

EDITORIAL

Indicaciones y limitaciones del calcitriol intravenoso

J. B. Cannata

Unidad de Investigación. Metabolismo Oseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica. Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo.

Si tenemos en cuenta las importantes variaciones que ha experimentado el concepto de osteodistrofia renal y las posibilidades terapéuticas de esta entidad en los últimos años^{1,2}, no debe resultarnos extraño que todavía no hayamos podido estandarizar y homogeneizar el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario. El gran problema radica en la dificultad de poder diseñar un tratamiento «a medida» en una enfermedad en la que año tras año vamos completando el conocimiento de su etiopatogenia^{3,4}. Hoy día sería fácil llegar a un cierto grado de consenso sobre qué criterios exigiríamos para el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario^{5,6}, pero donde existiría una gran controversia sería en ponernos de acuerdo en cómo trataríamos dicho cuadro. Hace veinte años, cuando el principal peso etiopatogénico recaía sobre la presencia de hipocalcemia, la mayoría de nuestras aproximaciones terapéuticas estaban destinadas a promover un balance positivo de calcio, fundamentalmente a través de los líquidos de diálisis. La posibilidad de poder administrar calcitriol dio un giro sustancial al manejo de estos pacientes, pero a la vez aparecieron numerosos interrogantes para alguno de los cuales todavía no tenemos respuesta definitiva. No obstante, la experiencia que hemos acumulado tras varios años de prescribir calcitriol nos permite abordar algunas de estas dudas de gran trascendencia en la práctica diaria.

El objetivo de este editorial no es hacer una revisión exhaustiva de la utilización de vitamina D en la insuficiencia renal, sino centrarse particularmente en las indicaciones y limitaciones que tiene el tratamiento con calcitriol intravenoso. La controversia que este tema suscita queda claramente demostrada por los datos existentes en la literatura y por los dos artículos de este mismo número de NEFROLOGIA.^{7-9,13}

En la actualidad se acepta que los tres grandes responsables del desarrollo del hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal crónica son: el déficit de calcitriol, la hipocalcemia y la hiperfosforemia, factores que de forma aislada, pero a su vez también de forma conjunta, regulan la producción de parathormona. Al hablar del papel que juega el calcitriol en el control de la función paratiroidea es necesario distinguir dos efectos diferentes que no siempre se tienen en cuenta; me refiero, por un lado, al papel del calcitriol como hormona que debe ser sustituida a dosis fisiológica como consecuencia de la insuficiencia renal crónica con objeto de normalizar sus niveles en sangre, y por otro lado, a su utilización a dosis farmacológicas, intentando alcanzar niveles elevados de calcitriol que permitan actuar, por un lado, sobre los receptores paratiroideos, y por otro lado, incrementar la calcemia para la frenar la síntesis y liberación de parathormona¹⁴⁻¹⁷.

Después de más de quince años de experiencia en la utilización del calcitriol, parece claro que en ambos casos —dosis fisiológica o farmacológica— el objetivo a alcanzar es diferente. La utilización de calcitriol en dosis fisiológicas (0,5 µg a 1,5 µg/semana) tendrían un objetivo fundamentalmente preventivo. Su administración debería iniciarse precozmente¹⁸ para evitar la progresión del hiperparatiroidismo secundario y el tener que enfrentarse con las dificultades que entraña el control de los estadios más avanzados de la enfermedad^{2,19}. La situación es diferente cuando nos planteamos la utilización de calcitriol en dosis farmacológicas en pacientes que, por falta de una actitud preventiva y, en definitiva, por un manejo inadecuado de su hiperparatiroidismo secundario, han desarrollado un cuadro de hiperactividad paratiroidea de mayor envergadura. Estas situaciones son paradójicamente cada vez más frecuentes, dado que, si bien por un lado tenemos mayores opciones y posibilidades terapéuticas para el control del hiperparatiroidismo, por otro lado también aumenta la supervivencia de pacientes en diálisis y, como consecuencia, a partir de los 10 años, y especialmente a partir de los 15 años en diálisis, se

Correspondencia: Dr. J. B. Cannata Andía.
Unidad de Investigación.
Hospital Central de Asturias.
Apartado, 243.
33080 Oviedo.

incrementa de un modo considerable la necesidad de realizar paratiroidectomías como último recurso eficaz para controlar esta alteración ^{13, 20, 21}.

Calcitriol oral vs calcitriol intravenoso

En principio parece razonable que el reemplazo fisiológico en pauta continua con calcitriol como medida preventiva se haga mediante administración oral a bajas dosis ¹⁸, la respuesta ya no es tan simple cuando nos referimos al uso del calcitriol a dosis farmacológicas.

La mayoría de trabajos publicados indican que se obtiene un mayor efecto sobre los receptores de calcitriol cuando se consiguen elevaciones no sostenidas del calcitriol en sangre (picos) en comparación con ascensos moderados mantenidos durante un tiempo mayor ^{9, 19, 22-24}. Estos picos de calcitriol alcanzan niveles cercanos a 500 pg/ml cuando se utiliza calcitriol intravenoso (2-4 µg) y son significativamente menores cuando se utilizan dosis similares en pulsos orales, infusiones continuas o administración intraperitoneal ^{22, 24, 30}. El hecho de que el calcitriol sufra una degradación en el intestino antes de su absorción justifica que se necesiten dosis orales superiores para obtener el mismo efecto que con su administración intravenosa. Por otro lado, las dificultades que entraña administrar dosis orales altas (elevado número de comprimidos) justifican que en la actualidad la forma intravenosa sea la más utilizada en estas circunstancias.

Si bien existen muchos estudios que intentan responder qué tipo de prescripción es la más conveniente, la mayoría son difícilmente comparables porque no existe homogeneidad ni en la selección de pacientes ni en la dosis y pautas de administración del calcitriol. En líneas generales, excepto algún estudio reciente con resultados contradictorios ²⁵, la mayoría parecen indicar que la administración de calcitriol intravenoso resulta más efectiva que los pulsos orales ²⁶⁻³¹, siendo algo inferior la incidencia de hipercalcemia e hiperfosforemia con las pautas intravenosas.

¿Existen criterios objetivos para seleccionar qué pacientes van a responder al calcitriol intravenoso?

Si bien existen respuestas individuales muy difíciles de predecir, y en ocasiones, la única forma de comprobar si la administración de calcitriol intravenoso será efectiva o no es iniciar un período de prueba con la administración del mismo, hoy día disponemos de algunos criterios que pueden colaborar tanto en la selección de los pacientes que se po-

drían beneficiar del calcitriol intravenoso como también en la decisión de suspender precozmente el uso del mismo.

Un obstáculo de gran importancia para obtener una respuesta favorable con calcitriol intravenoso es la hiperfosforemia. Si bien no existe un límite preciso, el número de fracasos terapéuticos es elevado con niveles de fósforo superiores a 7 mg/%. El papel que la hiperfosforemia puede jugar en la etiopatogenia del hiperparatiroidismo secundario es múltiple; de ellos, ha ganado importancia en los últimos años el papel de la hiperfosforemia como estimulante directo de la producción de parathormona, por un lado como fruto de los resultados de estudios experimentales ^{32, 33}, pero también como consecuencia de la experiencia clínica, que nos ha enseñado que corregir la calcemia y los niveles de calcitriol puede ser poco efectivo o hasta inefectivo en el control del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con hiperfosforemia mantenida ^{7, 9, 12, 25}. Este hecho podría explicar, al menos parcialmente, la amplia gama de respuestas encontradas tras la utilización de calcitriol intravenoso en pacientes que, *a priori*, serían comparables por su grado de hiperparatiroidismo, pero que a lo largo del tratamiento demuestran grandes diferencias en su respuesta y en el control de la fosforemia.

El desarrollo de hiperfosforemia con calcitriol oral es, en la mayoría de estudios, superior al que se observa con calcitriol intravenoso ²⁵⁻³¹. De hecho, ésta suele ser una de las razones frecuentes para abandonar la vía oral e intentar la intravenosa. No obstante, es necesario tener en cuenta que con esta última también se produce hiperfosforemia y es importante plantearse la reducción del fósforo de la dieta. Este objetivo es muy difícil de cumplir y habitualmente es necesario aumentar la dosis de captadores del fósforo, lo que en ocasiones puede llegar a duplicar o triplicar las necesidades basales ^{19, 25}. Resulta muy difícil controlar el fósforo sérico con carbonato de calcio, por un lado porque facilita la aparición de hipercalcemia y por otro porque su efectividad es menor que la de los compuestos aluminicos. Esto ha conllevado a un incremento en la utilización de hidróxido de aluminio como captador del fósforo ^{7, 25, 30}. Según datos recientes recogidos en 105 centros españoles, un 40 % de un total de 6.560 pacientes en diálisis toman hidróxido de aluminio, ya sea como único captador de fósforo o asociado a carbonato de calcio ³⁴.

Como ya se ha comentado, la hipercalcemia es otro factor que puede condicionar el tratamiento con calcitriol intravenoso. Si bien debido a la menor sensibilidad de la glándula paratiroidea al calcio son necesarios niveles de calcio en sangre por encima de lo normal para poder reducir la síntesis y liberación de parathormona ^{16, 35, 36}, calcemias superiores a 11,5 mg/% obligan a reducir o suspender temporalmente

el tratamiento con calcitriol intravenoso. Con objeto de evitar la aparición y la severidad de los episodios hipercalcémicos y poder utilizar dosis elevadas de calcitriol intravenoso es necesario reducir la concentración de calcio del baño de diálisis a 2,5 mEq/l.

Las hipercalcemias aisladas que se corrigen fácilmente con suspensión y/o reajuste de la dosis de calcitriol, al igual que las hiperfosforemias, que se controlan fácilmente con incrementos del captor de fósforo, no deben ser motivo para rechazar definitivamente el tratamiento con calcitriol intravenoso, dado que ambos son fenómenos esperados de la administración de esta hormona. Además, si bien pretendemos que los picos de calcitriol intravenoso actúen directamente sobre los receptores de la glándula paratiroidea, la mayoría de estudios indican que también existe una relación directa y estrecha entre el ascenso de calcio sérico y el control del hiperparatiroidismo. En aquellos pacientes en los que el control de la calcemia y la fosforemia sean un problema repetitivo y, por lo tanto, sea muy difícil controlar el producto calcio-fósforo, será en quienes resultará imprescindible valorar precozmente la necesidad y/o utilidad de mantener el tratamiento con calcitriol intravenoso y en los que será necesario considerar la paratiroidectomía^{7, 8, 11, 36-38}.

Por último, otro factor de gran importancia que puede ayudar a presagiar una mayor resistencia al calcitriol intravenoso es la presencia de glándulas muy hiperplásicas, especialmente nodulares, las que habitualmente se asocian con niveles muy elevados de parathormona. En estas circunstancias se ha comprobado una escasa densidad de receptores de calcitriol, mucho más acusada en las formas nodulares de hiperplasia; por lo tanto, existe una menor capacidad para poder sensibilizar a la glándula con la administración de calcitriol intravenoso^{39, 40}. Parece existir una correlación negativa entre densidad de receptores de calcitriol y tamaño glandular³⁹ y, a su vez, entre este último y la respuesta al calcitriol intravenoso⁷.

En hiperplasias nodulares se ha descrito una tendencia a la proliferación y al crecimiento monoclonal, que según algunos autores serían indicación suficiente para no retrasar el tratamiento quirúrgico de la glándula⁴¹⁻⁴³. Si bien los primeros resultados publicados parecían indicar que el calcitriol podría ser eficaz en la reducción del tamaño de glándulas paratiroides con tamaños cercanos a 1 cm³⁴⁴, estudios posteriores no han comprobado reducciones de tamaño en glándulas de 1 a 3 cm³^{25, 45, 46}. Por lo tanto, en la actualidad no existen datos convincentes que confirmen que con la utilización de calcitriol intravenoso se obtengan reducciones significativas y clínicamente relevantes del tamaño glandular.

Los niveles de parathormona también pueden ser un indicador, si bien existen estudios que demues-

tran que se puede obtener respuesta con calcitriol intravenoso en pacientes con cifras superiores a 15 veces la concentración máxima normal. En estas circunstancias extremas se obtiene un elevado porcentaje de fracasos terapéuticos^{7, 25}.

¿Cuánto tiempo y a qué dosis se debe intentar el uso de calcitriol intravenoso?

La respuesta más fácil a esta pregunta es la referente a la dosis. La mayoría de estudios indican que las dosis iniciales más efectivas oscilan entre 1 y 2 µg/3 veces por semana, y que son aconsejables incrementos progresivos (0,5 µg/semana) hasta llegar a dosis de 4-5 µg/3 veces por semana, teniendo como límite del incremento de la dosis de calcitriol el desarrollo de hipercalcemia, hiperfosforemia o de productos calcio-fósforo superiores a 70-75. De hecho, en general, se suele llegar a cualquiera de estos límites antes de alcanzar las dosis máximas señaladas^{25, 27}.

El tiempo que debe mantenerse el tratamiento con calcitriol intravenosos para poder decidir si hay o no respuesta es algo más polémico. No obstante, si se revisa cuidadosamente la literatura se llega a la conclusión de que quienes van a beneficiarse del tratamiento con calcitriol intravenoso con esquemas y dosis como las antes mencionadas muestran signos evidentes de respuesta en las primeras 8-10 semanas de tratamiento^{25, 29, 30}. En dicho período, los pacientes que catalogaremos como respondedores suelen mostrar descensos significativos de la parathormona y algo más tarde ascensos significativos mantenidos de la calcemia. Durante este primer período se suelen observar las mayores diferencias entre el grupo de pacientes que van a responder o no al calcitriol y, en líneas generales, sólo en los pacientes respondedores se suelen apreciar descensos de parathormona dosis-dependiente⁷.

Una evaluación muy estrecha de estas 8-10 primeras semanas de tratamiento, con controles frecuentes analíticos, pueden ayudarnos a no retrasar innecesariamente una paratiroidectomía en aquellos pacientes que se muestren resistentes al tratamiento con calcitriol, muy especialmente en aquellos que sabemos que cumplen uno o más de los criterios que se han mencionado previamente como posibles marcadores de fallo terapéutico al calcitriol intravenoso.

Limitaciones del calcitriol intravenoso en el hiperparatiroidismo secundario avanzado

En los casos más avanzados de hiperparatiroidismo secundario es cuando se han utilizado las dosis más elevadas de calcitriol con la intención de actuar de

forma directa sobre la glándula sensibilizando a los receptores de calcitriol. En estas situaciones es también cuando tenemos menos tiempo para perder esperando una respuesta que tal vez no llegue. La utilización de calcitriol intravenoso en hiperparatiroidismos muy avanzados no fue la indicación inicial de este producto⁴⁷. No obstante, la efectividad que desde un primer momento mostró la pauta intravenosa comparada con la pauta continua oral hizo que la primera se convirtiera rápidamente en una alternativa a la paratiroidectomía. En diversos estudios se comprobó su eficacia en pacientes, que tenían elevaciones muy importantes de parathormona (15-25 veces por encima de valores normales)^{12, 48} y en los que se intentó este tratamiento para evitar el tratamiento quirúrgico.

Estos resultados positivos y el temor a la realización de paratiroidectomías en pacientes en los que no siempre se había descartado adecuadamente la no existencia de sobrecarga aluminica –imprescindible antes de cualquier paratiroidectomía–⁴⁹⁻⁵⁰ trajeron como consecuencia que el calcitriol intravenoso se haya utilizado especialmente en situaciones de hiperparatiroidismos extremos con la intención de no llegar a la cirugía y no en aquellos cuadros menos avanzados, en donde su efectividad es superior. A esta actitud la debemos juzgar desde la óptica actual como parcialmente errónea, pero nos ha permitido comprobar las limitaciones que en esas circunstancias tiene la utilización del calcitriol intravenoso. Los aciertos y los fallos han colaborado en que hoy día podamos conocer con mayor precisión en qué situaciones tenemos posibilidades de éxito y en cuáles éste puede ser dudoso. Hemos aprendido que si bien en muchas circunstancias extremas puede estar justificado y ser de utilidad un ensayo terapéutico con calcitriol intravenoso, la severidad del cuadro y la coexistencia de algunas circunstancias como las ya analizadas pueden no ser las idóneas para obtener el máximo beneficio de la administración intravenosa de esta hormona.

Haber definido las causas que favorecen la resistencia al tratamiento con calcitriol intravenoso no significa que en esas circunstancias su utilización esté sistemáticamente contraindicada, pero sí significa, que si por distintas razones se decide su administración, ésta deberá estar basada en un análisis cuidadoso y ponderado de la situación, conociendo sus limitaciones para no juzgar como fracaso a aquellos casos que ya se sabe que pueden serlo antes de iniciar el tratamiento.

Comentarios finales

Es evidente que a la luz de los conocimientos y experiencias actuales es necesario replantearse cuáles son las indicaciones y las limitaciones del uso de cal-

citriol intravenoso. En esta revisión hemos puesto especial énfasis en el análisis de las limitaciones porque son las que nos conducirán a cometer errores o albergar falsas expectativas, pero es muy importante que esto nos conduzca a reflexionar sobre las indicaciones de la administración intravenosa de esta hormona. El control médico del hiperparatiroidismo secundario muy avanzado es sumamente difícil y es una de las alteraciones más invalidantes del tratamiento dialítico. Es imprescindible cambiar de actitud, utilizando el calcitriol intravenoso cuando el hiperparatiroidismo secundario es todavía moderado (tal vez a partir de parathormonas Intactas® 5-7 veces el máximo del valor normal), cuando el tamaño glandular sea probablemente todavía reversible⁵¹ y no mantener más tiempo del necesario una pauta de tratamiento oral continua inefectiva de reemplazo fisiológico de la hormona y ser simples observadores del agravamiento de la situación.

Si adoptamos esta postura, que, a la luz de los conocimientos actuales, parece la más razonable, tenemos que hacer una vigilancia más estrecha de los niveles de parathormona con controles más frecuentes de los que la que habitualmente hacemos cuando se administra el calcitriol oral de forma continua, con objeto de evitar la supresión excesiva de la función paratiroidéa, (no disminuir los niveles de parathormona por debajo de 2-3 veces el máximo valor normal), dado que existe el riesgo de inducir la aparición de una enfermedad ósea adinámica, la cual todavía tiene un pronóstico incierto^{1, 52-54}. Además, si al utilizar el calcitriol intravenoso en pacientes con hiperparatiroidismo moderado, el control de la fosforemia se hace muy difícil y el precio que hay que pagar para controlar el fósforo sérico es utilizar durante periodos prolongados hidróxido de aluminio, será necesario reconsiderar nuestra postura dado que en estas circunstancias, aumentaremos la exposición oral al aluminio al mismo tiempo que estamos suprimiendo la función paratiroidéa y esta combinación hace más vulnerable al hueso al efecto tóxico del aluminio⁵⁵.

Agradecimientos

Los estudios sobre Metabolismo Oseo y Mineral han recibido apoyo de FIS 94/1901 E, FICYT, Instituto de Cooperación Iberoamericana y Universidad de Oviedo.

A M. L. Rodríguez y a S. Barretto por su colaboración en la preparación de este manuscrito.

Bibliografía

1. Cannata JB, Gómez Alonso C, Grosso S, Altadilla y Días López JB: Osteodistrofia Renal: Clasificación y concepto actual. *Nefrología* 15 (supl 1), 20-24, 1995 .

2. Hsu CH, Patel SR, Young EW y Vanholder R: The biological action of calcitriol in renal failure. *Kidney Int* 46:605-612, 1994.
3. Rodríguez M: Etiopatogenia del hiperparatiroidismo secundario. *Nefrología* 15 (supl 1):25-30, 1995.
4. Torres A: Regulación de la producción y liberación de paratormona en la insuficiencia renal crónica. De la biología molecular a la clínica. *Nefrología* 15 (supl 1):31-35, 1995.
5. Felsenfeld AJ: The diagnosis of secondary hyperparathyroidism. *Nefrología* 13 (supl 3):11-14, 1993.
6. Torres A, Concepción MT, Hernández D, Rodríguez AP y Lorenzo V: Aspectos diagnósticos del hiperparatiroidismo secundario. *Nefrología* 13 (supl 3):15-17, 1993.
7. Fernández E, Betriu MA, Peña JM, Cao, Rivas C y Montoliu J: Efecto inhibitorio directo del incremento secuencial en las dosis de calcitriol intravenoso en el hiperparatiroidismo secundario severo. Evaluación a largo plazo. *Nefrología* 15:258-265, 1995.
8. Goicoechea M, Pérez García R, López Gómez JM y Jofre R: Hiperparatiroidismo secundario severo en pacientes en diálisis. Tratamiento con calcitriol intravenoso versus paratiroidectomía. *Nefrología* 15:295-296, 1995.
9. Llach F: Treatment of secondary hyperparathyroidism by intravenous calcitriol. *Nefrología* 13 (supl 3):39-42, 1993.
10. Almirall J, Torregrosa J, Arrizabalaga P, Serrano J, Cases A, Andreu J y Revert L: Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario mediante la administración de calcitriol por vía endovenosa. *Nefrología* 13 (supl 3):67-68, 1993.
11. Llach F: Parathyroidectomy in chronic renal failure: Indications, surgical approach and the use of calcitriol. *Kidney Int*, 38, Supl. 29:S62-S68, 1990.
12. Gallieni M y Brancaccio D: Which is the preferred treatment of advanced hyperparathyroidism in a renal patient? I. Medical intervention is the primary option in the treatment of advanced hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 9:1816-1819, 1994.
13. Ritz E: Which is the preferred treatment of advanced hyperparathyroidism in a renal patient? II. Early parathyroidectomy should be considered as the first choice. *Nephrol Dial Transplant* 9:1819-1821, 1994.
14. Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, Shmelzer HJ y Popovtzer MM: Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription *in vivo* in the rat. *J Clin Invest* 78:1296-1301, 1986.
15. Naveh-Many T, Marx R, Keshet E, Pike WJ y Silver J: Regulation of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ receptor gene expression by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ in the parathyroid *in vivo*. *J Clin Invest* 86:1968-1975, 1990.
16. Ureña P, Segre GV y Dreke TB: Parathyroid hormone receptor. *Nephrol Dial Transplant* 9:593-595, 1994.
17. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J y Hebert SC: Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺ sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 366:575-580, 1993.
18. Nordal KP, Dahl E, Halse J, Attramadal A y Flatmark A: Long-term low-dose calcitriol treatment in predialysis chronic renal failure: can it prevent hyperparathyroid bone disease? *Nephrol Dial Transplant* 10:203-206, 1995.
19. Coburn JW: Use of oral and parenteral calcitriol in the treatment of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 38 (supl 29):S54-S61, 1990.
20. Fassbinder W, Brunner FP, Brynger H, Ehrich JH, Geerlings W, Raine AE, Rizzoni G, Selwood NH, Tufveson G y Wing AJ: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XX. *Nephrol Dial Transplant* 11:186-191, 1991.
21. Drüeke T y Zingraff J: The dilemma of parathyroidectomy in chronic renal failure. *Curr Opin Nephrol* 3:396-399, 1994.
22. Reichel H, Szabo A, Uhl J, Pesian S, Schmutz A, Schmidt-Gayk H y Ritz E: Intermittent versus continuous administration of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ in experimental renal hyperparathyroidism. *Kidney Int* 44:1259-1265, 1993.
23. Slatopolsky E, Berkoben M, Kelber J, Brown A y Delmez J: Effects of calcitriol and noncalcemic vitamin D analogs on secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 42:43-49, 1992.
24. Salusky IB, Goodman WG, Horst R, Segre GV, Kim L, Norris KC, Adams JS, Holloway M, Fine EN y Coburn JW: Pharmacokinetics of calcitriol in continuous ambulatory and cycling peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Diseases* 16 (supl 2):126-132, 1990.
25. Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA, Spritzer CE, Minda SA, Bartholomay D y Lobaugh BA: Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney International* 45:1710-1721, 1994.
26. Lorenzo V, Rodríguez AP, Hernández D, Concepción MT, De Bones E, González-Posada JM y Torres A: Pulsoterapia con calcitriol posthemodiálisis: oral vs intravenoso. Eficacia y limitaciones. *Nefrología* 13:(Supl. 1) 53-57, 1993.
27. Malberti F, Surian M y 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* 7:822-828, 1992.
28. Lind L, Wengle B, Wide L, Wrege U y Ljunghall S: Suppression of Serum parathyroid hormone levels by intravenous alphacalcidol in Uremic Patients on Maintenance hemodialysis. *Nephron* 48:296-299, 1988.
29. Liou HH, Chiang SS, Huang TP, Shieh SD y Akmal M: Comparative effect of oral or intravenous calcitriol on secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 20:97-102, 1994.
30. Mazzaferro S, Pasquali M, Ballanti P, Bonucci E, Di Sanza P, Sardella D, Taggi F y Coen G: Intravenous versus oral calcitriol therapy in renal osteodystrophy: Results of a prospective, pulsed and dose-comparable study. *Miner Electrolyte Metab* 20:122-129, 1994.
31. Malberti F, Scanziani R, Corradi B, Dozio B, Bonforte G, Imbasciati E y Surian M: High-dose oral calcitriol and zero calcium peritoneal solutions in CAPD patients with refractory secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 9:1813-1815, 1994.
32. Rodríguez M, Martín-Malo A, Martínez ME, Torres A, Felsenfeld AJ y Llach F: Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: role of phosphorus and its effect on calcitriol. *Kidney Int* 40:1055-1062, 1991.
33. Fine A, Cox D y Fontaine B: Elevation of serum phosphate affects parathyroid hormone levels in only 50 % of hemodialysis patients, which is unrelated to changes in serum calcium. *J Am Soc Nephrol* 3:1974-1983, 1993.
34. Grosso S, Barreto S, Díez Corte C, Fernández Martín J y Cannata JB: Prevention, diagnosis and treatment of aluminium toxicity in Spain. A multicenter questionnaire. *Nephrol Dial Transpl* (abstract) 1995 (in press).
35. Dunlay R, Rodríguez M, Felsenfeld AJ y Llach F: Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis. *Kidney International* 36:1093-1098, 1989.
36. Felsenfeld AJ y Llach F: Parathyroid gland function in chronic renal failure. *Kidney Int* 43:771-789, 1993.
37. Goicoechea M, Polo JR, Menárguez J, Tejedor A, Valdecantos E, Gómez F y Valderrábano F: Paratiroidectomía total con autoimplante en pacientes en hemodiálisis. *Nefrología* 13:52-59, 1993.
38. De Francisco ALM: Paratiroidectomía con autoimplante en antebrazo. *Nefrología* 13:1-3, 1993.
39. Fernández JM, Ventura JE, Morelli R, Petraglia A, Caorsi H y Ambrosini P: Paratiroidectomía de pacientes en hemodiálisis crónica. *Nefrología* 13:(Supl. 1) 78-79, 1993.

40. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K y Seine Y: Decreased 1,25 dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 92:1436-1442, 1993.
41. Brown AJ, Dusso A, Lopez-Hilker S, Lewis-Fich J, Grooms P y Slatoplosky E: 1,25(OH)₂D receptors are decreased in parathyroid glands from chronically uremic dogs *Kidney Int* 35:19-23, 1989.
42. Falchetti A, Bale AE, Amorosi A, Bordi C, Cicchi P, Bandini S, Marx SJ y Brandi ML: Progression of uremic hyperparathyroidism involves allelic loss on chromosome 11. *J Clin Endocrinol Metab* 76:139-144, 1993.
43. Frei U, Klempa I, Schneider M, Scheuermann EH y Koch KM: Tumorlike growth of parathyroid autografts in uremic patients. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 18:548-553, 1981.
44. De La Torre M, Torregrosa V, Campistol JM, Alós L y Andreu J: Parathyroid carcinoma in chronic hemodialysis patient. *Rev Port Nefrol Hipert* 7:83-86, 1993.
45. Fukagawa M, Okazaki R, Takano K, Kanme S, Ogata E, Kitaoka M, Harada M, Sekine N, Matsumoto T y Kurokawa K: Regression of parathyroid hyperplasia by calcitriol pulse therapy in patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 323:421-422, 1990.
46. Kitaoka M, Fukagawa M, Tanaka Y, Ogata E y Kurokawa K: Parathyroid gland size is critical for longterm prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* (abstract) 2:637, 1991.
47. Ritz E: Parathyroidectomy in secondary (renal) hyperparathyroidism - who, when, how? *Int J Artif Org* 16:7-10, 1993.
48. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H y Martin KJ: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-Dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 74:2136-2143, 1984.
49. Andress DL, Norris KC, Coburn JW, Slatopolsky EA y Sherrard DJ: Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Engl J Med*, 321:274-279, 1989.
50. Douthat W, Acuña G, Menéndez-Rodríguez P y Cannata JB: Hechos y controversias en el diagnóstico de certeza de la osteodistrofia renal. Papel de la biopsia ósea. *Rev Port Nefrol Hipert* 7:9-19, 1993.
51. Gladziwa U, Ittel TH, Dakshinamurty KV, Schacht B y Riehl J: Secondary hyperparathyroidism and sonographic evaluation of parathyroid gland hyperplasia in dialysis patients. *Clin Nephrol* 38:162-166, 1992.
52. Goodman WG, Ramírez JA, Belin TR, Chon Yun, Gales B, Segre GV y Salusky IB: Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 46:1160-1166, 1994.
53. Fournier A, Morinière P, Cohen Solal ME, Boudailliez B, Achard JM, Mariè A y Sebert JL: Adynamic Bone disease in uraemia. May it be idiopathic? Is it actually a disease? *Nephron* 58:1-12, 1991.
54. Fournier A, Morinière PH y Mariè A: Adynamic bone disease - is it actually a disease? *Nephron Dial Transplant* 10:454-457, 1995.
55. Cannata JB, Díaz López JB y Fernández Menéndez MJ: The parathyroid gland and aluminium overload: An overview. *Contr Nephrol*, Karger Basel-Ed M De Broe, 64:113-119, 1988.