



El calcitriol intravenoso en bolo único semanal permite mayor dosificación y aumenta su eficacia en el hiperparatiroidismo severo en hemodiálisis

M. C. Sánchez Perales, M. J. García Cortés, A. Liébana, F. J. Borrego y V. Pérez Bañasco

Servicio de Nefrología. Hospital General de Especialidades «Ciudad de Jaén»

RESUMEN

La administración de calcitriol intravenoso cada 48 horas postdiálisis, se admite como la pauta más eficaz para frenar la secreción de PTH al conseguir picos plasmáticos elevados y ocupar así los receptores para la vitamina D en la célula paratiroidea. Esta pauta no ha conseguido evitar la aparición de hipercalcemia e hiperfosfatemia ni la falta de respuesta de algunos pacientes. Nuestro objetivo ha sido valorar la eficacia de un intervalo más espaciado en la administración de calcitriol intravenoso para el control de hiperparatiroidismo severo en hemodiálisis. Estudiamos 22 pacientes con PTH intacta > 450 pg/ml, distribuidos aleatoriamente en dos grupos homogéneos en edad, sexo y tiempo en diálisis. Sin diferencias en PTH, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina. Grupo I (n = 11): edad 52,9 ± 16 años, tiempo en diálisis: 90,1 ± 50 meses, PTH: 1.299 ± 588 pg/ml; calcio: 10,5 ± 1,2, fósforo: 5,6 ± 1,3 (mg/dl), fosfatasa alcalina: 268 ± 93 U/l. Grupo II (n = 11) edad 48,4 ± 20 años, tiempo en diálisis 70 ± 41 meses, PTH: 1.087 ± 467 pg/ml; calcio: 10,6 ± 1, fósforo: 5,2 ± 1,4 (mg/dl), fosfatasa alcalina: 302 ± 129 U/l. Calcio en el dializante: 3 mEq/l. Como quedante del fósforo se utilizó carbonato cálcico hasta 3 g/día, añadiendo hidróxido de aluminio si se precisaba aumentar dosis de quelante. En el grupo I se inició tratamiento en bolo único semanal de 3 mcg al final de la diálisis de mitad de semana y en el grupo II con tres dosis de 1 mcg al final de cada diálisis. Se analizaron semanalmente calcio, fósforo y fosfatasa alcalina y PTH cada cuatro semanas. Los ajustes en la dosis se efectuaron según la respuesta de PTH y/o presentación de hipercalcemia (calcio > 11,5 mg/dl) e hiperfosfatemia (fósforo > 6 mg/dl). Tras 12 semanas de seguimiento se obtuvo una reducción de PTH, mayor en grupo I: 74%, grupo II: 39,5% (p < 0,05). La respuesta fue diferente en las formas más severas (PTH > 1.000 pg/ml, 7 pacientes en cada grupo). En grupo I respondieron todos los pacientes, con reducción de 76,2%. En grupo II hubo tres fracasos terapéuticos (descenso 33,5%). Parámetros finales: grupo I: PTH: 332 ± 169, calcio: 11,5 ± 1,4 fósforo: 5,73 ± 1,9 fosfatasa alcalina: 208 ± 51. Grupo II: PTH: 657 ± 650 pg/ml, calcio: 11,5 ± 1,5, fósforo: 7,5 ± 3,7 mg/dl, fosfatasa alcalina: 322 ± 201 U/l. Dosis administrada: 3-9 mcg/semana. Dosis-día seguimiento: grupo I: 0,68 ± 0,12; grupo II: 0,55 ± 0,1 (p < 0,05).

Recibido: 25-V-98

En versión definitiva: 27-X-98

Aceptado: 2-XI-98

Correspondencia: Dra. M.^a del Carmen Sánchez Perales

Navas de Tolosa, 4 y 6 Potal 1, 6.º D

23001 Jaén

Episodios/paciente hipercalcemia: grupo I: 0,45; grupo II: 0,81. Hiperfosfatemia: grupo I: 0,27; grupo II: 0,36. Concluimos que la administración de calcitriol intravenoso en bolo único semanal permite mayor dosificación aumentando la eficacia del tratamiento en el hiperparatiroidismo severo en hemodiálisis.

Palabras clave: **Calcitriol en bolo único semanal. Tratamiento de hiperparatiroidismo.**

EFFICACY OF A SINGLE WEEKLY BOLUS OF INTRAVENOUS CALCITRIOL IN SEVERE SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

SUMMARY

Intermittent intravenous calcitriol administration lowers serum PTH. This has been attributed to higher peak concentration and greater occupancy of the parathyroid cell vit D receptors. However, the optimal interval between doses has not been worked out. We compared two time intervals between doses of IV calcitriol in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism.

Twenty two chronic hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism (PTH > 450 pg/ml) were randomized into two groups (GI and GII). There were no differences in sex, age ad time of treatment on hemodialysis. GI (n = 11): intact PTH: 1,299 ± 588 pg/ml, serum calcium (Ca): 10.5 ± 1.2; phosphate (P): 5.6 ± 1.3 (mg/dl), alkaline phosphatase (AP): 268 ± 93.2 UI/l. GII (n = 11): PTH: 1,087 ± 467 pg/ml, Ca: 10.6 ± 6.1; P: 5.2 ± 1.4 (mg/dl), AP: 302.2 ± 129 UI/l (NS). Dialysate calcium was 3 mEq/l and CaCO₃ was used as phosphate binder up to 3 g/d; Al (OH)₂ was added if serum phosphate was still too high. Calcitriol IV was administered in doses of 3 µg at the end on midweek dialysis to GI and 1 µg at the end of each dialysis session to GII. Calcitriol and phosphate binders were modified for each patient according to PTH levels to mantain calcium levels below 11.5 mg/dl and calcium-phosphate product below 70. The dose of calcitriol ranged from 3 to 9 µg per week for each patient. Serum total calcium, phosphate and alkaline phosphatase were measured weekly and PTH monthly. After 12 weeks of IV calcitriol treatment GI showed a decrease in serum concentrations of PTH of 74% and GII of 39.5% (p < 0.05). In the severe cases (PTH > 1,000 pg/ml; GI: n = 7, GII: n = 7) the response was better in GI: all patients of GI showed a decrease in serum PTH levels (mean = 76.2%) and in only 4 patients of GII were serum PTH levels reduced (mean: 33.5%). Final serum concentrations in the two groups were: GI: PTH: 332 ± 169 pg/ml, Ca: 11.5 ± 1.4, P: 5.73 ± 1.9 (mg/dl) AP: 208 ± 51 UI/l. GII: PTH: 657 ± 650 pg/ml, Ca: 11.5 ± 1.5, P: 7.5 ± 3.7 (mg/dl), AP: 322 ± 201 UI/l (NS).

In conclusion, a single weekly dose of intravenous calcitriol administration was as efficacious as three to suppress PTH secretion and more effective in severe cases. It could be a useful therapy for the treatment of severe hyperparathyroidism in patients on dialysis.

Key words: **Single weekly bolus of calcitriol. Treatment of hyperparathyroidism.**

INTRODUCCION

El hiperparatiroidismo secundario es una complicación habitual de la insuficiencia renal crónica desde sus estadios precoces¹. A menudo sigue un curso paralelo al deterioro de la función renal evolucionando a formas severas cuando se prolonga el

tratamiento sustitutivo con diálisis^{2,3}. El déficit de calcitriol es un factor fundamental en su etiopatogenia^{4,7}. El calcitriol ejerce un control inhibitorio sobre la secreción de parathormona (PTH) por las glándulas paratiroides, en cuyas células dispone de receptores específicos. Este control lo efectúa indirectamente manteniendo la calcemia^{8,9} y directa-

mente al inhibir la síntesis de RNA mensajero de preproPTH en la célula paratiroidea ocupando sus receptores específicos¹⁰. Se ha demostrado una disminución de estos receptores tanto en humanos¹¹ como en la uremia experimental^{12,13} aumentando su concentración con la administración de calcitriol. Asimismo se ha comprobado tanto en pacientes en hemodiálisis¹⁴ como experimentalmente¹⁵ un efecto inhibitorio en la proliferación de las células paratiroides.

En 1984 Slatopolsky demostró que la administración de calcitriol en dosis altas a pacientes en hemodiálisis vía intravenosa en días alternos, tres veces a la semana, disminuía la secreción de PTH antes de que se elevaran los niveles de calcio¹⁶. Esta forma de administración intermitente, ampliamente aceptada por su eficacia, o ha evitado la aparición de hipercalcemia e hiperfosfatemia, verdaderos limitantes para su uso clínico. La mayor experiencia en su manejo añade el conocimiento de un elevado número de fracasos terapéuticos, habitualmente en los casos de hiperparatiroidismo severo¹⁷ cuyo sustrato anatomopatológico se corresponde con formas de hiperplasia nodular en las que existe una menor densidad de receptores para calcitriol¹⁸ o asociadas a mutaciones cromosómicas¹⁹, lo que justifica la búsqueda de nuevas estrategias entre las que se incluyen modificaciones en la dosis y vía de administración²⁰. Un aspecto no definido es el intervalo óptimo para la administración de calcitriol y si variaciones en la pauta temporal actualmente utilizada pueden aumentar la eficacia del tratamiento o evitar la aparición de hipercalcemia e hiperfosfatemia.

El objetivo de nuestro trabajo fue valorar la eficacia de dos intervalos diferentes en la administración de calcitriol intravenoso a pacientes en hemodiálisis con hiperparatiroidismo severo.

MATERIAL Y METODOS

Seleccionamos para estudio 22 pacientes, 11 hombres y 11 mujeres con una edad media de 50 años y un tiempo de tratamiento con hemodiálisis de 80 ± 46 meses. Criterios de inclusión fueron presentar niveles séricos de PTH intacta por encima de 450 pg/ml (VN: 11-55 pg/ml) y aluminio menor de 40 mcg/l. Se dividieron aleatoriamente en dos grupos de 11 pacientes (GI y GII), sin diferencias en cuanto a sexo, edad y tiempo en diálisis. Todos los pacientes se dializaban 4 horas, tres veces a la semana con baño de bicarbonato con calcio de 3-3,5 mEq/l. Para el control de su hiperparatiroidismo habían sido tratados temporalmente con dosis de 0,25-0,50 mcg al día de calcitriol oral e hidróxido de alu-

minio y sales de calcio como quelantes del fósforo.

Un mes antes de iniciar el estudio se suspendió el calcitriol oral. Se utilizó un calcio de 3 mEq/l en el líquido de diálisis y como quelantes del fósforo carbonato cálcico e hidróxido de aluminio.

La administración de calcitriol vía intravenosa se hizo según el siguiente protocolo: en el grupo I se administró un bolo semanal, al final de la sesión de hemodiálisis de mitad de semana, iniciando el tratamiento con 3 mcg. En el grupo II la cantidad inicial fue la misma dividida en tres bolos de 1 mcg, administrados al final de cada sesión de hemodiálisis. Las modificaciones en la dosificación de calcitriol se hicieron en base a la reducción de PTH conseguida. Si tras cuatro semanas de tratamiento se obtenía una reducción mayor al 50% se mantenía la cantidad inicial. Si no se conseguía se duplicaba tras el primer control y se triplicaba la dosis inicial si en el segundo control la reducción en los valores basales de PTH era inferior al 50%.

Se efectuaron controles semanales de calcio total (Ca), fósforo sérico (P) y fosfatasa alcalina (FA) y cada cuatro semanas de PTH. Como primer quelante se utilizó carbonato cálcico hasta un máximo de 3 g/día. Por encima de esta cifra se añadía hidróxido de aluminio con el objetivo de mantener calcio y fósforo por debajo de 11,5 y 6 mg/dl respectivamente así como un producto Ca*P inferior a 70. Si estas medidas eran insuficientes se suspendía calcitriol reanudando su administración a la dosis inicial una vez normalizadas las alteraciones en el producto calcio*fósforo. Si aparecían de nuevo se suspendía definitivamente calcitriol. Consideramos respuesta favorable la obtención de valores finales de PTH de 200-300 pg/ml y/o una reducción final de PTH intacta superior al 60% sobre los valores iniciales.

Las determinaciones de calcio, fósforo y FA se efectuaron por autoanalizador. La PTH intacta se determinó por inmunoquimioluminiscencia (Magic Lite Intact PTH Inmunoassay, Ciba-Corning Diagnostics Corp, Medfield, MA). Las extracciones se hicieron de la fístula arteriovenosa previo al inicio de la sesión de hemodiálisis de mitad de semana.

Se utilizó el programa estadístico Sigma (Horus Hardware, S.A., Madrid). Los valores se expresan como medias \pm desviación estándar. Las comparaciones de medias se realizaron utilizando el test de la *t* de Student. Se considera significación estadística cuando la *p* es menor de 0,05.

RESULTADOS

Los grupos eran homogéneos en edad, sexo y tiempo de tratamiento con hemodiálisis. Grupo I: 5 hom-

bres y 6 mujeres, edad: $52,9 \pm 17$ años, tiempo en hemodiálisis: $90,1 \pm 50$ meses. Grupo II: 6 hombres y 5 mujeres, edad: $48,4 \pm 20$ años, tiempo en hemodiálisis: 70 ± 41 meses. Sus nefropatías de base eran similares. Grupo I: 4 pacientes diagnosticados de glomerulonefritis crónica, 4 nefropatía intersticial crónica, 2 poliquistosis renal, 1 reflujo vesicoureteral. Grupo II: 5 glomerulonefritis crónica, 4 nefropatía intersticial crónica, 1 poliquistosis, 1 enfermedad de Alport. Ambos partían de niveles elevados y similares de PTH intacta, fósforo controlado y calcio en límite superior de la normalidad. La FA era similar y dos veces superior a límites normales. Tras 12 semanas de tratamiento se observó una reducción significativa en las cifras iniciales de PTH en ambos grupos (fig. 1). Porcentualmente el descenso medio en los valores de PTH fue en el grupo I de 74% y en el grupo II de 39,5% ($p < 0,05$). El grupo I partía de valores medios de PTH de 1.299 ± 588 pg/ml, consiguiendo niveles finales de 332 ± 169 pg/ml. En el grupo II las cifras medias basales eran de 1.087 ± 467 pg/ml llegando al final del período observado a niveles de 657 ± 650 pg/ml (fig. 2). La respuesta fue diferente para los pacientes con PTH inicial por encima de 1.000 pg/ml, 7 en cada grupo. En el grupo I todos experimentaron una respuesta favorable con un descenso de 76,2% de sus niveles iniciales de PTH. En el grupo II hubo tres fracasos terapéuticos y

la reducción porcentual fue de 33,5%. Los niveles de PTH iniciales de estos pacientes en ambos grupos eran similares (GI: 1.635 ± 441 ; GII: 1.352 ± 339), sin diferencias en calcio (GI: $10,57 \pm 0,88$; GII: $10,64 \pm 1,61$), fósforo (GI: $5,8 \pm 1,3$; GII: $5,25 \pm 1,7$) o FA (GI: 205 ± 86 ; GII: 372 ± 95). Tampoco presentaban diferencias en edad y tiempo en diálisis. Grupos I y II experimentaron un incremento en las cifras de calcio respecto a las iniciales y un descenso en las cifras de FA. Los valores finales de fósforo fueron mayores en el grupo II aunque sin significación estadística. En la tabla I se detallan los valores iniciales y finales de calcio, fósforo, FA y PTH intacta en cada grupo, expresados como medias estadísticas y en la tabla II los descensos medios de PTH a las 4, 8 y 12 semanas. El número de episodios por paciente de hipercalcemia e hiperfosfatemia fueron mayores en el grupo II o de triple dosis. Hipercalcemia grupo I: 0,45; grupo II: 0,81. Hiperfosfatemia grupo I: 0,27; grupo II: 0,36. La dosis semanal por paciente osciló entre 3 y 9 mcg. Dosis/día seguimiento: GI: $0,68 \pm 0,12$; GII $0,55 \pm 0,1$ ($p < 0,05$).

DISCUSION

El objetivo de nuestro trabajo fue valorar la eficacia de un intervalo de tiempo más prolongado en

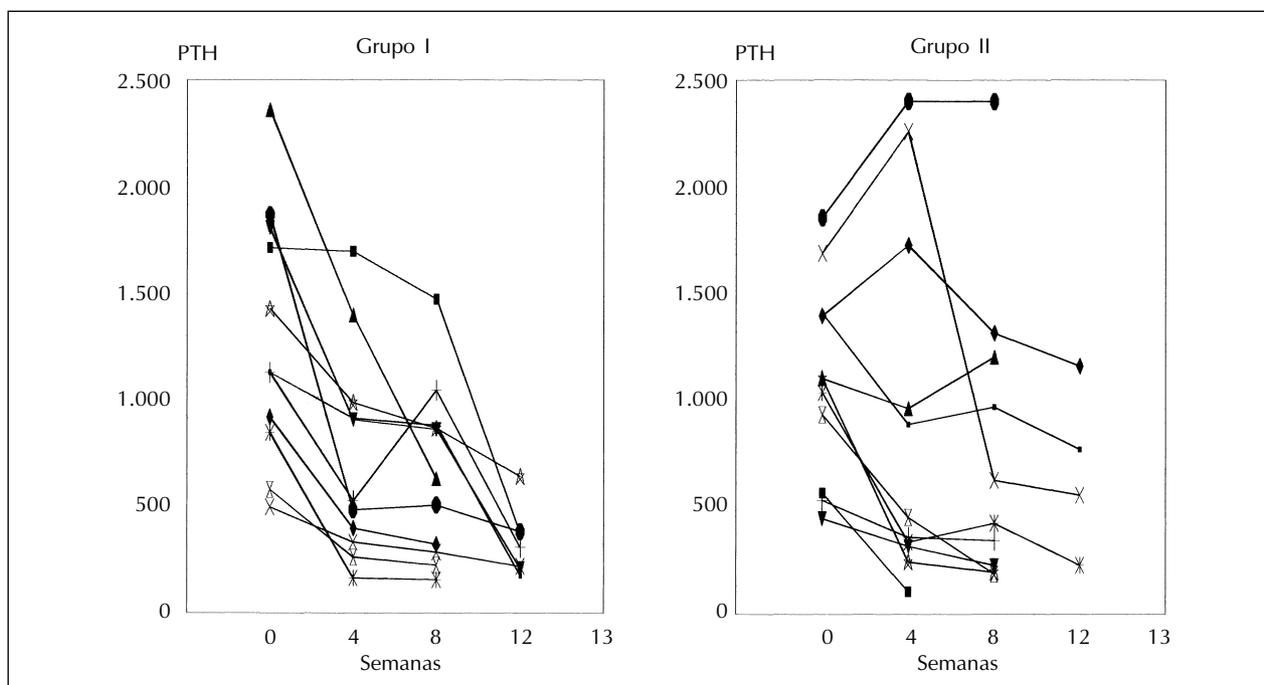


Fig. 1.—Evolución PTH en ambos grupos.

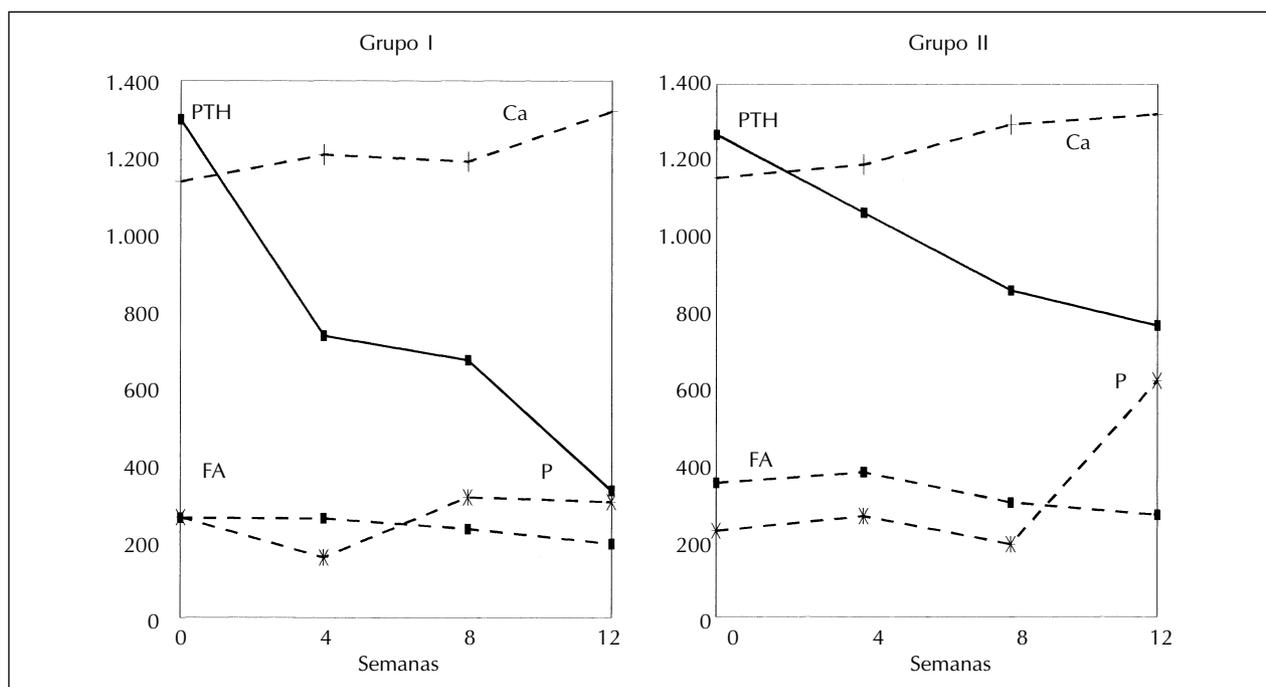


Fig. 2.—Evolución PTH (pg/ml), calcio, fósforo (mg/dl) y fosfatasa alcalina (U/l).

Tabla I. Parámetros bioquímicos

	GI: basal	GI: Final	GII: Basal	GII: Final
iPTH	1.299 ± 588	332 ± 169*	1.087 ± 467	657 ± 650***
% Descenso PTH		74%		39,5%***
Ca	10,5 ± 1,2	11,54 ± 1,4**	10,6 ± 1	11,55 ± 1,5***
P	5,6 ± 1,3	5,73 ± 1,9	5,2 ± 1,4	7,55 ± 3,7
FA	268 ± 93	208 ± 51***	302 ± 129	322 ± 201

iPTH: PTH intacta (pg/ml); Ca: Calcio; P: Fósforo (mg/dl); FA: fosfatasa alcalina (U/l).
 * p < 0,001; **p < 0,01; ***p 0,05. Final respecto a basal en cada grupo y descenso porcentual entre grupos.

Tabla II. Descenso de PTH (pg/ml)

Semanas	Grupo I	Grupo II
Basal	1.299 ± 588	1.087 ± 467
4	735 ± 492	911,4 ± 839
8	672,5 ± 441	736,5 ± 694
12	332 ± 169	657 ± 650

la administración de calcitriol intravenoso que el ya clásico de tres veces a la semana. Tras doce semanas de tratamiento nuestros resultados mostraron un significativo descenso de PTH en ambos grupos. Porcentualmente la reducción de PTH fue mayor en el grupo I o de dosis única semanal, con respuesta favorable en todos los pacientes, independientemente

de sus valores iniciales de PTH. En el grupo de triple dosis hubo fracasos terapéuticos. Se trataba de tres pacientes con cifras iniciales de PTH intacta superiores a 1.500 pg/ml. La respuesta fue igualmente eficaz en ambos grupos para las formas menos severas, con PTH menor de 1.000 pg/ml. Fue en los casos más severos, siete pacientes en cada grupo con PTH superior a 1.000 pg/l, donde la respuesta fue diferente, con mayor reducción en el grupo de administración en bolo único. Esto confirma la mayor eficacia de los picos plasmáticos elevados de calcitriol para frenar la secreción de PTH en el hiperparatiroidismo severo. Sin embargo el tratamiento con altas dosis está limitado por las alteraciones que induce en el producto calcio*fósforo. En nuestro estudio los episodios de hipercalcemia e hiperfosfatemia estuvieron presentes en ambos grupos aunque en mayor número en el de triple dosis. Esto probablemente nos permitió mayor dosificación en el grupo de bolo único aumentando de esta forma la eficacia del tratamiento.

La afectación ósea sigue siendo un problema no resuelto en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. A pesar de su tendencia cambiante hacia formas de bajo remodelado, en la actualidad existe una elevada prevalencia de hiperparatiroidismo secundario entre la población en tratamiento con hemodiálisis^{21,22}. La administración de calcitriol intravenoso tres

veces por semana propuesta por Slatopolsky ha sido ampliamente aceptada al conseguir un efecto supresor sobre la secreción de PTH y el recambio óseo²³, mostrando su eficacia incluso con dosis bajas²⁴⁻²⁶ así como con la vía oral²⁷⁻²⁹. La mayor efectividad de la forma de administración intermitente respecto a la continua ha sido demostrada más recientemente por Reichel^{30,31} adjudicándole argumentos de causalidad, al conseguir de esta forma altos picos sanguíneos, necesarios dado la resistencia a la acción de 1,25 (OH)₂ D₃ que existe en la uremia. Otras observaciones experimentales³² han comprobado que la exposición intermitente de la vitamina D a cultivos de condrocitos tiene efectos distintos que la continua, produciendo mayor proliferación celular y mayor síntesis de sus propios receptores.

Nuestros datos confirman algunas observaciones que han mostrado una marcada supresión en la secreción de PTH con un bolo semanal de calcitriol oral tras cuatro semanas de tratamiento³³. Se ha comprobado en pacientes urémicos que a las 24 horas de administrar 2 mcg de calcitriol vía intravenosa se inicia la supresión de la secreción de PTH³⁴ y que la administración de un bolo único de 2 mcg vía oral produce una supresión prolongada, superior a 96 horas, que se mantiene incluso después de haber recuperado los niveles basales de calcitriol³⁵.

El tiempo de observación fue menor que algunas series en las que conocemos su eficaz evolución³⁵ y similar a otras en las que desconocemos si por su severidad inicial precisaron paratiroidectomía a largo plazo³⁶. Creemos, no obstante, que la respuesta inicial al tratamiento puede tener valor predictivo y aún pendientes de comprobar evoluciones más prolongadas, la introducción de intervalos más espaciados en la administración de calcitriol intravenoso es una estrategia terapéutica escasamente explorada que permite una mayor dosificación, optimizando la respuesta en los casos de hiperparatiroidismo severo en hemodiálisis.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Mariano Rodríguez, de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, sus comentarios y sugerencias en la elaboración de éste manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

1. Coburn JW, Slatopolsky E: Vitamin D, parathyroid hormone and the renal osteodystrophies. Brenner BM, Rector FC (eds): *The Kidney*. Philadelphia; Saunders 1991, vol 2, págs. 2036-2120.

2. Malluche H, Faugere MC: Renal bone disease 1900: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 38: 193-211, 1990.
3. Golder R, Delmez JA, Klahr S: Bone disease in long-term dialysis. *Am J Kidney Dis* 28 (6): 818-923, 1996.
4. Slatopolsky E, López-Hilker S, Delmez J, Dusso A, Brown A, Martin KJ: The parathyroid calcitriol axis in health and chronic renal failure. *Kidney Int* 38 (Supl. 29): S41-S47, 1990.
5. Drüecke TB: The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* 48: 259-272, 1995.
6. Rodríguez M: Etiopatogenia del hiperparatiroidismo secundario. *Nefrología* XV (Supl. 1): 25-30, 1995.
7. Ritz E, Matthias S, Seidel A, Reichel H, Szabo A, Horl WH: Disturbed calcium metabolism in renal failure. Pathogenesis and therapeutic strategies. *Kidney Int* 42 (Supl. 38): S37-S42, 1992.
8. Coburn JW: Use of oral and parenteral calcitriol in the treatment of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 38 (Supl. 29): S54-S61, 1990.
9. Delmez JA, Tindira C, Grooms P, Dusso A, Windus DW, Slatopolsky E: Parathyroid hormone suppression by intravenous 1,25-dihydroxyvitamin D. A role for increased sensitivity to calcium. *J Clin Invest* 83: 1349-1355, 1989.
10. Silver J, Russell J, Sherwood LM: Regulation by vitamin D metabolites messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Nat Acad Sci USA* 82: 4270-4273, 1985.
11. Korkor AB: Reduced binding of [3H] 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in patients with renal failure. *N Engl J Med* 316: 1573-1577, 1987.
12. Merke JU, Hugel A, Zlotkowski A, Szabo J, Bommer G, Mall, Ritz E: Diminished parathyroid receptors 1,25 (OH)₂ D₃ in experimental uremia. *Kidney Int* 32: 350-353, 1987.
13. Brown A, Dusso A, López Hilker S, Lewis-Finch J, Grooms P, Slatopolsky E: 1,25 (OH)₂ D₃ receptors are decreased in parathyroid glands from chronically uremic dogs. *Kidney Int* 35: 19-23, 1989.
14. Fugakawa M, Okazaki R, Takano K, Kaname S-Y, Ogata E, Harada SI, Sekine N, Matsumoto T, Kurokawa K: Regression of parathyroid hyperplasia by calcitriol-pulse therapy in patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 323: 421-422, 1990.
15. Szabo A, Merke J, Beier E, Mall G, Ritz E: 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. *Kidney Int* 35: 1049-1056, 1989.
16. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horts R, Harter H, Martin KJ: Marked suppression of secondary hiperparatiroidismo by intravenous calcitriol administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 74: 2136-2143, 1984.
17. Fernández E, Betriu MA, Peña JM, Cao G, Rivas C, Montoliu J: Efecto inhibitorio directo del incremento secuencial en la dosis de calcitriol intravenoso en el hiperparatiroidismo secundario severo. Evolución a largo plazo. *Nefrología* XV 4: 363-370, 1995.
18. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fugakawa M, Kurokawa K, Seino Y: Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 92: 1436-1442, 1993.
19. Falchetti A, Bale AE, Amorosi A, Bordini C, Cicchi P, Bandini S, Marx SJ, Brandi ML: Progression of uremic hiperparatiroidismo involves allelic loss on chromosome 11. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 139-144, 1993.
20. Brancaccio D, Gallieni M: Recent advances in intravenous calcitriol treatment. *Current Opin in Nephrology and Hypertension* 3: 411-416, 1994.

21. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Fenton SS, Segre GV: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure. An evolving disorder. *Kidney Int* 436-442, 1993.
22. Salem MM: Hyperparathyroidism in the hemodialysis population: a survey of 612 patients. *Am J Kidney Dis* 29 (6): 862-865, 1997.
23. Andress DL, Norris KC, Coburn JW, Slatopolsky E, Sherrard DJ: Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa in chronic renal failure. *N Engl J Med* 321: 274-279, 1989.
24. Cannella G, Bonucci E, Rolla D, Ballanti P, Moriero E, De Grandi A, Augeri C, Claudani F, Di Maio G: Evidence of healing of secondary hyperparathyroidism in chronically hemodialyzed uremic patients treated with long-term intravenous calcitriol. *Kidney Int* 46: 1124-1132, 1994.
25. Sprague SM, Moe S: Safety and efficacy of long-term treatment of secondary hyperparathyroidism by low-dose intravenous calcitriol. *Am J Kidney Dis* 19 (6): 532-539, 1992.
26. Gallien M, Brancaccio D, Padovese P, Rolla D, Bedani P, Colantonio C, Bagni B, Tarolo G: Low-dose intravenous calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Kidney Int* 42: 1191-1198, 1992.
27. Tsukamoto Y, Nomura M, Takahashi Y, Yoshida A, Nagaoka T, Togashi K, Kikawada R, Marumo F: The «oral 1,25 (OH)₂ D₃ pulse therapy» in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Nephron* 57: 23-28, 1991.
28. Tsukamoto Y, Nomura M, Marumo F: Pharmacological parathyroidectomy by oral 1,25 (OH)₂ D₃ pulse therapy. *Nephron* 51: 130-131, 1989.
29. Muramoto H, Haruki K, Yoshimura A, Mimo N, Oda K, Tofuku Y: Treatment of refractory hyperparathyroidism in patients on hemodialysis by intermittent oral administration of 1,25 (OH)₂ vitamin D₃. *Nephron* 58: 288-294, 1991.
30. Reichel H, Szabo A, Uhl J, Ritz R: Intermittent versus continuous administration of calcitriol: comparison of efficacy. *Nephrol Dial Transplant* (abstract) 7: 762, 1992.
31. Reichel H, Szabo A, Uhl J, Pesian S, Schmutz A, Schmidt-Gayk, Ritz E: Intermittent versus continuous administration of 1,25-dihydroxvitamin D₃ in experimental renal hyperparathyroidism. *Kidney Int* 44: 1259-1265, 1993.
32. Klaus G, Köning B, Hügel U, Ritz E, Mehls O: Intermittent and continuous exposure to 1,25 (OH)₂ D₃ have different effects on growth plate chondrocytes in vitro. *Kidney Int* 44: 708-715, 1993.
33. Kwan JTC, Almond MK, Beer JC, Koonan K, Evans SJW, Cunningham J: «Pulse» oral calcitriol in uraemic patients: rapid modification of parathyroid response to calcium. *Nephrol Dial Transplant* 7: 829-834, 1992.
34. Borrego-Utiel FJ, Miguel Alonso JL, Martínez ME, Daimiel M, Sánchez Sicilia L: Influencia a corto plazo del calcitriol sobre la parathormona y otros marcadores del remodelado óseo en pacientes en hemodiálisis crónica con hiperparatiroidismo secundario. *Nefrología* XVI 1: 74-79, 1996.
35. Seidel A, Herrmann P, Klaus G, Mehls O, Schmidt-Gayk, Ritz E: Kinetics of serum 1,84 iPTH after high dose of calcitriol in uremic patients. *Clin Nephrol* 39 (4): 210-213, 1993.
36. Rodríguez M, Felsenfeld A, Williams C, Pederson J, Llach F: The effect of long-term intravenous calcitriol administration on parathyroid function in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2: 1014-1020, 1991.
37. Hamdy NAT, Brown CB, Kanis JA: Intravenous calcitriol lowers serum calcium concentrations in uraemic patients with severe hyperparathyroidism and hypercalcemia. *Nephrol Dial Transplant* 4: 545-548, 1989.