



Diálisis y Trasplante

www.elsevier.es/dialisis



Original

Efectividad y eficiencia de paricalcitol en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal

Cristina Lucía Dávila-Fajardo^{a,*}, José Cabeza Barrera^a, María Dolores Prados-Garrido^b y Antonio Salmerón García^a

^aServicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^bServicio de Nefrología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de junio de 2009

Aceptado el 31 de agosto de 2009

Palabras clave:

Paricalcitol
Calcitriol
Hemodiálisis
Hiperparatiroidismo secundario
Calcio
Fósforo
Hormona paratiroidea

RESUMEN

Objetivo: El paricalcitol se ha introducido como una alternativa efectiva al tratamiento con calcitriol para reducir los valores de hormona paratiroidea (PTH) en pacientes con hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal. Debido a su mecanismo de acción, debe presentar una menor incidencia de hipercalcemia e hiperfosfatemia que el calcitriol.

Material y métodos: Se ha iniciado el estudio en 38 pacientes (mínimo 12 semanas) para valorar la efectividad del paricalcitol. Todos ellos presentaban valores de PTH ≥ 300 pg/ml. Se administró una dosis inicial de paricalcitol y las siguientes vinieron determinadas por los valores séricos de calcio (Ca) y fósforo (P); 5 pacientes abandonaron el estudio por episodios de hipercalcemia.

Resultados: Al final del estudio, los niveles de PTH disminuyeron en un 90,9% de los pacientes, los valores de Ca aumentaron ligeramente en un 51,5% pero sin alcanzar valores de hipercalcemia. El paricalcitol reduce más de un 30% las concentraciones basales de PTH en un 45% de los pacientes tratados frente al 60% de los pacientes tratados en los ensayos clínicos frente a placebo. Al igual que lo publicado en los ensayos clínicos frente a calcitriol, paricalcitol reduce los valores de PTH más rápidamente (15-16 semanas) que calcitriol (23 semanas).

Conclusiones: Se manifiesta que, frente al calcitriol, el paricalcitol reduce los valores de PTH más rápidamente (15-16 semanas) que el calcitriol (23 semanas). Se ha demostrado que paricalcitol regula los valores de PTH sin provocar hipercalcemia significativa, ni aumento de los valores de calcio \times fósforo (Ca \times P) en la misma medida que lo publicado en los ensayos clínicos.

© 2009 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Effectiveness and efficiency of paricalcitol in the treatment of hyperparathyroidism secondary to kidney failure

ABSTRACT

Keywords:

Paricalcitol
Calcitriol
Hemodialysis
Secondary hyperparathyroidism
Calcium
Phosphorus
Parathyroid hormone

Introduction: Paricalcitol has been introduced as an effective alternative to calcitriol to reduce parathyroid hormone (PTH) levels in patients with hyperparathyroidism secondary to kidney failure. Because of its mechanism of action, the incidence of hypercalcemia and hyperphosphatemia should be lower with paricalcitol than with calcitriol.

Objective: Thirty-eight patients began the study (minimum 12 weeks) to assess the effectiveness of paricalcitol. In all patients, PTH values were ≥ 300 pg/mL. An initial paricalcitol dose was administered and subsequent doses were determined by serum calcium and phosphorus values. Five patients withdrew from the study due to hypercalcemia episodes.

Results: At the end of the study, PTH levels decreased in 90.9% of the patients and serum calcium levels increased slightly in 51.5% but without reaching levels of hypercalcemia. Paricalcitol reduced baseline PTH levels by more than 30% in 45% of the patients treated with this drug compared with 60% of patients in placebo-controlled clinical trials. In line with the results of clinical trials with calcitriol, paricalcitol reduced PTH levels more rapidly (15-16 weeks) than calcitriol (23 weeks).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cldf28@hotmail.com (C.L. Dávila).

Conclusions: This study shows that paricalcitol reduces PTH levels more rapidly (15-16 weeks) than calcitriol (23 weeks). Paricalcitol also regulates PTH levels without causing significant hypercalcemia, or increasing calcium \times phosphorus levels to the extent reported in clinical trials.

© 2009 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La disminución de la función renal produce alteraciones metabólicas que dan lugar a la aparición de valores elevados de hormona paratiroidea (PTH). El aumento de PTH circulante aparece en estadios tempranos de la insuficiencia renal y el deterioro de la función renal se acompaña de un incremento progresivo de los valores de PTH¹. La relación entre la secreción de PTH y la concentración de calcio (Ca) sérico sigue una función sigmoidea, de manera que un descenso del Ca extracelular se traduce en una gran estimulación de la secreción de PTH. Si la hipocalcemia es prolongada, además de estimular la producción de PTH, se produce un aumento del ARN mensajero (ARNm) de la PTH^{2,3}. La hipocalcemia observada en pacientes con insuficiencia renal es un factor muy importante en el mantenimiento de los valores elevados de PTH, aunque no el único, ya que se ha observado que en los estadios iniciales de la enfermedad renal los niveles de Ca no suelen estar disminuidos, y a pesar de ello la PTH está moderadamente incrementada⁴. Además de la hipocalcemia y la disminución de los valores de calcitriol debida a la disminución de la masa renal funcionante, la retención de fósforo (P), como consecuencia de una disminución del filtrado glomerular, es otro factor que favorece el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario, ya que disminuye la producción de calcitriol, favorece la hipocalcemia al quelar el Ca y su aumento tiene un efecto estimulador directo en la PTH⁵.

La terapia que se emplea para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario se basa en: restricción de fosfato de la dieta, empleo de agentes quelantes de fosfato y la administración de metabolitos activos de vitamina D: paricalcitol y calcitriol⁶. El calcitriol aumenta los valores de Ca y P, y llega a producir calcificaciones vasculares que pueden comprometer, como mínimo, la calidad de vida de los pacientes sometidos a diálisis a largo plazo⁶. El paricalcitol es un análogo de calcitriol, con una eficacia similar, que parece disminuir más rápidamente los valores de PTH y que presenta una menor incidencia de hipercalcemia o valores elevados de Ca \times P. De esta manera, el riesgo de hipercalcemia e hiperfosfatemia que acompaña al tratamiento con calcitriol podría limitarse⁷.

Los objetivos del presente trabajo son:

- Objetivo principal: valorar la efectividad en la práctica clínica de paricalcitol en el control del hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal, en pacientes sometidos a hemodiálisis, y comparar los resultados con los publicados en los ensayos clínicos. Los objetivos terapéuticos que se deben alcanzar son los recomendados en la guía K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)⁸, publicada por la National Kidney Foundation. En ella se recoge que los valores de PTH en pacientes con hiperparatiroidismo secundario deben estar entre 150-300 pg/ml, el Ca entre 8,4-9,5 mg/dl, el P entre 3,5-5,5 mg/dl y el producto Ca \times P < 55 mg²/dl².
- Objetivo secundario: valorar el impacto presupuestario de la preparación de dosis individualizadas de paricalcitol de acuerdo con las necesidades de los pacientes.

Material y métodos

Se ha evaluado a los pacientes con hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal, sometidos a hemodiálisis y que han estado en tratamiento con paricalcitol al menos 12 semanas durante el período comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2007. El estudio se ha realizado con los pacientes atendidos en el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Los criterios de inclusión para participar en el estudio fueron:

- PTH \geq 300 pg/ml.
- Ca \leq 10 mg/dl.
- P \leq 6 mg/dl.
- Ca \times P \leq 60 mg²/dl².
- Historial clínico sin reacción alérgica a calcitriol u otros derivados de la vitamina D.
- No haber estado sometido a tratamiento con otro fármaco antihiperparatiroideo.

El paricalcitol se administró por vía intravenosa durante la hemodiálisis 3 veces a la semana. Cada 4 semanas se hizo un análisis de los valores de PTH, Ca y P en suero y en función de ellos, se determinó la dosis de paricalcitol que se debía administrar. En pacientes con fallo renal crónico, se utiliza la prueba de PTH intacta (PTHi) para medir la PTH biológicamente activa; la dosis de inicio de paricalcitol se basa en la siguiente fórmula:

$$D_{\text{inicio}}(\mu\text{g}) = \frac{\text{nivel basal de PTHi (pg/ml)}}{120}$$

Los valores aceptados actualmente para el rango de PTH en sujetos con fallo renal en estadio final sometidos a diálisis están entre 1,5-3 veces el límite superior de la normalidad no urémico (150-300 pg/ml para PTHi). De esta manera, los pacientes sometidos al estudio presentaban valores de PTH \geq 300 pg/ml.

La dosis inicial se mantuvo un mínimo de un mes, hasta la siguiente medida de PTH, Ca y P. Las siguientes titulaciones de paricalcitol se realizaron de acuerdo con la tabla 1.

El paricalcitol se presentaba comercialmente en ampollas de 5 μ g/1 ml, con un coste de 18,16 € durante el tiempo que duró el estudio. Las ampollas no son reutilizables, por lo que se necesita una unidad de medicamento de 5 μ g por cada paciente. Para optimizar la utilización del medicamento, el servicio de farmacia procedió a elaborar jeringas precargadas con las dosis individualizadas de cada paciente incluido en el estudio. Se calculó el impacto presupuestario del ahorro de dosis con estas preparaciones.

Resultados

Se ha incluido a un total de 38 pacientes en el estudio. Sus características demográficas y clínicas se describen en la tabla 2.

De los 38 pacientes que iniciaron el estudio, 5 lo abandonaron porque sus valores séricos de PTH, Ca y P no se estabilizaron, y hubo

Tabla 1
Cálculo de la dosis de paricalcitol en función de los valores de la hormona paratiroidea (PTH)

Titulación de dosis	
Valor de PTH respecto a la anterior	Dosis de paricalcitol
Iguales o mayores	Aumentar en 2-4 μ g
Disminución < 30%	Aumentar en 2-4 μ g
Disminución < 30% y 60%	Mantener
Disminución > 60%	Disminuir en 2-4 μ g
Entre 1,5-3 veces el límite superior de normalidad (150-300 pg/ml)	Mantener

Tabla 2
Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos al inicio del estudio

	Mínimo	Máximo	Media ± DE
Edad (años)	23,0	88	59,1 ± 15,3
Calcio (mg/dl)	6,5	10	8,3 ± 0,9
Fósforo (mg/dl)	2,2	6	4,3 ± 1,4
Calcio × fósforo (mg ² /dl ²)	22,27	60,0	37,9 ± 12,6
PTH (pg/ml)	302	1.112	707 ± 492,4

PTH: hormona paratiroidea.

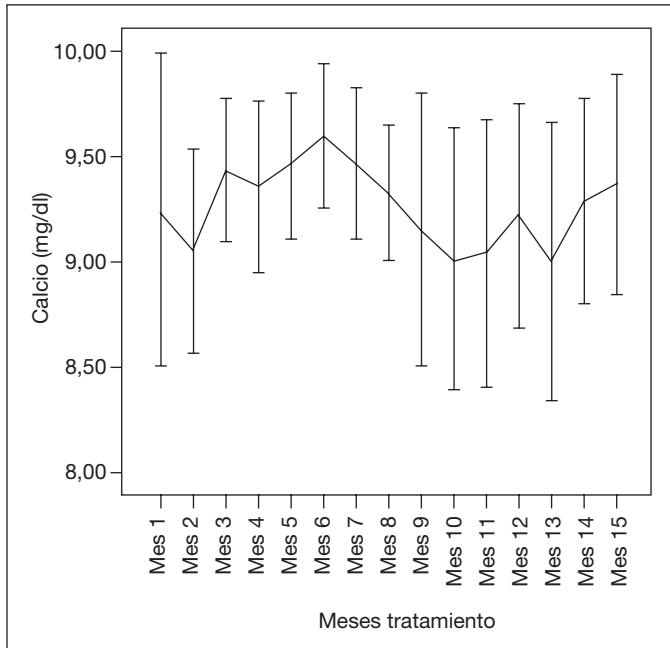


Figura 1. Evolución de los valores de calcio ponderados (\pm desviación estándar).

que añadir al tratamiento otro fármaco antiparatiroideo (Cinacalcet®); 33 pacientes completaron el estudio.

La dosis media \pm desviación estándar de paricalcitol en los pacientes del estudio fue de $2,5 \pm 0,5 \mu\text{g}$ 3 veces por semana.

Al final del estudio, la PTH descendió en un 90,9% de los pacientes (30 sujetos) con respecto al valor inicial, aumentó en un 6,1% (2 casos) y se mantuvo en un 3% (1 paciente). La PTH ha disminuido en un 69,7% (23 pacientes) por debajo de 300 pg/ml y en un 30,3% (10 pacientes) presenta valores ≥ 300 pg/ml. Al final del estudio, encontramos que la PTH ha disminuido en un 25,6% de los pacientes por debajo de sus valores iniciales pero sin alcanzar el objetivo de 300 pg/ml.

Al mes de tratamiento se produjo un descenso significativo (mayor del 30%) de los valores de PTH en el 36,4% de los pacientes (12 casos) y un aumento mayor del 30% de los valores de PTH en un 6,1% de los pacientes (2 sujetos). En el 30,3% de los pacientes no hay variación de los valores de PTH tras el primer mes de tratamiento. Se consiguió, que tras el primer mes de tratamiento, el 15,2% de los pacientes (5 casos) tuvieran la PTH dentro del rango (150-300 pg/ml).

Al final del estudio, los valores de Ca aumentaron en un 51,5% de los pacientes (17 casos) y disminuyeron en un 24,2% de los pacientes (8 sujetos), aunque ninguno de los 33 pacientes que finalizaron el estudio elevó sus valores de Ca por encima de 9,5 mg/dl.

Al final del estudio, el producto $\text{Ca} \times \text{P}$ aumentó en el 54,8% de los pacientes (17 casos) y disminuyó en el 45% (16 sujetos). El 93,9% de los pacientes (31 casos) presentó valores < 55 mg/dl y un 6,1% (2 pacientes) tuvieron valores > 55 mg²/dl².

La evolución de los valores de Ca, $\text{Ca} \times \text{P}$ y PTH se presentan en las figuras 1, 2 y 3. Nótese que conforme disminuyen los valores pon-

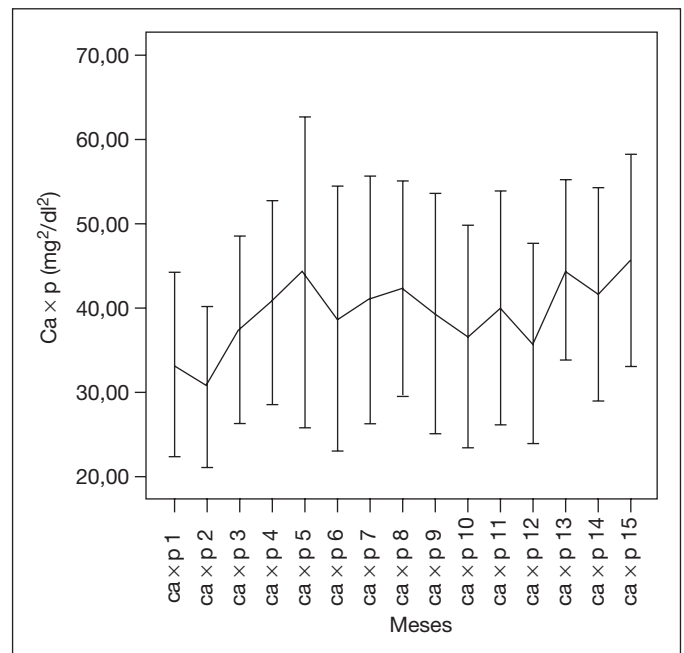


Figura 2. Evolución del producto calcio (Ca) × fósforo (P) ponderados (\pm desviación estándar).

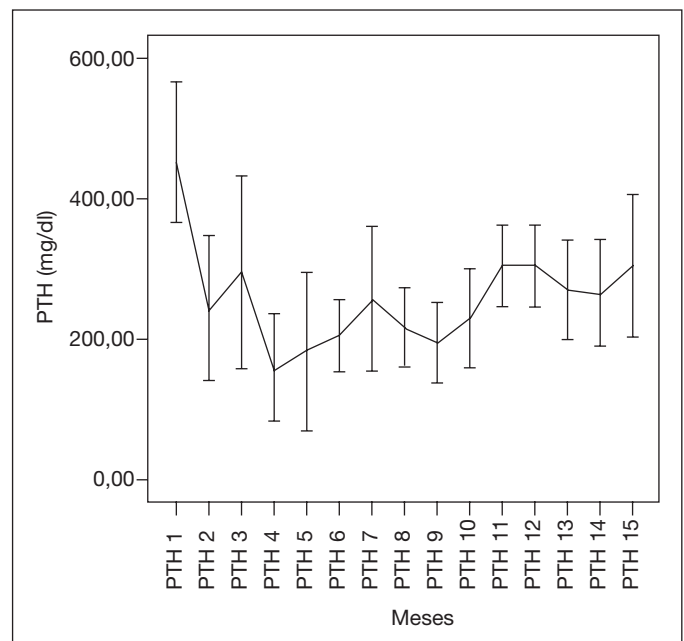


Figura 3. Evolución de los valores de hormona paratiroidea (PTH) ponderados (\pm desviación estándar).

derados de PTH, aumentan ligeramente los de Ca, aunque sin llegar a valores de hipercalcemia².

Resultados comparativos con los obtenidos en los ensayos clínicos

Se han publicado 3 ensayos clínicos que comparan la eficacia de paricalcitol frente a placebo. Paricalcitol reduce más de un 30% los valores basales de PTHi en cerca de 2 de cada 3 (66,6%) pacientes con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis⁹⁻¹¹. Al final del tratamiento (4-12 semanas), la PTH basal media se había reducido (reducción \geq

Tabla 3
Resultados comparativos frente a placebo

Estudio	N.º	Duración	↓ PTH > 30% (% sujetos)		↑ Ca × P (% pacientes)	
			Paricalcitol	Placebo	Paricalcitol	Placebo
Llach et al ¹¹	35	30 días	68%	15	22,8% (8 pacientes)	5,7% (2 pacientes)
Medical review ⁹	78	90 días	60%	8	24%	↓ 7%
Martin et al ¹⁰	33	90 días-1 año	45%		↑ 6,1%	

30% de la PTH basal) en un 60% (15 de 22 pacientes) en el grupo con tratamiento farmacológico y se había reducido un 8-21% en el grupo placebo (tabla 3). Nuestros resultados, obtenidos en la práctica clínica, ponen de manifiesto que esta reducción de los valores de PTH en más de un 30% del nivel basal se produce en el 45% de los pacientes tratados. Llach et al¹¹ publicaron, en 1998, que los valores de Ca aumentaban en 4 pacientes (de 22 sujetos) que tomaban paricalcitol; este dato se reduce a ningún paciente que toma paricalcitol en la práctica clínica, ya que eliminamos del estudio a los 5 pacientes que elevaron sus concentraciones séricas de Ca y que iniciaron un tratamiento adicional con Cinacalcet®. En cuanto a los niveles de Ca × P en la práctica clínica, aumentan por encima de 55 mg²/dl² un 16,1%, mientras que este dato se eleva hasta un 24% en los ensayos clínicos.

Se han publicado 2 ensayos clínicos^{6,12} aleatorizados, doble ciego, que compararon paricalcitol con calcitriol. Las conclusiones de estos ensayos clínicos ponen de manifiesto que uno y otro fármaco logran resultados similares en cuanto reducir en un 50% los valores basales de PTH (en el 60% de los pacientes), pero el efecto del paricalcitol se manifestó más rápidamente (15 semanas frente a 23 semanas que necesitó calcitriol). Si comparamos estos resultados obtenidos en la práctica clínica (tablas 4 y 5), observamos que la PTH final se reduce en un 50% de la inicial en el 45,5% de los pacientes tratados y este objetivo se alcanza en la semana 15-16.

Impacto presupuestario

Para el total de pacientes participantes en el estudio, se ha necesitado una media mensual 990 g de paricalcitol (dosis media = 2,5 µg × 3 veces en semana × 33 pacientes × 4 semanas). La utilización de la presentación comercial de 5 µg habría supuesto el empleo de 1.980 µg. La preparación individualizada ha supuesto un ahorro medio de 990 µg cada mes, cuyo coste es de 3.595 €. El ahorro total ha sido de 86.280 €.

Discusión

Este estudio evalúa el empleo de paricalcitol en pacientes con hiperparatiroidismo durante el periodo comprendido entre un mínimo de 12 y un máximo de 40 semanas, y compara los resultados obtenidos en la práctica clínica con los publicados en los ensayos clínicos frente a placebo y calcitriol. Una búsqueda en la base de datos Medline y la revisión bibliográfica de los artículos localizados, recogen 6 ensayos clínicos con paricalcitol, de los cuales 4 fueron frente a placebo⁹⁻¹¹ y 2^{6,12} frente a calcitriol.

Los estudios frente a placebo⁹⁻¹¹ tienen como variable principal el descenso superior al 30% de la concentración basal de PTH. Este re-

Tabla 4
Resultados comparativos frente a calcitriol¹²

	Paricalcitol	Calcitriol	Clínica
N.º	130	133	33
PTH _{final} < 50% basal	60%	60%	45,5%
Tratamiento hasta < 50% de PTH basal	15 semanas	23 semanas	15-16 semanas
Tratamiento hasta PTH media < 300 pg/ml	18 semanas	No alcanza	12 semanas
% sujetos con PTH < 300 pg/ml	No se comunica	No se comunica	69,7%

PTH: hormona paratiroidea.

sultado se obtiene en el 60% de los pacientes tratados con paricalcitol al finalizar el estudio, lo que contrasta con nuestros resultados, que han conseguido este descenso en el 45% de los pacientes.

En los estudios en los que se compara paricalcitol frente a calcitriol^{6,12}, se propone como objetivo principal reducir un 50% los valores de PTH tras 12-32 semanas de estudio. Las conclusiones de estos estudios pusieron de manifiesto que ambos fármacos reducen los valores de PTH, aunque con paricalcitol el intervalo alcanzado se sitúa entre 100-300 pg/ml. En la práctica clínica hemos obtenido esta reducción del 50% de los valores basales en un 45,5% de los pacientes tratados, un valor ligeramente inferior al obtenido en los ensayos (58-60%). En cuanto al tiempo necesario para alcanzar la reducción del 50% de las concentraciones basales de PTH, en los ensayos publicados estaba en torno a las 15 semanas con calcitriol y en la práctica clínica este dato se obtiene entre la semana 15 y la 16.

En cuanto a los valores de Ca, en los ensayos clínicos que comparaban paricalcitol con calcitriol^{6,12} se ponía de manifiesto que la evolución en la elevación de los valores de Ca era similar para ambos medicamentos, afirmación que se contradice con la bibliografía publicada⁷, que asegura que, debido al diferente mecanismo de acción de ambos fármacos, la posibilidad de aparición de hipercalcemia debía de ser inferior con paricalcitol. Si comparamos la evolución de los valores de Ca en nuestro estudio con la presentada en los ensayos clínicos, podemos afirmar que la tendencia en la elevación de los niveles de Ca es la misma.

La evolución de las medias ponderadas de PTH (fig. 3) comparada con la de Ca (fig. 1) implica que un descenso de los valores de PTH se corresponde con un ligero aumento de los valores de Ca, aunque en ningún caso se manifiesta hipercalcemia².

El elevado impacto económico asociado a la inadecuada presentación comercial de algunos medicamentos implica un elevado sobre coste farmacológico¹³. Los estudios de estabilidad de paricalcitol en diferentes condiciones de conservación que se pueden encontrar

Tabla 5
Resultados comparativos frente a calcitriol⁶

	Duración	Calcitriol (EC)	Paricalcitol (EC)	Paricalcitol (clínica)
N.º de pacientes		19	19	33
Sujetos PTH final < 50% basal (%)	8 semanas	13% (2,47 pacientes)	36% (6,84 pacientes)	12,1% (4 pacientes)
	16 semanas	56% (10,64 pacientes)	79% (15,01 pacientes)	48,5% (16 pacientes)
	20 semanas	69% (13,1 pacientes)	79% (15,01 pacientes)	58% (19 pacientes)

en la bibliografía, están referidos a la estabilidad que presentan las ampollas de 5 µg/ml de paricalcitol en la formulación comercial de Zemplan®¹⁴. Para conocer la estabilidad de las jeringas precargadas de paricalcitol, nuestro grupo ha llevado a cabo un estudio de estabilidad físico-química en diferentes condiciones de conservación¹⁵. Nuestros resultados ponen de manifiesto que la elaboración individualizada de las dosis de paricalcitol es muy eficiente y que, de otra manera, se desecha un 50% de las dosis del fármaco.

Como conclusión de este estudio, se ha demostrado que el tratamiento con paricalcitol del hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal regula los valores de PTH sin provocar hipercalcemia significativa, ni aumento de los niveles de Ca × P en la misma medida de lo ya publicado en los ensayos clínicos previos a la práctica clínica, pero en un porcentaje menor que el obtenido en los ensayos clínicos. Además, se ha conseguido demostrar que con este tratamiento se alcanzan, en un porcentaje similar, los objetivos publicados por la guía K/DOQI.

La elaboración de dosis de paricalcitol individualizadas a las necesidades de los pacientes es una actividad muy eficiente y rentable.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Arnaud CD. Hyperparathyroidism and renal failure. *Kidney Int.* 1973;4:89-94.
2. Rodríguez M. Etiopatogenia del hiperparatiroidismo secundario: factores que afectan a la secreción de PTH, *Nefrología.* 1995;15 Supl 1:25-30.
3. Yamamoto M, Igarashi T, Muramatsu M, Fukagawa M, Motokura T, Ogata E. Hypocalcemia increases and hypercalcemia decreases the steady-state level of parathyroid hormone Messenger RNA in the rat. *J Clin Invest.* 1989;83:1053-6.
4. López-Hilker S, Galcerán T, Chan YI, Rapp N, Martin KJ, Slatopolsky E. Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Invest.* 1986;78:1097-102.
5. López-Hilker S, Gradowska L, Canterbury JM, Reiss E, Brickers NS. On the prevention secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using proportional reduction of dietary phosphorus intake. *Kidney Int.* 1972;2:147-51.
6. Stuart M, Sprague DO, Lerma E, McCormick D, Abraham M, Daniel Batle D. Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients: comparison of paricalcitol with calcitriol. *Am J Kidney Dis.* 2001;38 Suppl 5:51-6.
7. Llach F, Yudd M. Paricalcitol in dialysis patients with Calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 2001;38 Suppl 5:S45-50.
8. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42 Suppl:S1-201.
9. Medical reviews. Paricalcitol injection, zemplan. Summary basis of approval equivalent. FDA Summary Basis of Approval, 1998.
10. Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M, Hamm LI, Abboud H, Lindberg J. 19-nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:1427-32.
11. Llach F, Keshav G, Goldblat MV, Lindberg JS, Sadler R, Delmez J, et al. Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients by a novel vitamin D analogue: 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2. *Am J Kidney Dis.* 1998;32 Suppl 2):S48-54.
12. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Battle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2003;63:1483-90.
13. Toledano M, Salmerón G, Roman M, Cabeza B. Inadecuada presentación comercial de determinados medicamentos y sobrecoste económico asociado. *Farm Hosp.* 2006;30:195-6.
14. United States patent, 6136799. Disponible en: <http://patentstorm.us/patents/6136799-fulltext.html>
15. Salmerón García A, Cabeza J, Capitán-Valley LF, Navas Iglesias N, Ortega López R. Estudio de compatibilidad y estabilidad físico-química de paricalcitol en jeringas pre-cargadas y bolsas viaflo. *Revista Oficial de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales.* 2008;4:14-22.