Si las cifras de calcemia y/o fosforemia no se normalizaban en 2 determinaciones semanales consecutivas se suspendía definitivamente el tratamiento con calcitriol intravenoso, considerando al paciente candidato a tratamiento quirúrgico.

Para la realización de la curva sigmoideal seguimos el método descrito por Dunlay cols.¹⁸. Se indujo hipocalcemia en una hemodiálisis en la que se utilizó un dializado con una concentración de calcio de 0.5 mmol/l durante 2 horas, finalizando la hemodiálisis con el dializado habitual de 1,25 mmol/l de calcio. Con una semana de intervalo se realizó otra hemodiálisis para inducir hipercalcemia utilizando durante las 2 horas iniciales un dializado con una concentración de calcio de 2 mmol/l, continuando el resto de la hemodiálisis con su dializado habitual. Se recogieron muestras simultáneas de sangre de la línea arterial para determinación de calcio iónico y PTH intacta a los 0, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos. Con los datos obtenidos se buscó para cada paciente el mejor ajuste al modelo sigmoideal, reflejado en el grado de correlación (r^2), entre los valores de PTH observados y predichos para cada valor de calcio iónico²⁵. Para ello se utilizó como soporte informático el soft-ware «Systat».

Los parámetros obtenidos de la curva fueron: PTH obtenida tras la máxima estimulación (PTHmáx), PTH obtenida tras la máxima inhibición (PTHmín), PTH basal obtenida en el minuto 0 de la primera hemodiálisis para provocar hipocalcemia (PTHbas), calcio que acompaña a la PTHmáx (Camáx), calcio que acompaña a la PTHmín (Camín), calcio que acompaña a la PTHbas (Cabas), set-point del calcio definido como la concentración de calcio sérico en la que la secreción máxima de PTH está reducida un 50 %, y «pendiente» de la curva, aplicando la fórmula descrita por Felsenfeld y Llach²⁶.

Definimos como respuesta un descenso de la PTH máx igual o superior al 20 % de sus valores antes del tratamiento. Elegimos únicamente este parámetro con el objeto de valorar el efecto inhibitor directo del CTR i.v., independientemente de la calcemia.

La PTH intacta (PTHi) se determinó por inmunoquimioluminiscencia (ICMA) (Magic Lite intact PTH inmunoassay, Ciba-Corning Diagnostics Corp., Medfield, MA) (VN:1,2 a 5,6 pmol/l). Para el calcio sérico iónico se utilizó un autoanalizador Ciba-Corning 634 y el calcio plasmático total, fósforo sérico y fosfatasa alcalina fueron determinados en un autoanalizador Hitachi 717 (Boehringer Mannheim, Germany). El aluminio plasmático fue medido por espectrofotometría de absorción atómica en horno de grafito.

Los valores se expresan en medias \pm desviación estándar (DS) y las comparaciones entre medias se realizan mediante el test de la t de Student para datos pareados. Consideramos significación estadística cuando la p era inferior a 0,05.

Resultados

La evolución de todos los pacientes durante las diferentes fases del estudio se representan gráficamente en el esquema de la figura 2.

Fase 2, de «tratamiento con 2 μ g post-HD»: Después de 3 meses de tratamiento con 2 μ g post-HD de calcitriol intravenoso, sólo respondieron 4 pa-

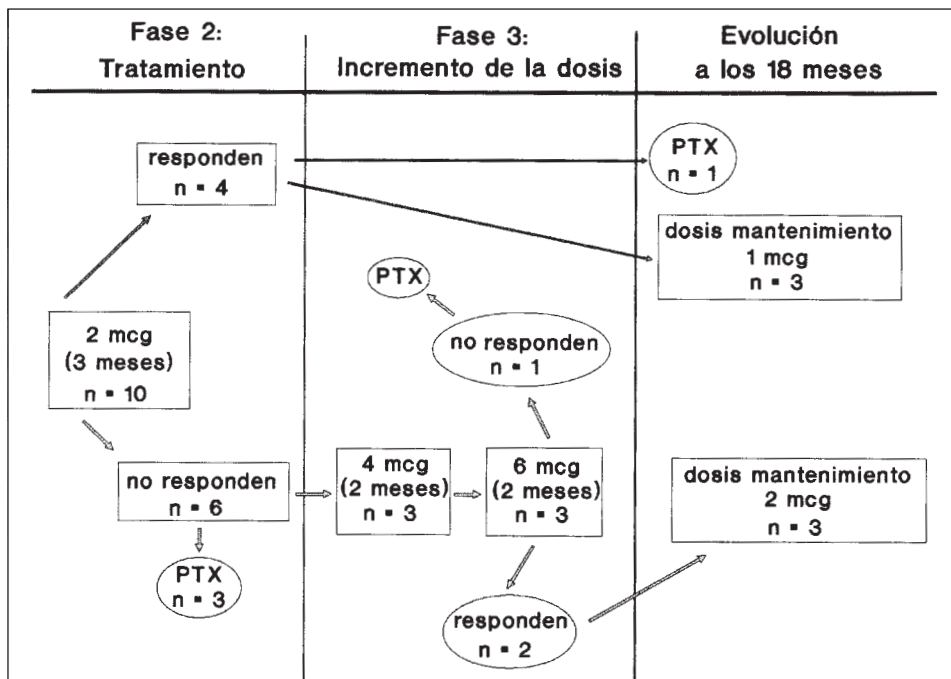


Fig. 2.—Representación gráfica del flujo de pacientes a lo largo de las diferentes fases del estudio. PTX: paratiroidectomía.

cientes. En tres se indicó paratiroidectomía por producto Ca x P superior a 75. Los otros 3 pacientes que no respondieron y con producto Ca x P inferior a 75 pasaron a la siguiente fase. En la [tabla I](#) se representan las medias ± DS de los valores basales y después del tratamiento obtenidos en cada grupo.

Los niveles basales de PTHbas, PTHmin, set-point y fosfatasa alcalina fueron significativamente inferiores en los pacientes que respondieron al tratamiento (p <0,001, p < 0,05, p <0,01 y p <0,05 respectivamente).

Fase 3, de «incremento de dosis»: Tres pacientes fueron tratados con dosis de 4 µg durante 2 meses, sin obtener cambios significativos en la PTH basal respecto a los obtenidos con 2 µg post-HD (150 ± 29 vs 138 ± 24 pmol/l). Por ello incrementamos la dosis a 6 µg post-HD. La representación gráfica de las curvas sigmoidales para cada paciente obtenidas a los 2 meses de recibir dosis de 6 µg post-HD ([figura 3A](#), [3B](#) y [3C](#)) muestra el grado de respuesta en relación a la curva sigmoidal basal. Al final de este período sólo 2 pacientes habían respondido.

Fase 4, de «seguimiento a largo plazo»: A los dieciocho meses después de haber iniciado el tratamiento con calcitriol intravenoso, 3 pacientes que habían respondido inicialmente dosis de 2 µg post-HD permanecían con una dosis de mantenimiento de 1 µg. En el paciente restante, el desarrollo de hipercalcemia persistente hizo necesaria la paratiroidectomía. Los 2 pacientes que habían respondido a dosis de 6 µg continuaron con su hiperparatiroidismo controlado recibiendo una dosis de mantenimiento de 2 µg post-HD ([fig. 4A](#) y [4B](#)).

Se indicó paratiroidectomía por falta de respuesta en 5 pacientes (50% de los que iniciaron el estudio).

Discusión

En este estudio valoramos la respuesta al tratamiento construyendo la curva sigmoidal Ca-PTH, que permite valorar separadamente el efecto inductor directo y el mediado por la hipercalcemia. Por este motivo no incluimos como parámetro de respuesta la PTHbas, ya que su descenso suele acompañarse de un incremento del calcio sérico. Observamos, no obstante, modificaciones paralelas de ambos parámetros, por lo que su utilidad en la práctica clínica es indiscutible. Los cambios provocados por el tratamiento en la PTHmín son menos llamativos, por lo que también excluimos este parámetro en la valoración de la respuesta.

Siguiendo este criterio después de 3 meses de tratamiento con 2 µg de calcitriol i.v. respondieron 4 pacientes. Los niveles pretratamiento de PTHbas, cabas, set-point y fosfatasa alcalina fueron inferiores en los pacientes que respondieron al tratamiento, probablemente como reflejo de menor hiperplasia glandular. Gladziwa y cols.²⁷ encontraron una correlación significativa entre la masa glandular estimada mediante ecografía y niveles de PTHmáx. Existe también evidencia de que en pacientes paratiroidectomizados el peso de la glándula está en relación con el valor de PTH basal²⁸. Si, como sugieren estos estudios, los

Tabla I. Valores medios de los parámetros obtenidos de la curva sigmoidal, fósforo sérico y fosfatasa alcalina basales y después de 3 meses de tratamiento con 2 µg de calcitriol intravenoso posthemodiálisis. Comparación de los valores pretratamiento en pacientes respondedores y no respondedores. *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001.

	Pacientes que responden (n = 4)		Pacientes que no responden (n = 6)	
	Pretratamiento	Posttratamiento	Pretratamiento	Posttratamiento
PTHbas (pmol/l)	69,45 ± 12,37	21,73 ± 13,77	142,05 ± 28,32	143,10 ± 29,70
Cabas (mmol/l)	1,13 ± 0,15	1,36 ± 0,24	1,23 ± 0,09	1,21 ± 0,19
PTHmáx (pmol/l)	252,47 ± 268,92	77,15 ± 47,06	262,83 ± 83,37	639,10 ± 643,06
Camax (mmol/l)	0,78 ± 0,15	0,92 ± 0,14	0,82 ± 0,07	0,98 ± 0,17
PTHmín (pmol/l)	19,80 ± 15,06	10,81 ± 8,40	35,02 ± 12,90	43,27 ± 25,44
Camín (mmol/l)	1,48 ± 0,13	1,41 ± 0,09	1,48 ± 0,05	1,34 ± 0,15
Set-point	1,08 ± 0,09	1,20 ± 0,06	1,21 ± 0,07	1,18 ± 0,15
Fósforo sérico (mg/dl)	7,03 ± 0,68	7,01 ± 2,11	7,56 ± 1,75	9,85 ± 3,82
Fosfatasa alcalina (U/l)	468,00 ± 205,95	218,25 ± 45,51	957,67 ± 536,83	772,33 ± 372,47

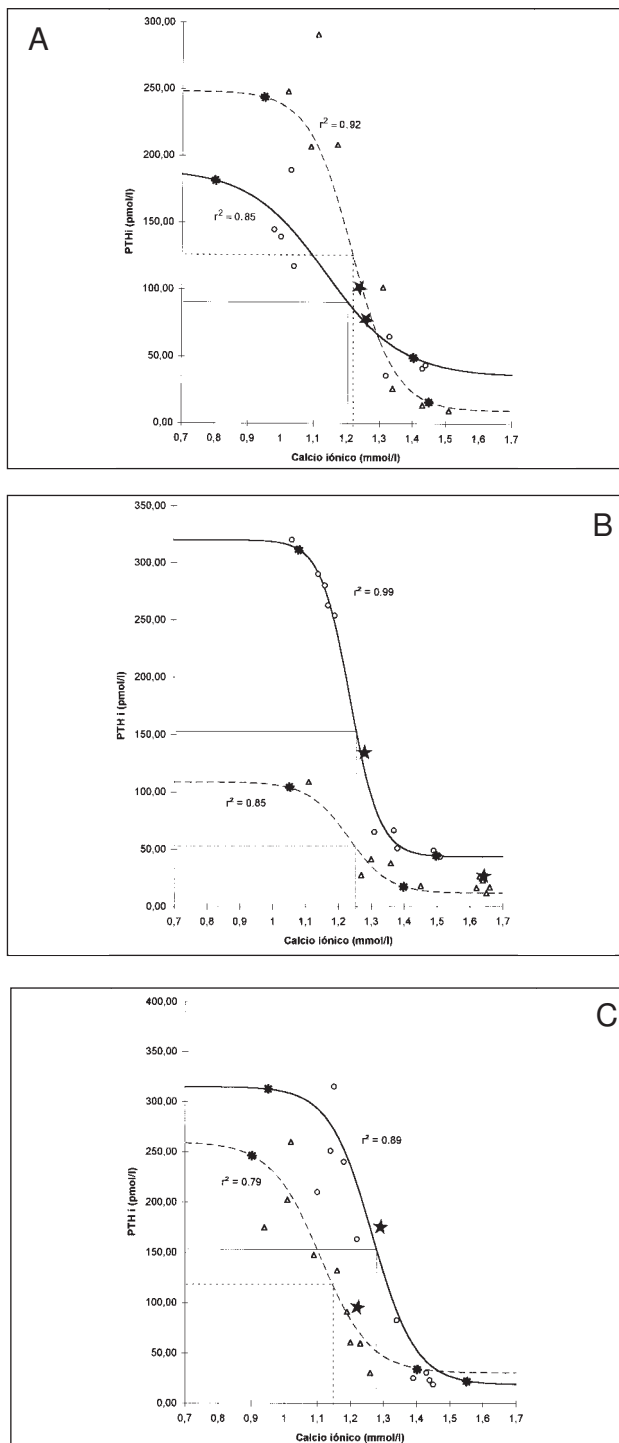


Fig. 3.—Curva sigmoidal Ca-PTH de los 3 pacientes en los que se incrementó secuencialmente la dosis de calcitriol intravenoso. Se señala para cada curva el ajuste al modelo sigmoidal (r^2). Curva y set-point pretratamiento (---). Curva y set-point después de 2 meses de tratamiento con 6 μg posthemodiálisis (—). PTH_{max}, PTH_{mín} y PTH_{bas}. Fig. 3A: paciente no respondedor. Fig. 3B y 3C: pacientes respondedores.

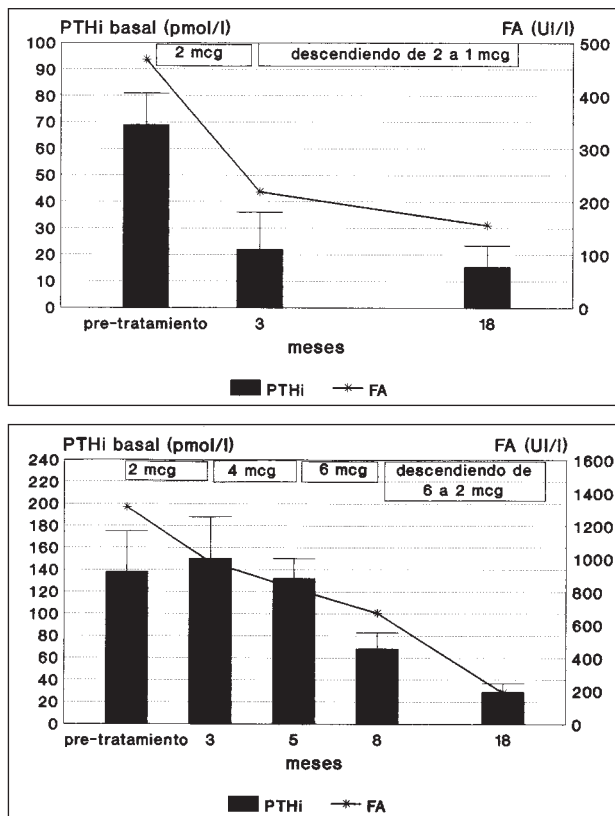


Fig. 4.—Evolución de los niveles de PTHi, fosfatasa alcalina y dosis de calcitriol intravenoso posthemodiálisis (especificada en recuadros superiores) durante las diferentes fases del estudio. 4A: Pacientes que respondieron a 2 μg . 4B: Pacientes que entraron en la fase de incremento secuencial de las dosis.

niveles plasmáticos de parathormona reflejan la masa glandular, nuestros resultados sugieren que los pacientes con mayor grado de hiperplasia no responden y, por tanto, este dato constituye un factor predictor de respuesta al tratamiento con calcitriol intravenoso. En dos pacientes que no respondieron al tratamiento se observó un incremento en los niveles de PTH_{máx}. Probablemente este hecho refleja el efecto estimulador del descenso en la concentración de calcio del dializado sobre unas glándulas paratiroides pobres en receptores para el calcitriol. Debido al escaso tiempo transcurrido (3 meses) no puede deducirse que haya existido un aumento de la masa glandular.

Como hemos constatado en estudios anteriores²⁹, no encontramos concordancia en el desplazamiento del set-point del calcio y el grado de respuesta. Aunque este parámetro puede ser útil, junto con otros, para evaluar la severidad del hiperparatiroidismo, no puede utilizarse como indicador de respuesta al tratamiento.

Comparamos también los niveles de fósforo sérico en ambos grupos y el incremento sufrido durante el

período de tratamiento. En nuestros pacientes, los niveles basales de fósforo sérico fueron similares; sin embargo, el incremento provocado por la administración de calcitriol intravenoso fue superior en el grupo que no respondió al tratamiento y las medidas tomadas para limitar su absorción intestinal fueron ineficaces. Ello sugiere que en la hiperfosforemia inducida por la administración de calcitriol intravenoso puede participar el fósforo procedente del hueso al hacerlo menos resistente a la acción de la parathormona. Existe evidencia experimental sobre el efecto estimulador directo del fósforo sobre la glándula paratiroidea³⁰⁻³². En nuestros pacientes no puede descartarse su influencia en la ausencia de respuesta.

En la tercera fase del estudio nuestro objetivo fue determinar si pacientes refractarios a dosis de 2 µg eran capaces de responder a dosis superiores. Examinando los datos experimentales existían motivos para hipotetizar que podíamos obtener el efecto inhibitor deseado al incrementar la dosis. Estudios *in vitro* en células paratiroides de animales y humanos han demostrado que en la insuficiencia renal la unión del calcitriol a los receptores paratiroides está disminuida y que el calcitriol aumenta la expresión de estos receptores³³⁻³⁵. En este estudio de los tres pacientes en los que el producto Ca x P permitió alcanzar la dosis de 6 µcg sólo obtuvimos respuesta en dos. No existen estudios previos que valoren mediante la construcción de la curva sigmoidal Ca-PTH la respuesta a incrementos secuenciales de calcitriol intravenoso. Por ello creemos que nuestros resultados demuestran por primera vez que el efecto inhibitor del calcitriol intravenoso es dosis-dependiente.

Además, el incremento de la dosis permitió obtener respuesta posteriormente con dosis de mantenimiento reducidas. No conocemos el mecanismo fisiopatológico que explique estos resultados, aunque podría especularse que el calcitriol intravenoso, al aumentar la expresión de los receptores para el 1,25 (OH)₂D₃ «sensibiliza» la glándula a dosis menores.

El prolongado tiempo de seguimiento y el ajuste a una pauta que unifica la conducta seguida en todos los pacientes permite establecer de una manera realista el resultado a largo plazo. Estudios previos¹⁷, incluso rigurosamente diseñados, fallan, a mi entender, en detallar las modificaciones individuales que pueden influir en gran medida en los resultados. Por ello nos ha parecido de interés incluir como figura el algoritmo de modificaciones de dosis de calcitriol al que nos hemos ajustado en este estudio.

Desde la introducción del calcitriol intravenoso no se conocen cuáles son los requerimientos de tratamiento quirúrgico^{36,37}. La mayoría de los estudios son a corto plazo, lo que impide valorar el desarrollo posterior de hipercalcemia y/o hiperfosfatemia que obligue a indicar la paratiroidectomía. En nuestra se-

rie, un 50 % de los pacientes requirieron paratiroidectomía. Este fracaso puede atribuirse a la severidad del hiperparatiroidismo, como reflejan los niveles de PTH, y al inicio tardío del tratamiento, con un tiempo medio de estancia en hemodiálisis de 6,5 años. Este subgrupo de pacientes refractarios al tratamiento médico probablemente corresponda al tipo de hiperplasia paratiroidea denominada «nodular». Fukuda y cols.³⁸ demostraron mediante técnicas de inmunohistoquímica que en este tipo histológico existe menor densidad de receptores para el calcitriol que en la hiperplasia de tipo «difuso» y que el número de receptores se correlaciona inversamente con la masa glandular. Tendría gran interés, desde el punto de vista clínico, poder detectar a estos pacientes en los que, debido al escaso número de receptores, el tratamiento con elevadas dosis de calcitriol sólo consigue aumentar el producto calcio fósforo y consecuentemente las calcificaciones de tejidos blandos.

Por otro lado, estudios recientes de posibles alteraciones en la expresión, estructura y función de los sensores de calcio en la uremia abren nuevas expectativas en la comprensión del complejo mecanismo fisiopatológico del hiperparatiroidismo secundario y probablemente contribuirá a su prevención y tratamiento³⁹.

Los resultados de este estudio, aunque son esperanzadores porque demuestran la posibilidad de respuesta a dosis elevadas, evidencian que en la mitad de los pacientes fracasa el tratamiento. Ello nos hace plantearnos otra cuestión: ¿Hubiéramos evitado la paratiroidectomía si hubiéramos incrementado la dosis a intervalos más cortos o iniciado el tratamiento con dosis más elevadas? Queda por demostrar si pautas inicialmente más agresivas o la administración de «bolus» semanales permitirían «sensibilizar» la glándula al calcitriol antes de la aparición de la hipercalcemia.

En conclusión: 1) Por primera vez se demuestra mediante la construcción de la curva sigmoidal que el efecto inhibitor directo conseguido con el calcitriol intravenoso puede ser dosis-dependiente 2) El control del hiperparatiroidismo conseguido a largo plazo con dosis menores que las que indujeron la respuesta sugiere un efecto «sensibilizador» del calcitriol intravenoso cuando se administra a dosis elevadas 3) Existe un elevado porcentaje (50 % en este estudio) de pacientes con hiperparatiroidismo secundario severo refractarios al tratamiento con calcitriol intravenoso a dosis elevadas en los que se hace necesaria la paratiroidectomía.

Bibliografía

1. Hughes MR y Haussler MR: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in parathyroid glands. *J Biol Chem* 253:1065-1073, 1978.

2. Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, Schmelzer Jy Popovtzer MM: Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription *in vivo* in the rat. *J Clin Invest* 78:1296-1301, 1986.
3. Russell J, Lettieri D y Sherwood LM: Suppression by 1,25(OH)₂D₃ of transcription of the pre-pro-parathyroid hormone gene. *Endocrinology* 119:2864-2866, 1986
4. Lumb GA y Stanbury: Parathyroid function in human vitamin D deficiency and vitamin D deficiency in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 56:833-839, 1974
5. Brown AJ, Dusso A, López-Hilker S, Lewis-Fich J, Grooms P y Satopolsky E: 1,25(OH)₂D receptors are decreased in parathyroid glands from chronically uremic dogs. *Kidney Int* 35:19-23, 1989.
6. Satopolsky E, López-Hilker S, Delmez J, Dusso A, Brown A y Martin KJ: The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure. *Kidney Int* 38, Suppl 29:S41-S47, 1990.
7. Satopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horts R, Harter H y Martin KJ: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 74:2136-2143, 1984
8. Ritz E, Matthias S, Seidel A, Reichel H, Szabo A y Horl WH: Disturbed calcium metabolism in renal failure. Pathogenesis and therapeutic strategies. *Kidney Int* 42, Suppl 38:S37-S42, 1992.
9. Andress DL, Norris KC, Coburn JW, Satopolsky E y Sherrard DJ: Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med* 321:274-279, 1989.
10. Coburn JW: Use of oral and parenteral calcitriol in the treatment of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 38, Suppl 29:S54-S61, 1990.
11. Malberti F, Surian M y Cosci P: Improvement of secondary hyperparathyroidism and reduction of the set point of calcium after intravenous calcitriol. *Kidney Int* 43, Suppl 41:S125-S130, 1993.
12. Andress DL, Norris KC, Coburn JW, Satopolsky E y Sherrard DJ: Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med* 321:274-279, 1989.
13. Reichel H: Medical management of renal hyperparathyroidism. Pulse treatment with vitamin D metabolites or not?. *Nephrol Dial Transplant* 1368-1370, 1994.
14. Andress DL: Pulse calcitriol therapy. *Semin Dial* 6:221-222, 1993
15. Jara A, Bover Jy Llach F: Treatment of secondary hyperparathyroidism in maintenance hemodialysis patients by intravenous calcitriol. *Semin Dial* 7:117-123, 1994.
16. Delmez JA y Satopolsky E: Secondary hyperparathyroidism is best treated by «pulse» calcitriol. *Semin Dial* 6:208-210, 1993.
17. Cannella G, Bonucci E, Rolla D, Ballanti P, Moriero E, De Grandi R, Augeri C, Claudani F y Di Maio G: Evidence of healing of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed uremic patients treated with long-term intravenous calcitriol. *Kidney Int* 46:1124-1132, 1994.
18. Dunlay R, Rodríguez M, Felsenfeld AJy Llach F: Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis. *Kidney Int* 36:1093-1098, 1989.
19. Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, Chon Y, Gales B, Segre GV y Salusky IB: Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 46:1160-1166, 1994.
20. Kurz P, Monier-Faugere MC, Bognar B, Werner E, Roth P, Vlachojannis Jy Malluche HH: Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 46:855-861, 1994.
21. Fournier A, Morinière P, Cohen Solal ME, Boudailliez B, Achard JM, Marie A y Sebert J: Adynamic bone disease in uremia: may it be idiopathic? is it an actual disease? *Nephron* 58:1-12, 1991.
22. Morton AR y Hercz G: Aplastic osteodystrophy. *Semin Dial* 7:332-337, 1994.
23. Hercz G, Pei Y, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Goodman WG, Segre GV, Fenton S y Sherrard DJ: Aplastic osteodystrophy without aluminum: the role of «suppressed» parathyroid function. *Kidney Int* 44:860-866, 1993.
24. Cohen-Solal ME, Sebert JL, Boudailliez B, Westeel PF, Morinière PH, Marie A, Garabedian M y Fournier A: Non-aluminic adynamic bone disease in non-dialyzed uremic patients: a new type of osteopathy due to over treatment? *Bone* 13: 1-5, 1992.
25. Brown EM: Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentrations in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 56:572-581, 1983.
26. Felsenfeld AJy Llach F: Parathyroid gland function in chronic renal failure. *Kidney Int* 43:771-789, 1993.
27. Gladziwa U, Ittel TH, Dakshinamurty KV, Schacht B y Riehl J: Secondary hyperparathyroidism and sonographic evaluation of parathyroid gland hyperplasia in dialysis patients. *Clin Nephrol* 38:162-166, 1992.
28. McCarron DA, Muther RS, Lenfesty B y Bennet WM: Parathyroid function in persistent hyperparathyroidism: relationship to gland size. *Kidney Int* 22:662-670, 1982.
29. Fernandez E, Betriu A, Amoedo ML, Borrás M, Cao G, Rivas C y Mántoliu J: Efecto independiente del calcitriol intravenoso en los niveles séricos de PTH y en el «set-point». *Nefrología* 13 (S3):50-52, 1993.
30. Rodríguez M, Martín-Malo A, Martínez ME, Torres A, Felsenfeld AJy Llach F: Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: role of phosphorus and its effect on calcitriol. *Kidney Int* 40:1055-1062, 1991.
31. Fine A, Cox D y Fontaine B: Elevation of serum phosphate affects parathyroid hormone levels in only 50 % of hemodialysis patients, which is unrelated to changes in serum calcium. *J Am Soc Nephrol* 3:1944-1953, 1993.
32. López-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS, Martin KJy Satopolsky E: Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 259:F432-437, 1990.
33. Szabo A, Merke J, Beier E, Mall G y Ritz E: 1,25(OH)₂ vitamin D₃ inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. *Kidney Int* 35: 1049-1056, 1989.
34. Brown AJ, Dusso A, López-Hilker S, Lewis-Fich J, Grooms P y Satopolsky E: 1,25(OH)₂D receptors are decreased in parathyroid glands from chronically uremic dogs. *Kidney Int* 35:19-23, 1989.
35. Korkor AB: Reduced binding of (³H) 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N Engl Med* 316:1573-1577, 1987.
36. Llach F: Parathyroidectomy in chronic renal failure: indications, surgical approach and the use of calcitriol. *Kidney Int* 38, Suppl 29:S62-S68, 1990.
37. Malluche H y Faugere MC: Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 38:193-211, 1990.
38. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K y Seino Y: Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 92:1436-1443, 1993.
39. Brown EN, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton Jy Hebert SC: Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺ sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 366:575-580, 1993.