

11230  
5  
2ej



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"

CALCITRIOL ORAL INTERMITENTE VS. CONTINUO  
(DOSIS EQUIVALENTES) EN EL TRATAMIENTO DEL  
HIPERPARATIROIDISMO EN I. R. C.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
POSTGRADO EN LA ESPECIALIDAD DE

**N E F R O L O G I A**

P R E S E N T A :

**DR. LUIS FERNANDO MAGAÑA VAZQUEZ**

ASESOR: DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS



MEXICO, D. F.

MARZO DE 1995



Universidad Nacional  
Autónoma de México



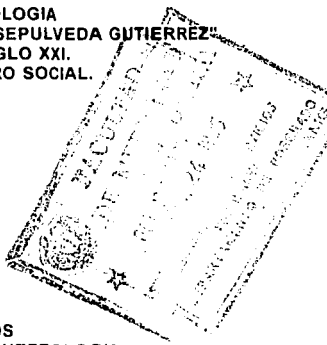
## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

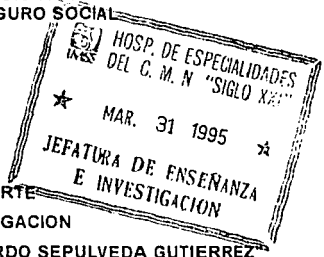
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR. ALEJANDRO TREVIÑO BECERRA**  
**JEFE DEL SERVICIO DE NEFROLOGIA**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.**



**DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS**  
**MEDICO ADSCRITO SERVICIO DE NEFROLOGIA**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**DR. NIELS H. WACHER RODARTE**  
**JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**



## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

El hiperparatiroidismo secundario es una alteración metabólica en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) que se observa desde etapas tempranas con filtración (FG) de 60-90ml/min. Se han implicado diferentes factores en su patogénesis, y uno de los más importantes es la deficiencia de  $1,25 (OH)_2D_3$  o calcitriol, como consecuencia de la disminución del parénquima renal y de la retención de fósforo sérico que afectan su producción a través de la alteración de  $1 \alpha$  hidroxilasa en la célula epitelial del tubulo contorneado proximal.

Los niveles séricos disminuidos de calcitriol, así como la hipocalcemia secundaria a este déficit debido a una menor absorción intestinal de calcio, son estímulos directos para una mayor síntesis y secreción de hormona paratiroidea (PTH).

Con el incremento en la supervivencia del paciente con IRC en diálisis, el grado de hiperparatiroidismo es más severo con alteraciones importantes a nivel óseo manifestadas como osteítis fibrosa quística, además de repercusiones a nivel miocárdico, en el metabolismo de diversas células por incremento del calcio citosólico secundario a hiperactividad de la PTH, estas anomalías son parcialmente responsables de la sintomatología urémica.

Se han utilizado diferentes medidas en la prevención del desarrollo y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario, dentro de las cuales tenemos la restricción dietética de fósforo, el empleo de quelantes de fósforo como el

carbonato, acetato y citrato de calcio<sup>17-19</sup>; que satisfactoriamente disminuyen la absorción de fósforo e incrementan el calcio sérico. Si bien estas medidas por sí solas reducen en cierta medida el hiperparatiroidismo secundario, el tratamiento de ésta alteración metabólica y sus consecuencias sistémicas han mejorado con la introducción del calcitriol y sus análogos en la práctica clínica.

Se ha demostrado que con la administración de calcitriol en pacientes con IRC e hiperparatiroidismo secundario una mejoría en la fuerza muscular con disminución del dolor óseo y en plasma un incremento de calcio con un descenso en los niveles de PTH y fosfatasa alcalina<sup>20,21</sup>. También con mejoría en la histología e histomorfometría ósea<sup>22,24</sup>.

Existe controversia respecto a las dosis óptimas y la vía de administración más efectiva del calcitriol. Inicialmente se administró por vía oral a dosis bajas (0.25-0.5 mcg/día) en forma continua, sin embargo los niveles séricos de PTH permanecían elevados a pesar de la normalización del calcio sérico y la presencia de hipercalcemia e hiperfosfatemia fueron efectos colaterales poco frecuentes.

Slatopolsky y cols. demostraron la eficacia del calcitriol administrado por vía IV intermitente, por una mayor biodisponibilidad del metabolito y acción directa en la glándula paratiroides<sup>25</sup>. Mientras otros autores han demostrado la utilidad del calcitriol administrado por vía oral (pulso-terapia) con dosis entre 2 - 6 mcg dos veces por semana en pacientes con IRC en diálisis peritoneal continua ambulatoria<sup>26</sup> y hemodiálisis<sup>27-29</sup>, observando una disminución en la magnitud del hiperparatiroidismo secundario.

Se han realizado estudios comparativos para evaluar la vía de administración más efectiva, algunos autores han encontrado mayor beneficio en la vía intravenosa en forma intermitente que con la administración diaria de calcitriol oral<sup>25,31</sup>. Otros autores no han encontrado diferencia<sup>30</sup>.

Recientemente Quarles y cols. observaron en estudio prospectivo, al azar, doble ciego, en pacientes con IRC tratados con hemodiálisis que la administración de calcitriol intravenoso y oral a dosis de 2 mcgs. en forma intermitente disminuyeron significativamente los niveles séricos de PTH (43%), por lo que esta disminución no depende de la vía de administración<sup>32</sup>.

Existen estudios contradictorios acerca de la eficacia del modo de administración del calcitriol ya sea en forma intermitente o continua para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario. Reichel y cols. en estudio experimental en ratas con 5/6 de nefrectomía, observaron que la administración intravenosa intermitente fué más efectiva que la infusión continua a dosis iguales acumulativa, demostrado por una menor expresión del RNAm de la hormona pre-pro-paratiroidea de la célula paratiroidea<sup>33</sup>. En base a estos resultados experimentales, el propósito del presente estudio, es comparar la administración de calcitriol oral en forma intermitente vs continua, a dosis iguales, acumulativas semanal en pacientes con IRC e hiperparatiroidismo secundario, tratados con hemodiálisis crónica.

## PACIENTES Y METODOS

Se estudiaron 10 pacientes con IRC en tratamiento con hemodiálisis crónica, en sesiones de tres horas, dos veces por semana, flujo sanguíneo y del dializante de 300 y 500 ml/min, respectivamente. Empleando como buffer bicarbonato y concentración de calcio 3 mEq/l en el dializante.

Se dividieron en dos grupos de tratamiento. Grupo 1 (intermitente): Cinco pacientes, dos hombres y tres mujeres con edad promedio de  $23.5 \pm 3.2$  años, la etiología de la IRC en todos fué glomerulonefritis crónica, con tiempo en hemodiálisis de  $35.4 \pm 20.2$  meses. Grupo 2 (continuo): Cinco pacientes, tres hombres y dos mujeres con edad promedio de  $32.2 \pm 10.6$  años, la etiología de la IRC fué en tres glomerulonefritis crónica, uno síndrome de Alport y el otro enfermedad renal poliquística, con tiempo en hemodiálisis de  $21 \pm 12.4$  meses. (tabla 1).

Los criterios de inclusión en estos pacientes: niveles séricos de PTH-C, cuatro veces mayor su valor normal (0.4-1.4 ng/ml); fósforo sérico menor de 6.5 mg/dl, calcio sérico igual o menor de 10.5 mg/dl, producto Ca/P menor de 70 mg/dl. Ningún paciente recibió al menos un mes previo al estudio tratamiento con calcitriol o análogos de vitamina D; no se incluyeron pacientes con diabétes mellitus, paratiroidectomizados, en tratamiento con fenobarbital, difenilhidantoinato (DFH), glucocorticoides (interfieren con la vitamina D y /o metabolismo óseo), hipercalcemia igual o mayor de 10.5 mg/dl e hiperfosfatemia persistente mayor de 6.5 mg/dl sin respuesta a tratamiento médico - dietético, y presencia de calcificaciones metastásicas.

**Tabla. 1. Datos generales de los pacientes**

	<b>Grupo Intermitente</b>	<b>Grupo continuo</b>
<b>EDAD (años)</b>	<b>23.5 ± 3.2</b>	<b>32.2 ± 10.6</b>
<b>SEXO</b>	<b>Masc (2) Fem (3)</b>	<b>Masc (3) Fem (2)</b>
<b>ETIOLOGIA DE IRC</b>	<b>GMN crónica (5)</b>	<b>GMN crónica (2) Síndrome de Alport(1) Enf Renal Poliq. (1)</b>
<b>TIEMPO EN HEMODIALISIS (meses)</b>	<b>35.4 ± 20.2</b>	<b>21 ± 12.4</b>



**Grupo I (intermitente):** Recibieron calcitriol oral dos mcgs. tres veces por semana en la noche. **El grupo II (continuo):** Recibieron calcitriol oral, un mcg. al día por seis días a la semana, también ingerido por las noches. El seguimiento de tratamiento fueron 12 semanas.

Durante el tratamiento con calcitriol los pacientes se hemodializaron con bicarbonato y concentración de calcio de 3.0 meq/l en el dializante. Recibieron dieta de 800 mgs. al día de fósforo. Se administró carbonato de calcio como quelante de fósforo a dosis de seis gramos al día, sales de Aluminio cuando el fósforo sérico fue mayor de 6.5 mg/dl.

Se determinaron niveles séricos de la fracción C - terminal de PTH por radioinmunoensayo, basal y cada cuatro semanas; por método fotolorimétrico Ca, P basal y cada dos semanas. Fosfatasa alcalina total basal y cada cuatro semanas. También se determinó albumina sérica para la corrección de calcio sérico. Estas determinaciones bioquímicas se realizaron pre-hemodiálisis.

#### **ANALISIS ESTADISTICO:**

Los resultados se expresan como medias y DS en ambos grupos. Con excepción de la PTH en el grupo intermitente que se expresa la mediana y rangos, debido a la distribución no gaussiana, utilizándose la prueba de Wilcoxon. En datos pareados del mismo grupo se utilizó  $t$  de student' s . Una  $p < 0.05$  se consideró significativa.

## RESULTADOS

Diez pacientes iniciaron el estudio, un paciente del grupo continuo se excluyó por abandono de tratamiento en la segunda semana. Los resultados bioquímicos se muestran en las tablas 2 y 3 para los grupos intermitente y continuo, respectivamente.

Durante el tratamiento con calcitriol oral, se observó disminución de los niveles séricos de PTH a las 12 semanas, de 19.7 a 6.1 ng/ml, es significativo a partir de la octava semana en el grupo intermitente ( $p < 0.04$ ). En el grupo continuo de 17.8 a 14.7 ng/ml, estadísticamente NS. Fig. 1.

En ambos grupos hubo incremento del Ca sérico a las 12 semanas de  $8.4 \pm 0.7$  a  $9.8 \pm 0.8$  mg/dl y  $8.7 \pm 1.2$  a  $9.1 \pm 1.0$  mg/dl en los grupos intermitente y continuo respectivamente, pero sin significancia estadística, Fig. 2. No se observaron episodios de hipercalcemia.

Los niveles séricos de fósforo basales fueron de  $5.0 \pm 1.1$  y  $4.7 \pm 1.2$  mg/dl y a las 12 semanas de  $4.7 \pm 1.7$  y  $4.9 \pm 1.2$  mg/dl, en los grupos intermitente y continuo, respectivamente (NS). Sin embargo los episodios de hiperfosfatemia, fueron aislados y se presentaron con más frecuencia en el grupo intermitente, requiriendo de sales de aluminio temporalmente.

El producto Ca/P no fué mayor de 70 mg/dl durante 12 semanas de tratamiento, en ambos grupos. La fosfatasa alcalina total disminuyó en ambos grupos a las 12 semanas de tratamiento; en el grupo intermitente el descenso fué del 29% y en el grupo continuo del 14%. Fig. 3.

Tabla 2. Parametros bioquimicos. Calcitriol oral intermitente

	Semanas de tratamiento			
	0	4	8	12
Ca mg/dl	8.4 ± 0.7	9.3 ± 0.9	9 ± 1.2	9.8 ± 0.8**
P mg/dl	5 ± 1.1	6.4 ± 1.1	6.3 ± 1.5	4.7 ± 1.7
Ca/P mg/dl	42 ± 12	55 ± 12	56 ± 12	49 ± 10
PTH-C ng/ml	19.7 (6.4-20)	10.8 (3.57 -20)	10.1(4 - 17.2)*	6.1 (3.5 -8.3)*
F. A. U/l	285 ± 123	235 ± 92	211 ± 99	203 ± 118**

\* p &lt; 0,04 vs basal

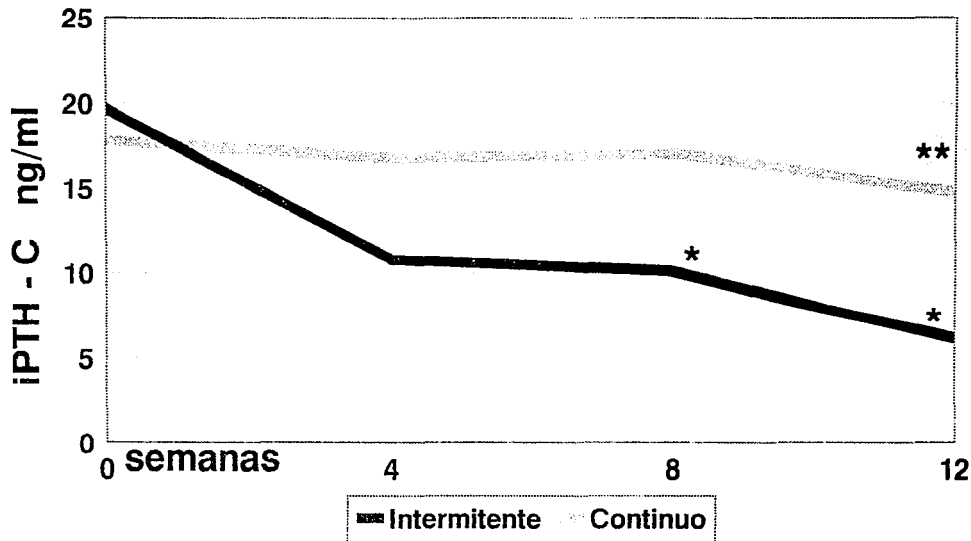
\*\* NS vs basal

Tabla 3. Parametros bioquimicos. Calcitriol oral continuo

	Semanas de tratamiento			
	0	4	8	12
Ca mg/dl	8.7 ± 1.2	8.7 ± 0.6	8.9 ± 1.4	9.1 ± 1*
P mg/dl	4.7 ± 1.2	5.8 ± 1.4	6.1 ± 0.8	4.9 ± 1.2
Ca/P mg/dl	41 ± 16	50 ± 13	54 ± 12	45 ± 14
PTH-C ng/ml	17.8 ± 4.4	16.9 ± 5	17.1 ± 5.8	14.7 ± 6.6*
F.A. U/l	215 ± 70	202 ± 90	231 ± 99	186 ± 75*

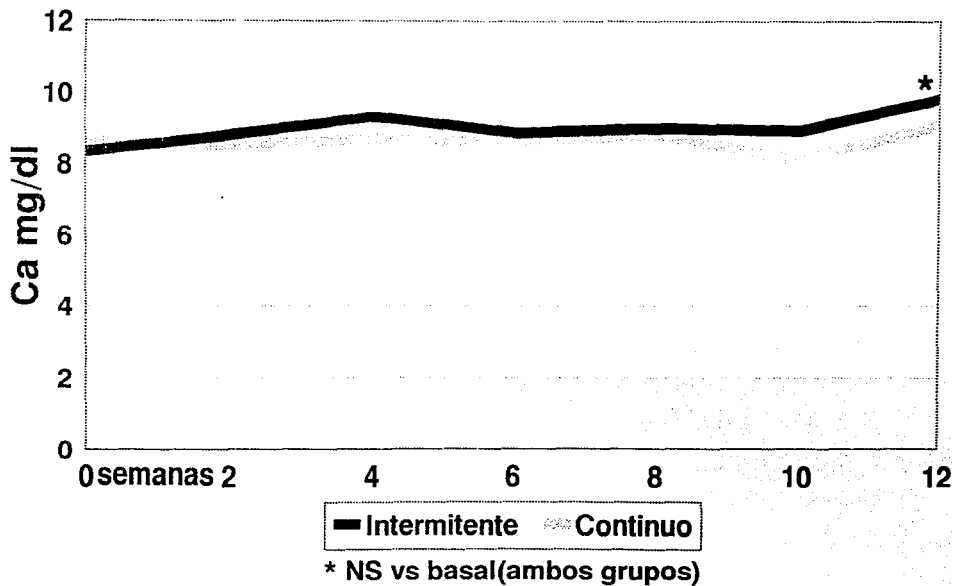
\* NS vs basal

**Fig. 1. Efecto del calcitriol oral en iPTH - C**

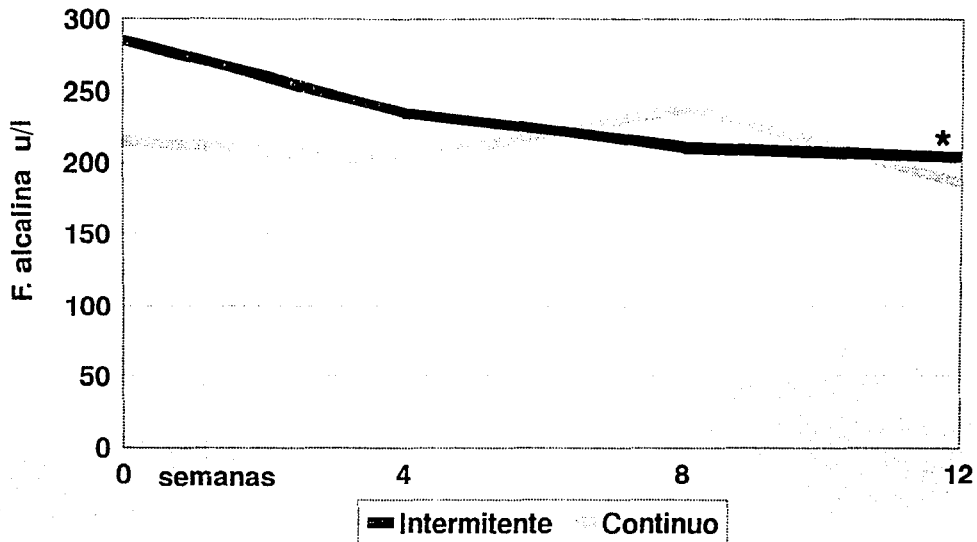


\*  $p < 0.04$  vs Basal    \*\* NS

**Fig. 2. Efecto del Calcitriol oral sobre Ca sérico.**



**Fig.3. Efecto del Calcitriol oral sobre F. Alcalina total**



\* NS vs basal (ambos grupos)

## DISCUSION

El presente estudio demuestra la utilidad de la administración de calcitriol oral intermitente cuando se compara con la administración continua a dosis equivalentes (seis mcg/semana) en pacientes con IRC e hiperparatiroidismo secundario y confirma los hallazgos experimentales en ratas mostrados por Reichel y cols.<sup>22</sup>

Tsakamoto y cols. demostraron por primera vez la utilidad de la "paratiroidectomía farmacológica" mediante la administración de calcitriol oral en forma intermitente (pulso-terapia) a dosis de 2 - 6 mcg dos veces por semana, durante 20 semanas en pacientes tratados en hemodiálisis crónica con hiperparatiroidismo secundario severo, una disminución de niveles séricos de PTH-C en un 59%, mientras la fracción media de la PTH (m - terminal) un 53%.<sup>27</sup> Estos mismos autores observaron en otro estudio un descenso del 59% de los niveles séricos de PTH intacta (1-84) y 52.2% en PTH - C a seis meses de tratamiento con calcitriol oral intermitente a dosis de 4 mcg dos veces por semana.<sup>28</sup> Martin y cols. mostraron que la administración oral de calcitriol a dosis de 5 mcg dos veces por semana en forma intermitente en pacientes con IRC en tratamiento con diálisis peritoneal continua ambulatoria, un descenso en niveles séricos de PTH m-terminal en un 60%, después de 4 - 6 semanas de tratamiento.<sup>28</sup>

En el presente estudio utilizamos dosis de 6 mcg/semana (en forma intermitente 2 mcg tres veces / semana y en forma continua un mcg/día) y observamos un descenso en la PTH - C del 60% en el grupo intermitente, y fué significativo a partir de la octava semana. En el grupo continuo la disminución de la PTH fué sólo del 18% a las 12 semanas de tratamiento, estadísticamente no significativo.

En este estudio los niveles de Ca sérico se incrementaron en ambos grupos, sin embargo no fueron significativos y no hubo correlación de este aumento con el descenso de los niveles séricos de PTH (dato no mostrado).

El descenso de los niveles séricos de PTH puede ser debida a la acción directa del calcitriol en la síntesis y secreción de PTH a nivel de la célula paratiroidea, demostrado por un efecto en la transcripción del RNAm de la hormona pre-paratiroidea<sup>34,35</sup> por acción sobre la porción "5' -flanking" del gen de la PTH, por un mecanismo que no requiere nueva síntesis proteica<sup>36</sup>. Esto como consecuencia de concentraciones séricas elevadas (picos) de calcitriol en la formas de administración intermitente<sup>25</sup>, y de este modo mayor biodisponibilidad del farmaco sobre los receptores de vitamina D en la glándula paratiroidea.

A diferencia de otros estudios, la administración continua de calcitriol oral se asocia con mayores efectos colaterales como hipercalcemia e hiperfosfatemia<sup>37</sup>, en nuestros pacientes del grupo intermitente presentaron episodios aislados de hiperfosfatemia que respondieron a la administración aguda de sales de aluminio. A pesar de estos episodios hubo mayor respuesta en el descenso de PTH, como se ha demostrado el fósforo interfiere con la acción del calcitriol<sup>38</sup>.

El descenso de la fosfatasa alcalina total, fué mayor en el grupo intermitente relacionandose con niveles séricos bajos de PTH y secundariamente menor actividad osteoblastica.



Los resultados de este estudio son demostrativos, sin embargo, se requiere de un estudio con mayor número de pacientes, determinación de PTH Intacta (1-84) que refleja la real magnitud del hiperparatiroidismo; marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo más específicos de actividad osteoblástica y osteoclástica (fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina, piridinolinas séricas).

#### **CONCLUSIONES:**

1. El presente estudio muestra la utilidad del calcitriol oral administrado en forma intermitente, para mejorar el hiperparatiroidismo secundario en IRC cuando se compara con la forma de administración continua a dosis equivalentes semanales.

2. La administración de calcitriol oral a dosis de 2 mcg en forma intermitente tres veces por semana, son suficientes para disminuir la magnitud del hiperparatiroidismo secundario en un 60%.

**Referencias bibliográficas:**

1. Reichel, Delbert B, Schmidt-Gayk H, Ritz E: Calcium metabolism early chronic renal failure: implications for pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 6:162-169, 1991.
2. Portale A.A, Morris RC. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency. *Miner Electrolyte Metab* 17:221-232, 1991.
3. Slatopolsky E, James A, Delmez MD. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 23:229-236, 1994.
4. Trinidad P. Avances en la patogenia del hiperparatiroidismo secundario en secundario en insuficiencia renal crónica. *Nefrología Mexicana* 15:105-111, 1994.
5. Wilson L, Felsenfeld AJ, Drezner MK, Llach F: Altered divalent metabolism in early renal failure: Role of 1,25-(OH). *Kidney Int* 27:565-573, 1985
6. Pitts TO, Potino BH, Mitro R, Chem TC, Segre GV, Greenberg A Puschett JB: Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate, and severe renal failure. *J. Clin Endocrinol Metab.* 61:601-606, 1985.
7. Portale AP, Booth BE, Halloran BP, Morris RC JR.: Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25 dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in childre whit moderate renal insufficiency. *J. Clin Invest* 73: 1580-1589, 1984.
8. Yamamoto M, Igarashi T, Maramatsu M, Fukagawa M, Motokura T Ogata E; Hypocalcemia increases and hypercalcemia decreases the state level of parathyroid hormone messenger ribonucleic acid in the rat. *J. Clin. Invest.*83:1053-1056, 1989.

9. Silver J, Russell J, Sherwood LM: Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 82:4270-4273, 1985.
10. Malluche H, Faugere M.: Renal bone disease 1990: an unmet challenge for nephrology. *Kidney Int* 38:193-211, 1990.
- 11.- Malluche H, Faugere M, Smith J, Friedler J: Skeletal lesion and calcium metabolism in early renal failure. *Proc EDTA* 11:443-450, 1974.
12. Malluche H, Faugere M.: The role of bone biopsy in the management of patients with renal osteodystrophy. *J. Am Soc Nephrol* 4:1631-1642, 1994.
13. Bacsynski R, Massry SG, Kohan R et al: Effect of parathyroid hormone on myocardial energy metabolism in the rat. *Kidney Int* 27:718-725, 1985.
14. Perna AF, Fadda GZ, Zhou KJ, Massry SG: Mechanisms of impaired insulin secretion following chronic excess parathyroid hormone. *Am J Physiol.* 259:F210-F216, 1990.
15. Alexiewicz JM, Smogorzewski M, Fadda GZ, Massry SG: Impaired phagocytosis in dialysis patients. Studies on mechanisms. *Am J. Nephrol.* 11:102-111, 1992.
16. Slatopolsky E, Caglar S, Gradowska L, Reiss E, Bricker NS: On prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using "proportional reduction" of dietary phosphorus intake. *Kidney Int* 2:147-151, 1972.
17. Slatopolsky E, Weert C, Lopez Hilker S, Norwood K, Zink M, Windus D, Delmez J: Calcium Carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *N Engl J Med* 315: 157-161, 1986.

18. Emmett M, Sirmon M, Kirkpatrick W, Nolan CH, Schitt G, Cleveland M: Calcium Acetate control of serum Phosphorus in Hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis XVII:544-550, 1991.*
19. Molitoris BA, Froment DH, Mackenzie TA et al: Citrate: A major factor in the toxicity of orally administered aluminum compound. *Kidney Int 36:949-953, 1989.*
20. Chesney RW, Moorthy AY, Eisman JA et al. Increased Growth after Long-Term oral 1,25-vitamin D3 in childhood renal osteodystrophy. *N Engl J Med 298:238-242, 1978.*
21. Coburn JW. Use of oral and parenteral calcitriol in the treatment of renal osteodystrophy. *Kidney Int 38:S54-S61, 1990.*
22. Malluche H, Faugere MC. Effects of 1,25(OH)2D3 administration on bone in patients with renal failure. *Kidney Int 38:S-48-S53, 1990.*
23. Andress D, Norris K, Coburn J, Slatopolsky E, Sherrard DJ: Intravenous calcitriol in the treatment of Refractory Osteitis Fibrosa of Chronic Renal Failure. *N Engl J Med 321:274-279, 1989.*
24. Bianchi ML, Colantonio G, Campanini F, Rossi R, Valenti G, Ortolani S, Bucciandil G, Calcitriol and calcium carbonate the therapy in early chronic renal failure. *Nephrol Dial transplant 9:1595-1599, 1994.*
25. Slatopolsky E, Weertz C, Threlan J et al., Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25 dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest: 74:2136-2143, 1984.*

26. Martin KJ, Ballal H, Domoto D, Blabock S, Weindel M: Pulse Oral Calcitriol for the treatment of hyperparathyroidism in the patients on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis: Preliminary Observations. *Am J Kidney Dis* XIX:540-545, 1992.
27. Tsukamoto Y, Nomura M, Marumi F: Pharmacological parathyroidectomy by oral 1,25(OH) 2D pulse Therapy. *Nephron* 51:130-131, 1989.
28. Tsukamoto Y, Nomura M, Takahashy T, Takagi Y, Yoshida A, Nagaoka T, Togashi K, Kikawada R, Marumo F: The "Oral 1,25-Dihydroxyvitamin D3 pulse therapy" in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Nephron* 57:23-28, 1991.
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. Garrick R, Kumar U, Fallon M, DiCarlo E: The efficacy of intravenous and oral calcitriol in the treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int* 45:1710-1721, 1994.
31. Quarles DL, Yohay D, Carroll B, Spritzer CH, Minda S, Bartholomay D, Lobaugh B. Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int.* 45:1710-1721, 1994.
32. Reichel H, Szabo A, Uhl J, Peslan S, Schmutz A, Schmidt-gayk H, Ritz E. Intermittent versus continuous administration of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in experimental renal hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 44:1259-1265, 1993.

33. Gallieni M, Brancaccio D, Padovese P, Rolla D, Bedani P, Colantoni G et al: Low-dose calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Kidney Int* 42:1191-1198, 1992.
34. Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, Schmelzer HJ, Popovtzer M: Regulation by Vitamin D Metabolites of Parathyroid Hormone Gene transcription In Vivo in the Rat. *J. Clin. Invest.* 78:1296-1301, 1986.
35. Silver J, Russell J, Lettieri D, Sherwood LM: Regulation by Vitamin D metabolites of Messenger Ribonucleic Acid for Preparathyroid hormone in isolated bovine Parathyroid Cells. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, 82: 4270-4273, 1985.
36. Okazaki T, Igarashi T, and Kronenberg HM.: 5'-Flanking Region of the Parathyroid Hormone Gene Mediates Negative Regulation by 1,25-(OH)<sub>2</sub> Vitamin D<sub>3</sub>. *J Biol. Chem.* 263:2203-2208, 1988.
37. Llach F. ( comunicación personal)