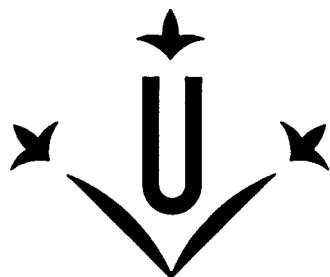


**FACULTAT DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENT DE MEDICINA I CIRURGIA**

BETRIU BARS, ANGELS  
Medicina i Cirurgia  
28/06/94  
93/94 2



**Universitat de Lleida**

**TESI DOCTORAL**

**EFFECTE DEL CALCITRIOL INTRAVENÓS SOBRE LA RELACIÓ  
SIGMOÏDAL CALCI - PARATHORMONA EN MALALTS EN DIÀLISI  
AMB HIPERPARATIROÏDISME GREU**

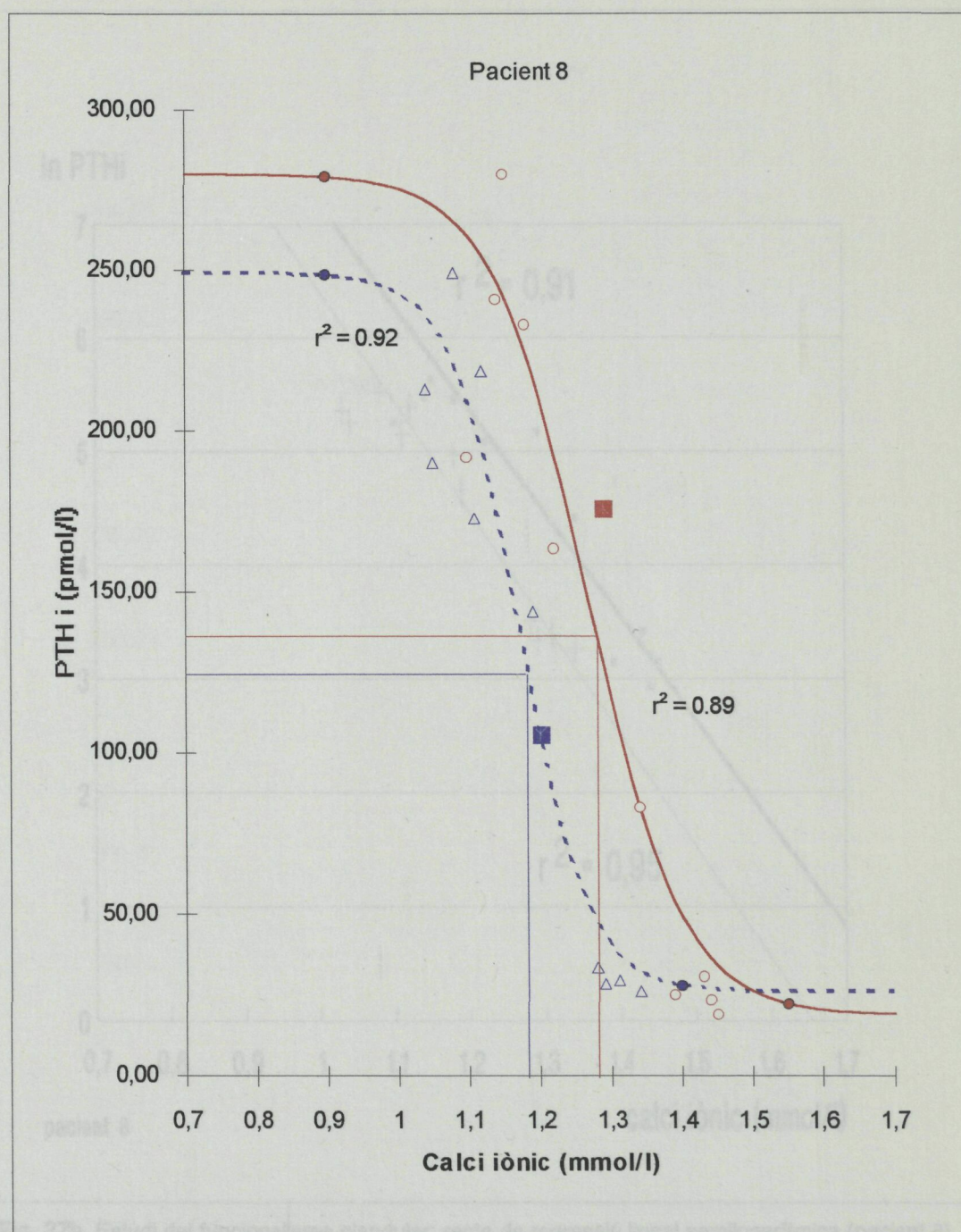
**M. Àngels BETRIU I BARS**

**Abril 1994**

**Directors:**

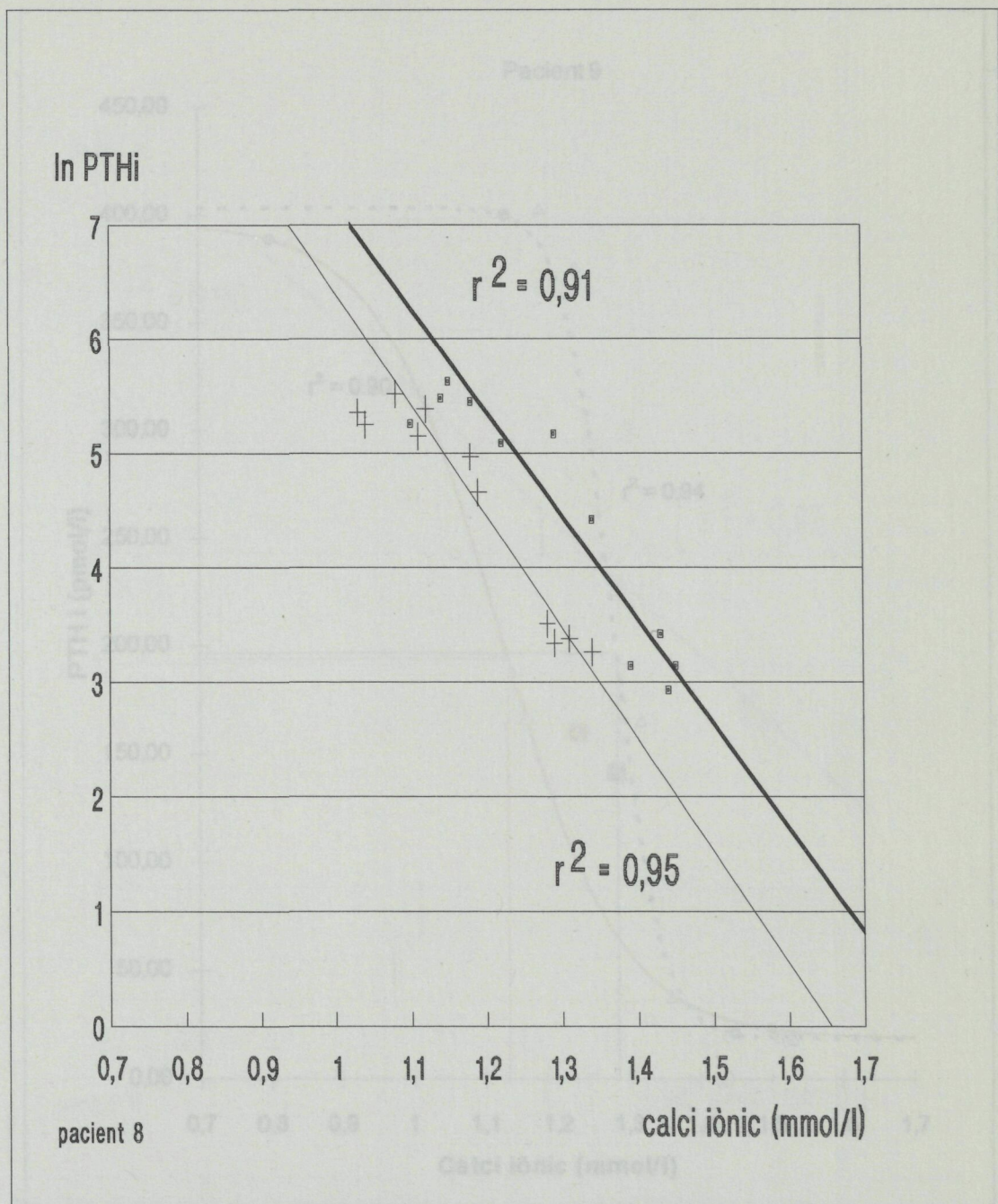
**Dr. Jesús Montoliu i Duran**

**Dra. Elvira Fernán**



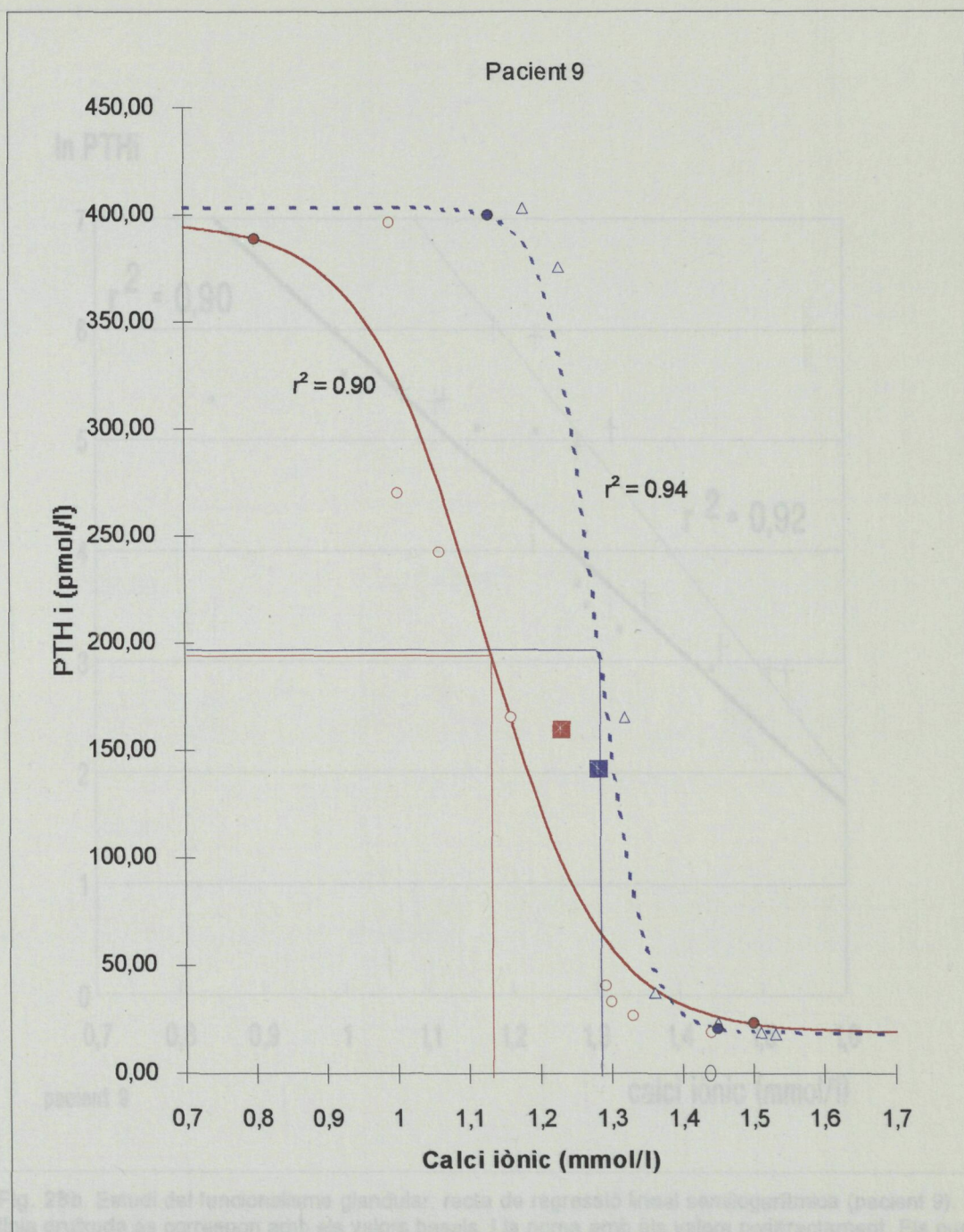
**Fig. 27a.** Estudi del funcionalisme glandular: corba sigmoïdal (pacient 8). En vermell es representa la corba basal, en blau la de després de tres mesos de tractament amb 2 mcg de calcitriol intravenós. Els punts (●) representen els valors de PTH<sub>màx</sub> i de PTH<sub>mín</sub> obtinguts sobre la corba; i els punts (⊠) els valors de PTH<sub>b</sub>. Els valors de PTHi obtinguts amb l'estimulació i la inhibició abans de tractar es representen en forma de cercles i els de després del tractament en triangles.





**Fig. 27b.** Estudi del funcionalisme glandular: recta de regressió lineal semilogarítmica (pacient 8). La línia gruixuda es correspon amb els valors basals, i la prima amb els valors posttractament. Els punts (■) són els valors pretractament i les creus (+) els de després de tractar amb 2 mcg.





**Fig. 28a.** Estudi del funcionalisme glandular: corba sigmoïdal (pacient 9). En vermell es representa la corba basal, en blau la de després de tres mesos de tractament amb 2 mcg de calcitriol intravenós. Els punts (●) representen els valors de PTH<sub>màx</sub> i de PTH<sub>mín</sub> obtinguts sobre la corba; i els punts (⊠) els valors de PTH<sub>b</sub>. Els valors de PTH<sub>i</sub> obtinguts amb l'estimulació i la inhibició abans de tractar es representen en forma de cercles i els de després del tractament en triangles.



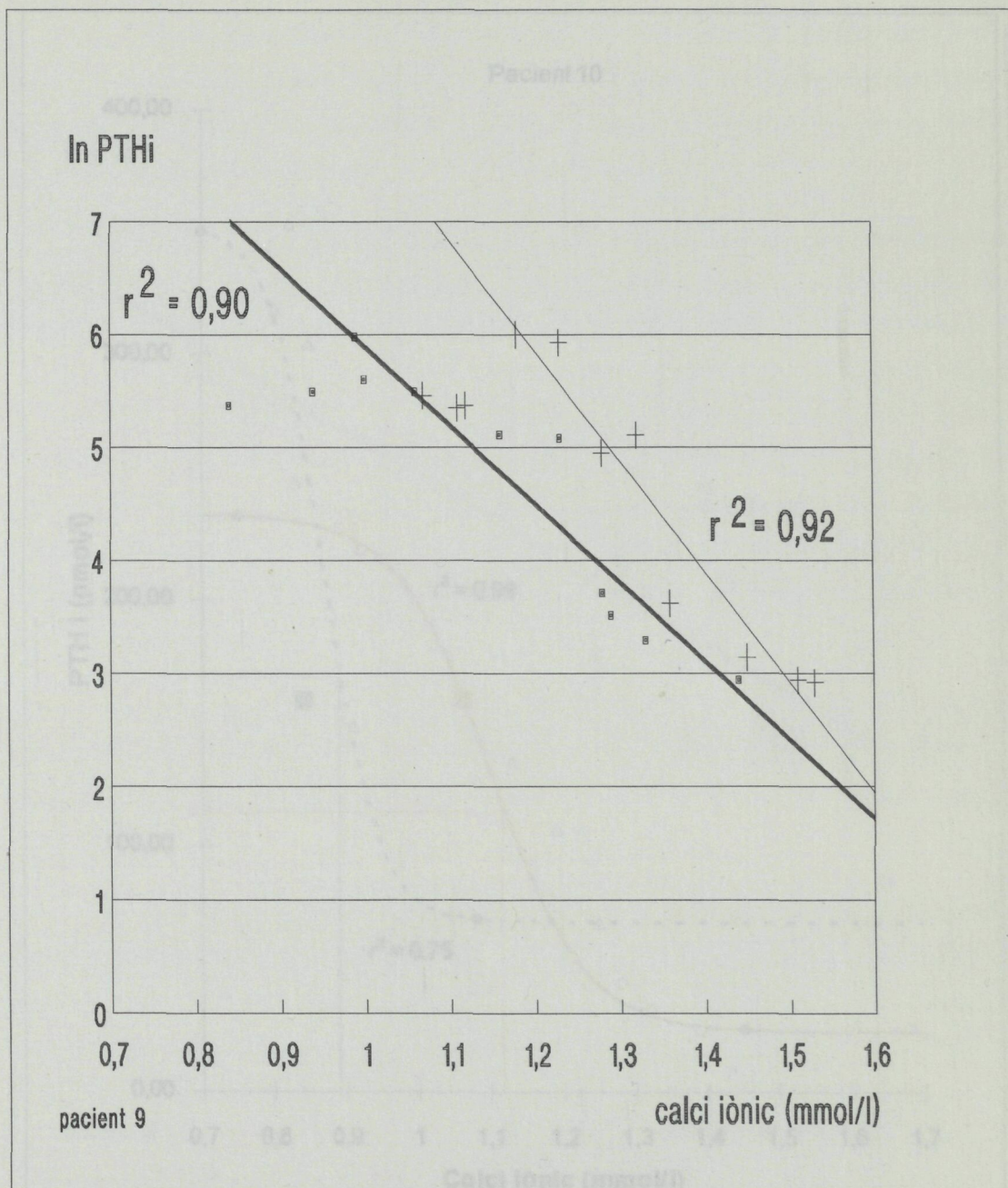


Fig. 28b. Estudi del funcionalisme glandular: recta de regressió lineal semilogarítmica (pacient 9). La línia gruixuda es correspon amb els valors basals, i la prima amb els valors posttractament. Els punts (■) són els valors pretractament i les creus (+) els de després de tractar amb 2 mcg.



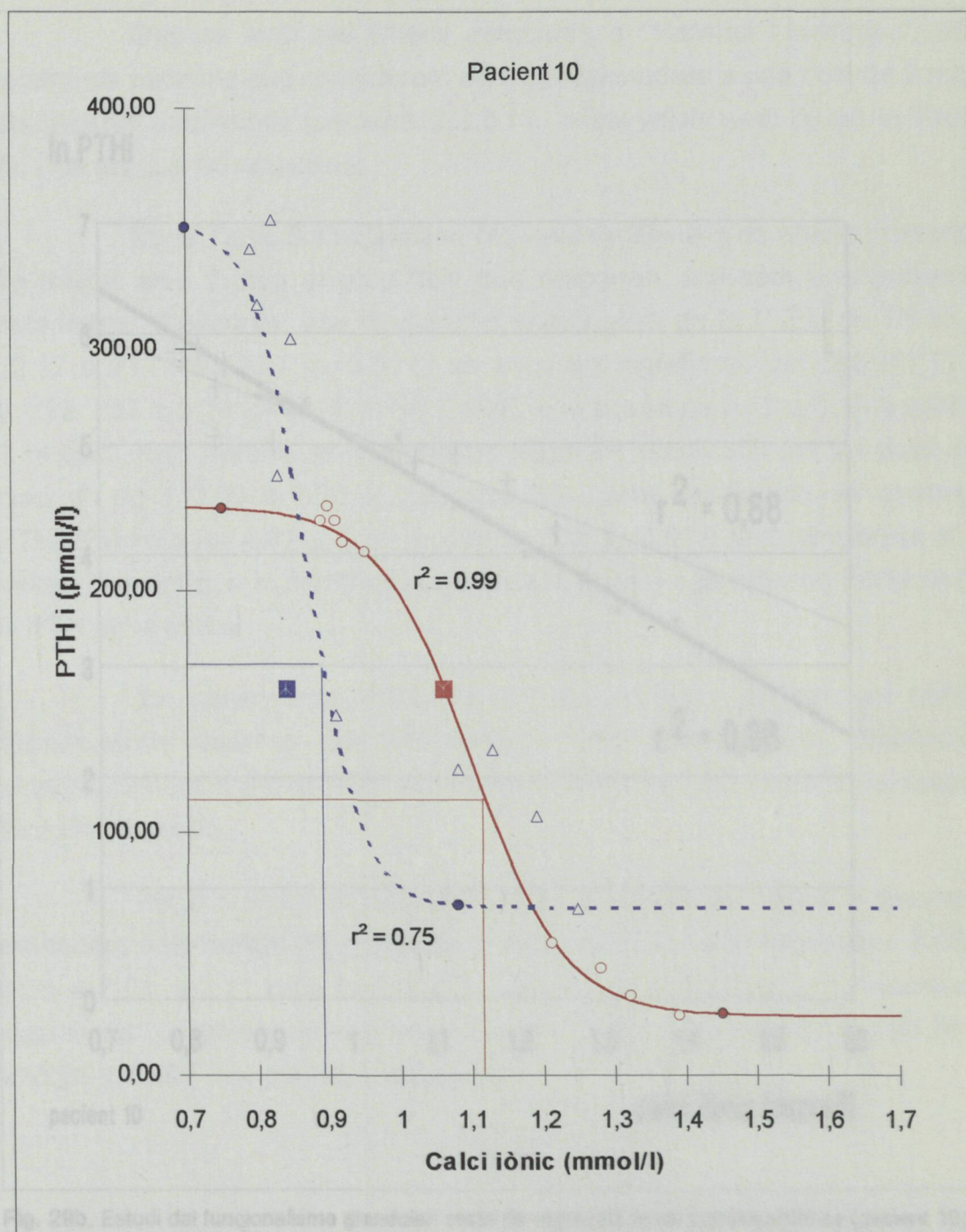
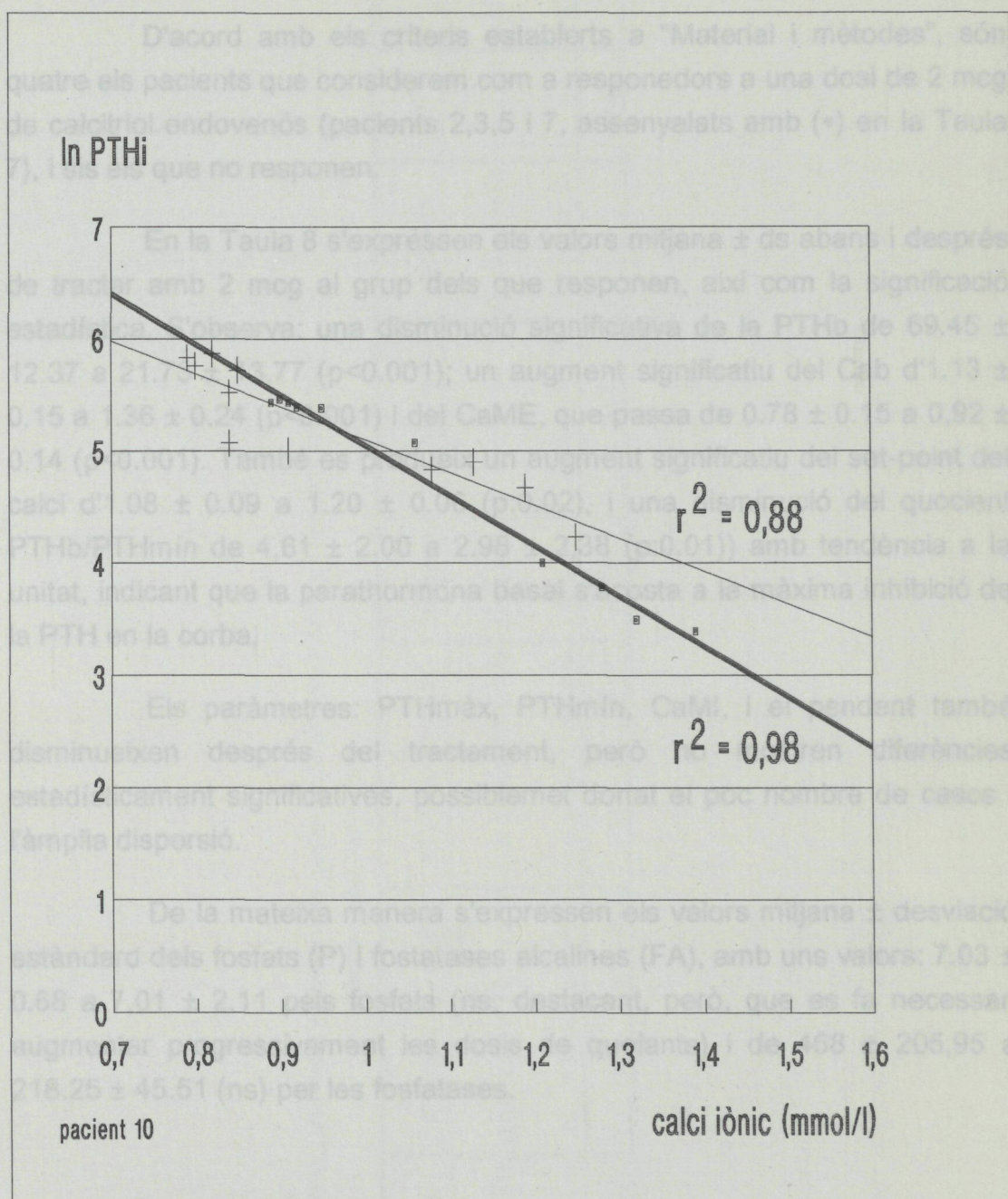


Fig. 29a. Estudi del funcionalisme glandular: corba sigmoïdal (pacient 10). En vermell es representa la corba basal, en blau la de després de tres mesos de tractament amb 2 mcg de calcitriol intravenós. Els punts (●) representen els valors de PTHmàx i de PTHmín obtinguts sobre la corba; i els punts (⊠) els valors de PTHb. Els valors de PTHi obtinguts amb l'estimulació i la inhibició abans de tractar es representen en forma de cercles i els de després del tractament en triangles.





**Fig. 29b.** Estudi del funcionalisme glandular: recta de regressió lineal semilogarítmica (pacient 10). La línia gruixuda es correspon amb els valors basals, i la prima amb els valors posttractament. Els punts (■) són els valors pretractament i les creus (+) els de després de tractar amb 2 mcg.



D'acord amb els criteris establerts a "Material i mètodes", són quatre els pacients que considerem com a responedors a una dosi de 2 mcg de calcitriol endovenós (pacients 2,3,5 i 7, assenyalats amb (\*) en la Taula 7), i sis els que no responen.

En la Taula 8 s'expressen els valors mitjana  $\pm$  ds abans i després de tractar amb 2 mcg al grup dels que responen, així com la significació estadística. S'observa: una disminució significativa de la PTHb de  $69.45 \pm 12.37$  a  $21.73 \pm 13.77$  ( $p < 0.001$ ); un augment significatiu del Cab d' $1.13 \pm 0.15$  a  $1.36 \pm 0.24$  ( $p < 0.001$ ) i del CaME, que passa de  $0.78 \pm 0.15$  a  $0.92 \pm 0.14$  ( $p < 0.001$ ). També es produeix un augment significatiu del set-point del calci d' $1.08 \pm 0.09$  a  $1.20 \pm 0.06$  ( $p: 0.02$ ), i una disminució del quocient PTHb/PTHmín de  $4.61 \pm 2.00$  a  $2.98 \pm 2.38$  ( $p: 0.01$ ) amb tendència a la unitat, indicant que la parathormona basal s'acosta a la màxima inhibició de la PTH en la corba.

Els paràmetres: PTHmàx, PTHmín, CaMI, i el pendent també disminueixen després del tractament, però no mostren diferències estadísticament significatives, possiblemet donat el poc nombre de casos i l'àmplia dispersió.

De la mateixa manera s'expressen els valors mitjana  $\pm$  desviació estàndard dels fosfats (P) i fostatases alcalines (FA), amb uns valors:  $7.03 \pm 0.68$  a  $7.01 \pm 2.11$  pels fosfats (ns, destacant, però, que es fa necessari augmentar progressivament les dosis de quelants) i de  $468 \pm 205.95$  a  $218.25 \pm 45.51$  (ns) per les fostatases.

---



Taula 8.- Valors mitjana  $\pm$  desviació estàndard dels quatre pacients que responen a una dosi de 2 mcg.  
(basals i post-tractament)

	PTHb	Cab	PTHmax	CaME	PTHmin	CaMI	set-point	PTHb/PTHmin	pendent	P	FA
basal	69,45 $\pm$ 12,37	1,13 $\pm$ 0,15	252,47 $\pm$ 268,92	0,78 $\pm$ 0,15	19,80 $\pm$ 15,06	1,48 $\pm$ 0,13	1,08 $\pm$ 0,09	4,61 $\pm$ 2,00	683,56 $\pm$ 1083,54	7,03 $\pm$ 0,68	468 $\pm$ 205,95
post-tractament	21,73 $\pm$ 13,77	1,36 $\pm$ 0,24	77,15 $\pm$ 47,06	0,92 $\pm$ 0,14	10,81 $\pm$ 8,40	1,41 $\pm$ 0,09	1,20 $\pm$ 0,06	2,98 $\pm$ 2,38	208,84 $\pm$ 189,59	7,01 $\pm$ 2,11	218,25 $\pm$ 45,51
	p < 0,001	p < 0,001	ns	p < 0,001	ns	ns	p: 0,02	p: 0,01	ns	ns	ns

La recta conjunta de correlació, calci/PTHi, el calci en intervals i la PTH en percentatge (Figura 30), mostra l'evolució de la parathormona en els dos grups: (a) pacients que responen i (b) pacients que no responen. En el primer grup (Figura 30a), s'observa una disminució del percentatge mig de parathormona basal abans i després del tractament de 41.55 % a 14.77 % i, conjuntament, una elevació del calci iònic basal mig d' 1.13 a 1.36 mmol/l. Així mateix, es mostra que, després del tractament, els nivells de parathormona són més baixos pels mateixos nivells de calci.

En el grup dels que no responen (Figura 30b) s'observa que no existeixen diferències entre la parathormona mitjana basal abans i després del tractament (37.29 % vs 33.44 %), i tampoc en les xifres de calci iònic basals (1.24 vs 1.21 mmol/l). La línia que expressa la tendència de les dues situacions és paral·lela i els valors de parathormona per als diferents intervals de calci són similars.

---



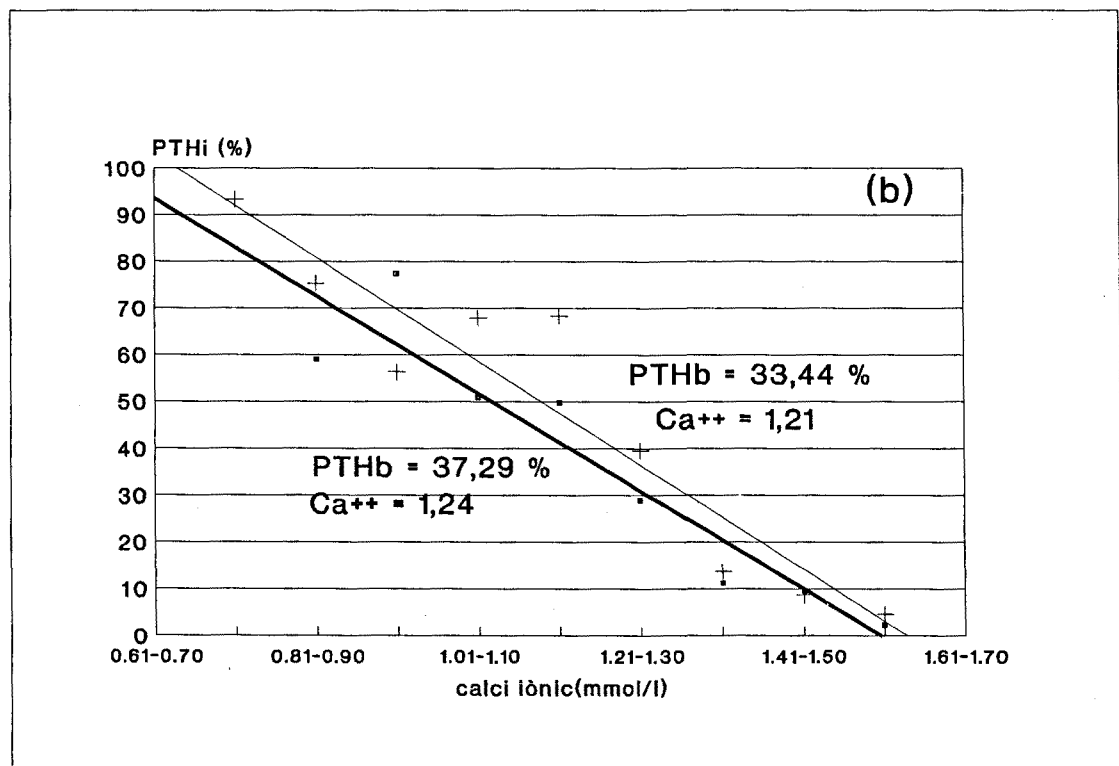
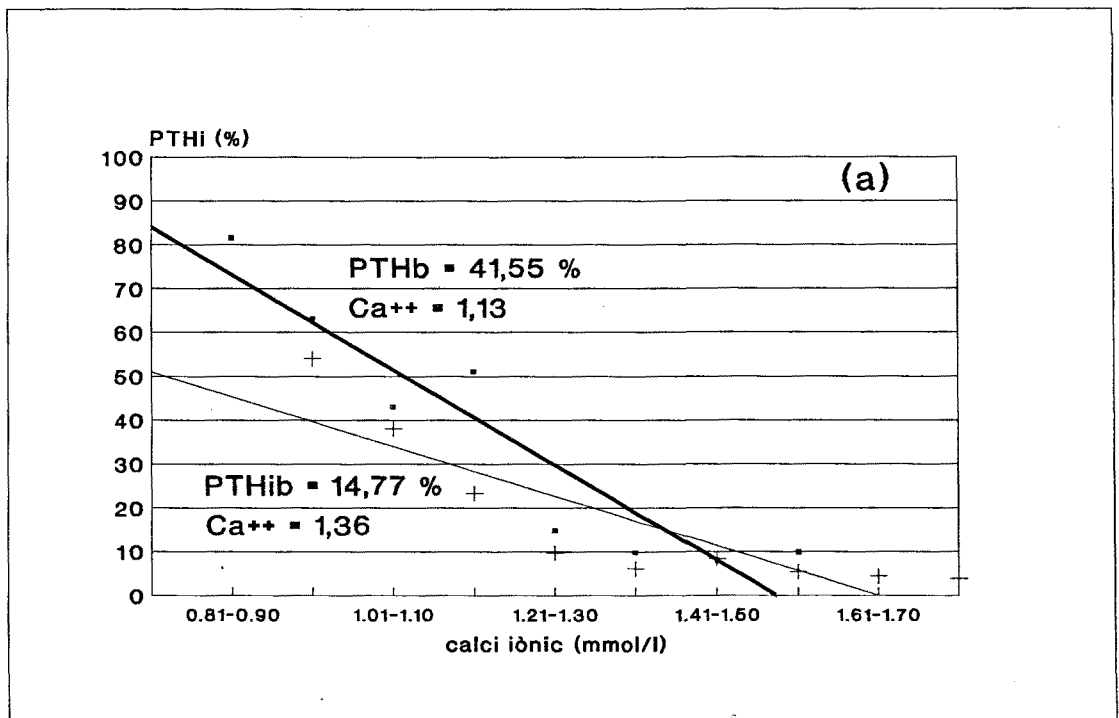


Fig. 30. Evolució de la parathormona en els dos grups: (a) els que responen i (b) els que no responen. (PTHi expressada en percentatges; calci iònic en intervals). La línia gruixuda i els punts (●), representen els valors abans del tractament; la línia prima i les (+) els valors després del tractament.



La Figura 31 mostra l'evolució del set-point del calci en els dos grups de malalts: (a) els que responen i (b) els que no responen. Se n'evidencia un augment en tots els casos del grup de malalts que considerem que responen a 2 mcg de calcitriol (a) i un comportament variable en els de l'altre (b).

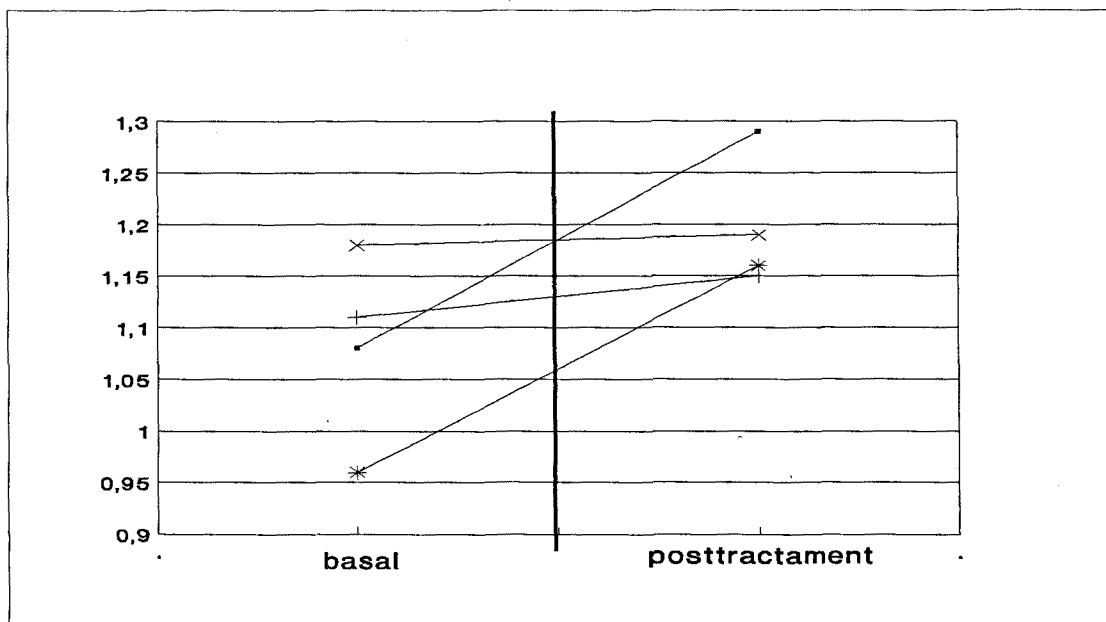


Fig. 31a. Evolució del set-point del calci en el grup dels que responen.

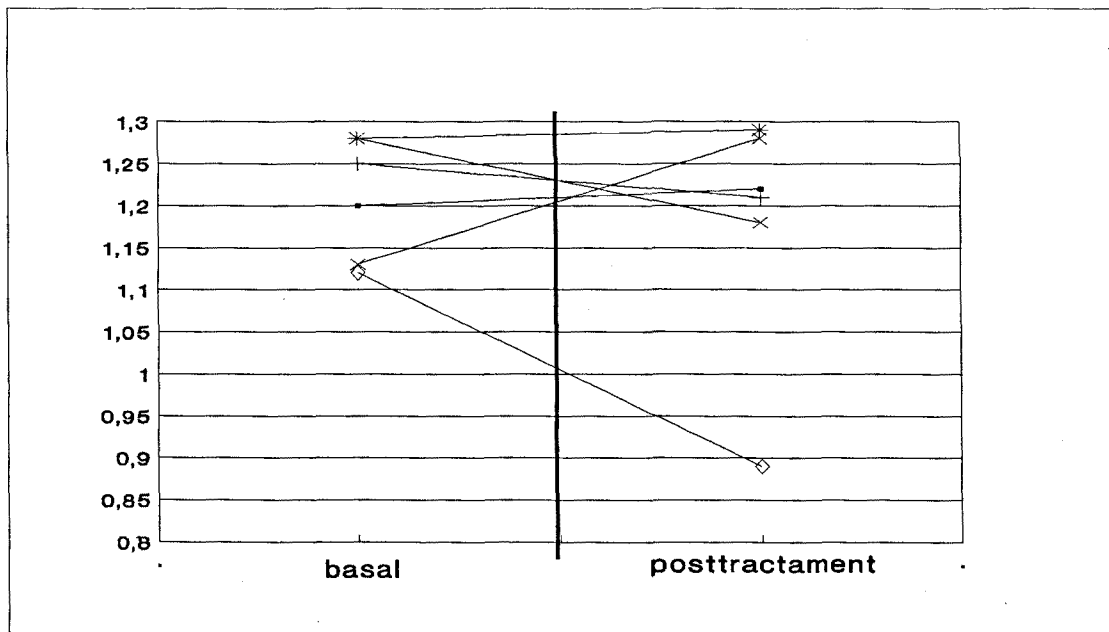


Fig. 31b. Evolució del set-point del calci en els que no responen.



## **1.2. ANÀLISI DE LES CAUSES DE FRACÀS: NIVELLS DE PARATHORMONA I HIPERFOSFORÈMIA.**

Sis són els malalts que no compleixen els criteris de resposta al tractament a una dosi de 2 mcg de calcitriol intravenós.

En la Taula 9 queden expressats els valors mitjana  $\pm$  ds abans i després de 3 mesos de tractament en els dos grups (els que responen i els que no responen ), així com la significació estadística en comparar-los abans de tractar.

En estudiar els valors abans d'iniciar el tractament entre ambdós grups, observem diferències significatives en els valors de PTHb (  $69.45 \pm 12.37$  vs  $142.05 \pm 28.32$  ) ( $p < 0.001$ ); PTHmín (  $19.80 \pm 15.06$  vs  $35.02 \pm 12.90$  ) ( $p < 0.05$ ); set-point del calci (  $1.08 \pm 0.09$  vs  $1.21 \pm 0.07$  ) ( $p < 0.01$ ) i en els nivells de fosfatases alcalines (  $468 \pm 205.95$  vs  $957.67 \pm 536.83$  ) ( $p < 0.05$ ). No trobem diferències significatives en els nivells de Cab, PTHmàx, quocient PTHb / PTHmín, CaME, CaMI, pendent (possiblement degut a l'àmplia desviació estàndard), ni en les xifres de fòsfor.

---



	Pacients que responen (n=4)		Pacients que no responen (n=6)	
	Basal	Postractament	Basal	Postractament
<b>PTHb</b>	*** 69,45 ± 12,37	21,73 ± 13,77	*** 142,05 ± 28,32	143,10 ± 29,70
<b>Cab</b>	1,13 ± 0,15	1,36 ± 0,24	1,23 ± 0,09	1,21 ± 0,19
<b>PTHmax</b>	252,47 ± 268,92	77,15 ± 47,06	262,83 ± 83,37	639,10 ± 643,06
<b>CaME</b>	0,78 ± 0,15	0,92 ± 0,14	0,82 ± 0,07	0,98 ± 0,17
<b>PTHmin</b>	* 19,80 ± 15,06	10,81 ± 8,40	* 35,02 ± 12,90	43,27 ± 25,44
<b>CaMI</b>	1,48 ± 0,13	1,41 ± 0,09	1,48 ± 0,05	1,34 ± 0,15
<b>set-point</b>	** 1,08 ± 0,09	1,20 ± 0,06	** 1,21 ± 0,07	1,18 ± 0,15
<b>PTHb/PTHmin</b>	4,61 ± 2,00	2,98 ± 2,38	4,83 ± 2,55	4,38 ± 2,43
<b>Pendent</b>	683,56 ± 1083,54	208,84 ± 189,59	479,47 ± 204,24	8299,19 ± 17375,81
<b>P</b>	7,03 ± 0,68	7,01 ± 2,11	7,56 ± 1,75	9,85 ± 3,82
<b>FA</b>	* 468,00 ± 205,95	218,25 ± 45,51	* 957,67 ± 536,83	772,33 ± 372,47

Taula 9.- Valors mitjana ± desviació estàndar als responedors i no responedors (basals i postractament). Comparació dels valors basals entre els dos grups, i significació estadística: (\*\*\*) p<0.001; (\*\*) p:0.01 ; (\*) p:0.05.

Així, en revisar les diferències entre els dos grups abans de tractar-los, trobem que:

a) partim de nivells significativament diferents de parathormona, amb xifres més elevades de PTHb i PTHmín en el grup dels que no responen, tot i que no existeixen diferències significatives en els valors obtinguts ni en la màxima estimulació (encara que s'aconsegueixen nivells més baixos ) ni en la màxima inhibició (Figura 32);

b) alguns pacients del grup dels que no responen presenten una important elevació dels nivells de fòsfor plasmàtic, que no és controlable ni augmentant-los les dosis de quelants (Figura 33 (a) grup dels que responen, i (b) grup dels que no responen );

c) el Cab és inferior en el grup que respon al tractament, sense tenir significació estadística, de manera que els pacients del grup amb bona resposta al tractament amb 2 mcg de calcitriol, augmenten les seves xifres de Cab (Figura 34a) mentre que el comportament en l'altre grup és variable (Figura 34b);

d) el set-point també es significativament inferior en el primer grup;

e) les FA tenen valors superiors en els malalts que no responen al tractament.

---



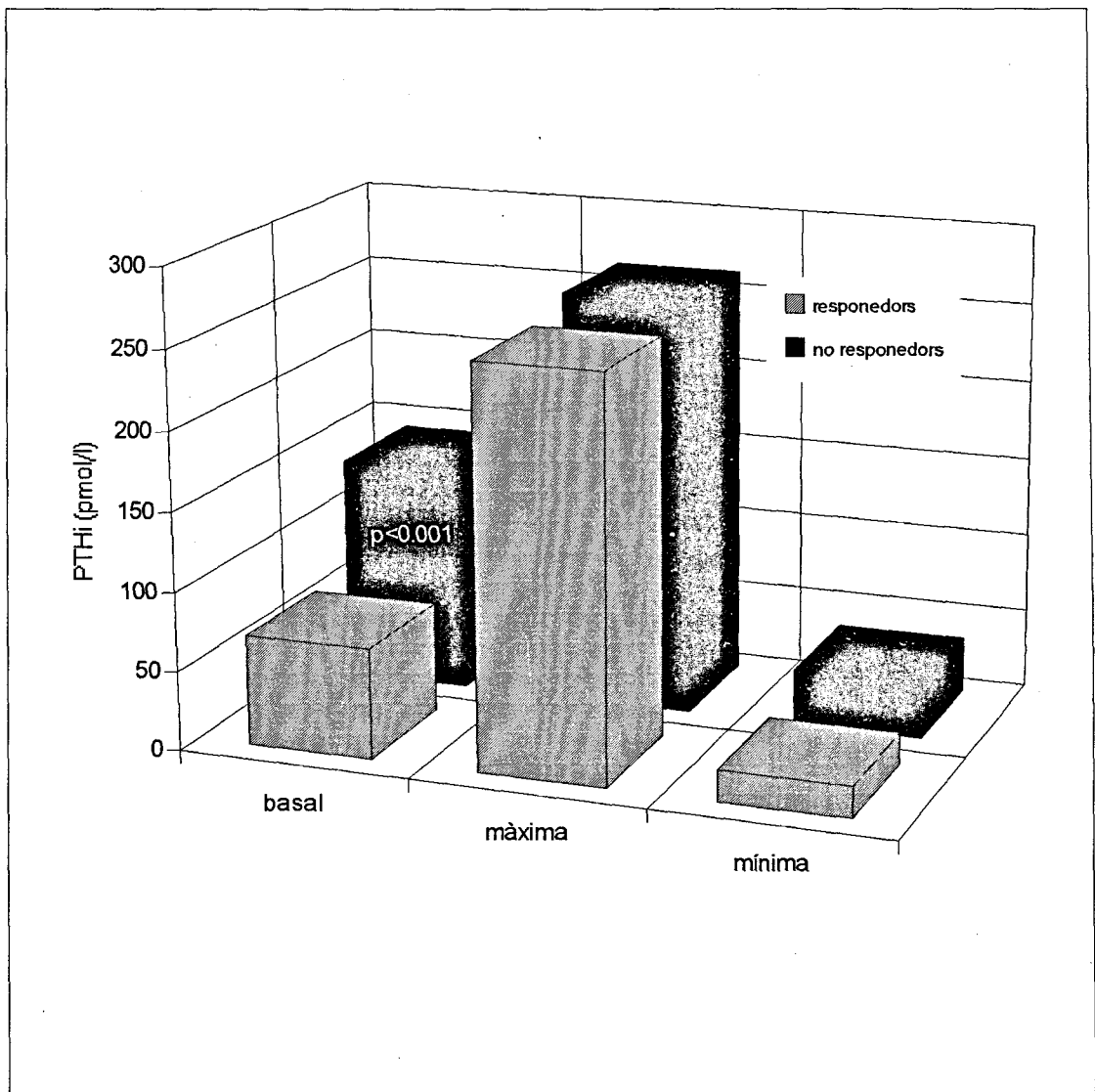


Fig. 32. Nivells de PTHb, PTHmàx i PTHmín ( mitjanes ) en els dos grups, abans de tractar amb 2 mcg de calcitriol.

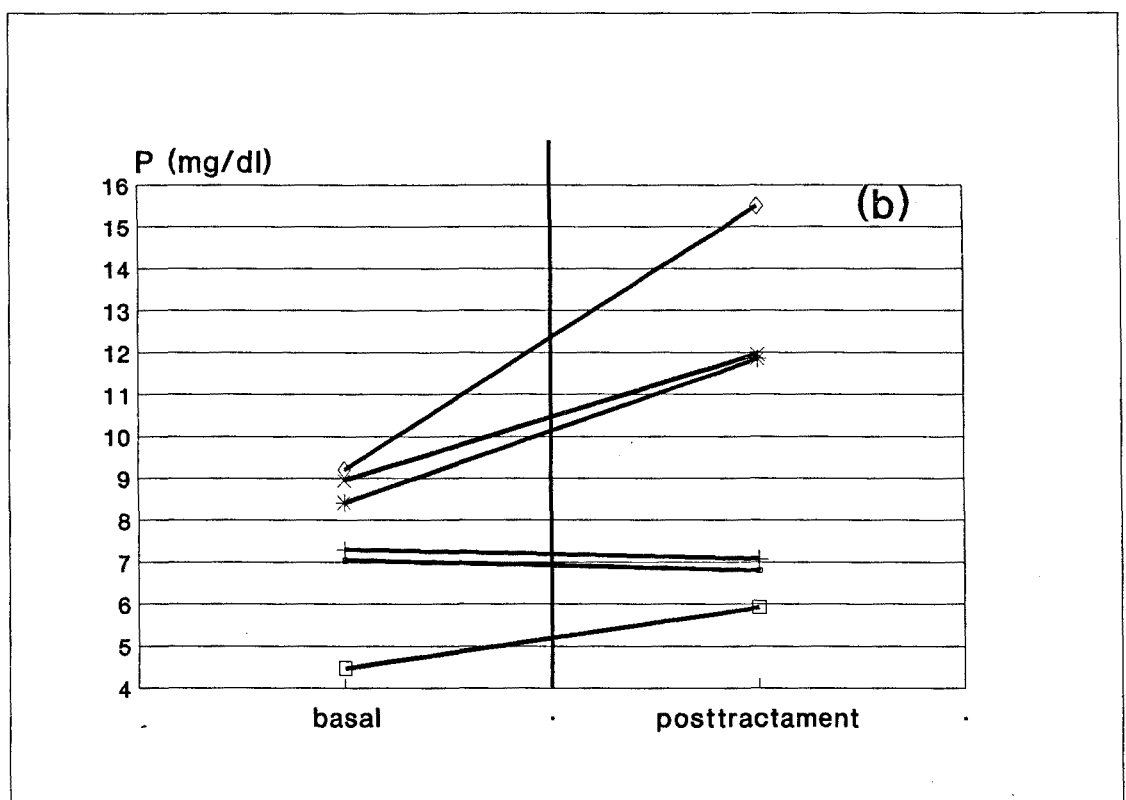
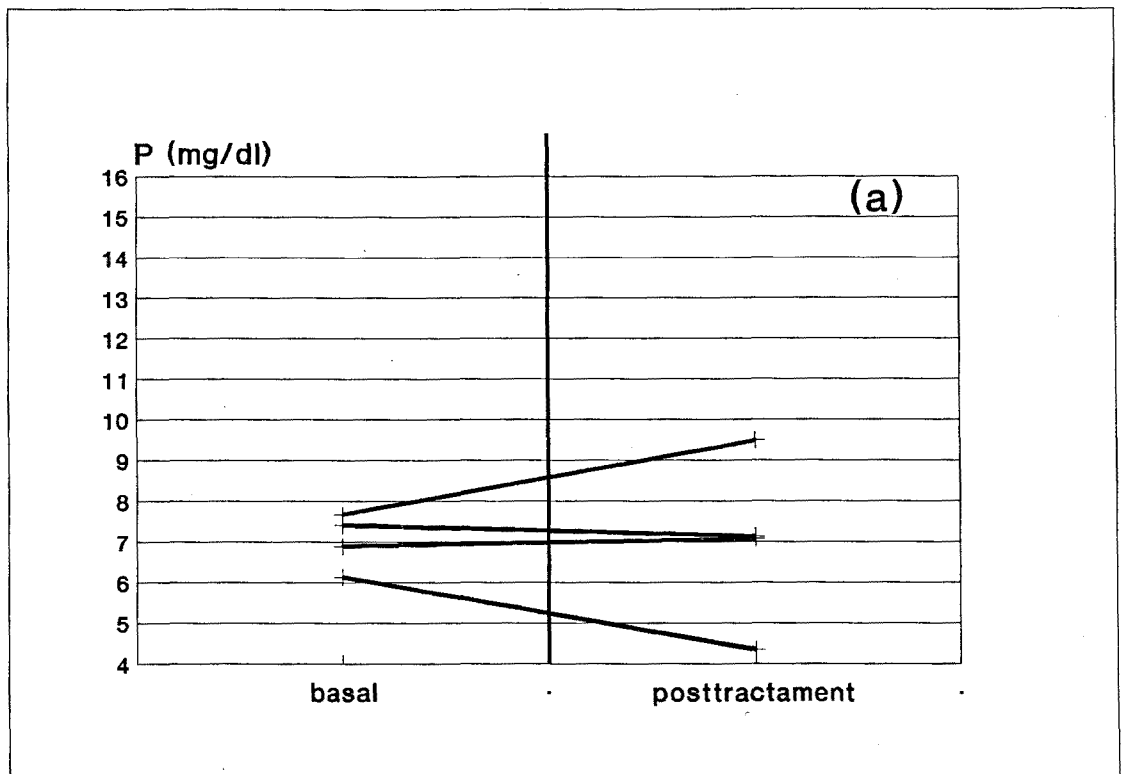


Fig. 33. Evolució de les xifres de fòsfor en els dos grups: (a) els que responen, i (b) els que no responen..



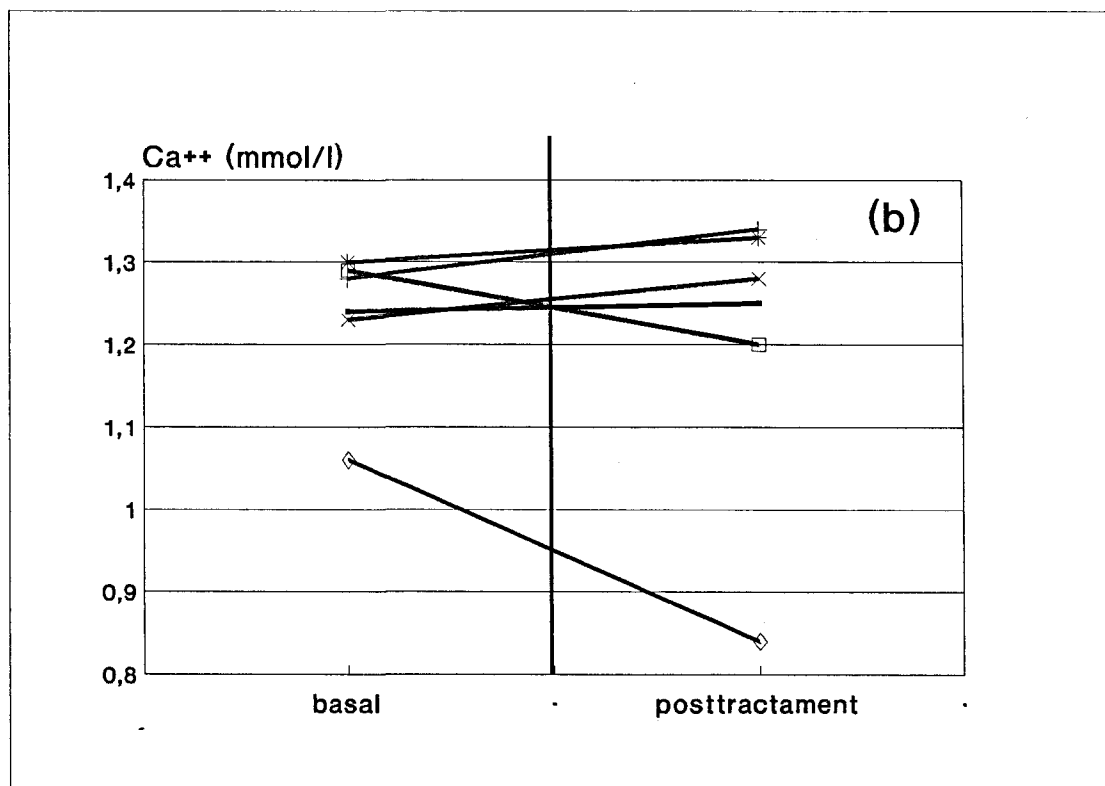
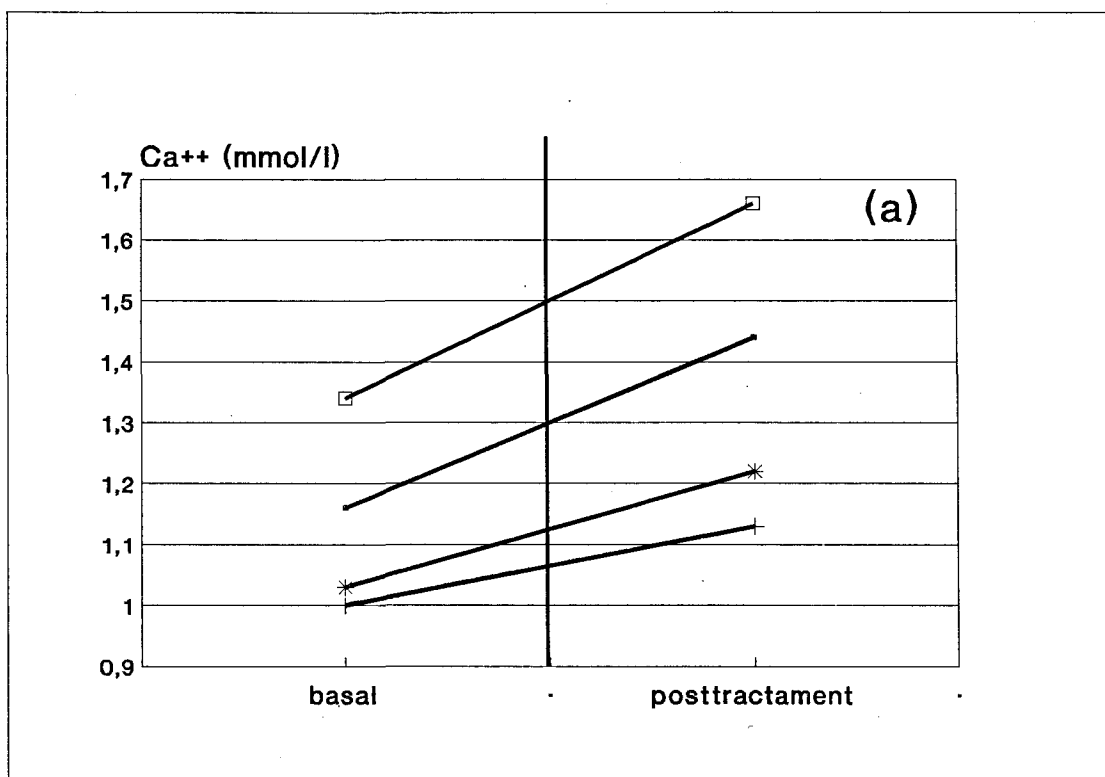


Fig. 34. Evolució de les xifres de calci basal en els dos grups, en tractar-los amb 2 mcg de calcitriol: (a) grup dels que responen, i (b) grup dels que no responen..

### **1.3. EFECTE DE 6 MCG DE CALCITRIOL INTRAVENÓS SOBRE EL FUNCIONALISME DE LES GLÀNDULES PARATIROÏDES.**

Dels sis malalts que formen el grup dels que no responen a 2 mcg de calcitriol durant tres mesos, a tres (pacients 1, 4 i 8 ) que presenten xifres de calci i fòsfor sèrics dins de la normalitat i que no mostren un clar descens en les xifres de PTHb obtingudes mensualment, els augmentem la dosi de calcitriol de manera seqüencial: 4 mcg durant 3 mesos i, després, a 6 mcg, postdiàlisi.

A les quatre setmanes de rebre tractament amb 6 mcg, n'estudiem el funcionalisme glandular. Els valors per cada pacient es reflecteixen en la Taula 10. L'evolució dels valors mitjana  $\pm$  desviació estàndard basals, després de ser tractats durant tres mesos amb 2 mcg i, a les quatre setmanes, de tractar amb 6 mcg, s'expressen en la Taula 11.

Atès el poc nombre de casos, no és possible fer-ne un estudi estadístic. Amb tot, en revisar els valors mitjana  $\pm$  desviació estàndard, basals i després de les quatre setmanes d'administrar 6 mcg, evidenciem: una clara tendència a la disminució dels valors de PTHb ( $137.77 \pm 37.12$  vs  $66.57 \pm 36.11$  ), PTHmín (  $38,75 \pm 14.55$  vs  $22.52 \pm 9.68$  ), quocient PTHb / PTHmín ( $4.34 \pm 3.13$  a  $3.03 \pm 1.63$  ), FA (  $1312 \pm 506.31$  vs  $551.33 \pm 176.42$  ), i set-point ( $1.24$  vs  $1.20$  ). El Cab augmenta després de tractar-los amb 6 mcg de  $1.27 \pm 0.03$  a  $1.37 \pm 0.23$  mmol/l; també ho fa el CaEM ( de  $0.81 \pm 0.08$  a  $0.92 \pm 0.15$  ).

No sembla que es produeixin canvis en els nivells de PTHmàx ( $260.14 \pm 71.20$  vs  $208.92 \pm 92.57$  ), en els de fòsfor (es manté entre 6-6.5 mg/dl), en els de CaMI, ni en els del pendent de la corba.



Taula 10. Valors després de 4 setmanes de tractament amb 6 mcg de calcitriol.

	pacient 1	pacient 4	pacient 8
PTHb	78,5	26,0	95,2
Cab	1,26	1,63	1,22
PTHmàx	243,76	103,86	278,84
CaEM	0,95	1,05	0,75
PTHmín	16,53	17,33	33,69
CaMI	1,45	1,40	1,40
set-point	1,22	1,25	1,13
PTHb/PTHmín	4,75	1,50	2,83
pendent	535,05	275,01	515,05
P	7,72	4,83	6,49
FA	402	506	746

Taula 11. Valors mitjana  $\pm$  desviació estàndard dels tres pacients tractats amb 6 mcg de calcitriol.

	basal	2 mcg	6 mcg
PTHb	137,77 $\pm$ 37,12	149,17 $\pm$ 38,08	66,57 $\pm$ 36,11
Cab	1,27 $\pm$ 0,03	1,26 $\pm$ 0,07	1,37 $\pm$ 0,23
PTHmàx	260,14 $\pm$ 71,20	957,77 $\pm$ 850,90	208,92 $\pm$ 92,57
CaEM	0,81 $\pm$ 0,08	1,00 $\pm$ 0,13	0,92 $\pm$ 0,15
PTHmín	38,75 $\pm$ 14,55	51,82 $\pm$ 21,52	22,52 $\pm$ 9,68
CaMI	1,48 $\pm$ 0,08	1,35 $\pm$ 0,09	1,42 $\pm$ 0,03
set-point	1,24 $\pm$ 0,04	1,20 $\pm$ 0,02	1,20 $\pm$ 0,06
PTHb/PTHmín	4,34 $\pm$ 3,13	3,06 $\pm$ 0,65	3,03 $\pm$ 1,63
pendent	523,83 $\pm$ 268,90	15496,19 $\pm$ 24480,49	441,71 $\pm$ 144,71
P	6,27 $\pm$ 1,56	6,60 $\pm$ 0,61	6,35 $\pm$ 1,45
FA	1312 $\pm$ 506,31	1025 $\pm$ 248,50	551,33 $\pm$ 176,42

L'evolució del funcionalisme glandular per a cada pacient, després de ser tractat amb 6 mcg de calcitriol intravenós, es representa en les Figures 35 a 37 en forma de corba sigmoïdal PTHi / calci iònic. Hi estan representats també els valors corresponents de la  $r^2$  i el set point del calci.

---



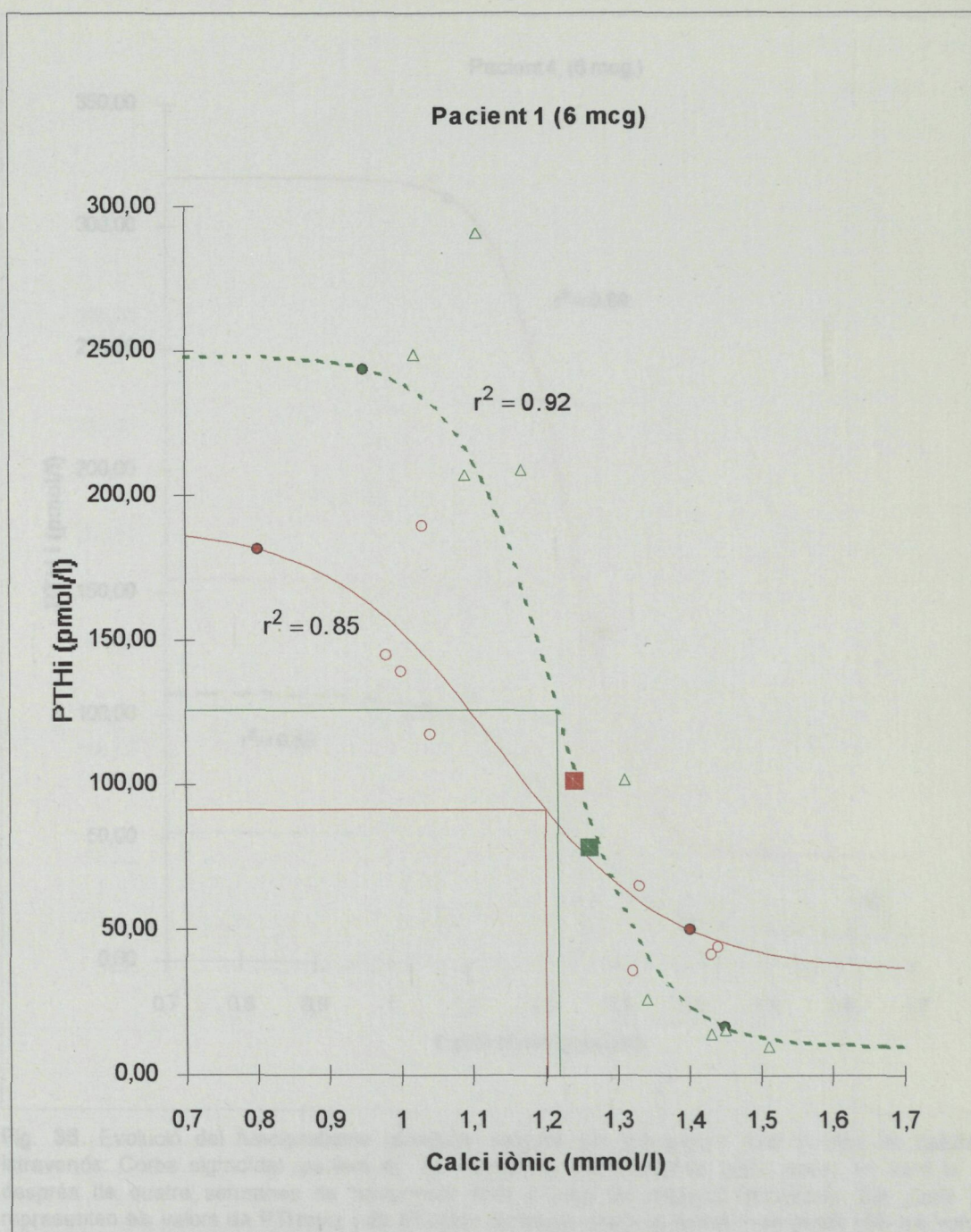
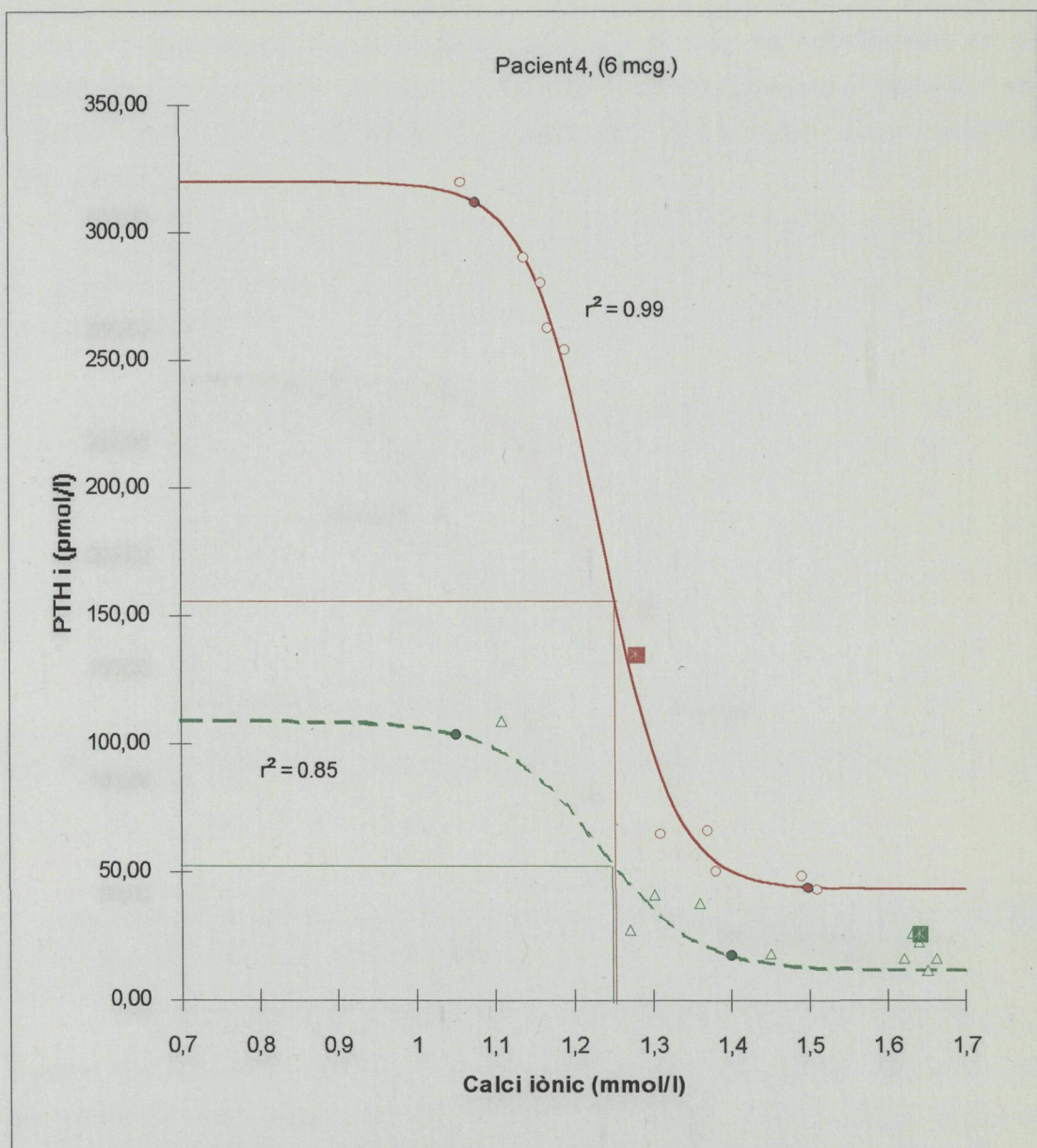


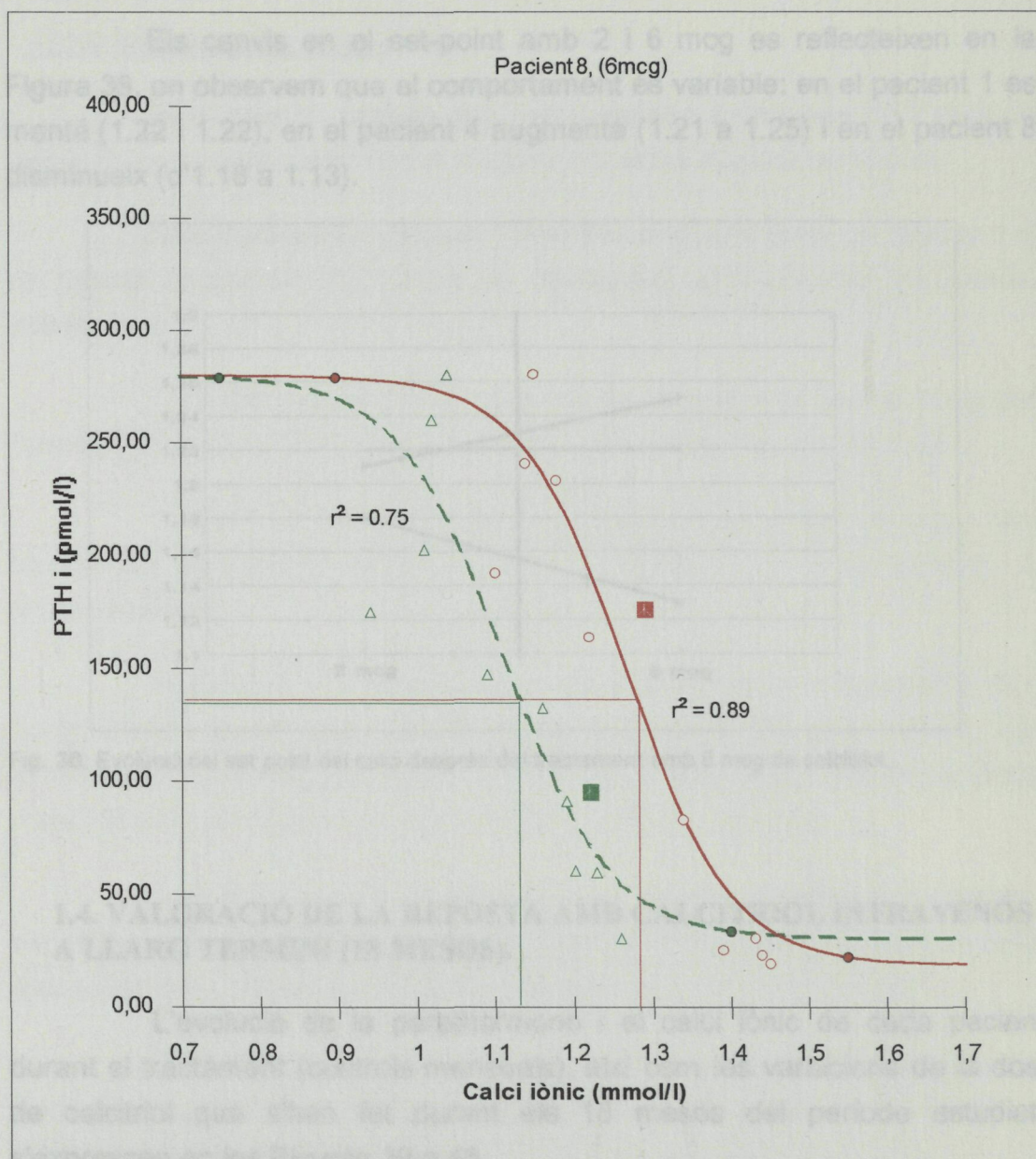
Fig. 35. Evolució del funcionalisme glandular després del tractament amb 6 mcg de calcitriol intravenós: Corba sigmoïdal (pacient 1). En vermell es representa la corba basal, en verd la de després de quatre setmanes de tractament amb 6 mcg de calcitriol intravenós. Els punts (●) representen els valors de PTHmàx i de PTHmín obtinguts sobre la corba; i els punts (⊠) els valors de PTHb. Els valors de PTHi obtinguts amb l'estimulació i la inhibició abans de tractar es representen en forma de cercles i els de després del tractament amb 6 mcg en triangles.





**Fig. 36.** Evolució del funcionalisme glandular després del tractament amb 6 mcg de calcitriol intravenós: Corba sigmoïdal (pacient 4). En vermell es representa la corba basal, en verd la de després de quatre setmanes de tractament amb 6 mcg de calcitriol intravenós. Els punts (●) representen els valors de PTHmàx i de PTHmín obtinguts sobre la corba; i els punts (⊠) els valors de PTHb. Els valors de PTHi obtinguts amb l'estimulació i la inhibició abans de tractar es representen en forma de cercles i els de després del tractament amb 6 mcg en triangles.





**Fig. 37.** Evolució del funcionalisme glandular després de tractar amb 6 mcg de calcitriol intravenós: Corba sigmoïdal (pacient 8). En vermell es representa la corba basal, en verd la de després de quatre setmanes de tractament amb 6 mcg de calcitriol intravenós. Els punts (●) representen els valors de PTH<sub>màx</sub> i de PTH<sub>mín</sub> obtinguts sobre la corba; i els punts (⊠) els valors de PTH<sub>b</sub>. Els valors de PTH<sub>i</sub> obtinguts amb l'estimulació i la inhibició abans de tractar es representen en forma de cercles i els de després del tractament amb 6 mcg en triangles.



Els canvis en el set-point amb 2 i 6 mcg es reflecteixen en la Figura 38, on observem que el comportament és variable: en el pacient 1 es manté (1.22 i 1.22), en el pacient 4 augmenta (1.21 a 1.25) i en el pacient 8 disminueix (d'1.18 a 1.13).

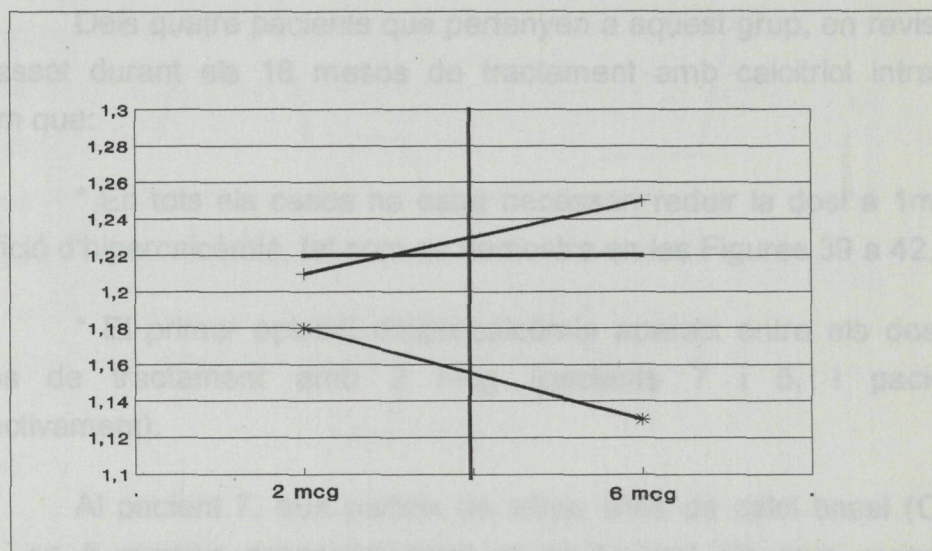


Fig. 38. Evolució del set point del calci després del tractament amb 6 mcg de calcitriol.

#### 1.4. VALORACIÓ DE LA REPOSTA AMB CALCITRIOL INTRAVENÓS A LLARG TERMINI (18 MESOS).

L'evolució de la parathormona i el calci iònic de cada pacient durant el tractament (controls mensuals), així com les variacions de la dosi de calcitriol que s'han fet durant els 18 mesos del període estudiat, s'expressen en les Figures 39 a 45.

L'evolució dels nivells de fosfatases alcalines basals, després dels tres mesos de tractament amb 2 mcg i als 18 mesos, per cada pacient, queda expressada en la Figura 46 (a) els que responen a 2 mcg, i en la 46 (b) els pacients tractats amb 6 mcg. En revisar les figures s'evidencia que en tots els malalts del primer grup, ja hi ha un clar descens dels nivells de FA després dels tres mesos de tractament amb 2mcg, mentre que en el segon grup, els nivells són similars als basals, amb una clara disminució als 18 mesos.



### I.-Grup tractat amb 2 mcg ( Figures 39 a 42 )

És el grup de malalts que respongueren a una dosi de 2 mcg de calcitriol i que continuaren fent el tractament sense augmentar la dosi.

Dels quatre pacients que pertanyen a aquest grup, en revisar què ha passat durant els 18 mesos de tractament amb calcitriol intravenós, trobem que:

\* En tots els casos ha estat necessari reduir la dosi a 1mcg per l'aparició d'hipercalcèmia, tal com es demostra en les Figures 39 a 42.

\* El primer episodi d'hipercalcèmia apareix entre els dos i tres mesos de tractament amb 2 mcg (pacients 7 i 5, i pacient 2, respectivament).

Al pacient 7, que parteix de xifres altes de calci basal ( $Ca^{++b} = 1.34$ ), se li suspèn necessàriament el tractament als tres mesos, per hipercalcèmia mantinguda (1.40), i hem de recórrer a la paratiroidectomia (mes 18) per persistència de xifres altes de la PTHi i del calci.

\* Al mes 18, tot i que en algú cas ha estat necessari suspendre, temporalment i per hipercalcèmia, el tractament ( pacient 5 ), tres malalts segueixen amb 1 mcg de calcitriol intravenós.

\* En tots els casos ha estat necessari augmentar les dosis de quelants a partir dels dos mesos de tractament, amb molta dificultat per a mantenir el fòsfor dins dels límits.

\* Les fosfatases alcalines disminueixen en tots els casos (Figura 46a).

---

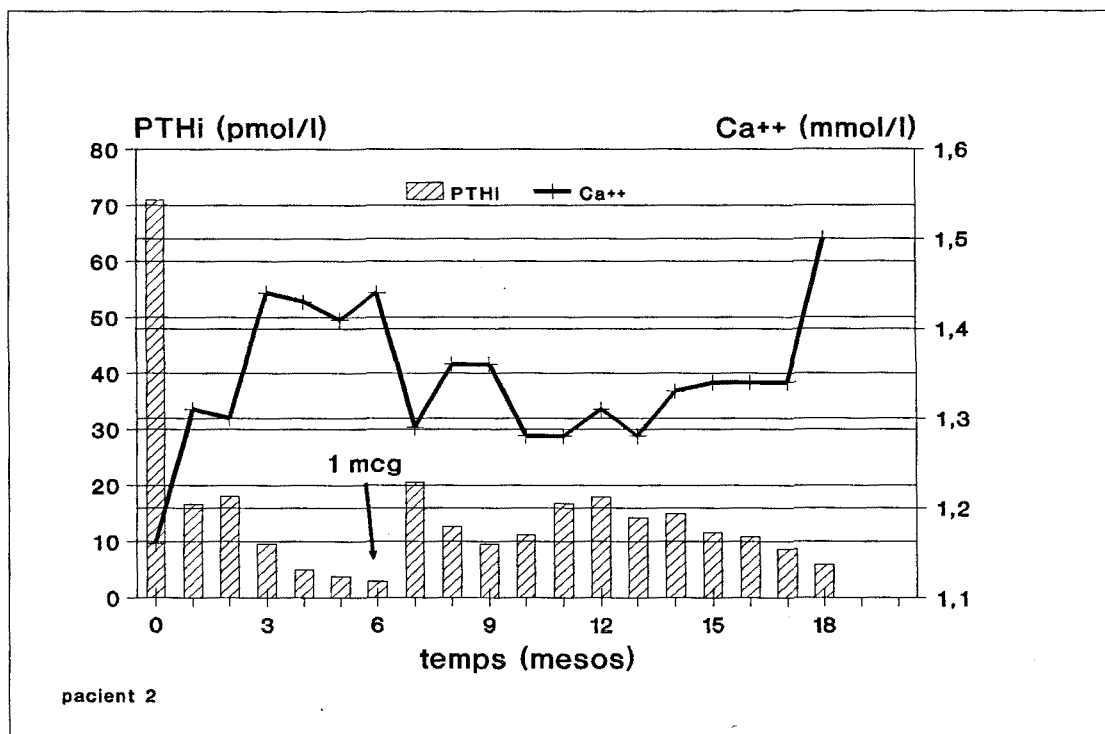


Fig. 39. Evolució dels nivells de PTHb i Ca<sup>++</sup> al llarg del tractament (pacient 2).

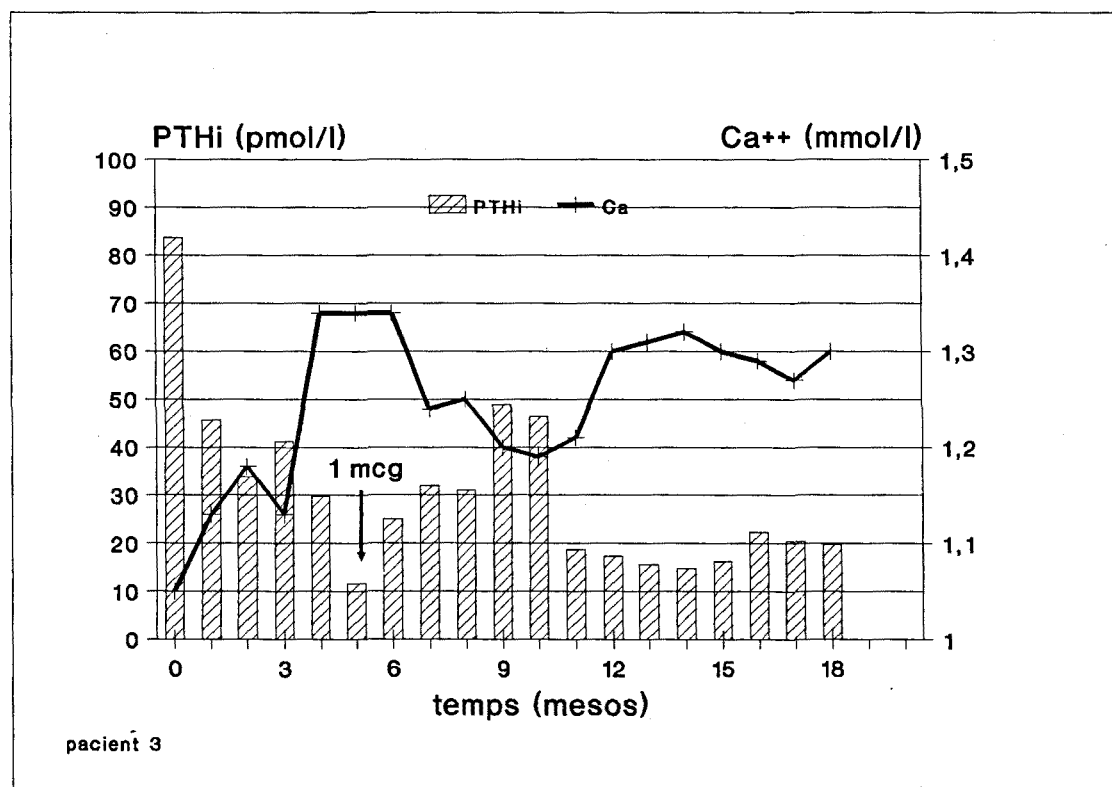


Fig. 40. Evolució dels nivells de PTHb i Ca<sup>++</sup> al llarg del tractament (pacient 3).

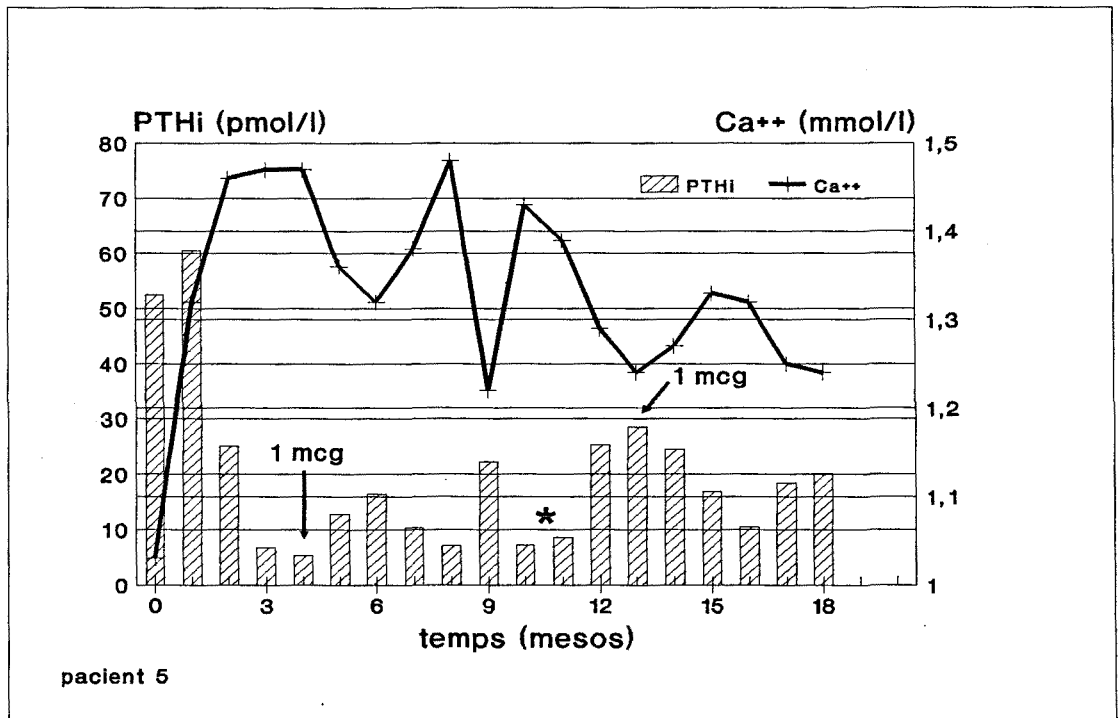


Fig. 41. Evolució dels nivells de PTHb i Ca<sup>++</sup> al llarg del tractament (pacient 5). (\* se suspèn el calcitriol).

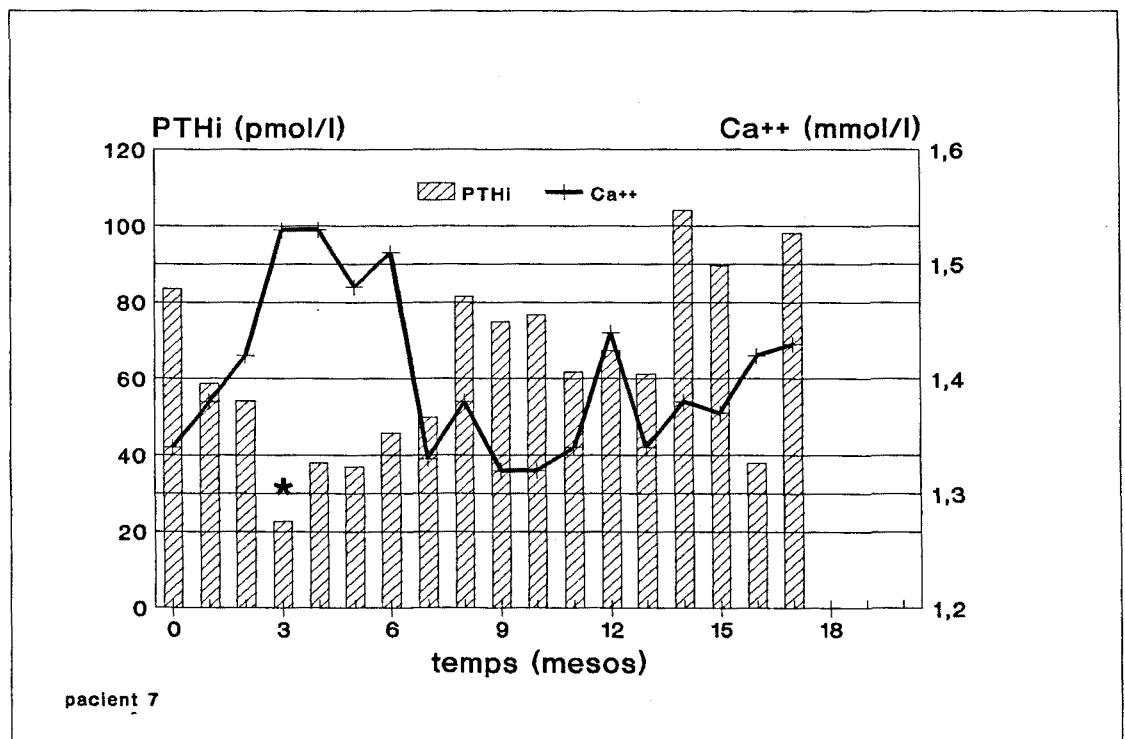


Fig. 42. Evolució dels nivells de PTHb i Ca<sup>++</sup> al llarg del tractament (pacient 7). (\* se suspèn el calcitriol).

## 2.- Grup tractat amb 6 mcg (Figures 43 a 45)

Als 18 mesos, els tres pacients que pertanyen a aquest grup continuen amb una dosi de 2 mcg de calcitriol tres vegades a la setmana.

El primer episodi d'hipercalcèmia es produeix als 2 i 6 mesos de tractament amb 6 mcg, obligant-nos a disminuir-los la dosi a 4 i després a 2 mcg per reparició de xifres de calci iònic superiors a 1.43 mmol/l.

En aquest grup no es fa tan difícil controlar les xifres de fòsfor sèric, que es manté entre 5-7 mg % durant tot el període estudiat.

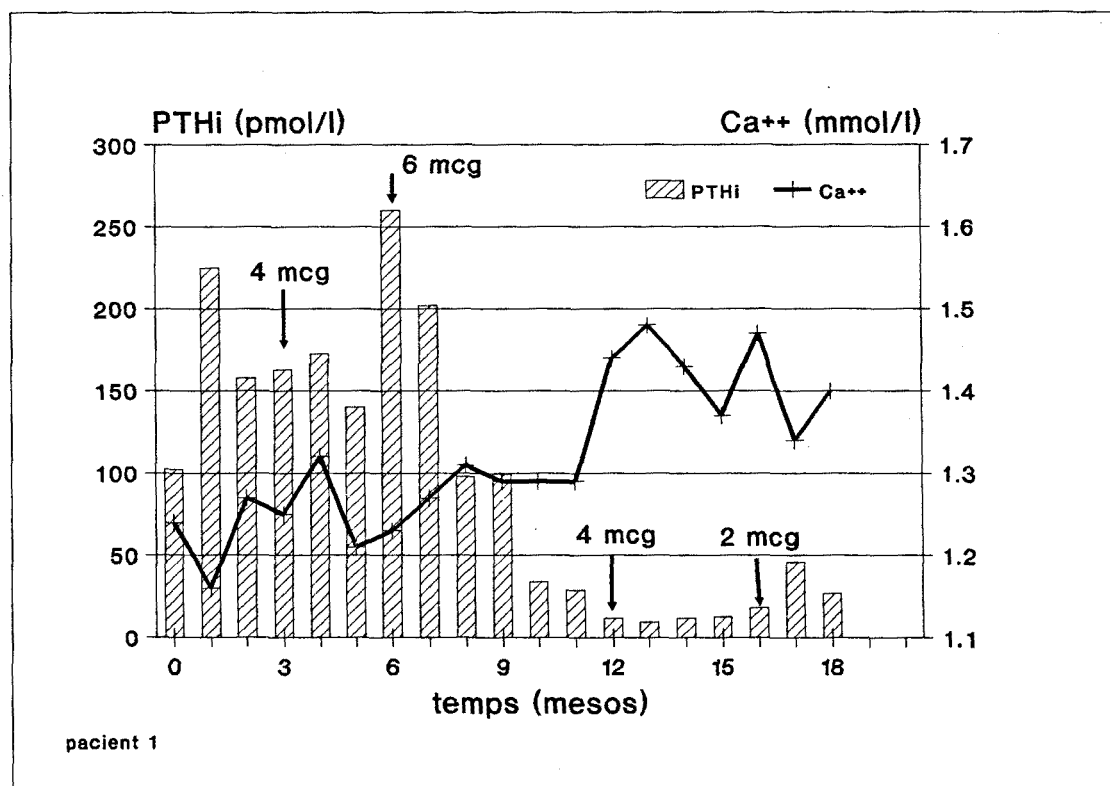


Fig. 43. Evolució dels nivells de PTHb i Ca<sup>++</sup> al llarg del tractament (pacient 1).



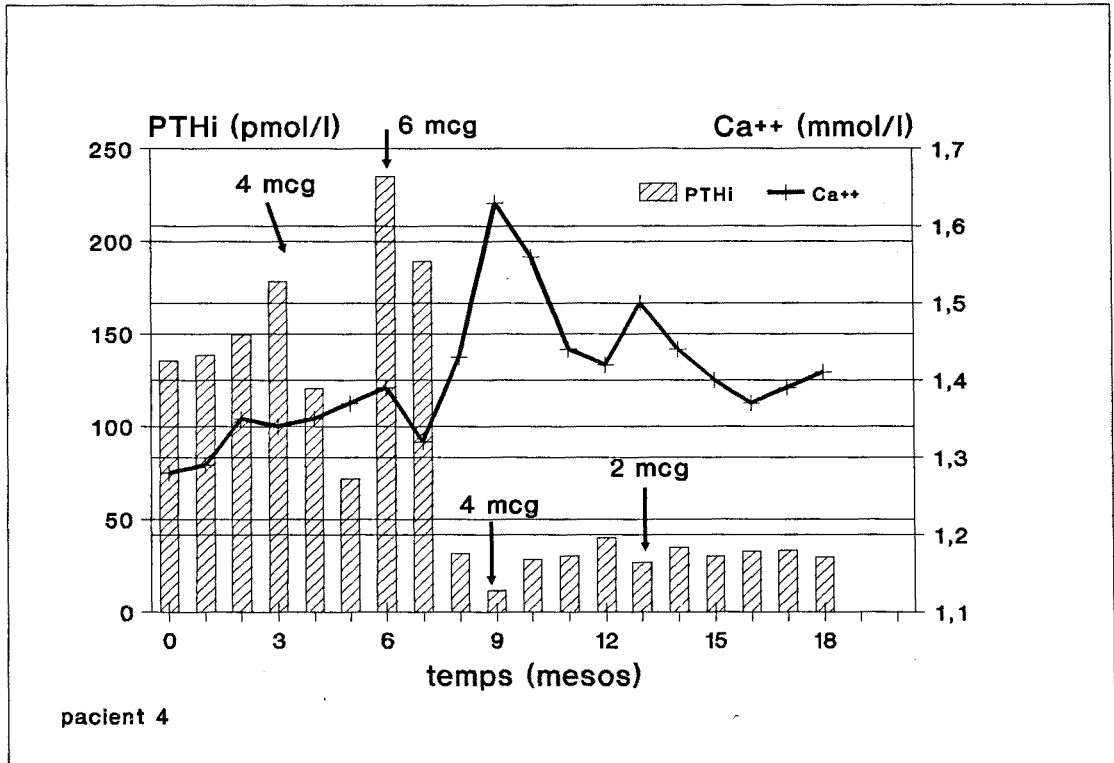


Fig. 44. Evolució dels nivells de PTHb i Ca<sup>++</sup> al llarg del tractament (pacient 4).

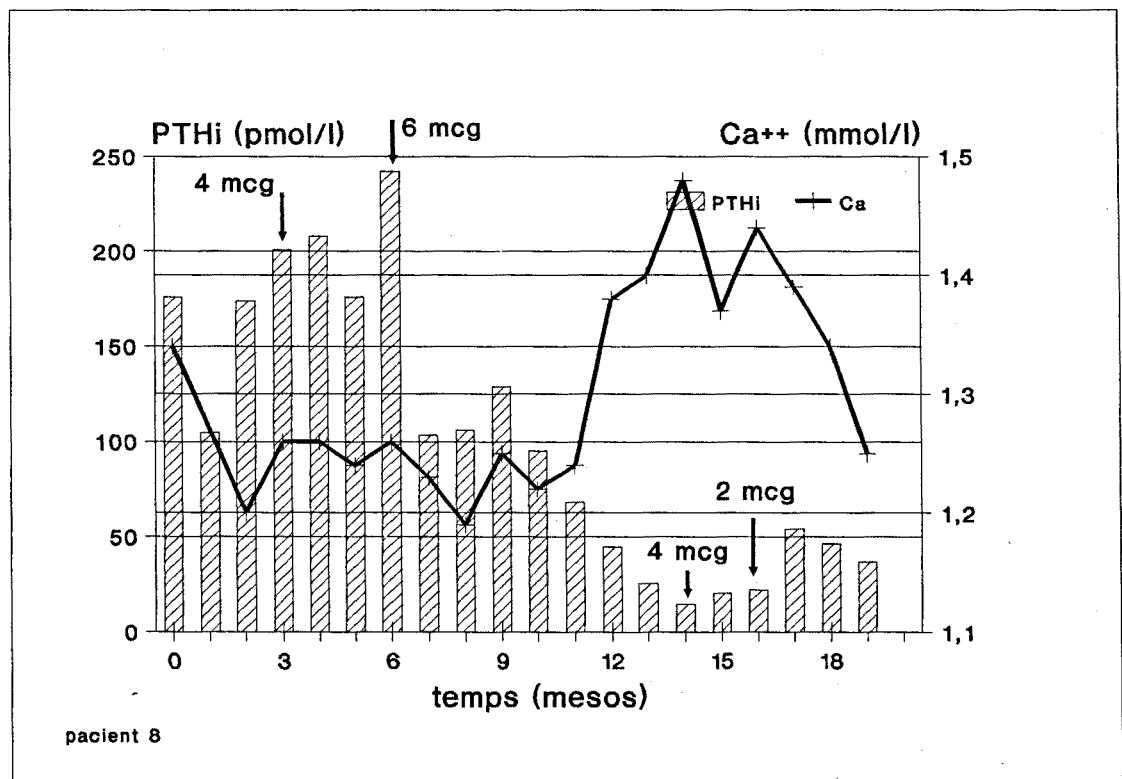


Fig. 45. Evolució dels nivells de PTHb i Ca<sup>++</sup> al llarg del tractament (pacient 8).

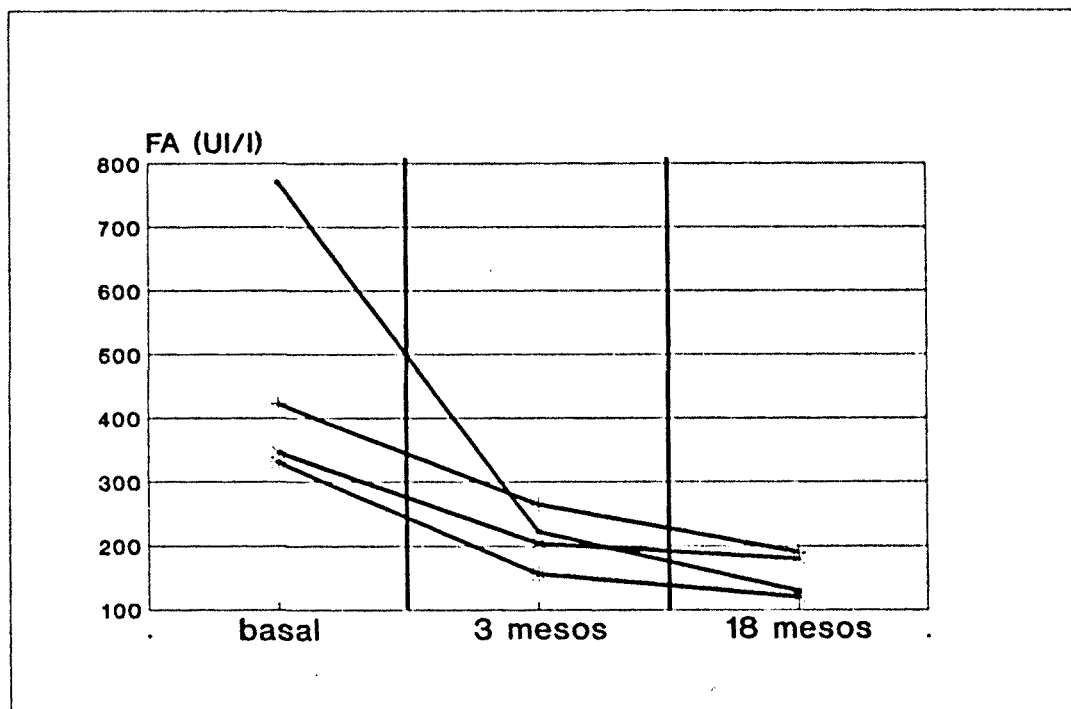


Fig. 46a. Evolució dels nivells de fosfatases alcalines en els pacients que responen al tractament amb calcitriol intravenós.

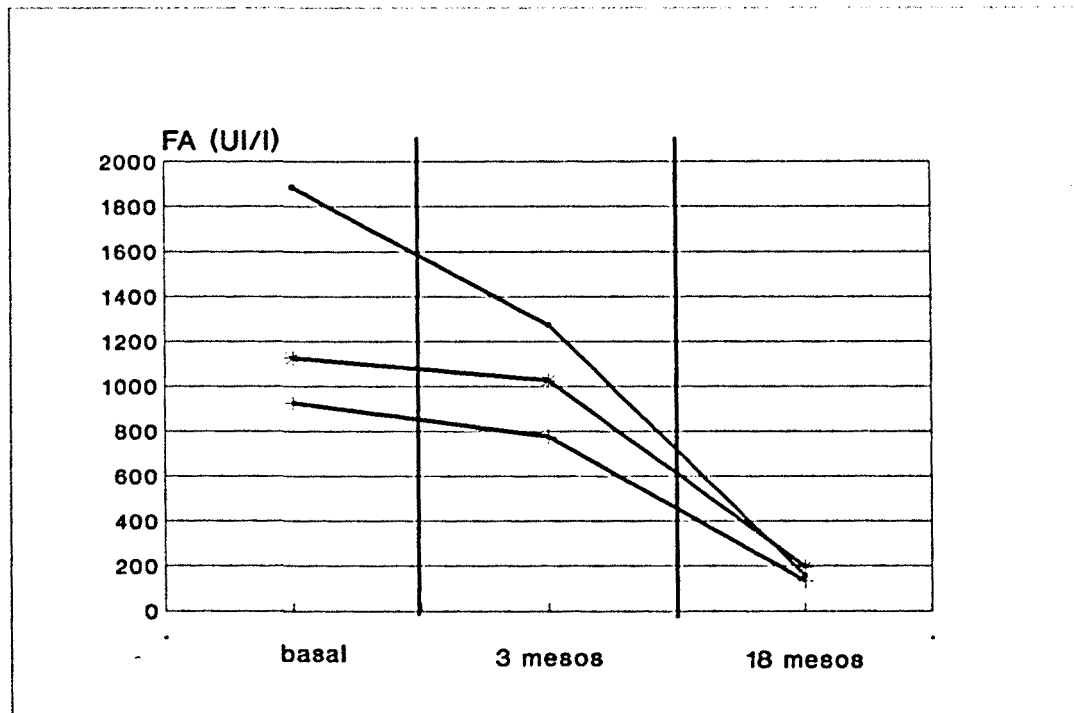


Fig. 46b. Evolució dels nivells de fosfatases alcalines als pacients tractats amb 6 mcg de calcitriol.

### **7.- Fracàs terapèutic i necessitat de paratiroidectomia.**

La paratiroidectomia ha estat necessària en el 40 % de la població que va entrar en el protocol de tractament ( 4 malalts ).

Una intervenció és la que ja s'ha descrit en el pacient 7, que inicialment va respondre a 2 mcg, però al qual es va haver de suspendre el tractament i hagué de sortir de l'estudi per hipercalcèmia mantinguda.

Els tres restants, són els que van presentar absència de resposta per hiperfosforèmia, que obligà a suspendre el tractament i a la intervenció quirúrgica.

En els tres casos es practicà paratiroidectomia total.

A la Figura 47 es mostra l'esquema dels resultats obtinguts a curt i llarg termini durant el tractament amb diferents dosis de calcitriol intravenós.

---

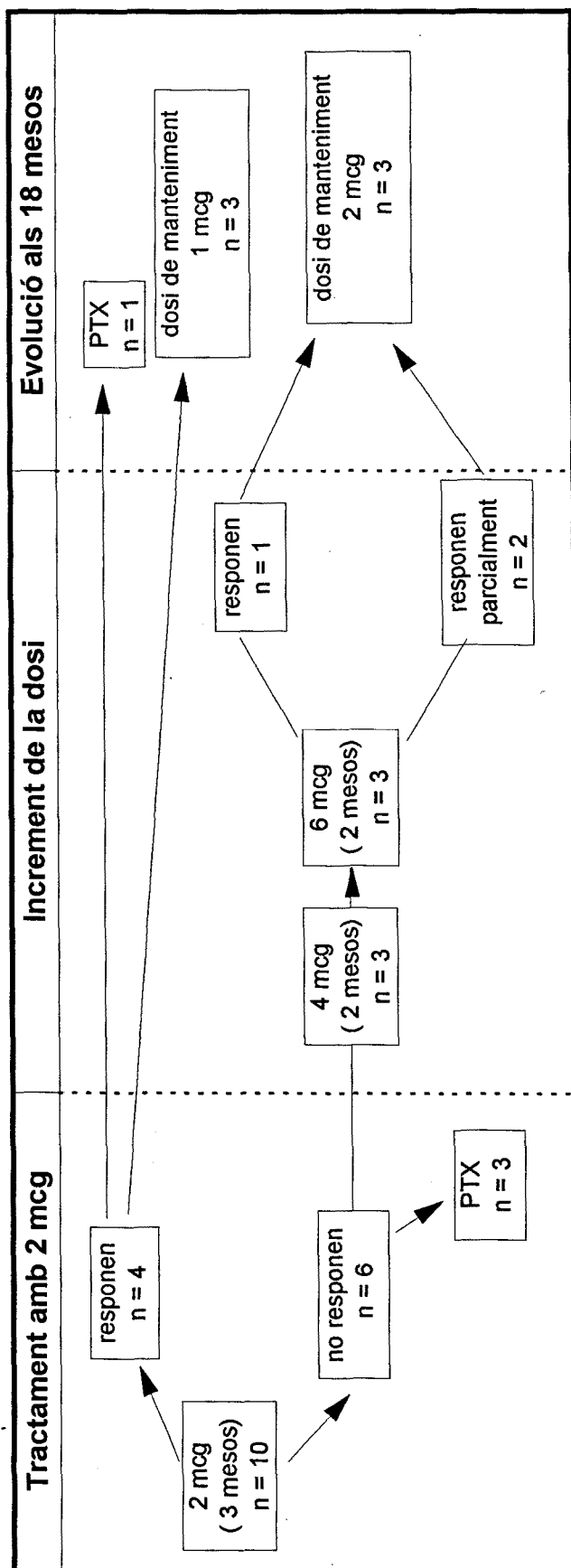


Fig. 47. Esquema dels resultats obtinguts a curt i llarg termini durant el tractament amb diferents dosis de calcitriol intravenós.



## V. DISCUSSIÓ

El descobriment que l'1,25-dihidroxicolecalciferol inhibeix la transcripció del gen de l'hormona pre-paratiroïdal mitjançant la seva unió a receptors específics en les cèl·lules paratiroïdes, marcà l'inici d'una nova era en el tractament de l'hiperparatiroïdisme secundari.

L'espectativa, que nivells plasmàtics elevats de calcitriol, obtinguts després de l'administració parenteral inhibissin d'una forma directa la síntesi de PTH, fou confirmada per nombrosos estudis clínics i experimentals.

Amb tot, però, l'anàlisi de la literatura ens mostra que persisteixen importants qüestions per resoldre a causa que els estudis clínics han estat realitzats en grups reduïts de pacients i, a més a més, no homogenis quant a la severitat de l'hiperparatiroïdisme, les dosis de calcitriol administrades i el temps d'observació (156-159). A més a més, no existeix un criteri establert respecte a la valoració de la resposta: mentre que alguns autors es basen en les variacions de la corba sigmoïdal Ca/PTH, uns altres utilitzen com a únic paràmetre els nivells de PTH basal.

Per altra banda, tot i que no es posa en dubte l'eficàcia del calcitriol intravenós en els malalts afectats d'hiperparatiroïdisme secundari en dosis d'1-2 mcg, en la literatura no existeixen dades que en demostrin l'eficàcia a llarg termini en aquells que pateixen hiperparatiroïdisme sever, com, tampoc, si els pacients refractaris a les dosis habituals responen a d'altres de més elevades.

Per contestar aquestes qüestions, seleccionem malalts amb hiperparatiroïdisme secundari sever, que definim com aquells que tenen uns nivells basals de PTH elevats en absència d'hipocalcèmia i que no responen a l'administració d'1,25-dihidroxicolecalciferol oral, i els tractem amb calcitriol intravenós durant 18 mesos.

Valorem la resposta al tractament amb l'obtenció de la corba sigmoïdal Ca/PTH, que ens permet separar la responsabilitat de l'efecte inhibidor directe del calcitriol i el secundari a la hipercalcèmia. Considerem com a resposta al tractament el descens de la PTH<sub>màx</sub> un 20% del seu valor basal. No s'inclouen com a paràmetres de resposta ni la PTH basal ja

---

que podria estar influïda per l'increment del calci sèric, ni els canvis provocats per la medicació sobre la PTH mínima ja que són molt menys importants, tal com es demostra en les Figures 20 a 29.

El primer objectiu d'aquesta tesi fou valorar la resposta al tractament amb calcitriol intravenós amb dosis de 2 mcg després de cada sessió de diàlisi. Després de tres mesos de tractament amb 2 mcg, se n'obtingué resposta en 4 pacients.

Actualment, no existeixen criteris que ens permetin discriminar als malalts dels que es pot esperar que respondran a la medicació amb calcitriol, d'aquells que no, i que, per tant, són candidats a tractament quirúrgic. Per això, en aquesta Tesi analitzem els possibles factors que poden condicionar la resposta: nivells de parathormona, calci i fòsfor sèrics.

Els nivells de PTHmàx, PTHmín i PTHb abans de començar a tractar-los, eren inferiors en els pacients que van respondre, probablement com a reflex de la menor hiperplàsia glandular. Gladziwa i cols. (93) han descrit una correlació significativa entre la massa glandular estimada mitjançant l'ecografia i els nivells de PTHmàx. També s'ha evidenciat que, en pacients paratiroidectomitzats, el pes de la glàndula està en relació amb els nivells de PTHb (87,91-92). Si, tal com suggereixen aquests estudis, els nivells plasmàtics de parathormona reflecteixen la massa glandular, els nostres resultats demostren que els malalts amb les glàndules més hiperplàsiques no responen, i, per tant, aquesta dada constitueix un factor pronosticador de resposta al tractament amb calcitriol intravenós.

Comparem també els nivells de fòsfor sèric en ambdós grups i l'increment sofert durant el període de tractament. El paper del fòsfor en el desenvolupament de l'hiperparatiroidisme secundari està ben establert. Els mecanismes implicats són: el seu efecte inhibidor sobre l'1- $\alpha$ hidroxilasa renal i l'augment de la resistència a l'acció de la parathormona sobre l'os amb la consegüent hipocalcèmia que se'n deriva.

---

En malalts amb insuficiència renal crònica moderada, la restricció de fòsfor de la dieta provoca un descens dels nivells plasmàtics de PTH que s'atribueixen a l'increment paral·lel dels nivells de calcitriol. Malgrat tot, existeix també, l'evidència clínica i experimental que suggereix que el fòsfor pot exercir una acció estimuladora directa sobre la funció paratiroïde: Slatopolsky i cols. (61), en animals d'experimentació, i Lucas i cols., en humans, han demostrat que, en la insuficiència renal avançada, la restricció de fòsfor de la dieta disminueix el nivell de PTH sense modificacions del calcitriol plasmàtic. Recentment, Fine i cols. (160) han provocat un increment del fòsfor sèric en 15 malalts, afegint suplementes al líquid de diàlisi, i han trobat que, en el 50 % d'ells augmenta el nivell de PTH sense produir canvis en el calci sèric.

En els nostres malalts, els nivells basals de fòsfor sèric foren similars, per tant, no té valor pronosticador de resposta. Amb tot, l'increment provocat per l'administració de calcitriol intravenós fou superior en el grup que no respongué al tractament. L'anàlisi individual dels casos ( Figura 31 ), ens permet identificar 3 malalts del grup dels que no responen, amb un important augment, mentre que la resta tenen una modificació no valorable. En aquests tres pacients, un producte  $Ca \times P > 70$  obligà a suspendre la medicació.

La hiperfosforèmia ha estat assenyalada com la causa de supressió del tractament per d'altres autors. La nostra observació, Figures 31a i 31b, és que es produeixen variacions individuals marcades. No podem afirmar si aquestes diferències són per una manca d'ajust en les dosis de quelants o per un augment de la reabsorció òssia.

L'efecte causal de la hiperfosforèmia sobre l'absència de resposta no està demostrat encara i en són necessaris estudis prospectius, amb aquest objectiu.

La xifra mitjana de calci fou inferior en els pacients que respongueren al tractament. Aquest fet reflecteix una menor severitat de l'hiperparatiroidisme i, per tant, pot ser útil com a marcador pronosticador de resposta. L'increment provocat pel tractament també fou superior en aquest

---



grup de pacients. Aquest fet demostra que, almenys en part, la resposta ha de ser atribuïda a l'efecte hipercalcemiant del calcitriol. En els nostres malalts, l'efecte hipercalcemiant del calcitriol és menys evident en aquells que tenen un hiperparatiroidisme més sever.

No trobem contesta a aquest fet en les dades de la literatura. Pot especular-se la possibilitat que aquests malalts tenen uns ossos menys sensibles a l'acció de la parathormona.

En una segona fase, als malalts refractaris a les dosis d'inici amb un producte CaxP dins dels límits, els augmentem la dosi de calcitriol intravenós.

No coneixem experiències en la literatura que valorin la resposta al calcitriol a dosis elevades. Si examinem les dades experimentals, existeixen motius per pensar que podem obtenir l'efecte inhibidor desitjat en incrementar la dosi. Estudis *in vitro* en cèl·lules paratiroides d'animals i humanes han demostrat que, en la insuficiència renal, la unió del calcitriol als receptors de la glàndula està disminuïda i que el calcitriol augmenta l'expressió d'aquests.

Els paràmetres obtinguts sobre la corba sigmoïdal després de dos mesos de tractament amb 6 mcg postdiàlisi ( Taula 10 ) demostren que, segons els criteris definits com a resposta en aquest estudi, només respon un pacient. No obstant això, en els 3 malalts es produeix una disminució dels nivells de PTHb acompanyada d'un brusc descens dels nivells de fosfatases alcalines ( Figura 46 ). Aquests resultats demostren que, en pacients inicialment refractaris a les dosis habituals de calcitriol, es pot aconseguir un millor control clínic de l'hiperparatiroidisme amb unes altres de més altes.

Clàssicament, en la valoració del funcionalisme glandular es tenen en compte paràmetres obtinguts amb la construcció de la corba sigmoïdal ( set-point del calci, pendent de la corba,...) que freqüentment són contradictoris. Tot seguit s'analitza el seu comportament en el grup de malalts estudiats.

---

En els pacients que responen a la medicació no observem una desviació del set- point a l'esquerra com s'esperaria d'acord amb els estudis fets *in vitro*. Nosaltres en un estudi previ en pacients (161), havíem objectivat que el calcitriol exerceix un efecte independent en els nivells sèrics de parathormona i en el set-point. Tal com es reflecteix en les Figures 31a i 31b, hem confirmat aquest comportament, en l'estudi actual ( el set-point tendeix a desviar-se a la dreta: a augmentar ), en els malalts que respongueren al tractament. Tot i que seria lògic pensar que la medicació amb calcitriol, en millorar l'hiperparatiroidisme, hauria de desplaçar el set-point a l'esquerra, en el nostre estudi no succeeix així. Aquesta aparent contradicció s'explica pel moviment de tota la corba cap a la dreta, provocat per uns nivells més alts de calci, i, per tant, també es trasllada el set-point.

Aquest paràmetre matemàtic pot ser un reflex de l'ambient de calci a què està sotmès el pacient. Si mirem els valors de la nostra població d'estudi, trobem que el grup dels que responen parteix d'uns nivells significativament inferiors de set-point respecte del grup dels que no responen ( Taula 9 ), cosa que ens fa pensar que podria ser també un pronosticador de resposta al tractament, tot i l'absència d'uniformitat entre la resposta i el desplaçament del set-point assenyalada per diversos autors en la literatura (63,81,158-159)

El quocient  $PTHb / PTH_{mín}$  disminuí en els pacients que respongueren al tractament. És un paràmetre útil per quantificar l'apropament de la PTHb al nivell de màxima inhibició, però no reflecteix si això es produeix com a conseqüència d'una elevació de la calcèmia. Per saber-ho, es necessari fer-ne la representació sobre la corba.

El pendent de la corba sigmoïdal s'ha relacionat amb la sensibilitat de la glàndula a les modificacions de la calcèmia (70). En els nostres malalts, igual com ho han observat d'altres autors, l'administració de calcitriol intravenós redueix el pendent de la corba paral·lelament al descens dels nivells de PTH.

Des de la introducció del calcitriol intravenós no es coneixen les necessitats del tractament quirúrgic. La majoria dels estudis són a curt

---

termini, fet que impedeix valorar l'aparició d'hipercalcèmia o hiperfosforèmia que obliguen a suspendre el tractament mèdic i recórrer a la paratiroidectomia. La nostra sèrie de malalts és petita, però, no obstant això, té valor pel llarg temps de seguiment, cosa que ens permet establir d'una manera realista el fracàs del tractament amb calcitriol intravenós.

Així trobem que ha estat necessària la paratiroidectomia en 4 dels malalts inclosos en l'estudi ( 40 % del total ). Tots ells foren refractaris a la dosi de 2 mcg. Un cas respongué inicialment, però, l'aparició d'hipercalcèmia obligà a suspendre-li la medicació.

El seguiment a llarg termini ha estat possible en 6 pacients. Després de 18 mesos, els que van respondre a 2 mcg estan amb una dosi de manteniment d'1 mcg, i en aquells que s'incrementà a 6 mcg s'ha aconseguit el control de l'hiperparatiroidisme amb una dosi de manteniment de 2 mcg.

El primer augment de les xifres de calci plasmàtic succeí entre el tercer i sisè mes de tractament en tots els casos, marcant el moment de modificació de la dosi.

Malgrat l'escàs nombre de pacients de cada grup, es pot afirmar que no és possible mantenir dosis elevades a llarg termini. Amb tot, cal remarcar que l'increment de la dosi ha permès la resposta posterior a dosis més reduïdes de manteniment. Desconeixem el mecanisme fisiopatològic que pot explicar aquests resultats, encara que es podria especular que el calcitriol augmenta l'expressió dels receptors per l' $1,25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$  "sensibilitzant" la glàndula a dosis inferiors.

El nostre estudi constitueix la primera experiència que demostra que l'administració de calcitriol intravenós a dosis elevades permet controlar l'hiperparatiroidisme en pacients inicialment refractaris a d'altres d'inferiors. La valoració de la resposta mitjançant la construcció de la corba sigmoïdal calci / parathormona ens ha permès afirmar que existeix un efecte inhibidor directe en un pacient que no havia respost a dosis inferiors. Aquest fet demostra que, en aquest malalt, l'efecte inhibidor és dosi dependent.

---

El desenvolupament d'hipercalcèmia entre el tercer i el sisè mes ens planteja una qüestió: s'hauria pogut evitar la paratiroidectomia si haguéssim incrementat la dosi més precoçment?. Després d'analitzar aquests resultats, considerem que la resposta al tractament és valorable durant el primer mes i que, probablement, l'increment de la dosi en intervals més curts permetria "sensibilitzar" la glàndula al calcitriol abans de l'aparició de la hipercalcèmia.

Per últim, ens plantejarem com a objectiu paral·lel comprovar la validesa dels paràmetres obtinguts en fer la regressió lineal semilogarítmica. Per aquesta raó, els comparem amb els obtinguts sobre la corba sigmoïdal. Les xifres de  $Ca^{++}$  i de PTH són les mateixes per als dos models matemàtics.

Tot i que està demostrat *in vitro* i *in vivo* que la relació entre la concentració de calci extracel·lular i la secreció de PTH s'ajusta a un model sigmoïdal (20,93), en la pràctica clínica la construcció d'aquesta corba és molt laboriosa. Com tot model matemàtic, la seva bondat ha de ser quantificada, i, per tant, l'elaboració rigorosa exigeix buscar el millor ajust i expressar-lo mitjançant el coeficient de correlació ( $r$ ). Únicament així es garanteix l'objectivitat en la interpretació dels resultats. Tot això comporta un suport informàtic complex que dificulta l'aplicació rutinària en la clínica diària.

D'altres autors han proposat l'obtenció d'una recta aplicant una regressió lineal, en convertir els valors de la PTH en logaritmes (31). Per valorar la funció paratiroidal utilitzen el pendent de l'esmentada recta i la seva intercepció amb l'eix de les ordenades ( $\ln PTH$ ).

En tractar-se d'una simplificació matemàtica que no es correspon amb el comportament biològic, no hem cregut correcte utilitzar els paràmetres obtinguts de dades que s'extrapolen dels límits dels valors reals. Per aquest motiu, hem utilitzat com a paràmetre a validar amb la  $PTH_{m\grave{a}x}$  el valor de la PTH obtingut amb un calci iònic d'1 mmol/l en tots els casos. De la mateixa manera, hem correlacionat la  $PTH_{m\grave{i}n}$  amb el valor de la PTH obtingut amb un calci iònic d'1.4 mmol/l. La correlació aconseguida és

---

estadísticament significativa per als dos paràmetres, amb un alt nivell de significació per la PTH<sub>màx</sub> i l'estimulació màxima.

Així, encara que són necessaris més estudis que confirmin aquests resultats, podem afirmar que aquest mètode de valoració és senzill i fiable.

---



## **VI. RESUM.**

## I.- OBJECTIUS:

- 1.- Valorar l'efecte inhibidor directe del calcitriol intravenós sobre la secreció de parathormona en malalts amb insuficiència renal crònica en tractament amb hemodiàlisi.
  - 2.- Estudiar l'efecte de l'increment seqüencial de dosis elevades de calcitriol en malalts refractaris a dosis més baixes.
  - 3.- Comprovar l'efectivitat del tractament a llarg termini: 18 mesos.
  - 4.- Comparar dos mètodes d'estudi del funcionalisme glandular: la corba sigmoïdal calci / parathormona, i la recta de regressió semilogarítmica calci / ln parathormona.
  - 5.- Analitzar els possibles paràmetres predictius de fracàs del tractament.
  - 6.- Esbrinar l'aparició d'hipercalcèmia i d'hiperfosforèmia com a causes de modificació de la dosi o de suspensió del tractament, el moment d'aparició, la severitat i la relació amb els nivells basals.
  - 7.- Comprovar l'índex de fracàs terapèutic i la necessitat de recórrer a la paratiroidectomia.
-

**II.- DISSENY:** És un estudi prospectiu i seqüencial, on cada malalt és el seu propi control.

**III.- ÀMBIT:** Hospital Arnau de Vilanova de Lleida, Servei de Nefrologia.

**IV.- POBLACIÓ:** Malalts afectats d'insuficiència renal crònica terminal en tractament substitutiu amb hemodiàlisi, diagnosticats d'hiperparatiroidisme secundari de grau sever ( 12 en total).

**V.- DETERMINACIONS:** Nivells plasmàtics de: PTHi, Ca, Ca<sup>++</sup>; P, FA, Alumini i 1,25-dihidroxicolecalciferol

**VI.-ACTUACIONS:** En tres fases:

◆ Primera: estudi del funcionalisme de les glàndules paratiroides en condicions basals.

◆ Segona: estudi del funcionalisme glandular després de 3 mesos de tractament amb 2 mcg de calcitriol intravenós, després de cada diàlisi.

◆ Tercera: increment seqüencial de la dosi de calcitriol a 4 i 6 mcg postdiàlisi, amb nou estudi del funcionalisme glandular a les quatre setmanes de tractament amb 6 mcg.

En tots els casos, l'estudi del funcionalisme glandular es realitza mitjançant l'obtenció de la corba sigmoïdal i de la regressió lineal semilogarítmica que relacionen el calci i la parathormona obtinguts al provocar l'estimulació i la inhibició màximes de les glàndules paratiroides en canviar la concentració de calci del líquid de diàlisi en dues sessions separades una setmana.

**1.- Corba sigmoïdal:** La construïm a partir de les dades de calci i parathormona obtingudes en provocar l'estimulació màxima de les glàndules en utilitzar un líquid de diàlisi d'1 mEq/l de calci, i la inhibició màxima en utilitzar un líquid de 4 mEq/l de calci, d'acord amb la tècnica descrita per Dunlay i cols. l'any 1989 (81).

---

Sobre la corba obtenim (Fig. 17): la PTHmàx o nivell màxim de PTH observat en resposta a la hipocalcèmia, que no augmenta malgrat que continuï disminuint el calci; el Ca a la màxima estimulació (CaEM) o nivell de calci sèric amb el qual s'aconsegueix el nivell màxim de PTH; la PTHmín o nivell més baix de PTH observat en resposta a la hipercalcèmia, que no disminueix malgrat que continuï augmentant el calci; el Ca a la màxima inhibició (CaMI) o nivell de calci sèric amb el qual s'aconsegueix la màxima inhibició de les glàndules; la PTH basal (PTHb) o nivell de PTH que es correspon amb el calci basal, abans d'induir canvis en el calci sèric; el set-point del calci, o nivell de calci sèric amb el qual la PTHmàx es redueix en un 50%; i el pendent de la corba, que medeix els canvis de la PTH per cada nivell de calci i pot proporcionar informació sobre la sensibilitat de les cèl.lules paratiroides al calci.

**2.- Recta de regressió lineal:** L'obtenim en transformar els valors de PTH obtinguts amb l'estimulació i la inhibició, en logaritmes neperians, i relacionar-los amb els nivells de calci iònic. Sobre la recta definim una sèrie de paràmetres obtinguts en fer el càlcul de l'equació de regressió lineal: la intercepció i el pendent (Fig. 19).

Calculem els nivells de PTH que corresponen a un calci iònic d'1 mmol/l i d'1.4 mmol/l, aplicant la fórmula de la recta de regressió. Del valor així obtingut sobre l'eix de les ordenades (lnPTH), se'n fa el càlcul de l'antilogaritme, per conèixer el real. Utilitzem aquests dos nivells de calci en ser nivells als quals arriben tots els pacients de l'estudi, en ser conscients que la recta no expressa el comportament biològic de la glàndula.

**VII.- ANÀLISI ESTADÍSTICA:** S'aplica la t-Student per comparar els dos grups: els que responen i els que no responen a 2mcg, i els programes SYSTAT® i EXCEL®, per ajustar la corba sigmoïdal i calcular la regressió lineal semilogarítmica.

---

**VIII.- RESULTATS:** Les dades basals i després de tres mesos de tractament amb 2 mcg de calcitriol intravenós, dels 10 malalts que formen part de l'estudi, s'expressen en la Taula 7. Les corbes basals i posttractament per cada un d'ells, es representen a les Figures 20 a 29.

Definim com a resposta el descens en un 20 % de la PTHmàx respecte dels valors basals, després dels tres mesos de tractament. No considerem la PTHb com a indicador de resposta, ja que el seu descens s'acompanya de modificacions en el calci sèric i no permet valorar l'efecte inhibidor directe del calcitriol. Així doncs, considerem que quatre responen al tractament amb 2 mcg, i sis no.

En estudiar les diferències entre els dos grups abans de tractar (Taula 9), evidenciem en el grup dels que responen uns nivells significativament inferiors de PTHb (  $69.45 \pm 12.37$  vs  $142.05 \pm 28.32$  ), de PTHmín (  $19.80 \pm 15.06$  vs  $35.02 \pm 12.90$  ), set-point (  $1.08 \pm 0.09$  vs  $1.21 \pm 0.07$  ) i fosfatases alcalines (  $468 \pm 205.95$  vs  $957.67 \pm 536.83$  ). No evidenciem diferències estadísticament significatives en la resta de paràmetres.

En els sis que no responen, hi diferenciem dos grups: (1) pacients que presenten elevació mantinguda dels nivells de fòsfor sèric i (2) pacients sense hiperfosforèmia. Als dels primer grup, se'ls suspèn el tractament i se'ls realitza paratiroidectomia. Als altres tres, fou possible augmentar-los la dosi de calcitriol a 4 i 6 mcg, succesivament.

En estudiar el funcionalisme glandular després de quatre setmanes d'administrar-los 6 mcg de calcitriol (Taules 10 i 11), tot i que no és possible, donat el poc nombre de casos, fer-ne un estudi estadístic, constatem: una clara tendència a la disminució dels nivells de la PTHb (  $137.77 \pm 37.12$  vs  $66.57 \pm 36.12$  ), la PTHmin (  $38.75 \pm 14.55$  vs  $22.52 \pm 9.68$  ), les FA (  $1312 \pm 506.31$  vs  $551.33 \pm 176.42$  ), el quocient PTHb / PTHmín (  $4.34 \pm 3.13$  vs  $3.03 \pm 1.63$  ), i el set-point (  $1.24 \pm 0.04$  vs  $1.20 \pm 0.06$  ). El Cab i el CaEM augmenten (  $1.27 \pm 0.03$  vs  $1.37 \pm 0.23$ , i  $0.81 \pm 0.08$  vs  $0.92 \pm 0.15$ , respectivament). No sembla que es produeixin canvis



en la resta de paràmetres: PTHmàx, fòsfor, CaMI ni en el pendent de la corba.

L'evolució de les corbes de funcionalisme glandular de cada pacient, després de ser tractat durant quatre setmanes amb 6 mcg de calcitriol, es representa a les Figures 35 a 37.

Durant els 18 mesos de seguiment, es fan controls mensuals de calci i parathormona, que queden representats per a cada un dels malalts a les Figures 39 a 45. Durant aquest període, ens hem trobat amb la necessitat de disminuir la dosi de calcitriol intravenós en tots els casos per aparició d'hipercalcèmia, de manera que: dels quatre pacients tractats amb 2 mcg, als 18 mesos, un s'ha paratiroidectomitzat per hipercalcèmia mantinguda, i els tres restants continuen amb una dosi d'1 mcg; els tres pacients tractats amb 6 mcg, als 18 mesos segueixen amb una dosi de 2 mcg.

Les FA disminueixen en tots els casos (Figures 46a i 46b). En el grup dels que responen, el descens es fa evident ja als tres mesos de tractament amb 2 mcg; en el grup dels que no responen, els nivells de FA després dels 2 mcg, són similars als basals amb un clar descens als 18 mesos de tractament.

---

## VII. CONCLUSIONS.

1.- Existeix un alt percentatge ( el 40 % en aquest estudi ) de pacients amb hiperparatiroidisme secundari sever, refractari al tractament amb calcitriol intravenós amb dosis de 2 mcg.

2.- El fracàs en la resposta es produeix en els pacients amb nivells més alts de PTHmàx, suggerint que la massa glandular és un predictor de la resposta.

3.- Els pacients que no varen respondre partien de nivells més alts de calci sèric, la qual cosa confirma a aquest factor com a indicador de la severitat de l'hiperparatiroidisme i del fracàs del tractament.

4.- En el grup dels que respongueren, l'increment de la calcèmia provocat pel tractament fou superior, cosa que suggereix que l'efecte inhibidor de la hipercalcèmia contribueix a la resposta i no es deu exclusivament a l'efecte directe del calcitriol.

5.- La hiperfosforèmia fou la causa més freqüent de fracàs del tractament ( el 75 % dels malalts sense resposta ).

6.- Per primer cop es demostra, mitjançant la construcció de la corba sigmoïdal calci/parathormona, que l'efecte inhibidor directe, aconseguit sobre la secreció de PTH amb el calcitriol intravenós, pot ser dosi-dependent.

7.- El control de l'hiperparatiroidisme aconseguit a llarg termini amb dosis inferiors a aquelles que indueixen la resposta, suggereix un efecte "sensibilitzador" del calcitriol intravenós quan s'administra en dosis elevades.

---

8.- El desenvolupament de la hipercalcèmia es produeix entre el tercer i el sisè mes de l'inici del tractament en tots els pacients, és reversible, i no implica un fracàs del mateix, però sí, la modificació de la dosi.

9.- El calcitriol intravenós exerceix un efecte sobre el set-point del calci, independent de la modificació en els nivells de PTH.

10.- Tots els pacients s'ajustaren a un model sigmoïdal amb una elevada significació estadística.

11.- Per primera vegada es demostra que els paràmetres obtinguts de la regressió lineal semilogarítmica, constitueixen un mètode senzill i fiable de valoració de la funció paratiroidal.

12.- La paratiroidectomia continua sent necessària en els casos d'hiperparatiroidisme secundari sever amb elevada massa glandular que no responen a calcitriol intravenós.

---

## VIII. BIBLIOGRAFIA



1. Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, Ritz E. Calcium metabolism in early chronic renal failure: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 6:162-169, 1991.
2. Ritz E, Seidel A, Ramisch H, Szabo A, Bouillon R. Attenuated rise of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> in response to parathyroid hormone in patients with incipient renal failure. *Nephron* 57:314-318, 1991.
3. Chazan JA, Libbery NP, London MR, Pono L, Abuelo JG. The clinical spectrum of renal osteodystrophy in 57 chronic hemodialysis patients: a correlation between biochemical parameters and bone pathology findings. *Clin Nephrol* 35:78-85, 1991.
4. Malluche HH, Faugere MC. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 321:317-318, 1989.
5. Malluche H, Faugere MC. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 38:193-211, 1990.
6. Delmez JA. Long-term complications of dialysis: pathogenetic factors with special reference to bone. *Kidney Int* 43, Suppl 41: S-116-S-120, 1993.
7. Reiss E, Canterbury JM, Bercovitz MA, Kaplan EL. The role of phosphate in the secretion of parathyroid hormone in man. *J Clin Invest* 49:2146-2149, 1970.
8. Rodriguez M. Etiopatogenia del hiperparatiroidismo secundario. *Nefrologia* 13 (S-3):7-10, 1993.
9. Lopez-Hilker S, Galceran T, Chan YL, Rapp N, Martin K, Slatopolsky E. Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Invest* 78:1097-1102, 1986.
10. Fraser DR, Kodice KE., Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. *Nature* 228:764-766, 1970.
11. Chertow BS, Baylink DJ, Wergedal JE, Su AHH, Norman AW. Decrease in serum immunoreactive parathyroid hormone in rats and in parathyroid hormone secretion *in vitro* by 1,25-dihydroxycholecalciferol. *J Clin Invest* 56:668-678, 1975.
12. Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE, Paladina PK, Cushner HM, Copley JB. Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int* 41:161-165, 1992.
13. Coburn JW, Henry DA. Renal osteodystrophy. *Adv Intern Med* 30:387-424, 1984.
14. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 73:1580-1589, 1984.
15. Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 19:303-317, 1992.
16. Okeda K, Takahashi S, Yanai M, Meejima M, Nagura Y, Hatano M. Is administration of vitamin D metabolite needed for the treatment of secondary hyperparathyroidism at the predialytic stage?. *Nephron* 58:492-493, 1991.

17. Massry SG, Coburn JW. Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure. Studies in 105 human subjects. *Ann Intern Med* 78:357-364, 1973.
  18. Massry SG, Stein R, Garty J, Arief AI, Coburn JW, Norman AW, Friedler RM. Skeletal resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in uremia: role of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. *Kidney Int* 9:467-474, 1976.
  19. Brown EM, Wilson RE, Eastman RC, Pallotta J, Marynich SP. Abnormal regulation of parathyroid hormone release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure, *J Clin Endocrinol Metab* 54:172-179, 1982.
  20. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentrations in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 56:572-581, 1983.
  21. Haussler MR, McCain TA. Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action. *N Engl J Med* 297:974-983, 1977.
  22. Hughes MR, Haussler MR. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in parathyroid glands. *J Biol Chem* 253:1065-1073, 1978
  23. Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, Schmelzer J, Popovtzer MM. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest* 78:1296-1301, 1986.
  24. Russell J, Lettieri D, Sherwood LM. Suppression by 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> of transcription of the pre-pro-parathyroid hormone gene. *Endocrinology* 119:2864-2866, 1986.
  25. Lumb GA, Stanbury. Parathyroid function in human vitamin D deficiency and vitamin D deficiency in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 56:833-839, 1974
  26. Brown AJ, Dusso A, Lopez-Hilker S, Lewis-Fich J, Grooms P, Slatoplosky E. 1,25(OH)<sub>2</sub>D receptors are decreased in parathyroid glands from chronically uremic dogs. *Kidney Int* 35:19-23, 1989.
  27. Mayer GP, Habener JF, Potts J. Parathyroid hormone secretion in vivo. Demonstration of a calcium-independent, nonsuppressible component of secretion. *J Clin Invest* 57:678-683, 1976.
  28. Malluche HH, 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, Suppl 29: S-48 - S-53, 1990.
  29. Baker L, Abrams L, Roe C, Faugere MC, Fanti P, Subayti Y, Malluche H. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> administration in moderate renal failure: a prospective double-blind trial. *Kidney Int* 35:661-669, 1989.
  30. Quarles LD, Davidai GA, Schwab SJ, Bartholomay DW, Lobaugh B. Oral calcitriol and calcium: efficient therapy for uremic hyperparathyroidism. *Kidney Int* 34:840-844, 1988.
  31. Kwan JTC, Almond MK, Beer JC, Noonan 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.
-

- 
32. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horts R, Harter H, Martin KJ. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 74:2136-2143, 1984.
33. Ritz E, Matthias S, Seidel A, Reichel H, Szabo A, Hörl WH. Disturbed calcium metabolism in renal failure--Pathogenesis and therapeutic strategies. *Kidney Int* 42, Suppl 38: S-37-S-42, 1992.
34. Andress DL, Norris KC, Coburn JW, 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.
35. Coburn JW. Use of oral and parenteral calcitriol in the treatment of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 38, Suppl 29: S-54-S 61, 1990.
36. Kitamura N, Shigena Ch, Shiomi K, Lee K, Ohta S, Sóné T, Katsushima S, Tadamura E, Kousaka T, Yamamoto I, Dokoh S, Konishi J. Episodic fluctuation in serum intact parathyroid hormone concentration in men. *J Clin Endocrinol Metab* 70:252-263, 1990.
37. Winzelberg GG. Parathyroid imaging. *Ann Intern Med* 107:64-70, 1987
38. Segre GV, Niall HD, Habener JF, Potts JT. Metabolism of parathyroid hormone. *Am J Med* 56:774-784, 1974.
39. Martin K, Hruska KA, Freitag JJ, Klahr S, Slatopolsky E. The peripheral metabolism of parathyroid hormone. *N Engl J Med* 301:1092-1098, 1979.
40. Martin K, Hruska K, Lewis J, Anderson Ch, Slatopolsky E. The renal handling of parathyroid hormone. Role of peritubular uptake and glomerular filtration. *J Clin Invest* 60:808-814, 1977.
41. Freitag J, Martin K, Hruska KA, Anderson C, Conrades M, Ladenson J, Klahr S, Slatopolsky E. Impaired parathyroid hormone metabolism in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 298:29-32, 1978.
42. Hruska KA, Korkor A, Martin K, Slatopolsky E. Peripheral metabolism of intact parathyroid hormone. Role of liver and kidney and the effect of chronic renal failure. *J Clin Invest* 67:885-892, 1981
43. 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.
44. Sherwood LM, Mayer GP, Ramberg CF, Aurbach GD, Potts JT. Regulation of parathyroid hormone secretion: proportional control by calcium, lack of effect of phosphate. *Endocrinology* 83:1043-1051, 1968.
45. Mayer GP, Hurst JG. Sigmoidal relationship between parathyroid hormone secretion rate and plasma calcium concentration in calves. *Endocrinology* 102:1036-1042, 1978.
46. Blum JW, Fischer JA, Schwore D, Hunziker W, Binswanger U. Acute parathyroid hormone response: sensitivity, relationship to hypocalcemia, and rapidity. *Endocrinology* 95:753-759, 1974.
-

47. Habener JF, Kemper B, Potts JT. Calcium-dependent intracellular degradation of parathyroid hormone: a possible mechanism for the regulation of hormone stores. *Endocrinology* 97:431-441, 1975.
  48. Rodriguez HJ, Morrisón A, Slatopolsky E, Klahr S. Adenylate cyclase of human parathyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 47:319-325, 1978.
  49. Bellorin-Font E, Martin K, Freitag JJ, Anderson Ch, Sicard G, Slatopolsky E, Klahr S. Altered adenylate cyclase kinetics in hyperfunctioning human parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 52:499-507, 1981.
  50. Nishizuka Y. Calcium, phospholipid turnover and transmembrane signalling. *Phil Trans R Soc Lond* 302:101-112, 1983.
  51. Baxter JD. Endocrine and reproductive disease. De Cecil's Textbook of Medicine. Editat per Wyngaarden i Smith Jr. W.B. Saunders and company. Philadelphia. p.1258, 1988.
  52. Brown EM, Gardner DG, Windeck RA, Aurbach GD. Relationship of intracellular 3',5'-adenosine monophosphate accumulation to parathyroid hormone release from dispersed bovine parathyroid cells. *Endocrinology* 103:2323-2333, 1978.
  53. Cantley LK, Russell J, Lettieri D, Sherwood LM. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> suppresses parathyroid hormone secretion from bovine parathyroid cells in tissue culture. *Endocrinology* 117:2114-2119, 1985.
  54. Chan YL, McKay C, Dye E, Slatopolsky E. The effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on parathyroid hormone secretion by monolayer cultures of bovine parathyroid cells. *Calcif Tiss Int* 38:27-30, 1986.
  55. Madsen S, Olgaard K, Ladefoged J. Suppressive effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> circulating parathyroid hormone in renal failure. *J Lab Clin Med* 53:823-826, 1981.
  56. 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.
  57. Potts JT, Murray TM, Peacock M, Niall HD, Tregear GW, Keutmann HT, Powell D, Deftos LJ. Parathyroid hormone: sequence, synthesis, immunoassay studies. *Am J Med* 50:639-649, 1971.
  58. Manolagas SC, Hustmyer FG, Yu XP. Immunomodulating properties of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Kidney Int* 38, Suppl 29: S-9 - S-16, 1990.
  59. DeLuca HF, Krisinger J, Darwish H. The vitamin D system: 1990. *Kidney Int* 38, Suppl 29: S-2-S-8, 1990.
  60. Horts RL, Reinhardt TA, Hollis BW. Improved methodology for the analysis of plasma vitamin D metabolites. *Kidney Int* 38, Suppl 29: S-28-S-35, 1990.
  61. Lopez-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS, Martin KJ, Slatopolsky E. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 259:F-432-437, 1990.
  62. Tanaka Y, De Luca HF. The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. *Arch Biochem Biophys* 154:566-574, 1973.
-

- 
63. Slatopolsky E, Lopez-Hilker S, Delmez J, Dusso A, Brown A, Martin KJ. The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure. *Kidney Int* 38, Suppl 29: S-41-S-47, 1990.
64. Hawkins Carranza F. Enfermedades de las glándulas paratiroides. Del llibre Farreras-Rozman: Medicina Interna. Ediciones Doyma. Barcelona p.2059-2060,1992.
65. Serrano S, Aubia J, Mariñoso ML. Patologia ósea metabólica. Ed. Sandoz. Barcelona, 1990.
66. Morton LT. Garrison and Morton's Medical Bibliography. Ed. Andre Deutsch.p1127.
67. Simarro J. Sobre hipercalcèmia, reumatismes crònics i paratiroides ( a propòsit dels abusos de la paratiroidectomia). VIII Congrés Metges Llengua Catalana. Comunicacions. p.165-166. Barcelona, 1934.
68. Vilardell JM., Guilera LIG, Pla i Majo B. Les paratiroides. Elements d'anatomia i fisiologia clínica. Concepte actual d'interès quirúrgic. IX Congrés Metges Llengua Catalana. Comunicacions. p.111-112. Perpinyà, 1936
69. Kaye M. Parathyroid surgery in renal failure: a review. *Semin Dial* 3:86-92, 1990.
70. Felsenfeld AJ, Llach F. Parathyroid gland function in chronic renal failure. *Kidney Int* 43:771-789, 1993.
71. Wigt A, Felsenfeld AJ, Andress D, Llach F. Parathyroid hormone and bone histology-response to hypocalcemia in osteitis fibrosa. *Kidney Int* 25:445-452, 1984.
72. Hsu CH, Patel S, Buchsbaum BL. Calcitriol metabolism in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 17:185-190, 1991.
73. Mawer EB, Backhouse J, Taylor CM, Lumb GA, Stanbury SW. Failure of formation of 1,25-dihydroxycholecalciferol in chronic renal insufficiency. *Lancet* I:626-628, 1973.
74. Somerville PJ, Kaye M. Evidence that resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in rats with acute uremia is caused by phosphate retention. *Kidney Int* 16:552-560, 1979.
75. Rodriguez M, Martin-Malo A, Martinez ME, Torres A, Felsenfeld AJ, Llach F. Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: role of phosphorus and its effect on calcitriol. *Kidney Int* 40:1055-1062, 1991.
76. Szabo A, Merke J, Beier E, Mall G, Ritz E. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> inhibits parathyroid cell proliferation in experimental uremia. *Kidney Int* 35:1049-1056, 1989.
77. Rodriguez M, Felsenfeld AJ, Llach F. Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: role of calcitriol and the effect of parathyroidectomy. *Kidney Int* 40:1063-1068, 1991.
78. Dusso A, Finch J, Delmez J, Rapp N, Lopez-Hilker S, Brown A, Slatopolsky E. Extrarenal production of calcitriol. *Kidney Int* 38, Suppl 29: S-36- S-40, 1990.
79. Shigematsu T, Caverzasio J, Bonjour JP. Parathyroid removal prevents the progression of chronic renal failure by high protein diet. *Kidney Int* 44:173-181, 1993.
-

- 
80. Stern PH. Vitamine D and bone. *Kidney Int* 38, Suppl 29: S-17 - S-21, 1990.
81. Dunlay R, Rodriguez M, Felsenfeld AJ, Llach F. Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis. *Kidney Int* 36:1093-1098, 1989.
82. Korkor AB. Reduced binding of (<sup>3</sup>H) 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N Engl Med* 316:1573-1577, 1987.
83. Felsenfeld AJ. The diagnosis of secondary hyperparathyroidism. *Nefrologia* 13 (S-3):11-14, 1993.
84. Hruska K, Martin K, Mennes P, Greenwalt A, Andersón Ch, Klahr S, Slatopolsky E. Degradation of parathyroid hormone and fragment production by the isolated perfused dog kidney. The effect of glomerular filtration rate and perfusate Ca<sup>++</sup> concentrations. *J Clin Invest* 60:501-510, 1977.
85. Cohen-Solal ME, Sebert JL, Boudailliez B, Marie A, Moriniere Ph, Gueris J, Bouillon R, Fournier A. Comparison of intact, midregion, and carboxy terminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialyzed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 73:516-524, 1991.
86. Andress DL, Endres DB, Maloney NA, Kopp KB, Coburn JW, Sherrard DJ. Comparison of parathyroid hormone assays with bone histomorphometry in renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 63:1163-1169, 1986.
87. Llach F. Parathyroidectomy in chronic renal failure: indications, surgical approach and the use of calcitriol. *Kidney Int* 38, Suppl 29: S-62 -S-68, 1990.
88. Fournier A, Morinière P, Cohen Solal ME, Boudailliez B, Achard JM, Marie A, Sebert JL. Adynamic bone disease in uremia: may it be idiopathic? is it an actual disease?. *Nephron* 58:1-12, 1991.
89. Cohen-Solal ME, Sebert JL, Boudailliez B, Westeel PF, Morinière PH, Marie A, Garabedian M, Fournier A. Non-aluminic adynamic bone disease in non-dialyzed uremic patients: a new type of osteopathy due to overtreatment?. *Bone* 13:1-5, 1992.
90. Hercz G, Pei Y, Greenwood C, Manuela A, Saiphoo C, Goodman WG, Segre GV, Fenton S, Sherrard DJ. Aplastic osteodystrophy without aluminum: the role of "suppressed" parathyroid function. *Kidney Int* 44:860-866, 1993.
91. Johnson WJ, McCarty JT, Heerden JA, Sterioff S, Grant CS, Kao PC. Results of subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *Am J Med* 84:23-32, 1988.
92. McCarron DA, Muther RS, Lenfesty B, Bennet WM. Parathyroid function in persistent hyperparathyroidism: relationship to gland size. *Kidney Int* 22:662-670, 1982.
93. Gladziwa U, Ittel TH, Dakshinamurty KV, Schacht B, Riehl J. Secondary hyperparathyroidism and sonographic evaluation of parathyroid gland hyperplasia in dialysis patients. *Clin Nephrol* 38:162-166, 1992.
94. Page B, Zingraff J, Souberbielle JC, Coutris G, Sarfati E, Drüeke T, Moreau JF. Correction of severe secondary hyperparathyroidism in two dialysis patients: surgical removal versus percutaneous ethanol injection. *Am J Kidney Dis* 19:378-381, 1992.
-



- 
95. Mayer GP, Hurst JG. Sigmoidal relationship between parathyroid hormone secretion rate and plasma calcium concentration in calves. *Endocrinology* 102:1036-1042, 1978.
96. Felsenfeld AJ, Rodriguez M, Dunlay R, Llach F. A comparison of parathyroid-gland function in haemodialysis patients with different forms of renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 6:244-251, 1991.
97. Torres A, Concepcion MT, Hernandez D, Rodriguez AP, Lorenzo V. Aspectos diagnósticos del hiperparatiroidismo secundario. *Nefrologia* 13 (S-3):15-17, 1993.
98. Serrano S. La biòpsia òssia en la patologia òssia metabòlica. *Ann Med (Barc)* 10:245-253, 1992.
99. Hutchinson AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, Adams JE, Mawer EB, Freemont TJ, Gokal R. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int* 44:1071-1077, 1993.
100. Pazianas M, Phillips ME, MacRae KD, Eastwood JB. Identification of risk factors for radiographic hyperparathyroidism in 422 patients with end-stage renal disease: development of clinical predictive index. *Nephrol Dial Transplant* 7:1098-1105, 1992.
101. Bianchi ML, Colantonio G, Montesano A, Trevisan C, Ortolani S, Rossi R, Buccianti G. Bone mass status in different degrees of chronic renal failure. *Bone* 13: 225-228, 1992.
102. Ross Morton A, Heroz G, Coburn JW. Control of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Semin Dial* 3:219-223, 1990.
103. Balasa RW, Murray RL, Kondelis NP, Bischel MD. Phosphate-binding properties and electrolyte content of aluminium hydroxide antacids. *Nephron* 45:16-21, 1987.
104. Slatoplosky E, Weerts C, Norwood K, Giles K, Fryer P, Fich J, Windus D, Delmez J. Long-term effects of calcium carbonate and 2.5 mEq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int* 36:897-903, 1989.
105. Williams B, Vennegoor M, O'Nunan T, Walls J. The use of calcium carbonate to treat the hyperphosphataemia of chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 4:725-729, 1989.
106. Hess B, Binswanger U. Long term administration of calcium acetate efficiently controls severe hyperphosphataemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 5:630-632, 1990.
107. Malluche HH, Faugere MC. Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int* 42, Suppl 38: S-62- S-67, 1992.
108. Fournier A, Morinière P, Ben Hamida F, El Sesjer N, Shenovda M, Ghazaki A, Bouzernidj M, Achard JM, Westeel PF. Use of alkaline calcium salts as phosphate binder in uremic patients. *Kidney Int* 42, Suppl 38: S-50-S-61, 1992.
109. Biagini M, Malaguti M, Sicoli R, Capece R, Friggi A, Ciaffi G, Bargagna R. Treatment of uraemic hyperphosphatemia with calcium acetate: a safe alternative to calcium carbonate. *Biomat Art Cells Immob Biotech* 20:1193-1199, 1992.
-

- 
110. Mai ML, Emmett M, Sheikh MS, Santa Ana CA, Schiller L, Fordtran JS. Calcium acetate, an effective phosphorus binder in patients with renal failure. *Kidney Int* 36:690-695, 1989.
111. Hess B, Binswanger U. Long-term administration of calcium acetate efficiently controls severe hyperphosphataemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 5:630-632, 1990.
112. Schaefer K, Scheer J, Asmus G, Umlau E, Hagemann J, Herrath D. The treatment of uraemic hyperphosphataemia with calcium acetate and calcium carbonate: a comparative study. *Nephrol Dial Transplant* 6:170-175, 1991.
113. Morinière Ph, Djerad M, Boudailliez B, El Esper N, Boitte F, Westeel PF, Compagnon M, Brazier M, Achard JM, Fournier A. Control of predialytic hyperphosphatemia by oral calcium acetate and calcium carbonate. *Nephrol* 60:6-11, 1992.
114. Emmet M, Sirmon MD, Kirkpatrick WG, Nolan CR, Schmitt GW, Cleveland M. Calcium acetate control of serum phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 17:544-550, 1991.
115. Van der Merwe WM, Rodger RS, Grant AC, Logue FC, Cowan RA, Beastall GH, Junor BJ, Briggs JD. Low calcium dialysate and high-dose oral calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 5:874-877, 1990.
116. Tsukamoto Y, Nomura M, Takahashi Y, Takagi Y, Yoshida A, Nagaoka T, Togashi K, Kikawada R, Marumo F. The "oral 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> pulse therapy" in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Nephron* 57:23-28, 1991.
117. Muramoto H, Haruki K, Yoshimura A, Mimo N, Tofuku Y. Treatment of refractory hyperparathyroidism in patients on hemodialysis by intermittent oral administration of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub>. *Nephron* 58:288-294, 1991.
118. Fukagawa M, Okazaki R, Takano K, Kaname S, Ogata E, Kitaoka M, Harada S, 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.
119. Matsubara M, Sugai H, Taguma Y, Ishizaki M, Suzuki K, Takahashi H, Saito T, Yoshinaga K. Mode of progression of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure. *Nephron* 58:122-123, 1991.
120. Bellazzi R, Romanini D, Bacchella L, Nai M, Aprile C, Santagostino M, De Vicenzi A. Acute effects of repetitive hemodialysis on circulating immunoreactive parathyroid hormone levels in uremic patients undergoing vitamin D (calcitriol) therapy. *Nephron* 57:273-282, 1991.
121. Perez-Mijares R, Gomez-Fernandez P, Almaraz-Jimenez M, Ramos-Diaz M, Rivero-Bohorquez J. Treatment of severe secondary hyperparathyroidism with administration of calcium carbonate, intermittent high oral doses of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and dialysate with 3 mEq/l calcium concentration. *Am J Nephrol* 13:149-154, 1993.
-

122. Reichel H, Szabo A, Uhl J, Pesian S, Schmutz A, Schmidt-Gayk H, Ritz E. Intermittent versus continuous administration of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in experimental renal hyperparathyroidism. *Kidney Int* 44:1259-1265, 1993.
123. Lorenzo V, Rodriguez AP, Hernandez D, Concepcion MT, de Bonis E, Gonzalez-Posada JM, Torres A. Pulsoterapia con calcitriol posthemodiálisis: oral vs intravenoso. Eficacia y limitaciones. *Nefrologia* 13 (S-3):53-57, 1993.
124. Mouzo R, Ghais Z, Gonzalez Avedillo J, Valentin J, Santamaria C. Calcitriol intravenoso (IV) vs pulsoterapia oral (PTO) en pacientes en hemodiálisis crónica. *Nefrologia* 13 (S-3):58-60, 1993.
125. Galicia MA, Pelegrí A, Rodriguez JA, Olmos A, Segarra A, Piera L. Tratamiento del hiperparatiroidismo secundario con bolus orales intermitentes de 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub> (bolus vitamina D<sub>3</sub>). *Nefrologia* 13 (S-3):71-73, 1993.
126. Delmez JA, Slatopolsky E. Secondary hyperparathyroidism is best treated by "pulse" calcitriol. *Semin Dial* 6:208-210, 1993.
127. Andress DL, Norris KC, Coburn JW, 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.
128. Hamdy NA, Brown CB, Kanis JA. Intravenous calcitriol lowers serum calcium concentrations in uremic patients with severe hyperparathyroidism and hypercalcaemia. *Nephrol Dial Transplant* 4:545-548, 1989.
129. Slatopolsky E, Berkoben M, Kelber J, Brown A, Delemz J. Effects of calcitriol and non-calcemic vitamin D analogs on secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 42, Suppl 38: S-43-S-49, 1992.
130. Brandi L, Daugaard H, Tvedegaard E, Storm T, Olgaard K. Effect of intravenous 1-alfa-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> on secondary hyperparathyroidism in chronic uremic patients on maintenance hemodialysis. *Nephron* 53:194-200, 1989.
131. Ali AA, Varghese Z, Moorhead JF, Baillod RA, Sweny P. Calcium set point progressively worsens in hemodialysis patients despite conventional oral 1-alfa-hydroxycholecalciferol supplementation. *Clin Nephrol* 39:205-209, 1993.
132. Kimura Y, Nakayama M, Kuriyama S, Watanabe S, Kawaguchi Y, Sakai O. Pharmacokinetics of active vitamins D<sub>3</sub>, 1-alfa-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 1-alfa,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 35:72-77, 1991.
133. Moriniere Ph, El Esper N, Viron B, Judith D, Bourgeon B, Farquet Ch, Gheerbrant JD, Chapuy MC, Van Orshoven A, Pamphile R, Fournier A. Improvement of severe secondary hyperparathyroidism in dialysis patients by intravenous 1-alfa(OH) vitamin D<sub>3</sub>, oral CaCO<sub>3</sub> and low dialysate calcium. *Kidney Inter* 43, Suppl 41: S-121-S-124, 1993.
134. Moriniere Ph, Maurouard C, Boudailliez B, Westeel PF, Achard JM, Boitte F, El Esper N, Compagnon M, Maurel G, Bouillon R, Pamphile R, Fournier A. Prevention of hyperparathyroidism in patients on maintenance dialysis by intravenous 1-alfa-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in association with Mg(OH)<sub>2</sub> as sole phosphate binder. *Nephron* 60:154-163, 1992.

135. Brown AJ, Finch JL, Lopez-Hilker S, Dusso A, Ritter C, Pernalette N, Slatopolsky E. New active analogues of vitamin D with low calcemic activity. *Kidney Int* 38, Suppl 29: S-22 - S-27, 1990.
136. Finch JL, Brown AJ, Kubodera N, Nishii Y, Slatopolsky E. Differential effects of  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  and 22-oxacalcitriol on phosphate and calcium metabolism. *Kidney Int* 43:561-566, 1993.
137. Kubrusly M, Gagné ER, Ureña P, Hanrotel C, Chabanis S, Lacour B, Drüeke TB, Jehenne G, Duchambon P, Banide H, Pacher N. Effect of 22-oxa-calcitriol on calcium metabolism in rats with severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 44:551-556, 1993.
138. Sato K, Nishii Y, Woodiel FN, Raisz LG. Effects of two new vitamin  $\text{D}_3$  derivatives, 22-oxa-1 alfa-25-dihydroxyvitamin  $\text{D}_3$  (OCT) and 2beta-(3-hydrosypropoxy)-1alfa,25-dihydroxyvitamin  $\text{D}_3$  (ED-71), on bone metabolism in organ culture. *Bone* 14:47-51, 1993.
139. Varghese Z, Moorhead JF, Farrington K. Effect of 24,25-dihydroxycholecalciferol on intestinal absorption of calcium and phosphate and on parathyroid hormone secretion in chronic renal failure. *Nephron* 60:286-291, 1992.
140. Olgaard K, Finco D, Schwartz J, Arbelaez M, Teitelbaum S, Avioli L, Klahr S, Slatopolsky E. Effect of  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  on PTH levels and bone histology in dogs with chronic uremia. *Kidney Int* 26:791-797, 1984.
141. Ben-Ezer D, Shany S, Conforty A, Rapoport J, Edelstein S, Bdolah\_Abram T, Kafka DR, Chaimovitz C. Oral administration of  $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  suppresses the serum parathyroid hormone levels of dialysis patients. *Nephron* 58:283-287, 1991.
142. Argilés A, Kerr PG, Canaud B, Flavier JL, Mion Ch. Calcium kinetics and the long-term effects of lowering dialysate calcium concentration. *Kidney Int* 43:630-640, 1993.
143. Llach F. Treatment of secondary hyperparathyroidism. De International yearbook of Nephrology 1992. Editat per V.E. Andreucci i L.G. Fine. Springer-Verleg. London p.13-20, 1992.
144. Sprague SM, Moe SM. Safety and efficacy of long-term treatment of secondary hyperparathyroidism by low-dose intravenous calcitriol. *Am J Kidney Dis* 19:532-539, 1992.
145. Saha H, Pietila K, Mustonen J, Pasternack A, Mörsky P. Acute effects of dialysate calcium concentration and intravenous vitamin  $\text{D}_3$  on the secretion of parathyroid hormone in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 38:145-148, 1992.
146. Muhammedi MA, Piraino B, Rault R, Johnston JR, Puschet JB. Iatrogenic hypercalcemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 36:258-261, 1991.
147. Winchester JF, Rotellar C, Goggins M, Robino D, Rakowski A, Argy WP. Calcium and phosphate balance in dialysis patients. *Kidney Int* 43, Suppl 41: S-174-S-178, 1993.
148. Kessles M, Avila JM, Renoult E, Mathieu P. Reoperation for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 6:176-179, 1991.

149. Kurz P, Ewald U, Tspbanelis T, Roth P, Werner E, Vlachojannis J, Grützmacher P. Altered pattern of calcium kinetics in hemodialysis patients after parathyroidectomy. *ASAIO Trans* 36:M452-M456, 1990.
150. Herrera M, Grant C, van Heerden JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid autotransplantation. *Arch Surg* 127:825-830, 1992.
151. Korzets Z, Magen H, Kraus L, Bernheim J, Bernhemim J. Total parathyroidectomy with autotransplantation in haemodialysed patients with secondary hyperparathyroidism- should it be abandoned?. *Nephrol Dial Transplant* 2:341-346, 1987.
152. Krutak-Krol H, Mace C, Nichols WK, Singh A, Twardowski J. Diagnostic dilemma of an unsuspected hyperfunctioning accessory parathyroid gland anter total parathyroidectomy with autotransplantation in a peritoneal dialysis patient. *Am J Nephrol* 9:495-498, 1989.
153. De Francisco AL, Amado JA, Casanova D, Briz E, Riancho J, Cotorruelo J, de Bonis E, Canga E, Arias M. Recurrence of hyperparathyroidism after total parathyroidectomy with autotransplantation: a new technique to localize the source of hormone excess. *Nephron* 58:306-309, 1991.
155. Kwan JTC, Beer JC, Noonam K, Cunningham J. Parathyroid sensing of the direction of change of calcium in uremia. *Kidney Int* 43:1104-1109, 1993..
156. Rodriguez M, Felsenfeld AJ, Williams C, Pederson JA, Llach F. The effect of long-term intravenous calcitriol administration on parathyroid function in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2:1014-1020, 1991.
157. Probst W, Fischer JA, Binswanger U. Intravenous 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> therapy in haemodialysis patients: evaluation of direct and calcium-mediated short-term effects on serum parathyroid hormone concentration. *Nephrol Dial Transplant* 5:457-460, 1990.
158. Malberti F, Surian M, 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.
159. Malberti F, Surian M, Cosci P. Improvement of secondary hyperparathyroidism and reduction of the set point of calcium after intravenous calcitriol. *Kidney Int* 43, Suppl 41: S-125-S-130, 1993.
160. Fine A, Cox D, 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* 3:1974-1953, 1993.
161. Fernandez E, Betriu A, Amoedo ML, Borràs M, Cao G, Rivas C, Montoliu J. Efecto independiente del calcitriol intravenoso en los niveles séricos de PTH y en el "set-point". *Nefrologia* 13 (S-3):50-52, 1993.
162. Patron P, Gardin JP, Borensztein A, Paillard M. Marked direct suppression of primary hyperparathyroidism with osteitis fibrosa cystica by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Min Electrol Metab* 15:321-325, 1989.





