

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



Programa de Maestría y Doctorado en  
Ciencias Médicas. Odontológicas y de la  
Salud

FACULTAD DE MEDICINA

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DEL CALCITRIOL  
ASOCIADO A DIFERENTES CONCENTRACIONES  
DE CALCIO EN LA SOLUCIÓN DIALIZANTE, EN EL  
TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO DE  
PACIENTES EN HEMODIÁLISIS

**TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

**MAESTRO EN CIENCIAS**

P R E S E N T A

DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS

TUTORES

DRA. MARIA DEL CARMEN MARTINEZ GARCIA

FACULTAD DE MEDICINA

DR. DANTE AMATO MARTINEZ

FES IZTACALA

MEXICO, D.F.

NOVIEMBRE

2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

	Páginas
1. INDICE.....	1
2. RESUMEN.....	2
3. ABSTRACT.....	3
4. ANTECEDENTES.....	4-10
5. JUSTIFICACION.....	10
6. PREGUNTAS, HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	10-11
7. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.....	11-15
8. ANALISIS ESTADISTICO.....	15
9. RESULTADOS.....	15-17
10. TABLAS Y FIGURAS.....	18-23
11. DISCUSION.....	24-30
12. REFERENCIAS.....	31-37
13. ANEXO.....	38-39.

## Resumen

**Comparación de la eficacia del calcitriol asociado a diferentes concentraciones de calcio en la solución dializante, en el tratamiento del hiperparatiroidismo de pacientes en hemodiálisis.** El calcitriol oral es aún utilizado en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (HPT 2º) a insuficiencia renal crónica (IRC) en nuestro medio y se ha demostrado su eficacia en estudios previos con reducción de los niveles de hormona paratiroidea (PTH) hasta de un 40% y desviación de la curva sigmoidea Ca-PTH hacia abajo y a la izquierda, sin embargo la probabilidad de respuesta con valores basales de PTH > 750 mg/ml es del 50% e influyen negativamente la hiperfosfatemia y la hipercalcemia. Un factor que no se ha analizado en la eficacia del calcitriol es la concentración del calcio de 2.5 mEq/l en la solución dializante, debido a que se ha demostrado que en el periodo intradiálitico estimula la PTH y a largo plazo exacerba el HPT 2º. Por lo tanto los **objetivos** del presente estudio fueron: 1. Comparar la eficacia del calcitriol asociado a solución dializante de 3.5 mEq de Ca/l, y/o a solución dializante de 2.5 mEq de Ca/l en el tratamiento del HPT 2º. de pacientes en hemodiálisis (HD). 2. Comparar la desviación de la curva sigmoidea Ca-PTH de pacientes tratados con calcitriol asociado a solución dializante de 3.5 mEq Ca/l y/o solución dializante de 2.5 mEq Ca/l. **Métodos:** Se incluyeron pacientes con IRC en HD dos veces por semana, con duración de tres horas por sesión, de cualquier etiología, género y edad, con niveles de PTH  $\geq 300$  pg/ml, y < 1400 pg/ml, fósforo sérico < 6mg/dl, calcio sérico entre 8-10mg/dl, producto Ca x P <60 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> y se les realizó Kt/V. Se asignaron aleatoriamente a uno de dos grupos para recibir durante ocho semanas 2 µg de calcitriol VO, dos veces por semana al finalizar la sesión de HD con solución dializante de 2.5 mEq Ca/l (grupo 1) y/o solución dializante de 3.5 mEq Ca/l (grupo 2) durante el mismo periodo. A los dos grupos de pacientes se les evaluó al inicio y al final del tratamiento la función paratiroidea a través de la curva sigmoidea Ca-PTH de la forma siguiente: Inicialmente una sesión de HD se realizó con solución dializante de 1 mEq Ca/l para la inducción de hipocalcemia y PTH máximamente estimulada (PTH max). Una semana después, una sesión de HD se realizó con solución dializante de 4 mEq Ca/l para la inducción de hipercalcemia y PTH máximamente suprimida (PTHmin). Asimismo se midieron basal y final: PTH, proporción PTH/PTHmax, PTHmin/PTHmax, set point del Ca (1 y 2) por dos métodos (Ca<sup>++</sup> al 50% de PTHmax y Ca<sup>++</sup> a la mitad del rango entre PTHmax-PTHmin respectivamente). **Resultados:** Se trataron en el grupo 1 a ocho pacientes y en el grupo 2 a seis pacientes, en ambos predominó el género femenino, no hubo diferencias en la edad, 25.7 ± 7.1 y 30.1 ± 10.6 años, peso 50.4 ± 9.4 y 49.08 ± 9.2 Kg y Kt/V de 1.0 ± 0.24 y 0.95 ± 0.15 respectivamente. No hubo diferencias en los niveles de Ca, P y producto Ca x P. Con relación a la PTH y los componentes de la curva sigmoidea se muestran en la siguiente tabla en los cuales no hubo diferencias significativas pre y postratamiento.

Variable	Grupo 1	Grupo 2
PTH basal (b) pg/ml	910 ± 264	865 ± 418
PTH final (f) pg/ml	863 ± 361	802 ± 601
PTH max b pg/ml	1178 ± 366	1277 ± 476
PTHmax f pg/ml	1112 ± 405	1229 ± 786
PTHmin b pg/ml	206 ± 111	164 ± 61
PTHmin f pg/ml	198 ± 132	111 ± 59
PTHb/PTHmax b (%)	79 ± 13.8	66 ± 16.2
PTHf/PTHmax f (%)	78 ± 18	62 ± 24
PTHminb/PTHmax b (%)	17 ± 6.3	13 ± 2.1
PTHminf/PTHmax f (%)	18 ± 11.3	9.8 ± 3
Set Point Ca <sup>++</sup> 1b mmol/l	1.17 ± .06	1.17 ± .06
Set Point Ca <sup>++</sup> 1f mmol/l	1.15 ± .05	1.16 ± .06
Set Point Ca <sup>++</sup> 2b mmol/l	1.20 ± .05	1.19 ± .07
Set Point Ca <sup>++</sup> 2f mmol/l	1.17 ± .05	1.18 ± .06

**Conclusiones:** 1. En el presente trabajo no se demuestra la eficacia del calcitriol oral asociado a solución dializante con 3.5 mEq Ca/l en el tratamiento del HPT 2º grave en pacientes con IRC en HD crónica. 2. Los efectos descritos de la solución dializante con Ca de 2.5 mEq en la estimulación de los niveles de PTH con posible disminución en la eficacia del calcitriol no se demostró en el periodo estudiado. 3. No hubo modificaciones en la relación sigmoidea Ca-PTH pre y postratamiento por la falta de eficacia del calcitriol.

## Abstract

**Comparison of the efficacy of calcitriol associated with different concentrations of calcium in the dialysate solution in the treatment of hyperparathyroidism in patients on hemodialysis.** Oral calcitriol is still used in the treatment of secondary hyperparathyroidism (SHPT) to chronic renal failure (CRF) in our environment and it has proved its effectiveness in previous studies with reduction of the levels of parathyroid hormone (PTH) from 40% and deviation of the Ca-PTH sigmoid curve lower and to the left, however the probability of response with basal values of PTH > 750 mg/ml is 50%, and negatively influenced by the hyperphosphatemia, hypercalcemia. A factor that has not been tested the effectiveness of calcitriol is the concentration of the calcium of 2.5 mEq/l in solution dialysate, since it has been shown that in the intradialytic period stimulates PTH and long-term exacerbates the SHPT. Therefore the **objectives** of this study were: 1. To compare the efficacy of calcitriol associated with dialysate solution of 3.5 mEq of Ca/l, or dialysate of 2.5 mEq of Ca/l in the treatment of the HPT 2nd of patients in haemodialysis (HD). 2. To compare the deviation of the sigmoid curve Ca-PTH in patients treated with calcitriol associated with dialysate solution of 3.5 mEq Ca/l or dialysate solution of 2.5 mEq/Ca/l. **Methods:** Patients with CRF were included in HD twice a week, with duration of three hours per session, of any etiology, gender and age, with levels of PTH  $\geq$  300 pg/ml, and < 1400 pg/mL, serum phosphorus < 6 mg/dl, serum calcium between 8-10 mg/dl, Ca x P product < 60 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> and Kt/V were evaluated.. Patients were randomly assigned to one of two groups to receive 2  $\mu$ g of calcitriol P.O., twice a week for eight weeks at the end of the session of HD with dialysate of 2.5 mEq Ca/l (Group 1) or dialysate of 3.5 mEq/Ca/l (Group 2) during the same period. Two groups of patients were evaluated at the beginning and at the end of the treatment the parathyroid function through the sigmoid curve Ca - PTH as follows: initially an HD session was conducted with dialysate of 1 mEq Ca/l for the induction of hypocalcemia and maximally stimulated PTH (PTHmax). A week later, an HD session was conducted with dialysate of 4 mEq Ca/l for the induction of hypercalcemia and maximally suppressed PTH (PTHmin). They were also measured basal and final: PTH, proportion PTH/PTHmax, PTHmin/PTHmax, set point of Ca<sup>++</sup>(1 and 2) by two methods (Ca ++ at 50% PTHmax and Ca ++ in the middle of the range between PTHmax-PTHmin respectively) **Results:** Eight patients were treated in the group 1 and six in the group 2, in both female gender predominated, there were no differences in age, 25.7  $\pm$  7.1 and 30.1  $\pm$  10.6 years old, weight 50.4  $\pm$  9.4 and 49.08  $\pm$  9.2 Kg and Kt/V 1.0  $\pm$  0.24 and 0.95  $\pm$  0.15 respectively. There were no differences in the levels of Ca, P and Ca x P product. Results of PTH and the components of the sigmoid curve are shown in the following table in which there are not significant differences pre and post-treatment.

Variable	Group 1	Group 2
PTH basal (b) pg/ml	910 $\pm$ 264	865 $\pm$ 418
PTH final (f) pg/ml	863 $\pm$ 361	802 $\pm$ 601
PTH max b pg/ml	1178 $\pm$ 366	1277 $\pm$ 476
PTHmax f pg/ml	1112 $\pm$ 405	1229 $\pm$ 786
PTHmin b pg/ml	206 $\pm$ 111	164 $\pm$ 61
PTHmin f pg/ml	198 $\pm$ 132	111 $\pm$ 59
PTHb/PTHmax b (%)	79 $\pm$ 13.8	66 $\pm$ 16.2
PTHf/PTHmax f (%)	78 $\pm$ 18	62 $\pm$ 24
PTHminb/PTHmax b (%)	17 $\pm$ 6.3	13 $\pm$ 2.1
PTHminf/PTHmax f (%)	18 $\pm$ 11.3	9.8 $\pm$ 3
Set Point Ca <sup>++</sup> 1b mmol/l	1.17 $\pm$ .06	1.17 $\pm$ .06
Set Point Ca <sup>++</sup> 1f mmol/l	1.15 $\pm$ .05	1.16 $\pm$ .06
Set Point Ca <sup>++</sup> 2b mmol/l	1.20 $\pm$ .05	1.19 $\pm$ .07
Set Point Ca <sup>++</sup> 2f mmol/l	1.17 $\pm$ .05	1.18 $\pm$ .06

**Conclusions:** 1. This study didn't show the effectiveness of oral calcitriol associated with dialysate with 3.5 mEq Ca/l in the treatment of the severe SHPT in patients with CRF in HD 2. The effects described with Ca concentrations 2.5 mEq in dialysate on stimulations of PTH levels with possible diminution to efficacy of calcitriol was not demonstrated in this studied period. 3. There are not modifications in the sigmoid relationship Ca-PTH pre and post-treatment for the lack of efficacy of calcitriol.

## Antecedentes

El hiperparatiroidismo secundario (HPT 2º) es una complicación metabólica que se observa desde etapas tempranas de la enfermedad renal crónica (ERC) y se manifiesta en sangre con elevación de la hormona paratiroidea (PTH), disminución en los niveles de  $1,25(\text{OH})^2\text{D}^3$  (calcitriol) y desequilibrio en los niveles de calcio y fósforo<sup>1</sup>. Su fisiopatogenia se explica por una interacción compleja de factores que comprenden la retención intra y extracelular de fósforo, la síntesis deficiente de calcitriol, la resistencia a la acción calcémica de la PTH<sup>2-6</sup>, elevación de factor del crecimiento fibroblástico 23<sup>7</sup> (FGF 23), que en forma directa o indirecta a través de la hipocalcemia incrementan progresivamente la síntesis y secreción de PTH por la células paratiroideas. Durante el curso de la ERC e Insuficiencia Renal Crónica (IRC) con diálisis crónica (DC), la exposición prolongada a la retención de P, a niveles bajos de calcitriol e hipocalcemia genera hiperplasia paratiroidea, inicialmente difusa con crecimiento celular policlonal y transformación subsecuente a hiperplasia nodular con crecimiento celular monoclonal e incremento de peso del las glándulas paratiroides<sup>8</sup> (GPT) con menor expresión de receptores de vitamina D (RVD) y  $\text{Ca}^9$  (RCa), esto le confiere a la células una menor sensibilidad al calcitriol y al Ca expresado en el requerimiento de un nivel mayor de calcio para la supresión del 50% de PTH máximamente estimulada (PTHmax), es decir que el “set point” del Ca (SP  $\text{Ca}^{++}$ ) es desviado a la derecha cuando se compara con sujetos normales<sup>10</sup>, de este modo, la disminución en la expresión de RVD y RCa genera refractariedad al tratamiento farmacológico en pacientes con HPT 2º e hiperplasia nodular paratiroidea<sup>11</sup> y en gran parte de ellos requieren de paratiroidectomía.

Las repercusiones del HPT 2º, son sistémicas y explican la morbi-mortalidad de pacientes en DC por su impacto en la estructura y función cardiovascular<sup>12</sup>. A nivel hematológico el HPT 2º es causa frecuente de anemia por efectos directos e indirectos de la PTH en la eritropoyesis. Masrny SG y cols<sup>13</sup> han demostrado también el efecto del HPT 2º en la disfunción celular de linfocitos T, B y

polimorfonucleares que en parte es causa de la susceptibilidad de los pacientes a procesos infecciosos. En hueso, el HPT 2º es el sustrato patogénico de lesiones que conforman parte del espectro de la osteodistrofia renal (ODR) e incluyen a la enfermedad ósea de predominio hiperparatiroideo conocida tradicionalmente como “osteítis fibrosa quística” (OFQ), a la enfermedad ósea leve (EOL) y a la ODR mixta, que de acuerdo a la magnitud del daño se traducen clínicamente por dolor y deformidad ósea e inclusive fracturas<sup>14-16</sup>. Asimismo las calcificaciones cardiovasculares y de tejidos blandos son explicadas en parte por el HPT 2º a IRC.

Con base a los mecanismos fisiopatológicos del HPT 2º, cuyo resultado es el aumento en la transcripción del RNAm de la PTH, con incremento en la síntesis y secreción de la PTH por la célula paratiroidea, se han utilizado diferentes medidas médico-dietéticas, que incluyen: la restricción fósforo en la dieta, la dosis óptimas de diálisis, quelantes de fósforo que contienen sales de Al y calcio (carbonato, citrato y acetato de calcio) recientemente el clorhidrato y/ o carbonato de sevelamer, que es un polímero que no contiene Ca ni Al, se une al P e impide su absorción intestinal y el carbonato de lantano.

Desde el descubrimiento que el riñón es el productor del principio activo de la vitamina D y que su deficiencia juega un papel importante en la patogenia del HPT 2º, se han empleado diferentes análogos de vitamina D<sub>3</sub> y vitamina D<sub>2</sub> en la prevención y tratamiento del HPT 2º. El principio activo de la vitamina D<sub>3</sub> es el calcitriol, y se ha utilizado desde hace cuatro décadas en forma oral en dosis continuas fisiológicas y/o suprafarmacológicas en “pulsos” orales e IV<sup>17-20</sup>

Slatopolsky y Cols.<sup>20</sup> observaron inicialmente la utilidad del calcitriol intravenoso (IV) en el tratamiento del HPT 2º en 20 pacientes en hemodiálisis (HD), con dosis de 5.4 µg tres veces por semana, durante ocho semanas. Los niveles séricos



basales de PTH descendieron 70%, un 20% del descenso fue sin cambios en el Ca sérico, lo que sugirió efecto directo del calcitriol sobre la célula paratiroidea y fue confirmado subsecuentemente después *in vitro*<sup>21</sup> e *in vivo*<sup>22</sup>.

Con el calcitriol se han observado beneficios relativos en la mejoría del HPT 2º. y sus repercusiones óseas, con aumento en la sensibilidad al Ca por las células paratiroideas<sup>23</sup>, sin embargo sus efectos secundarios de hipercalcemia e hiperfosfatemia demandan una vigilancia estrecha por aumento en el riesgo de calcificaciones cardiovasculares, estos efectos colaterales además contrarrestan su eficacia. Derivado de lo anterior, se ha propuesto el uso de activadores selectivos de los receptores de la vitamina D (ARVD), que incluyen al paricalcitol [19nor,1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>] y al maxacalcitol [22oxa,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] con menos efectos de hipercalcemia e hiperfosfatemia. Se ha observado que la reducción de niveles de PTH en pacientes en HD tratados con paricalcitol es más rápida en alcanzar el rango terapéutico efectivo (100-300 pg/ml) que los pacientes tratados con calcitriol los cuales no entraron a dicho rango durante 32 semanas de tratamiento<sup>24</sup>. No obstante a que se sugieren efectos beneficiosos óseos y extra óseos de los ARVD tienen el efecto de incrementar las calcificaciones vasculares por la hipercalcemia e hiperfosfatemia secundarias. Por último en el tratamiento farmacológico del HPT 2º se cuenta actualmente con el cinacalcet que pertenece al grupo de los calcimiméticos, modula la actividad del RCa de la GPT haciéndolo más sensible a las acciones de Ca extracelular<sup>25</sup>. El cinacalcet no activa directamente al RCa sino solamente lo sensibiliza al ambiente de Ca extracelular y reduce la síntesis de PTH al inhibir la transcripción del RNAm de dicha hormona, de tal manera que reduce en forma significativa los niveles de PTH con reducción de los niveles de Ca<sup>26,27</sup>. De este modo la célula paratiroidea aumenta su sensibilidad al Ca evidenciado por disminución del SP Ca<sup>++</sup>, esto es, que se requiere un nivel menor Ca<sup>++</sup> para suprimir el 50% de la PTHmax lo que se traduce en desviación de la relación sigmoidea Ca-PTH hacia a la izquierda y hacia abajo como se ha demostrado en estudios previos<sup>28,29</sup>.

Las recomendaciones sugeridas por las guías K-DOQI<sup>30</sup> en pacientes con IRC en DC es mantener los niveles de PTH intacta (PTHi) entre 150-300 pg/ml, P de 3.5 – 5.5 mg/dl, Ca de 8.4 – 9.5 mg/dl y el producto  $Ca \times P < 55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$

En nuestra institución la prevención y el tratamiento farmacológico del HPT 2° se realizan aun con calcitriol oral, carbonato de calcio como quelante de fósforo, y restricción de P en la dieta por no contar con los medicamentos previamente mencionados.

Las dosis, vías y formas de administración de calcitriol aún son discutibles<sup>31-33</sup>. En un estudio experimental en ratas se demostró que la forma de administración intermitente es más eficaz, que la administración continua para suprimir los niveles de ARNm de la hormona pre-pro-Paratiroidea debido a que las concentraciones séricas “pico” elevadas de calcitriol saturan los receptores de la célula paratiroidea y suprimen la actividad de las glándulas paratiroides<sup>34</sup>. Estudios clínicos han confirmado la eficacia del calcitriol administrado en forma intermitente (oral o IV) dos o tres veces por semana<sup>35-37</sup>, e incluso una vez por semana<sup>38</sup> en pacientes con HPT 2° en HD. La evaluación cinética de la PTHi (molécula total 1-84) después de la administración única de 2 µg de calcitriol demuestra que los niveles séricos basales de PTHi descienden significativamente por más de 96 horas<sup>39</sup>, por lo tanto la administración de calcitriol tres veces por semana pudiese no ser necesaria. La acción del calcitriol puede ser limitada con niveles séricos de PTHi mayores de 1200 pg/ml<sup>11</sup>, niveles séricos de P mayores de 7 mg/dl<sup>32,40</sup>, debido a que la hiperfosfatemia estimula directa<sup>41,42</sup> e indirectamente la síntesis de PTH<sup>5,6,43</sup>. Un factor que no se ha evaluado, es el posible efecto de la concentración de Ca en la solución dializante en la eficacia del calcitriol cuya justificación de evaluarlo se explica más adelante.

El objetivo primario de la eficacia del calcitriol en el tratamiento del HPT 2°, es disminuir la hiperactividad de las glándulas paratiroides. Su efectividad se ha

demostrado en múltiples estudios clínicos, con la evaluación del descenso de niveles séricos de PTH<sup>20,31,44</sup> (el descenso oscila entre 20-70%), fosfatasa alcalina ósea y osteocalcina. Estudios a largo plazo han observado mejoría en la histología ósea<sup>45</sup>. La eficacia del calcitriol se ha demostrado también mediante los cambios del estado dinámico de la función paratiroidea de pacientes con HPT 2° en HD<sup>23,40,46,47</sup>.

El estado dinámico de las glándulas paratiroides, se ha estudiado en sujetos sanos<sup>48</sup> y en pacientes con IRC en HD<sup>49-52</sup>, a través del análisis de un modelo matemático que relaciona al Ca y a la PTH, y se expresa en forma de una curva sigmoidea, por lo que se le denomina **curva sigmoidea Ca – PTH**. Se ha determinado para un mejor entendimiento de la enfermedad paratiroidea en diversas situaciones que han incluido, (1) a pacientes en diálisis con diferentes formas de ODR, (2) pacientes diabéticos, (3) como un indicador de la eficacia de tratamientos específicos tales como el calcitriol y desferroxamina para la enfermedad ósea por aluminio, (4) determinar el hiperparatiroidismo residual postrasplante renal, y (5) para evaluar la respuesta de las GPT a cambios direccionales en el Ca sérico durante la inducción y recuperación tanto de la hipocalcemia como de la hipercalcemia.

La curva sigmoidea se efectúa en pacientes en HD, mediante la inducción de hipocalcemia con solución dializante de 1 mEq de Ca/l, y mediante la inducción de hipercalcemia con solución dializante de 4 mEq de Ca/l, para estimular y suprimir a la PTH, respectivamente. Los componentes de la curva sigmoidea que se analizan, son los niveles de PTH basal (PTHb), PTHmax, PTH máximamente suprimida o inhibida (PTHmin), la proporción de PTHb/PTHmax, la proporción de PTHmin/max, SP Ca<sup>++</sup>, Ca<sup>++</sup> basal (Ca<sup>++</sup>b), el nivel de Ca<sup>++</sup> a PTHmax (Ca<sup>++</sup>max), el nivel de Ca<sup>++</sup> a PTHmin (Ca<sup>++</sup> min).<sup>10,49</sup>

Los efectos del calcitriol en la curva sigmoidea incluyen, disminución de la PTH max, PTHmin, de la proporción PTHb/PTHmax, desviación de la curva sigmoidea hacia la izquierda y hacia abajo<sup>23,40,47</sup> con descenso del SP  $Ca^{++}$ , lo que representa a este último como un indicador de la sensibilidad de las GPT y en términos clínicos representaría la magnitud del HPT 2°.

El contenido de Ca en la solución dializante debe ser una consideración importante en el tratamiento del HPT 2°. Las concentraciones de Ca que se utilizan comúnmente en HD son 2.5, 3 y 3.5 mEq/l (1.25, 1.5 y 1.75 mmol, respectivamente). En etapas iniciales de la diálisis, la solución dializante de 2.5 mEq/l se utilizó frecuentemente, pero el reconocimiento de la hipocalcemia en la génesis del HPT 2° y la posibilidad de que esta solución pudiese agravar el HPT 2°, propiciaron la elección de solución dializante con 3.5 mEq/l, las cuales logran un balance positivo de Ca intra e interdialítico, con aumento del Ca sérico y supresión prolongada de la PTH<sup>53,54</sup> sin embargo dichas soluciones asociadas a quelantes de fósforo que contienen calcio podrían contribuir a las calcificaciones vasculares y de tejidos blandos

Desde el cambio de las sales de Aluminio como fijadores de P por carbonato de calcio, se ha incrementado nuevamente el uso de solución dializante con concentración más “fisiológica” en calcio (2.5 mEq/l) durante el tratamiento con calcitriol para evitar la hipercalcemia<sup>55,56</sup>. Informes iniciales sugirieron que esta concentración de calcio en la solución dializante era neutral con respecto al balance de Ca y niveles de PTH. Fernández E<sup>57</sup> y otros autores<sup>58</sup>, han demostrado que la solución dializante de 2.5 mEq/l, estimula la PTH durante el periodo intradialítico y a largo plazo exacerba la magnitud del HPT 2°. Estos hallazgos pudiesen disminuir la eficacia del calcitriol al asociarse con esta solución dializante (2.5 mEq/l) en el tratamiento del HPT 2°, más aun si consideramos que el calcitriol incrementa el calcio sérico a pesar de utilizar esta solución, en un paciente con elevación de calcio inducido por calcitriol sería anticipado pensar que la solución dializante de 2.5 mEq Ca/l, produciría inclusive una mayor estimulación

de PTH en el periodo intradialfítico y a largo plazo por un gradiente mayor de calcio entre la sangre y la solución dializante.

### **Justificación:**

La asociación de calcitriol con solución dializante de 2.5 mEq Ca/l se ha generalizado en el tratamiento del HPT 2° de pacientes en HD, sin embargo dicha solución dializante estimula la PTH en el periodo intradialfítico y a largo plazo exacerba el HPT 2°. En la actualidad no existen estudios que evalúen comparativamente la eficacia del calcitriol asociado a dos diferentes concentraciones de calcio (2.5 y 3.5 mEq Ca/l), en la solución dializante, en el tratamiento del HPT 2° de pacientes en HD.

### **Pregunta de investigación general:**

1.- Es más eficaz el calcitriol asociado a solución dializante de 3.5 mEq de Ca/l, que el calcitriol asociado a solución dializante de 2.5 mEq de Ca/l, en el tratamiento de HPT 2° de pacientes en HD?

### **Pregunta de investigación particular:**

1ª Es Mayor la desviación de la curva sigmoidea Ca – PTH hacia la izquierda y hacia abajo en pacientes tratados con calcitriol asociado a solución dializante de 3.5 mEq Ca/l?

### **Hipótesis General:**

1. El calcitriol asociado a solución dializante de 3.5 mEq de Ca /l es más eficaz, que el calcitriol asociado a solución dializante de 2.5 mEq de Ca/l en el tratamiento del HPT 2°. de pacientes en HD.

**Hipótesis particular:**

1ª. La desviación de la curva sigmoidea Ca-PTH hacia la izquierda y hacia abajo es mayor en pacientes tratados con calcitriol asociado a solución dializante de 3.5mEq Ca/l, que en pacientes tratados con calcitriol asociado a solución dializante de 2.5 mEq Ca/l.

**Objetivo General:**

1.- Comparar la eficacia del calcitriol asociado a solución dializante de 3.5 mEq de Ca/l, con la eficacia del calcitriol asociado a solución dializante de 2.5 mEq de Ca/l en el tratamiento del HPT 2º. de pacientes en HD.

**Objetivo particular:**

1ª. Comparar la desviación de la curva sigmoidea Ca-PTH de pacientes tratados con calcitriol asociado a solución dializante de 3.5 mEq Ca/l, con la desviación de la curva sigmoidea de pacientes tratados con calcitriol a solución dializante de 2.5 mEq Ca/l.

**Pacientes, material y métodos:**

El presente ensayo clínico controlado abierto se realizó en pacientes con IRC de cualquier etiología en programa regular de HD con dos sesiones por semana con duración de tres horas cada una en la unidad de hemodiálisis del departamento de Nefrología del hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza". IMSS. A un total de 175 pacientes prevalentes en dicha unidad se les realizó en forma basal, PTH, Ca, P, de los cuales solo el 25% (N=45) tenía niveles de PTH > de 300 pg/ml. Se seleccionaron a 20 pacientes con niveles séricos basales de PTHi mayores de 300 pg/ml y menores de 1400pg/ ml, fósforo sérico < 6mg/dl, Calcio sérico entre 8-10mg/dl, producto Ca x P <60 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>, acceso vascular

funcionante, se excluyeron pacientes con calcificaciones vasculares y/o de tejidos blandos y a pacientes que no aceptaron ingresar al estudio.

El muestreo fue no probabilístico por conveniencia. Aleatoriamente (1-1) se asignaron a uno de dos grupos para recibir durante ocho semanas 2µg de calcitriol VO (ocho perlas), dos veces por semana al finalizar la sesión de hemodiálisis con solución dializante de 2.5 mEq Ca/l (**grupo 1**) y/o solución dializante de 3.5 mEq Ca/l (**grupo 2**) durante el mismo periodo.

A los dos grupos de pacientes se les evaluó al inicio y al final del tratamiento la función paratiroidea a través de la **curva sigmoidea Ca- PTH** de la forma siguiente: Inicialmente una sesión de HD se realizó con solución dializante de 1 mEq Ca/l para la inducción de hipocalcemia y **PTHmax**, durante la sesión se midió el  $Ca^{++}$  y PTH cada 15 minutos la primera hora y cada 30 minutos las siguientes dos horas. Una semana después, una sesión de HD se realizó con solución dializante de 4 mEq Ca/l para la inducción de hipercalcemia y **PTHmin**, se midió el  $Ca^{++}$  y PTH cada 15 minutos la primera media hora y cada 30 minutos por el resto de la sesión (2.30 hrs). Una vez hecha esta evaluación dinámica basal, se inició el calcitriol y la sesiones de HD con sus respectivas soluciones dializantes (2.5 y 3.5 mEq Ca/l). Al final del estudio, en la 7<sup>a</sup> y 8<sup>a</sup> semana se evaluó nuevamente la función paratiroidea como se ha explicado previamente. Durante las ocho semanas de tratamiento se midieron en suero, basal y cada dos semanas, Ca, P (producto Ca x P), albúmina, fosfatasa alcalina total (FAT), la PTHb y final (PTHf) se midió al inicio de la inducción de hipocalcemia (tiempo cero) de ambos periodos (antes y después del tratamiento con calcitriol y la concentración de calcio en el dializante correspondiente). Se planteó que si durante el tratamiento con calcitriol los niveles de Ca sérico serían > 11.5mg/dl, P> 8mg/dl y el producto Ca x P >80, el calcitriol se suspendería temporalmente. Se reiniciaría a dosis de 1 µg si el Ca es <10.5mg/dl, P<6.9 y es el producto Ca x P es < 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>, por lo que las mediciones de Ca y P serian semanales. Se evaluó el Kt/V (dosis de diálisis) bicompartamental o equilibrado. Durante todo el estudio las sesiones de hemodiálisis se realizaron en ambos grupos con

bicarbonato, filtros, flujos sanguíneos y del dializante idénticos. En la evaluación de los niveles de  $\text{Ca}^{++}$  y PTH transhemodiálisis, los volúmenes de ultrafiltración fueron idénticos. El fijador de fósforo que recibieron los pacientes fue carbonato de calcio en dosis iguales, 2 cápsulas de 400 mg de calcio elemental durante los alimentos (tres veces al día). La dieta que se prescribió fue de 1g de proteínas/Kg de peso y 700 mg de P en 24 horas.

Las variables dependientes evaluadas fueron: eficacia, curva sigmoidea Ca-PTH y sus componentes PTHb y f, PTHmaxb y f, PTHminb y f, proporción PTH b/maxb y f, proporción PTHmin/PTHmaxb y f,  $\text{Ca}^{++}$ b y f,  $\text{Ca}^{++}$  a PTHmax ( $\text{Ca}^{++}$ maxb y f),  $\text{Ca}^{++}$  a PTH min ( $\text{Ca}^{++}$ minb y f), SP  $\text{Ca}^{++}$ 1b y f. SP  $\text{Ca}^{++}$ 2b y f. El **1** representa el nivel de  $\text{Ca}^{++}$  que inhibe el 50% de la PTHmax<sup>10,49</sup> y el **2** el nivel de  $\text{Ca}^{++}$  a la mitad del rango entre entre PTHmax-PTHmin, esto es  $\text{PTHmax-PTHmin}/2$  (método de Brown<sup>59,60</sup>), Ca sérico total, P sérico, producto Ca x P (Ca x P) y como variables de control se analizaron la dosis de hemodiálisis a través del Kt/V de urea y la ingesta de fijadores de fósforo.

Las definiciones de las variables analizadas fueron: **Eficacia**: Reducción de más del 40 % de la PTH basal, producida por el calcitriol. **PTH** Hormona de 84 aminoácidos sintetizada y secretada en las glándulas paratiroides, mantiene la homeostasis del calcio, se estimula e inhibe con hipocalcemia e hipercalcemia respectivamente. (Valor de referencia 10-65 pg/ml). **Curva sigmoidea Ca-PTH**: Relación en forma de curva sigmoidea que mantiene el Ca y la PTH en la evaluación dinámica de las glándulas paratiroides. **PTH max**: Representa la estimulación máxima de PTH y se define como el nivel más elevado de PTH que se observa en respuesta a hipocalcemia, en la cual una reducción adicional en el calcio no produce más incremento de la PTH. **PTH min**: Representa la inhibición máxima de PTH y se define como el nivel de PTH más bajo que se observa en respuesta a hipercalcemia, en la cual un incremento adicional del calcio sérico no produce más decremento de la PTH. **Proporción PTHb/PTHmax**: Es el porcentaje que representa el nivel de PTHb con respecto al nivel de PTHmax y se obtiene dividiendo la PTHb entre la PTHmax x 100 **Proporción**



**PTHmin/PTHmax:** Es el porcentaje que representa el nivel de PTHmin con respecto al nivel de PTHmax y se obtiene dividiendo la PTHmin/PTHmax x 100.

**Ca<sup>++</sup>:** Fracción libre del calcio en sangre, principal regulador de la síntesis y secreción de PTH (valor normal 1-1-2 mmol/l). **Ca<sup>++</sup> max:** Nivel de calcio ionizado, en el cual se observa la PTH max. **Ca<sup>++</sup> min:** Nivel de calcio ionizado, en el cual se observa la PTH min. **SP Ca<sup>++</sup> 1 y 2.** El **1** representa el nivel de Ca<sup>++</sup> que inhibe el 50% de la PTHmax y el **2** el nivel de Ca<sup>++</sup> a la mitad del rango entre PTHmax-PTHmin, esto es PTHmax-PTHmin/2 (método de Brown), **Ca:** Ion divalente con peso molecular de 40.1. En sangre se encuentra en tres fracciones: Ca<sup>++</sup>, calcio unido a proteínas y calcio unido a complejos (citratos, fosfatos). Se obtiene en la dieta, se absorbe a nivel intestinal y se reabsorbe en los túbulos renales, su hdivalente con peso molecular de 31.0 se obtiene de la dieta, se absorbe a nivel intestinal y se reabsorbe en los túbulos renales, uno de sus principales reservorio es el hueso (rango normal 2.5-4.8 mg/dl) **Producto Ca x P:** Es el producto de solubilidad del Ca y el P. **Kt/V de urea:** Es un indicador matemático que informa la dosis de diálisis prescrita a los pacientes y puede ser monocompartmental (una poza) y bicompartamental o equilibrado (doble poza). Para una diálisis adecuada, el valor debe ser mayor a 1.3, en programa de HD, tres veces por semana.

**Fijadores de Fósforo** Evitan la absorción intestinal de fósforo, proveniente de la dieta. Se encuentra en forma de sales de Aluminio y Calcio.

**Tamaño de muestra:** Se calculó en base a estudios previos. Se utilizó la siguiente formula<sup>61</sup>  $n = \frac{2\sigma^2 (Z\alpha/2 + Z\beta)^2}{I\delta^2}$ . Donde  $2\sigma^2$  es la desviación estándar= 64 pg/ml y  $Z\alpha/2=1.96$  (bimarginal),  $Z\beta=0.84$  y  $I\delta^2$  Diferencia mínima entre grupos: 99 pg/ml,  $n = \frac{2 (64)^2 (1.96 + 0.84)^2}{99}$

99

= 6.5 ptes por grupo N= 10 ptes/grupo para evitar pérdidas.

La PTH intacta se midió con un ensayo inmuno radiométrico [IRMA (Alva Nuclear S.A. de CV)]. Los valores normales son de 10-65 pg/ml. Las muestras se obtuvieron en los tiempos previamente señalados, se centrifugaron en frío y se

mantuvieron a menos 20° C hasta realizar los ensayos. Durante las hemodiálisis con concentración baja y alta en calcio en el dializante, el  $\text{Ca}^{++}$  se midió en sangre total con un electrodo de  $\text{Ca}^{++}$  selectivo ajustado a pH, el rango normal de 0.9-1.3 mmol/l. El analizador (I.L. Diagnostics, S.A de C.V.) se mantuvo a lado del paciente y de la máquina de hemodiálisis cuando se realizaron las sesiones correspondientes. Las mediciones séricas de Ca y P basales y cada dos semanas se realizaron por métodos automatizados. Las concentraciones de Ca en el dializante (1, 2.5, 3.5 y 4 mEq/l) fueron verificadas por la unidad de control técnico de insumos (UCTI). El proyecto fue aprobado por el comité de local de ética e investigación. Se solicitó a los pacientes carta de consentimiento informado por existir maniobras no rutinarias pero con riesgo mínimo ya que son reversibles en forma rápida

**Análisis estadístico:** Los resultados se expresan en medias más desviación estándar, para la comparación entre grupos se realizó la U de Mann – Whitney y para la comparación intragrupos la *t* pareada y/o Wilcoxon.

**Resultados:** De la selección de 20 pacientes (diez en cada grupo). En el grupo 1, participaron ocho pacientes (dos no aceptaron a participar) que se dializaron durante ocho semanas con solución dializante con una concentración de calcio de 2.5 mEq/l, y en el grupo 2 participaron solo seis pacientes (dos no aceptaron a participar) se dializaron durante ocho semanas con solución dializante con una concentración de calcio de 3.5 mEq/l. La tabla 1 muestra las características generales de los pacientes. En el grupo 1 participaron cinco pacientes del género femenino y tres del género masculino. En el grupo dos, participaron cuatro del género femenino y dos del género masculino. No hubo diferencias significativas en la edad, peso y Kt/V de urea en ambos grupos.

La tabla 2 muestra los niveles de PTHb que fueron de **910 ± 264 y 865 ± 418** pg/ml en el grupo 1 y 2 respectivamente sin diferencia significativa entre ambos grupos. Hubo descenso de los niveles de PTH al **final** (PTHf) del tratamiento a

**863 ± 361 y 802 ± 601** en el grupo 1 y 2 respectivamente, sin diferencia estadística intra e intergrupos. Los demás componentes de la curva sigmoidea Ca-PTH demuestran que no hay diferencias significativas **basales** entre ambos grupos de la PTHmaxb, PTHminb, PTHb/PTHmaxb, PTHminb/PTHmaxb, Ca<sup>++</sup>b, Ca<sup>++</sup>maxb, Ca<sup>++</sup>minb, SP Ca<sup>++</sup> 1b y SP Ca<sup>++</sup> 2b. Al final de tratamiento disminuyeron en ambos grupos, PTHmaxf, PTHminf, PTHf/PTHmaxf, sin diferencias significativas intra e intergrupos. La PTHminf/PTHmaxf tuvo un discreto aumento en el grupo 1 y descenso en el grupo 2. Respecto a los niveles de Ca<sup>++</sup> al inicio de la inducción de hipocalcemia, antes (Ca<sup>++</sup>b) y después (Ca<sup>++</sup>f), en el grupo 1 hubo descenso de 1.06 ± .09 a 1.02 ± .10 (NS), mientras en el grupo 2 se incremento de 1.08 ± .07 a 1.10 ± .16 (NS). El Ca<sup>++</sup>max disminuyó en ambos grupos sin diferencias significativas intra e intergrupos, (.Ca<sup>++</sup>maxf) El Ca<sup>++</sup>min disminuyo en el grupo 1 de 1.30 ± .06 a 1.28 ± .06 (Ca<sup>++</sup>minf) mientras que en el grupo 2 aumento de 1.31 ± .07 a 1.33 ± 0.9, sin diferencias significativas intergrupos. El SP Ca<sup>++</sup> 1 y 2 disminuyeron al final del tratamiento sin diferencias significativas intra e intergrupos. La figura 1 muestra los promedios de los diferentes componentes de la función dinámica de la GP.

La tabla 3, muestra los valores de Ca sérico total corregido con albúmina, P, producto Ca x P, albúmina sérica y fosfatasa alcalina total, basales, cada dos semanas y finales. No hubo diferencias significativas en ambos grupos en los valores basales y finales de estas variables. Sin episodios de hipercalcemia y/o hiperfosfatemia que ameritara la suspensión temporal del tratamiento.

La figura 1, muestra la curva sigmoidea Ca-PTH en un paciente respondedor al calcitriol del grupo 1, antes y después del tratamiento. Fig. 1 A (antes). La PTHmax fue de 1718 pg/ml (a un nivel de Ca<sup>++</sup> de 1.12 mmol/l), SP 1 y SP 2 fueron de 1.25 y 1.27 mmol/l de Ca<sup>++</sup> a 859 y 763 pg/ml de PTHi respectivamente, la PTHmin de 191 pg/ml (a un nivel de Ca<sup>++</sup> de 1.36 mmol/l). Fig. 1 B (después).

La PTHmax fue de 1052 pg/ml (a un nivel de  $\text{Ca}^{++}$  de .98 mmol/l), SP 1 y SP 2 fueron de 1.23 y 1.24 mmol/l de  $\text{Ca}^{++}$  a un nivel de 526 y 472 pg/ml de PTHi respectivamente, la PTHmin de 191 pg/ml (a un nivel de  $\text{Ca}^{++}$  de 1.36 mmol/l). La PTHb y PTHf al tiempo cero de las curvas sigmoideas fueron de 885 y 483 pg/ml respectivamente

La figura 2 muestra la curva sigmoidea Ca-PTH en una paciente respondedora al calcitriol del grupo 2, antes y después del tratamiento. Fig. 2 A (antes). La PTHmax fue de 947 pg/ml (a un nivel de  $\text{Ca}^{++}$  de 1.08 mmol/l), SP 1 y SP 2 fueron de 1.27 y 1.3 mmol/l de  $\text{Ca}^{++}$  a 473 y 403 pg/ml de PTHi respectivamente, la PTHmin de 141 pg/ml (a un nivel de  $\text{Ca}^{++}$  de 1.42 mmol/l). Fig. 2 B (después). La PTHmax fue de 243 pg/ml (a un nivel de  $\text{Ca}^{++}$  de .98 mmol/l), SP 1 y SP 2 fueron de 1.26 y 1.29 mmol/l de  $\text{Ca}^{++}$  a un nivel de 121 y 106 pg/ml de PTHi respectivamente, la PTHmin de 30 pg/ml (a un nivel de  $\text{Ca}^{++}$  de 1.51 mmol/l). La PTHb y PTHf al tiempo cero de las curvas sigmoideas fueron de 316 y 74 pg/ml respectivamente. En la figura 3 (A y B) se muestra las curvas Ca-PTH, en ambos grupos con la expresión de PTHmax, PTHb/PTHmax, inhibición de PTHmax al 50% (con nivel de  $\text{Ca}^{++}$ , SP1) y PTHmin/PTHmax en porcentaje antes (-) y después (- -) del tratamiento.

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes en ambos grupos

Grupo	Género: F/M	Edad	Peso (Kg)	Kt/V
1 (N=8)	5/3	25.7 ± 7.1	50.4 ± 9.4	1.0 ± 0.24
2 (N=6)	4/2	30.1 ± 10.6	49.08 ± 9.2	0.95 ± 0.15

**Tabla 2.** Valores basales y finales (pre y poscalcitriol) de la función dinámica de las glándulas paratiroides. P=NS intra e intergrupos

Variable	Grupo 1 (N=8)	Grupo 2 (N=6)
	2.5 mEq Ca	3.5 mEq Ca
PTHb (pg/ml)	910 ± 264	865 ± 418
PTHf (pg/ml)	863 ± 361	802 ± 601
PTHmaxb (pg/ml)	1178 ± 366	1277 ± 476
PTHmaxf (pg/ml)	1112 ± 405	1229 ± 786
PTHminb (pg/ml)	206 ± 111	164 ± 61
PTHminf (pg/ml)	198 ± 132	111 ± 59
PTHb/PTHmaxb (%)	79 ± 13.8	66 ± 16.2
PTHf/PTHmaxf (%)	78 ± 18	62 ± 24
PTHminb/PTHmaxb (%)	17 ± 6.3	13 ± 2.1
PTHminf/PTHmaxf (%)	18 ± 11.3	9.8 ± 3
Ca <sup>++</sup> b (mmol/l)	1.06 ± .09	1.08 ± .07
Ca <sup>++</sup> f (mmol/l)	1.02 ± .10	1.10 ± .16
Ca <sup>++</sup> maxb (mmol/l)	1 ± .08	.99 ± .07
Ca <sup>++</sup> maxf (mmol/l)	.92 ± .10	.96 ± .04
Ca <sup>++</sup> minb (mmol/l)	1.30 ± .06	1.31 ± .07
Ca <sup>++</sup> minf (mmol/l)	1.28 ± .06	1.33 ± .09
SP Ca <sup>++</sup> 1b (mmol/l)	1.17 ± .06	1.17 ± .06
SP Ca <sup>++</sup> 1f (mmol/l)	1.15 ± .05	1.16 ± .06
SP Ca <sup>++</sup> 2b (mmol/l)	1.20 ± .05	1.19 ± .07
SPt Ca <sup>++</sup> 2f (mmol/l)	1.17 ± .05	1.18 ± .06

Las abreviaturas han sido enunciadas en el texto previamente.

**Tabla 3.** Valores de Ca, P, Ca x P, albúmina, fosfatasa alcalina total (FAT), basales, durante el tratamiento con calcitriol y solución dializante (2.5 y 3.5 mEq Ca/l) y finales, en ambos grupos. Sin diferencias significativas inter e intragrupos. P= NS

<b>Variable (Gpo)</b>	<b>Basal</b>	<b>Sem 2</b>	<b>Sem 4</b>	<b>Sem 6</b>	<b>Sem 8</b>
<b>Ca mg/dl (1)</b>	<b>9.6 ± .56</b>	<b>9.4 ± .88</b>	<b>9.2 ± 1</b>	<b>9.3 ± .87</b>	<b>9.5 ± .64</b>
<b>Ca mg/dl (2)</b>	<b>9.6 ± .65</b>	<b>9.7 ± .88</b>	<b>9.9 ± .74</b>	<b>9.4 ± 1.31</b>	<b>9.9 ± .52</b>
<b>P mg/dl (1)</b>	<b>4.4 ± 1.15</b>	<b>5.2 ± 1.7</b>	<b>5.12 ± 1.5</b>	<b>5.5 ± 2.1</b>	<b>5 ± .83</b>
<b>P mg/dl (2)</b>	<b>4.1 ± .79</b>	<b>4.3 ± .62</b>	<b>3.6 ± .99</b>	<b>3.9 ± 1.4</b>	<b>4.5 ± .93</b>
<b>Ca x P mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (1)</b>	<b>42.6 ± 11.4</b>	<b>49 ± 17.5</b>	<b>47.2 ± 15.2</b>	<b>51.5 ± 20.9</b>	<b>48.1 ± 8.6</b>
<b>Ca x P mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (2)</b>	<b>40.6 ± 9.6</b>	<b>35.2 ± 16</b>	<b>36.4 ± 10.5</b>	<b>37.4 ± 14.7</b>	<b>45.1 ± 10.3</b>
<b>Albúmina g/dl (1)</b>	<b>3.5 ± .2</b>	<b>3.4 ± .1</b>	<b>3.3 ± .3</b>	<b>3.2 ± .3</b>	<b>3.2 ± .2</b>
<b>Albúmina g/dl (2)</b>	<b>3.3 ± .3</b>	<b>3.5 ± .3</b>	<b>3.2 ± .2</b>	<b>3.1 ± .6</b>	<b>3.2 ± .3</b>
<b>F.A.T. ui (1)</b>	<b>467 ± 455</b>	<b>458 ± 423</b>	<b>411 ± 412</b>	<b>383 ± 383</b>	<b>365 ± 347</b>
<b>F.A.T. ui (2)</b>	<b>462 ± 421</b>	<b>494 ± 390</b>	<b>477 ± 432</b>	<b>410 ± 392</b>	<b>406 ± 355</b>

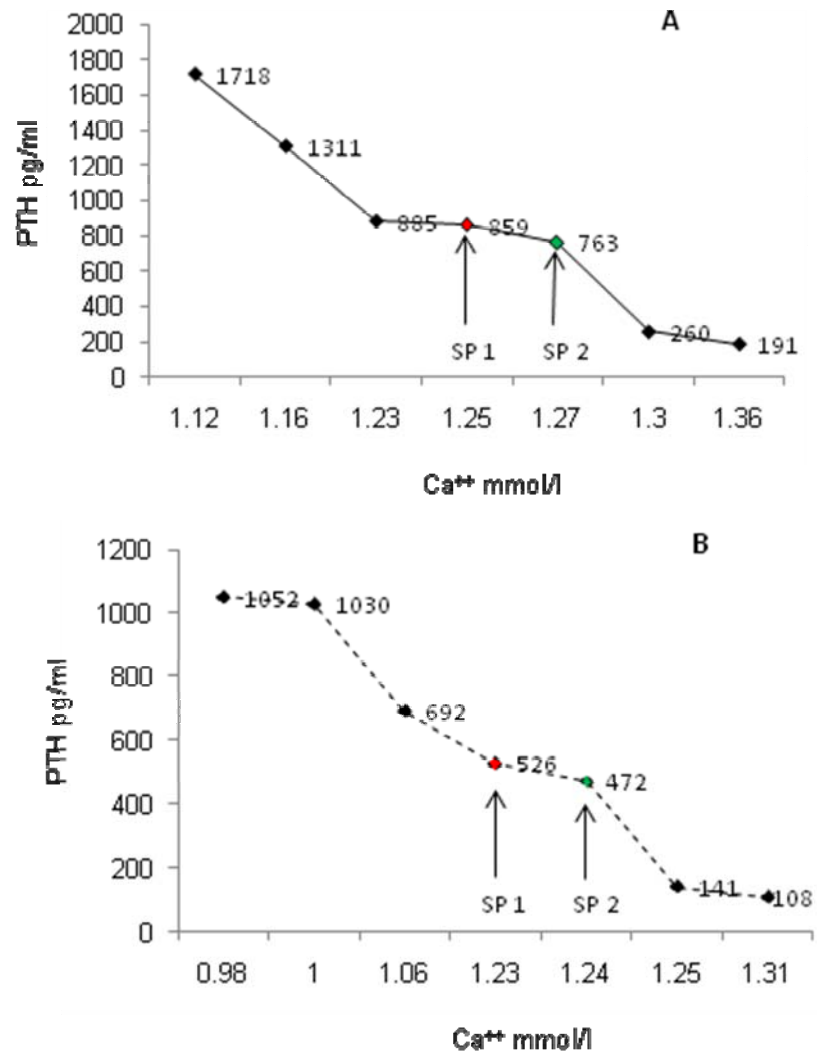


Figura 1. Curva sigmoidea Ca-PTH en un paciente respondedor al calcitriol del grupo 1, antes (A) y después (B) del tratamiento. SP1 (Ca<sup>++</sup> que inhibe el 50% de la PTHmax) y SP2 (Ca<sup>++</sup> a la mitad del rango entre PTHmax-PTHmin).



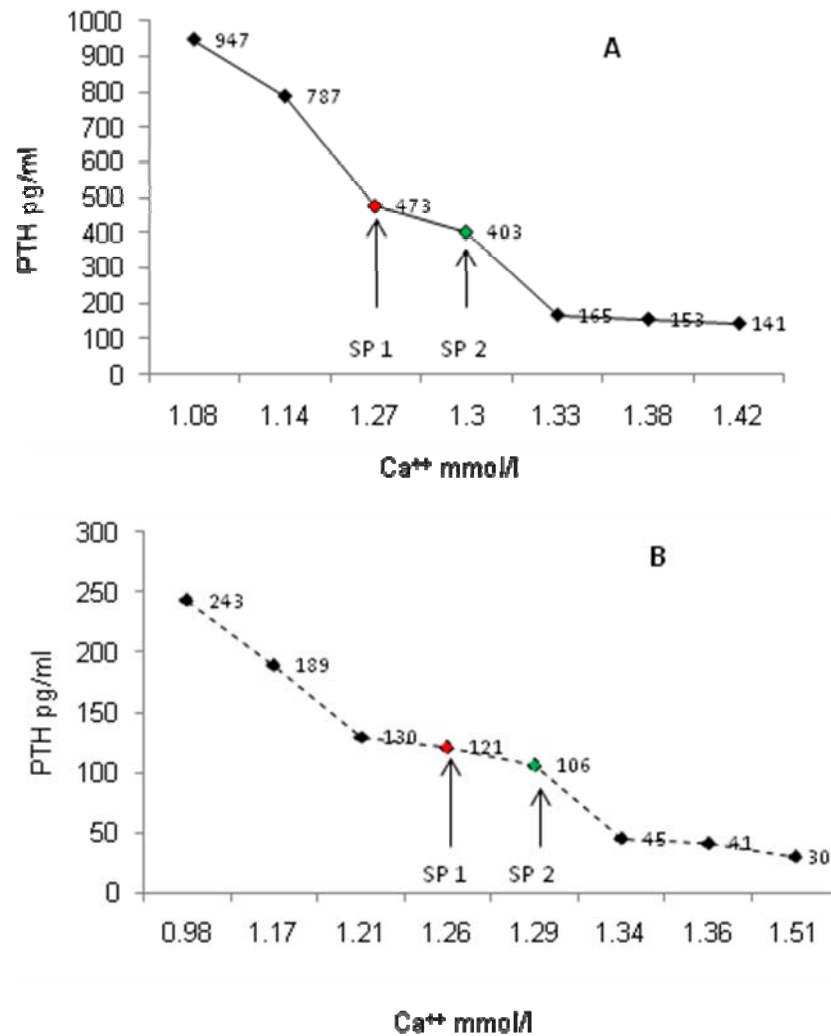


Figura 2. Curva sigmoidea Ca-PTH en un paciente respondedor al calcitriol del grupo 2, antes (A) y después (B) del tratamiento. SP1 (Ca<sup>++</sup> que inhibe el 50% de la PTHmax) y SP2 (Ca<sup>++</sup> a la mitad del rango entre PTHmax-PTHmin).

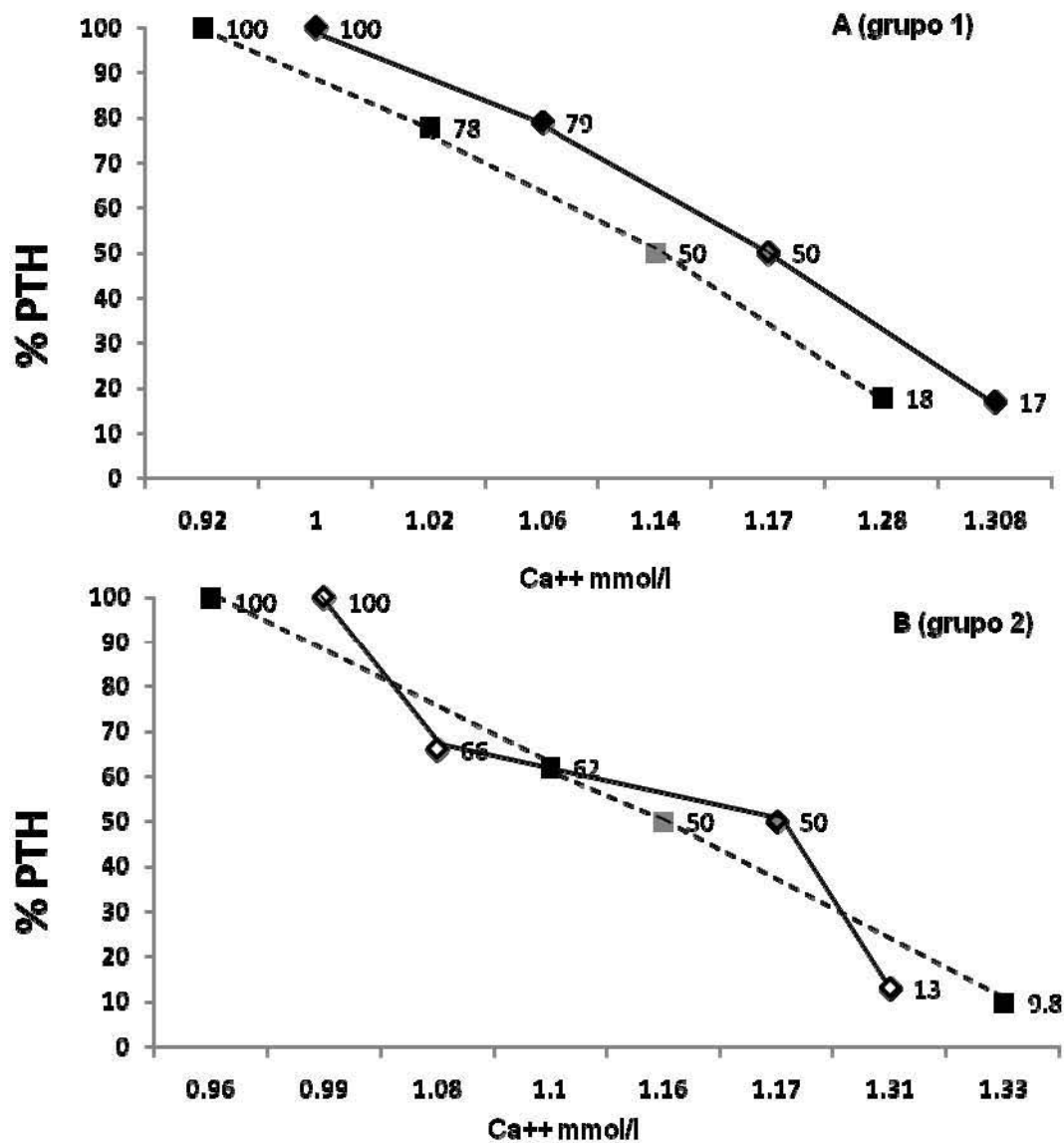


Figura 3. Curva Ca-PTH en ambos grupos antes ( — ) y después ( --- ) del tratamiento con PTH expresada en %, a PTH<sub>max</sub>, PTH<sub>b</sub>/PTH<sub>max</sub>, Inhibición al 50% PTH<sub>max</sub> (SP 1) y PTH<sub>min</sub>/PTH<sub>max</sub>.

## Discusión

El presente ensayo clínico controlado abierto, se diseñó para comparar la eficacia del calcitriol oral asociado a diferentes concentraciones de calcio en la solución dializante (2.5 mEq Ca/l y 3.5 mEq Ca/l), a través del descenso de la PTH y de la evaluación dinámica de la función paratiroidea manifestada por la curva sigmoidea Ca-PTH en dos grupos de pacientes con IRC en HD que fueron tratados con calcitriol oral en dosis de 2 µg dos veces por semana durante ocho semanas, y dializados en el mismo periodo con solución dializante con una concentración de Ca de 2.5 mEq/l (grupo 1) y/o de 3.5 mEq/l (grupo 2).

En ambos grupos predominó el género femenino sin diferencias en la edad, peso y Kt/V, este último muestra que los pacientes tenían una dosis subóptima de diálisis, esperada para la prescripción de dos sesiones de HD a la semana durante tres horas. El Kt/V realizado fue el equilibrado (Kt/Ve) o bicompartamental que contempla el rebote de urea y se ha observado que es 0.2 menor que el monocompartmental (Kt/Vm). Las guías DOQI<sup>62</sup> recomiendan una dosis mínima de HD con Kt/Vm de 1.2 y dosis meta de 1.4, mientras que las guías europeas recomiendan un Kt/Ve de 1.4, de este modo nuestros pacientes se encontraban subdializados (Kt/Ve de  $1.0 \pm 0.24$  y  $0.95 \pm 0.15$  en el grupo 1 y 2 respectivamente) y pudiera explicar en parte la falta de respuesta al calcitriol.

El descenso de la PTH basal fue mínimo, en ambos grupos (6 y 8% en grupo 1 y 2 respectivamente) sin lograr la reducción propuesta del 40% en los niveles de PTH. Uno de los factores que influyó en gran parte a la falta de eficacia del calcitriol fueron los niveles basales (precalcitriol) de PTH de  $910 \pm 264$  y  $865 \pm 418$  en el grupo 1 y 2 respectivamente, los cuales reflejan ya un HPT 2º de magnitud grave. Un estudio de Rodríguez M, Felsenfeld A y cols<sup>63</sup>, en 50 pacientes que recibieron calcitriol oral o intravenoso, divididos en respondedores [N=25 (R)] y no respondedores [N= 25 (NR)] con dosis de calcitriol semanal de  $4.21 \pm 0.1$  y  $3.85 \pm 0.23$  µg respectivamente, divididas en dos a tres veces por semana, dosis similares a las prescritas a nuestros pacientes de (4 µg/semana), la probabilidad

de respuesta se definió como un descenso en el 40% de los niveles basales de PTH. En el grupo R la PTH descendió significativamente de  $586 \pm 51$  a  $197 \pm 26$  mientras que en el NR incrementó de  $959 \pm 80$  a  $969 \pm 85$ . En modelo de regresión de logística en este estudio para predecir la respuesta al calcitriol como probabilidad de un 40% en el descenso de los niveles de PTH, se observó que el predictor más importante fue el nivel de PTH basal. El 50% de probabilidad de respuesta fue con un valor basal precalcitriol de PTH de 750 pg/ml, mientras que un valor de PTH de 1200 pg/ml la probabilidad de respuesta fue del 20%, sin embargo la probabilidad de respuesta se alcanzó en el 80% con valores de 400 pg/ml.

Las concentraciones de calcio en la solución dializante (2.5 y 3.5 mEq Ca/l) utilizadas durante ocho semanas no tuvieron influencia alguna en los resultados. Se esperaba una mayor eficacia en el tratamiento con las soluciones de 3.5 mEq Ca/l por el balance positivo de Ca intra e interdiálisis en contraste a que las soluciones de 2.5 mEq Ca/l generan un balance negativo de Ca y estimulación cíclica de la PTH intradiálisis y a largo plazo (12 meses) se ha demostrado empeoramiento del HPT 2°. Es probable que el tiempo de utilización de dichas soluciones en nuestro estudio, aunado a la falta de respuesta del calcitriol no haya sido suficiente para demostrar su contribución a los efectos informados. Un factor que no se descarta en la falta de respuesta al tratamiento es la dosis de diálisis que recibían los pacientes, está demostrado que el medio urémico contrarresta la eficacia a diversos tratamientos. Otros factores que son conveniente mencionar por contribuir a la disminución de la eficacia del calcitriol son la hipercalcemia y la hiperfosfatemia como efectos colaterales de dicho medicamento, por el incremento en la absorción intestinal tanto de calcio como de fósforo, con aumento en el producto Ca x P. Estas alteraciones contribuyen a las calcificaciones vasculares y de tejidos blandos. Por otro lado la hiperfosfatemia aumenta la transcripción de RNAm de la PTH y por lo tanto aumento en la síntesis y secreción de PTH tanto por efecto directo como indirecto. En el presente estudio como se puede ver en la tabla 3 no existieron episodios de hiperfosfatemia e hipercalcemia en valores previamente descritos que ameritaran la suspensión temporal y/o la disminución

de la dosis de calcitriol, de este modo se pueden descartar dichos factores en la falta de respuesta farmacológica. Una interrogante obligada es la adherencia al tratamiento médico dietético como factor en la falta de respuesta, para tal efecto se conto con el apoyo del especialista en nutrición quien otorgo y explico a cada paciente la dieta prescrita tanto en contenido proteico como en fósforo, en este aspecto puede asegurarse el apego con base al comportamiento de los niveles de Ca y P en el transcurso del tratamiento. Con relación a la ingesta de calcitriol se prescribió al final de la sesión de la hemodiálisis previa indicación escrita al personal de enfermería con observación directa y registro de la ingesta.

Referente a los componentes de la curva sigmoidea no hubo diferencias en ambos grupos en el presente estudio. En estudio realizado por Felsenfeld A y cols<sup>64</sup> donde se cuestiona si pacientes con HPT 2° moderado a grave con niveles que exceden niveles de PTH > de 500 pg/ml deben ser incluidos como parte de un grupo uniforme de pacientes y si comparten las mismas anomalías en la función paratiroidea, se observó que la PTHmax parece proporcionar un mejor significado para definir la magnitud del HPT 2° que la PTH basal. Para tal conclusión se dividieron a pacientes con PTHmax < 1200 pg/ml (N=8, grupo 1) y PTHmax > 1500 pg/ml (N=13, grupo 2) con PTH basales de  $697 \pm 62$  y  $1245 \pm 126$  pg/ml respectivamente. Se demostró que la proporción PTHb/PTHmax fue de  $74 \pm 5$  y  $47 \pm 5$  % ( $p < 0.004$ ) y Ca basal de  $8.55 \pm 0.30$  y  $9.72 \pm 0.20$  ( $p < 0.005$ ) respectivamente para ambos grupos. Lo anterior sugirió que en los pacientes con menores niveles de Ca se aumenta la proporción PTHb/PTHmax indicando que la GP está usando más de su capacidad para corregir el nivel de calcio bajo. Contrariamente el calcio basal más alto debe estar acompañado con una proporción PTHb/PTHmax disminuida, por lo tanto en pacientes con niveles de PTH > 500 pg/ml podría no ser un grupo uniforme dado el comportamiento de la función dinámica de las GP que depende de los niveles de Ca basales.

En nuestros resultados la proporción PTHb/PTHmax basales fueron de  $79 \pm 13.8$  y  $66 \pm 16.2$  % y finales de  $78 \pm 18$  y  $62 \pm 16.2$  % para el grupo 1 y 2 respectivamente, si consideramos que en sujetos normales la proporción de

PTHb/PTHmax es del 25%<sup>48</sup> esto es, si un individuo con función paratiroidea normal tiene niveles de PTHb de 25 pg/ml, si se le induce hipocalcemia su PTHmax sería de 100 pg/ml, por lo tanto su PTHb/PTHmax sería del 25%, de tal manera que nuestros pacientes cursaban con incremento en la capacidad funcional de las GP para compensar la calcemia, en otras palabras su “reserva funcional” estaba disminuida. Se esperaba que con el tratamiento con calcitriol y solución dializante de 3.5 mEq Ca/l se incrementara en forma significativa el Ca sérico y Ca<sup>++</sup> poscalcitriol debido a que un Ca sérico mayor resulta en una PTHb relativamente más baja a la capacidad secretoria máxima de la GP (PTHmax) y por lo tanto en una disminución de la proporción PTHb/PTHmax como un reflejo del grado relativo de sensibilidad de las GP, sugestiva de una reducción de la masa funcional paratiroidea.

La PTH min y la proporción PTHmin/PTHmax fueron analizadas en el presente trabajo, la primera descendió en ambos grupos sin lograr significancia mientras que los valores precalcitriol de PTHmin/PTHmax fueron de  $17 \pm 6.3$  y  $13 \pm 2.1$  y poscalcitriol de  $18 \pm 11.3$  y  $9.8 \pm 3$  en el grupo 1 y 2 respectivamente. Lo esperado con el tratamiento con calcitriol era el descenso probablemente mayor en el grupo 2. La proporción PTHmin/PTHmax proporciona una medición de la supresión de la PTH durante la inducción de hipercalcemia, en sujetos normales es entre el 5 al 10%<sup>48</sup> (no se logra la supresión total de la PTH), en pacientes en HD esta proporción puede variar entre el 5 al 40%<sup>50</sup> y en estudios previos<sup>23,40</sup> se ha encontrado que el tratamiento con calcitriol la disminución de PTHmax y PTHmin no es siempre proporcional.

El SP Ca<sup>++</sup> se obtuvo en el presente estudio a través de dos métodos, el primero (método de Felsenfeld A y cols) como nivel de Ca<sup>++</sup> que inhibe el 50% de la PTHmax [SP Ca<sup>++</sup> 1 b y f (basal y final)] y el segundo [SP Ca<sup>++</sup> 2 b y f (basal y final)] a través del método de Brown, que lo define como nivel del Ca<sup>++</sup> a la mitad del rango entre PTHmax y min. En ambos grupos el SP Ca<sup>++</sup> 1 b fue idéntico ( $1.17 \pm 0.6$ ) y al final (SP Ca<sup>++</sup> 1f) hubo un mínimo descenso, mientras que en el SP Ca<sup>++</sup> 2 b y f (método de Brown) el comportamiento fue el mismo con discreto

descenso, mayor en el grupo 1, sin lograr significancia. Sin embargo el efecto del calcitriol en el SP  $\text{Ca}^{++}$  es discutible debido a que algunos estudios de pacientes en HD tratados con calcitriol han observado que a pesar de la reducción de los niveles de PTHb, PTHmax, PTHmin, proporción PTHb/PTHmax, proporción PTHmin/max, hubo incremento en el nivel del SP  $\text{Ca}^{++23,46,47,65}$  y que por la tanto este valor puede estar influenciado por el ambiente de concentración de calcio sérico<sup>66,67</sup> (Ca prediálisis y concentración de Ca en el dializante), de este modo pudiese no ser un marcador confiable de la magnitud del HPT 2° como previamente se había propuesto, sino más bien como un indicador del nivel de  $\text{Ca}^{++}$  al cual la PTH es estimulada.

En un paciente del grupo 1, considerado como respondedor debido a que el descenso de la PTH basal fue del 45.5 % [precalcitriol PTH 885 y poscalcitriol de 483 pg/ml (dato no mostrado)] se observa en la curva sigmoidea de la figura 1A (pretratamiento o basal) y 1B (postratamiento) que la PTHmax y PTHmin disminuyeron considerablemente con descenso del SP 1 y SP2, lo que refleja una desviación de la curva hacia a la izquierda y hacia abajo.

En una paciente del grupo 2, considerado como respondedor debido a que el descenso de la PTH basal fue del 76.6 % [precalcitriol PTH 316 y poscalcitriol 74 pg/ml se observa en la curva sigmoidea de la figura 2A (pretratamiento o basal)y 2B (postratamiento) que la PTHmax y PTHmin disminuyeron considerablemente con descenso del SP 1 y SP2, lo que refleja una desviación de la curva hacia a la izquierda y hacia abajo. En este caso particular, la respuesta dramática al tratamiento con calcitriol se atribuye a que la paciente cursaba con HPT 2° leve, de tal manera que su niveles de PTH finales alcanzaron valores no recomendados por la predisposición a enfermedad de bajo remodelamiento óseo en especial a la enfermedad ósea adinámica si se continuaba con el tratamiento con calcitriol, mismo que fue suspendido y se cambió a solución dializante de 2.5 mEq Ca/l después del ensayo.

La proporción PTHb/PTHmax basal y final tanto del paciente del grupo 1 como del paciente grupo 2 considerados respondedores, fueron 51.5 y 45.9 % y 33.3 y 30.4,

respectivamente, con normocalcemia e hipercalcemia ( paciente del grupo 1: 1.23 y 1.17, paciente del grupo 2: 1.15 y 1,42 mmol/l). El comportamiento de la PTHb/PTHmax en estos pacientes confirma observaciones previas que un estado de normocalcemia o hipercalcemia se acompaña de una disminución en la proporción de PTHb/PTHmax debido a que las GP no se encuentran demandadas a su capacidad máxima para compensar la calcemia. Es conveniente resaltar que los valores promedio de esta variable en los pacientes estudiados fueron altos (basales de  $79 \pm 13.8$  y  $66 \pm 16.2$  % y finales de  $78 \pm 18$  y  $62 \pm 16.2$  % para el grupo 1 y 2 respectivamente).

Respecto a la curva Ca-PTH, al convertirse la PTHmax de valores absolutos a 100%, la PTHb/PTHmax al porcentaje correspondiente, PTHmax al 50% y PTH min a su porcentaje correspondiente antes y después del tratamiento (figura 3), se observa una tendencia de desviación hacia la izquierda en el grupo 1, mientras que en el grupo 2 no se modifica y hay una imbricación entre ambas. Como se puede apreciar al evitar los segmentos asintóticos en ambos extremos de la relación Ca-PTH por la conversión a porcentaje, se manifiesta una porción lineal de la curva.

Por último la falta de respuesta al tratamiento con calcitriol en los pacientes tratados en el presente estudio con niveles de PTH que reflejaron un HPT 2° de magnitud grave, puede explicarse por la posibilidad de anomalías intrínsecas de las GP, esto es, un mayor tamaño asociado a la disminución RVD y RCa e hiperplasia nodular con gran capacidad proliferativa de las células paratiroideas<sup>8,9</sup> lo anterior se observa a mayor tiempo en DC (este dato no se obtuvo en los pacientes) y a la exposiciones de los factores patogénicos que contribuyen al HPT 2°.

Es de tener en cuenta que las repercusiones sistémicas del HPT 2° y su contribución en la morbimortalidad en los pacientes con IRC, demanda la prevención y tratamiento de esta complicación metabólica desde etapas tempranas de la ERC, para tal efecto es imperativo contar en nuestra institución con terapias farmacológicas de vanguardia.



Respecto a la solución dializante no existe consenso de cuál debe ser la concentración óptima de Ca, por lo tanto esta debe ser individualizada acorde al conocimiento del perfil bioquímico, aporte de Ca, ingesta de análogos de vitamina D, calcimiméticos. Así, un paciente con PTH suprimida la concentración de 2.5 mEq/l podría estar indicada para estimulación de la PTH, o en un paciente con cuidados inmediatos posparatiroidectomía la concentración de 3.5 mEq/l está indicada. En el caso de niveles de PTH y Ca en los rangos sugeridos por la guías K-DOQI, la concentración óptima de Ca es de 1.5 mmol/l (3 mEq/l), las guías KDIGO<sup>16</sup> sugieren que la concentración de Ca en la solución de diálisis debe ser entre 2.5 y 3 mEq/l. Recientemente en un metanálisis realizado de la Sociedad Canadiense de Nefrología<sup>68</sup>, concluye que las concentraciones de Ca  $\geq$  3 mEq Ca/l en pacientes tratados con HD prolongadas y frecuentes previenen el incremento de los niveles de PTH y la declinación de la densidad mineral ósea sin riesgo de calcificación.

**Conclusiones:** 1. En el presente trabajo no se demuestra la eficacia del calcitriol oral asociado a solución dializante con 3.5 mEq Ca/l en el tratamiento del HPT 2° grave en pacientes con IRC en hemodiálisis crónica. 2. Los efectos descritos de la solución dializante con Ca de 2.5 mEq en la estimulación de los niveles de PTH con posible disminución en la eficacia del calcitriol no se demostró en el periodo estudiado 3. No hubo modificaciones en la relación sigmoidea Ca-PTH pre y postratamiento por la falta de eficacia del calcitriol

Agradecimientos:

Este trabajo fue apoyado por el fondo de fomento a la investigación del IMSS.

## Referencias:

1. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 11 S3: 22-8, 1996.
2. Bover J, Rodríguez M, Trinidad P, Jara A, Martínez ME, Machado L, Llach F and Felsenfeld AJ. Factors in the development of secondary hyperparathyroidism during graded renal failure in the rat. *Kidney Int* 45: 953-961, 1994.
3. Slatopolsky E y Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 11 (S3):130-135, 1996.
4. Bover J, Jara A, Trinidad RP, Rodríguez M, and Felsenfeld AJ. Dynamics of Skeletal Resistance to Parathyroid hormone in the Rat: Effect of renal failure and dietary phosphorus. *Bone* 25(3): 279-285, 1999.
5. Bover J, Jara A, Trinidad P, Martin Malo A, Felsenfeld AJ. The calcemic response to PTH in the rat: Effect of elevated PTH levels and uremia. *Kidney Int* 46:310-317,1994
6. Portale AA, Booth BE, Halloran BP et al. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984; 73: 1580–1589
7. Torguet EP, Guasch AB, Calabia MJ y cols. Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23) y metabolismo fosfocálcico en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 32 (5): 647-54, 2012
8. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, 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.
9. Tominaga Y, Takagi H. Molecular genetics of hyperparathyroid disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 5 (4): 336-41, 1996

10. Felsenfeld AJ, Rodríguez M y Aguilera Tejero E. Dynamics of Parathyroid hormone Secretion in Health and Secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 1283-1305, 2007
11. Felsenfeld AJ. Considerations for the treatment of secondary hyperparathyroidism in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 8: 993-1004, 1997.
12. Rostand SG and Drueke TB. Parathyroide hormone. Vitamina D and Cardiovascular Disease in Chronic Renal Failure. *Kidney Int* 1999; 56:383-392
13. Massry SG, Fadda GZ. Chronic renal failure is a state of cellular calcium toxicity. *Am J Kidney Dis* 21(1):81-6, 1993
14. Sherrad DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood, Manuel A, Saiphoo, Ferton SS and Segre GV. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure- An evolving disorder. *Kidney Int* 43: 436-442, 1993.
15. Velázquez FF, Altamirano E and Trinidad RP. High frequency of iron bone deposits in a Mexican population with renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 13 S3:46-50, 1998
16. K-DIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 76 (suppl 113): S1-S130
17. Berl T, Berns A, Huffer W, y cols. 1,25-Dihydroxycolecalciferol effects in chronic dialysis. A double blind controlled study. *Ann Intern Med* 88: 774-80, 1978.
18. Quarles LD, Davidal GA, Schwab SJ, Bartholomay DW, Lobaugh B. Oral calcitriol and calcium. Efficient therapy for uremic hyperparathyroidism. *Kidney Int* 34: 840-44, 1988.
19. Trinidad RP, Magaña VF, Mondragón AL, Rosales OO, Treviño BA. Calcitriol oral intermitente vs continuo (dosis equivalentes) en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica. *Nefrología Mexicana* 16:135-140, 1995.
20. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous

- administration of 1,25 dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 74: 2136-2143, 1984.
21. Silver J, Rusell J, Sherwood LM. Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:4270-4273, 1985.
  22. Silver J, Naveh-Many T, Mayer H. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene in vivo by the rat. *J Clin Inves* 78: 1296-1301, 1986
  23. Dunlay R, Rodríguez M, Felsenfeld A, and LLach F. Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis. *Kidney Int* 36:1093-1098, 1989
  24. Sprague SM, Llach F, Amdahi M, Taccetta C, Batlle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 63:1483-1490, 2003.
  25. Bover J, Aguilar A, Baas JP, Reyes J, Lloret MJ, Farre N, Olaya M, Canal C, Marco H, Andrés E, Trinidad P, Ballarin J. Calcimimetics in the chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Int J Artif Organs* 32: 108-2, 2009.
  26. Bover J, Pérez R, Molina M, Benavidez B, Ariza F, Miguel JL, Tornero F, Torregrosa JV. Cinacalcet Treatment for Secondary Hyperparathyroidism in Dialysis Patients: An Observational Study in Routine Clinical Practice. *Nephron Clin Pract* 118:109–121, 2011.
  27. Block GA, Martin KJ, De Francisco ALM, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG y cols. Cinacalcet for Secondary Hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 350:1516-25, 2004
  28. Valle C, Rodríguez M, Santamaría R y cols. Cinacalcet reduces the Set Point of the PTH-Calcium Curve. *J Am Soc Nephrol* 19: 2430–2436, 2008.
  29. De Francisco ALM, Izquierdo M, Cunningham J y cols. Calcium-mediated parathyroid hormone release changes in patients treated with the calcimimetic agent cinacalcet. *Nephrol Dial Transplant* 23: 2895-2901, 2008.

30. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42:S1-201, 2003
31. Coburn JW. Use oral and parenteral calcitriol in the treatment of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 38, S29: S54-S61, 1990.
32. Quarles DL, Yohay DA, Carroll BA, Spritzer CE, Minda SA, Bartholomay D, Lobaugh BA: Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ERSD. *Kidney Int* 45: 1710-1721, 1994.
33. Herrmann P, Ritz E, Schmidt Gayk H, Schafer I, Geyer J, Nonnast-Daniel B, Martinkoch K, Weber U, Horl W, Haas-Worle A, Kuhn K, Bierther B, Schneider P. Comparison of intermittent and continuous oral administration of calcitriol in dialysis patients: A Randomized Prospective Trial. *Nephron* 67:48-53, 1994.
34. Reichel H, Szabo A, Uhl J, Pesian S, Schmutz A, Schmidt Gayk H, Ritz E. Intermittent versus continuous administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in experimental renal hyperparathyroidism. *Kidney Int* 44:1259-1265, 1993
35. Fischer ER, Harris DCH. Comparison of intermittent oral and intravenous calcitriol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clinical Nephrology* 40: 216-220, 1993.
36. Tsukamoto Y, Nomura M, Marumi F. Pharmacological parathyroidectomy by oral 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>. *Nephron* 51:130-131, 1989.
37. Tsukamoto Y, Nomura M, Takahashi T, Takagi Y, Yoshida A, Nagaoka T, Togashi K, Kikawada R, Marumo F. The "Oral 1,25-Dihydroxyvitamin D3 pulse therapy" in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Nephron* 57:23-28, 1991
38. Kwan JTC, Almond MK, Beer JC, Cunnigham J. Evidence for tolerance to "pulsed" oral calcitriol in hemodialysis patients (abstract). *J Am Soc Nephrol* 24: 697, 1992.
39. Seidel A, Herrmann P, Klaus G, Mehls O, Schmidt Gayk H, Ritz E. Kinetics of serum 1,84 PTH after high dose of calcitriol in uremic patients. *Clinical Nephrology* 39: 210-213, 1993.

40. Rodriguez M, Felsenfeld AJ, Williams C, Pederson JA, Llach F. The effect of long term intravenous calcitriol administration on parathyroid function in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2: 1014-1020, 1991
41. Almaden Y, Canalejo A, Hernández A, Ballesteros E, García Navarro S, Torres A, Rodríguez M. Direct effect on phosphorus on parathyroid hormone secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res* 11: 970-976, 1986.
42. Rodriguez M, Almaden Y, Hernández A, Torres A: Effect of phosphate on the parathyroid gland: direct and indirect? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 5: 321-328, 1995.
43. Reiss E, Canterbury MJ, Bercovitz MA, Kaplan E: The role of phosphate in the secretion of parathyroid hormone in man. *J Clin Invest* 49:2146-2149, 1970
44. Canella G, Bonucci E, Rolla D, Ballanti P, Moriero E, De Grandi R, Augeri C, Claudiani F, 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.
45. Andress DL, Norris KC, Coburn JC, Slatopolsky EA, Sherrad DJ. Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med* 321: 274-279, 1989
46. Delmez JA, Tindira C, Grooms P, Dusso A, Windus DW, Slatopolsky E. Parathyroid hormone suppression by intravenous 1,25-dihydroxyvitamin D: a role for increased sensitivity to calcium. *J Clin Invest* 83:1349-1355, 1989
47. Malberti F, Surian M, Cosci P: Effect of chronic intravenous calcitriol on parathyroid function and set point of calcium in dialysis patients with refractory hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 7: 822-828, 1992
48. Brent GA, Leboff MS, Seely EW, Conlin R, Brown EM: Relationship between the concentration and rate of change of calcium and serum intact Parathyroid hormone levels in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 67:944-950, 1988

49. Felsenfeld AJ, Llach F. Parathyroid gland function in chronic renal failure. *Kidney Int* 43:771-789, 1993.
50. Felsenfeld AJ, Rodriguez M, Dunlay R, Llach F. A comparison of parathyroid gland function in hemodialysis patients with different forms of renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 6: 244-251, 1991.
51. Felsenfeld AJ, Jara A, Pahl M, Bover J, Rodriguez M: Differences in the dynamics of PTH secretion in hemodialysis patients with marked secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 6: 1371-1378, 1995.
52. Felsenfeld AJ, Rodriguez M, Coleman M, Ross D, Llach F: Desferrioxamina therapy in hemodialysis patients with aluminum associated bone disease. *Kidney Int* 35: 1371-1378, 1989.
53. Johnson WJ: Optimum dialysate calcium concentration during maintenance hemodialysis. *Nephron* 17: 241-258, 1997.
54. Wing AJ: Optimum calcium concentration of dialysis fluid during maintenance hemodialysis. *B Med J* 4:145-149, 1988
55. Cunningham J, Sawyer N, Altmann P, Marsh F, Noonan K. Mineral metabolism in CAPD patients treated with CaCO<sub>3</sub> and stepwise reduction of dialysate calcium. *Kidney Int* 37:455, 1990.
56. Ritz E, Passlick-Deetjen, Lippert J. What is the appropriate dialysate calcium concentration for the dialysis patient? *Nephrol Dial Transplant* 11 (S3): 91-95, 1996.
57. Fernández E, Borrás M, Pais B, Montoliu J: Low-calcium dialysate stimulates parathormone secretion and its long-term use worsens secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 6:132-135, 1995
58. Argiles A, Kerr PG, Canaud B, Flavier JL, Mion C: Calcium kinetics and the long-term effects of lowering dialysate calcium concentration. *Kidney Int* 43: 630-640, 1993.
59. Brown EM, Wilson RE, Eastman RC, Pallota J, Marynick SP. Abnormal regulation of parathyroid release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 54:172-179, 1982.

60. Brown EM. Four-Parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 56:572-81, 1983.
61. Young MJ, Bresnitz EA, Strom BL. Sample size nomograms for interpreting negative clinical trials. *Ann Int Med* 99:248-251, 1983
62. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations 2006 Updates Hemodialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 48(S1): S2-S90. 2006
63. Rodríguez M, Caravaca F, Fernández E, y cols. Parathyroid function as a determinant of the response to calcitriol treatment in the hemodialysis patient. *Kidney Int* 56: 306-317, 1999.
64. Felsenfeld AJ, Jara A, Pahl M, Bover J y Rodríguez M. Differences in the dynamics of Parathyroid Hormone Secretion in Hemodialysis patients With Marked Secondary Hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 6:1371-1378, 1995.
65. Pahl M, Jara A, Bover J, Rodríguez M, Felsenfeld A. The set point of calcium and the reduction of parathyroid hormone in hemodialysis patients. *Kidney Int* 49: 226-231, 1996.
66. Borrego MJ, Felsenfeld AJ, Martín Malo A y cols. Evidence for adaptation of the entire PTH-calcium curve to sustained changes in the serum calcium in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 12:505-513, 1997.
67. Rodríguez M, Caravaca F; Fernández Elvira y cols. Evidence for Both Abnormal Set Point of PTH Stimulation by Calcium and Adaptation to Serum Calcium in Hemodialysis Patients with Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 12:347-355, 1997
68. Zimmerman DL, Nesrallah GE, Chan CH T y cols. Dialysate Calcium Concentration and Mineral Metabolism in Long and Long-Frequent Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis for a Canadian Society of Nephrology Clinical Practice Guideline. *Am J Kidney Dis* Apr 13, 2013. Publication on line.



## ANEXO

## Carta de consentimiento informado

México, D.F a de

Por medio del presente acepto a participar en el proyecto de investigación titulado: **“Comparación de la eficacia del calcitriol asociado a diferentes concentraciones de calcio en la solución dializante, en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario”**, registrado en el comité local de investigación de este hospital (HECMR) con el No. 980783. El objetivo de este estudio consiste en evaluar si el medicamento llamado **calcitriol** es mejor cuando se asocia a la solución de diálisis que contiene 3.5mEq de calcio por litro, que cuando se asocia a la solución de diálisis que contiene 2.5 mEq de calcio por litro, en el tratamiento de una enfermedad frecuente en pacientes con hemodiálisis llamada **hiperparatiroidismo secundario**, la cual **padezco** como consecuencia de la insuficiencia renal crónica. Esta enfermedad es debida al exceso en la producción de hormona paratiroidea, la cual es tóxica para los huesos y otros órganos. El **calcitriol** frena la producción de esta hormona. Mi participación consistirá en **ser tratado con calcitriol 2 microgramos (8 tabletas) después de la hemodiálisis durante ocho semanas**. En este periodo se me dializará con solución de diálisis que contenga 3.5° o 2.5 mEq de calcio por litro, según sea mi asignación. Al principio y al final del tratamiento, en dos sesiones de hemodiálisis con intervalo de una semana se me tomarán 4 mililitros de sangre cada 30 minutos para medir hormona paratiroidea y una fracción de calcio (calcio ionizado), cada una de estas hemodiálisis será con una solución muy baja en calcio (1 mEq/l) y otra con una solución de diálisis muy alta en calcio (4 mEq/l) con las cuales me disminuirá y aumentará respectivamente las cifras de calcio en sangre, en forma aguda. Declaró que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: Los riesgos durante el **tratamiento con calcitriol**, son que

podiese aumentar en sangre las concentraciones de calcio y fósforo por arriba de lo normal, por lo que entonces se suspenderá temporalmente. No tiene inconvenientes. Las molestias que pudiera yo presentar son **discretos calambres** durante la sesión de hemodiálisis con solución de diálisis muy baja en calcio (1mEq Ca/l), que son reversibles rápidamente. El investigador principal, Dr. Pedro Trinidad Ramos se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajosos para mi tratamiento, así como responder cualquier duda que le planteé acerca de los procedimientos que se llevaran a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que reciba del instituto.

.....

Nombre y firma del paciente

.....

Nombre, matrícula y firma del investigador

.....

Testigo

.....

Testigo