



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Consenso en metabolismo óseo y mineral. Sociedad Argentina de Nefrología. Versión 2010. Capítulo V. Tratamiento de valores anormales de paratohormona en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5

Adriana Peñalba*, Alberto Alles, Adriana Aralde, Roxana Carreras, Elisa Del Valle, Mariano Forrester, Cecilia Mengarelli, Armando Negri, Guillermo Rosa-Diez, Silvia Tirado, Luis Urtiaga, Eduardo Slatopolsky, Jorge B. Cannata-Andia y Víctor Lorenzo-Sellares

Grupo de Trabajo de Metabolismo Óseo y Mineral, Sociedad Argentina de Nefrología, Argentina

Recibido el 1 de junio de 2010; aceptado el 2 de julio de 2010

Disponible en Internet el 21 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Guía práctica clínica;
Tratamiento;
Cifras anormales;
Paratohormona;
Pacientes;
Enfermedad renal
crónica estadio 5

KEYWORDS

Clinical practice
guideline;
Treatment;
Abnormal values;
Parathormone;
Patients;
Stage 5 chronic
kidney disease

Resumen El objetivo de elaborar este consenso fue colaborar con el nefrólogo en el manejo del metabolismo mineral del paciente con ERC. Para su realización, partimos de formular preguntas de las que necesitamos respuesta para el manejo clínico de nuestros pacientes, se consultaron fuentes bibliográficas y guías internacionales intentando adaptarlas a la realidad de nuestro país, Argentina. Hemos tenido en cuenta las nuevas definiciones y el sistema de clasificación más integrado que recientemente propuso la Fundación KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*). Desarrollamos el capítulo V sobre el “Tratamiento de valores anormales de paratohormona en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5”.

© 2010 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Bone and mineral metabolism consensus document. Argentina Nephrology Society (Sociedad Argentina de Nefrología). 2010 Version. Chapter V. Treatment of abnormal parathyroid hormone values in patients with stage 5 chronic kidney disease

Abstract The aim of designing this consensus document was to collaborate with nephrologists in the management of mineral metabolism in patients with chronic kidney disease. To do this, we formulated questions requiring answers for the clinical management of our patients and consulted bibliographic sources and international guidelines with the aim of adapting them to the Argentine situation. The new definitions and the more integrated classification system recently proposed by the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Foundation have

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: apenalba@arnet.com.ar (A. Peñalba).

been taken into account. Chapter V on the Treatment of Abnormal Parathyroid Hormone Values in patients with Stage 5 Chronic Kidney Disease is presented.
 © 2010 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Tratamiento de valores anormales de paratohormona en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5

1.1- Se sugiere mantener los valores de paratohormona intacta entre 2 y 9 veces el valor máximo normal del ensayo. Valores por debajo de ese rango sugieren alta sensibilidad y especificidad para la presencia de bajo remodelado óseo en la biopsia ósea, y valores por encima de ese rango sugieren alto remodelado óseo.

1.2- En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5 la decisión de iniciar, mantener, o parar un tratamiento con calcitriol o un análogo activo de la vitamina D puede depender fuertemente del ensayo de PTH utilizado. Dado que los ensayos de PTH intacta no miden de la misma forma los fragmentos 7-84 se recomienda hacer el seguimiento siempre con el mismo ensayo.

1.3- Dado que no hay evidencia por ensayos clínicos aleatorizados para recomendar un rango específico de PTHi, es de importancia ver la tendencia incremental en los niveles circulantes de PTH más que valores individuales para tomar decisiones terapéuticas. Se sugiere tratar valores crecientes de PTH intacta (incrementos mayores del 30% entre dos determinaciones) especialmente valores crecientes entre 300 y 500 pg/ml para PTH intacta medida con ensayo Immulite.

1.4- Las opciones terapéuticas para descender los valores de PTH intacta en Argentina incluyen el calcitriol y sus análogos (paricalcitol y doxercalciferol). No existe clara evidencia de superioridad de la vía intravenosa sobre la oral, aunque la primera permite asegurarse la *compliance*. Existen muy pocas comparaciones de calcitriol versus los análogos para recomendar uno sobre los otros. La elección de un agente farmacológico en particular debe estar influenciada por los valores de calcio y fósforo.

1.5- Los valores circulantes de calcio y fósforo deben monitorizarse semanalmente durante el tratamiento con calcitriol o análogos y la PTHi mensualmente, hasta lograr la dosis de mantenimiento. Luego el calcio y fósforo quincenal o mensualmente y PTH cada tres meses.

1.6- Si el paciente presenta valores ≥ 1000 pg/dl de PTHi, antes de efectuar tratamiento con calcitriol o análogos se debe investigar si hay glándulas paratiroides detectables ecográficamente o por centellograma de paratiroides. Si hubiera por lo menos una glándula con tamaño compatible con hiperplasia nodular (tamaño mayor o igual a 0,5 cm³ de volumen y/o mayor o igual a 10 mm de diámetro medido por ecografía) es aconsejable no prolongar más de 6 meses el tratamiento médico si no se logra niveles adecuados de PTHi en ese periodo.

1.7- En los pacientes con valores de PTH intacta por debajo de dos veces el máximo normal para el ensayo el calcitriol o sus análogos deben reducirse o discontinuarse.

25 OH Vitamina D (calcidiol) en pacientes con ERC estadio 5 en diálisis

2.1- Deberían instrumentarse las medidas necesarias (por ejemplo administración de ergo o colecalciferol oral) para que los pacientes en diálisis (HD-DP) mantengan niveles adecuados de 25 (OH) D₃ (≥ 30 ng/ml). Se sugiere su dosificación a comienzos del invierno, para de esta manera lograr una sustitución más controlada.

2.2- Dado que en diferentes células está expresada la 1 α (OH) asa, la administración concomitante de calcidiol y VDRA puede optimizar la captación intracelular de 25 (OH) D, y de esta manera incrementar la síntesis de calcitriol extrarenal y favorecer sus efectos pleitrópicos.

Enfermedad ósea de bajo recambio en pacientes ERC estadio 5

3.1- Valores de paratohormona intacta por debajo de 2 veces el valor máximo del ensayo normal sugieren la presencia de bajo remodelado óseo.

3.2- La osteomalacia por toxicidad con aluminio se debe prevenir en los pacientes en diálisis, manteniendo la concentración de aluminio en el dializado < 2 μ g/l y evitando el uso de quelantes del fósforo en base a aluminio.

3.3- Se sugiere realizar controles trimestrales de la concentración de aluminio en el dializado.

3.4- Enfermedad ósea adinámica: los pacientes diabéticos, de edad avanzada y malnutridos están en riesgo de presentarla. El tratamiento excesivo con quelantes de fósforo en base a calcio o calcitriol y calcio elevado en el dializado son también factores de riesgo para su desarrollo.

3.5- Se debe aumentar el recambio óseo a través de incrementar los niveles de PTH. Esto se puede lograr disminuyendo el calcio del baño, las dosis de quelantes cárnicos y vitamina D activa.

Discusión

El descenso de los niveles séricos de PTH ha sido una meta en el tratamiento del paciente renal crónico desde hace más de 30 años.

El hiperparatiroidismo severo provoca alteraciones en el metabolismo mineral y óseo y está asociado con morbilidad y mortalidad en pacientes con ERC estadio 3-5D^{1,2}.

No hay evidencia a partir de estudios controlados aleatorizados que indiquen con seguridad un valor blanco específico para PTH en pacientes con ERC 5D.

Los estudios observacionales han mostrado consistentemente un incremento del riesgo relativo de muerte en pacientes estadio 5D de ERC con valores de PTH en los extremos (< 2 y > 9 veces el valor límite superior del ensayo). Con

respecto a las fracturas óseas, el estudio DOPPS ha demostrado que las fracturas de cadera se incrementan con valores de PTH extremos ($> 900 \text{ pg/ml}$)².

Una vez desarrollado el HPT severo puede ser resistente al tratamiento y puede persistir postransplante renal. Por esta razón se debe evitar el aumento progresivo de los niveles de PTH.

Por otro lado, es un problema internacional la diferencia que existe entre los diferentes ensayos de PTH. Cuando se comparan los valores de los controles internacionales de PTH intacta medida por distintos métodos se observa que el método INMULITE (quimioluminiscencia) mide aproximadamente un 30% más, tanto en valores bajos como altos de PTH, que los medidos por método ELECYS (electroquimioluminiscencia).

La implicación práctica de este hallazgo es que, en pacientes con ERC estadio 5, la decisión de iniciar, mantener o parar un tratamiento de descenso de la PTH con un análogo activo de la vitamina D o un calcimimético puede depender fuertemente del ensayo de PTH utilizado. Esto definitivamente no es aceptable, ya que se pueden alcanzar decisiones terapéuticas opuestas en un paciente individual dependiendo del ensayo de PTH usado.

Vitamina D para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario

El término vitamina D representa tanto a vitamina D₂ (ergocalciferol) y vitamina D₃ (colecalciferol). Las dos fuentes de vitamina D son la fotoproducción endógena y la ingesta dietética. Por la síntesis en la piel sólo se obtiene vitamina D₃, mientras que por ingesta se puede ingerir tanto D₂ como D₃. Muy pocos alimentos son ricos en vitamina D, por lo que la fuente más importante es a través de la síntesis en la piel. Los rayos UV del sol producen la fotólisis del 7-dehidrocolesterol, produciendo la pre-vitamina D, que por acción del calor se isomeriza y se convierte en vitamina D₃. Los principales determinantes de la síntesis en la piel son la melanina, la edad, la latitud, la época estival, la ropa y el uso de 3 pantallas solares. La vitamina D sintetizada es transportada en el sangre y se metaboliza en el hígado por una enzima mitocondrial llamada 25 hidroxilasa (CYP27). Esta enzima hidroxila la vitamina D en el carbono 25 produciendo la 25 hidroxi-vitamina D o calcidiol. La CYP27 está muy poco regulada. El calcidiol es el mejor indicador de estado nutricional de vitamina D, por su alta vida media en sangre. El calcidiol es transportado en la sangre y se metaboliza en el riñón. La 1 alfa hidroxilasa (CYP1) mitocondrial hidroxila el calcidiol en el carbono 1, produciendo la 1,25 dihidroxi-vitamina D o calcitriol —1,25(OH) D—. La elevada potencia de este 2 metabolito requiere que sus niveles séricos estén estrechamente regulados por la PTH, calcio iónico, fosfatemia y FGF23. Los metabolitos de la vitamina D son transportados en la sangre por la proteína ligadora de vitamina D (DBP) en un 85-90% y por albúmina en un 10-15%^{3,4}.

Las formas terapéuticas disponibles para el uso en pacientes con IRC incluyen: ergocalciferol, colecalciferol, 25-hidroxivitamina D y calcitriol. Análogos sintéticos de vitamina D₂ son paricalcitol y doxercalciferol, mientras que análogos sintéticos de vitamina D₃ incluyen: alfacalcidol, falecalcitriol y 22-oxacalcitriol (maxacalcitol). Tanto doxer-

calciferol y alfacalcidol, que son derivados de la 1-alfa vitamina D, requieren de 25-hidroxilación en el hígado para ser activados y se los denomina comúnmente como "prodrogas"¹.

Las K/DIGO recomiendan la siguiente nomenclatura:

1. Vitamina D para representar a colecalciferol y ergocalciferol.
2. 25-Hidroxivitamina D para representar los metabolitos 25-hidroxilados de la vitamina D conocidos como calcidiol y ercalcidiol.
3. Calcitriol para representar a 1,25-dihidroxicolecalciferol.
4. Análogos de la vitamina D para representar derivados de vitamina D₂ y vitamina D₃ que incluyen: paricalcitol, doxercalciferol, alfacalcidol, falecalcitriol, 22-oxacalcitriol (maxacalcitol).

El calcitriol tiene un rol establecido en la homeostasis mineral y en la función musculoesquelética, a su vez son reconocidos sus efectos pleiotrópicos extra-esqueléticos, incluyendo modulación de la función endotelial e immune, respuesta inflamatoria y regulación del ciclo celular⁵.

En la ERC se observa precozmente (estadios 2 y 3) un descenso discreto pero significativo del calcitriol (1,25[OH]D₃) secundario a:

- Pérdida de masa renal, que ocasiona menor disponibilidad de 1-alfahidroxilasa.
- Descenso del filtrado glomerular, que conlleva disminución de la 25(OH)D₃ a nivel tubular. La 25(OH)D₃ debe ser filtrada por el glomérulo para alcanzar el túbulos contorneado proximal y allí ingresa en la célula por un mecanismo de endocitosis mediado por megalin⁶.
- Retención de fósforo y un aumento de FGF-23, que inhiben la actividad de 1- α 25(OH)D hidroxilasa renal⁷.

El déficit de calcitriol disminuye la absorción intestinal de calcio y favorece un aumento en la síntesis de PTH; este incremento restaura los niveles séricos de calcitriol, aumenta la excreción renal de fósforo y mejora la conservación renal de calcio. Pero a pesar del hiperparatiroidismo secundario, estos mecanismos homeostáticos fallan inevitablemente a medida que disminuye el número de nefronas funcionantes. El incremento de los niveles de PTH se observa especialmente con filtrados glomerulares inferiores a 60 ml/min/ 1,73 m².

La retención de fósforo, junto al déficit de calcitriol y la enfermedad renal *per se*, son también responsables de la resistencia esquelética a la acción de la PTH.

El propio déficit de 25(OH) D₃ (exposición solar insuficiente) puede contribuir también en la ERC, al igual que en la población general, al desarrollo de HPT 2 y a la enfermedad metabólica ósea, especialmente en estadios precoces⁸.

A su vez el uso de colecalciferol y ergocalciferol ha recibido relativamente poca atención, sin embargo datos recientes sugieren un rol para la 25-hidroxivitamina D en un número de tejidos actuando en forma directa sobre el VDR, independientemente de su conversión a 1,25-dihidroxicolecalciferol. La población general y los pacientes con IRC frecuentemente tienen niveles inadecuados de 25-hidroxivitamina D^{9,10}. Teniendo en consideración que

los niveles bajos están asociados con aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, enfermedades autoinmunes, cáncer y mortalidad general, todos los pacientes deberían recibir tratamiento para tener niveles adecuados de 25(OH)D (>30 ng/ml)¹¹.

El calcitriol y los análogos de vitamina D son fundamentales en la prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario de los pacientes con IRC. El calcitriol actúa directamente sobre la glándula paratiroidea inhibiendo el gen de la preproparatoormona, reduciendo la producción de la misma y también disminuyendo su liberación, así como incrementando los niveles séricos¹². Son utilizados en pacientes con ERC 3-5 y 5D para mejorar la alteración en la homeostasis mineral y reducir el desarrollo y progresión del hiperparatiroidismo secundario.

No hay estudios prospectivos, aleatorizados, controlados que hayan evaluado calcitriol o análogos de vitamina D sobre los resultados en mortalidad, fracturas, calidad de vida, hospitalización y efectos cardiovasculares en pacientes con IRC; sólo se cuenta con estudios observacionales y los datos no son concluyentes. Estos agentes causan elevación del calcio y fósforo sérico, por lo tanto es incierto decir cuál es el que se debe preferir. Por la misma razón no hay conclusiones sobre el efecto de calcitriol y análogos de la vitamina D sobre las calcificaciones vasculares.

Probablemente teniendo en cuenta los resultados en modelos animales, en los pacientes con calcificaciones vasculares se podría considerar el uso de un análogo de la vitamina D, de preferencia el paricalcitol¹³.

Estudios retrospectivos observacionales han sugerido que la sobrevida puede ser mejorada con el uso de terapia con vitamina D activa parenteral^{14,15}.

El grado de evidencia requiere de una asociación con un riesgo relativo (RR) >2 (o *hazard ratio* $<0,5$) de dos o más estudios observacionales, sin posibles confundidores. Ninguno de estos estudios alcanzó un RR > 2 , y a su vez los autores señalan un número potencial de confundidores y una importante inconsistencia en los hallazgos. Recientemente un estudio retrospectivo también observó beneficios en la sobrevida en pacientes en hemodiálisis con calcitriol oral¹⁶.

Basados en estudios de biopsias óseas el uso de calcitriol y los análogos de la vitamina D están asociados con una mejoría de la osteítes fibrosa, mineralización y reducción del recambio óseo. Esto último puede llevar a bajo recambio (nivel de evidencia bajo).

El tratamiento con calcitriol o análogos es efectivo en disminuir los niveles de PTH séricos (nivel de evidencia alto).

Uno de los últimos trabajos publicados al respecto compara el efecto entre calcitriol vs paricalcitol llevado a cabo entre 1995-1996 y publicado en 2003¹⁷. Las dosis fueron tituladas cada 4 semanas hasta alcanzar una reducción en los niveles de PTH del 50% o más. La PTH disminuyó significativamente en ambos brazos y el 60% de los pacientes en ambos grupos alcanzó una reducción $\geq 50\%$ al final del periodo de estudio¹⁸.

El tratamiento con calcitriol o análogos puede aumentar los niveles de calcio y fósforo séricos; comparando los efectos adversos entre el calcitriol y paricalcitol no se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que presentaron hipercalcemia, pues esta ocurrió al menos una vez en el 68% de los tratados con calcitriol y en

el 64% de los pacientes tratados con paricalcitol ($p=0,5$). Sin embargo, un análisis secundario reportó que en los pacientes con calcitriol la incidencia de hipercalcemia y producto fosfocalcico > 75 en 4 muestras consecutivas de sangre fueron significativamente más bajas en el grupo de paricalcitol que en el grupo calcitriol (18 vs. 33%) ($p=0,008$). El reporte de hipercalcemia fue similar para ambos fármacos.

Preguntas de importancia clínica

1. ¿Cuál es el valor de PTH que deben tener los pacientes con IRC terminal en diálisis?
2. ¿En qué rango de PTH es aconsejable mantener a los pacientes?
3. ¿Por qué es importante conocer el ensayo de PTH utilizado?
4. ¿Cuál es la mejor vía y esquema de administración de calcitriol o análogos de la vitamina D en pacientes con HPT en diálisis?
5. Ofrecen los análogos existentes un control superior (en eficacia y seguridad) a la ofrecida por el calcitriol?
6. ¿Consideran que deberían instrumentarse las medidas necesarias para que los pacientes en diálisis (HD-DP) mantengan niveles adecuados de 25(OH)D (≥ 30 ng/ml)?
7. ¿Es aconsejable la administración conjunta de 25(OH)D y calcitriol o paracalcitol?
8. ¿Qué valores de paratoormona intacta sugieren la presencia de bajo remodelado óseo?
9. ¿Cómo prevenir la osteomalacia inducida por toxicidad con aluminio?
10. ¿Cuál es la población en HD en riesgo de presentar EOA?
11. ¿Qué medidas se pueden implementar para aumentar el recambio óseo?

Conflicto de intereses

El Grupo de Trabajo del Metabolismo Óseo Mineral, perteneciente a la Sociedad Argentina de Nefrología, ha realizado los esfuerzos posibles para evitar cualquier situación en relación con potenciales conflictos de intereses que puedan haber ocurrido como resultado de una relación externa de tipo personal, profesional o de interés de negocios de cualquier miembro del Grupo de Trabajo.

Agradecimientos

A todos los socios de la Sociedad Argentina de Nefrología que participaron con sus opiniones a través de la encuesta

Alas autoridades de la Sociedad Argentina de Nefrología, siendo Presidente el Dr. Walter Douthat.

Al Dr. Julen Ocharan-Corcuera, por su publicación en esta revista.

Comisión directiva de la Sociedad Argentina de Nefrología

Presidente: Dr Walter Douthat

Secretario: Dr Claudio Mascheroni

Tesorero: Dr. Juan José Di Bernardo

Vocales:

Buenos Aires: Catamarca Mendoza Salta

Dr. Bruno Lococo, Dr. Segundo Fernández, Dr. José Ascar, Dra. Nora Marcheta, Dra. Mónica Calvo, Dr. Carlos Abate, Dr. Heriberto Demicheli

Córdoba Nordeste

Dr. Helio Geandet, D. Sergio Boni, Dr. Marcelo Ferreyra San Juan, Dra. Mirta López, Dr. Néstor García, Dr. Raúl Morales, Dr. Hugo Ramírez, Dra. Sandra Mendez, Dr. Marcelo Orias, Dra. Silvia Russomando

Noroeste Santa Fe

Dr. Daniel D'Errico

Entre Ríos

Dra. Mariela Sal, Dr. Alberto Alles, Dr. Rodolfo Piscitelli, Dr. Eugenio Bernhardt, Dra. Sara Muhamad, Dra. María Inés Marone

Norpatagonia

Dr. Eduardo Sanguinetti, Dra. Beatriz Rizzo

Vocales Suplentes

Buenos Aires. Noroeste

Dra. Olga Guardia, Dr. Norberto Gómez

Bibliografía

- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2208–18.
- Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality Risk for Dialysis Patients With Different Levels of Serum Calcium, Phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kid Dis.* 2008;52:519–30.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080S–6S.
- Holick MF. Vitamin D for health and in chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2005;18:266–75.
- Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr.* 2005;135:2739S–48S.
- Andress D. Nonclassical aspects of differential vitamin D receptor activation: implications for survival in patients with chronic kidney disease. *Drugs.* 2007;67:1999–2012.
- Christensen E, Willnow TE. Essential role of megalin in renal proximal tubule for vitamin homeostasis. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2224–36.
- Gutiérrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2205–15.
- Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med.* 2002;112:659–62.
- Cannata-Andía JB, Gómez Alonso C. Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1875–8.
- Gómez-Alonso C, Naves-Díaz ML, Fernández-Martín JL, Díaz-López JB, Fernández-Coto MT, Cannata-Andía JB. Vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: the importance of 25-hydroxyvitamin D cut-off levels. *Kidney Int Suppl.* 2003;85:S44–8.
- Holick MF. Vitamin D: importance in prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:362–71.
- Silver J, Naveh-Many T. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest.* 1986;78:1296–301.
- Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int.* 2007;72:709–15.
- Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernan MA, Camargo CA Jr, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1115–25.
- Tentori F, Hunt W, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, et al. Medical Directors of Dialysis Clinic Inc Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2006;70:1858–65.
- Naves-Díaz M, Álvarez-Hernández D, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Rodriguez-Pujol D, et al. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2008;78:1070–8.
- Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Batlle D, et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2003;63:1483–90.