

Efectos del 25-hidroxicolecalciferol en la osteodistrofia renal de los hemodializados

J. Franquesa Salvador, J. Mitjá Piferrer, R. Pascual Turón *

Effect of the 25-hydroxycholecalciferol on the renal osteodystrophy of hemodialyzed patients

We study 9 patients suffering from chronic renal failure of various etiologies, who have been undergoing hemodialysis for more than two years. They also presented a clinical, radiological, biological and scintiphotographical syndrome of progressive ODR. Treatment was performed with a vitamin D metabolite, the 25-OH-D₃; the dose was 600 to 700 microgrammes for a period of 12 months. The result is an obvious clinical and radiological improvement. In none of the cases, hypercalcemia was observed, the phosphoremia improved slightly, so that an increase in the phosphate binders was necessary in order to maintain the phosphocalcic product within average levels. The alkaline phosphatases took a long time to show a clear-cut fall. From a scintiphotographical point of view the improvement was slight.

Introducción

La osteodistrofia renal (ODR) continúa siendo una complicación frecuente e invalidante en los pacientes sometidos a hemodiálisis periódica (HDP). Sin embargo, comparando con las estadísticas obtenidas al inicio de dicha terapéutica, la incidencia de la osteodistrofia ha disminuido, debido fundamentalmente a la aplicación clínica de los nuevos conocimientos del metabolismo de los iones divalentes (Ca, P, Mg) (1, 2) y de los factores hormonales (vitamina D, PTH, Calcitonina) sobre la misma (3, 4, 5).

La ODR se caracteriza fundamentalmente por la coexistencia de lesiones histológicas de osteitis fibrosa y osteomalacia (6, 7). Osteitis fibrosa caracterizada por el incremento de la osteolisis osteocítica y osteoclásica junto con la presencia de fibrosis medular, debido primordialmente al aumento de la parathormona (PTH). Osteomalacia caracterizada por la disminución de la mineralización de la sustancia osteoide, debida fun-

damentalmente a trastornos del metabolismo de la vitamina D. El predominio de un tipo u otro de lesión y su intensidad depende de una serie de factores que varían de un paciente a otro y de las terapéuticas aplicadas en los diversos centros.

En este trabajo, todos los pacientes han sido sometidos a una misma terapéutica y en él se analiza el efecto de un metabolito de la vitamina D, el 25-hidroxicolecalciferol (25-OH-D₃) (8), administrado por un período largo de tiempo (12 meses) sobre parámetros clínicos, radiológicos, analíticos y gammagráficos.

Material

Se estudian 9 pacientes (3 varones y 6 hembras) con edades comprendidas entre 20 y 54 años (media de 36 años), con más de 2 años en programa de HDP (de 2 a 8 años, media de 4,7 años), 3 por glomerulonefritis crónica (GNC), 3 por pielonefritis crónica (PNC), 1 por hipoplasia renal bilateral, 1 por nefronoptosis y 1 por poliquistosis, ninguno anéfrico, y todos ellos con período de uremia crónica (F.G. inferior a 30 cc/m. de creatinina) superior a 4 años antes del inicio del programa (tabla I), durante un período de tiempo de 12 meses (I-78 a I-79). Su tratamiento ha sido de 3 sesiones semanales de 6 horas, con bobinas de cuprofane de 1 m² de superficie y con líquido dializante con un contenido de calcio oscilando entre 6,2 a 6,7 mg % y de magnesio entre 0,4 a 0,7 mg %, preparado con agua descalcificada. La heparina era administrada de forma continua a una dosis media de 6.000 unidades por sesión. La dieta era de 30-35 calorías/kg de peso y día, con una ingesta de proteínas de 0,7 a 0,8 g por kg de peso y día, con un contenido en calcio inferior a 500 mg/24 h y un contenido en fósforo inferior a 800 mg/24 h. Ningún paciente había es-

* Clínica Girona. c/. Juan Maragall, 26. Girona.

TABLA I
Pacientes sometidos a estudio

Casos	Edad, años	Sexo	Tiempo hemodiálisis, años	Nefropatía
(1)	43	H	7	PNC
(2)	24	H	5	GNC
(3)	38	H	4	PNC
(4)	20	V	3 1/2	Nefronoptosis
(5)	53	H	4	GNC
(6)	36	H	2	Hipoplasia renal bilateral
(7)	29	V	5 1/2	PNC
(8)	54	H	8	Poliquistosis
(9)	27	V	4 1/2	GNC

PNC = Pielonefritis crónica;
GNC = Glomerulonefritis crónica.

tado previamente sometido a preparados de vitamina D, ni durante el estudio recibió aportes suplementarios de calcio, ni tampoco anabolizantes, anticonvulsivantes, barbitúricos, ni beta-bloqueantes. Todos menos uno tomaban aportes orales de quelantes del fosfato (hidróxido de aluminio) a la dosis media de 3 g al día para mantener presión fosforemia entre 4-6 mg %, así como un polivitamínico sin contener vitamina A ni D. Durante este período de tiempo ninguno de los pacientes presentó infección intercurrente ni tampoco manifestaciones de deficiencia nutritiva, ni inmovilizaciones.

El motivo del inicio del tratamiento con 25-OH-D₃ fue porque todos presentaban clínica músculo-esquelética y/o un empeoramiento de su radiología ósea y/o un aumento de las fosfatasas alcalinas.

Métodos

A los 9 pacientes, permaneciendo el resto de las características terapéuticas inmodificadas, se les añadió 25-OH-D₃ a la dosis media de 600 a 700 microgramos semanales (48.000 UI) durante un período de 12 meses (I-78 a I-79).

Antes del inicio terapéutico con 25-OH-D₃ se practicó a todos los enfermos: estado clínico; seriada radiológica ósea (cráneo perfil, clavículas anteroposterior, manos palma-placa con placa industrial, columna perfil, pelvis anteroposterior, rodillas frente y axiales, y pies planta placa y perfil); determinaciones analíticas por la mañana prediálisis de calcio (fotometría de llama), fósforo (método de Gomorri) y producto fosfo-cálcico, fosfatasas alcalinas totales e isoenzimas (método de King-Amstrong), urea (método de Coulombe-Favreau modificado), creatinina (método de Jaffe), proteínas totales (método de Biuret) y proteinograma por electroforesis; gamma-

grafía ósea (mediante la aplicación de una dosis de 15-20 mCi de ^{99m}Tc en forma de pirofosfato de estaño, iniciando la exploración después de transcurrida una hora y media de la administración por vía endovenosa y utilizando una Dyna Cámara 4/12 equipada con una cámara fotográfica de 35 mm Nikon F, monotorizada para la obtención de imágenes; esta exploración se realizó centrando las características de la gammacámara sobre el manubrio esternal y acumulando 1.500 c/cm² (9, 10).

Clínicamente, se valoró el dolor óseo (intensidad) y la fuerza muscular. Esta sintomatología fue valorada cuantitativamente según grados de incapacidad funcional, siendo por grados. Grado 4.º, cuando la afectación era muy importante, necesidad de permanecer encamado o utilizar silla de ruedas. Grado 3.º, afectación importante, el dolor y la fatiga restringían la actividad física y para andar necesitaba ayuda. Grado 2.º, afectación menos importante, los síntomas aparecían frente a una actividad moderada pudiendo andar sin ninguna ayuda. Grado 1.º, afectación muy poco importante, los síntomas aparecían frente a una actividad física intensa. Grado 0, asintomáticos y sin ninguna restricción frente a cualquier actividad.

Los signos radiológicos del trastorno óseo-metabólico se valoraron según los siguientes parámetros: reabsorción subperióstica, estriación intracortical, reabsorción endóstica, esclerosis ósea, presencia de quistes, osteopenia, fracturas, pseudofracturas y calcificaciones metastásicas (11, 12, 13, 14). La valoración cuantitativa de estas lesiones se efectuó de + a + + + +, anotándose el resultado promedio de tres observadores.

La gammagrafía ósea se valoró siguiendo los grupos de Olgaard et al. (15, 16).

Una vez iniciado el tratamiento, se valoró el estado clínico cada mes, cada 2 semanas se determinaron los valores séricos prediálisis de calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas, así como el producto fosfo-cálcico. Cada 3 meses los niveles prediálisis de urea y creatinina y cada 6 meses las proteínas totales y proteinograma. Asimismo, se realizó estudio radiológico a los 6 y 12 meses y estudio gammagráfico a los 12 meses.

Resultados

Clínicamente (tabla II) antes del inicio del tratamiento con 25-OH-D₃, todos los casos presentaban distintos grados de incapacidad. El dolor estaba presente en todos los casos, pero era muy manifiesto en 4 de ellos (casos 1, 4, 6, 9). Cinco casos aquejaban pérdida de fuerza muscular (casos 1, 2, 4, 5, 8), siendo en dos muy manifiesta y en otros dos ligeramente invalidante. Al

TABLA II
Síntomas clínicos músculo-esqueléticos

Casos	Grados	
	Antes	Después
(1)	3	1
(2)	2-3	1
(3)	2	0
(4)	2	1
(5)	1	0
(6)	2	0
(7)	2	0
(8)	3	2
(9)	2	0

final del período terapéutico, ningún caso empeoró en su situación clínica. En el caso 8 los resultados fueron casi nulos, en 3 casos hubo mejoría en mayor o menor grado y en 5 remisión total de la clínica. Se observó una respuesta más precoz de la fuerza muscular y más tardíamente una mejoría del dolor óseo.

Radiológicamente (tabla III), al inicio las lesiones que presentaban eran: reabsorción subperióstica en todos los casos en mayor o menor grado, en 2 reabsorción endóstica, en 3 osteosclerosis, en 2 osteopenia, sólo 1 caso presentaba lesiones quísticas y a la vez una calcificación a nivel de la fístula. Al finalizar el estudio, se objetivó en 3 casos una mejoría en las lesiones de reabsorción subperióstica, permaneciendo inmodificada en 5 y en 1 existió empeoramiento. La osteopenia mejoró en los 2 casos que la presentaban, mientras que la reabsorción endóstica me-

jó en 1 caso y permaneció inalterada en otro. Las lesiones de osteosclerosis no sufrieron ninguna modificación. En el caso con calcificación vascular a nivel de la fístula se constató un aumento evidente de la misma. En ningún caso se objetivaron calcificaciones metastásicas en tejidos blandos.

Analíticamente (tabla IV), las cifras tabuladas antes y después del estudio son promedio de las determinaciones seriadas. Al inicio, sólo 1 caso presentaba calcemia inferior a 9 mg %, en los demás los valores oscilaban entre 9-10 mg %. Al final no hubo ningún incremento evidente del calcio y en 1 solo caso hubo que modificar la dosificación por calcemias entre 10,5 y 11 mg por ciento. Las fosforemias al inicio eran inferiores a 5 mg % y durante el estudio hubo un aumento de las mismas que obligó en algunos casos a modificar los aportes de hidróxido de aluminio para lograr fosforemias inferiores a 6 mg %. Los productos fosfo-cálcicos experimentaron un incremento debido al aumento de las fosforemias. En todos los casos, los productos fosfo-cálcicos fueron inferiores a 60. Las fosfatasas alcalinas, al inicio, estaban elevadas en todos los casos menos en 1. Al final del estudio, en 2 casos descendieron de forma evidente, en 1 se normalizaron y en 5 casi no se modificaron. Durante los primeros meses en muchos de los casos se objetivó un discreto aumento de las mismas, tardando más de 3 meses en observarse un descenso paulatino.

La gammagrafía ósea (tabla V) mejoró en 3 casos y permaneció inmodificada en los restantes.

TABLA III
Signos radiológicos

Casos		Antes		Después			
(1)	Reabsor. subperióstica	+	+	+	+	Reabsor. subperióstica	+
	Osteopenia	+	+			Osteopenia	+
(2)	Reabsor. subperióstica	+	+	+		Reabsor. subperióstica	+
(3)	Reabsor. subperióstica	+				Reabsor. subperióstica	+
	Osteosclerosis	+				Osteosclerosis	+
(4)	Osteopenia	+	+	+		Osteopenia	+
	Reabsor. subperióstica	+				Reabsor. subperióstica	+
	Reabsor. endóstica	+	+	+		Reabsor. endóstica	+
(5)	Reabsor. subperióstica	+	+			Reabsor. subperióstica	+
	Reabsor. endóstica	+				No reabsor. endóstica	
(6)	Reabsor. subperióstica	+	+			Rx normal	
(7)	Reabsor. subperióstica	+	+	+		Reabsor. subperióstica	+
(8)	Reabsor. subperióstica	+	+			Reabsor. subperióstica	+
	Quistes	+				Quistes	+
	Calcificación fístula	+	+			Calcificación fístula	+
	Osteosclerosis	+	+			Osteosclerosis	+
(9)	Reabsor. subperióstica	+				Reabsor. subperióstica	+
	Osteosclerosis	+				Osteosclerosis	+

TABLA IV

Datos biológicos

Casos	Calcio mg %		Fósforo mg %		Producto fosfocálcico		Fosfatasa alcalinas U.K.A.	
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
(1)	9,9	9,5	4,7	5,8	46,53	55,1	111	52,5
(2)	8,75	9,3	4,8	4,7	42,24	43,71	61	52,5
(3)	9,7	9,6	4,3	5,1	43,31	48,96	35,2	32,5
(4)	9,5	9,6	4,9	5,3	46,55	50,88	109	30,5
(5)	9,5	9,7	4,6	5,6	43,70	54,32	13	10,5
(6)	9,6	9,5	4,2	4,85	39,32	42,60	32,3	7
(7)	9,6	9,4	4,95	6,15	47,04	59,34	33,5	29,2
(8)	9,8	9,7	5,1	5,4	49,98	52,38	136	140
(9)	9,94	9,8	4,7	4,8	46,53	47,04	62	56
\bar{x}	9,58	9,56	4,7	5,3	45,02	50,48	65,77	45,52

TABLA V

Datos gammagráficos

Casos	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)
Gammagrafía ósea	Antes	3	3	3	3	3	3	3	3
Clasificación	Después	3	3	3	3	0-1	2	3	2
Olgaard (grados)									

Discusión

Los conocimientos adquiridos en estos últimos 15 años en el metabolismo de la vitamina D (17) y la acción de sus diferentes metabolitos (18) así como el papel primordial del riñón en la síntesis, al parecer exclusiva de uno de ellos, el 1,25 dihidroxicolecalciferol (1,25-(OH)₂D₃) (19, 20) sin duda el más activo, ha presupuesto que su aporte en el insuficiente renal, o bien su análogo sintético el 1, alfa-hidroxicolecalciferol (1-α-(OH)-D₃), sería la solución en la ODR (21, 22, 23, 24); pero la falta de respuesta en algunas ocasiones hace sospechar que no es el único metabolito biológicamente activo en el hombre (25). Aunque en nuestros casos no tengamos evidencia analítica de un déficit de 25-OH-D₃ (26, 27, 28) hemos suministrado dicho metabolito, esperando una acción debida a él mismo o por la formación de otros metabolitos tales como el 24, 25-dihidroxicolecalciferol (24, 25(OH)₂D₃), y el 1, 24, 25-trihidroxicolecalciferol (1, 24, 25-(OH)₃D₃) (29, 30, 31, 32), cuya acción se discute hoy en día, o quizá por un incremento en la síntesis del 1, 25-(OH)₂D₃ al aportar más cantidad de 25-OH-D₃ (33).

Los autores que han utilizado el 1, 25-(OH)₂D₃ o el 1, alfa-OH-D₃ a largo plazo han logrado ciertamente una mejoría de la ODR (34, 35), pero por contra observan que la hipercalcemia es frecuente, ya sea por las dosis administradas o por otros motivos.

Aunque nosotros no disponemos de una serie de control comparativa, los resultados obtenidos en nuestra serie de pacientes, ninguno de los cuales era anémico, creemos que son significativos, por cuanto no hemos observado una mejoría espontánea de la ODR una vez establecida.

Conclusiones

El suministro del 25-OH-D₃ en nuestros casos ha dado lugar a los siguientes efectos: 1.º, casi todos nuestros casos (8 sobre 9) experimentaron una mejoría clínica subjetiva y objetiva; 2.º, con las dosis administradas no experimentamos ninguna calcemia superior a 11 mg % y, por consiguiente, en ningún caso nos vimos obligados a suspender el fármaco y sólo en una ocasión hubo que disminuir la dosis; 3.º, las vigilancias periódicas de la fosforemia prediálisis, junto con los aportes suficientes de hidróxido de aluminio, nos ha evitado cifras de fosforemia elevadas, con el consiguiente producto fosfo-cálcico en límites inferiores a 60; 4.º, las fosfatasa alcalinas si bien aumentaron discretamente al principio, la disminución fue paulatina y no se observó en todos los casos a las dosis empleadas y en este período de tiempo; 5.º, a pesar de que la radiología es considerada un parámetro que tarda en modificarse, nos ha sorprendido el tanto por ciento de mejoría radiológica objetivado; 6.º, gamma-

gráficamente, no nos ha llamado la atención ninguna modificación evidente.

Resumen

Se estudian 9 pacientes afectados de insuficiencia renal crónica de diversas etiologías, con más de 2 años en programa de hemodiálisis, los cuales presentaban un cuadro clínico, radiológico, biológico y gammagráfico de ODR progresiva. Estos pacientes fueron sometidos a una terapéutica con un metabolito de la vitamina D, el 25-OH-D₃ con unas dosis de 600 a 700 microgramos y durante 12 meses. Los resultados son una mejoría evidente tanto clínica como radiológica. En ningún caso se presentó hipercalcemia; las fosfemias aumentaron ligeramente, lo que obligó a un aumento de los quelantes para mantener el producto fosfocálcico dentro de los límites normales, y las fosfatasas alcalinas tardaron en evidenciar una franca disminución. Gammagráficamente la mejoría fue escasa.

Bibliografía

1. Kleeman, C. R.; Massry, S. G.; Coburn, J. W.; Popovtzer, M. M.: Renal osteodystrophy, soft tissue calcification, and disturbed divalent ion metabolism in chronic renal failure. *Arch. Intern. Med.*, 124: 262-268, 1969.
2. Coburn, J. W.; Popovtzer, M. M.; Massry, S. G.; Kleeman, C. R.: The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure. *Arch. Intern. Med.*, 124: 302-311, 1969.
3. Haussler, M. R.; Mc Cain, T. A.: Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action (first and second part). *N. Engl. J. Med.*, 297: 974-983 y 1041-1050, 1977.
4. Lumb, G. A.; Mawer, E. B.; Stanbury, S. W.: The apparent vitamin D resistance of chronic renal failure. *Am. J. Med.*, 50: 421-440, 1971.
5. O'Riordan, J. L. H.; Kerr, D. N. S.; Moorhead, J.; Franz, H.: Hyperparathyroidism in chronic renal failure and dialysis osteodystrophy. *Quart. J. Med.*, 155: 359-376, 1970.
6. Pendras, J. P.: Parathyroid disease in long-term maintenance hemodialysis. *Arch. Intern. Med.*, 124: 312-321, 1969.
7. Fournier, A. E.; Johnson, W. J.; Taves, D. R.; Beabout, J. W.; Arnaud, C. D.; Goldsmith, R. C.: Etiology of hyperparathyroidism and bone disease during chronic hemodialysis. I, Association of bone disease with potentially etiologic factors. *J. Clin. Invest.*, 50: 592-598, 1971.
8. DeLuca, H. F.; Avioli, L. V.: Treatment of renal osteodystrophy with 25-hydroxycholecalciferol. *Arch. Intern. Med.*, 126: 896-899, 1970.
9. Rosenthal, L.; Kaye, M.: Technetium —99 m— pyrophosphate kinetics and imaging in metabolic bone disease. *J. Nucl. Med.*, 16: 33-39, 1974.
10. Charkes, N.D.; Valentine, G.; Cravitz, B.: Interpretation of the normal 99 mTc polyphosphate rectilinear bone scan. *J. Nucl. Med.*, 107: 563-570, 1973.
11. Simpson, W.; Kerr, D. N. S.; Hill, A. V. L.; Siddiqui, J. Y.: Skeletal changes in patients on regular hemodialysis. *Diag. Radiol.*, 107: 313-320, 1973.
12. Parfitt, A. M.: Soft-tissue calcification in uremia. *Arch. Intern. Med.*, 124: 544-556, 1969.
13. Johnson, C.; Graham, C. B.; Curtis, F. K.: Roentgenographic manifestations of chronic renal disease treated by periodic hemodialysis. *Am. J. Radiol.*, 101: 915-926, 1967.
14. Parfitt, A. M.: In calcium metabolism in renal failure and nephrolithiasis. David S. David (ed.), Wiley Medical, 1977.
15. Olgaard, K.; Madsen, S.; Heerfordt, J.: Scintigraphic skeletal changes in uremic patients on regular hemodialysis. *Nephron*, 17: 325, 1976.
16. Marqués, A.; Mitjá, J.; Franquesa, J.; García Rafanell, J. M.; Servitjá, C.; Pascual, R.: Valor de la gammagrafía ósea en el estudio de la osteodistrofia de los pacientes sometidos a programa de hemodiálisis. *Rev. Esp. Reum.*, 5: 235-239, 1978.
17. Wasserman, R. H.; Taylor, A. N.: Vitamin D, induced calcium binding protein in chick intestinal mucosa. *Science*, 152: 791-793, 1966.
18. Kanis, J. A.; Cundy, T.; Smith, R.; Heyner, G.; Warner, G. T.; Lorains, J.; Russell, R. G. G.: Possible function of different renal metabolites of vitamin D in man. *Contr. Nephrol.*, 18: 192-211 (Karger, Basel, 1980).
19. Fraser, D. R.; Kodicek, E.: Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. *Nature, Lond.*, 228: 764-766, 1970.
20. Haussler, M. R.; Hughes, H. R.; Pike, J. W., McCain, T. A.: Radioligand receptor assay for 1,25-dihydroxyvitamin D: Biochemical, physiological and clinical applications; in Norman et al., *Vitamin D: Biochemical, chemical and clinical aspects related to calcium metabolism*, págs. 473-482 (De Gruyter, Berlin, 1977).
21. Brickman, A. S.; Coburn, J. W.; Massry, S. G.; Norman, A. W.: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in normal man and patients with renal failure. *Am. Intern. Med.*, 80: 161-169, 1974.
22. Coburn, J. W.; Brickman, A. S.; Sherrard, D. J.; Singer, F. R.; Baylink, D. J.; Wong, E. G. C., Massry, S. G.; Norman, A. W.: Clinical efficacy of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in renal osteodystrophy; in Norman et al., *Vitamin D: Biochemical, chemical and clinical aspects related to calcium metabolism*, págs. 657-666 (De Gruyter, Berlín, 1977).
23. Chan, J. C. M.; Oldhan, S. B.; Holick, M. F.; De Luca, H. F.: 1-alfa-hydroxyvitamin D in chronic renal failure. A potent analog of the kidney hormone 1,25-dihydroxycholecalciferol. *J. Am. Med. Ass.*, 234: 47-52, 1975.
24. Catto, G. R. D.; McLeod, M.; Pelc, B.; Kodicek, E.: 1-alfa-hydroxycholecalciferol a treatment for renal bone disease. *Br. Med. J.*: ii, 12-14, 1975.
25. Rasmussen, H.; Bordier, P.: Evidence that different vitamin D steroid have qualitatively different effects in man. *Contr. Nephrol.*, 18: 184-191 (Karger-Basel, 1980).
26. Haddad, J. G.; Stamp, T. C. B.: Circulating 25-hydroxyvitamin D in man. *Am. J. Med.*, 57: 57-62, 1974.
27. DeLuca, H. F.; Avioli, L. V.: Treatment of renal osteodystrophy with 25-hydroxycholecalciferol. *Arch. Intern. Med.*, 126: 896-899, 1970.
28. Colodro, I. H.; Brickman, A. S.; Coburn, J. W.; Osburn, T. W.; Norman, A. W.: Effect of 25-hydroxyvitamin D₃ on intestinal absorption of calcium in normal man and patients with renal failure. *Metabolism*, 27: 745-753, 1978.
29. Miravet, L.; Redel, J.; Carré, M. et al.: The biological activity of synthetic 24-25-dihydroxycholecalciferol.

- ciferol in vitamin D deficient rats. *Calcif. tissue. res*, 21: 145-152, 1976.
30. Kanis, J. A.; Cundy, T.; Bartlerr, M. et al.: Is 24-25-dihydroxycholecalciferol a calcium regulating hormone in man? *Br. Med. J.*, 1: 1382-1386, 1978.
 31. Llach, F.; Brickman, A. S.; Coburn, J. W.: Unique effects of 24-25-dihydroxyvitamin D₃ in uremic patients. *Contr. Nephrol.*, 18: 212-217 (Karger-Basel, 1980).
 32. Taylor, C.M.: The measurement of 24-25-dihydroxycholecalciferol in human serum; in Norman, Schaefer, Coburn, DeLuca, Fraser, Grigoleit, Van Herrath, vitamin D: Biochemical, chemical, and clinical aspects related to calcium metabolism., págs. 541-543 (De Gruyter, Berlín, 1977).
 33. Lund, B.: Serum 1-25-dihydroxycholecalciferol in anephric haemodialysis and kidney trasplanted patients. Effect of vit. D suplement. *Nephron*, 25: 30-33, 1980.
 34. Goldstein, D. A.; Malluche, H. H.; Massry, S. G.: Manegement of renal osteodystrophy with 1-25-(OH)₂D₃. I. Effects on clinical, radiographic and biochemical parameters. *Mineral Electrolyte Metab.*, 2: 35-47, 1979.
 35. Botella García, J.; Miguel Donderis, A.; Sanz Guajardo, D.; García Valverde, M.; Gallego Martínez, J. L.; Lausurica Valdemoros, R.: Tratamiento de los pacientes en hemodiálisis periódicas con 1-alfa-hidroxivitamina D₃. *SEDYT*, Vol. 1, n.º 2: 51-54, 1979.