

# *Influencia a corto plazo del calcitriol sobre la parathormona y otros marcadores del remodelado óseo en pacientes en hemodiálisis crónica con hiperparatiroidismo secundario*

F. J. Borrego-Utiel, J. L. Miguel-Alonso\*, M. E. Martínez\*\*, M. Daimiel\*\* y L. Sánchez Scilia\*  
Servicio de Nefrología Hospital, General Ciudad de Jaén. Servicio de Nefrología\* y \*\*Bioquímica. Hospital La Paz. Madrid.

## RESUMEN

*El objetivo de este trabajo fue analizar las modificaciones a corto plazo sobre parathormona intacta (PTHi) y otros marcadores del remodelado óseo inducidas por la administración aguda de calcitriol en pacientes en hemodiálisis crónica. Se seleccionaron 13 pacientes con hiperparatiroidismo secundario (7 varones y 6 mujeres) de  $58 \pm 14$  años de edad y  $62 \pm 71$  meses en diálisis, sin que hubieran recibido calcitriol oral en los últimos seis meses. Tras administración de  $2 \mu\text{g}$  de calcitriol i.v. el día interdiálisis se determinaron PTHi, osteocalcina (OC), telopéptido del colágeno tipo I (ICTP) y fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR) a las 0, 3, 6 y 24 horas. La PTHi descendió sólo a las 24 horas ( $520 \pm 436$  vs  $360 \pm 270$  pg/ml,  $22 \pm 23\%$ ,  $p < 0,05$ ). El descenso se correlacionó con cifras basales de PTHi y no se acompañó de modificación del calcio sérico. La OC ascendió, pero no significativamente. Dicho ascenso se correlacionó con el calcio sérico ( $r = -0,72$ ) y con los niveles basales de OC ( $r = -0,57$ ), pero no con el descenso de la PTHi. El ICTP no se modificó. La FATR descendió transitoriamente para incrementarse a las veinticuatro horas. El fósforo sérico descendió significativamente a las tres-seis horas para ascender posteriormente. Concluimos que el calcitriol i.v. es capaz de reducir los niveles de PTHi de manera precoz ya al cabo de veinticuatro horas, sin acompañarse de modificaciones del calcio sérico. La OC puede incrementarse a corto plazo en algunos pacientes tras la administración de calcitriol.*

Palabras clave: **Calcitriol. Hiperparatiroidismo secundario. Osteocalcina. Fosfatasa ácida tartrato resistente. Telopéptido del colágeno tipo I.**

## SHORT-TERM MODIFICATIONS INDUCED BY HIGH DOSIS OF CALCITRIOL ON SERUM BONE MARKERS IN CHRONIC HAEMODIALYSIS PATIENTS

## SUMMARY

*The aim of this study was to analyse short-term modifications induced by calcitriol in parathormone (PTHi) and other bone markers in chronic haemodialysis patients.*

Recibido: 11-VII-95.  
En versión definitiva: 30-X-95.  
Aceptado: 31-X-95.

Correspondencia: Dr. F. J. Borrego Utiel.  
Avda. Andalucía, 77, 8.º A.  
23005 Jaén

Thirteen patients (7 males) were selected ( $58 \pm 14$  years old and  $62 \pm 71$  months in dialysis) without calcitriol treatment in the last six months. We performed the test on a dialysis free day to minimize the effects of dialysis on parathyroid function. After a fast of 10 hours, we administered an infusion of  $2 \mu\text{g}$  of calcitriol and then determined PTHi, osteocalcin (OC), type I collagen-telopeptide (ICTP) and tartrate-resistant acid-phosphatase (TRAP) serum levels at 0, 3, 6 and 24 hours following the calcitriol bolus.

PTHi levels only decreased significantly at 24 hours ( $520 \pm 436$  vs  $360 \pm 270$  pg/ml,  $22 \pm 23$  %,  $p < 0.05$ ) the fall varying widely from one patient to another (7-69 %). This decline in PTHi did not correlate with the degree of secondary hyperparathyroidism. OC levels increased slightly but without statistical significance ( $37.4 \pm 24$  vs  $45 \pm 29$  ng/ml). ICTP did not change, while TRAP rose mildly at 24 hours ( $7.4 \pm 1.8$  vs  $7.8 \pm 8$  UI/ml,  $p < 0.05$ ). Serum phosphorus levels decreased at 3-6 hours and rose again significantly at 24 hours. We did not observe changes in serum calcium levels. PTHi correlated with OC and TRAP serum levels whereas ICTP did not.

In conclusion, PTHi production in haemodialysis patients can be inhibited by calcitriol as early as 24 hours after its administration as an intravenous bolus, without accompanying changes in serum calcium levels. OC can be rise in some patients after 24 hours of calcitriol infusion. Other bone markers such as ICTP or TRAP do not show important short-term modifications with calcitriol.

Key words: **Calcitriol. Secondary hyperparathyroidism. Tartrate resistant acid phosphatase. Osteocalcin. Telopeptide of type I collagen.**

## INTRODUCCION

El déficit de calcitriol constituye una de las causas fundamentales del desarrollo de hiperparatiroidismo secundario en pacientes en diálisis crónica. Su administración oral conduce a un descenso gradual de los niveles de parathormona (PTH) circulante<sup>1,2</sup> y una mejoría del grado de osteítis fibrosa en biopsias óseas<sup>3,4</sup>. En casos de hiperparatiroidismo severo, la vía oral no logra un adecuado control y va acompañada frecuentemente de hipercalcemia y/o hiperfosforemia. Slatopolsky<sup>5</sup> demostró que la administración intravenosa de calcitriol en pacientes en diálisis crónica con hiperparatiroidismo severo, conduce a un descenso de los niveles de PTH con una menor incidencia de efectos secundarios. Desde entonces son numerosos los trabajos que confirman la eficacia de la administración prolongada intravenosa de calcitriol<sup>4,6-9</sup>.

Se ha demostrado que su acción se basa en la reducción de mRNA de la pre-pro-PTH en las células paratiroides al cabo de pocas horas de su administración *in vitro*<sup>10,11</sup>, si bien son necesarias 24-48 horas para observar descensos del 50 % en los niveles en el sobrenadante<sup>12,13</sup>. *In vivo* se ha objetivado tal descenso a partir de 24-48 horas de su administración<sup>14-16</sup>. El conocer la rapidez con que se desarrolla tal inhibición, la duración de la misma y el posible efecto simultáneo sobre otros marcadores del meta-

bolismo óseo tiene una importancia básica para el desarrollo de nuevas pautas de tratamiento<sup>14</sup>.

Este trabajo se centra en la respuesta a corto plazo de altas dosis de calcitriol intravenoso sobre los niveles de PTH y de otros marcadores del remodelado óseo en pacientes en hemodiálisis crónica.

## MATERIAL Y METODOS

Seleccionamos a 13 pacientes en hemodialisis crónica con situación clínica estable y todos ellos con hiperparatiroidismo secundario de diferente grado. Ninguno había recibido calcitriol oral en los seis últimos meses. La edad media fue de  $58 \pm 14$  años, llevaban  $62 \pm 71$  meses en diálisis y siete eran varones.

Para evitar las modificaciones del calcio, fósforo y PTH inducidas por la sesión de hemodiálisis se citó a los pacientes el primer día interdiálisis de la semana con el siguiente protocolo de estudio: tras un ayuno desde las 22 horas del día previo al bolus se extrajo una muestra de sangre basal a las 9 a.m. y se administró por vía intravenosa un bolus de  $2 \mu\text{g}$  de calcitriol, tras lo cual permanecieron en ayunas durante las siguientes seis horas de monitorización. Se extrajeron muestras a los treinta minutos, tres y seis horas de la administración del calcitriol. Los pacientes regresaron posteriormente a su domicilio, realizando

una última extracción al cabo de veinticuatro horas, previa a su siguiente sesión de diálisis.

Las muestras obtenidas se congelaron para su posterior procesamiento conjunto. En ellas se determinó calcio, fósforo, urea, creatinina, albúmina, fosfatasa alcalina total (FALC) y fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR) en un autoanalizador HITACHI 717 (Boehringer Mannheim GmbH). La actividad FATR fue medida con naftil-fosfato como sustrato según técnica ya descrita<sup>17</sup>, aceptándose como normales valores inferiores a 4 UI/l.

Se monitorizaron también la osteocalcina (OC) mediante RIA (Incstar Minnesota, rango de normalidad 2-4 ng/ml), la PTH intacta (PTHi) mediante IRMA (Instituto Nichols, California, USA, valores normales 10-50 pg/ml) y el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (ICTP) mediante RIA (Telopeptide ICTP<sup>125</sup>I, Orion Diagnostica, Finland, valores normales 1,8-5 µg/l. La determinación de la OC y el ICTP séricos se limitó a los tiempos basal, a las seis y veinticuatro horas.

Los resultados son expresados como la media ± una desviación estándar. El estudio estadístico fue realizado mediante el test no paramétrico de Wilcoxon para muestras pareadas y análisis de regresión lineal, eligiendo como significativos valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

En la [tabla I](#) se detalla la bioquímica basal de la población estudiada. Todos los pacientes presentaban cifras elevadas de PTHi, OC, ICTP y de FATR. En la [tabla II](#) presentamos las correlaciones entre los diferentes marcadores estudiados en los tiempos basal y veinticuatro horas. Cuatro pacientes presentaban

**Tabla I.** Datos bioquímicos basales.

PTHi (pg/ml)	520 ± 436	(122-1.419)
F. alcalina (UI/l)	377 ± 424	(111-1.397)
FATR (UI/l)	7,4 ± 1,8	(5,4-10,3)
Osteocalcina (ng/ml)	38,6 ± 19,9	(7-70)
Telopéptido (µg/l)	98 ± 59	(22-176)
Calcio (mg/dl)	10,0 ± 0,6	(8,8-10,7)
Fósforo (mg/dl)	6,5 ± 1,2	(4,6-8,3)
Urea (mg/dl)	131 ± 38	(80-203)
Creatinina (mg/dl)	8,7 ± 1,7	(6-11,4)
Albúmina (mg/dl)	4,3 ± 0,2	(4-4,7)

un hiperparatiroidismo secundario con niveles de PTHi > 500 pg/ml. La PTHi se correlacionó basalmente con FALC ( $r = 0,85$ ) y FATR ( $r = 0,75$ ) y a las veinticuatro horas de la administración de calcitriol, también con la OC ( $r = 0,62$ ). La PTHi basal se correlacionó con los niveles de OC a las veinticuatro horas ( $r = 0,57$ ,  $p < 0,05$ ). El ICTP no se correlacionó con ninguno de los marcadores medidos.

En la [tabla III](#) se recoge de forma resumida la evolución durante el test de los marcadores analizados, y en la [tabla IV](#) de forma detallada las modificaciones observadas en la PTHi y la OC, así como las variaciones relativas [(24 horas - basal)/basal \* 100] de PTHi (VarPTH%) y OC (VarOC%). La PTHi descendió ([fig. 1](#)) al cabo de veinticuatro horas (540 ± 436 vs 360 ± 270 pg/ml, 22 ± 23 %,  $p < 0,05$ ), con una intensidad variable de un paciente a otro (rango 6,6-69 %). En cuatro pacientes se pudo realizar una nueva determinación a las setenta y dos horas, manteniéndose en ellos dicho descenso. En tres pacientes observamos un discreto incremento que quedaba dentro del rango de variación de la propia técnica de determinación. Los niveles basales de PTHi se corre-

**Tabla II.** Matriz de correlaciones de los marcadores de remodelado óseo en pacientes en hemodiálisis (basal y a las 24 horas)

	PTHi	FALC	FATR	OC	ICTP	Ca
<i>Basal</i>						
F. alcalina .....	0,85*					
FATR.....	0,75*	0,71*				
Osteocalcina.....	0,31	0,29	0,63*			
Telopéptido.....	0,10	0,35	0,005	0,09		
Calcio .....	-0,43	-0,65*	-0,39	-0,03	-0,23	
Fósforo .....	-0,28	-0,40	-0,22	-0,04	-0,58	0,20
<i>24 horas</i>						
F. alcalina .....	0,72*					
FATR.....	0,59*	0,67*				
Osteocalcina.....	0,62*	0,72*	0,79*			
Telopéptido.....	0,35	0,57	0,40	0,28		
Calcio .....	-0,50	-0,53*	-0,10	-0,32	-0,40	
Fósforo .....	-0,37	-0,57	-0,28	-0,47	-0,29	0,18

\*  $p < 0,05$ .

**Tabla III.** Evolución de los marcadores de remodelado óseo en las primeras veinticuatro horas tras la administración de calcitriol intravenoso.

	Basal	30 Min	3 Horas	6 Horas	24 Horas	
PTHi.....	520 ± 436	440 ± 306	575 ± 429	475 ± 360	360 ± 270*	p < 0,05
Osteocalcina.....	37,4 ± 24			49,9 ± 27,3	45 ± 29	
F. alcalina.....	377 ± 423	306 ± 351	363 ± 376	359 ± 396	344 ± 377	
FATR.....	7,4 ± 1,8	7,4 ± 1,9	6,9 ± 2,1	7,3 ± 1,6	7,8 ± 1,8*	p < 0,05
Telopéptido.....	98 ± 59			93 ± 58	94 ± 66	
Calcio.....	10,0 ± 0,6	9,8 ± 0,6	9,8 ± 0,8	9,9 ± 0,7	10,0 ± 0,7	
Fósforo.....	6,5 ± 1,2	6,4 ± 1,4	6,1 ± 1,4*	6,2 ± 1,5*	7,2 ± 1,8*	p < 0,01

\* Test de Wilcoxon.

**Tabla IV.** Evolución de niveles de parathormona (PTH) y osteocalcina (OC) basal y tras veinticuatro horas de la administración de 2 µg de calcitriol intravenoso, junto con las modificaciones porcentuales observadas respecto a las cifras basales en cada paciente (V = varón; M = mujer).

Paciente	PTH basal / PTH 24 horas	Variación PTH (%)	OC basal/ OC 24 horas	Variación OC (%)
1 - M	481/480	-0,2	28/58	107,1
2 - M	209/217	3,8	62/55	-11,3
3 - M	1.292/1.049	-18,8	35/84	140
4 - V	650/354	-45,5	70/87	24,3
5 - V	976/742	-24,0	50/56	12
6 - V	332/223	-32,8	45/42	-6,7
7 - V	323/346	7,1	7/14	100
8 - M	316/202	-36,1	42/30	-28,6
9 - V	122/114	-6,6	12/14,7	22,5
10 - M	1.419/439	-69,1	40/46	15
11 - V	207/130	-37,2	24/50	108,3
12 - M	249/182	-26,9	35,4/25,2	-28,8
13 - V	186/196	5,4	9/20,4	126,7

lacionaron con VarPTH%, de forma que a PTHi más altas le correspondían mayores descensos de la PTHi (r = -0,52, p < 0,07). La VarPTH% no se correlacionó con VarOC% (r = 0,39, no significativo).

No observamos modificaciones notorias en la OC. La VarOC% se correlacionó con el calcio basal (r = -0,72) y con OC basal (r = -0,57), pero no con PTHi basal (r = 0,12) ni con VarPTH% (r = 0,39). Al incluirlos en un análisis de regresión lineal múltiple encontramos como factores más determinantes de VarOC% al calcio y OC basales (VarOC% = 879 - 76,90 \* Ca - 1,75 \* OC, r = 0,91, p < 0,001).

La FATR sérica ascendió discretamente a las veinticuatro horas. La ICTP no se modificó significativamente. Encontramos un descenso del fósforo a las tres y seis horas de la administración del calcitriol, con un ascenso posterior por encima de cifras basales. Para aclarar dicho descenso monitorizamos sus cifras de nuevo en 12 pacientes de similares características sin administrar calcitriol, no encontrando variación alguna. No apreciamos modificaciones importantes en el calcio sérico en ningún momento.

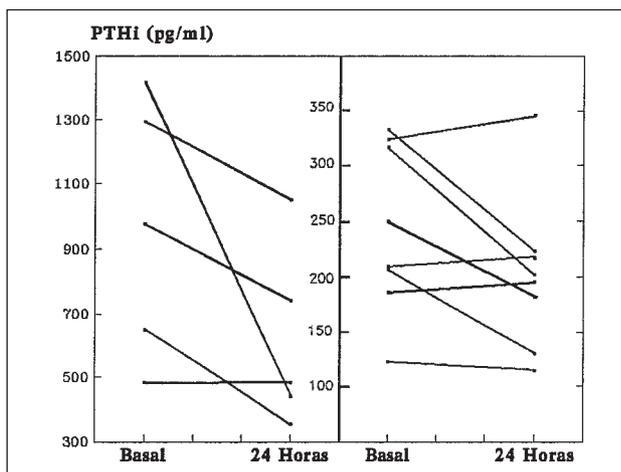


Fig. 1.-Evolución de las cifras de PTHi en 13 pacientes en hemodiálisis con hiperparatiroidismo secundario tras la administración intravenosa de 2 µg de calcitriol (izquierda: PTHi 300-1.500 pg/ml; derecha: para PTHi < 300 pg/ml). Observamos un descenso de la PTHi en la mayoría de los pacientes y con una intensidad variable.

**DISCUSION**

El calcitriol es capaz de reducir los niveles circulantes de PTH cuando se administra por vía oral <sup>1,2,18</sup>, intravenosa <sup>4-6</sup> o subcutánea <sup>19,20</sup>. Son escasos los trabajos publicados que abordan el efecto a muy corto plazo sobre los marcadores de remodelado óseo en pacientes con hiperparatiroidismo secundario en diálisis.

En nuestro estudio observamos un descenso de PTH tras veinticuatro horas de la administración del calcitriol. Dicho descenso ocurrió en la gran mayoría de los pacientes, guardando aparente correlación la intensidad del descenso con las cifras de PTHi de partida y suponiendo un 20 % de media sobre los niveles basales. La discreta elevación de PTHi encontrada en tres pacientes quedó dentro de la variación esperada de la propia técnica de determinación de PTHi, por lo que podría considerarse como que no hubo modificaciones en sus cifras.

Estos resultados son concordantes con los de Seidel<sup>14</sup>, quien administró a nueve pacientes con insuficiencia renal crónica prediálisis 2 µg de calcitriol oral y monitorizó los niveles de PTH, encontrando un descenso significativo a las cuarenta y ocho horas. El efecto fue de larga duración, iniciándose en algunos pacientes a las veinticuatro horas y pudiendo permanecer hasta las noventa y seis horas. Patrón<sup>15</sup> trató un paciente con hiperparatiroidismo primario con 0,5-2 µg de calcitriol intravenoso, observando un descenso de PTH al cabo de cuarenta y ocho horas. Nuestro propio grupo estudió el efecto agudo de 2 µg de calcitriol i.v. sobre PTH y OC en pacientes en diálisis peritoneal<sup>16</sup>. Los niveles de PTH descendieron a las veinticuatro horas de manera significativa, a la vez que observamos un incremento de la OC sérica. El descenso encontrado en el trabajo actual no se manifestó dentro de las primeras seis horas, lo que sugiere un «efecto retardado» del calcitriol debido a la inhibición de la producción de mRNA de la pre-pro-PTH en células paratiroides<sup>10</sup>, proceso que requiere veinticuatro horas para ponerse de manifiesto<sup>12</sup>. Tal inhibición parece ser de larga duración, dado que es capaz de mantener disminuida la secreción de PTH hasta noventa y seis horas<sup>14</sup>. Dicho efecto «retardado» explicaría la eficacia del calcitriol comunicada por algunos autores cuando se administra en bolus único semanal, con dosis total equivalente semanal a la administrada tras cada diálisis<sup>23,24</sup>.

No encontramos modificaciones en los niveles de OC, si bien observamos incrementos aislados en algunos pacientes. Este resultado, que contrasta con datos previos<sup>16</sup>, probablemente sea debido a que la población estudiada aquí es menos homogénea. No hemos encontrado relación entre la cuantía en que se modificaron las cifras de OC y las de PTHi, pero sí entre la variación de OC y los niveles basales de OC y calcio séricos: a menores calcemias le correspondían ascensos más importantes de OC, y a OC basales más bajas le correspondían mayores incrementos de OC. Esta relación parece depender especialmente de la calcemia basal ( $r = -0,72$ ).

El ICTP es liberado durante la fase de reabsorción de la matriz ósea, para posteriormente sufrir metabolización y excreción renal. Sus niveles se cree guardan relación con el grado de reabsorción ósea y se han descrito incrementados en pacientes en hemodiálisis crónica<sup>21,22</sup>. Nosotros hemos encontrado niveles elevados de ICTP, sin observar modificaciones claras tras la administración de calcitriol y sin guardar correlación con PTHi ni con el resto de marcadores de remodelado óseo. El fósforo descendió transitoriamente, sin relación clara con ningún otro parámetro. Un descenso similar también ha sido observado en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada a los que se administraba un bolus i.v. de calcitriol, pero no en controles<sup>25</sup>.

En resumen, el calcitriol posee un efecto inhibitorio sobre la producción de PTH a corto plazo, evitable ya al cabo de veinticuatro horas, sin inducir modificaciones acompañantes del calcio sérico. La OC puede sufrir un ascenso de sus niveles, pareciendo guardar relación con los niveles séricos de calcio y OC, y sin aparente relación con las variaciones de la PTHi. No encontramos modificaciones homogéneas de las cifras de ICTP, sin guardar además relación alguna con PTHi, por lo que su validez como marcador de remodelado óseo en pacientes en hemodiálisis quedaría en entredicho.

## Bibliografía

1. Brickman AS, Coburn JW y Norman AW: Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol, the active metabolite of vitamin D, in uremic man. *N Eng J Med* 287:891-895, 1972.
2. Quarles LD, Davidai GA, Shwab SJ, Barhtolomay DW y Lobaugh B: Oral calcitriol and calcium: efficient therapy for uremic hyperparathyroidism. *Kidney Int* 34:840-4, 1988.
3. Malluche HH y Faugere MC: Effects of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> administration on bone in patients with renal failure. *Kidney Int* 38 (Suplemento 29):S48-S53, 1990.
4. 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 Eng J Med* 321:274-279, 1989.
5. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H y Martín KJ: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-Dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 74:2136-2143, 1984.
6. Dunlay R, Rodríguez M, Felsenfeld AJ, Llach F: Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis. *Kidney Int* 36:1093-1098, 1989.
7. Delmez JA, Tindira C, Grooms P, Dusso A, Windus DW y 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.
8. Rodríguez M, Felsenfeld AJ, Williams C, Pederson JA y Llach F: The effect of long-term intravenous calcitriol administration on parathyroid function in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2(5):1014-1020, 1991.
9. Hamdy NA, Brown CB y Kanis JA: Intravenous calcitriol lowers serum calcium concentrations in uraemic patients with severe hyperparathyroidism and hypercalcaemia. *Nephrol Dial Transplant* 4 (6):545-8, 1989.
10. Russell Jy, Sherwood LM: The effects of 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and high calcium on transcription of the pre-pro-parathyroid hormone gene are direct. *Trans Assoc Am Phys* 100:256-262, 1987.
11. Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, Schmelzer HJy, Popovtzer MM: Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest* 78:1296-1301, 1986.
12. Silver J, Russell Jy, Sherwood LM: Regulation by vitamin D metabolites of messenger RNA for pre-pro-parathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:4270-4273, 1985.
13. Chan YL, McKay C, Dye E y Slatopolsky B: The effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on parathyroid hormone secretion by monolayer cultures of bovine parathyroid cells. *Calcif Tissue Int* 38:27-32, 1986.

14. Seidel A, Herrmann P, Klaus G, Mehls O, Schmitd-Gayk H y Ritz E: Kinetics of serum 1,84 iPTH after high dose of calcitriol in uremic patients. *Clin Nephrol* 39:210-213, 1993.
15. Patron P, Gardin JP, Borensztein P, Prigent A y Paillard M: Marked direct suppression of primary hyperparathyroidism with osteitis fibrosa cystica by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Miner Electrolyte Metab* 15:321-325, 1989.
16. Martínez ME, Selgas R, Miguel JL, Balaguer G, Sánchez Cabezudo MJ y Llach F: Osteocalcin levels in uremic patients: influence of calcitriol treatment through two different routes and type of dialysis. *Nephron* 59:429-433, 1991.
17. Borrego F, Miguel JL, Selgas R, Daimiel M, Martínez ME y Jiménez C: La fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR) en el hiperparatiroidismo secundario de pacientes en hemodiálisis y en diálisis peritoneal: ¿marcador de reabsorción ósea? *Nefrología* XIII: 226-234, 1993.
18. Tsukamoto Y, Nomura M y Narumo F: Medicamentous parathyroidectomy by oral 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> pulse therapy. *Nephron* 51:130-131, 1989.
19. Rolla D, Paoletti E, Marsano L, Mulas D, Peloso G y Cannella G: Effects of subcutaneous calcitriol administration on plasma calcium and parathyroid hormone concentrations in continuous ambulatory peritoneal dialysis uremic patients. *Perit Dial Int* 13:118-121, 1993.
20. Selgas R, Martínez ME, Bajo MA, Romero Jr., Ausejo M, Sánchez-Cabezudo MJ, López-Revuelta K y Sánchez-Scilia L: The pharmacokinetics of a single dose of calcitriol administered subcutaneously in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 13:122-125, 1993.
21. Aucella F, Modoni S, Guida CC, D'Errico M, Vergura M y Stallone C: New biochemical bone markers in chronic dialysis. XXXth Congress of the EDTA. September 15-18, 1993. Glasgow, Scotland.
22. Bernis C, Díez A, Gruss E, Sanz P, Motellón J, Rincón B, Sánchez-Tomero JA, Barril G y Traver JA: Valor de los marcadores óseos en la evaluación del hiperparatiroidismo secundario de la insuficiencia renal crónica. *Nefrología* XIII (Supl. 1):47, 1993 (abstract).
23. Sánchez Perales C, García Cortés MJ, Borrego F, Liébana A, Pérez del Barrio P, Ruiz Olmo MC, Serrano P, Rodríguez M y Pérez Bañasco V: Efectividad del tratamiento con calcitriol intravenoso en forma de bolo único semanal en hiperparatiroidismo severo. *Nefrología* XIV (Supl. 1):59, 1994 (abstract).
24. Martínez J, Ballarín J, Doñate T, De la Torre B, Martínez E, Molera M, Rousaud F, Roda M y Barceló P: Once a week pulse of intravenous calcitriol in haemodialysis patients. XIIIth International Congress of Nephrology. Sevilla. Julio 7-10, 1995.
25. Sánchez Tomero JA, Díaz A, Rincón B, Villanueva C, Gruss E, Motellón J, Bernis C, Barril G, Naya T y Traver JA: Cambios precoces inducidos sobre el metabolismo fosfocálcico tras la administración i.v. de 1,25(OH)<sub>2</sub> vit.D<sub>3</sub> en pacientes con insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo secundario. *Nefrología* XIII (Supl. 3):47-49, 1993.