



# Estudio comparativo a largo plazo entre calcitriol y alfacalcidol en pacientes con hiperparatiroidismo secundario en hemodiálisis

M. D. Arenas, S. Muray, M. L. Amoedo, J. J. Egea, I. Millán y M. T. Gil

Hospital Perpetuo Socorro. Alicante.

## RESUMEN

En la actualidad existen diversos derivados de la vitamina D para tratar el hiperparatiroidismo secundario (HPTS) en la uremia. No existen estudios de equivalencia cruzados entre alfacalcidol y calcitriol que permitan establecer cual de los dos derivados es el más activo y el mejor tolerado. El objetivo de este estudio fue comparar el efecto del alfacalcidol y el calcitriol a dosis similares en el tratamiento del HPTS a largo plazo.

**Métodos:** Se estudiaron retrospectivamente 21 pacientes en HD con HPTS estable de diferente severidad en tratamiento con calcitriol intravenoso. En julio de 2002, por decisión de la farmacia del hospital de referencia y en base a la similitud entre ambos fármacos, se realizó el cambio de producto sustituyéndose el calcitriol por alfacalcidol. Para el tratamiento de los pacientes la conversión se realizó sustituyendo un fármaco por otro a la misma dosis. Se comparó la media de los niveles séricos absolutos y el porcentaje de cambio de PTH, calcio y fósforo entre ambos periodos y a los 0, 3, 6, 9, 12 y 15 meses de iniciado el tratamiento con alfacalcidol. Para comparar las medias de los valores analizados entre los dos periodos se realizó un estudio de medias apareadas (test t-student).

**Resultados:** En la etapa de calcitriol, la media de los niveles de PTH fue  $275,2 \pm 111,7$  pg/ml. La dosis media de calcitriol utilizada fue  $1,7 \pm 0,8$  microgramos postdiálisis, los niveles séricos de calcio fueron  $10,1 \pm 0,5$  mg/dl y el fósforo  $5,2 \pm 0,9$  p < 0,01 mg/dl. El calcio del dializado fue  $2,9 \pm 0,3$  mEq/l. En la etapa de alfacalcidol la PTH aumentó ( $441,6 \pm 178,3$  pg/ml) (p < 0,001), y se redujo el porcentaje de pacientes con PTH < 300 pg/ml (24% al final del periodo) a pesar de haber aumentado de forma significativa la dosis media de alfacalcidol ( $2,3 \pm 0,9$  microgramos postdiálisis) (p < 0,05). Los niveles séricos de calcio no mostraron diferencias significativas ( $10,2 \pm 0,7$  mg/dl) (p = NS) y el fósforo mostró un mejor control ( $4,7 \pm 0,5$  mg/dl) (p < 0,01). El porcentaje de pacientes con PTH < 300 pg/ml fue descendiendo progresivamente en la etapa alfacalcidol, desde 75% hasta 24% al final del seguimiento. Nuestros resultados sugieren que las dosis del alfacalcidol y calcitriol no son equivalentes y que son necesarias mayores dosis de alfacalcidol para obtener niveles similares de supresión de PTH en pacientes urémicos con HPTS.

Palabras clave: **Calcitriol. 1 $\alpha$ -hidroxicolecalciferol. Alfacalcidol. Hiperparatiroidismo secundario. Hormona paratiroidea.**

**Correspondencia:** M.<sup>a</sup> Dolores Arenas Jiménez  
Servicio de Nefrología  
Hospital Perpetuo Socorro  
Pza. Dr. Gómez Ulla, 15  
03013 Alicante  
E-mail: lola@olemiswebs.com

## A LONG-TERM COMPARATIVE STUDY OF CALCITRIOL VERSUS ALPHACALCIDOL IN PATIENTS WITH SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM ON HEMODIALYSIS

### SUMMARY

*Calcitriol has traditionally been the most widely used treatment for secondary hyperparathyroidism (SHPT) in uremic patients. There are currently no crossover equivalence studies of alphacalcidol versus calcitriol establishing which of the two derivatives is more active and better tolerated. The objective of this study was to compare the long term effect on control of PTH of similar doses of alphacalcidol versus calcitriol in the treatment of SHPT in these patients.*

**Methods:** We conducted a retrospective study on 21 hemodialysis patients with stable SHPT of varying severity treated with intravenous calcitriol. In July 2002, the pharmacy of the reference hospital decided to substitute calcitriol for alphacalcidol based on the similarity of the two drugs. The conversion was made substituting a similar amount of drug. Mean absolute serum levels and percentage change in PTH, calcium and phosphorus were compared between the two periods and at 0, 3, 6, 9, 12 and 15 months after starting treatment with alphacalcidol. Student's t-test for paired means was used to compare the values between the two periods.

**Results:** In the calcitriol period, mean PTH levels were  $275.2 \pm 111.7$  pg/ml. The mean dose of drug used was  $1.7 \pm 0.8$  mcg postdialysis, and serum calcium and phosphorus levels were  $10.1 \pm 0.5$  mg/dl and  $5.2 \pm 0.9$  mg/dl, respectively ( $p < 0.01$ ). Mean dialysate calcium content was  $2.9 \pm 0.3$  mEq/l. In the alphacalcidol period, PTH increased ( $441.6 \pm 178.3$  pg/ml) ( $p < 0.001$ ) and the percentage of patients with PTH  $< 300$  pg/ml decreased (24% at the end of the period), in spite of significantly increasing the mean drug dose ( $2.3 \pm 0.9$  mcg postdialysis) ( $p < 0.05$ ). Serum calcium levels did not show significant differences ( $10.2 \pm 0.7$  mg/dl) ( $p = NS$ ), but phosphorus control was improved ( $4.7 \pm 0.5$  mg/dl) ( $p < 0.01$ ). The percentage of patients with PTH  $< 300$  pg/ml decreased progressively from the start of treatment with alphacalcidol from 75% to 24% at the end of follow-up. Our results seem to suggest that the dose of alphacalcidol and calcitriol are not equivalent and we need to increase the dose of alphacalcidol to obtain a similar result to calcitriol on suppression of PTH in uremic patients with SPTH.

**Key words:** *Calcitriol. 1 $\alpha$ -hydroxycholecalciferol. Secondary hyperparathyroidism. Parathyroid hormone.*

### INTRODUCCIÓN

Actualmente existen diferentes análogos de la vitamina D como alternativas terapéuticas del hiperparatiroidismo secundario (HPTS) en hemodiálisis (HD). En España el tratamiento más utilizado ha sido  $1,25$  (OH) $_2$  D $_3$  (calcitriol), pero existen otros preparados, como  $1\alpha$  (OH)D $_3$  (alfacalcidol) que también han demostrado tener un efecto supresor sobre la síntesis de PTH<sup>1</sup>.

Sin embargo, la equivalencia terapéutica entre ambos preparados ha sido poco evaluada. No existen estudios de equivalencia cruzada entre ambos fármacos, y aunque hay estudios que muestran una potencia similar<sup>2,3</sup>, otros describen la mitad de po-

tencia para el alfacalcidol comparado con el calcitriol en la supresión de la PTH en pacientes urémicos<sup>4,5</sup>.

El objetivo de este estudio fue analizar el efecto a largo plazo del cambio de calcitriol por alfacalcidol en la supresión de la PTH en pacientes con HPTS.

### MÉTODOS

#### Pacientes

En julio de 2002, por decisión del servicio de farmacia del hospital de referencia, se cambió el pre-

parado de vitamina D utilizado para el tratamiento del HPTS, sustituyéndose el calcitriol intravenoso (IV) (Calcijex; Abbott) por alfacalcidol IV (Etalpa) en todos los pacientes de nuestra unidad. Este cambio se realizó en base a que ambos fármacos son eficaces como inhibidores de la PTH<sup>2,3</sup>. Por la ausencia en la literatura de datos concluyentes, la conversión se realizó a iguales dosis.

El estudio incluyó a todos los pacientes en los que se tuviera un periodo de seguimiento mínimo de un año, con la intención de poder analizar y comparar de manera retrospectiva los mismos pacientes en dos periodos similares: Periodo 1: 15 meses en tratamiento con calcitriol y Periodo 2: 15 meses de tratamiento con alfacalcidol. Todos los pacientes recibían con anterioridad al estudio tratamiento calcitriol endovenoso.

Se han estudiado 21 pacientes en HD con HPTS estable de diferente severidad que requerían tratamiento de mantenimiento con derivados de la vitamina D. Todos recibían una dosis regular de hemodiálisis de 4 horas tres veces a la semana, utilizaban dializadores de 1,8 a 2,1 m<sup>2</sup> de polisulfona de diferente permeabilidad y cada paciente mantuvo la pauta de hemodiálisis estable en el periodo de utilización de calcitriol y el de alfacalcidol. En ambos periodos se prescribieron dosis variables de acetato cálcico y sevelamer para controlar la hiperfosforemia. No hubo diferencias en las dosis medias de quelantes entre ambos periodos (periodo calcitriol: 1.214,6 ± 1.328,6 mg de calcio elemento y 3,5 ± 4,5 comp de sevelamer; periodo alfacalcidol: 1.227,3 ± 1.258,6 mg de calcio elemento y 3,2 ± 4,3 comp de sevelamer; p = NS).

## Metodología

Todos los pacientes con PTH > 250 pg/ml fueron tratados con pulsos intravenosos suministrados inmediatamente después de la sesión de hemodiálisis y el objetivo a alcanzar fue mantener niveles de PTH entre 120 y 250 pg/ml. El ajuste de dosis se realizó en base a los valores de calcio, fósforo, producto calcio-fósforo y PTH, la administración de vitamina D se suspendió si los niveles séricos de calcio fueron > 11 mg/dl, de fósforo > 7 mg/dl, el producto calcio-fósforo > 60 o los niveles de PTH < 120 pg/ml. Estos criterios, el control y el manejo de los derivados de la vitamina D fue igual en ambos periodos.

Las dosis de vitamina D utilizadas en función de los niveles de PTH fueron: 0,5 a 1 mcg 3 veces a la semana, si los niveles de PTH estaban entre 250 y 450 pg/ml; de 1 a 2 mcg si los niveles séricos de

PTH estaban entre 450 y 750 pg/ml; y 2 y 3 mcg si los niveles de PTH eran superiores a 750 pg/ml, siempre que los niveles de calcio y fósforo lo permitieran. El ajuste de dosis se realizó en función de la respuesta obtenida hasta alcanzar el nivel de PTH objetivo, y se mantuvo la que permitió mantener estas cifras. El cambio a alfacalcidol se hizo sin periodo de lavado usando dosis la misma dosis que recibía cada enfermo de calcitriol en el momento del cambio.

El contenido en calcio del dializado se individualizó según los niveles de calcio sérico y la dosis de vitamina D suministrada. Se utilizó de forma general un calcio de 3 mEq/l siempre que los niveles de calcio sérico lo permitieran, y 2,5 mEq/l en aquellos pacientes con elevaciones de calcio sérico o dosis elevadas de quelantes cálcicos.

Se comparó el promedio de los niveles sanguíneos de PTH, calcio y fósforo y la dosis de vitamina D suministrada entre el periodo con calcitriol y el de alfacalcidol, así como el porcentaje de cambio de estos valores en cada uno de estos periodos. Por otra parte se analizó la evolución de dichos valores, en periodos trimestrales, desde el inicio al fin de cada periodo.

## Objetivos, estándares y monitorización

Los objetivos y estándares de calidad eran los establecidos antes de la publicación de las guías DOQI en octubre de 2003: mantener los niveles de PTH entre 120 y 250 pg/ml, el nivel de calcio sérico pre-diálisis entre 10 y 10,5 mg/dl, los niveles de fósforo entre 3,5 y 5,5 mg/dl y el producto calcio-fósforo inferior a 60 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>. La PTH se determinó trimestralmente y los niveles de calcio y fósforo sérico cada mes. En aquellos pacientes en los que se realizaron modificaciones de dosis, las determinaciones de PTH, calcio y fósforo se hicieron más frecuentemente (PTH mensual y calcio y fósforo semanal o quincenal).

## Pruebas de laboratorio

Para el estudio se han utilizado las determinaciones de calcio (fotometría Vis-UV, valores normales del laboratorio: 8,6-10,4 mg/dl) y fósforo (fotometría Vis-UV, valores normales del laboratorio: 2,7-4,5 mg/dl) que coincidían con las determinaciones trimestrales de PTH intacta (técnica de electroquimio-luminiscencia, valores normales del laboratorio 10-65 pg/ml) realizadas inmediatamente antes de la sesión de diálisis de la mitad de la semana. No hubo

modificaciones en las técnicas de laboratorio y kits comerciales utilizados en ambos periodos.

### Análisis estadístico

Para comparar las medias de los valores analizados entre los dos periodos se realizó un estudio de medias apareadas (test *t*-student). La comparación de medias con respecto a un factor se ha realizado mediante el test de Anova. Para comparar porcentajes se ha utilizado el test de McNemar. Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

La edad media de la población a estudio fue  $57 \pm 15,2$  años (rango 28-81) y el tiempo medio de permanencia en hemodiálisis fue de  $151,8 \pm 104,8$  meses (rango: 13-359). Diez eran mujeres y 14 varones. No hubo diferencias significativas entre los niveles medios de KTV entre la etapa de tratamiento con calcitriol ( $1,54 \pm 0,3$ ) y la etapa de tratamiento con alfacalcidol ( $1,56 \pm 0,2$ ) ( $P = NS$ ). Tampoco la media de hemoglobina entre ambos periodos fue significativamente diferente (Hemoglobina media  $12 \pm 0,3$  g/dl en la etapa de tratamiento calcitriol y  $11,9 \pm 0,2$  g/dl en la etapa de tratamiento con alfacalcidol). Ocho pacientes eran portadores de anticuerpos frente al VHC y 13 pacientes presentaban serología negativa.

Como muestra la tabla I, en el periodo de tratamiento con alfacalcidol los niveles de PTH aumentaron significativamente con respecto a la etapa previa a pesar de haber aumentado de forma significativa la dosis media de fármaco utilizada. Los niveles de calcio sérico no mostraron diferencias sig-

nificativas y el fósforo mostró un control significativamente mejor. El contenido de calcio del dializado se redujo significativamente en esta etapa.

Los datos individuales de los pacientes en el momento del cambio a alfacalcidol y a los 12 meses de seguimiento se muestran en la tabla II.

En el periodo alfacalcidol, los niveles de PTH se incrementaron en un 88% ( $p < 0,01$ ), pese a un incremento del 78% en la dosis de vitamina D ( $p < 0,01$ ) no se produjeron cambios significativos en los niveles de calcio y fósforo sérico.

El análisis detallado de la evolución de la PTH, dosis de fármaco y porcentaje de pacientes con PTH  $< 300$  pg/ml se muestra en las figuras 1 y 2. Se observa que los niveles de PTH y la dosis de vitamina D se mantuvieron relativamente estables en la etapa calcitriol ( $p = NS$ ) mientras, por el contrario en la etapa alfacalcidol, la PTH ascendió de forma significativa y progresiva ( $p < 0,01$ ). En el periodo de tratamiento con calcitriol el 75% de los pacientes mantuvieron los niveles de PTH  $< 300$  pg/ml, porcentaje que se redujo drásticamente a solo un 25% en el periodo con alfacalcidol.

### Comparación según hepatopatía

La media de PTH en el periodo calcitriol en el grupo de 8 pacientes portadores de anticuerpos frente al VHC fue  $268,0 \pm 101,7$  pg/ml y en los 13 pacientes negativos fue  $279,5 \pm 101,7$  pg/ml ( $P=0,82$ ). La media de PTH en el periodo alfacalcidol en el grupo de pacientes portadores de anticuerpos frente al VHC fue  $367,2 \pm 190,5$  pg/ml y en los negativos  $484,4 \pm 156,9$  pg/ml ( $P = 0,14$ ). No hubo diferencias en las dosis de vitamina D suministradas entre ambos grupos de pacientes, ni en el periodo de tratamiento con calcitriol ( $1,6 \pm 0,8$  en el grupo con Ac-VHC y  $1,7 \pm 0,7$  en el grupo negativo) ni en el periodo de tratamiento con alfacalcidol ( $2,3 \pm 0,6$  en el grupo con Ac-VHC y  $2,3 \pm 1,0$  en el grupo negativo). En ambos grupos se incrementó de manera similar los niveles de PTH a pesar del aumento de dosis de vitamina D.

### Comparación según niveles de calcio en el dializado

El contenido de calcio del dializado se redujo significativamente en la etapa de tratamiento con alfacalcidol ( $2,7 \pm 0,2$  mEq/l) frente al periodo de tratamiento con calcitriol ( $2,9 \pm 0,3$  mEq/l;  $p < 0,01$ ). Este descenso se debió fundamentalmente a los re-

**Tabla I.** Comparación de medias del contenido en calcio del dializado, de la dosis de vitamina D suministrada y de los niveles de PTH, calcio y fósforo sérico entre la etapa de tratamiento con calcitriol y alfacalcidol

	Calcitriol (N = 21)	Alfacalcidol (N = 21)	P
PTH (pg/ml)	$275,2 \pm 111,7$	$441,6 \pm 178,3$	$P < 0,001$
Calcio sérico (mg/dl)	$10,1 \pm 0,5$	$10,2 \pm 0,7$	$P = NS$
Fósforo sérico (mg/dl)	$5,2 \pm 0,9$	$4,7 \pm 0,5$	$P < 0,01$
Contenido de calcio del dializado (meq/l)	$2,9 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,2$	$P < 0,01$
Dosis de fármaco	$1,7 \pm 0,8$	$2,3 \pm 0,9$	$P < 0,05$

**Tabla II.** Niveles de PTH (pg/ml) y dosis de vitamina D (mcg/sem anuales) medias suministradas por paciente en ambos períodos

Paciente	VHC	Meses de Tto con calcitriol previos al inicio del cambio a alfacalcidol	Meses en HD	Media PTH calcitriol (pg/ml)	Media PTH alfacalcidol (pg/ml)	Dosis media calcitriol (mcg/sem)	Dosis media alfacalcidol (mcg/sem)
1	No	19	250	163,4	293,1	1	2,5
2	No	28	34	188,8	337,0	1,8	1,3
3	Sí	16	16	186,2	197,4	1,1	1,8
4	Sí	43	125	217,5	822,5	1,3	1,5
5	Sí	18	249	343,9	212,8	1	1,6
6	No	34	104	222,3	616,2	1,2	2,5
7	Sí	27	241	240,3	327,3	1,8	2,7
8	No	24	41	363,9	406,1	1,4	3,3
9	No	17	220	230,7	334,1	1,8	1,8
10	Sí	15	13	441,3	231,0	1,5	2
11	No	18	101	134,6	531,7	0,7	1,7
12	No	16	78	222,9	468,1	1,7	2,5
13	No	15	51	155,8	521,9	1	1,4
14	Sí	50	309	222,0	277,6	1,7	2,9
15	No	16	134	149,9	489,1	1,5	1,1
16	No	15	146	415,9	805,0	2,3	4,5
17	No	17	182	492,8	601,3	3	3
18	No	15	43	247,6	366,5	1,3	1,1
19	No	52	195	367,4	610,8	3,3	3,9
20	Sí	15	296	296,6	472,7	1,6	2,7
21	Sí	18	359	474,8	352,5	3,6	3
Promedio		18,9	152,0	275,2	441,6	1,7	2,3
DS		14,9	104,6	111,7	178,3	0,8	0,9

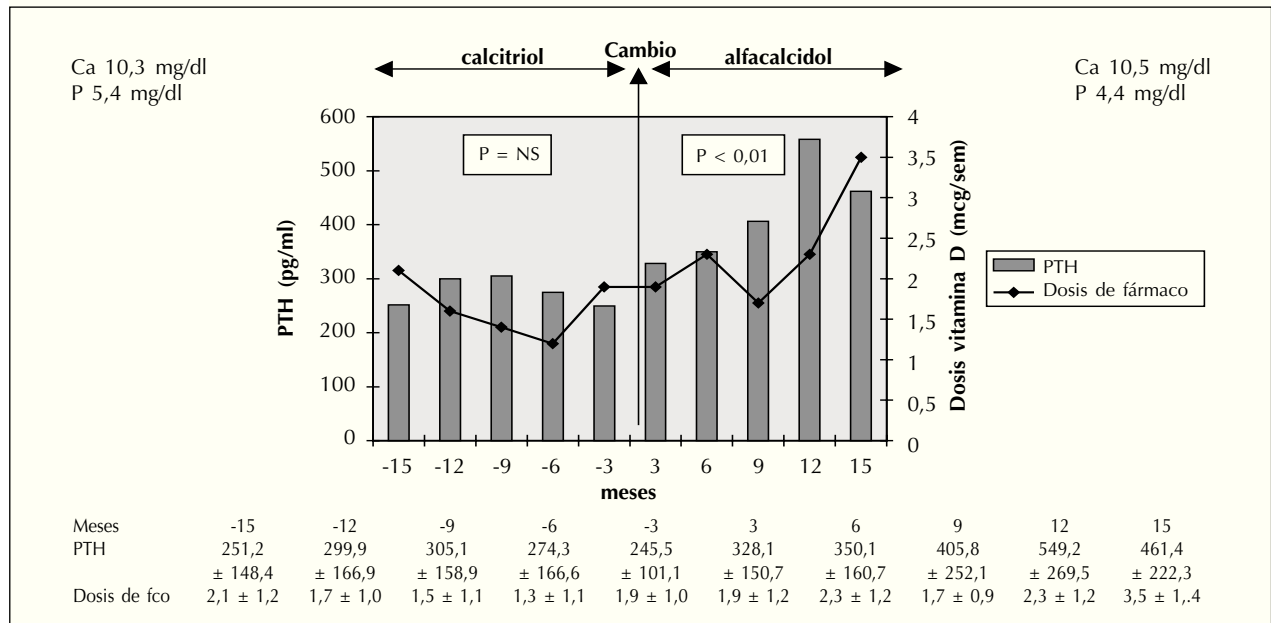


Fig. 1.—Evolución de los niveles de PTH antes y después de la administración de alfacalcidol (mes 0). (En el mes 15 se realizan 2 paratiroidectomías).

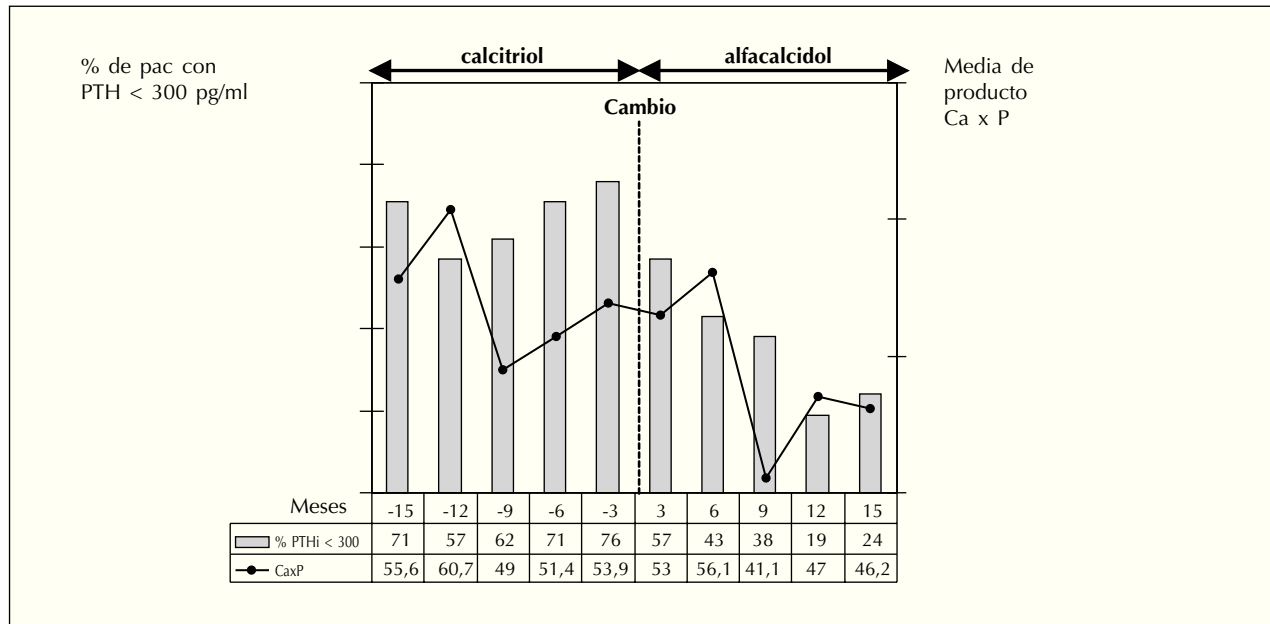


Fig. 2.—Porcentaje de pacientes con PTH < 300 pg/ml y producto calcio-fósforo antes y después del inicio de tratamiento con alfacalcidol (en el mes 15 se realizan 2 paratiroidectomías).

sultados de 9 pacientes (grupo A). Sin embargo al comparar estos 9 pacientes en los que se había reducido el calcio del concentrado con los que no habían sufrido modificaciones en el contenido de calcio del dializado (12 pacientes: grupo B), no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a niveles de PTH (grupo A:  $367,2 \pm 176,3$ ; grupo B:  $457,1 \pm 148,2$ ,  $p = NS$ ), niveles de calcio sérico (grupo A:  $10,3 \pm 0,6$ ; grupo B:  $10,2 \pm 0,7$ ,  $p = NS$ ), niveles de fósforo sérico (grupo A:  $4,6 \pm 0,5$ ; grupo B:  $4,8 \pm 0,5$ ,  $p = NS$ ) ni dosis de vitamina D recibida antes ni después del cambio a alfacalcidol (grupo A:  $2,2 \pm 1,0$ ; grupo B:  $2,4 \pm 1,8$ ,  $p = NS$ ). (fig. 3).

## DISCUSIÓN

Se han encontrado diferencias significativas entre los valores medios de PTH en ambos periodos de tratamiento, la PTH fue superior durante el tratamiento con alfacalcidol. Además, los niveles de PTH aumentaron casi un 90% de los valores iniciales a pesar de haber incrementado significativamente la dosis de vitamina D (2,5 mcg/postdiálisis de alfacalcidol frente 1,8 mcg/postdiálisis de calcitriol).

En nuestro análisis los niveles de PTH se mantuvieron estables durante todo el periodo de tratamiento con calcitriol, esto descarta que el aumento

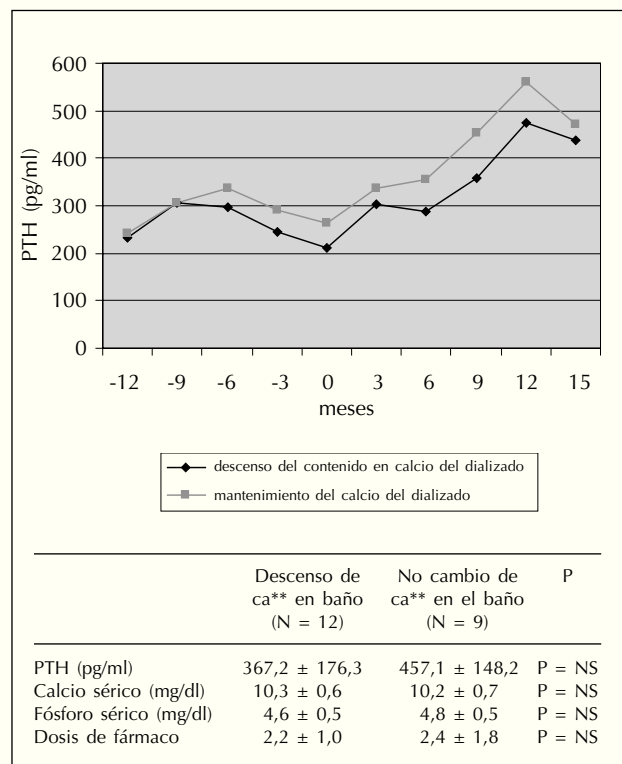


Fig. 3.—Comparación entre el grupo de pacientes con descenso del contenido en calcio en el dializado y los que no obtuvieron cambios en el contenido en calcio del baño en la etapa alfacalcidol.

de PTH se hubiera iniciado en esa etapa y estuviéramos asistiendo a la evolución del HPTS. El tiempo de permanencia en diálisis de nuestros pacientes tampoco parece influir en los valores de PTH de ambos periodos dado que no existían diferencias significativas de PTH en la etapa con calcitriol en función del tiempo en HD, y ésta sí se incrementó significativamente durante la etapa con alfacalcidol en todos los grupos (datos no mostrados).

La severidad del HPTS tampoco pareció influir en la respuesta al alfacalcidol. La menor supresión de la PTH con alfacalcidol no solo se observó en el grupo de pacientes que mantenían una PTH > 300 pg/ml, sino también en aquellos en los que se había logrado un control de la PTH con este fármaco.

Por otra parte, el incremento de los valores de PTH tras el tratamiento con alfacalcidol tampoco parece estar relacionada con un peor control de los niveles de fósforo, por el contrario, los pacientes tratados con alfacalcidol presentaron unos niveles de fósforo significativamente más bajos. Los niveles de calcio plasmático que pudieran justificar este aumento en la PTH tampoco sufrieron modificaciones tras el cambio de tratamiento.

Finalmente, como se muestra en la figura 1, el valor medio de contenido de calcio en el dializado fue significativamente inferior en la etapa alfacalcidol (2,9 mEq/l a 2,7 mEq/l,  $p < 0,01$ ). Para excluir que este factor pudiera estar influyendo en el incremento de PTH<sup>9</sup>, los pacientes se dividieron en dos subgrupos: uno en el que se disminuyó el contenido de calcio en el dializado en el periodo alfacalcidol ( $n = 9$  pacientes) y aquellos en los que no se modificó ( $N = 14$ ). Como muestra la figura 3 no hubo cambios significativos entre los valores Calcio, fósforo, PTH y dosis de fármaco entre ambos subgrupos.

Ocho pacientes eran portadores de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C, pero el comportamiento tras el cambio de fármaco fue similar al grupo de pacientes que eran negativos.

Por lo tanto, una vez excluidos los factores anteriores, la menor respuesta en el control de la PTH durante el tratamiento con alfacalcidol podría explicarse, probablemente, por una dosis insuficiente del mismo. Los resultados obtenidos a corto plazo en el estudio de Brandi<sup>10</sup> apoyaría esta idea, ya que el porcentaje de supresión de PTH que siguió a la administración aguda de calcitriol fue del 60%, mientras tras la administración de alfacalcidol fue tan solo del 20%. Esto sugiere que en fase aguda la potencia del alfacalcidol es 3 veces inferior a la del calcitriol, hecho que no se tuvo en cuenta en nuestro estudio al hacer el cambio en el que no se incrementó inicialmente la dosis. Sin embargo, a pesar de que no existen estudios similares al nuestro a largo plazo,

las características farmacocinéticas peculiares de ambas moléculas parecen avalar nuestros resultados<sup>4</sup>. El alfacalcidol requiere la 25 hidroxilación hepática para adquirir actividad, y eso, explicaría que los niveles de alfacalcidol en sangre sean inferiores y más estables que los niveles de calcitriol, que serían más elevados y menos duraderos, tras la administración de dosis similares de ambos fármacos<sup>4,5-8</sup>. Por lo tanto, parece más fácil alcanzar los niveles transitorios suprafisiológicos de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> requeridos para una efectiva supresión de los receptores de PTH en paratiroides, con menores dosis de calcitriol<sup>8</sup>. En nuestro caso, durante el tratamiento con alfacalcidol se incrementó su dosis pero de una forma progresiva, y probablemente tardía.

En resumen, no existen estudios cruzados aleatorios a medio-largo plazo que comparen ambos fármacos, además este estudio no fue diseñado como tal, sino que fue el resultado de un cambio no programado de una molécula por otra, por lo que las conclusiones respecto a dosis equivalencia no han quedado bien establecidas<sup>10-12,17-21</sup>. Nuestro estudio no permite establecer la dosis equivalencia ente ambos fármacos y desconocemos la dosis necesaria de alfacalcidol para conseguir un efecto similar al calcitriol en la supresión de la PTH a corto, medio y largo plazo. Sin embargo nuestros resultados sugieren que las dosis de calcitriol y alfacalcidol utilizadas intravenosamente no son equivalentes y que al cambiar de calcitriol a alfacalcidol se necesitan dosis mayores de este último para obtener un grado de supresión de PTH similar en pacientes en diálisis. Por las razones ya expuestas no sabemos que pasaría en la conversión inversa, es decir, de alfacalcidol a calcitriol, pero creemos de utilidad remarcar la necesidad de realizar estudios de conversión controlados para disminuir la incertidumbre en la respuesta terapéutica.

Agradecimientos: Al Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral por su colaboración crítica en la redacción de este estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rapoport J, Mostoslavski M, Ben-David A y cols.: Successful treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients with oral pulse 1-alpha-hydroxy-cholecalciferol therapy. *Nephron* 72: 150-4, 1996.
2. El-Reshaid K, El-Reshaid W, Sugathan T, Al-Mohannadi S, Sivanandan R: Comparison of the efficacy of two injectable forms of vitamin D3 and oral one-alpha in treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on maintenance hemodialysis. *Am J Nephrol* 17: 505-10, 1997.
3. Brandi L, Egfjord M, Olgaard K: Pharmacokinetics of 1,25(OH)(2)D(3) and 1alpha(OH)D(3) in normal and uremic men. *Nephrol Dial Transplant* 17: 829-42, 2002.

4. Ohno J, Kubota M, Hirasawa Y, Suzuki M, Mimura N, Minamikata T: Clinical evaluation of a 1 alpha-hydroxylcholecalciferol and 1-alpha,25-dihydroxycholecalciferol in the treatment of renal osteodystrophy; in Norman AM, Schaefer K Von Herrath D, Grigoleit HG (eds): Vitamin D, chemical, biochemical and clinical endocrinology of calcium metabolism. *Berlin de Gruyter* 1982: 847-852
5. Kimura Y, Nakayama M, Kuriyama S, Watanabe S, Kawaguchi Y, Sakai O: Pharmacokinetics of active vitamins D3, 1 alpha-hydroxyvitamin D3 and 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 35: 72-7, 1991.
6. Seino Y, Tanaka H, Yamaoka K, Yabuuchi H. Circulating 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D levels after a single dose of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 or 1 alpha-hydroxyvitamin D3 in normal men. *Bone Miner* 2: 479-85, 1987.
7. Papapoulos SE, Vd Berg H, Frolich M, Valentijn RM: Circulating 1,25-dihydroxycholecalciferol after intravenous injections of 1 alpha-hydroxycholecalciferol in patients on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 3: 647-50, 1988.
8. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 74: 2136-43, 1984.
9. Fernández E, Borrás M, País B, Montoliu J: Low-calcium dialysate stimulates parathormone secretion and long-term use worsens secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 6: 132-5, 1995.
10. Brandi L, Daugaard H, Tvedegaard E y cols.: Long-term suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous 1 alpha-hydroxyvitamin D3 in patients on chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 12: 311-8, 1992.
11. Fournier A, Moriniere PH, Oprisiu R y cols.: 1-alpha-Hydroxyvitamin D3 derivatives in the treatment of renal bone diseases: justification and optimal modalities of administration. *Nephron* 71: 254-83, 1995.
12. Rodríguez 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: 1014-20, 1991.
13. Malberti F, Surian M, Cosci P: Effect of chronic intravenous calcitriol on parathyroid function and set point of calcium in dialysis patients with refractory secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 7: 822-8, 1992.
14. Andress DL, Norris KC, Coburn JW, Slatopolsky EA, Sherrard DJ: Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med* 321: 274-9, 1989.
15. Cannella G, Bonucci E, Rolla D y cols.: Evidence of healing of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed uremic patients treated with long-term intravenous calcitriol. *Kidney Int* 46: 1124-32, 1994.
16. Gallieni M, Brancaccio D, Padovese P y cols.: Low-dose intravenous calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Italian Group for the Study of Intravenous Calcitriol. *Kidney Int* 42: 1191-8, 1992.
17. Sprague SM, Moe SM: Safety and efficacy of long-term treatment of secondary hyperparathyroidism by low-dose intravenous calcitriol. *Am J Kidney Dis* 19: 532-9, 1992.
18. Llach F: Parathyroidectomy in chronic renal failure: indications, surgical approach and the use of calcitriol. *Kidney Int* 29: S62-8, 1990.
19. Meric F, Yap P, Bia MJ: Etiology of hypercalcemia in hemodialysis patients on calcium carbonate therapy. *Am J Kidney Dis* 16: 459-64, 1990.
20. Morinière Ph, Maurouard C, Boudailliez B, Bouillon M, Mamphile R, Fournier A. Prevention of hyperparathyroidism in patients on maintenance dialysis by intravenous 1-alpha-hydroxyvitamin D3 in association with Mg(OH)2 as sole phosphate binder. *Nephron* 60: 154-163, 1992.
21. Morinière Ph, El Esper N, Viron B y cols.: Improvement of severe hyperparathyroidism in dialysis patients by intravenous 1 alpha OH vitamin D3, oral calcium and low dialysate calcium. *Kidney Int* 43 (Supl. 41): 121-124, 1993.