



Optimización de la dosis de calcitriol en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en diálisis. Resultados a seis meses

M. Rodríguez García, J. L. Fernández Martín, J. Ruiz de Castañeda, J. Hervás Sánchez, J. B. Cannata Andía y el Grupo de Estudio Caldial

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo. España.

RESUMEN

El objetivo fundamental del estudio fue valorar la utilidad de comenzar el tratamiento con calcitriol con dosis iniciales proporcionales al grado de severidad del hiperparatiroidismo secundario.

Se incluyeron pacientes de hemodiálisis de 28 centros (N = 141). El objetivo final fue alcanzar a los seis meses una PTH entre 100 y 285 pg/mL. Los criterios principales de inclusión fueron: PTH sérica > 285 pg/mL, Ca < 10,5 mg/dl, P < 6,5 mg/dL, y Ca × P < 60. Los pacientes fueron divididos según PTH en 4 grupos a los que se administró dosis diferentes de calcitriol proporcionales a los niveles de PTH: Grupo A (PTH 285-350; 0,5 µg), grupo B (PTH 351-550; 1-1,5 µg), grupo C (PTH 551-750; 1,5-2 µg) y grupo D (PTH > 750 pg/mL; 2-3 µg). De acuerdo a los resultados, el calcitriol se redujo al 50% si la PTH disminuía > 60%, y se incrementó un 50% si el descenso de la PTH era < 15%. Los pacientes cesaban el tratamiento y eran excluidos del estudio cuando Ca, P y Ca × P sobrepasaban lo establecido en los criterios de inclusión.

El estudio fue completado por 100 pacientes, 34 con cumplimiento estricto del protocolo (cumplidores) y 66 con una o más violaciones de protocolo, siendo la más frecuente la falta de estricta adherencia al régimen de dosis (no cumplidores). Entre los cumplidores, el 82,4% alcanzaron el objetivo final, en contraste con el 13,8% de los no cumplidores (p < 0,001). Además, los cumplidores mostraron un mayor y significativo descenso de PTH (de 616 ± 288 a 202 ± 82), en ningún caso hubo un incremento de PTH, en contraste, el 21,5% de los incumplidores aumentaron sus niveles de PTH. Los cumplidores mostraron menos efectos adversos que los no cumplidores (25% vs 55,6%, p < 0,006). Estos resultados demuestran la ventaja de comenzar el tratamiento con calcitriol con una dosis proporcional a la severidad del hiperparatiroidismo secundario.

Palabras clave: *Hormona paratiroidea. Calcitriol. Hiperparatiroidismo. Hemodiálisis.*

Recibido: 7-V-2002.
Aceptado: 7-V-2002.

Correspondencia: Dr. Jorge Cannata Andía
Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral
Instituto Reina Sofía de Investigación
Hospital Central de Asturias
Julián Clavería, s/n.
33006 Oviedo
E-mail: metoseo@hca.es

OPTIMIZATION OF CALCITRIOL DOSIS IN THE TREATMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN DIALYSIS. SIX MONTH RESULTS

SUMMARY

One recent report have recommended to start calcitriol therapy with a dose according to PTH levels, rather than starting with a fixed dose increasing it according to PTH response. As there are no clinical studies supporting this strategy we tested his hypothesis.

Haemodialysis patients from 28 centres (N = 141) were included, the aim was to achieve a PTH between 100 and 285 pg/mL (goal) in 6 months. The main inclusion criteria were: serum PTH > 285 pg/mL, Ca < 10.5 mg/dL, P < 6.5 mg/dL and Ca × P < 60. Patients were divided according PTH into 4 groups and calcitriol was dosed accordingly. A (PTH 285-350; 0.5 µg), B (PTH 351-550; 1-1,5 µg), C (PTH 551-750; 1,5-2 µg) and D (PTH < 750 pg/mL; 2-3 µg). PTH was measured monthly in groups A, B, C and fortnightly in D. Ca, P and Ca × P were measured fortnightly (groups A, B, C) and weekly in D. According to PTH results calcitriol was modified, reducing 50% if PTH was suppressed > 60%, and increasing 50% if PTH suppression was < 15% (fig. 1). Patients were stopped treatment and excluded from study when Ca, P and Ca × P product trespass the established inclusion criteria.

The study was completed by 100 pacientes, 34 with strict compliance of the protocol (compliant), and 66 with one o more protocol violations, the most frequent was lack of strict adherence to the dosing regime (non compliant). Among the compliant, 82.4% reached the goal in contrast with 13.8% of the non compliant ($p < 0.001$) (table II). In addition, the compliant showed (all patients in all groups) a greater and significant decrease in PTH (from 616 ± 288 to 202 ± 82), by contrast, 21.5% of the non-compliant did not decrease—but increased—their PTH levels. The compliant showed also fewer side effects than the non-compliant (25% vs 55.6%, $p < 0.006$). These results demonstrate several advantages when starting calcitriol therapy with a dose proportional to the severity of HPTH.

Key words: Parathyroid hormone. Calcitriol. Hyperparathyroidism. Hemodialysis.

INTRODUCCIÓN

A lo largo de los últimos años se han producido importantes progresos tanto en el conocimiento de los factores y mecanismos que regulan el metabolismo óseo, como en el manejo de las alteraciones metabólicas óseas de la insuficiencia renal crónica en todas sus etapas (pre-diálisis, diálisis y trasplante)¹⁻⁴. A pesar de estos avances todavía existen muchas limitaciones, algunas dependientes de los fármacos disponibles y otras de cómo éstos se utilizan⁵. Muchas de estas limitaciones se pusieron de manifiesto en un estudio multicéntrico español sobre osteodistrofia renal⁶⁻⁹. Algunas fueron muy llamativas, pero a la vez de fácil corrección, como la necesidad de intentar un inicio precoz del tratamiento y una retirada también más rápida de los metabolitos de la vitamina D para evitar la supresión excesiva

de la función paratiroidea⁹. Otras limitaciones reveladas por este estudio y con gran repercusión en el manejo clínico, fueron la necesidad de adoptar criterios más homogéneos con relación a qué dosis de inicio con metabolitos de la vitamina D es la adecuada y la necesidad de definir con mayor rapidez a los pacientes «respondedores» y «no respondedores» al tratamiento. Las guías sobre normas de aplicación clínica en osteodistrofia renal de la Sociedad Española de Nefrología (SEN)¹⁰ han recogido estos resultados transformándolos en recomendaciones con objeto de mejorar el manejo de la osteodistrofia renal. La efectividad de esas recomendaciones fue el eje de este estudio, que tuvo como objetivo fundamental valorar la utilidad de comenzar el tratamiento con calcitriol con dosis iniciales proporcionales al grado de severidad del hiperparatiroidismo secundario, en lugar de hacerlo con el esquema

frecuentemente utilizado, consistente en iniciar tratamiento con dosis iniciales de 0,5 a 1 mcg, incrementando posteriormente la dosis según respuesta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio 141 pacientes tratados en 28 centros de hemodiálisis de España, de los cuales 41 pacientes (29%) no finalizaron el estudio por las siguientes causas: 25 pacientes por protocolo incompleto, 3 pacientes por trasplante, 3 pacientes por supresión excesiva de la actividad paratiroidea, 4 pacientes por hiperfosfatemia repetida, 2 pacientes por fallecimiento (causa cardiovascular), 1 paciente por traslado, 1 paciente por sepsis, 1 paciente por hemorragia cerebral y 1 paciente por paratiroidectomía quirúrgica.

De los 100 pacientes que completaron el estudio, 42,4% fueron mujeres y 57,6% hombres, con una media de edad de $58,5 \pm 15,7$ años y una estancia media en diálisis de $52,1 \pm 57,3$ meses. El calcio del dializado más usado fue de 2,5 mEq/l (73,7%).

El criterio de inclusión inicial y de reincorporación al estudio después de la suspensión temporal fue presentar niveles de PTH superiores a 285 pg/mL. Los criterios de exclusión inicial fueron PTH menor de 285 pg/mL, calcio sérico mayor de 10,5 mg/dL, fósforo sérico mayor de 6 mg/dL y un producto Ca-P mayor de 60. Los criterios de suspensión temporal durante el estudio fueron un calcio sérico mayor de 11,2 mg/dL, fósforo sérico mayor de 6,5 mg/dL y un producto calcio-fósforo mayor de $70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$.

Dado que se recomendó iniciar el tratamiento con una dosis proporcional a la severidad del hiperparatiroidismo, se realizó una división de grupos de estudio basándose en los niveles de PTH y las dosis utilizadas siguiendo las recomendaciones de las normas de actuación clínica de la SEN como se detallan en la tabla I.

La frecuencia de las determinaciones analíticas fue programada en función de la gravedad del hiperparatiroidismo. Se realizaron controles mensuales y/o quincenales de PTH y quincenales del resto de los

parámetros analíticos (tabla I). El esquema utilizado para modificar las dosis de calcitriol se detalla en el algoritmo de decisiones (fig. 1).

En todos los grupos si la PTH descendía menos del 15% se duplicaba la dosis de calcitriol. A partir de descensos mayores se seguía un esquema distinto según se tratase de los grupos A, B y C o del grupo D. En el grupo A, B y C si la PTH descendía entre un 15 y un 30% se mantenía la dosis (salvo si la fosfatasa alcalina descendía más de un 25%, en ese caso se reducía la dosis un 25%). Si la PTH disminuía entre un 30 y un 60% se reducía la dosis un 25% y si la PTH descendía más de un 60% se

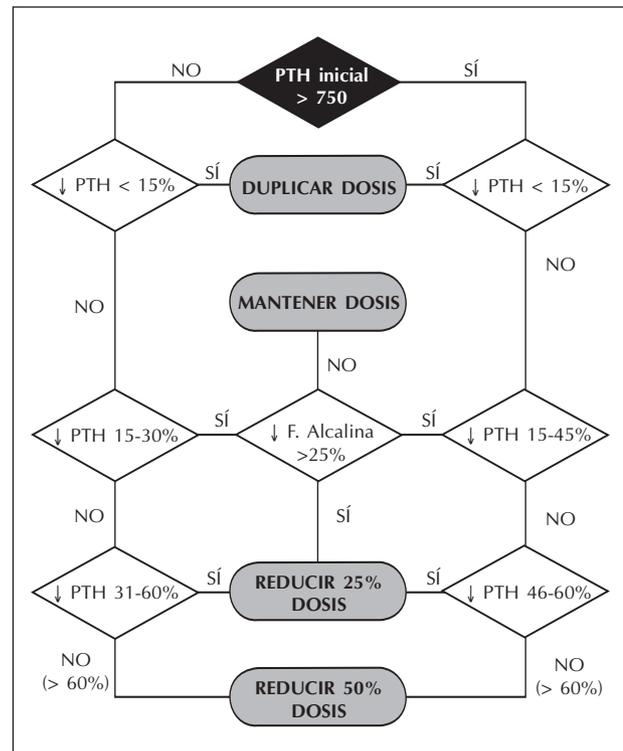


Fig. 1—Algoritmo de toma de decisiones para reajuste de la dosis de vitamina D en función de la respuesta obtenida.

Tabla I. Dosis de inicio de calcitriol y frecuencia de las determinaciones analíticas en relación con los niveles de PTH iniciales

Grupo	Niveles de PTH (pg/mL)	Dosis inicial de calcitriol/3 veces semana (µg)	Determinación de PTH	Determinación de Ca, P, Ca × P, FA
A + B	285-550	0,5-1	Mensual	Quincenal
C	550-750	1,5	Quincenal	Quincenal
D	> 750	2	Quincenal	Quincenal

reducía la dosis de calcitriol en un 50%. Si después de 3-4 incrementos de dosis de calcitriol en el grupo A y B o de 2-3 incrementos de dosis en el grupo C no se lograba un descenso mayor del 15% de la PTH, se clasificaba al paciente como «no respondedor» y se suspendía el tratamiento.

En el grupo D, si la PTH descendía entre un 15-45% se mantenía la misma dosis (salvo si descendía la fosfatasa alcalina en más de un 25%, caso en el que se reducía la dosis de calcitriol en un 25%), si la PTH descendía de un 45 a un 60% se reducía la dosis un 25%, y si la PTH descendía más del 60% se reducía la dosis de calcitriol un 50%. En el grupo D sólo se permitió un incremento de dosis. Si tras el mismo no se observaba un descenso de PTH superior al 15% se clasificaba el paciente como «no respondedor» y se suspendía el tratamiento.

A todos aquellos pacientes que violaron en una o más ocasiones el protocolo se les clasificó de «no cumplidores» en contraposición de aquellos que nunca lo violaron («cumplidores»).

El análisis estadístico se realizó con el paquete informático SPSS 8.0 para Windows. La comparación entre grupos se realizó mediante el test de la t-Student para datos independientes. La asociación entre variables no cuantitativas se analizó mediante la chi-cuadrado de Pearson. La correlación entre variables cualitativas se examinó mediante el coeficiente de correlación de Pearson. También se realizaron análisis de regresión múltiple. Se consideraron cambios estadísticamente significativos aquellos con una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Cien pacientes completaron los 6 meses del estudio; de ellos, únicamente el 34% (34 pacientes), cumplieron estrictamente el protocolo establecido (tabla II) y 66 pacientes no lo cumplieron por una o más violaciones de protocolo (fundamentalmente por no haberles administrado estrictamente la dosis de calcitriol recomendada). Se analizaron de forma con-

junta los grupos A y B, presentando el grupo resultante niveles de PTH en rango inferior a 550 pg/mL.

El análisis global demuestra que los pacientes que cumplieron el protocolo alcanzaron el objetivo del estudio (tener una PTH entre 100-285 pg/mL) en un 82,4%, mientras que los que no lo cumplieron lo hicieron únicamente un 13,8% ($p < 0,001$). En la tabla II se detallan los resultados por grupos. La PTH inicial de los pacientes que no cumplieron el protocolo fue más alta que los que no lo cumplieron ($p < 0,05$). No obstante si este análisis se realiza por grupos no se encuentran diferencias significativas (tabla III). La tabla III y figura 2 muestran las variaciones de PTH antes y después de 6 meses de tratamiento. Se observa que en todos los grupos hubo un descenso de la PTH media tanto en los «cumplidores» como en los «no cumplidores». Sin embargo, en el análisis individual se comprobó que todos los pacientes cumplidores mostraron descensos de PTH mientras que en los no cumplidores la respuesta no fue homogénea y hubo incrementos de PTH en el 21,5% de los pacientes y descenso en un 76,9%.

Los efectos adversos del tratamiento (hipercalcemia, hiperfosforemia o ambos) se objetivaron en un 25% de los pacientes que cumplieron el protocolo y en un 55,6% de los que no lo cumplieron ($p < 0,006$). La dosis total media administrada de calcitriol fue similar entre el grupo de pacientes que cumplió el protocolo (76,2 $\mu\text{g} + 36,4$) y el grupo que no lo cumplió (74,1 $\mu\text{g} + 39,5$), no observándose diferencias significativas.

DISCUSIÓN

El hiperparatiroidismo secundario, fundamentalmente el moderado-severo, es difícil de tratar con los fármacos utilizados hasta ahora. En un estudio multicéntrico realizado con 10.724 pacientes en diálisis en España se observó una falta de homogeneidad en la dosis inicial de calcitriol iv usado según

Tabla II. Número de pacientes (N) y logro de objetivo en porcentaje en cada grupo según cumplimiento de protocolo

Grupo	Total		Cumplidores		No cumplidores	
	N	N	Objetivo alcanzado	N	Objetivo alcanzado	P
Global	100	34	82,4%	66	13,8%	< 0,001
A + B	36	20	85%	16	33,3%	< 0,003
C	22	7	71,4%	15	6,7%	< 0,002
D	42	7	85,7%	35	8,6%	< 0,001

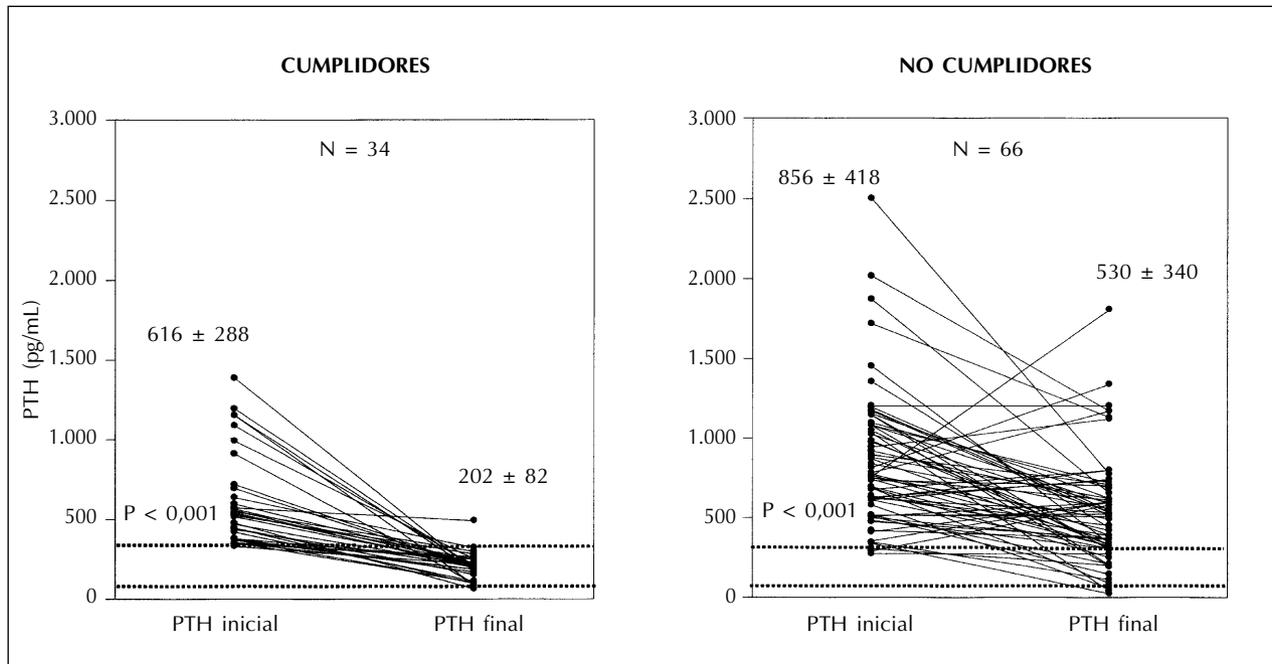


Fig. 2.—Cambios de PTH en cada paciente tras 6 meses de tratamiento con calcitriol.

el grado de hiperparatiroidismo⁶. En este estudio, el 71% de los centros consideraba que la forma correcta de administrar calcitriol era emplear dosis proporcionales al grado de severidad del hiperparatiroidismo secundario; sin embargo, la dosis de inicio más utilizada fue la de 1 µg tres veces por semana, independientemente de los niveles séricos de PTH iniciales. Esta pauta de administración de calcitriol, sin tener en cuenta el grado de hiperparatiroidismo secundario, continúa siendo una práctica común en la actualidad^{11,12}. Este tipo de administración obliga a realizar aumentos progresivos de dosis, pudiendo incrementarse de ese modo los efectos secundarios del tratamiento antes de obtener la respuesta deseada en los niveles de PTH.

Otro factor importante a considerar es el tiempo de tratamiento y qué descensos de PTH se establecen como falta de respuesta al mismo. Este aspecto es importante dado que prolongar el tratamiento innecesariamente podría aumentar el riesgo de calcificaciones.

Estos aspectos fueron el objetivo central del presente estudio, en el que se propuso el evaluar las recomendaciones de la SEN en dos aspectos fundamentales: valorar la efectividad de comenzar tratamiento con dosis proporcionales al grado de severidad del hiperparatiroidismo, así como seguir criterios estrictos de respuesta y suspensión del tratamiento¹⁰. Si bien se recomienda la administración proporcional de calcitriol para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario¹³⁻¹⁵, hasta la fecha no

Tabla III. PTH inicial (i), PTH final (f) y porcentaje de descenso en los pacientes cumplidores y no cumplidores

	No cumplidores				Cumplidores			
	PTH i (pg/mL)	PTH f (pg/mL)	%	P	PTH i (pg/mL)	PTH f (pg/mL)	%	P
Global	856 ± 418	530 ± 340	38	< 0,001	616 ± 288	202 ± 82	67	< 0,001
A + B	416 ± 91	359 ± 206	14	NS	437 ± 77	190 ± 71	56	< 0,001
C	657 ± 53	481 ± 262	27	< 0,03	620 ± 64	266 ± 109	57	< 0,001
D	1.129 ± 381	625 ± 386	45	< 0,001	1.125 ± 154	171 ± 55	85	< 0,001

existían datos objetivos que permitiesen establecer la eficacia de esta pauta de actuación. La necesidad de un diseño estricto para el estudio motivó que se originaran muchas dificultades para el cumplimiento del mismo por los centros participantes. Por ese motivo, al finalizar el estudio se dividió a los pacientes en dos grupos: «no cumplidores» y «cumplidores», división que facilitó mucho el análisis de los resultados.

Se objetivó un descenso de los niveles de PTH tanto en los niveles cumplidores como en los no cumplidores, pero en los primeros la respuesta fue siempre mejor, más actuada y mucho más homogénea. El análisis global demostró que alcanzaron el objetivo (tener una PTH entre 100-285 pg/mL) un 82,4% de los 34 pacientes que cumplieron el tratamiento, en contraste con un 13,6% de los 66 pacientes que no cumplieron el protocolo. Además, el porcentaje de descenso de PTH fue siempre superior en los pacientes cumplidores sin que eso haya significado utilizar una dosis media superior a los no cumplidores (tabla III).

El cumplimiento del protocolo y la utilización de dosis iniciales de calcitriol proporcionales a la severidad del hiperparatiroidismo secundario se acompañó de una mayor eficacia y de menos efectos secundarios de los observados en otros estudios. Los efectos adversos del tratamiento (hipercalcemia, hiperfosforemia o ambos) se objetivaron en un 25% de los pacientes que cumplieron el protocolo y en un 55,6% de los que no lo cumplieron, siendo similar la dosis media total de calcitriol administrada.

Dadas las dificultades en el manejo del hiperparatiroidismo secundario y los efectos secundarios conocidos que aparecen en su tratamiento, principalmente la hipercalcemia e hiperfosforemia, este estudio demostró que una utilización más racional del mismo, reduce los efectos adversos, aumenta la eficacia y permite catalogar con mayor precisión y rapidez a los pacientes en respondedores y no respondedores.

Es importante enfatizar que en el presente estudio se utilizaron criterios de exclusión inicial y de exclusión temporal mucho más restrictivos que los utilizados por otros estudios publicados recientemente. Esta actitud redujo el número inicial de pacientes y aumentó el número de incumplidores a lo largo del estudio, llegando estos últimos a ser dos tercios del total de los pacientes, lo que probablemente refleja muy bien que en el manejo cotidiano de estos pacientes, existe una gran dificultad en mantener las pautas homogéneas de tratamiento.

En cualquier caso, el gran beneficio observado en aquellos pacientes que cumplieron el protocolo obliga a replantearse la necesidad de seguir con mayor precisión los protocolos para optimizar el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido posible gracias a la ayuda de la Sociedad Española de Nefrología (Beca SEN) y a la colaboración de Abbott SL.

Grupo de Estudio Caldial: relación de centros

Ávila:

– H. Ntra. Sra. Sonsoles: J. Martín.

Cádiz:

– Centro periférico Cilu. Jerez: M. L. Alcalá.

– H. del SAS. Jerez: R. Pérez.

Castellón:

– H. General: F. Maduell.

– Nefroplana: A. Bernat.

– Nefrovall. Vall D'Uxo: M. A. Jiménez.

Ciudad Real:

– H. Alcázar de S. Juan: J. M. Garrancho, M. Arrant.

A Coruña:

– H. Juan Cardona de El Ferrol: J. Calviño, L. Bolaños, R. J. Mouzo.

– H. Juan Canalejo de A Coruña: F. J. Moncalián.

Granada:

– H. Clínico San Cecilio: J. Hervás.

Guipúzcoa:

– H. Aránzazu. S. Sebastián: J. Arrieta.

Huelva:

– H. Juan Ramón Jiménez: F. Fernández.

Jaén:

– H. Gral. Especialidades: C. Sánchez.

Madrid:

– Fundación Hospital de Alcorcón: E. Gruss.

– H. 12 de Octubre: M. Praga.

– H. Ramón y Cajal: M. Fernández.

– Dialcentro: E. Verde y T. Villaverde.

– C. Puerta de Hierro: C. Sanz.

– Los Enebrós: A. Ruiz.

– H. Gregorio Marañón: R. Pérez-García.

Murcia:

– H. Virgen Arrixaca: E. Mateo y J. M. Ortega.

– C. Hemodiálisis: D. Cano.

Orense:

– H. Cristal Piñor: E. Armada.

Sevilla:

– H. V. Macarena: V. Martí

Valencia:

– Nefroclub: F. J. Sancho.

Valladolid:

– H. Río Hortega: A. de Paula.

Vizcaya:

– H. de Cruces. Baracaldo: R. I. Muñoz.

Zaragoza:

– H. Clínico Universitario: R. Álvarez.

BIBLIOGRAFÍA

1. Slatopolsky E, Delmez JA: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 23: 229-235, 1994.
2. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC: Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 366: 575-580, 1993.
3. Cannata JB, Weruaga A, Gómez C: Osteodistrofia renal: diagnóstico y tratamiento. *Nefrología* 18: 81-91, 1998.
4. Silver J: Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 5): 2-7, 2000.
5. Martín KJ, González EA: Strategies to minimize bone disease in renal failure. *Am J Kidney Dis* 38: 1430-1436, 2001.
6. Díaz Corte C, Naves ML, Rodríguez A, Barreto S, Gómez C, Cannata JB: Osteodistrofia renal en España. Encuesta multicéntrica (I). Centros colaboradores del Estudio Multicéntrico sobre Osteodistrofia renal. *Nefrología* 20: 234-243, 2000.
7. Díaz Corte C, Rodríguez A, Naves ML, Fernández Martín JL, Cannata JB, renal CcdEMsO: Marcadores metabólicos óseos y uso de vitamina D en diálisis. Encuesta multicéntrica (II)? *Nefrología* 20: 244-253, 2000.
8. Díaz-Corte C, Naves Díaz ML, Gómez Alonso C, Barreto S, Cannata Andía JB: Prevention, diagnosis and treatment of renal osteodystrophy in Spain. Preliminary results from a multicentre enquiry. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 31-56, 1998.
9. Díaz-Corte C, Cannata-Andía JB: Management of secondary hyperparathyroidism: the gap between diagnosis and treatment. The Renal Osteodystrophy Multicenter Enquiry. *Am J Med Sci* 320: 107-111, 2000.
10. Cannata Andía JB, Fernández E, González MT, Martínez I, Olivares J, Palma A, Rodríguez M, Torregrosa V, Torres A, Valderrábano F, Valdés F: Osteodistrofia renal, en: *Normas de actuación clínica en nefrología. Tratamiento de la insuficiencia renal crónica*, edited by Nefrología SEd, Ediciones Harcourt España, S. A. pp. 79-93, 1999.
11. Gallieni M, Brancaccio D, Antonucci F, Bellinghieri G, Carpani P, Cozzolino M, D'Agostino F, Del Mastro G, Mallamace A, Memoli B: Twice versus thrice weekly administration of intravenous calcitriol in dialysis patients: a randomized prospective trial. Gruppo Italiano di Studio dell'Osteodistrofia Renale. *Clin Nephrol* 53: 188-193, 2000.
12. Sprague SM, Lerma E, McCormick D, Abraham M, Battle D: Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients: comparison of paricalcitol with calcitriol. *Am J Kidney Dis* 38: S51-56, 2001.
13. Fernández E, Llach F: Guidelines for dosing of intravenous calcitriol in dialysis patients with hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 96-101, 1996.
14. Reichel H, Szabo A, Uhl J, Pesian S, Schmutz A, Schmidt-Gayk H, Rit E: Intermittent versus continuous administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in experimental renal hyperparathyroidism. *Kidney Int* 44: 1259-1264, 1993.
15. Llach F, Hervás J, Cerezo S: The importance of dosing intravenous calcitriol in dialysis patients with severe hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 26: 845-851, 1995.