

Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario con calcitriol intravenoso. ¿Cuáles son los factores relacionados con la falta de respuesta al tratamiento?

M. Goicoechea*, R. Pérez-García, M. I. Vázquez*, M. A. Ruiz*, M. C. Vozmediano y F. Valderrábano
S. Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. *Fundación Renal Iñigo Alvarez de Toledo. Madrid.

RESUMEN

El calcitriol intravenoso suprime directamente la secreción de PTH, pero todavía existen muchas dudas sobre su manejo terapéutico y sobre los factores que influyen en la refractariedad al tratamiento en algunos pacientes.

Estudiamos 36 pacientes (18 hombres y 18 mujeres) en hemodiálisis durante un tiempo medio de 78 ± 58 meses, con hiperparatiroidismo moderado-severo (iPTH: 836 ± 58 pg/ml, media \pm EEM), que iniciaron tratamiento con calcitriol intravenoso a dosis de $2 \mu\text{g}$ posthemodiálisis. El tiempo de seguimiento medio fue de $9,2 \pm 3$ meses. Dos pacientes fueron excluidos del estudio por recibir un trasplante renal al inicio del tratamiento.

Todos los pacientes se dializaron con bicarbonato y calcio de $2,5 \text{ mEq/l}$ en el líquido de diálisis.

Veinticinco pacientes (73,5%) respondieron al calcitriol intravenoso, disminuyendo la iPTH a lo largo del seguimiento en más de un 50% (grupo A), y 9 pacientes (26,5%) no respondieron (grupo B). Doce de los 25 pacientes que respondieron lograron mantener una PTH al final de seguimiento alrededor de $250\text{-}300$ pg/ml (grupo A1) y 13 de ellos no lo lograron (grupo A2).

El calcio total sólo aumentó significativamente en los pacientes respondedores (de $9,9 \pm 0,19$ a $11,2 \pm 0,5$ mg/dl en el grupo A1 y de $9,8 \pm 0,15$ a $10,8 \pm 0,3$ en el A2) (media \pm EEM) y el fósforo en los pacientes no respondedores (desde $5,7 \pm 0,5$ hasta $11 \pm 0,3$ mg/dl) y en los del grupo A2 (de $5,9 \pm 0,4$ a $7,1 \pm 0,8$ mg/dl). Los pacientes del grupo A2 tenían niveles de iPTH y fosfatasas alcalinas iniciales significativamente más altas que los del grupo A1 ($p < 0,05$ y $p < 0,001$, respectivamente).

Veintitrés pacientes (64%) desarrollaron hipercalcemia (calcio total $> 11,5$ mg/dl) y 20 (55,5%) hiperfosforemia (fósforo $> 7,5$ mg/dl). La hipercalcemia fue más frecuente entre los pacientes del grupo A1 (69%) y A2 (66%), y la hiperfosforemia en los del grupo B (78%) y A2 (62%). Los enfermos que desarrollaron hipercal-

Recibido: 15-IV-96.
En versión definitiva: 20-VIII-96.
Aceptado: 20-VIII-96.

Correspondencia: Dr. M. Goicoechea Diezhandino.
Servicio de Nefrología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
C/ Dr. Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

cemia presentaron calcemias iniciales significativamente más altas que los que no la desarrollaron ($10 \pm 0,12$ vs $9,5 \pm 0,2$ mg/dl), y lo mismo ocurría con los pacientes que desarrollaron hiperfosforemia en relación con el fósforo pretratamiento ($6,3 \pm 0,3$ vs $4,9 \pm 0,2$ mg/dl).

A largo plazo, los principales factores relacionados con la falta de respuesta al tratamiento con calcitriol intravenoso fueron el mal control del fósforo y la existencia de un hiperparatiroidismo secundario más severo.

Palabras clave: Calcitriol intravenoso. Hiperparatiroidismo secundario. Hipercalcemia. Hiperfosforemia.

INTRAVENOUS CALCITRIOL IN SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM. WHAT ARE THE FACTORS RELATED TO A LACK OF RESPONSE?

SUMMARY

Intravenous calcitriol is known to directly suppress PTH secretion and release. However, there is some doubt regarding the best regime of intravenous calcitriol and the factors implicated in a lack to response.

We studied 34 hemodialysis patients (18 males and 18 females) with moderate-severe hyperparathyroidism (iPTH: 836 ± 58 pg/ml) (mean \pm SE), who underwent treatment with intravenous calcitriol at starting doses of 2 μ g after each hemodialysis session. The mean follow up time was 9.2 ± 3 months. Two patients were excluded from the study because they received a kidney transplant. All of them underwent bicarbonate hemodialysis against with dialysate calcium concentration of 1.25 mmol/l.

Twenty-five patients responded adequately to the treatment, with PTH levels lowered by more than 50% (Group A). Nine patients did not achieve 50% lowering of PTH (Group B). In group A, 12 out of 25 patients were able to maintain PTH levels about 250-300 pg/ml (Group A1) and 13 of them were not able to do so (Group A2).

Total serum calcium increased significantly in the patients in group A (from 9.8 ± 0.15 to 11 ± 0.3 mg/dl) as did serum phosphate in the Group B patients (from 5.7 ± 0.5 to 7.1 ± 0.4 mg/dl). (Table IV) Pretreatment serum iPTH (951 ± 91 vs 650 ± 60 pg/ml) and alkaline phosphatase (632 ± 89 vs 329 ± 37 IU/l) were significantly higher in group A2 patients vs group A1.

Hypercalcemia appeared in 23 patients and hyperphosphatemia in 20 patients. Patients who developed hypercalcemia and hyperphosphatemia had a higher pretreatment serum calcium (2.50 ± 0.03 vs 2.38 ± 0.05 mmol/l) and serum phosphate (6.3 ± 0.3 vs 4.9 ± 0.2 mg/dl) than the rest of the patients.

Intravenous calcitriol initially suppresses PTH secretion in patients with more severe hyperparathyroidism but long term complications impede reaching the therapeutic objective.

The lack of response to intravenous calcitriol has mainly been associated with faulty control of serum phosphate levels.

Key words: Intravenous calcitriol. Secondary hyperparathyroidism. Hypercal-

INTRODUCCION

El hiperparatiroidismo secundario (HPT) continúa siendo uno de los principales problemas que afectan a los pacientes con insuficiencia renal

crónica y que más limitan su calidad de vida. A lo largo de los años, varios factores se han implicado en la fisiopatología del HPT¹: hipocalcemia^{2,3}, disminución del 1,25 dihidroxicolecalciferol⁴⁻⁶ y disminución del número de receptores

de vitamina D a nivel de la glándula paratiroides⁷, resistencia esquelética a la acción de la PTH^{8,9}, hiperfosforemia^{10,11} y alteración del set-point del calcio¹².

Satopolsky y cols.¹³ demostraron que altas dosis intermitentes de calcitriol intravenoso (CI) suprimían la secreción de PTH, independientemente de la calcemia¹⁴. Posteriores estudios, demostraron la efectividad del CI en pacientes con HPT refractorio al tratamiento con calcitriol oral, considerando que los pacientes que eran candidatos de paratiroidectomía debían ser tratados previamente con CI¹⁴⁻¹⁸.

Sin embargo, en la actualidad existe confusión en relación al manejo terapéutico con calcitriol intravenoso. Existen múltiples cuestiones por resolver: indicaciones, pauta a seguir, dosis... Incluso muchos estudios cuestionan que la ruta intravenosa sea más efectiva que la oral¹⁹⁻²².

Por último, se está implicando al fósforo como un factor fisiopatológico independiente de los anteriormente comentados. El fósforo podría afectar la síntesis y secreción de PTH de manera independiente a los cambios en el calcio o calcitriol²³⁻²⁷. En la práctica clínica esto supondría que el mal control del fósforo implicaría una mala respuesta al tratamiento con CI²⁸⁻³⁰.

El objetivo de este estudio fue analizar nuestra experiencia en el tratamiento del HPT en pacientes en diálisis con calcitriol intravenoso a largo plazo, evaluando las complicaciones y analizando qué parámetros bioquímicos podrían predecir la respuesta al tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes

Se estudian 36 pacientes (18 hombres y 18 mujeres) con un tiempo medio de hemodiálisis de 78 ± 58 (media \pm DE) meses tratados con CI. La edad media de los pacientes era de $53,6 \pm 17,5$ años (media \pm DE). La etiología de la insuficiencia renal crónica era: 13 pacientes, nefropatía intersticial; 3, vascular; 9, glomerulonefritis; 4, diabetes mellitus; 2, enfermedad poliquística; y en 5 nefropatía no filiada.

Todos los pacientes recibieron hemodiálisis con bicarbonato, 3 ó 3,5 horas por sesión, 3 veces por semana. El contenido de calcio del baño de diálisis se cambió en todos los enfermos de 3,5 a 2,5 mEq/l al iniciar el tratamiento con CI.

Todos los pacientes tratados tenían un HPT moderado o severo con PTH (molécula intacta) mayor de 350 pg/ml, niveles de calcio total $< 11,5$ mg/dl

y un fósforo $< 6,5$ mg/dl. Los niveles de aluminio fueron menores de 60 μ g/l. No se realizaron biopsias óseas.

Como quelante del fósforo se usó carbonato cálcico. Se añadió hidróxido de aluminio cuando los niveles de calcio excedieron de 10,5 mg/dl o los de fósforo fueron mayores de 6,5 mg/dl.

Todos los pacientes recibieron inicialmente calcitriol intravenoso a dosis de 2 μ g posthemodiálisis (6 μ g/semanales). Cuando los niveles de calcio excedieron de 11,5 mg/dl o el producto calcio-fósforo fue mayor de 70, el CI fue suspendido temporalmente o la dosis fue reducida según calcemia y fosfatemia.

Los valores de calcio total, fósforo, fosfatasa alcalina y PTH fueron recogidos al mes, 3, 6, y 9 meses postratamiento. El calcio y fósforo se midieron quincenalmente, y en caso de aumento, semanalmente. Todas las muestras fueron recogidas antes del inicio de la diálisis.

Calcio total (valores normales: 8,5-10,5 mg/dl), fósforo (valores normales: 3,5-5 mg/dl) y fosfatasa alcalina (valores normales: 150-250 U/l) se midieron utilizando un autoanalizador HITACHI; iPTH (valores normales: 10-60 pg/ml) fue medida por inmunoradiometría (IRMA, Instituto Allegro Nichols).

Los puntos finales a evaluar fueron los siguientes:

Respuesta al tratamiento

- Respondedores: aquellos pacientes cuya iPTH desciende más de un 50% a lo largo del seguimiento.
- No respondedores: aquellos cuya iPTH no desciende o lo hace en menos de un 50%.
- Pacientes que logran el objetivo final: aquellos que al final del seguimiento presentan unos valores de PTH en el rango de 250-300 pg/ml.

Complicaciones

- Episodios de hipercalcemia: cuando el calcio total fue mayor de 11,5 mg/dl.
- Episodios de hiperfosforemia: cuando el fósforo fuera mayor de 7,5 mg/dl.
- Suspensión temporal del tratamiento: en pacientes que desarrollaron hipercalcemia y/o hiperfosforemia, hasta que se normalizaron los valores.
- Suspensión definitiva del tratamiento: por varios episodios de hipercalcemia y/o hiperfosforemia no controlables o por PTH bajas menores de 150-200 pg/ml.

Estadística

Se utilizó el programa R-Sigma, aplicando el test de Student para datos pareados y no pareados. Para analizar la evolución de un parámetro en el tiempo se usó un ANOVA para muestras repetidas. Se consideró una significación estadística cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

El tiempo medio de seguimiento fue de $9,2 \pm 3$ meses (media \pm DE). Dos pacientes fueron excluidos del estudio por recibir un trasplante renal al mes de iniciar el tratamiento.

Respuesta al tratamiento

De los 34 pacientes estudiados, 25 respondieron al tratamiento (73,5%) (grupo A) y 9 no (26,5%) (grupo B). De los 25 pacientes que responden al tratamiento sólo 12 enfermos (48%) (grupo A1) lograron el objetivo final, mientras que 13 (52%) no lo lograron (grupo A2).

En el grupo A1, la iPTH disminuyó en un 72% a los 9 meses del tratamiento con CI respecto a los valores basales ($p < 0,002$). En el grupo A2, la iPTH disminuye en un 61% a los 6 meses para luego aumentar de nuevo hasta alcanzar niveles similares a los iniciales al final del seguimiento (tabla I). La fosfatasa alcalina disminuyó en un 43% en el grupo A1, en un 47% en el A2 y en un 33% en el B a los 9 meses del tratamiento, respectivamente.

Tabla I. Valores de iPTH (pg/ml) en los diferentes grupos de pacientes y períodos.

	Grupo A1 (n = 12)	Grupo A2 (n = 13)	Grupo B (n = 9)
Basal	650 \pm 69	951 \pm 91	846 \pm 104
3 meses	131 \pm 36*	370 \pm 74*	1.101 \pm 104
6 meses	143 \pm 18*	390 \pm 54*	948 \pm 27
9 meses	181 \pm 19*	919 \pm 75	1.021 \pm 140

Los valores se expresan como media \pm EEM. * $p < 0,001$ respecto a valores basales.

Complicaciones

El calcio total sérico aumentó significativamente en los pacientes respondedores (de $9,9 \pm 0,19$ a $11,2 \pm 0,5$ mg/dl en el grupo A1 y de $9,8 \pm 0,15$

a $10,8 \pm 0,3$ en A2) (media \pm EEM), mientras que permaneció constante en los no respondedores (grupo B) (de $9,9 \pm 0,17$ a $10,2 \pm 0,3$) (tablas II, III y IV). En cambio, el fósforo sérico sólo aumentó significativamente en los pacientes del grupo A2 (de $5,9 \pm 0,4$ a $7,1 \pm 0,8$ mg/dl y en los del grupo B (de $5,7 \pm 0,5$ a $7,1 \pm 0,4$) (tablas III y IV). Los quelantes del fósforo fueron ajustados para mantener los niveles de fósforo sérico por debajo de 6,5 mg/dl. Veinte pacientes necesitaron como quelante hidróxido de aluminio, para controlar el fósforo. A pesar de dializar con baño de 2,5 mEq/l de calcio, los niveles de calcemia no permitieron aumentar la dosis de quelantes que contienen calcio.

Tabla II. Valores de calcio (Ca), fósforo (P), fosfatasa alcalina (FA) y PTH en los pacientes del grupo A1 (n = 12) durante el tratamiento con calcitriol intravenoso

	Basal	3 meses	9 meses
Ca (mg/dl)	9,9 \pm 0,19	11,2 \pm 0,5*	10,3 \pm 0,2
P (mg/dl)	5,5 \pm 0,3	5,7 \pm 0,5	4,7 \pm 0,4
FA (U/l)	329 \pm 37	285 \pm 52*	187 \pm 17*
PTH (pg/ml)	650 \pm 69	131 \pm 36**	181 \pm 19**

Los valores se expresan como media \pm EEM. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ respecto al período basal.

Tabla III. Valores de calcio (Ca), fósforo (P), fosfatasa alcalina (FA) y PTH en los pacientes del grupo A2 (n = 13) durante el tratamiento con calcitriol intravenoso

	Basal	3 meses	9 meses
Ca (mg/dl)	9,8 \pm 0,15	10,8 \pm 0,3*	10,1 \pm 0,4
P (mg/dl)	5,9 \pm 0,4	6,9 \pm 0,8	7,1 \pm 0,8**
FA (U/l)	632 \pm 89	368 \pm 61**	331 \pm 57*
PTH (pg/ml)	951 \pm 91	370 \pm 74***	919 \pm 75

Los valores se expresan como media \pm EEM. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ respecto al período inicial.

Veintitrés pacientes (64%) desarrollaron hipercalcemia (66,6% en el grupo A1, 69% en A2 y 55,5% en B) y 20 (55,5%) hiperfosforemia (41% en A1, 62% en A2, 78% en B). En 16 pacientes se tuvo que suspender temporalmente el tratamiento con CI por aumento del producto calcio-fósforo y en 9 se suspendió definitivamente: en 7 de ellos por aumento del producto calcio-fósforo persistente (4 de éstos con hipercalcemia severa sintomática) y en los otros 2 por PTH baja (< 150 pg/ml).

FACTORES RELACIONADOS CON LA FALTA DE RESPUESTA AL CALCITRIOL IV

En 28 pacientes se tuvo que disminuir la dosis: en 24 por aumento del producto calcio-fósforo y en 4 por PTH baja (< 150 pg/ml) (3 de ellos eran diabéticos). La dosis sólo se aumentó en un enfermo a $4 \mu\text{g/posthemodiálisis}$; en el resto de enfermos no respondedores no se pudo aumentar debido a un mal control del producto calcio-fósforo. No encontramos diferencias significativas en las dosis recibidas entre los pacientes de los diferentes grupos (tabla V). La única diferencia encontrada en el grupo de enfermos no respondedores fue un peor control del fósforo a lo largo del seguimiento (tabla IV).

Tabla IV. Valores de calcio (Ca), fósforo (P), fosfatasa alcalina (FA) y PTH en los pacientes del grupo B ($n = 9$) durante el tratamiento con calcitriol intravenoso

	Basal	3 meses	9 meses
Ca (mg/dl)	$9,9 \pm 0,17$	$10,2 \pm 0,3$	$9,5 \pm 0,3$
P (mg/dl)	$5,7 \pm 0,5$	$7,9 \pm 0,8^*$	$7,1 \pm 0,8^*$
FA (U/l)	523 ± 107	453 ± 78	350 ± 90
PTH (pg/ml)	846 ± 111	1.101 ± 104	1.021 ± 140

Los valores se expresan como media \pm EEM. * $p < 0,01$ respecto al período basal.

Tabla V. Dosis de calcitriol intravenoso ($\mu\text{g/semana}$) en los diferentes grupos de pacientes

	Grupo A1	Grupo A2	Grupo B
Un mes	$5,1 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,5$	$4,6 \pm 0,5$
Tres meses	$3,3 \pm 0,7$	$3,5 \pm 0,6$	$3,5 \pm 0,6$
Seis meses	$2,3 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,4$	$3,2 \pm 1,2$
Nueve meses	$2,2 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,4$	$3,6 \pm 1$

Los valores se expresan como media \pm EEM.

Factores bioquímicos iniciales asociados a la respuesta al tratamiento y al desarrollo de hipercalcemia e hiperfosforemia

Analizando los parámetros bioquímicos pretratamiento nos encontramos que los pacientes respondedores que no alcanzan el objetivo terapéutico (A2) en relación con los que lo alcanzan (A1) tenían niveles de iPTH (951 ± 91 vs 650 ± 69 pg/ml) (media \pm EEM) y fosfatasa alcalina 632 ± 89 vs 329 ± 37) significativamente más elevados ($p < 0,05$ y $p < 0,001$, respectivamente) (fig. 1b). No encontramos diferencias entre los pacientes respondedores (A) y no respondedores (B) respecto a estos parámetros:

iPTH: 806 ± 64 vs 846 ± 111 pg/ml, y FA: 487 ± 58 vs 523 ± 107 U/L, respectivamente (fig. 1a).

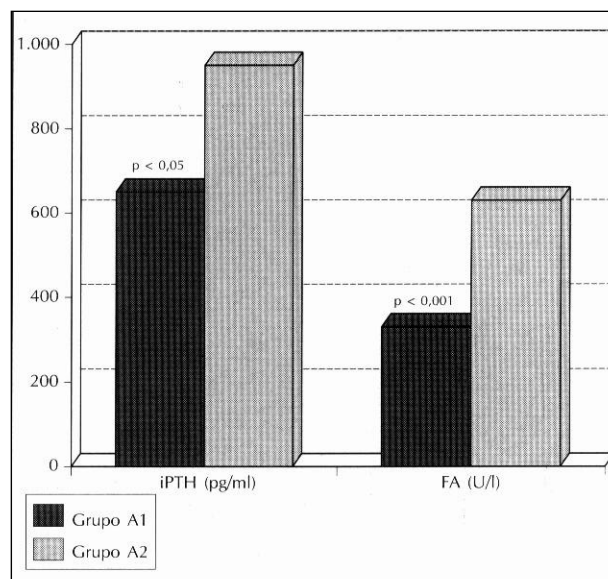
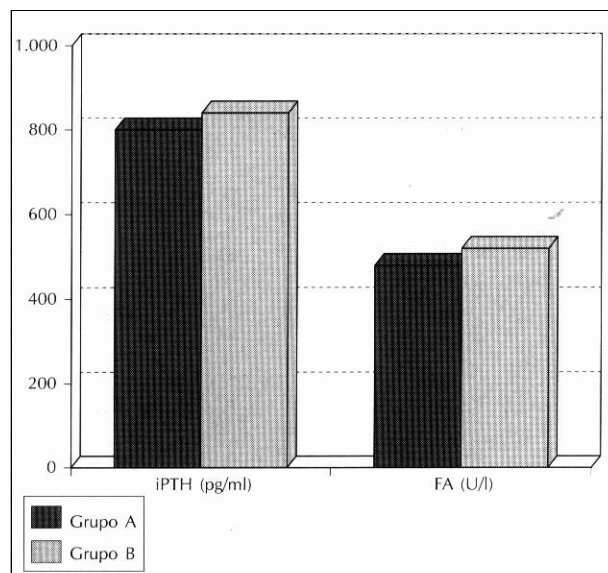


Fig. 1.—a) Valores pretratamiento de iPTH y fosfatasa alcalina en pacientes respondedores (grupo A) y no respondedores (grupo B). **b)** Valores pretratamiento de iPTH y fosfatasa alcalina en pacientes respondedores: con (grupo A1) y sin (grupo A2) objetivo final alcanzado. Los valores se expresan como media \pm EEM.

Los enfermos que presentaron hipercalcemias a lo largo del tratamiento tenían una calcemia inicial mayor ($10 \pm 0,12$ vs $9,5 \pm 0,2$ mg/dl) que los que no la desarrollaron ($p < 0,05$) (fig. 2a), y lo mismo ocurrió con los enfermos que tuvieron hiperfosfore-

mis en relación con el fósforo pretratamiento ($6,3 \pm 0,3$ vs $4,9 \pm 0,2$ mg/dl) ($p < 0,001$) (fig. 2b).

Los enfermos en los que se tuvo que suspender el tratamiento temporal y/o definitivamente presentaron una calcemia inicial superior al resto ($10,2 \pm 0,1$ vs $9,7 \pm 0,1$) ($p < 0,01$) (fig. 2a).

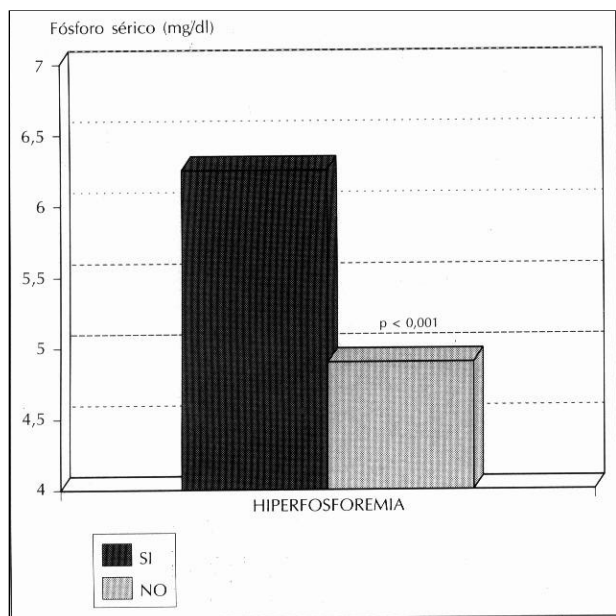
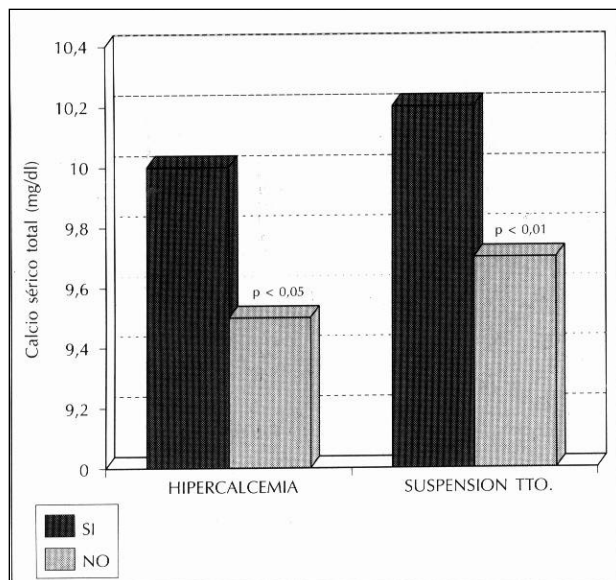


Fig. 2.— a) Valores de calcio total pretratamiento en pacientes que desarrollaron hipercalcemia ($Ca > 11,5$ mg/dl) y en los que no la desarrollaron y en los pacientes que se suspendió el tratamiento temporal o definitivamente y en los que no se suspendió. b) Valores de fósforo pretratamiento en pacientes que desarrollaron hiperfosforemia y aquellos que no la desarrollaron. Los valores se expresan como media \pm EEM.

DISCUSION

En pacientes hipocalcémicos con HPT, el uso de suplementos de calcio y calcitriol oral disminuye de forma efectiva la secreción de iPTH^{31,32}. Sin embargo, el problema se plantea cuando los pacientes a tratar tienen un grado de HPT mucho más severo, con calcemias normales o incluso elevadas, y afectación ósea importante con elevación de la fosfatasa alcalina. Slatopolsky y cols.¹³ demostraron que el CI inhibe directamente la secreción de PTH de una forma dosis dependiente. El efecto supresor del CI se relaciona con la farmacocinética del mismo³³, alcanzando un pico alto de concentración a los 15 minutos de ser administrado por vía intravenosa, niveles que no se alcanzan con una dosis oral¹³⁻¹⁷.

Esto así, como la mejor aceptación del tratamiento por parte del enfermo hacen que la vía intravenosa sea teóricamente ventajosa con respecto a la oral en el tratamiento de la osteítis fibrosa. Sin embargo, las ventajas teóricas del tratamiento con CI no han sido confirmadas en todos los estudios, existiendo muchas dudas sobre el manejo del mismo^{20-22, 28}.

Existen muchos estudios en el tratamiento con CI en pacientes en diálisis, pero pocos han seguido a los enfermos a largo plazo durante más de 6 meses y además la mayoría son difícilmente comparables al no existir homogeneidad en el diseño del estudio.

Estudiamos 36 pacientes en diálisis con HPT moderado-severo tratados con CI durante un período medio de 9 meses, con una dosis inicial de $2 \mu\text{g}$ posthemodiálisis. El 73,5% de los pacientes respondieron inicialmente al tratamiento, pero sólo un 48% de éstos lograron el objetivo a largo plazo de mantener una iPTH en rango de 250 a 350 pg/ml.

El calcio aumentó a lo largo del tratamiento significativamente en todos los enfermos excepto en los no respondedores. Por lo que, aparte del efecto directo del CI en la inhibición de la glándula paratiroidea, parece que el calcio sigue jugando un papel importante²⁸.

Por otra parte, los pacientes que desarrollaron hipercalcemia tuvieron calcios pretratamiento significativamente más altos que el resto. Por lo tanto, los pacientes con calcemias iniciales más elevadas y probablemente un HPT más severo van a tener más dificultad a la hora de controlar el producto calcio-fósforo. Este hecho ya ha sido demostrado en estudios previos²¹.

La influencia del fósforo como factor independiente en la síntesis de PTH ha sido demostrada tanto a nivel experimental²⁶⁻³⁰ como clínicamente³¹⁻³³. Los 9 pacientes que no respondieron al CI en nuestro estudio (grupo B) presentaron fosforemias signi-

ficativamente más altas que el resto de los enfermos. Además, en los enfermos que respondieron, pero no lograron el objetivo final (grupo A2) también aumentó significativamente el fósforo a lo largo del tratamiento. El posible papel del fósforo en la no inhibición de la PTH y el hecho de tener que disminuir dosis (tabla V) para evitar complicaciones probablemente favoreció el aumento posterior en los niveles de PTH en el grupo A2. Rodríguez y cols.³⁴ trataron a 6 pacientes con Ci durante 42 semanas; los 6 mantuvieron fósforos muy altos (> 6,7 mg/dl) y en los dos pacientes con $p > 10$ mg/dl la PTH no disminuyó a pesar de altas dosis de Ci. Quarles y cols.²⁸ hicieron un estudio comparativo prospectivo randomizado entre el calcitriol oral e intravenoso, concluyendo que el aumento del calcio predecía la supresión de la PTH en ambos grupos de enfermos, y que la hiperfosforemia y el nivel de supresión de la glándula en relación a la curva calcio iónico/PTH predecía la refractariedad al tratamiento.

Los pacientes del grupo A2 se diferenciaron de los del grupo A1 en parte por el peor control del fósforo y porque tenían un grado de HPT inicial más severo (iPTH y FA significativamente más altas). La existencia de un HPT más severo se ha relacionado más con una probable hiperplasia nodular monoclonal de la glándula y una disminución de los receptores de vitamina D en la misma³⁵. Esto podría haber favorecido, a su vez, la disminución de la respuesta al Ci en este grupo de enfermos.

Una de las ventajas que se adjudican al Ci es la buena aceptación por parte del paciente, al ser administrado por vía intravenosa. Pero, por una parte, el exhaustivo control analítico que tienen que llevar estos enfermos para evitar complicaciones, y por otra, el aporte continuo de quelantes de fósforo, hace que la «aceptación» no sea la esperada.

A pesar de cambiar en todos los pacientes el baño de diálisis de 3,5 a 2,5 mEq/l antes de iniciar el tratamiento con Ci, tuvimos que usar como quelante el hidróxido de aluminio en 20 de ellos para controlar el fósforo y evitar hipercalcemia. La incidencia de hipercalcemia e hiperfosforemia fue elevada: 64 y 55%, respectivamente, siendo mayor la hiperfosforemia en el grupo A2 y B. En el estudio de Quarles y cols.³¹ la incidencia de hipercalcemia e hiperfosforemia en los pacientes tratados con calcitriol (tanto oral como IV) fue de un 80 y 70%, respectivamente. En otros estudios, incluso con baño de 3,5 mEq/l de calcio y usando como quelante carbonato cálcico, los autores no describen la frecuencia de complicaciones tan elevada. Esto se puede explicar porque existe una gran heterogeneidad a la hora de diseñar el estudio, y no todos los pacientes tratados presentan el mismo grado de HPT y afectación ósea^{36,37}.

En resumen, los factores que podrían haber influido en la no respuesta de nuestros enfermos o en el rebote de la PTH tras su descenso inicial durante el tratamiento con Ci son: por un lado, los valores altos de fósforo, que, como ya se ha demostrado, inhibiría la supresión del Ci sobre la glándula²⁶⁻³³ y limitaría el aumento de dosis; y por otro la existencia de un HPT más severo, que podría relacionarse con una hiperplasia monoclonal nodular y una disminución del número de receptores de vitamina D. Sin embargo, la disminución de la fosfatasa alcalina en todos los enfermos, respondedores y no respondedores, indicaría una mejoría del turnover óseo en todos los pacientes tratados, como ya han demostrado en un estudio previo Goodman y cols.³⁸.

Por lo tanto, es importante incidir en el control del HPT en etapas iniciales de la IRC, puesto que cuando alcanza un grado severo, el tratamiento del mismo con medicación se hace muy difícil, teniendo como única alternativa la intervención quirúrgica^{39,40}. Sin embargo, se requiere todavía mucha más experiencia para delimitar las indicaciones del Ci y las de la paratiroidectomía en el tratamiento del HPT^{41,42}.

Bibliografía

1. Slatopolsky E y Delmez JA: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 23: 229-236, 1994.
2. Wilson L, Felsenfeld A, Drezner MK y Llach F: Altered divalent ion metabolism in early renal failure: Role of 1,25 (OH) 2D. *Kidney Int* 27: 565-573, 1985.
3. López-Hilker S, Galcerán T, Chan V-L, Rapp N, Martín KJ y Slatopolsky E: Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Invest* 78: 1097-1102, 1986.
4. Llach F, Coburn JW, Brickman AS, Kurokawa K, Norman AW, Canterbury JM y Reiss E: Acute actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in normal man: effect on calcium and parathyroid status. *J Clin Endocrinol Metab* 44: 1054-1060, 1977.
5. Lucas PA, Brown RC, Woodhead JS y Coles GA: 1,25 dihydroxycholecalciferol and parathyroid hormone in advanced chronic renal failure. Effects of simultaneous protein and phosphorus restriction. *Clin Nephrol* 25: 7-10, 1986.
6. Feinfeld D y Sherwood L: Parathyroid hormone and 1,25 (OH) 2D in chronic renal failure. *Kidney Int* 33: 1049-1050, 1988.
7. Naveh-Manly T, Marx R, Keshet E, Pike JW y Silver J: Regulation of 1,25 (OH) 2D3 receptor gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid in vivo. *J Clin Invest* 86: 1968-1975, 1990.
8. Llach F, Massry SG, Singer FR, Kurokawa K, Kaye JH y Coburn JW: Skeletal resistance of endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure: A possible cause for secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 41: 339-345, 1975.
9. Galcerán T, Martín KJ, Morrissey JJ y Slatopolsky E: The role of 1,25 (OH) 2D3 on the pathogenesis of skeletal resistance to parathyroid hormone in chronic renal failure. *Kidney Int* 32: 801-807, 1987.

M. GOICOECHEA y cols.

10. Tessitore NA, Venturi A, Adami C, Roncari C, Rugiu A, Corgnati E, Bonucci E y Maschio G: Relationship between plasma vitamin D metabolites and dietary intake of phosphate in patients with early renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 13: 38-44, 1987.
11. Rodríguez M, Martín-Malo A, Martínez ME, Torres A, Felsenfeld AJ y Llach F: Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: Role of phosphorus and its effect on calcitriol. *Kidney Int* 40: 1055-1062, 1991.
12. Brown EM, Wilson RE, Eastman RC, Pallotta Jy Marynick SP: Abnormal regulation of parathyroid hormone release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 172-179, 1982.
13. Statopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martín K: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 74: 2136-2143, 1984.
14. Cantley LK, Russell J, Lettieri D, Sherwood LM: 1,25 dihydroxyvitamin D3 suppresses parathyroid hormone secretion from parathyroid cells in tissue culture. *Endocrinology* 117: 2114-2119, 1985.
15. Delmez J, Tindird C, Grooms P, Dusso A, Windus DW y Statopolsky E: Parathyroid hormone suppression by intravenous 1,25 (OH) 2D. A role for increased sensitivity to calcium. *J Clin Invest* 83: 1349-1355, 1989.
16. Andress DL, Norris KC, Coburn KW, Statopolsky 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.
17. Norris KC, Kraut JA, Andress DL, Agre KL, Sherrard DJ y Coburn JW: Intravenous calcitriol: effects in severe secondary hyperparathyroidism. *JBone Miner Res* 1 (suppl 1): 374, 1986 (Abstract).
18. Dressler R, Laut J, Lynn RI y Ginsberg N: Long-term high dose intravenous calcitriol therapy in end-stage renal disease patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Clinical Nephrology* 43, 5: 324-331, 1995.
19. Coburn JW: Use of oral and parenteral calcitriol in the treatment of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 38: 554-561, 1990.
20. Fukagawa M, Okazaki R, Takano K, Kaname SY, Ogata E, Harada SI, Sekine N, Matsumoto T y Kurokawa K: Regression of parathyroid hyperplasia by calcitriol pulse therapy in patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 323: 421-422, 1990.
21. Fischer ER y Harris DCH: Comparison of intermittent oral and intravenous calcitriol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clinical Nephrology* 40, 4: 216-220, 1993.
22. Hermann P, Ritz E, Schmidt-Gayk H, Schaefer K, Geyer J, Nonnast-Daniel B, Koch K, Weber U, Hörl W, Haas-Wörle, Kühn, Bierther B y Schneider P: Comparison of intermittent and continuous oral administration of calcitriol in dialysis patients: a randomized prospective trial. *Nephron* 67: 48-53, 1994.
23. Rodríguez M, Martín-Malo A, Martínez N, Felsenfeld A y Llach F: The effect of dietary phosphorus on calcitriol levels in normal and renal failure rats (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 2: 1014, 1992.
24. Aparicio M, Combe C, Lafage MH, Precigour VD, Potaux L y Bouchet J: In advanced renal failure, dietary phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism independent of changes in the levels of calcitriol. *Nephron* 63: 122-123, 1993.
25. López-Hilker S, Dusso A, Rapp N, Martín KJ y Statopolsky E: Phosphorus restriction reverses secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure independent of changes in calcium and 1,25 dihydroxycholecalciferol. *Am J Physiol* 259: F432-F437, 1990.
26. Statopolsky E, Fich J, Ritter C, Zhong M, Denda M, Dusso A, MacDonald P y Brown A: Dietary phosphate restriction suppresses pre-pro-PTH mRNA independent of 1,25-(OH)2D3 and ionized calcium in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 5: 889, 1994 (Abstract).
27. Torres A, Hernández A, Concepción MT y Salido E: Regulación de la producción y liberación de parathormona en la insuficiencia renal crónica: De la biología molecular a la clínica. *Nefrología* 15 (supl 1): 31-35, 1995.
28. Quarles LD, Yohay DA, Carrol BA, Spritzer CE, Minda SA, Bartholomay D y Lobaugh BA: Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int* 45: 1710-1721, 1994.
29. Goggins MO, Rao DS, Bhat S, Zasuwa G y Narins RG: Hyperphosphatemia predicts a poor response to i.v calcitriol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 5: 879, 1994 (Abstract).
30. Lorenzo V, Rodríguez AP, Hernández D, Concepción MT, De Bonis E, González-Posada JM y Torres A: Pulsoterapia con calcitriol posthemodialisis: oral vs intravenoso. Eficacia y limitaciones. *Nefrología* 12 (s): 53-57, 1993.
31. Quarles LD, Davidai GA, Schwab SJ, Bartholomay DW y Lobaugh B: Oral calcitriol an calcium: efficient therapy for uremic hyperparathyroidism. *Kidney Int* 34: 840, 1988.
32. Baker LRI: Prevention of renal osteodystrophy. *Miner Electrolyte Metab* 17: 240-249, 1991.
33. Vieth T, Kooh SW, Balfe JW, Rawllins M y Timmouth WW: Tracer kinetics and actions of oral and intraperitoneal 1,25 dihydroxyvitamin D3 administration in rats. *Kidney Int* 38: 857-861, 1990.
34. Rodríguez M, Felsenfeld AJ, Williams C, Pederson JA y Llach F: The effect of long-term intravenous calcitriol administration on parathyroid function in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2: 1014-1020, 1992.
35. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K y Seine 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: 1436-1442, 1993.
36. Sprague S y Moe SM: Safety and efficacy of long-term treatment of secondary hyperparathyroidism by low-dose intravenous calcitriol. *Am J Kidney Dis* 19: 532-539, 1992.
37. Cannella G, Bonucci E, Rolla D, Ballanti P, Moriero E, De Grandi R, Augeri C, Claudiani 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.
38. Goodman WG, Ramírez JA, Belín TR, Chon Yun, 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.
39. Goicoechea M, Pérez-García, R. López-Gómez, JM y Jofre R: Hiperparatiroidismo secundario severo en pacientes en diálisis: tratamiento con calcitriol intravenoso versus paratiroidectomía. *Nefrología* 15: 389-390, 1995.
40. Goicoechea M, Polo JR, Menárguez J, Tejedor A, Valdecantos E, Gómez F, Valderrábano F: Paratiroidectomía total con autoimplante en pacientes en hemodiálisis. *Nefrología* 12: 52-59, 1993.
41. Drücke TB y Zingraff J: The dilemma of parathyroidectomy in chronic renal failure. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 3: 386-395, 1994.
42. Cannata JB: Indicaciones y limitaciones del calcitriol intravenoso. *Nefrología* 15: 307-314, 1995.