

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Hipocalcemia en la insuficiencia renal crónica : diferencias
entre glomerulopatías y nefropatías intersticiales crónicas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Alberto Barrientos Guzmán

DIRECTOR:

Amador Schüller Pérez

Madrid, 2015

BAR

TA 1702

TESIS DOCTORAL

ALBERTO BARRIENTOS GUZMAN

Director: Prof. A. Schuller

Titulo:

HIPOCALCEMIA EN LA INSUFICIENCIA RENAL CRONICA:
DIFERENCIAS ENTRE GLOMERULOPATIAS Y NEFROPATIAS
INTERSTICIALES CRONICAS.



BIBLIOTECA U.C.M.



5308820335

Quiero expresar en primer lugar mi profundo agradecimiento al Profesor Dr. D. Amador Schuller Perez, por sus consejos y sugerencias en la dirección de esta Tesis. Este agradecimiento publicamente expresado aquí, quiere también servir para exteriorizar mi reconocimiento por un magisterio que D. Amador inició en lo que a mí persona se refiere en 1.963 cuando como alumno intermo me incorporé en su Servicio.

Deseo también agradecer a los Dres. J.L. Rodicio, V.G. Millet, L.M. Ruilope, I. Bello, J.M.º Alcazar, F. Alvarez-Ude, C. Prieto, T. Ortuño, V. Perez Diaz, su colaboración en los trabajos de investigación retrospectiva o prospectiva de los enfermos estudiados.

Quiero así mismo agradecer a Doña Covadonga Sarabia Griera, su magnífico trabajo de transcripción mecanográfica del manuscrito.

A mi esposa y a mis hijos.

I N D I C E

	<u>Pag.</u>
INTRODUCCION.....	4
OBJETIVO.....	12
MATERIAL Y METODOS.....	14
RESULTADOS.....	25
DISCUSION.....	65
Niveles de calcio sérico.....	66
Niveles de fosfato sérico.....	77
Calciuria.....	81
Acidosis metabolica.....	82
Absorción digestiva de calcio.....	87
Hipomagnesemia.....	92
Fosfatasa alcalina.....	96
P T H.....	100
Radiología.....	120
CONCLUSIONES.....	125
BIBLIOGRAFIA.....	129

I N T R O D U C C I O N . -

La hipocalcemia de la insuficiencia renal crónica (IRC) es un hecho de aparición usual sobre todo en los estadios avanzados de la enfermedad(1). Tanto es así, que en libros de texto que pudieramos todavía considerar relativamente recientes, se dice que la aparición de hipercalcemia en la insuficiencia renal crónica es un indicio de que esta pueda ser debida a enfermedades concretas como hiperparatiroidismo primario, sarcoidosis o mieloma múltiple (2). Mucho se ha escrito y mucho se ha progresado con respecto al conocimiento de las causas de esta alteración bioquímica de la insuficiencia renal ya sea aguda ó crónica aunque algunos aspectos permanecen sin aclarar. Enseguida apareció claro que el aumento en la eliminación renal de calcio no podía ser la causa, dado que estos enfermos aún en estadios moderados de la I.R.C. eliminan pequeñas cantidades de calcio por orina (3, 4).

Habría que invocar otros mecanismos patogénicos que produjeran alteraciones en la normal homeostasis para el mantenimiento de la calcemia. De alguna forma, la aparición de hipocalcemia crónica en la I.R.C. es indicativa de la destrucción de los mecanismos de defensa de la calcemia, sobre todo en enfermos que usualmente tienen elevadas tasas de PTH, la cual actuando sobre un hueso con

sistema homeostático normal debería ser capaz de normalizar las cifras de calcio sérico (5). Efectivamente, en la I.R.C. el aumento en los niveles de fosfato sérico ocasiona descensos recíprocos e inversos en la concentración de calcio lo cual indica que la PTH es incapaz de mantener una suficiente y efectiva salida del calcio óseo (5).

¿Por qué se produce esta ineficacia en la acción de la PTH y que factores la condicionan? En las fases iniciales de la I.R.C., se producen ligeras elevaciones en los niveles de fosfato sérico que a su vez condicionan descensos en el calcio iónico con el consiguiente estímulo en la secreción de PTH (6 - 10.). En esta primera fase de la pérdida nefronal renal, el estímulo a la PTH servirá para restaurar calcio y fósforo a los niveles previos a través de la liberación de ambos del hueso y del aumento de absorción tubular renal del primero con descenso en la absorción del segundo (11). Sin embargo cuando progresa la enfermedad e incluso en fases precoces, se produce resistencia ósea a la acción hipercalcemiantes de la PTH (5, 12 -14) con lo cual el fenómeno compensador anterior, empieza a dejar de ser efectivo. Cuando la masa renal funcionante llega a un punto crítico la hiperfosfaturia de las nefronas residuales no puede incrementarse con lo

cual el fosfato de nuevo aumenta en sangre y al exceder la solubilidad del fosfato-cálcico conduce a la precipitación en tejidos extrañosos con el consiguiente y posterior descenso en los niveles de calcio (5, 13). En esta última situación, puede verse frecuentemente en la clínica, que el simple descenso del fosfato sérico mediante la administración de un quelante intestinal, produce inmediata elevación del calcio. No puede sin embargo, establecerse sistemáticamente una estrecha correlación entre calcio y fósforo en la insuficiencia renal. En este sentido, varios autores, no han encontrado una correlación inversa entre calcio y fósforo (1, 14 - 16) y la razón es, que a veces, la PTH puede conseguir en su acción sobre el hueso liberando calcio y fósforo, elevar los niveles de ambos, teniendo en cuenta que la resistencia ósea a la PTH puede ser variable de unos casos a otros. Parece por tanto, que en la patogenia de la hipocalcemia juega un papel primordial la ineficacia o resistencia a la acción de la PTH sobre el hueso y riñón y que la primera tiene una expresividad variable de unos enfermos a otros. La PTH estimulada, actúa inmediatamente sobre los osteocitos y osteoblastos ya existentes encargados de regular normalmente la calcemia, pero cuando el estímulo es mantenido y prolongado en el tiempo, entran en funcionamiento la neoformación de osteoclastos que deben aumentar en número y ser más activos individualmente (17). De alguna manera este

mecanismo falla y en el fallo se han invocado causas que afectan a la PTH y al hueso, en la situación de I.R.C.

En los factores que afectan a la PTH, se ha dicho que los niveles de magnesio condicionan la tasa de secreción de PTH y tienen un efecto facilitador sobre la acción de esta sobre el hueso (18, 19). Así, en la I.R.C. pueden encontrarse bajos niveles de Mg^{++} (20). Por otro lado, se ha dicho que la PTH de la I.R.C. puede no tener actividad biológica aun cuando conserve la misma capacidad inmunoreactiva (5) y de bloqueo de los receptores normales.

Entre los factores que afectan al hueso, aparece en primer lugar la osteomalacia de la I.R.C. ligada a la alteración en el metabolismo de la vitamina D que la insuficiencia renal conlleva y que hace muchos años, hizo a los clínicos, describir un cuadro clínico de aparente deficiencia de vitamina D, cuando el filtrado glomerular había descendido por debajo de 25-30 ml/min. (21 - 23), consistente en descenso en la absorción intestinal del calcio y en un defecto en la mineralización ósea en algunos enfermos. Cuando se conoció la normal intervención del riñón en la producción de $1-25(OH)_2D_3$, ya apareció clara y justificada no solo la existencia de ese síndrome, sino que además se

comprendió la resistencia que se observaba a la vitamina D en estos enfermos. Es efectivamente el deficit en la producción de $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ una de las causas de hipocalcemia a expensas del deficit de absorción digestiva de calcio y del defecto en la mineralización ósea con osteomalacia subsiguiente. Ambas, osteomalacia más la no existencia de vitamina D activa, condicionan conjuntamente la resistencia ósea a la PTH. En este sentido, la administración de $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$, mejora la respuesta hipercalcémica de la PTH en el fracaso renal agudo, aunque no la normaliza (24), lo que abonaría que en cierta medida es necesaria la existencia de 1.25 OH D_3 para la acción liberadora de calcio de la PTH actuando sobre el hueso.

A su vez, la deficiencia de vitamina D, puede producir osteomalacia con acumulación de osteoide no mineralizado sobre la superficie endostial lo que la aísla de la erosión osteoclastica (25, 26). Tampoco parece ser esta la causa única de la hipocalcemia dado que aun en la osteomalacia severa siempre queda cortical ósea accesible a la resorción osteoclastica ya que la mayoría de los canales de Havers y de Volkmann permanecen libres de osteoide (5). Por otra parte, el papel del $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en la patogenia de la osteomalacia no está absolutamente establecido al haberse encontrado enfermos anefríticos sin osteomalacia (27) y que este metabolito no la mejora cla-

ramente (14, 28). Otros autores, relacionan la hipocalcemia con la acumulación de osteoide a expensas de una mala función de los osteocitos de superficie y con el hecho de que el aumento de osteoide se comporta a pesar del defecto en la mineralización de hueso laminar, como un pozo de depósito cálcico en el osteoide del "woven bone" que permanece sin alteración (5).

En la osteomalacia renal, intervienen otros factores como son la acidosis, el defecto en la absorción de calcio intestinal y el balance de calcio negativo por una calciuria desproporcionada. Osteomalacia se ha visto en enfermos con acidosis tubular renal ó en casos de ureterosigmoidostomía (29) que cursan con acidosis aun con filtrados glomerulares normales, existiendo evidencia en ambas circunstancias de curación del hueso tras la corrección de la acidosis (28). Igualmente en la osteomalacia de la uremia tambien se ha encontrado mejoría con su corrección. (30, 31). El balance cálcico negativo, condicionado al defecto de absorción intestinal en presencia de pérdidas urinarias de calcio, pueden incrementar la osteomalacia (31).

Esbozada así la hipocalcemia de la insuficiencia renal crónica, es un hecho, que su aparición y el grado de la misma en los diferentes grupos etiológicos de enfermedades renales que conducen a I.R.C. no ha recibido ninguna atención. Curiosamente, si ha sido señalado aunque escasamente, el papel que la etiología de la enfermedad puede tener sobre el tipo de afectación ósea predominante. Así, se ha apuntado que las nefropatías intersticiales son las que presentan más osteomalacia en el patrón óseo de su osteodistrofia (28, 32, 33).

Pues bien, si este hecho ha merecido escasa atención, el grado de hipocalcemia de estas nefropatías intersticiales no se menciona a ningún nivel, aun cuando revisando los diversos artículos que señalan el predominio de la osteomalacia en las nefropatías intersticiales, puede comprobarse en algunos, como los enfermos pielonefriticos y osteomalacicos son los más hipocalcemicos. Así Maschio, encuentra una diferencia estadísticamente significativa aún en insuficiencias renales moderadas entre los casos con pielonefritis y aquellos otros con glomerulonefritis aunque el no menciona este hecho en el texto de su trabajo (32).

Las causas de la osteomalacia no estan absolutamente establecidas aunque se especula que estos enfermos pudieran estar más acidoticos por su lesión renal de predominio tubulo intersticial y por ello con mayor tendencia a la acidosis tubular renal. Tambien pudiera existir una alteración más precoz en la producción de $1,25(OH)_2D_3$. No existen pruebas de resistencia a la acción de la PTH que pudieran afirmar la existencia de mayor resistencia en enfermos intersticiales.

Así las cosas, el proposito de esta tesis ha sido por un parte, investigar de un lado, la influencia que la etiología de la enfermedad de base pudiera tener sobre el grado de hipocalcemia en la insuficiencia renal crónica y por otro y una vez establecido el hecho de que efectivamente existe relación entre grupos etiológicos y grado de hipocalcemia , incidir en los posibles mecanismos de esta mayor hipocalcemia.

Como posibles factores que explicaran la mayor hipocalcemia se estudiaran:

1) Los niveles de fosfato sérico en cada grupo para creatininas progresivamente crecientes. Relación calcio-fosfato y producto calcio-fósforo en relación a creatinina en ambos grupos de enfermos.

2) Absorción intestinal de Calcio 47 como expresión de actividad de la vitamina D en ambos grupos.

3) Calciuria en 24 horas.

4) Grado de acidosis.

5) Niveles de magnesio sérico.

6) Niveles de fosfatasa alcalina y relación calcio sérico-fosfatasa alcalina.

7) Tasa de PTH.

8) Evaluación radiológica ósea.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se han estudiado dos grandes grupos de enfermos, uno de nefropatías intersticiales crónicas (pielonefritis crónicas, nefropatías de reflujo, hidronefrosis, tuberculosis nefropatía por analgésicos) que comprende 126 enfermos. El otro grupo lo forman 105 enfermos con glomerulonefritis crónicas. En ambos grupos el grado de insuficiencia renal es variable pero en todos por encima de 1,5 mgr% de creatinina sérica, alcanzando en el otro extremo cifras hasta de 15 mgr%.

Metodica de evaluaci3n del grado de hipocalcemia en
relacion con el grado de insuficiencia renal.

Las cifras de calcio s3rico medidas mediante auto-analizador (SMA-Technicon) fueron corregidas a la cifra de proteinas totales utilizando la formula de Payne y col.(34):

$$\text{Calcio corregido} = (\text{Prot.totales} \times 0.676) - \text{Calcio s3rico} + 4.87$$

Asi obtenido el calcio corregido, se calcularon lineas de regresi3n para ambos grupos de enfermos correlacionando creatinina s3rica en mg% con calcio corregido en mg%. Las lineas de regresi3n se calcularon mediante la ecuaci3n de regresi3n $y = bx + a$; donde "y" es la ordenada y "x" la abscisa, "b" es el llamado coeficiente de regresi3n, parametro que representa a la siguiente expresi3n: $r \frac{\sigma_y}{\sigma_x} \cdot x$; donde "r" es el coeficiente de correlaci3n; σ_y la desviaci3n standard de los valores representados en "y"; σ_x la desviaci3n standard de los valores representados en x. "x" es cualquiera de los valores de la abscisa que queramos utilizar para calcular "y"; "b" tambien se conoce como la pendiente de la linea de regresi3n; "a" representa la expresi3n:

$r \frac{\sigma_y}{\sigma_x} \cdot \bar{x} + \bar{y}$; donde \bar{x} e \bar{y} son las medias de los valores representados en "x" e "y". Tanto "r" como "b" y "a" se obtuvieron con un computador Olivetti P 652. La significación del coeficiente de correlación "r" se estableció mediante las tablas sobre límites de significación de "r" (35) y mediante la formula:

$$\frac{1}{\sqrt{n-1}} = x$$

siendo en esta ultima el coeficiente de correlación estadísticamente significativo si $2x$ es inferior a "r" (36).

Técnica de estudio de la absorción intestinal
de ^{47}Ca .

Con el individuo en ayunas se administraron por vía oral 20 μCi de ^{47}Ca en forma de cloruro, 500 mg. de gluconato cálcico como vehiculante y 100 ml. de agua destilada. Posteriormente se hicieron extracciones secuenciales de sangre a los 20, 60 y 120 minutos: se separó plasma de dichas extracciones y se midieron niveles de actividad por unidad de volumen de cada muestra plasmática en un contador de pozo de centelleo sólido con cristal de I Na . Una vez determinada la actividad por unidad de volumen, se calculó la actividad en todo el volumen plasmático, expresándose esta actividad total en cada punto de la secuencia como un porcentaje de la cantidad total de actividad administrada calculada previamente.

Metodica de evaluación de los posibles factores de hipocalcemia.-

A) Correlación calcio-fósforo séricos, fosfato-creatinina séricas.-

Ambas correlaciones se hicieron mediante líneas de regresión, utilizando para la significación de "r" la misma metodología ya descrita.

B) Absorción intestinal de Ca^{47} .

El estudio se efectuó en 40 casos, 20 del grupo de NIC en hipocalcemia y otros tantos del grupo glomerular crónico. Los enfermos fueron seleccionados acorde a sus cifras de creatinina de tal forma, que el grado de insuficiencia renal fuese el mismo en ambos grupos. Para ello, se compararon las medias de creatinina para que no fueran diferentes. Al mismo tiempo y con el propósito de saber si en estadios más precoces de I.R.C. la absorción digestiva de Ca^{47} era la misma en ambas entidades, se subdividieron ambos grupos en dos subgrupos según la creatinina estuviese por encima o debajo de 4 mg%. La valoración estadística de la absorción de Ca^{47} se hizo aplicando un t-test de Student .

Al mismo tiempo se colecciona la orina a partir del momento de la toma de dosis hasta completar una recogida total de 24 horas. Se midieron así mismo, niveles de actividad en muestras de dicha orina y se expresó la cantidad total eliminada en 24 horas como porcentaje de la cantidad de actividad total administrada.

C) Evaluación de la calciuria en 24 horas.-

La calciuria/24 horas se determinó en dieta libre en enfermos de ambos grupos cuando no recibían ninguna medicación que pudiera interferir el resultado como pudieran ser diuréticos de asa (furosemida, ac. etacrinico o bumetanida), sales de calcio, vitamina D3 o sus metabolitos. Los enfermos estudiados en ambos grupos se eligieron con el mismo grado de insuficiencia renal (creatininas séricas entre 4-6 mgr). Teniendo en cuenta que la calcemia es la que condiciona el filtrado glomerular de calcio y por tanto la excreción final, las cifras de calcio en orina de 24 horas se corrigieron al calcio sérico (calciuria/24h/calcio sérico). La valoración estadística se hizo aplicando un t-test de Student.

D) Metodología de evaluación del grado de acidosis.-

Se computaron las pH en sangre venosa de los enfermos fuera de todo tratamiento que pudiera modificarlos (bicarbonato sódico, diuréticos) y en situación clínica en la que no jugaran otros componentes (acidosis respiratoria, diarreas, etc...).

En estas condiciones, se compararon ambos grupos en su totalidad utilizando un t-test.

Así mismo se correlacionó pH con calcemia mediante línea de regresión y valoración estadística de r en ambos grupos de enfermos.

Dado que el grado de acidosis uremica esta en gran parte mediatizado por el grado de I.R.C., se compararon también las creatininas séricas medias de aquellos enfermos cuyos pH habían sido admitidos en el estudio al reunir las características arriba reseñadas.

E) Evaluación del magnesio sérico.-

El magnesio sérico fué medido mediante espectrofotómetro de absorción atómica (Perkins-Elmers). La evaluación estadística se hizo mediante la significación

de χ^2 (Chi-cuadrado) utilizando las Tablas Fisher (37) entre las cifras de calcio y magnesio (estableciendo el límite inferior de la normalidad en 1,8 para el magnesio y en 8,6 para el calcio). En una primera aproximación al problema se incluyeron todos los enfermos estudiados en los que se disponía de cifras de calcio y de magnesio. Una vez separados los enfermos en hipocalcemia-hipomagnesemia y normocalcemia-normomagnesemia vimos cuantos enfermos del grupo hipocalcémico-hipomagnésico correspondían a las N.I.C. y cuantas a los glomerulares. Así mismo se hizo un estudio de correlación calcio-magnesio mediante línea de regresión y valoración estadística de la misma como ya se ha descrito.

F) Evaluación de la fosfatasa alcalina.-

La tasa de fosfatasa alcalina medida en unidades internacionales por litro, fue comparada en ambos grupos mediante la significación de χ^2 . Así mismo y teniendo en cuenta las cifras de calcio sérico y de fosfatasa alcalina se hizo una reagrupación de los enfermos. Así se estudiaron todos los enfermos hipocalcémicos ya fuesen intersticiales o glomerulares y se evaluó la tasa de fosfatasa alcalina según fuese normal

o elevada con el proposito de investigar si la prevalencia en la elevación de la misma era mayor o menor en un grupo que en otro. Lo mismo se hizo con los normocalcemicos.

G) La tasa de PTH se midió mediante técnica de Potts utilizando un antisuero bovino contra el grupo carboxilo de la PTH. El método es un radioinmunoensayo con contador de centelleo. Los enfermos seleccionados para medición de PTH en cada grupo fueron comparables en cuanto al grado de insuficiencia renal y fueron 30 en cada grupo con creatininas entre 5 y 9 mg% (N.I.C. :6,8±1,7; G.N.C.: 7,2±1,9, media ±D.S.). El estudio comparativo de ambos grupos se hizo mediante la "t" de Student.

H) Metodología de la evaluación radiologica ósea.-

La radiología ósea se evaluó en manos, extremos clavículas distales, columna lumbar y pelvis. Respecto a osteomalacia solo se considero la existencia de zonas de Looser. Respecto a lesiones de hiperparatiroidismo se consideraron la resorción subperiostica a nivel de falanges, aumento en la estriacción cor-

tical de falanges, aparición de quistes en falanges y rotura del ovillo de la ultima falange, asi mismo se valoró el indice metacarpiano mediante la proporción $D-d$ como expresión del espesor de la cortical en el metacarpiano segundo de la mano izquierda.

"D" representa el diámetro máximo de cortical a cortical en la zona media de la diafisis; "d" representa el diámetro entre los bordes internos de la cortical(39).

R E S U L T A D O S . -

NIVELES DE CALCIO SERICO

El calcio, en las fases incipientes de la I.R.C. en ambos grupos de enfermedades es el mismo ($9,5 \pm 0,50$ y $9,6 \pm 0,48$ p:N.S.) Fig. 1 . Sin embargo, a medida que progresa la I.R.C. se hace evidente, un descenso progresivo del mismo que si bien ocurre en ambos grupos, es mucho mas marcado en las N.I.C. Cuando la creatinina sérica alcanza 12 mgr%, el calcio medio en los enfermos glomerulares fue $8,9 \pm 1,4$ y en las nefropatias intersticiales $6,8 \pm 1,4$ ($2p < 0.001$) como puede verse una notable diferencia. La recta de regresión de las glomerulonefritis tiene una pendiente (b en $y = bx + a$) de $-0,057$.Fig.1, en tanto que en la recta de regresión en las nefropatias intersticiales fué $-0,223$. Parece por tanto que los enfermos con nefropatias intersticiales tienden a desarrollar un grado de hipocalcemia mucho mayor a medida que se va incrementando la insuficiencia renal. En grados moderados de I.R.C. ya es posible detectar una diferencia estadísticamente significativa, asi cuando la creatinina sérica está en 3,5 mgr% el calcio sérico medio en las glomerulopatias es $9,5 \pm 0,61$ y en las nefropatias intersticiales es de $8,2 \pm 1,4$ $2p < 0,01$ (Tabla I).

TABLA I

CORRELACIONES DE LAS MEDIAS DE CREATININA
SERICA Y CALCIO.-

Crs mg%		< 2	3.5	12
Calcio serico mg%	G.N.C.	9.6±0.48	9.5±0.61	8.9±1.4
	N.I.C.	9.5±0.50*	8.2±1.40**	6.8±1.4**
Media ± D.S.				

*p N.S. ** 2p < 0.001

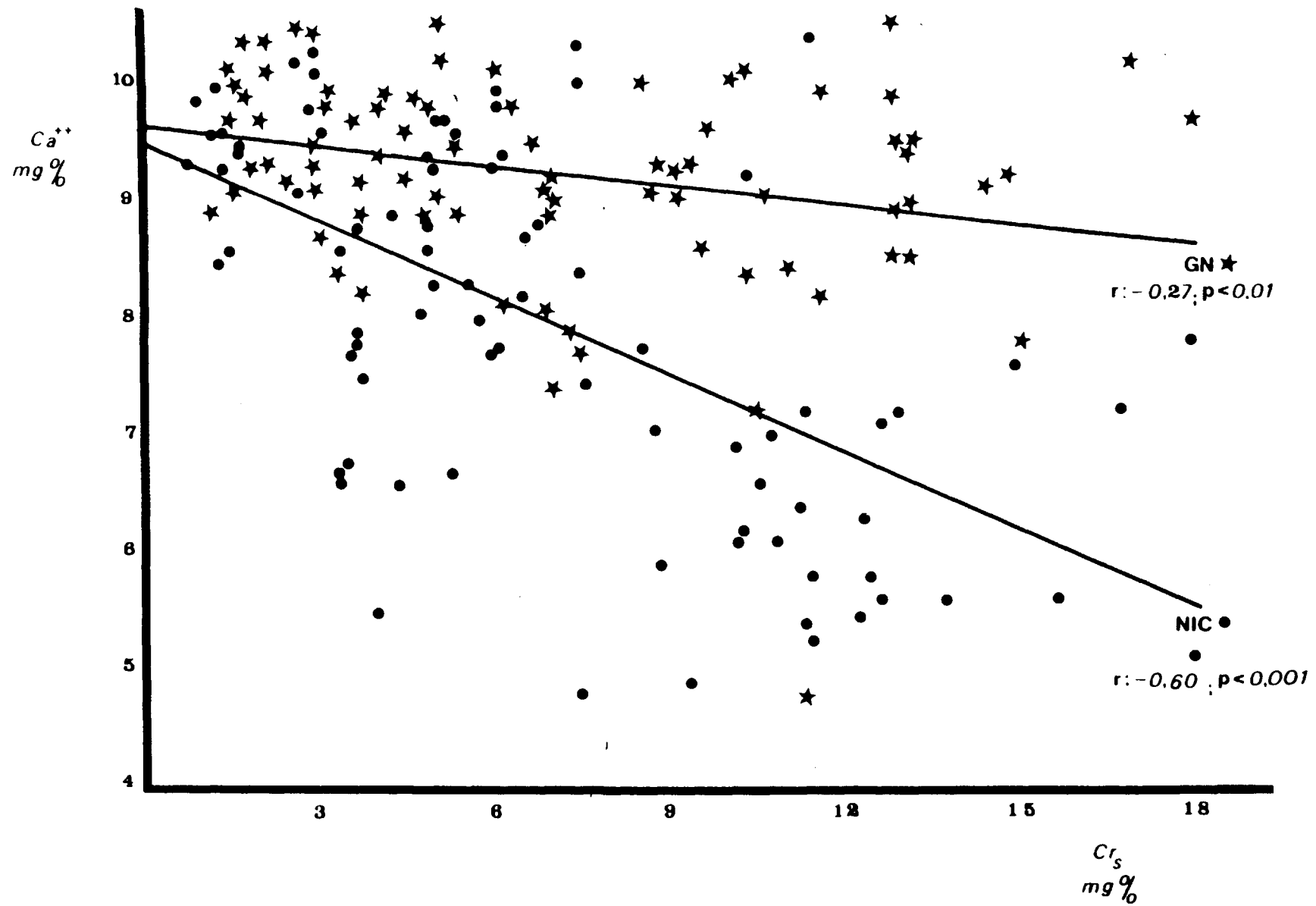


FIG.- 1.- Correlación entre Ca^{++} y creatinina en GNC (Puntos negros) y NIC (Estrellas).

En valores de creatinina menores, existe diferencia en las medias de calcio pero no alcanzan estos valores significación estadística. En cifras altas de creatinina, por encima de 8 mgr%, la distribución de los calcios en ambas entidades, es tan diferente que prácticamente no existe superposición. Fig. 1.

NIVELES DE FOSFATO SERICO.-

Las rectas de regresión entre creatinina y fosfato sérico son muy similares (Fig. 2).

$y = 0,288x + 3,788$, $p < 0.001$ para las glomerulonefritis;

$y = 0,375x + 2,242$, $p < 0.001$ para las nefropatias inters-

ticiales. Pero además, la comparación entre los valores de fosfato sérico para cada nivel de creatinina entre 2 y 14 mgr% no muestra ninguna diferencia estadística

(Tabla II). Quiere esto decir, que el fosfato sérico aumenta en ambos grupos de entidades de forma absolutamente superponible, por lo que no puede pensarse que sea esta un factor que explique la mayor tendencia a la hipocalcemia que tienen las nefropatias intersticiales crónicas.

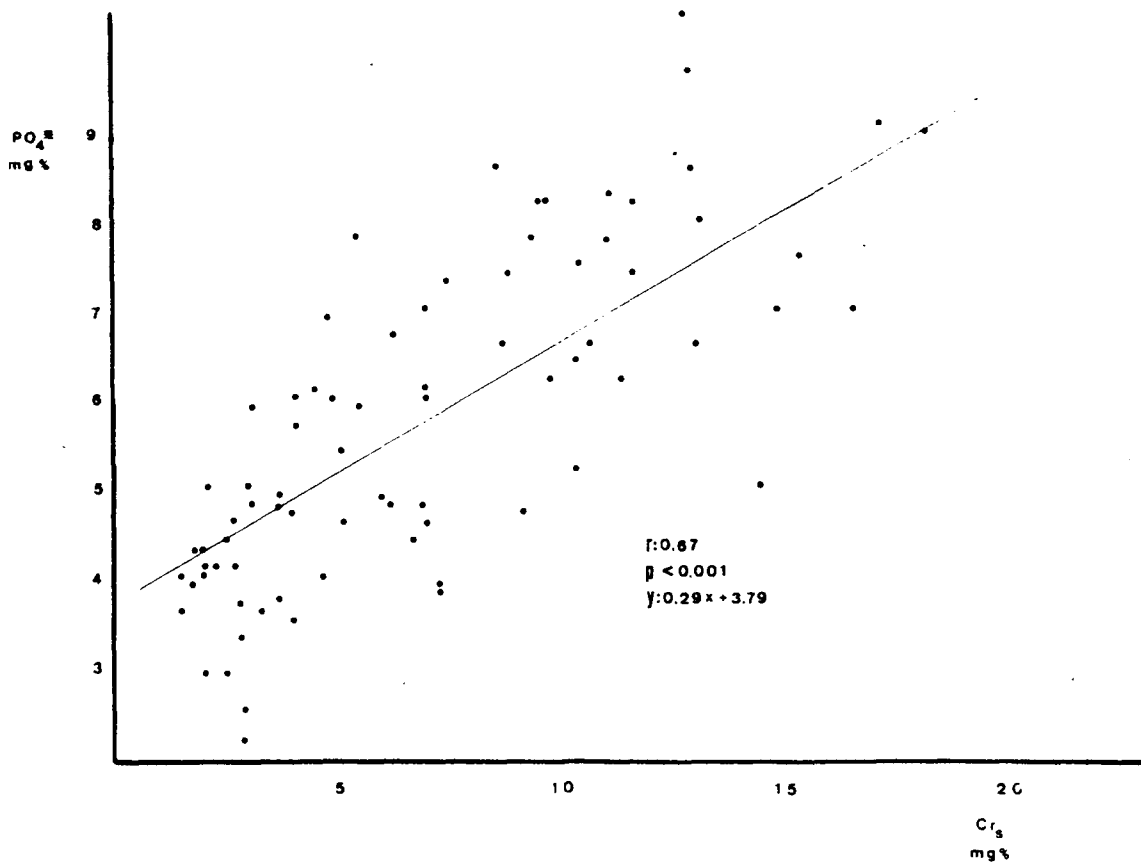
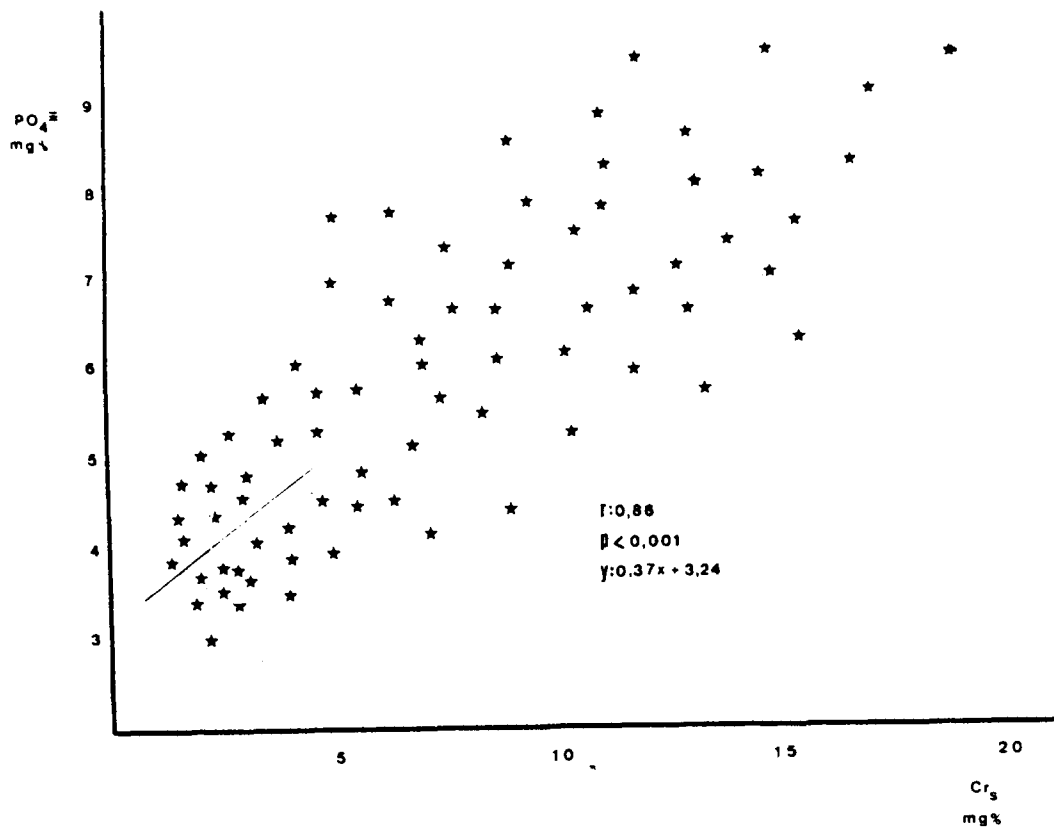


FIG.- 2.- Correlación Ca^{++}/PO_4^{3-} en GNC (Puntos negros) y NIC (Estrellas).

TABLA II

NIVELES DE FOSFATO SERICO PARA NIVELES DE CREATININA ENTRE
2 y 14 mgr% EN N.I.C. Y G.N.C.

Crs mg%	2	4	6	8	10	12	14
G.N.C.	*4.4±0.7	*4.3±1.1	*5.9±1.0	*5.3±1.3	*7.0±0.6	*7.6±1.9	*8.6±0.8
N.I.C.	3.8±0.7	4.3±0.7	5.5±0.7	6.7±0.9	7.1±1.2	7.4±4.2	8.3±2.8

* p: N.S.

Cuando correlacionamos calcio con fosfato mediante recta de regresión (Fig. 3), encontramos que en las glomerulopatias, el calcio desciende poco a medida que el fosfato aumenta. En otras palabras, a pesar de alcanzarse en estos enfermos cifras de fosfato muy altas, el calcio sérico baja poco, manteniéndose este en una línea recta de pendiente casi inexistente por lo cual no se encuentra significación estadística en la línea de regresión, $y = -0,082x + 9,714$ p:N.S. En cambio en las nefropatias intersticiales cuando se alcanzan alto niveles de fosfato, el calcio sérico es muy bajo, $y = -0,585x + 10,826$, $p < 0,001$. Por ello, el producto calcio x fósforo es estadísticamente mucho más alto en las glomerulopatias (Tabla III), hecho que puede tener transcendencia clínica. La media del producto calcio x fósforo cuando el fósforo alcanza un valor medio de 8 mgr% es $73,61 \pm 7,41$ en los enfermos glomerulares, en tanto que en las nefropatias intersticiales es de $49,60 \pm 7,01$ $2p < 0,001$.

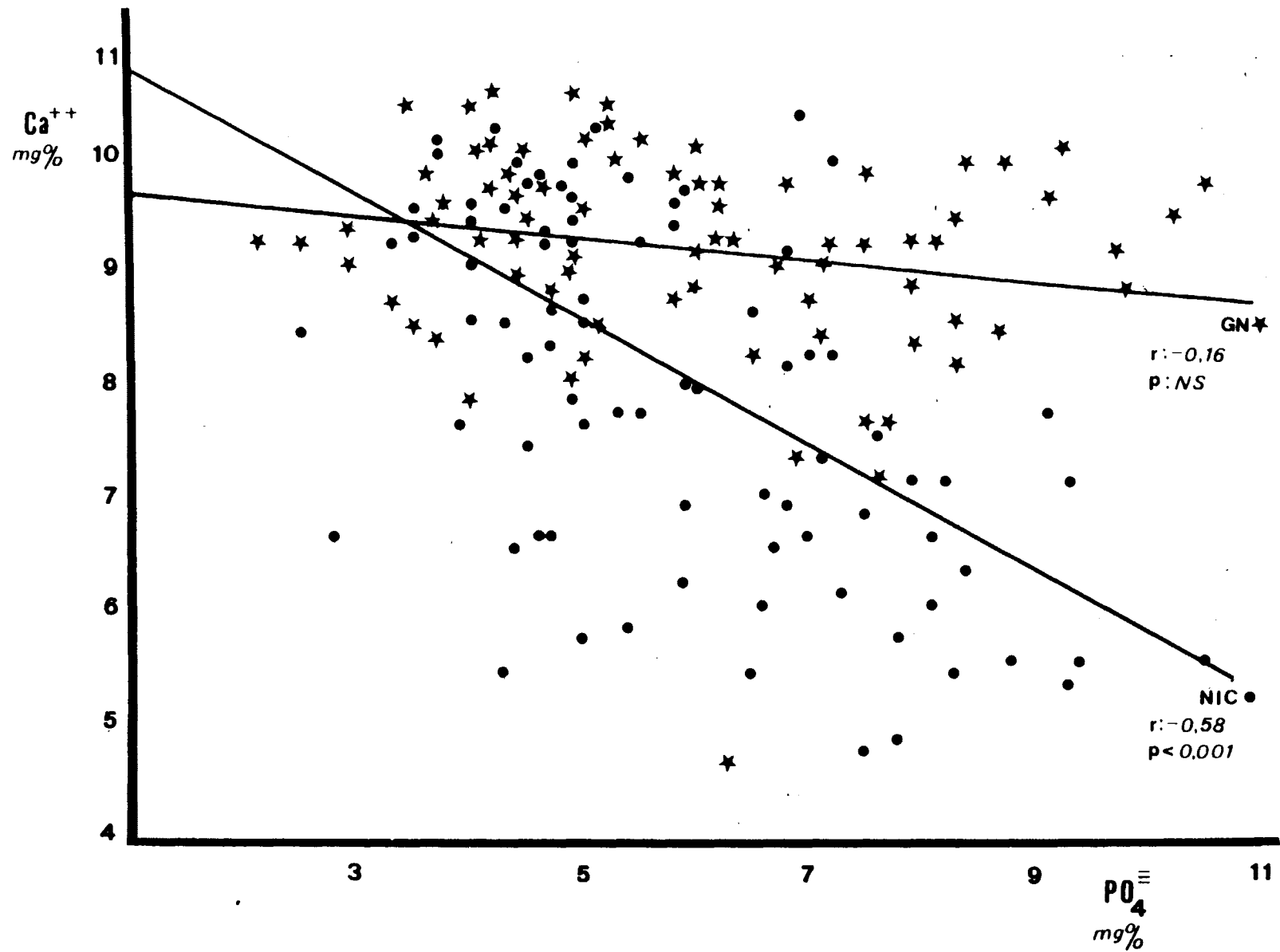


FIG.-3.- Correlación entre Ca^{++} y PO_4 en GNC (Puntos negros) y NIC (Estrellas).

TABLA III

PRODUCTO CALCIO X FOSFATO EN N.I.C. y G.N.C.

<u>N.I.C.</u>	<u>G.N.C.</u>
44.6±11.2*	52.2±16.9

* media±desviación standard

2p < 0.01

ELIMINACION DE CALCIO EN ORINA.-

Cuando se estudió la calciuria en ambos grupos comprobamos que con el mismo grado de I.R.C. a pesar de mantener calcios en sangre más bajos las eliminaciones urinarias diarias de los enfermos de patología renal intersticial eran superiores a la de los enfermos glomerulares. En efecto, corrigiendo la eliminación urinaria de calcio por la concentración plasmática del mismo (Fig. 4) se diferencian perfectamente dos poblaciones distintas estadísticamente (Tabla IV).

ABSORCION DIGESTIVA DE Ca⁴⁷.

En la absorción de Ca⁴⁷ no hubo diferencias entre ambos grupos de enfermedades. Esta técnica se efectuó en 40 enfermos en cada grupo con grados variables de insuficiencia renal. Las creatininas séricas, estaban entre 1,5 y 10,9 mgr%, no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre las medias de ambos grupos (4,93±2,32 en las G.N.C. y 5,74±2,79 en las N.I.C. $p < 0,5$) Fig. 5.

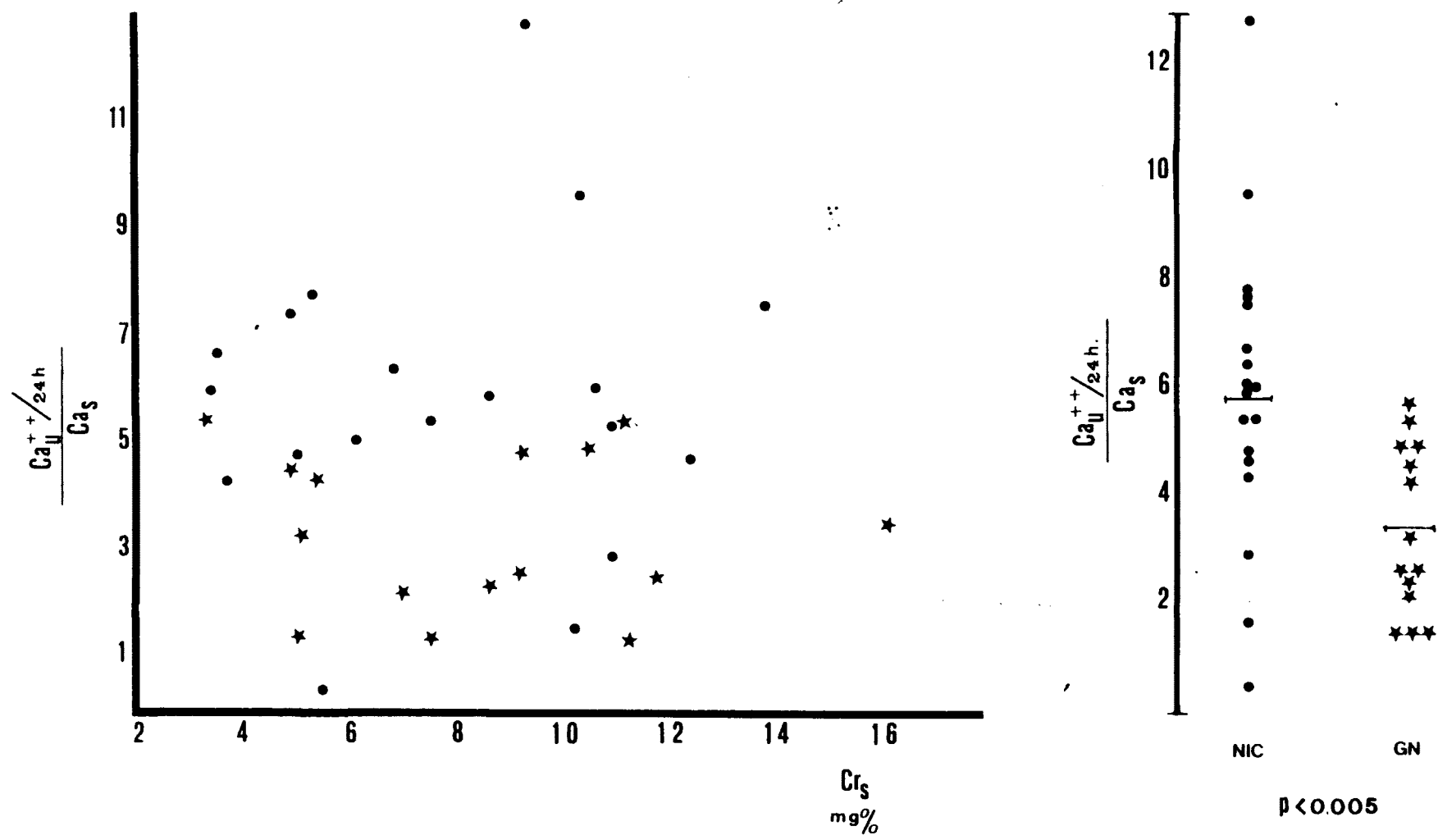


FIG.-4.- Excreción de calcio en orina de 24 horas corregida a calcio plasmático.

TABLA IV

CALCIURIA EN 24 H. CORREGIDA A CALCEMIA
Ca_{orina} en 24 hr. / Ca_{sérico}.

<u>N.I.C.</u>	<u>G.N.C.</u>
5.91±2.74*	3.56±1.55

* media± desviación standard

2p < 0.01

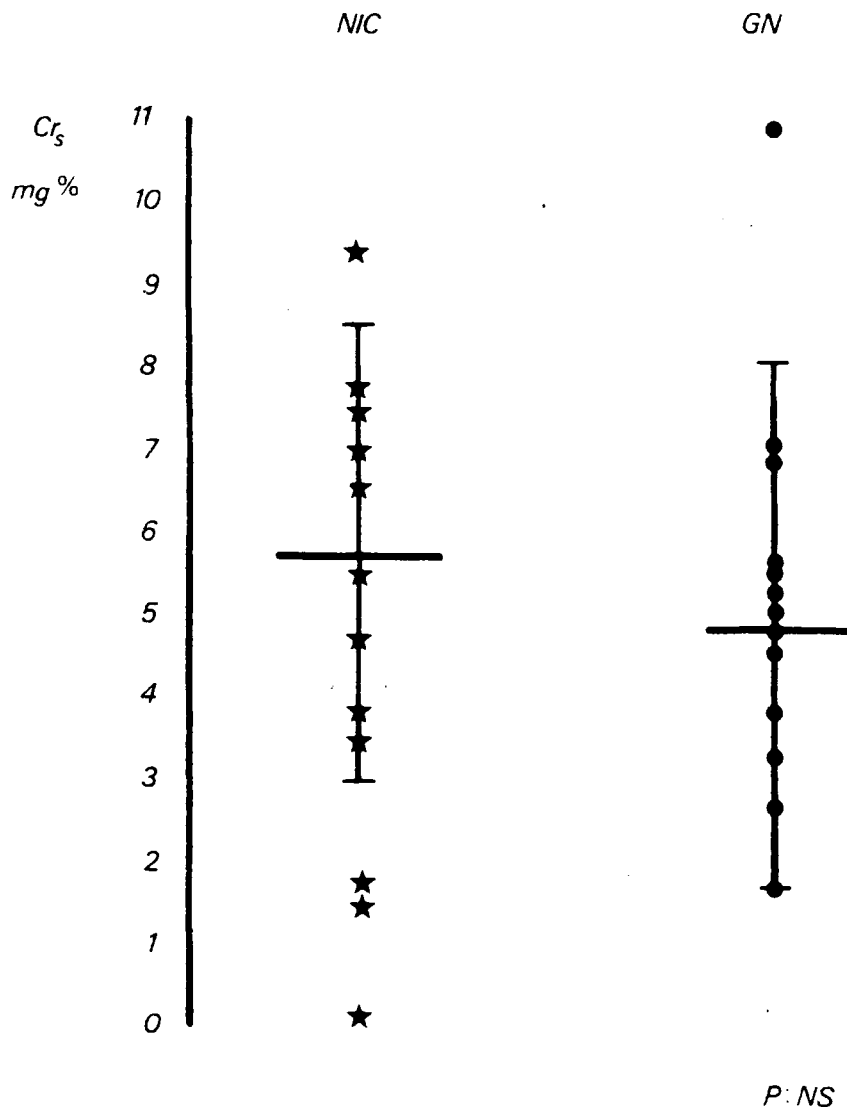


FIG.- 5.- Creatininas del grupo de enfermos en los que se hizo estudio de absorción de Ca^{47} .

Estudiada la absorción de Ca^{47} a los veinte, sesenta y cientoveinte minutos, no encontramos diferencia significativa entre ambos grupos cuando estos se correlacionaron globalmente. Tabla V.

Sin embargo, cuando se estudiaron los enfermos de cada grupo separandolos en dos subgrupos según la creatinina sérica estuviera por encima o debajo de 4 mgr% en el momento en que se efectuó la exploración, se pudo ver que en los grados menos avanzados de I.R.C., la absorción del isotopo era claramente menor en las N.I.C., Tabla VI, alcanzando la diferencia significación estadística en los 20' y 60'. Fig. 6. En tasas de I.R.C. por encima de 4 mgr, no se encontró esta diferencia.

Que las N.I.C. se comportan de forma distinta respecto a la absorción de calcio, lo demuestra gráficamente la Fig. 7, en la que puede verse como N.I.C. y G.N. tienen distintas líneas de regresión, correspondiendo a las N.I.C. una menor absorción de calcio en fases precoces de I.R.C.

TABLA V

ABSORCION DE Ca⁴⁷ A LOS 20', 60', Y 120' EN LAS
GLOMERULONEFRITIS CRONICAS Y NEFROPATIAS INTERSTI-
CIALES CRONICAS.

	20'	60'	120'
G.N.C.	0.36±0.34*	1.00±0.75	1.32±0.78
N.I.C.	0.39±0.36 ⁺	0.89±0.40 ⁺	1.23±0.40 ⁺

* Media± D.S.; + P: N.S.

TABLA VI

ABSORCION DE CA⁴⁷ A LOS 20', 60' Y 120' EN LAS GLOMERULO-NEFRITIS CRONICAS Y NEFROPATIAS INTERSTICIALES CRONICAS AGRUPADAS SEGUN CREATININA SERICA INFERIOR O SUPERIOR A 4 mgr%.

Creatinina < 4 mgr%

	20'	60'	120'
G.N.C.	0.65±0.36*	1.48±0.55	1.68±0.63
N.I.C.	0.27±0.14 ⁺	0.87±0.42 ⁺	1.34±0.39

* media ±D.S.

⁺p<0.05

Creatinina > 4 mgr%

	20'	60'	120'
G.N.C.	0.19±0.20*	0.74±0.74	1.12±0.81
N.I.C.	0.45±0.42 ⁺⁺	0.90±0.42 ⁺	1.17±0.41 ⁺

*media ±D.S.

⁺p:N.S.

⁺⁺p<0.05

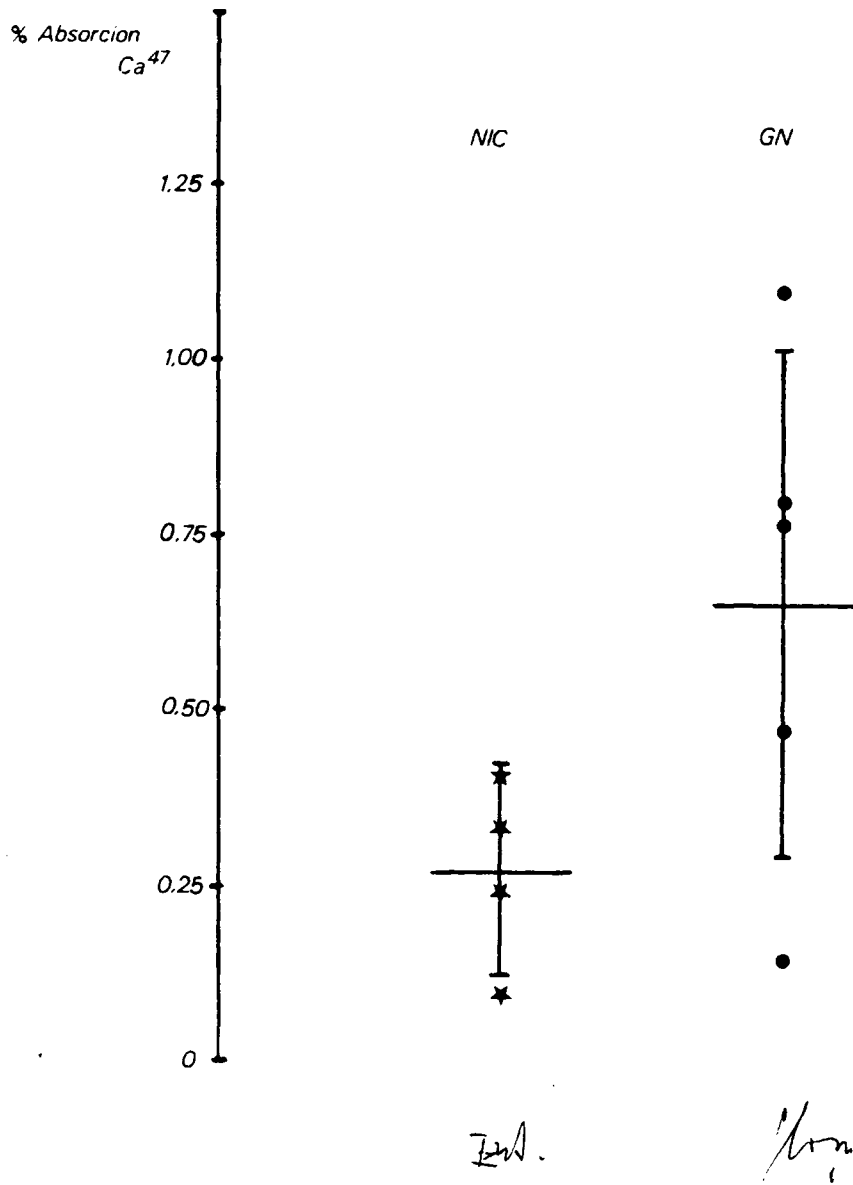


FIG.- 6.- Absorción de Ca⁴⁷ a los 60' en enfermos con creatinina <4 mgr%.

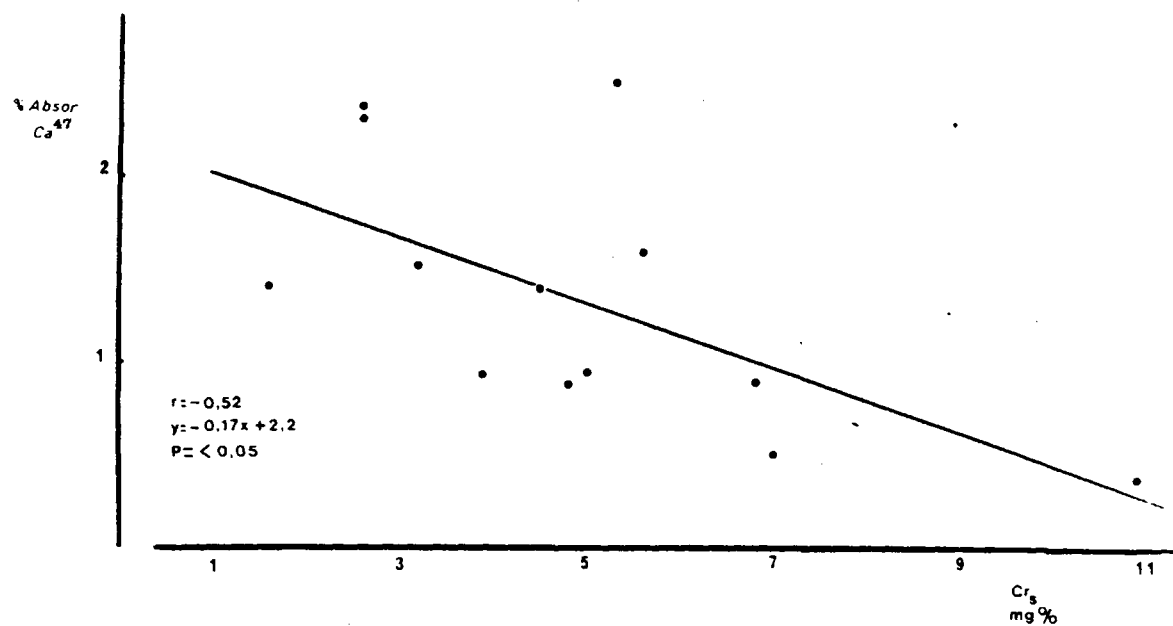
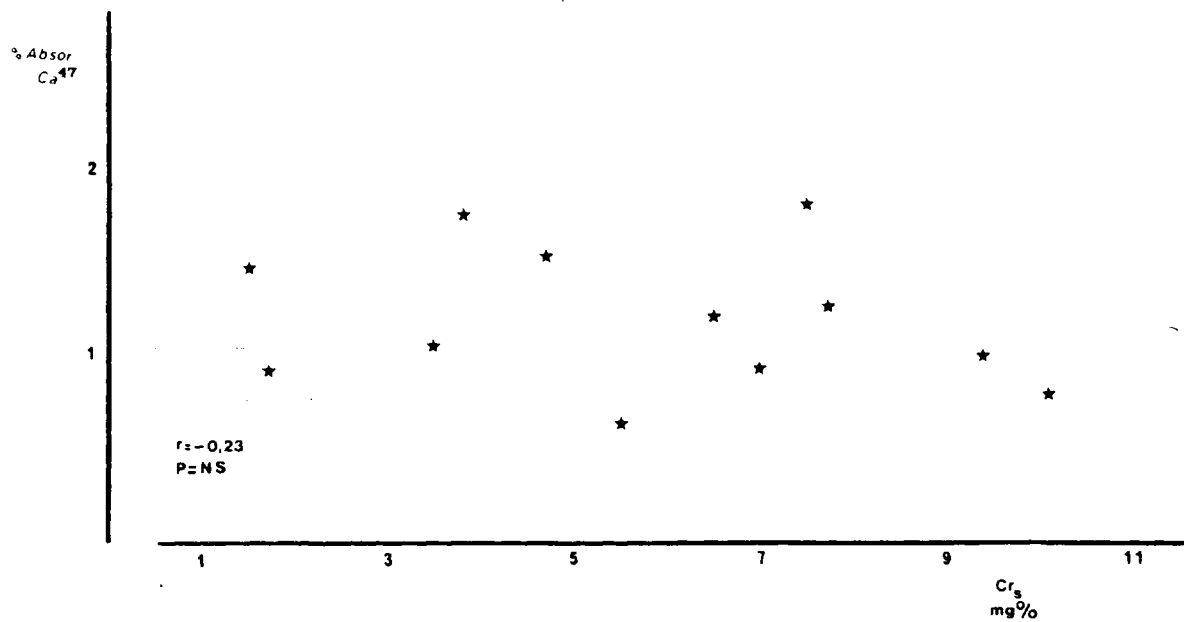


FIG.- 7.- Correlación entre absorción de Ca⁴⁷ y creatinina sérica a los 20' en GNC (Puntos negros) y NIC (Estrellas). En Crs < 4 mgr% la absorción es menor en las NIC.

A medida que progresa la I.R.C., disminuye paulatinamente la absorción de calcio como puede verse al correlacionar creatinina sérica y absorción de calcio a los 60 minutos. Fig. 8.

Así mismo, la absorción se va incrementando progresivamente al hacerlo el tiempo transcurrido tras la administración oral del isótopo. Tabla VI. Fig. 9.

INTERRELACION CALCIO-MAGNESIO.-

Cuando se estudio la relación entre calcio y magnesio séricos, encontramos que entre ambas iones divalentes existía una relación directa, de forma que a calcios bajos correspondían magnesios así mismo bajos y viceversa.

Analizada esta relación mediante la significación de χ^2 (chi-cuadrado), encontramos una estrecha correlación con una significación estadística clara ($p < 0.001$), Tabla VII.

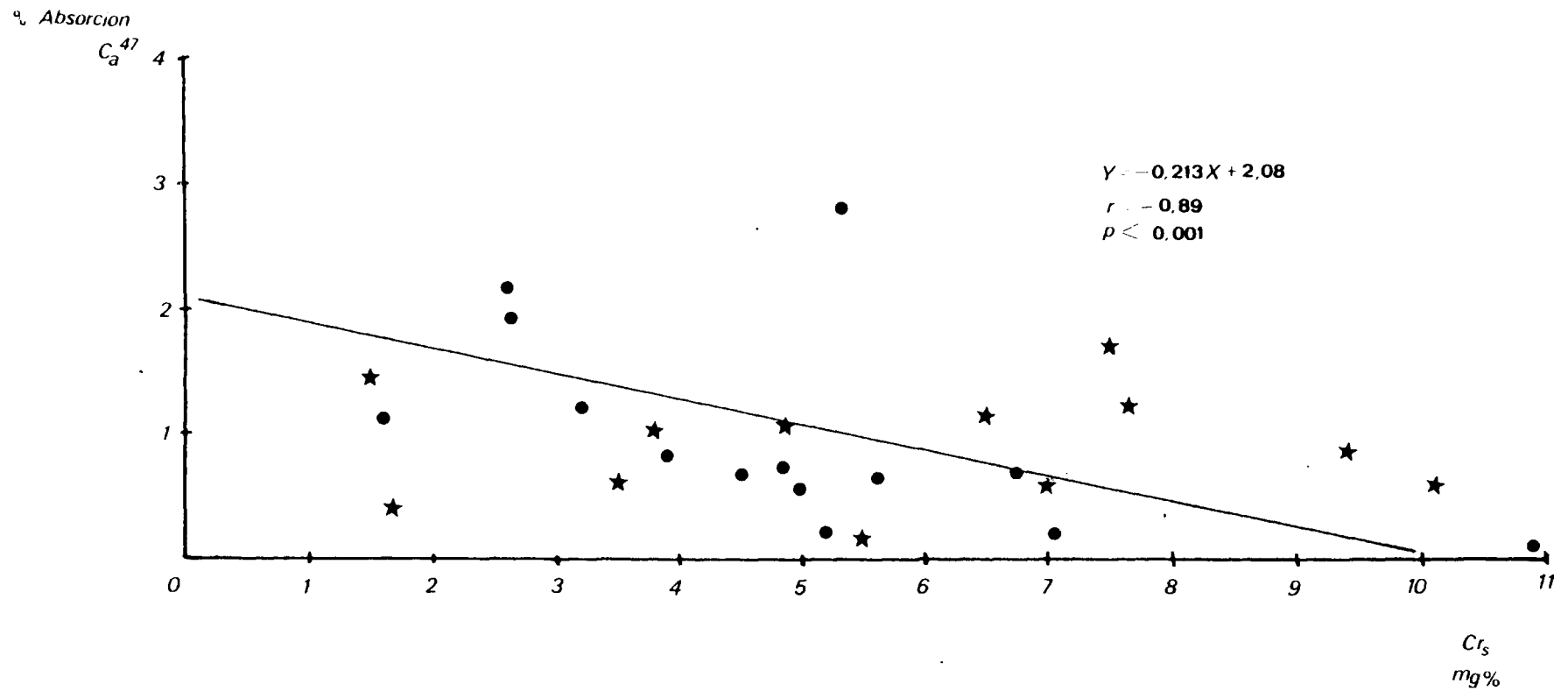


FIG.- 8.- Correlación entre absorción de Ca⁴⁷ y creatinina.
 A medida que aumenta la IRC, la absorción es menor.

TABLA VII

CORRELACION Ca⁺⁺ / MG⁺⁺

Mg		< 1.8	> 1.8	

Ca	< 8.6	11	8	19
	> 8.6	2	29	31
		13	37	50

$\chi^2 + 19,202; P < 0.001$, para un grado de libertad

Esta misma correlación calcio/magnesio tiene un coeficiente de correlación de 0.44 existiendo una línea de regresión que correlaciona ambos valores. Fig. 10., con una muy buena significación estadística. $p < 0.001$.

Es necesario resaltar que casi todos los enfermos que mantenían calcio y magnesio bajos eran nefropatías intersticiales (90%) en tanto que los casos con calcio y magnesio normales eran glomerulares.

INTERRELACION ENTRE EL GRADO DE ACIDOSIS CON CALCIO Y CREATININA SERICA .

Como grupo, los enfermos con glomerulonefritis crónicas estaban menos acidóticos que los pacientes con nefropatías intersticiales. Tabla VIII. Aunque la diferencia no es estadísticamente significativa la separación entre las medias es notable. Más evidente es esta diferencia en el grado de acidosis, si tenemos en cuenta que los enfermos glomerulares tenían una creatinina sérica significativamente más alta (Tabla VIII). Parece claro por tanto, que los enfermos glomerulares estaban menos acidóticos a pesar de tener más insuficiencia renal. Esto queda expresado en la diferencia entre las líneas de regresión pH/creatinina de ambos grupos. Fig. 11.

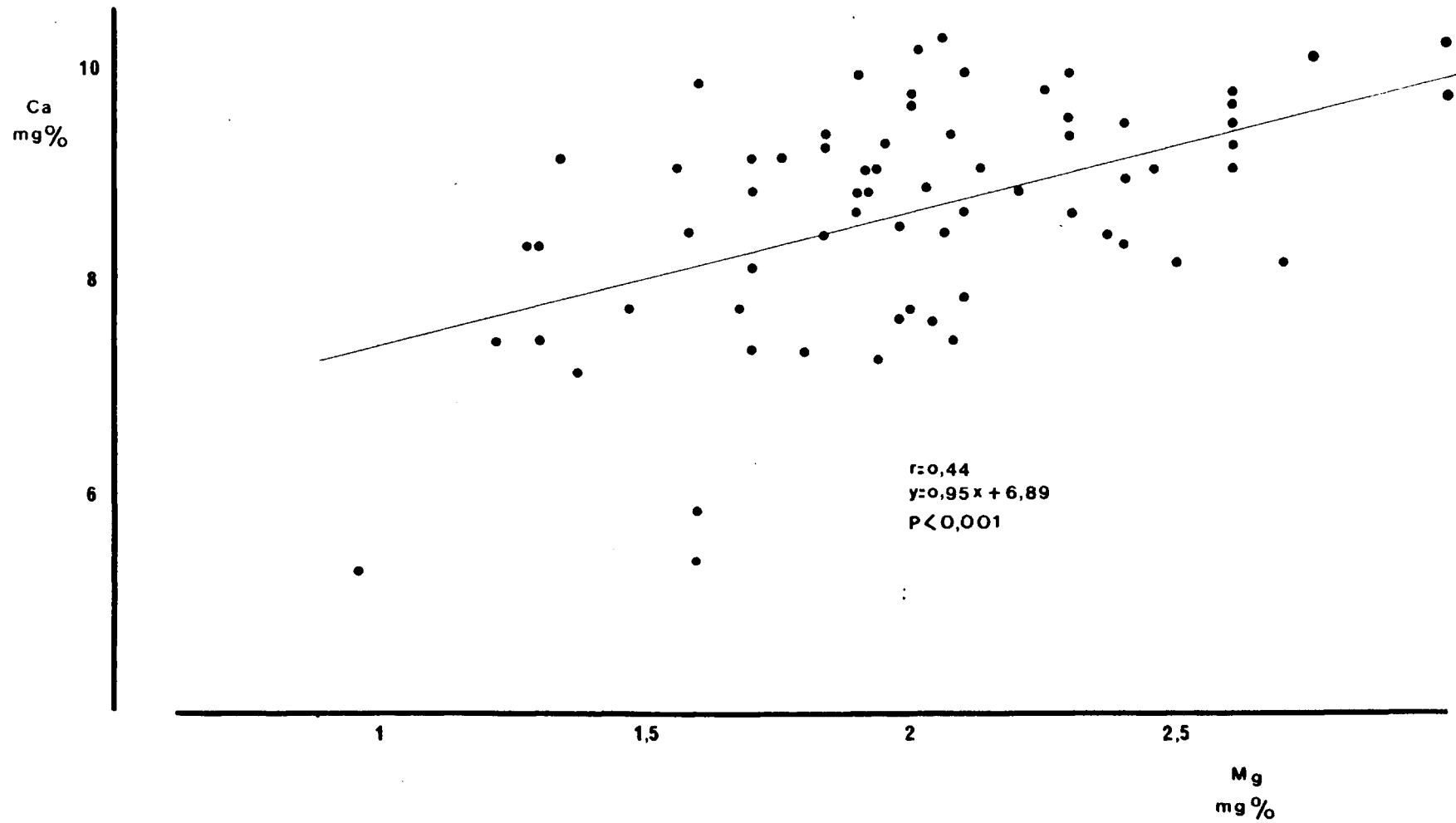


FIG. 10.- Correlación $\text{Ca}^{++} / \text{Mg}^{++}$. A menor Ca^{++} corresponde menor Mg^{++} .

TABLA VIII

GRADO DE ACIDOSIS E INSUFICIENCIA RENAL
EN N.I.C. y G.N.

	<u>Crs mg%</u>	<u>pH</u>
N.I.C.	7.7±3.7	7.34±0.07
G.N.	9.6±4.0**	7.28±0.08*

media ±desviación standard

*p : N.S.

**p<0.005

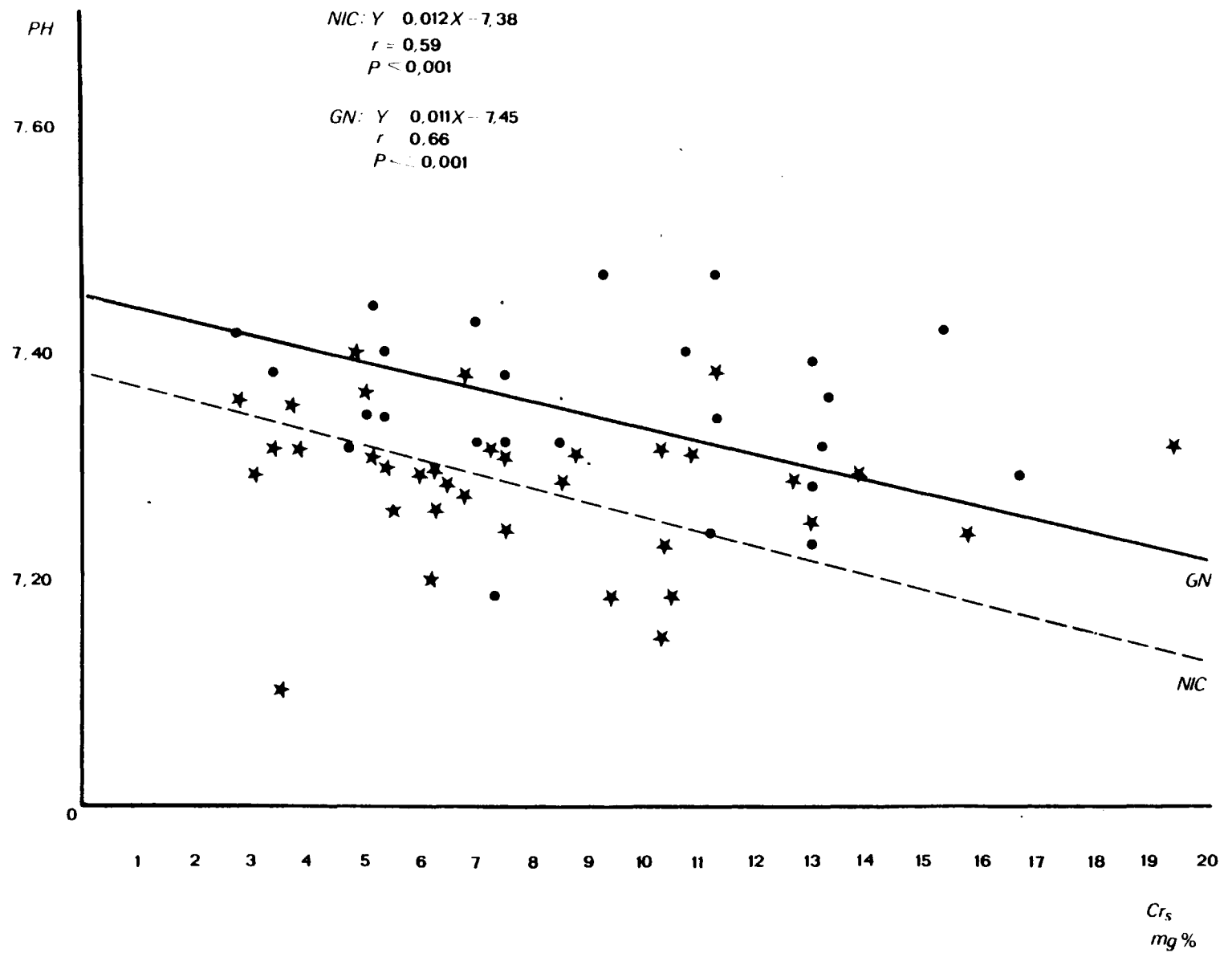


FIG.- 11.- Correlación pH/creatinina en GNC (puntos negros) y NIC estrellas.
 A cualquier nivel de Cr_s las NIC están más acidóticas.

NIVELES DE FOSFATASA ALCALINA

La evaluación mediante significación de χ^2 (chi-cuadrado) de los niveles de fosfatasa alcalina anormalmente elevadas en ambos grupos de enfermos, demostró Tabla IX, una diferencia estadísticamente muy significativa: en los casos afectos de N.I.C. encontramos que la incidencia de fosfatasa alcalina elevada era mucho más frecuente que en los afectos de glomerulonefritis. Además los niveles absolutos es más altos en las N.I.C.

NIVELES DE PTH .-

Los niveles de PTH en ambos grupos fueron similares, sin existir diferencia significativa entre ellos. Tabla X . Siendo la media en los enfermos glomerulares de 1940 ± 243 y de 1857 ± 280 en el grupo de N.I.C.

TABLA IX

NIVELES DE FOSFATASA ALCALINA

	< 45 U.I.	> 45 U.I.	
N.I.	100	86	186
G.N.	64	7	71
	164	93	257

$\chi^2 = 29,4$; P < 0.001 para un grado de libertad.

TABLA X

NIVELES DE PARATHORMONA

G.N.	1940	U./100
N.I.	1857	U./100

P: N.S.

RADIOLOGIA OSEA E INDICE CORTICO MEDULAR DEL PRIMER METACARPIANO DE LA MANO IZQUIERDA.-

Un 29% de los enfermos con N.I.C. mostraban radiología ósea de hiperparatiroidismo con osteitis fibrosa manifestada como reabsorción subperiosteica en las falanges de la mano, extremos distales claviculares o sínfisis pubiana. Fig. 12 - 17.

En las G.N. osteitis fibrosa evidente radiologicamente solo la encontramos en un 9% ($p < 0.01$). No encontramos otros rasgos radiológicos de osteodistrofia renal salvo desmineralización progresiva asociada tanto a la edad como al grado de insuficiencia renal y al tiempo de evolución de esta última.

El índice cortico-medular medido en el índice del primer metacarpiano, lo encontramos disminuido teniendo en cuenta la edad del enfermo en el 14% de los enfermos con N.I. y normal en todos los enfermos con G.N. La incidencia de osteitis fibrosa fue del 23% en N.I.C. y 8.5% en G.N.C. (Tabla XI), y la de osteopenia 96% y 11% respectivamente (Tabla XII).

TABLA XI

INCIDENCIA DE OSTEITIS FIBROSA.-

<u>NIC</u>	<u>GNC</u>
29 - 23%	9 - 8.5%

TABLA XII

INCIDENCIA DE OSTEOPENIA

N.I.C.

G.N.C.

45 - 36 %

11 - 10.5 %



FIG. 12.- A) Reabsorción subperiostica evidente a nivel de segunda falange de 2^a y 3^a dedos.



FIG. 12.- B) Mayor detalle de rarefacción subperiostica.



FIG.- 13.- Roturas en la superficie del ovido distal de las últimas falanges. Calcificaciones vasculares muy claras.



FIG. 14.- Destrucción del extremo distal clavicular por hiperparatiroidismo secundario.



FIG. 15.— Banda de neoformación ósea subperiostica en borde interno de segunda falange.

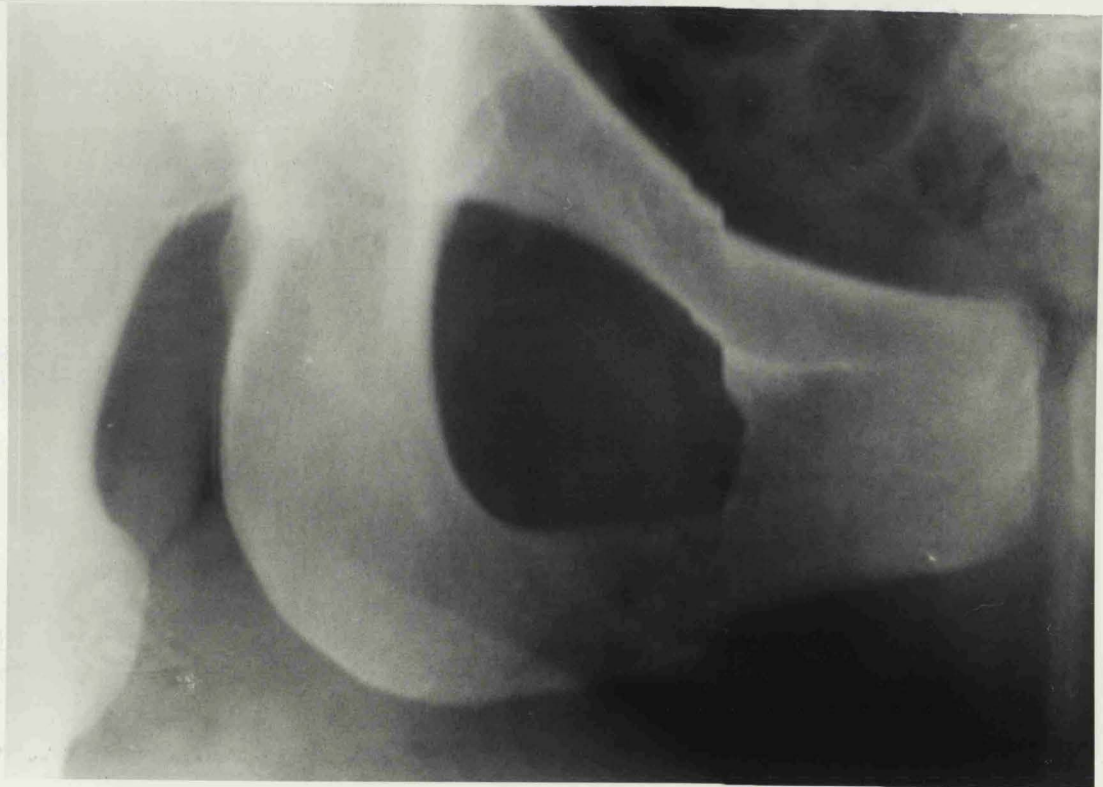
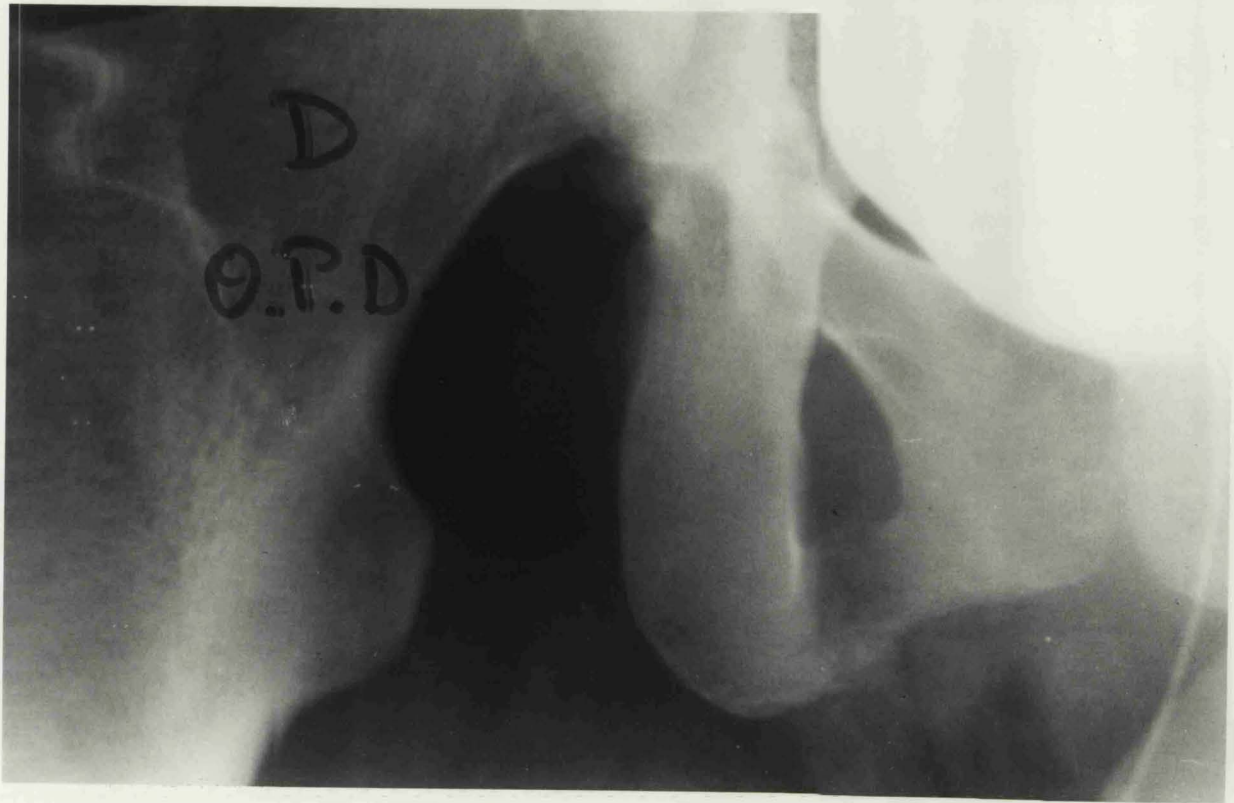


FIG. 16. - Fractura de Looser en la isquiopúbica en enfermos en hemodiálisis.

Looser-Hilkmann



FIG. 17.- Imagen de jersey en rayas por osteoesclerosis en columna lumbar.

D I S C U S S I O N . -

El calcio plasmático total como se expresa usualmente en el laboratorio, es la suma de tres fracciones distintas. Una, es la del calcio no difusible que es el unido a las proteínas y que viene a ser aproximadamente el 40% del calcio total. Es, principalmente la albumina, el anión proteico que se une al calcio vehiculando el 90%, siendo las globulinas receptores solamente del 10% restante (40). Las dos restantes forman el llamado calcio difusible constituido por un lado por la fracción unida a aniones no proteicos como el citrato, fosfato, bicarbonato, etc... (41) y por otro por el calcio ionizado que viene a ser el 10% del calcio difusible, siendo sin embargo el que está sujeto a las distintas fuerzas metabólicas que intervienen en el metabolismo cálcico. De otra forma expresado este último concepto, podría decirse que a través de la acción de distintos mecanismos reguladores, es el calcio iónico el que con ligeras variaciones debe mantenerse constante a través del juego de fuerzas que intervienen en el metabolismo cálcico en condiciones fisiológicas, ya que es la fracción activa bajo un punto de vista metabólico interviniendo en múltiples funciones celulares (42).

Los mecanismos reguladores de calcio iónico son varios. Por un lado los niveles de aniones proteícos existentes en plasma (albumina), así como los factores que modifican la unión de ambos, calcio y anión proteico. La relación entre calcio iónico y la concentración de proteínas se expresa como una relación de acción de masas (43).

$$\frac{\text{Ca}^{++} + \text{Proteína}}{\text{Ca} - \text{Proteína}} = K$$

K, es una constante por la cual numerador y denominador deben modificarse proporcionalmente en cualquier situación fisiológica. El pH sanguíneo modifica la unión de calcio a albumina debido a la competición de H^+ y Ca^{++} por los lugares de unión a la albumina (44). Así, a mayor acidosis más calcio iónico y viceversa. Por otro lado y según la relación arriba expresada, a menores niveles de albumina corresponderán proporcionales descensos en el calcio iónico y viceversa (43) lo que ha sido expresado por McLean y Mastig mediante un nomograma. Fig. 18.

Más importancia que las proteínas plasmáticas en la regulación del calcio, tienen la absorción digestiva del mismo, su manejo renal y por fin la homeostasis que el hueso ejerce sobre los niveles séricos de este ión divalente.

La regulación del calcio plasmático a través de la interrelación calcio extracelular-calcio óseo intercambiable, está mediatizada por la acción de la parathormona que puede liberar calcio a expensas de la acción de los osteocitos de superficie. (45). Este mecanismo de homeostasis de calcio por la acción de la PTH juega un papel primordial en la regulación del calcio plasmático y no está relacionado con intercambio metabólico ("turnover") óseo global, en otras palabras, no está relacionado con la tasa de resorción-formación de hueso que dependen de osteoblastos y osteoclastos (47). Así, nos podemos encontrar que el juego formación-resorción ósea puede ser muy bajo como en el hipotiroidismo o alto como en el hiperparatiroidismo sin cambios apreciables en la calcemia o incluso con hipercalcemia en ambas situaciones (46).

La segunda fase que se desarrolla a largo plazo, consiste en la generación de nuevos osteoclastos y osteoblastos con el consiguiente aumento en la resorción-formación de hueso. Efectivamente, está suficientemente establecido que la PTH estimula tanto osteoclastos como a los osteoblastos que en algún momento se ha dicho que procedían de los primeros. Sin embargo, el origen de los osteoblastos no está suficientemente claro, Frost y luego Bordier y Rasmussen emitieron una teoría de transformación evolutiva de las células óseas de forma que los osteoclastos pasarían a osteoblastos y estos a osteocitos (60, 61). Nunca se ha podido constatar histológicamente ese paso de osteoclastos a osteoblastos y en el momento actual tiene más adeptos la posibilidad de que los osteoclastos procedan de células hemopoyéticas semejantes a monocitos en tanto que los osteoblastos proceden de pro-osteoblastos derivados del propio hueso (62, 63). Fuese cual fuese el origen de las células, el hecho trascendente es que ambos grupos, osteoclastos y osteoblastos son estimulados por la PTH (64).

A nivel intestinal es continua la acción del 1.25 dihidroxicolecalciferol, sin embargo en el riñón la existencia o no de hipercalcemia puede ocasionar en el

primer caso perdida renal de calcio pese a la acción favorecedora de la resorción que sobre el mismo ejerce la PTH. Si no existe hipercalcemia la excreción urinaria de calcio sera pequeña.

En esta segunda fase, se establece una situación de equilibrio manteniéndose con ello el calcio sérico a un nivel dado que depende del equilibrio resorción-formación ósea. Fig. 18.

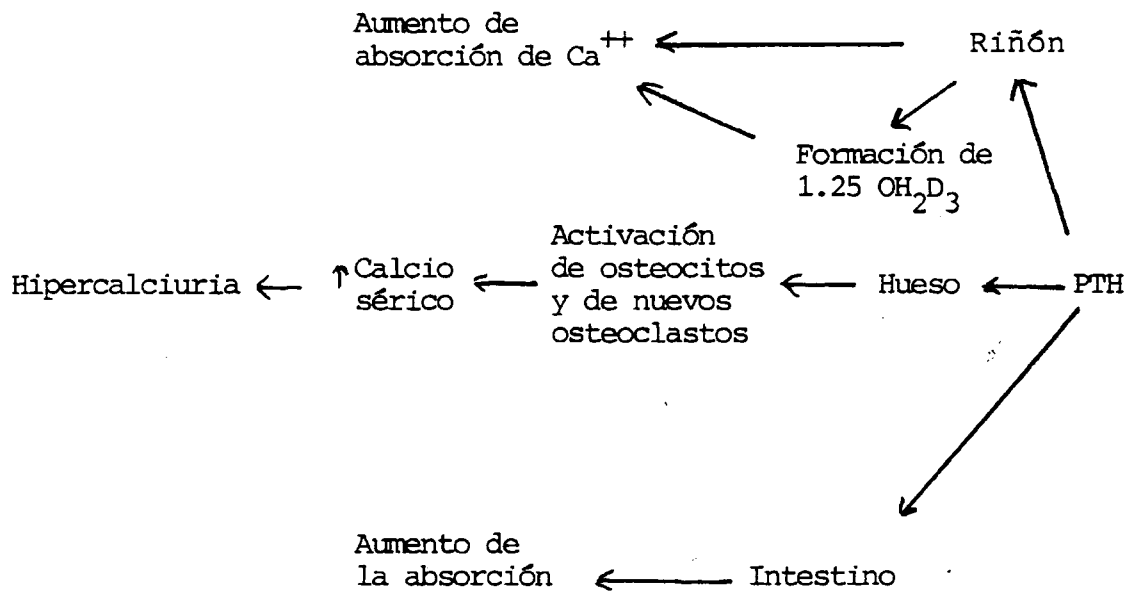


FIGURA 18.-

Acción de la PTH sobre la homeostasis del calcio serico plasmatico.

Pero no solamente ejerce la parathormona un papel homeostático regulador de la calcemia a través de su acción sobre los osteocitos, además, desempeña un papel de primer orden en la absorción de calcio en el tubo renal (48) estimulándola más allá de la zona última del tubo distal (49) y a su vez regulando la absorción digestiva de calcio a través del estímulo para la formación a nivel renal de 1.25 dihidroxicolecalciferol que directamente actúa sobre la mucosa yeyunal aumentando la absorción de calcio (50). En el riñón, la formación de 1.25 dihidroxicolecalciferol es estimulada cuando los niveles de fosfato sérico disminuyen (51) lo que se consigue mediante la acción de la PTH sobre el tubo renal que disminuye la absorción de fosfato y aumenta el aclaramiento renal del mismo (52, 53). A nivel óseo además, se requiere 1.25 (OH)₂ colecalciferol para que la hormona paratiroidea sea capaz de ejercer su acción liberadora de calcio, de tal manera, que sin su acción coadyuvante aparece resistencia ósea a la acción calcemian- te de la PTH como más adelante será comentado (54, 55). La capacidad del intestino y riñón para absorber calcio exógeno y endógeno protege al hueso de la deplección de calcio que sería necesaria para mantener niveles normales de calcio sérico. Es, por tanto, el hueso a expensas de la acción combi-

nada de PTH y $1.25 \text{ (OH)}_2\text{D}_3$ quien finalmente mantiene el calcio sérico, siendo riñón e intestino mecanismos de reposición de la masa cálcica ósea (56) que en el caso del riñón, cuando se sobrepasa por existencia de hipercalcemia la capacidad de absorción tubular de calcio, se elimina por la orina, dejando por ello de ejercer el papel conservador de calcio antes señalado. En esa situación, queda solo el intestino como unico elemento compensador para mantener la homeostasis del calcio óseo.

La acción de la PTH en el mantenimiento del calcio sérico puede separarse en dos fases distintas (57 - 59). Una rapida de efecto inmediato y otra de acción a largo plazo. La primera es la liberación del calcio intercambiable óseo a expensas de la activación de osteocitos y los osteoblastos ya existentes. Al mismo tiempo y dentro de esa misma fase, se inscriben el descenso en la calciuria y en pocas horas el aumento en la formación de 1.25 hidroxicolecalciferol a partir del riñón con el consiguiente aumento en la absorción digestiva de calcio.

De todo lo anterior puede deducirse, que cualquier situación de hipocalcemia tiene que ser debida a un fallo del mecanismo homeostático de mantenimiento del calcio plasmático ya sea por deficit en la producción de PTH, sea por fallo en la producción de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ o por resistencia a la acción periférica de cualquiera de los dos.

La hipocalcemia en la insuficiencia renal crónica es un hallazgo clínico sobradamente conocido si bien no de aparición obligada (65). En este sentido, existe una auténtica banda que va desde hipocalcemia a hipercalcemia en la insuficiencia renal crónica no tratada (66) si bien esta ultima es más rara(67).

¿Cual es la causa o causas de la hipocalcemia en la I.R.C?. Es claro que un fallo en el mecanismo de homeostasis que regular los niveles de calcio plasmático y al que ya hemos hecho referencia. Si los efectores finales que se encargan de mantener los niveles plasmáticos de calcio son la PTH y la vitamina D ($1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$) a expensas de la acción combinadora de ambos sobre el hueso y siendo realmente la absorción renal e intestinal de calcio son mecanismos compensadores que tratan de mantener un balance equilibrado del calcio óseo, hay que invocar como causa de la hipocalcemia en la I.R.C. un fa-

llo de estos efectores tanto a nivel oseo como por la simultanea alteración de la absorción digestiva de calcio. Además, la I.R.C. tiene como causa concreta de hipocalcemia, la retención de fosfato con la consiguiente elevación del mismo en sangre. Cuando esta última es suficientemente importante y se excede la solubilidad del fosfato cálcio, este precipita en tejidos blandos (68, 69). Una comprobación indirecta de que el fosfato tiene una acción hipocalcemiante por quelación del calcio, la encontramos en la clínica cuando al administrar hidróxido de aluminio a alguno de estos enfermos y con ello descender el fosfato sérico, simultáneamente aumenta el calcio sin que hayan influido otras medidas terapéuticas como puedan ser la administración de metabolitos de la vitamina D o sales de calcio. Además, es la propia hiperfosfatemia la que juega un papel en el descenso del $1.25 \text{ (OH)}_2\text{D}_3$ que es reversible como se ha visto en el fracaso renal agudo (70) siendo este un mecanismo adicional de hipocalcemia debido a hiperfosfatemia. Otros autores han presentado evidencia en el sentido de que es la propia hiperfosfatemia la que produciría resistencia osea a la PTH (71).

En la I.R.C. aun cuando los niveles de PTH pueden ser muy altos, es una PTH ineficaz a la hora de su acción sobre el hueso, fenomeno que se conoce como resistencia ósea a la PTH (72 -75). Esta resistencia osea esta producida por varios factores que más adelante analizaremos ya que pensamos que aqui radica la diferencia en el grado de hipocalcemia entre los enfermos con glomerulopatias y nefropatias intersticiales crónicas.

Si bien, es un hecho frecuente y admitido como clasico la aparición de hipocalcemia en la I.R.C., Nadie ha descrito en la literatura médica hasta el momento, que exista diferencia alguna entre las distintas etiologías de I.R.C. en cuanto a la mayor o menor incidencia de hipocalcemia, a pesar de la gran cantidad de trabajos que existen sobre la hipocalcemia de la I.R.C. tanto, en cuando a su incidencia, como a su posible patogenia (9, 7, 69, 76, 77). De nuestros resultados se deduce, que las N.I.C. tienden hacia niveles de calcio plasmático mucho más bajos que las nefropatias de estirpe glomerular a medida que progresa la I.R.C. (Fig. 1). Este hecho realmente curioso, puede ser debido a una serie de razones que en esta tesis hemos estudiado y ahora vamos a ir analizando.

En primer lugar, era importante examinar los niveles de fosfato sérico en ambos grupos de enfermos. El aumento de fosfato serico en la I.R.C. es un hecho muy estudiado y cuya patogenia es bien conocida (1 - 9, 69). A medida que disminuye la masa nefronal funcionante, se producen aumentos ligeros en los niveles de fosfato con descenso en la fosfaturia. Asi, se ocasiona con descenso en los niveles de calcio iónico que a su vez estimulará la producción de PTH la cual vuelve a colocar calcio y fósforo en sus niveles normales a expensas de mantenerse altas tasas de PTH circulantes (6 - 9). Nuevos descensos en el filtrado glomerular, volveran a iniciar el ciclo con progresivo hiperparatiroidismo secundario. Por ello, los niveles de PTH aumentan al tiempo que lo hace la severidad de la I.R.C. (8, 9).

Que esta teoria del desarrollo del hiperparatiroidismo secundario en la I.R.C. se acerca a la realidad, lo prueban trabajos en los que disminuyendo la ingesta de fósforo, al tiempo que progresa la I.R.C., no se producen cambios en la PTH (6,7). Sin embargo cuando el filtrado glomerular desciende por debajo de 20-25 ml/min, el riñón ve sobrepasada su capacidad de excreción de fósforo y este

comienza a aumentar progresivamente en plasma (66, 68) aún cuando este incremento es variable de unos casos a otros, dependiendo de otros factores como puedan ser el grado de acción eficaz de la PTH sobre el hueso liberando calcio y fósforo, la ingesta de calcio y fósforo y la toma de quelantes de este ultimo como el hidroxido de aluminio. El papel del hiperparatiroidismo en la hiperfosfate-mia de la I.R.C. se demuestra por el hecho del descenso de este despues de la paratiroidectomia (69) que aun- que pueda ser un fenomeno transitorio a veces permanece largo tiempo(78).

Los altos niveles de fosfato sérico tienen además un efecto no deseable sobre la síntesis de $1.25 \text{ OH}_2\text{D}_3$, dado que estos altos niveles descienden la hidroxilación en el carbono 1-alfa, con el consiguiente descenso en la ya comprometida producción del principio más activo de la vitamina D(79), incidiendo como un factor adicional más en las alteraciones del metabolismo fosfo-calcico y en la osteodistrofia de estos enfermos con insuficiencia renal. Por otro lado, ya se ha descrito el papel hipocalcemiante directo de los altos niveles de fosfato sérico por precipitación del fosfato-cálcico.

Esta es la teoría de Slatopolsky y Bricker para explicar la génesis del hiperparatiroidismo secundario de la I.R.C. Massry sin embargo, no cree que la retención de fosfatos tenga más que una incidencia indirecta en el desarrollo del hiperparatiroidismo de la uremia. Para este autor, el hecho principal sería la presencia de hipocalcemia resultante del descenso en los niveles de 1.25 dihidroxicolecalciferol así como de la existencia de resistencia ósea a la acción calcemian- te de la PTH (14,54,72,80, 81.). Los argumentos que aduce para dudar del fósforo como factor inductor predo- minante de hiperparatiroidismo a través de hipocalcemia son:

- a) que muchos enfermos en los estadios precoces de I.R.C. tienen hipocalcemia e hipofosfatemia explicándose mal la primera en el seno de un hiperparatiroidismo ya iniciado según la teoría de Slatopolsky ; b) la PTH no es esencial para el mantenimiento de la homeostasis del fósforo(82, 83) ;
- c) la hipocalcemia puede ser secundaria a otros factores;
- d) el efecto de la retención de fosfato sobre el calcio sérico puede no ser directo sino mediatizado a través de otras vías. Probablemente como el mismo Massry reconoce, el hiperparatiroidismo secundario de la I.R.C. es una conse- cuencia multifactorial de todos los factores mencionados.

Pues bien el estudio comparativo de ambos grupos de enfermos en cuanto a los niveles de fosfato sérico, mostró que respecto a la creatinina sérica seguían un comportamiento muy similar. Fig. 2 . Al correlacionar calcio y fosfato Fig. 3, encontramos que a igualdad en los niveles de fósforo, el calcio de ambos grupos tiende a diferenciarse de tal forma que en fósforos altos el calcio sérico es claramente bajo para las nefropatías intersticiales y solo ligeramente bajo para las glomerulares. Por ello, los productos calcio-fosforo son mucho más altos en estos últimos. Tabla II . Parece por tanto que si bien a igualdad en el grado de I.R.C. los fósforos se mantienen paralelos en ambos grupos de entidades, no puede invocarse una mayor hiperfosfatemia en unos que en otros como causa de la hipocalcemia. Que esta no debe ser la causa, también lo demuestra el hecho de encontrar en un número no despreciable de casos (10%), en que aparece hipocalcemia en presencia de niveles de fosforo normales o muy poco aumentados Fig. 3 . Siendo este un fenómeno por otra parte poco señalado en la literatura (84). Estos casos, apoyan la explicación en la que entraremos más adelante al mencionar los niveles de PTH y el

posible papel de la resistencia ósea a esta última. Además, estos resultados están en la misma línea de los hallazgos de Massry(13) que no encuentra relación entre el grado de hipocalcemia e hiperfosfatemia.

La eliminación urinaria de calcio,
depende en circunstancias normales y de forma inmediata de la cantidad que se filtra y de la que se resorbe a nivel tubular. Con un riñón normal, la calciuria va a depender de la absorción intestinal y del balance resorción formación de hueso (85). La primera, en una dieta con un contenido en calcio normal esta mediatizada por absorción activa dependiente de $1.25 \text{ OH}_2\text{D}_3$, existiendo una estrecha correlación entre absorción de calcio y niveles plasmáticos de $1.25 \text{ OH}_2\text{D}_3$ (86, 87). La resorción ósea a su vez, esta también directamente relacionada a los sistemas endocrinológicos que forman paratiroides y vitamina D y quizás a otros sistemas (85). Cuando la absorción intestinal de calcio aumenta, también lo hacen sus niveles plasmáticos lo que conduce a supresión de la PTH, e inhibición en la síntesis de $1.25 \text{ OH}_2\text{D}_3$, produciéndose con todo ello hipercalciuria ya que la carga de calcio filtrado en el glomerulo aumenta y la PTH y vitamina D inhibidas, no activan su resorción tubular (88 - 97).

Parece por tanto, que los factores que habíamos señalado como agentes mediadores de la calciuria (absorción intestinal y turnover óseo) están interrelacionados. Pero además, la calciuria está influida por el grado de acidosis metabólica, existe en este sentido abundante evidencia clínica y experimental, en el sentido de que la acidosis metabólica y no curiosamente la respiratoria, produce hipercalciuria (85, 98 -106) relacionada con la excreción ácida renal neta (suma de amoníaco más acidez titulable menos bicarbonato urinario). Al aumentar esta, también lo hace la calciuria. Cuando a una sobrecarga ácida crónica como por ejemplo la consecutiva a la administración de cloruro amoníaco, se la corrige agudamente con bicarbonato sódico, se produce un descenso en la calciuria por aumento en la absorción de calcio en el tubulo distal (107). Así, parece que el aporte distal de bicarbonato mediatiza la absorción distal de calcio. Es interesante destacar en este sentido, que las acidosis tubulares proximales, esto es, con descenso en el umbral para la absorción tubular proximal de bicarbonato y que por tanto tienen aportes de bicarbonato al tubulo distal normales o aumentadas, no cursan con hipercalciuria ni litiasis (108-110), en tanto

que las acidosis tubulares distales si tienen hipercalcúria , verosimilmente, porque con un tubulo proximal normal, la resorción del bicarbonato filtrado es completa ya que los niveles plasmáticos son bajos y el aporte al tubulo distal es muy reducido, algo similar al sujeto normal sometido a una sobrecarga acida (85).

La calciuria de la acidosis metabólica no es secundaria a un aumento en la absorción digestiva de calcio, ya que se ha visto que esta incluso disminuye (111). En apoyo de esto, está el hecho experimentalmente demostrado de descensos en los niveles de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en situaciones de acidosis metabólica (112). Siendo así, los sujetos obligadamente estan en balance negativo de calcio, el cual procede del hueso no a través de acción de la PTH ya que hipercalcúria por acidosis también se ve en animales paratiroidectomizados (113) y resorción ósea osteoclastica acompaña a la acidosis crónica por cloruro amónico en ratas paratiroidectomizadas (114).

La corrección de la acidosis metabólica en casos de acidosis tubular distal no solo disminuye la hipercalciuria sino también las lesiones óseas (115, 116). También en enfermos renales se ha demostrado mejoría en lesiones de osteomalacia con la corrección de la acidosis (28).

Nuestros resultados muestran que los enfermos con nefropatías intersticiales estaban más acidoticos como grupo, a pesar de que su creatinina sérica era estadísticamente inferior a la de los enfermos glomerulares. Tabla VIII. Fig. 11. Así mismo, tenían tanta o más hipercalciuria a pesar de mantener calcemias más bajas lo que debería condicionar una carga de calcio filtrada por unidad de tiempo inferior y teóricamente menos eliminación de calcio por orina, siendo así que la excreción era mayor.

Es razonable poner en relación el mayor grado de acidosis metabólica de las N.I.C. con las mayores pérdidas urinarias de calcio de estas que conduciría a un balance negativo de calcio y progresiva desmineralización ósea con incidencia directa en la osteodis-

trofia renal de estos pacientes (116, 117).

No es sorprendente el que las N.I.C. tengan más acidosis que los enfermos glomerulares crónicos. Es algo varias veces señalado y constatado en la literatura que se produce a expensas del daño primitivamente tubulo-intersticial de estos enfermos (118, 119). Pero además, la acidosis altera el hueso no solamente por condicionar pérdidas urinarias de calcio, también se ha demostrado que disminuye la absorción digestiva de calcio (120). En este sentido, varios estudios experimentales indican un descenso en la conversión de 25 OH D_3 (121, 122). En humanos no se ha podido confirmar este punto (123, 124). Por otro lado se ha sugerido que la acidosis puede aumentar la sensibilidad del hueso a la acción de la PTH al menos en estadios iniciales de la I.R.C. (125).

El papel que el hueso tiene como buffer quelante de H^+ en situaciones de acidosis ejerce también un efecto importante sobre el hueso. Así, en distintos estudios se ha visto una resorción ósea aumentada y disolución de apatita (126).

Por todo lo arriba señalado, es tentativo especular con la posible interrelación en las N.I.C. entre el mayor grado de acidosis y la mayor calciuria, todo lo cual incidiría negativamente sobre la osteodistrofia renal que estos enfermos presentan en relación con los glomerulares crónicas.

Los posibles mecanismos por los cuales la acidosis metabólica condiciona osteodistrofia renal son: a) descenso en los niveles de fosfato en forma trivalente que está en relación al descenso del pH lo que equivale a la existencia de hipofosfatemia funcional ya que es esta forma la necesaria para la mineralización ósea; b) el ya comentado incremento en la calciuria; c) aunque no directamente relacionada con la acidosis, si merece la pena reseñarse aquí que la hipocalcemia condiciona osteomalacia ya que son necesarios ciertos niveles de calcio sérico para el normal funcionamiento de los osteoblastos en la misión mineralizadora (28); d) menor absorción digestiva de calcio.

Un considerable número de trabajos, indican, que la absorción digestiva de calcio, está disminuída en la I.R.C. (1, 13, 17, 127-132). Cuando el sujeto ingiere cantidades normales de calcio alrededor de 1000 mgr., la absorción es fundamentalmente activa en duodeno y yeyuno a través de la acción de la vitamina D (133, 134). Cuando se alcanzan los 4 gramos de ingesta la absorción es en gran medida por difusión pasiva en lugares más distales del intestino y aquí el comportamiento de los sujetos urémicos es similar a los normales, incluso las tasas de absorción se igualan (135-137).

La causa principal aunque probablemente no única del defecto en la absorción de calcio en ingestas normales es el deficit de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (138-140). Existe evidencia en el sentido de que un deficit en la producción de 25 OH D_3 no es el responsable (141). Sin embargo, ciertos datos sugieren que otros factores además del $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ coindicionan el problema. Así, se ha visto que las hemodiálisis mejoran en

las horas inmediatas a las mismas la absorción (142-145). Se ha apuntado a la uremia per se, como causa de disminución en la respuesta intestinal de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ alterando los mecanismos de transporte intracelular de calcio por interferencia en el mecanismo de acción de la vitamina D en el intestino, o bien afectando el transporte de calcio en escalones no dependientes de la vitamina D. Estudios en ratas con función renal disminuída, han mostrado que a veces los niveles de 1.25D_3 no están disminuídos en la misma medida que lo está la absorción de calcio (146). Avioli ha propuesto, que una fosforilación oxidativa defectuosa que puede encontrarse en la uremia, puede alterar la captación mitocondrial de calcio en las células intestinales y consecutivamente reducir su movimiento transcelular. Subsiguientemente, este mismo grupo (147) encontró, una empeorada captación de calcio isotópico por la mitocondria aislada procedente de células intestinales de ratas uremicas que no fué corregida cuando los animales fueron tratados previamente con 25-OH D_3 .

Los resultados que hemos visto en nuestros enfermos muestran un progresivo deterioro en la absorción de calcio digestivo que es más intenso en los grados más avanzados de insuficiencia renal. Tabla VI. Fig. 8 . Curiosamente las N.I.C. muestran, respecto a las GNC y en los grados menos avanzados de insuficiencia renal, una menor absorción de calcio que alcanza valor estadísticamente significativo. Tabla.VI . Fig. 8 .

Es interesante señalar aquí que en las fases precoces de la I.R. se han encontrado niveles de 1.25 OH_2 colecalciferol normales o ligeramente aumentados(148). Aun cuando otros autores(54) piensan, que esos niveles normales estan de hecho siendo insuficientemente altas para ejercer el papel compensador que la vitamina D debería estar teniendo en una fase de la I.R.C. en la cual ya existen alteraciones en el metabolismo fosfo-cálcico como es la aparición de resistencia ósea a la PTH (12).

Nuestros resultados apuntan por tanto a un defecto precoz y más importante en la producción de $1.25 \text{ OH}_2\text{D}_3$ en las NIC con la consiguiente repercusión en el balance negativo de calcio, resistencia ósea a PTH, y en definitiva en la osteodistrofia renal.

Posteriormente cuando la I.R.C. progresa a valores extremos, esta diferencia desaparece. Es este, un hecho del cual no existía previamente ninguna referencia en la literatura y puede sin duda ser causa, de una más precoz afectación osteomalacica ósea en estos enfermos que a su vez, al tener en general evoluciones clínicas más lentas y más acidosis, harían que esta afectación ósea fuese más prolongada en el tiempo teniendo todo ello como consecuencia final un mayor grado de lesión osteodistrofica en la N.I.C.(32,33,116,117,150). El defecto en la absorción digestiva de calcio unido a la mayor pérdida urinaria de este ión divalente, coloca a estos enfermos en mejores condiciones para hacer un balance negativo de calcio con la consiguiente tendencia a la osteomalacia y al hiperparatiroidismo(75). Efectivamente, aunque de forma aislada existen en la literatura algunos trabajos apuntando en este sentido de la más intensa lesión ósea en las N.I.C. Así, Maschio (32) encontró que enfermos con N.I.C. y ligeros grados de I.R.C. tenían más osteodistrofia que enfermos sin I.R. Así mismo la lesión ósea predominante era osteomalacia. Al mismo tiempo los primeros tenían calcios séricos más bajos. Cochran(116,117).

encuentra que las pielonefritis crónicas con mayor grado de acidosis metabólica son las que mayor osteomalacia tienen, igualmente hacen referencia muy sucinta a que son las N.I.C. quienes hacen más osteomalacia.

La menor absorción digestiva de calcio en las fases no muy avanzadas de la I.R.C. en las N.I.C. podría por tanto junto a la mayor pérdida de calcio urinario producido por la acidosis condicionar más osteomalacia en estos enfermos a través de un balance negativo de calcio lento y prolongado. El defecto en la absorción de calcio, debe estar relacionado a niveles de $1.25 \text{ OH}_2\text{D}_3$ inferiores en las N.I.C. que en las G.N.C. y ser este un fenómeno de acentuación en las N.I.C. del descenso en los valores de 1.25 OH D_3 que normalmente se produce en los grados incipientes de I.R.C. (54).

Sobre el mayor grado de acidosis encontrado en nuestros enfermos con N.I.C. ya hemos hecho arriba algunas consideraciones, aqui solamente insistir en que efectivamente existe evidencia en la literatura en el sentido de que las pielonefritis o las acidosis tubulares renales con o sin afectación en el filtrado glomerular son las que desarrollan precozmente osteomalacia (116, 117).

Existe clara evidencia clinica que la hipomagnesemia condiciona hipocalcemia a través de un mecanismo mixto de descenso en la secreción de PTH por parte de las glándulas paratiroides y de una cierta resistencia ósea a la acción de esta PTH (150 - 165).

En el seno de hipomagnesemia existe un funcionamiento deficiente de las paratiroides en el sentido de disminuida secreción de PTH. Así, aunque algunos autores han encontrado que in vitro existe una biosíntesis normal de la PTH por parte de glándulas paratiroides situadas en medios de cultivo con magnesio bajo. Otros (165) han demostrado que la secre-

ción de PTH por glándulas paratiroides de bovino incubadas igualmente en medios hipomagnesémicos, era baja. Esto estaría de acuerdo con estudios in vivo (167), que demuestran un incremento al doble de la PTH en el corto periodo de dos minutos después de la administración de magnesio intravenoso a enfermos con deplección del mismo, sugiriendo que este aumento tan rápido es consecutivo a un defecto en la secreción de PTH más que a un déficit en la biosíntesis. En este sentido de hipofunción paratiroidea en la deplección de magnesio, existen algunos trabajos clínicos (153, 157, 158, 167) que lo avalan.

Por otra parte y aunque algunos autores piensan que la disminuída secreción de PTH es la causa primaria (158) en lo que a alteración en el metabolismo de la PTH se refiere, existe suficiente evidencia en el momento actual, para pensar que además un componente de resistencia periférica a la acción de la PTH también juega un papel importante (150, 159, 160, 163, 164). Tanto experimentalmente como en humanos, se ha comprobado una resistencia ósea a la acción liberalizadora de calcio óseo en la hipomagnesemia que incluso se ha propuesto (153) que es debida a la propia hipomagnesemia ya que existe evidencia (168) en el sentido de que es necesario un cierto nivel de magnesio para un intercambio

heteroionico calcio-magnesio a nivel de la superficie ósea. Asi, efectivamente, se ha demostrado que el intercambio de calcio fué menor en el hueso de ratas previamente deplecionadas de magnesio que en animales control (162).

La inmensa mayoria de los hallazgos clínicos de hipocalcemia en el seno de hipomagnesemia se ha encontrado en enfermos sin insuficiencia renal siendo muy pocos los enfermos descritos con I.R.C. hipocalcémica o hipomagnésica(151,154) ya que la tendencia normal en la insuficiencia renal ya aguda o crónica es a cifras normales o altas de magnesio. Solamente en estadios iniciales de insuficiencia renal(14) se han demostrado grados ligeros de hipomagnesemia para lo cual se ha invocado un aumento en la fracción de excreción de este ión debido a hiperparatiroidismo secundario (169). En los casos descritos de I.R.C. con hipocalcemia e hipomagnesemia franca(151,154), el calcio sérico subió despues de la reposición de magnesio al tiempo que la PTH tambien ascendía ya estuviese previamente en cifras bajas, normales o altas, lo cual de alguna forma apoyaría la tesis de un descenso en la secreción de PTH aún en los casos en que esta partía de cifras altas, dado que este hecho en enfermos con insuficiencia renal y midiendo la PTH a tra-

ves del grupo carboxilo puede no ser expresión obligada de niveles altos de PTH y si, de acumulo del metabolito no activo como consecuencia de la insuficiencia renal (19).

Curiosamente, los cuatro enfermos descritos hasta el momento (151, 154) con hipomagnesemia e hipocalcemia, en el seno de I.R.C. son todos nefropatías intersticiales crónicas (litiasis coraliforme, hidronefrosis bilateral, vejiga necrogena, nefropatía por analgesicos) en los que se especula con un aumento en las eliminaciones urinarias de magnesio como causa de la hipomagnesemia aunque este hecho no está demostrado. En la osteomalacia y el raquitismo, se ha demostrado malabsorción de magnesio a nivel intestinal (170) lo mismo que se ha demostrado en la insuficiencia renal crónica(171).

El hecho de que nuestros casos con N.I.C. Tabla VII. Fig. 10., tengan niveles de magnesio más bajos que los enfermos glomerulares, pudiera establecer un cierto paralelismo con los enfermos descrito en la literatura a los que hemos hecho referencia y por ello que la hipomagnesemia pudiera contribuir a través de los mecanismos antedichos a explicar en parte la mayor hipocalcemia de las N.I.C. Es muy probable

que dada la similitud en el manejo renal de calcio y magnesio, la hipomagnesemia sea debida a pérdidas urinarias mayores de Mg^{++} como ocurre en el caso del calcio en nuestros enfermos. Tambien se podría especular con un posible deficit en la absorción intestinal de magnesio que fuese mayor en las N.I.C. que en las nefropatias glomerulares como hemos encontrado con el calcio.

Un aspecto que reviste un especial interés, son los niveles de fosfatasa alcalina en ambos grupos. Si bien, sobre todo en los enfermos con N.I.C. existe un autentico espectro en los niveles de este enzima que van desde cifras normales a otras muy altas, como media (TablaVIII), las cifras son significativamente más altas en este grupo que en las G.N.C.

La fosfatasa alcalina sérica está formada de varios isoenzimas de orígenes varios como son, el intestino, hígado y hueso, siendo los dos últimos los principales. A pesar de la heterogeneidad de su origen, la medida de fosfatasa alcalina puede dar una indicación de la actividad osteoblástica en enfermos que no tengan obvia hepatopatía, sobre todo cuando se sigue la evolución de la fosfatasa alcalina en el tiempo de evolución de I.R.C. lo cual es especialmente importante en enfermos en programa de hemodia-

lisis. Además, varios estudios de isoenzimas han mostrado que la fosfatasa alcalina aumentada en la uremia, lo hace fundamentalmente a expensas del hueso(172, 173). La fosfatasa alcalina se produce por los osteoblastos y por tanto es testigo de actividad osteoformadora y está aumentada en todas aquellas situaciones en las cuales la formación del hueso y el turn-over oseó está aumentado como ocurre durante el crecimiento, en el Paget, hiperparatiroidismo, etc... Si bien, en los enfermos uremicos y en diálisis que tengan osteomalacia como lesión fundamental ósea, se puede encontrar fosfatasa alcalina aumentada (180), en los casos de osteitis fibrosa el aumento es mucho más importante (174, 176). Incluso algunos autores han sugerido que la osteomalacia pura siempre va asociada a cifras de fosfatasa alcalina normales (177). En estudios incluyendo gran número de enfermos, se ha podido correlacionar de forma positiva la fosfatasa alcalina con el porcentaje de superficie osteoblastica y el porcentaje de superficie activa de resorción(178,179). Ciñendonos al papel de la PTH sobre la actividad osteoblastica, sabemos que la primera induce un aumento en la segunda que no es inmediato ya que inicialmente la PTH frena la actividad osteoblastica, pero que se manifiesta días despues de la administración intravenosa de PTH. Esta, es la razón del aumento de fosfatasa alcali-

na en los hiperparatiroidismos primarios.

En el hiperparatiroidismo de la I.R.C., las cosas son algo más complicadas porque aquí existe una lesión ósea mezcla de osteomalacia y osteitis fibrosa que usualmente están combinadas (180,181) pero que a veces son exclusivas de un tipo o del otro, y sabido es, que la osteomalacia se caracteriza por un aumento en el osteoide no por aumento en la producción de matriz ósea sino por un defecto en la mineralización de esta o sea que no hay aumento en la actividad osteoblastica en las formas puras en las que no hay hiperparatiroidismo asociado. Es importante señalar aquí, que un aumento en el osteoide no mineralizado que caracteriza a la osteomalacia no es sinónimo de esta última. Estados hiperosteoides aparecen cuando el turn-over óseo está aumentado con un concomitante aumento en el número de frentes de aposición como ocurre en el hiperparatiroidismo de la insuficiencia renal en el cual la PTH activa la formación de matriz ósea (183), existiendo una correlación positiva entre la primera y la síntesis de matriz. Aunque la síntesis producida por cada osteoblasto individual pueda estar disminuida, el aumento en el número de ciclos de remodelación ósea produce un aumento en el área total de formación de hueso(174).

Por todo ello el diagnóstico histológico de osteomalacia no puede hacerse simplemente por un aumento en el osteoide, son necesarios estadios histodinamicos con marcado de los frentes de calcificación mediante tetraciclina para poder afirmar que ese osteoide aumentado es consecutivo a un defecto en la mineralización. Algunos autores piensan que en las osteomalacias puras los osteoblastos tienen una disfunción con apariencia ultramicroscopica de inactividad (185).

Como arriba se ha señalado puede decirse que en aquellas osteodistrofias renales en las que predomina la osteitis fibrosa, la fosfatasa alcalina es alta, tanto es así que se ha comprobado que esta, junto con la PTH si ambas son altas, son unos magnificos marcadores de osteitis fibrosa ya que existe una estrecha correlación entre el hallazgo de osteitis fibrosa en la biopsia ósea y el aumento de la fosfatasa alcalina (178, 179, 182), pudiendose predecir el grado de osteitis fibrosa mediante esos parametros unidos a la radiología ósea. Por el contrario la cuantía del osteoide solo se podía evaluar mediante biopsia ósea.

Parece por tanto, que si la PTH produce osteitis fibrosa y que esta se acompaña de aumento en el turn-over óseo con incremento en la producción de matriz ósea y aumento en la fosfatasa alcalina, no es aventurado el afirmar que nuestros enfermos con NIC que tienen un aumento significativo bajo un punto de vista estadístico (Tabla VIII) en los niveles de fosfatasa alcalina respecto a las GNC, deben tener más lesión ósea testimonio de hiperparatiroidismo. Esto se ve aun reforzado al tener altos niveles de PTH y lesiones radiológicas de osteitis fibrosa más evidente que las GNC. Siendo así las cosas, se hace aun más evidente la paradoja de unos enfermos que tienen más hiperparatiroidismo óseo y sin embargo más hipocalcemia por un sistema de interacción PTH-hueso anómalo e incapaz de mantener la homeostasis del calcio plasmático y el equilibrio normal entre este y el hueso.

Como se ha comentado , los enfermos con I.R.C. suelen desarrollar hiperparatiroidismo secundario con altos niveles de PTH .

Hay evidencia clara de que los niveles de PTH aumentan precozmente en los estadios iniciales de la insuficiencia renal cuando el filtrado glomerular solo ha descendido ligeramente (186, 187). Además, los enfermos en estos estadios de insuficiencia renal presentan aumentos desproporcionados en la PTH después de la inducción de hipocalcemia(12). La causa principal de aparición de este hiperparatiroidismo es el estímulo que las paratiroides sufren como consecuencia del descenso en la tasa de calcio iónico. Los factores que condicionan esta situación de hipocalcemia son varios:

- 1) Retención de fosfato con el consiguiente descenso en la calcemia.
- 2) Alterado metabolismo en la vitamina D con la consiguiente malabsorción de calcio intestinal.
- 3) Resistencia ósea a la acción hipercalcemiante de la PTH.
- 4) Una alteración en el mecanismo de retroalimentación (feed-back) calcio-tasa de PTH, de forma que para niveles normales de calcio son necesarias tasas de PTH mucho más altas.
- 5) Disminuida degradación de PTH al disminuir la masa renal funcionante.
- 6) Retención de metabolitos no activos de las PTH como el fragmento carboxilo que pudieran al unirse a los receptores normales de la PTH bloquear su normal funcionamiento.

De todos ellos, el papel de la retención de fosfato es de importancia capital en la generación del hiperparatiroidismo secundario de las I.R.C. como ha sido demostrado por Slatopolsky(6 - 8), quien ha propuesto que transitorios y no detectables aumentos en el fósforo sérico ocurren en asociación con pequeñas disminuciones en el filtrado glomerular. Con ello, desciende a su vez la tasa de calcio iónico, con el consiguiente estímulo en la producción de PTH. Esta, disminuirá la absorción de fósforo a nivel tubular para mantener normales las cifras de este en sangre. Apoyando este mecanismo se ha visto(9) que en sujetos normales la administración de fosfato produce muy ligeros aumentos en la tasa sanguínea de este y eso si, descenso y aumento claros del calcio iónico y PTH respectivamente. Otros autores, han demostrado que la administración a animales de experimentación de grandes cantidades de fosfatos, condiciona hiperplasia de las paratiroides con altos niveles de PTH y descenso del calcio iónico (188, 189). Al mismo tiempo en insuficiencias renales experimentales la reducción paralela en la ingesta de fosfato a medida que desciende el filtrado glomerular protege a los animales del desarrollo de hiperparatiroidismo (7). Cuando el filtrado glomerular desciende por debajo de 25 ml/min, aproximadamente, el fosfato sérico empieza ya a au-

mentar por incapacidad de la PTH de producir suplementarios aumentos en la tasa de excreción fraccional renal de fosfato. Esto conlleva ya una hipocalcemia franca que tiene una relación inversa con los niveles de fosfato.

Para Massry sin embargo la retención de fosfato es solo un factor más en el mecanismo de generación del hiperparatiroidismo de la I.R.C. Se basa este autor en varios argumentos como son:

1) Existencia de bajos niveles de fosfato sérico en niveles precoces de I.R.C. que difícilmente podrían estar ocasionando hipocalcemia (129). 2) Que se ha demostrado que la PTH no es esencial para mantener la homeostasis del fósforo (82). 3) Que otros autores como los arriba comentados pueden ser responsables de la hipocalcemia y por tanto del hiperparatiroidismo secundario. Por todo ello piensa que las alteraciones en el metabolismo de la vitamina D junto a la resistencia ósea a la PTH y a la acumulación de PTH y sus metabolitos son concausas importantes en el génesis del hiperparatiroidismo de la uremia.

Evidencia apuntando hacia un alterado metabolismo de la vitamina D, existía ya antes de la demostración por Traver y Kodicek de que era el riñón precisamente el órgano encargado de la producción de $1.25(\text{OH})_2$ colecalciferol (190). Así, se sabía, que la absorción intestinal de calcio era baja en la I.R.C. y que incluso el balance metabólico de calcio revelaba que la excreción fecal era igual o superior a la ingesta (191, 192). Al mismo tiempo se sabía, que la administración de vitamina D, salvo a grandes dosis no mejoraba estas alteraciones y que de hecho existía una resistencia a la acción de la vitamina D (1, 62, 193).

Posteriormente se supo, que los animales anefricos no producían $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (190) y que los enfermos con insuficiencia renal tenían disminuidos niveles de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (194-196).

Las consecuencias de la reducida producción de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ son varias: a) absorción de calcio digestiva disminuída; b) menor acción calcemiante de la PTH por resistencia ósea a su acción; c) aumento en la producción de PTH para cualquier nivel de calcio sé-

rico ya que se ha demostrado que en la paratiroides existen receptores (197-198) para $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y que la administración de este metabolito de la vitamina D es capaz de inducir una inhibición de la PTH in vivo (199).

Como consecuencia de la reducción en la absorción intestinal de calcio y de la resistencia ósea a la PTH se produce un descenso en el calcio iónico con el consiguiente estímulo en la producción de PTH que por otra parte no encuentra en su producción el efecto supresor del $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Así la alteración descrita en el metabolismo de la vitamina D genera hiperparatiroidismo siendo junto a la retención de fosfato uno de los factores principales.

El momento en el que se inicia la anomalía metabólica en la producción de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ no se sabe, pero como ha sido sugerido (54) niveles normales de este metabolito en grados ligeros de I.R.C. pueden de hecho ser inapropiadamente bajos y no estar ejerciendo un papel bicariante en la homeostasis calcica.

Existe además una interrelación entre los dos factores antedichos, ya que la retención de fosfato inhibe la producción renal de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$. (200).

La resistencia ósea a la acción de la PTH es un fenómeno de rápida instauración en la insuficiencia renal aguda (13) y de aparición precoz en los estadios iniciales de la I.R.C. (12). Los factores o causas responsables de esta sensibilidad del hueso a la PTH no están absolutamente establecidos y más adelante serán más extensamente comentados.

En el momento actual sabemos que el riñón, juega un papel importante en la degradación metabólica de la PTH y que por ello al disminuir la masa renal funcionante, el aclaramiento metabólico de PTH está disminuido y con ello incide como un factor adicional en los altos niveles de PTH en la I.R.C. La molécula íntegra de PTH y su fragmento activo el N-terminal son degradados en el riñón mediante captación por el lado peritubular de las células tubulares renales, mientras el fragmento inactivo carboxilo se elimina exclusivamente por filtración glomerular (201), con ello, en la I.R.C. disminuye la degradación de la PTH

y su eliminación (19, 202, 203). Teniendo en cuenta que gran parte de los métodos actuales de medida de la PTH, lo que hacen es detectar el fragmento carboxilo y que este es retenido al disminuir el filtrado glomerular, la consecuencia lógica es que nos encontramos en la I.R.C. con altos niveles de PTH que en parte son debidos a aumento en la producción, a disminuída degradación de PTH intacta y por fin a retención de fragmentos inactivos como el grupo carboxilo que realmente no es expresión de hiperparatiroidismo genuino y que es un hecho a tener en cuenta y a valorar en los enfermos con I.R.C.. Además, se ha dicho que estos fragmentos inactivos pudieran fijarse a los receptores de los órganos diana bloqueando a la PTH activa y generando una situación de hipoparatiroidismo funcional.

Existen sin embargo enfermos en los que predomina la osteomalacia y en los cuales las cifras de PTH son normales (177) siendo esto más frecuente en enfermos sometidos a hemodiálisis periódicas.

Parece por tanto que el aumento en la producción de PTH es principalmente un fenómeno compensador para mantener la normal homeostasis calcio-fosforo. Llega un momento sin embargo, en el cual lo que se inició como un mecanismo compensador termina induciendo nueva patología no solamente ósea ya que actualmente se especula con la idea de que la PTH sea unas de las desconocidas toxinas uremicas(203) con implicaciones, en la afectación neurítica periférica(204, 205), prurito(206) depósito calcio en cerebro, piel y otros tejidos blandos (207-209), metabolismo lipídico(210 -211) etc... Pero el punto fundamental respecto a lo que aquí nos ocupa, es que ese aumento en la PTH que en nuestros enfermos es evidente si tenemos en cuenta las cifras medias de ambos grupos, no se acompaña de la normalización de las cifras de calcio sérico que fue la causa inicial y fundamental de la instauración del hiperparatiroidismo. Esto es especialmente acusado en los enfermos con NIC, en estos, existe hiperparatiroidismo que se expresa no solo por las altas cifras de PTH sino por la fosfatasa alcalina y la radiología ósea en presencia de hipocalcemia franca. Este cuadro no puede ser debido mas que a un fenómeno de resistencia ósea a la acción de estos altos niveles de PTH,

que se ven tanto tras la infusión de PTH exógena como tras el estímulo de PTH endogéna(12). En este último caso, midiendo AMP-cíclico en orina como testimonio de la acción periférica a nivel renal, de la PTH se ha visto que la acción hipercalcemiante de la misma está disminuida en la I.R.C. (12, 13,72). Tampoco al administrar PTH exogena se consiguen los mismos niveles de calcio sérico en enfermos renales que en sujetos normales. Tales datos sugieren que para el mantenimiento de niveles de calcio normales o cercanos a la normalidad es necesario alcanzar niveles de PTH circulantes más altos. En este sentido sin embargo, hay evidencia experimental que no apoyaría esta hipótesis ya que la restricción de fosfato de la dieta en perros con I.R.C. previene el desarrollo de hiperparatiroidismo sin que ello mejore la respuesta calcemiante a la PTH (213, 214) lo que ha sido interpretado en el sentido de que no es necesario invocar resistencia ósea en el seno de la insuficiencia renal para el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario. En humanos(215) se ha publicado justo lo contrario es decir, una respuesta a la PTH que mejora al descender por restricción dietética los niveles de fosfato sérico.

La causa o causas de esta deficiente respuesta ósea a la PTH es verosimilmente multifactorial. El deficit de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ juega desde luego un papel importante ya que su administración en la I.R. aguda y crónica mejora notablemente la acción de la PTH sobre el hueso (80,216,220) aunque no llega a normalizarse. La uremia per se, se ha descrito que juega un papel en esa resistencia (217). Así, se ha visto que el plasma urémico inhibe la liberación in vitro de calcio del hueso a la acción de la PTH (218). Otra serie de factores se han invocado, se ha especulado con la posibilidad de que el propio hiperparatiroidismo juegue un papel ya que los altos niveles de PTH tienen previamente estimulado al máximo la osteolisis osteocítica que es la que inmediatamente es activada por las bruscas elevaciones en la PTH. Como el calcio liberado por los osteocitos es importante para la posterior proliferación de los osteoclastos con su acción hipercalcemiente, la respuesta de estos a las variaciones de la PTH puede estar disminuida en estos enfermos(221,222,223).

El volumen aumentado de osteoide en el seno del hiperparatiroidismo secundario de la I.R.C. aún en la ausencia de autentica osteomalacia (221), puede disminuir la superficie mineralizada disponible para la acción de los osteoclastos(224). Además el exceso de osteoide puede actuar como un auténtico pozo (225) para el calcio liberado del hueso en respuesta a la PTH y de esa forma no pasar al espacio extracelular y por tanto no subir sus niveles en sangre. Se ha visto, que la administración i.v. de calcio produce menor elevación del mismo en sangre en sujetos con I.R.C. que en normales (226,227). Así las cosas, uno esperaría encontrar una disminuída respuesta calcémica a la PTH en hiperparatiroidismos primarios (72) que sin embargo no se ha demostrado. También se ha sugerido que fragmentos biologicamente inertes de PTH pudieran bloquear los receptores de la PTH activa (14). Sin embargo las cosas estan poco claras ya que en animales tiroparatiroidectomizados y en fracaso renal agudo se ha visto resistencia ósea a la PTH y en este caso no se puede invocar existencia de fragmento de PTH previa ni alteraciones óseas de osteodistrofia previas (228). Por otra parte, la paratiroidectomia en enfermos urémicos no mejora la resistencia a la PTH (229). Otros autores (230) han encontrado altos niveles plasmáticos e intracelulares de AMP-cíclico en la uremia que por tanto impediría un nuevo aumento en la adenil-ciclasa producida por la PTH.

Ya hemos comentado anteriormente el posible papel de la hipomagnesemia en la resistencia del hueso a la PTH.

Cualquier factor que interfiera con la normal mineralización ósea puede aumentar la resistencia a la PTH y así agravar el hiperparatiroidismo secundario. En la uremia, se ha constatado una maduración del colágeno y de la formación de cristales alterada que guarda la primera de ellas, similitud con la alteración en la maduración del colágeno descrita en la deficiencia de vitamina D(231) y que puede ser corregida tras la administración de 25-OH:D3(232). El defecto de maduración en la formación de cristales en el hueso supone la acumulación de fosfato calcico amorfo inmaduro con una disminución en la formación de cristal de apatita maduro(233). El estudio del hueso urémico humano, ha demostrado un aumento del contenido de magnesio y un descenso en el contenido de carbonato y en la fracción calcio/fosfato inorganico(234). El aumento en el magnesio, podría favorecer la formación de fosfato cálcico amorfo inmaduro a través de la inhibición de la fosfatasa alcalina (pirofosfatasa) y por tanto del acumulo de pirofosfatos, los cuales in-

terfirirían con la normal formación de cristales (235-239). La administración de 25-OH.D₃ es capaz de mejorar en la rata ambas, la maduración del colagén y la formación de cristales de apatita maduros,(240)por lo que podría pensarse que el 25-OH.D₃ disminuyendo los pirofosfatos a través de estimular las pirofosfatasas, conducirían a una mayor maduración de los cristales de apatita contrarrestando el efecto del magnesio(241). Si bien se debe ser cuidadoso al extrapolar experiencias en animales al hombre, estos resultados podrían estar en línea con las comunicaciones de varios autores que han publicado mejoras en la mineralización ósea de enfermos urémicos tratados con 25-OH.D₃ aún cuando no se había obtenido buena respuesta con vitamina D₃(242-244). Tales estudios indican, que el 25-OH.D₃ puede ser efectivo en el tratamiento de la osteodistrofia renal e incluso se ha sugerido que la formación ósea aumenta más con 25-OH.D₃ que con 1-alfa(OH) D₃(245). Bordier y colaboradores han sugerido que el 25-OH.D₃ es más efectivo que el 1-alfa(OH)D₃ o el 1.25(OH)₂D₃ en estimular la normal mineralización del hueso en enfermos no urémicos en deficit de vitamina D (246).

La posibilidad de que en la uremia existan inhibidores de la calcificación que pudieran contribuir al defecto de mineralización en el hueso uremico, fue sugerida hace mucho tiempo(247) porque el cartilago de ratas raquiticas, no se calcificaba en ultrafiltrado de plasma uremico a diferencia de la que ocurría con plasma normal. En efecto, sabemos que los pirofosfatos inhiben in vitro la mineralización del hueso al tiempo que estan aumentadas en sangre en los enfermos uremicos(248, 249). Sin embargo, el hecho de que los pirofosfatos exogenos no inhiban la mineralización(250) junto al hecho de que las dialisis peritoneales a diferencia de las hemodialisis corrigen la inhibición que el suero uremico produce in vitro, hace pensar que no sean los pirofosfatos ya que estos ultimos tienen una molecula pequena, que deberia ser dializada en igual medida por ambos procedimientos de dialisis(251). Esto apuntaria a una sustancia de mayor tamaño. Un aumento en los pirofosfatos a nivel óseo podria jugar un papel significativo en la mineralización defectuosa(239). El papel de la acidosis en la genesis de osteomalacia y balance negativo de calcio como causa de defecit en la mineralización ósea ya ha sido comentado anteriormente.

En los enfermos de esta tesis, encontramos altos niveles de PTH en ambos grupos a pesar de hipocalcemia franca en las N.I.C., esto necesariamente es expresión de resistencia ósea a la acción de la PTH. Sin embargo es importante resaltar el hecho de que el fragmento medido es el unido al grupo carboxilo que ya se ha señalado que aumenta al descender el filtrado glomerular sin que no sea expresión de autentico hiperparatiroidismo. Sin embargo, en ambos grupos de enfermos existe autentica evidencia de hiperparatiroidismo. En las GNC, a pesar de alcanzar niveles muy altos de fosfatoserico, el calcio desciende poco y el producto calcio-fosforo es muy alto; esto solo es posible si la PTH esta liberando grandes cantidades de fosfato de apatita del hueso(69). En las NIC, la radiologia es muy indicativa de un alto porcentaje de osteitis fibrosa que es la expresión histologica de hiperparatiroidismo. Podemos por tanto concluir que en ambos grupos de enfermos los niveles de PTH detectados son expresión de hiperparatiroidismo y por tanto esto nos conduce a la conclusión de que las NIC tienen mucha más resistencia a la PTH que las GNC siendo esta una de las causas principales para explicar la diferencia en la hipocalcemia.

¿Cuales pueden ser las causas de esa mayor resistencia a la PTH en las N.I.C.?. Para contestar este punto, tenemos en esta tesis una serie de datos objetivos que aisladamente son factores causales parciales y que juntos pueden constituir una hipótesis. Así, hemos encontrado que las N.I.C. pierden más calcio por la orina al tiempo que la absorción digestiva de este catión es superior al menor en grados ligeros y medios de I.R.C. La mayor acidosis metabólica puede jugar un papel en ambas direcciones, esto es, disminuyendo la absorción digestiva y aumentando la calciuria pero además, el defecto más intenso en la absorción intestinal pudiera estar mediatizado en las N.I.C. por una más temprana alteración en la producción de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en relación con el mayor daño tubulointersticial ya que se piensa actualmente que es a nivel mitocondrial de las células tubulares del túbulo proximal, donde se produce la hidroxilación (252-254). Al propio tiempo, sabemos que es necesaria la presencia de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ para una eficaz acción de la PTH para liberar calcio del hueso, lo que supondría otro factor adicional de resistencia ósea. Todos estas causas conducen a la aparición de osteodistrofia renal con osteitis fibrosa y osteomalacia (116 - 118). En el seno de es-

ta última se desarrollaría la mayor resistencia ósea a la PTH probablemente exacerbada por la hipomagnesemia. Fig.19 .

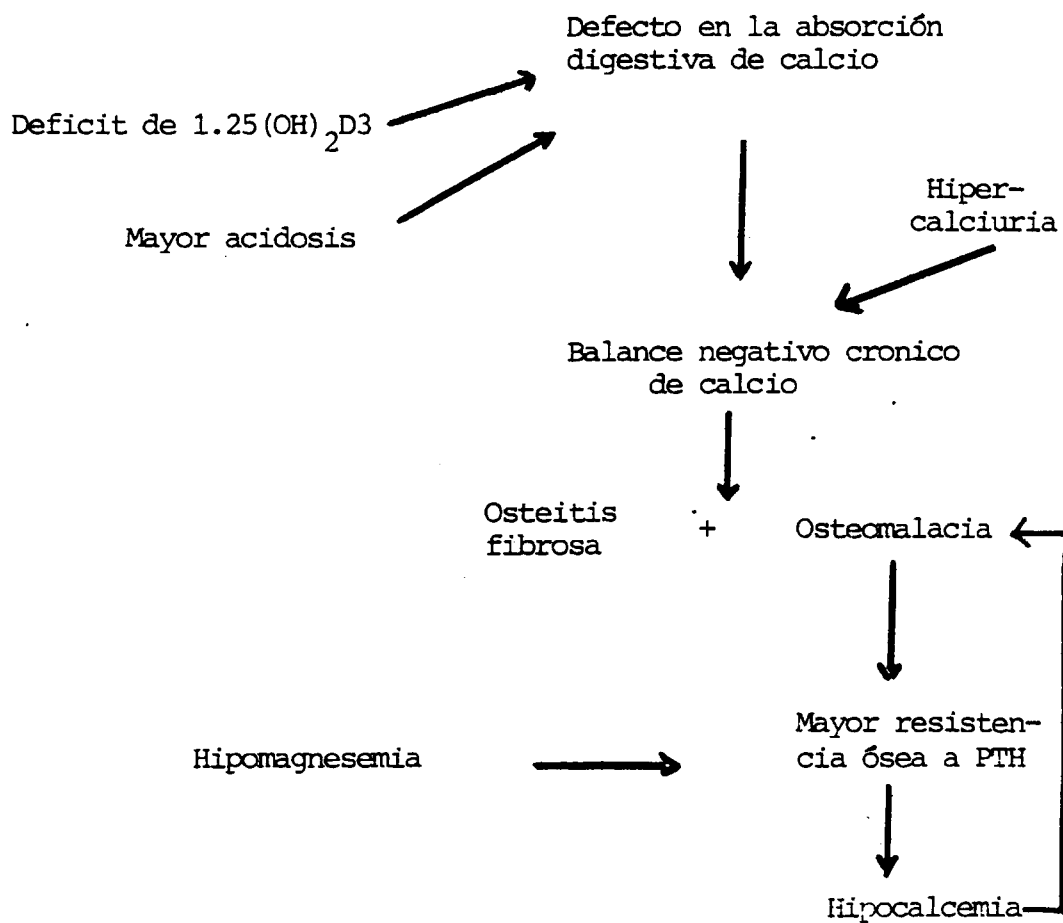


FIG.19.-

Es tentativo especular con la posibilidad bastante probable de que las N.I.C. tengan un tipo de lesión ósea mezcla de osteitis fibrosa como atestigua la radiología ósea y el aumento de la fosfatasa alcalina y de osteomalacia o cuando menos de aumento importante en la matriz ósea generada en el seno del hiperparatiroidismo. Este aumento en el osteoide cubriendo los trabeculos podría ser causa al menos parcial, del fenómeno de resistencia ósea a la PTH. En este sentido ya hemos señalado que la formación de hueso en el hiperparatiroidismo de la uremia, está aumentada aun en ausencia de $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (173, 174). Por otro lado, Stanbury ya publicó en 1966 (1) que los uremicos con grandes cantidades de osteoide, (situación a la que denomina osteomalacia ya que en esa época no se requería para el diagnóstico pruebas histométricas en el sentido de defecto en la mineralización como condición diagnóstica de osteomalacia, ya que el aumento en el osteoide puede ser exclusivamente secundario a aumento de su formación como en el hiperparatiroidismo uremico ocurre) estuviesen o no asociados a osteitis fibrosa, tenían cifras de calcio sérico marcadamente más bajas como grupo que los enfermos en los que había exclusivamente osteitis fibrosa. Ello independientemente de las cifras de fosfato que además también eran más bajas.

Otros autores (255) señalan que la osteomalacia urémica tiende a calcios séricos más bajos. Stanbury no mencionaba la etiología de la enfermedad renal en ninguno de los grupos (1). En otras publicaciones por otra parte, se señala (28, 29, 32) que los enfermos con nefropatías intersticiales suelen tener más tendencia a la osteomalacia. Es por ello, que nos parece verosímil que nuestros enfermos con N.I.C. tengan aumento en el osteoide de la trabecula, acompañando a la osteitis fibrosa que lógicamente también deben tener, dadas la radiología ósea y el aumento en la fosfatasa alcalina. El aumento en el osteoide estaría condicionado por los factores ya mencionados de calciuria, absorción digestiva de calcio, acidosis, balance negativo de calcio, etc..., pero además por la propia hipocalcemia dado que, para la mineralización de de osteoide los osteoblastos necesitan ciertos niveles de calcio (256, 257).

Respecto a las alteraciones óseas de la osteodistrofia su expresión radiológica es más o menos manifiesta dependiendo del tipo de lesión del que se trate siendo las lesiones del hiperparatiroidismo las más claras aunque por supuesto nunca puede la radiología llegar en su grado de resolución diagnóstica a la biopsia ósea. La principal manifestación radiológica del hiperparatiroidismo secundario es el aumento en la resorción ósea que puede ocurrir a nivel subperiostico, intracortical o endostial en el hueso cortical. Puede además, aparecer formación de hueso nuevo en la superficie periostica, la llamada neostosis periostial(258). Finalmente cambios en la trabecula ósea sobre todo en el hueso esponjoso puede conducir a la osteoclerosis o a la osteopenia. Fig. 15, 16.

La resorción subperiostica a nivel de las falanges puede ser el signo radiologico más sensitivo como signo de hiperparatiroidismo secundario(259,260). La prevalencia de esta lesión varia de unas series a otras dependiendo de la tecnica usada y de los criterios diagnósticos(261) empleados, estando alrededor del 25%. La presencia y extensión de las erosiones óseas se correlacionan con los niveles de PTH séricos(262, 263).

Las lesiones erosivas más precoces aparecen como ligeras irregularidades en la metafisis de las falanges (264) y sobre la superficie radial de la falange media y de los dedos segundo y tercero de la mano dominante. En el ovillo de la tercera falange, tambien se producen lesiones de erosión en su margen cortical que pierde su linea nitidamente definida. A veces se produce un autentico colapso del ovillo (265). Figs. 13, 14.

Erosiones óseas se ven en las epifisis proximales de la tibia, cuello del fémur y el húmero. Así como en las epifisis distales de cúbito y radio. Un lugar de predilección son los extremos distales de las clavículas, Fig. 12., que aparecen carcomidos, festoneados y separados del acromiún. En el cráneo, pueden aparecer un moteado granular difuso, areas focales radiolucen-tes o áreas focales de esclerosis (266).

A nivel intracortical por aumento en el tamaño de los canales haversianos, se ve muy frecuen-temente como una extricción intracortical en las falanges. (267) Fig. 13, 14.

Por fin el hiperparatiroidismo secundario se asocia frecuentemente, no así el primario(268) con osteoclerosis consecutiva a un aumento en el grosor de las trabeculas del hueso esponjoso, dando lugar al típico jersey en rallas de las vertebras. El aumento de grosor se produce por incremento en el grosor de las trabeculas que se fusionan, disminuyendo el espacio medular. Tambien puede verse en la osteomalacia(269, 270). El diagnóstico radiológico de la osteomalacia es difícil por no existir signos radiológicos claros. Las zonas de Looser o pseudofracturas pueden ser el único hallazgo patognómico en un adulto con osteomalacia. Se presentan como bandas anchas radiolucientes perpendiculares al eje longitudinal del hueso(271).Fig. 17 . Tambien puede verse desmineralización ósea aunque este es un signo inespecifico que aparece en el hiperparatiroidismo y en la osteoporosis. Tambien se han descrito borrosidad de los trabeculos, bicencavidad vertebral y encurvamiento de huesos largos(259) pero no son signos muy útiles(272).

Otro signo radiográfico común en la insuficiencia renal avanzada es una disminución en la densidad ósea que sin embargo es absolutamente inespecifico ya que aparece en el hiperparatiroidismo, osteomalacia y osteoporosis.

Un método muy simple de medida de la masa ósea es el índice metacarpiano que es la relación de la anchura total a la cortical medidas en el segundo metacarpiano de la mano izquierda a la altura de la zona media de la diafisis. Se calcula asumiendo que el hueso es un cilindro perfecto. Es un método que ha sido refrendado al compararlo con técnicas de cuantificación de la ceniza ósea(272 - 274) y que ha mostrado un descenso en la masa ósea en el hiperparatiroidismo secundario y a medida que aumenta el tiempo en diálisis de los enfermos(274).

En la evaluación radiológica de los enfermos de ambos grupos no se encontraron fracturas de Looser en ningún caso. Si se vió osteopenia en un alto porcentaje de enfermos sobre todo en el grupo de las N.I.C. (Tabla XI).

Osteitis fibrosa si apareció en ambos grupos pero con una prevalencia mucho mas alta en las N.I.C. que en los enfermos glomerulares(Tabla XII). Encontramos rarefacción subperióstica, lesiones en el ovido de la tercera falange, aumento en la estriación cortical, alteraciones en la radiología cra-

neal así como disminución de la masa ósea medida por el índice metacarpiano. Todo ello nos indica mayor intensidad en las lesiones óseas de hiperparatiroidismo de las N.I.C. en línea con el aumento en la fosfatasa alcalina.

C O N C L U S I O N E S . -

- 1) La hipocalcemia en la I.R.C. está mediatizada de forma definitiva por la etiología de la enfermedad renal de base. Las enfermedades con afectación primitiva tubulo-intersticial hacen a lo largo de su curso evolutivo mas hipocalcemia como grupo que los enfermos con glomerulonefritis crónicas como causa de la I.R.C.

- 2) Esta mayor hipocalcemia no puede explicarse por mayores niveles de fosfato sérico en el grupo de enfermos intersticiales dado que para iguales grados de insuficiencia renal los niveles de fosfato sérico fueron idénticas en ambos grupos de entidades.

- 3) Como factores que si pudieran explicar el hecho diferencial hipocalcémico hemos encontrado los siguientes:
 - a.) Mayor acidosis a pesar de menor insuficiencia renal en el grupo intersticial. Esta mayor acidosis pudiera justificar por mecanismos de osteomalacia y de resistencia ósea a la PTH la hipocalcemia.

- b) Mayor componente calciurico en el grupo intersticial el cual condicionando un balance negativo progresivo y acumulativo tambien condicionaron osteomalacia. A esto se uniría el déficit en la absorción de Ca más marcado.
- c) Niveles de magnesio sérico más bajos en el grupo intersticial que mediante interferencia central y periférica con la PTH indujeron hipocalcemia.
- d) Mayor resistencia ósea a la acción de la PTH en el grupo intersticial mediatizada esta por una serie de causas como son, la acidosis, el balance negativo de calcio, la hipomagnesemia y un defecto funcional a nivel osteoclastico u osteocitico que condiciona que enfermos con hiperparatiroidismo secundario más severo como son las intersticiales, a juzgar por la radiología ósea y por las tasas más elevadas de fosfa-

tasa alcalina que a su vez indirectamente hablan de aumento en el turn-over óseo con incremento en osteodastos y osteoblastos (sean o no los segundos evolución directa desde los primeros) por acción de la PTH, tengan paradójicamente hipocalcemia mayor y por tanto más severa alteración en el mecanismo homeostático de mantenimiento de la calcemia.

B I B L I O G R A F I A . -

- 1.- STAMBURY S.W., LUMB G.A.: Parathyroid function in chronic renal failure. Quart. J. Med. 35: 1, 1966.
- 2.- HAMBURGER J., RICHTER G., CROSNIER J., FUNK-BRENTANO J.L. y col.: En "Nefrologia". Ed. Toray S.A. pag.470. 1967.
- 3.- FRIIS T., HAHNEMANN S., WEEKE E.: Serum calcium and serum phosphate in uremia during administration of sodium phosphate and aluminium hydroxide. Act. Med. Scan. 183: 497, 1968.
- 4.- BETTER O.S., KLEEMAN C.R., GOMIXK M.C., VARRADY P.D., MAXWELL M.H.: Renal handling of calcium magnesium and inorganic phosphate in chronic renal failure. Israel J. Med. Sci.: 3: 60, 1967.
- 5.- PARFITT A.M.: Action of the PTH on bone: relation to bone remodeling and turn over calcium homeostasis and metabolic bone disease. Part. IV of IV parts. Methabolism 25: 1157, 1976.

- 6.- SLATOPOLSKY E., CAGLAR S., PENNELL J.P., TAGGART D.B.,
y col.: On the pathogenesis of hyperparathyroidism in
chronic experimental renal insufficiency in the dog.
J. Clin. Invest. 50: 492, 1971.

- 7.- SLATOPOLSKY E., CAGLAR S., GRADOWSKO, L., CANTERBURY
J. y col.: On the prevention of secondary hyperparathy-
roidism in experimental chronic renal disease using
"proportional reduction" of dietary phosphorous intake.
Kidney Int. 2: 147, 1972.

- 8.- SLATOPOLSKY E., BRICKER N.: The role of phosphorous res-
triction in the prevention of secondary hyperparathyroi-
dism in chronic renal disease. Kidney Int. 4:141, 1973.

- 9.- REISS E., CANTERBURY J.M., BERCOWITZ M.A., KAPLAN E.L.:
The role of phosphate in the secretion of parathyroid
hormone in man. J. Clin. Invest. 49: 2146. 1970.

- 10.- STAMBURY S.W.: En "Clinics in Endocrinology and Metabo-
lism". Ed. I. MacIntyre. Ed. Saunders. vol. I. pag.267,
1972.

- 11.- DAVID D.S.: En "Calcium metabolism in renal failure
and nephrolithiasis". Ed. D.S. David. Ed. John Wiley
pag. 14, 1977.

- 12.- LLACH F., MASSRY S.G., SINGER F.R., KUROKAWA K.,
KAYE J.H., COBURN J.W.: Skeletal resistance of endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure: A possible cause of secondary hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 41:339, 1975.

- 13.- MASSRY S.G., ARIEFF A.I., COBURN J.W., PALMIERI G.,
KLEEMAN C.R.: Divalent ion metabolism in patients with acute renal failure: studies on the mechanism of hypocalcemia. Kidney Int. 5: 437, 1974.

- 14.- MASSRY S.G., COBURN J.W., LEE D.B.N., JOWSEY J., KLEEMAN
C.R.: Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure: study in 105 human subjects. Ann. Intern. Med. 78: 357, 1973.

- 15.- WEEKE E., FRIIS T.H.: Serum fractions of calcium and phosphorus in uremia. Acta Med. Scand. 189: 79, 1971.

- 16.- BORDIER P.J., MARIE P., ARNAUD C.D.: Evolution of renal osteodystrophy: correlation of bone histomorphometry and serum mineral and immunoreactive parathyroid hormone values before and after treatment with calcium carbonate or 25-hydroxicalciferol. Kidney Int. 7: 5-120, 1975.

- 17.- PARFITT A.M.: The actions of parathyroid hormone on bone: Relation to bone remodeling and turnover, calcium homeostasis, and metabolic bone diseases. Part II of III Part: PTH and bone cells: Bone turnover and plasma calcium regulation. *Metabolism* 25: 909, 1976.
- 18.- LIEN J.W.K.: Hypomagnesaemic hypocalcaemia in renal failure. *Brit. Med. J.* II: 1400, 1978.
- 19.- FREITAG J., MARTIN K.J., HRUSKA H.A., ANDERSON C., CONRADES M., LADENSON J., KLARHR S., SLATOPOLSKY E.: Impaired parathyroid hormone metabolism in chronic renal failure. *N. Engl. J. Med.* 298: 29, 1978.
- 20.- MASSRY S.G., COBURN J.W.: Comments on the mechanisms of the disorder metabolism. *Am.J.Clin.Nutr.* 23:1005, 1970.
- 21.- STANBURY S.W.: En "Renal Diseases". Ed. D.A.K. Black Ed. Davis F.A. cap. 26. 1967.
- 22.- STANBURY S.W.: En "Disease of the kidney". Ed. M.B. Strauss y L.G. Welt. Ed. Little Brown. cap. 8. 1971.

- 23.- LUMB G.A., MAWER E.B., STANBURY S.W.: The apparent vitamin D resistance of chronic renal failure. A study of the physiology of vitamin D in man. *Am. J. Med.* 50: 421, 1971.
- 24.- MASSRY S.G., STEIN R., GARTY J., ARIEFF A.J. y col.: Studies on mechanism of skeletal resistance to the calcemic action of PTH: the role of 1.25 dihydroxycholecalciferol. *Clin. Res.* 23: 432, 1975.
- 25.- JOWSEY J.: Calcium release from the skeleton of rachitic puppies. *J. Clin. Invest.* 51: 9, 1972.
- 26.- STANBURY S.W.: Osteitis fibrosis cystica: Proc. Fourth Int. Cong. Endocrinol. *Excerpta Medica*, Amsterdam, pag. 1186, 1973.
- 27.- BORDIER Ph.J.S., TUN CHOT, EASTWOOD J.B., FOURNIER A., DE WARDENER H.E. : Lack of histological evidence of vitamin D abnormality in the bones of anephric patients. *Clin. Sci.* 44: 33, 1973.
- 28.- KERR D.N.S.: Osteomalacic bone disease. En Proc. 8th Int. Congress of Nephrology. Atenas. 1981, pag. 221.

- 29.- PERRY W., ALLEN L.N., STAMP T.C.B., WALKER P.G.:
Vitamin D resistance in osteomalacia after uretero-sig-
moidostomy. N. Engl. J. Med. 297: 1110, 1977.
- 30.- COCHRAN M., WILKINSON R.: Effects of correlation of
metabolic acidosis on bone mineralization rates in
patients with renal osteomalacia. Nephron 15: 98, 1975.
- 31.- COCHRAN A.M.G., TSANTOULOS D.C., MOUSOUROS A., McFAR-
LANCE F.G., EDDLESTON A.L. W.F., WILLIAMS R.: Lympho-
cyte cytotoxicity of kidney cells in renal tubular aci-
dosis of autoimmune liver disease. Brit. Med. J. II:
276, 1976.
- 32.- MASCHIO G., D'ANGULO A., BONUCCI E., PAGANO I. y col.:
Aspects of calcium metabolism in Obstructive Nephrop-
thy. Nephron 19: 32, 1977.
- 33.- BORDIER Ph, ZINGRAFF J., DRUEKE T.: En "Nephrology"
J. Hamburger, J. Crosnier, J.P. Grunfeld (ed). Ed.
Wiley Medical. pag. 312, 1979.

- 34.- PAYNE R.B., LITTLE A.J., WILLIAMS R.B., MILNER J.R.:
Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. Brit. Med. J. II: 643, 1973.
- 35.- Tablas Cientificas: Documenta Geigy. Ed. J.R. Geigy
S.A. pag. 61, 1965.
- 36.- HILL A.B.: En "Principles of Medical Statistics".
Ninth edition. Ed. The Lancet Limited. Pag. 191, 1971.
- 37.- HILL A.B.: En "Principles of Medical Statistics". Ninth
edition. Ed. The Lancet Limited. pag. 384, 1971.
- 38.- HILL A.B.: En "Principles of Medical Statistics". Ninth
edition. Ed. The Lancet Limited. pag. 386, 1971.
- 39.- PARFITT A.M.: En "Calcium metabolism in renal failure
and nephrolithiasis". David D.S. (ed.) Ed. John Wiley
Pag. 145, 1977.
- 40.- MARSHALL R.W.: Plasma fractions. En "Calcium, phosphate
and magnesium metabolism". B.E.C. Nordin (ed.) Ed.
Longman. Pag. 234, 1976.

- 41.- PARFITT A.M., KLEERELLOPER M.: En "Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism". M.H. Maxwell, C.R. Kleeman (Ed.) Ed. McGraw-Hill, pag. 271, 1980.
- 42.- MOORE E.W.: Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion-exchange electrodes. J. Clin. Invest. 49: 318, 1970.
- 43.- McLEAN F.C., MASTING A.B.: The state of calcium in the fluids of the body. I. The conditions affecting the ionization of calcium. J. Biol. Chem. 108: 285, 1935.
- 44.- PEDERSON K.O.; Protein bound calcium in human serum. Quantitative examination of binding and its variables by a molecular binding model and clinical chemical implications for measurement of ionized calcium. Scand. J. Clin.Lab. Invest. 30: 321, 1972.
- 45.- PARFITT M.A.: The actions of parathyroid hormone on bone: Relation to bone remodeling and turnover calcium homeostasis and metabolic bone disease. Metabolism 25:909, 1976.
- 46.- PARFITT A.M., KLEEREKOPER M.: En Clinical Disorders of fluid and electrolyte metabolism. Ed. M.H. Maxwell, C.R. Kleeman, Ed. McGraw-Hill, P. 296, 1980.

- 47.- MOSES A.M., BRESLAU R., COULSON.: Renal response to PTH in patient with hormone resistant pseudo-hypoparathyroidism. Am. J. Med. 61: 184, 1976.
- 48.- KLEEMAN C.R., BERNSTEIN D., ROCKNEY R., DOWLING J.T. y col.: En "The parathyroids". Ed. Tomas Pag. 117, 1961.
- 49.- SUTTON R.A.L., WONG N.L. M., DIRKS J.H.: Effects of parathyroid hormone on sodium and calcium transport in the dog nephron. Clin. Sci. Mol. Med. 51: 345, 1976.
- 50.- GARABEDIAN M., TANAKA Y., HOLICK M.F., DELUCA M.F.: Response of intestinal calcium transport and bone calcium mobilization to 1.25 OH D3 in thyroparathyroidectomized rats. Endocrinology 94: 1022, 1974.
- 51.- BAXTER L.A., DE LUCA M.F.: Stimulation of 25-hydroxyvitamin D3- 1 alpha-hydroxilation by phosphate depletion. J. Biol. Chem. 251: 3158, 1976.
- 52.- RASMUSSEN M.: En "Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols. Text Books of Endocrinology". Ed. Saunders p. 624 ,1974.

- 53.- PULLMAN T.N., LAVENDER A.R., AHO I., RASMUSSEN H.:
Direct renal action of proifored parathyroid extract.
Endocrinology 67: 570, 1960.
- 54.- MASSRY S.G.: Secondary hyperparathyroidism of renal
failure: Evidence for a multifactorial pathogenesis.
Proc. 8th Congr. Nephrol., Athens pag.245, 1981.
- 55.- BORDIER P., ZINGRAFF J., DRUEKE T.: En "Nephrology"
Ed. J. Hamburger, J. Crosnier, J.P. Grufeld. Ed.
Wiley-Flammarion. p. 306, 1979.
- 56.- DE LUCA H.: Regulation of vitamin D endocrine system
located in the kidney. Contr. Nephrol. 13: 81, 1978.
- 57.- RASSMUSSEN H., BORDIER P.: In the physiological and
cellular basis of metabolic bone disease. Ed. Williams
and Wilkins. p., 37, 1974.
- 58.- RASSMUSSEN H., BORDIER P.: The cellular basis of metabolic
bone disease. N. Engl. J. Med. 289: 25, 1973.

- 59.- PARFITT A.M., KLEEREKOPER M.: En "Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism". Ed. M.H. Maxwell C.R. Kleeman, Ed. McGraw-Hill. P. 346, 1980.
- 60.- FROST H.M.: A synchronous group of mammalian cells whose in vivo behavior can be studied. Henry Ford Hosp. Med. Bull. 13: 161, 1965.
- 61.- RASMUSSEN H., BORDIER Ph, KUROKAWA K., NAGATA N., OGATA E.: Hormonal control of skeletal and mineral homeostasis. Am. J. Med. 56: 751, 1974.
- 62.- PARFITT A.M.: The actions of PTH on bone: Relation to bone remodeling and turnover, calcium homeostasis and metabolic bone disease. Metabolism 25: 809, 1976.
- 63.- OWEN M.: Precursors of osteogenic cells. Calcif. Tissue Res. suppl. 24: 19, 1977.
- 64.- NICHOLS G.I.R., FLANAGAN B., WOOD J.H.: Parathyroid influence on bone biosynthetic mechanism. En The parathyroid glands: ultrasture, secretion and function. Ed. Gaillard P.J., Talmage R.V., Bondy A.M. Ed. University of Chicago Press, p. 243, 1965.

- 65.- MASSRY S.G., FRIEDLER R.M., COBURN J.W.: En "Calcium metabolism in renal failure and nephrolithiasis". D.S. David (Ed.) Ed. Wiley Medical, Pag. 128, 1977.
- 66.- COBURN J.W., POPOVTER 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, 1969.
- 67.- COBURN J.W., SLATOPOLSKI E.: En The Kidney. Ed. B. Brenner, F.C. Rector. Ed. Saunders. p. 2256, 1981.
- 68.- GOLDMAN R., BASSETT S.M.: Phosphorus excretion in renal failure. J. Clin. Invest. 33: 1623, 1954.
- 69.- MASSRY S.G., COBURN J.W., POPOVTER M.M., SHINABERGER J.H., MAXWELL M.H., KLEEMAN C.R.: Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: The clinical spectrum in uremia, during hemodialysis and after renal transplantation. Arch. Intern. Med. 124: 431, 1969.
- 70.- LLACH F., FELSENFELD A.J., HANSLER M.K.: Pathophysiology of altered calcium metabolism in mabdomyolysis induced acute renal failure. N. Engl. J. Med. 305: 117, 1981.

- 71.-SOMERVILLE P.J., KAYE M.: Evidence that resistance to the calcemic action of PTH in rats with acute uremia is caused by phosphate retention. *Kidney Int.* 16: 552, 1979.
- 72.-EVANSON J.M.: The response to the infusion of parathyroid extract in hypocalcemic states. *Clin. Sci.* 31:63,1966.
- 73.-LLACH F., MASSRY S.G., SINGER F., KUROKAWA K., KAYE J., COBURN J.W.: Skeletal resistance to endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure: A possible cause for secondary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41: 339, 1975.
- 74.-MASSRY S.G., ARIEFF A.I., COBURN J.W., LLACH F., KLEEMAN C.R.: Divalent ion metabolism in patients with acute renal failure: Studies on the mechanism of hypocalcemia. *Kidney Int.* 5: 437, 1974.
- 75.-COBURN J.W., KUROKAWA K., LLACH F.: Altered divalent ion metabolism in renal disease and renal osteodystrophy. En "*Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism*". M.H. Maxwell, C.R. Kleeman (Ed). Ed. McGraw-Hill, pag. 1153, 1980.
- 76.-PARFITT A.M., KLLEREKOPER M.: En "*Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*". Ed. M.H. Maxwell, C.R. Kleeman, Ed. McGraw-Hill, p. 961, 1980.

- 77.-COBURN J.W., SLATOPOLSKY E.: En The kidney Ed. B. Brenner, F.C. Rector. Ed. Saunders. P. 2255, 1981.
- 78.- LEFAVOUR G.S., BRENSILVER J.M., PIERCE J.C., CORTELL S.: Persistent hypophosphatemia following parathyroidectomy in end-stage renal disease. Clin. Nephrol. 13: 40, 1980.
- 79.- GRAY R.W., WILZ D.R., CALDAS E., LEMANN J.Jr.: The importance of phosphate in the regulating plasma 1.25 OH D3 levels in humans: studies in healthy subjects in calcium-stone formers and in patients with primary hyperparathyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 45: 299, 1977.
- 80.- MASSRY S.G., STEIN R., GORTY J., ARIEFF A.I., COBURN J.W., NORMAL A.W., FRIEDLER R.M.: Skeletal resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in uremia: Role of 1.25 (OH)₂D₃. Kidney Int. 9: 467, 1976.
- 81.- MASSRY S.G., FRIEDLER R.M., COBURN J.W.: En Calcium metabolism in renal failure and nephrolithiasis. D.S. David (ed.) Ed. Wiley Medical Pag. 129, 1977.

- 82.- SWENSON R.S., WEISINGER J.R., RUGGERI J.L., REAVEN G.M.:
Evidence that PTH is not required for phosphate homeostasis in renal failure. *Metabolism* 24: 199, 1975.
- 83.- LOREAN N., COSYUS J.P., LEPREUX C., ARDAILLOU R.:
En "Phosphate Metabolism". Ed. Massry S.G., Ritz E.,
Ed. Plenum Press. P. 71, 1977.
- 84.- STANBURY S.W., LUMB G.A.: Metabolic studies of renal osteodystrophy. *I. Medicine* 41: 1, 1962.
- 85.- LEMANN J., ADAMS N.D., GRAY R.W.: Urinary calcium excretion in human beings. *N. Engl. J. Med.* 301: 535, 1979.
- 86.- WILZ D.R., GRAY R.W., DOMINGUEZ J.H.: Plasma 1.25 OH D3 concentrations and net intestinal calcium, phosphate and magnesium absorption in humans. *Am. J. Clin. Nutr.* 32: 2052, 1979.
- 87.- ADAMS N.D., GRAY R.W., LEMANN J.Jr.: The effects of oral Ca CO₃ loading and dietary calcium deprivation on plasma 1.25 OH D3 concentration in healthy adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48: 1008, 1979.

- 88.- MASSRY S.G., COBURN J.W., CHAPMAN L.W., KLEEMAN C.R.:
Role of serum Ca, PTH and NaCl infusion on renal Ca
and Na clearances. Amer. J. Physiol.: 214: 1403, 1968.
- 89.- VIDROW S.H., LEVINSKY N.G.: The effect of parathyroid
extract on renal tubular calcium reabsorption in the
dog. J. Clin. Invest. 42: 2151, 1962.
- 90.- AGUS A.Z., GARDNER L.B., BECK L.H., GOLDBERG M.:
Effects of parathyroid hormone on renal tubular
reabsorption of calcium, sodium, and phosphate. Am.
J. Physiol. 224: 1143, 1973.
- 91.- KLEEMAN C.R., BERNSTEIN D., ROCKNEY J., DOWLING T.,
MAXWELL M.H.: Studies on the renal clearances of di-
ffusible calcium and the role of the parathyroid
gland on its regulation. Yale J. Biol. Med. 34: 1,
1961.
- 92.- BERNSTEIN D., KLEEMAN C.R., MAXWELL M.H.: Renal phosphate
reabsorption after calcium infusion.
Proc. Soc. Expl. Biol. Med. 112, 353, 1963.

- 93.- TRANSBØL I., HORNUM I., HAHNEMANN S., HASNER H.:
Tubular resorption of calcium in the differential
diagnosis of hypercalcemia. Further experience.
Acta. Med. Scand. 188: 505, 1970.
- 94.- BETHONE J.E., TURPIN R.A., INOUE H.: The effect
of parathyroid extract on divalent ion excretion
in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 28: 673, 1968.
- 95.- WIDROW S.H., LEVINSKY N.G.: The effect of parathy-
roid extract on renal tubular calcium reabsorption
in the dog. J. Clin. Invest. 41: 2151, 1961.
- 96.- HUGHES M.R., BRUMBAUGH P.F., HANSSLER M.R.: Regula-
tion of serum 1 alpha 25-dihydroxivitamin D3 by cal-
cium and phosphate in the rat. Science 190: 578, 1975.
- 97.- GRAY R.W., CALDAS A.E., WILZ D.R.: Metabolism and
excretion of $3\text{ H } 1.25(\text{OH})_2$ vitamin D3 in healthy
adults. J. Clin. Endocrinol. Metab. 46: 756, 1978.
- 98.- MARONE C.C., WONG N.L.M., SUTTON R.A.G., DIRKS J.H.:
Acidosis and renal calcium excretion in experimental
chronic renal failure. Nephron 28: 294, 1981.

- 99.- LEMANN J., LITZOW J.R., LENNON E.J.: Studies of the mechanism by which chronic metabolic acidosis augments urinary calcium excretion in man. J. Clin. Invest. 46: 1318, 1967.
- 100.- LEMANN J., RELMAN A.S.: The relation of sulfur metabolism to acid-base balance and electrolyte excretion: the effects of D.L.-methionine in normal man. J. Clin. Invest. 38: 2215, 1959.
- 101.- LENNON E.J., LEMANN J., RELMAN A.S.: The effects of phosphoproteins on acid balance in normal subjects. J. Clin. Invest. 41: 637, 1962.
- 102.- LEMANN J., LENNON E.J., GOODMAN A.D.: The net balance of acid in subjects given large loads of acid or alkali. J. Clin. Invest. 44: 507, 1965.
- 103.- LENNON E.J., LEMANN J.: The effect of a potassium-deficient diet on the pattern of recovery from experimental metabolic acidosis. Clin. Sci. 34: 365, 1968.

- 104.- WEBER H.P., GRAY R.W., DOMINGUEZ J.H.: The lack of effect of chronic metabolic acidosis on 25-OH-vitamin D metabolism and serum parathyroid hormone in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43: 1047, 1976.
- 105.- SCHAEFER K.E., NICHOLS G., CAREY C.R.: Calcium phosphorous metabolism in man during acclimatization to carbon dioxide. *J. Appl. Physiol.* 18: 1079, 1963.
- 106.- SCHAEFER K.E., NICHOLS G., CAREY C.R.: Acid-base balance and blood and urine electrolytes of man during acclimatization to CO₂. *J. Appl. Physiol.* 19: 48, 1964.
- 107.- SUTTON R.A.C., WONG N.L.M., DIRKS J.M.: Effects of the metabolic acidosis and alkalosis on sodium and calcium transport in the dog kidneys. *Kidney Int.* 15: 520, 1979.
- 108.- SORIANO J.R., BOICHIS M., STARK M., EDDMAN J.: Proximal renal tubular acidosis: a defect in bicarbonate reabsorption with normal urinary acidification. *Pediatr. Res.* 1: 81, 1967.

- 109.-BRENES L.G., BRENES J.N., HERNANDEZ M.M.: Familial proximal renal tubular acidosis: a distinct clinical entity. Am. J. Med. 63: 244, 1977.
- 110.-LEMANN J., WILZ D.R., BRENES L.G.: Acid, calcium and phosphorus balances in proximal renal tubular acidosis. Kidney Int. 10: 561, 1976.
- 111.-ADAMS N.D., GRAY R.W., LEMANN J.: The calciuria of increased fixed acid production in humans: evidence against a role for parathyroid hormone and $1.25(\text{OH})_2$ -vitamin D. Calcif. Tissue. Res. 26: 124, 1974.
- 112.-LEE S.W., RUSSELL J., AVIOLI L.V.: 25-OH D_3 to $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ conversion impaired by systemic metabolic acidosis. Science 195: 994, 1977.
- 113.-BECK N., WEBSTER S.K.: Effect of acute metabolic acidosis on parathyroid hormone action and calcium mobilization. Am. J. Physiol. 230: 127, 1976.
- 114.-DELLING G., DONATH K.: Morphometrische elektronenmikroskopische und physikalisch-chemische Untersuchungen über die experimentelle Osteoporose bei chronischer Acidose. Virchows Arch. (Pathol. Anat.) 358: 321, 1973.

- 115.-DODGE W.F., TRAVIS L.B., DUNDON S.: Healing of rickets in renal tubular acidosis with only alkali administration. Clin. Res. 13: 55, 1965.
- 116.-COCHRAN M., PEACOK M., SMITH D.A., NORDIN B.E.C.: Renal acidosis and osteomalacy. Brit. Med. J. 2: 721, 1968.
- 117.-COCHRAN M., NORDIN B.E.: Role of acidosis in renal osteomalacia. Brit. Med. J. II: 276, 1969.
- 118.-LATHEM W.: Hyperchloremic acidosis in chronic pyelonephritis. N. Engl. J. Med. 258: 1031, 1958.
- 119.-SELDIN D.W., CARTER N.W., RECTOR F.C.: En Diseases of the Kidney. Ed. M.B. Strauss, L.G. Welt. Ed. Little Brown Co. p. 227, 1971.
- 120.-GREENBERG A.J., McNamara H., McCrory W.W.: Metabolic balance studies in primary renal tubular acidosis: Effects of acidosis on external calcium and phosphorus balances. J. Pediatr. 69: 610, 1966.

- 121.-LEE S.W., RUSSELL J., AVIOLI L.V.: 25-hydroxicholecalciferol to 1.25 Dihydroxicholecalciferol: conversion impaired by systemic metabolic acidosis. Science 195:994,1977.
- 122.- SANVEUR B., GARABEDIAN M., FELLOTT C., MONGIN P., BALSAN S.: The effect of induced metabolic acidosis on vitamin D3 metabolism in rachitic chicks. Calcif. Tissue Res.23: 121, 1977.
- 123.- WEBER H.P., GRAY R.W., DOMINGUEZ J.H., LEMANN J.: The lack of effect of chronic metabolic acidosis in 25-OH-vitamin D metabolism and serum parathyroid hormone in humans. J. Clin. Endocrinol. Metab. 43: 1047, 1976.
- 124.- BREWER E.D., TSAI H.C., HENDRICK L.W., MORRIS R.C.: Effect of NH_4Cl -induced acidosis on the metabolism of 25 OH D3 in the rat. Clin. Res. 26: 458 A, 1978.
- 125.- MARTIN K., FREILAG J., BELLORIN E., CONRADAS M., KLAHR S., SLATOPOLSKY F.: The effect of acute acidosis on the uptake of parathyroid hormone and the production of 3', 5' cyclic adenosine monophosphate by isolated perfused bone. Endocrinology 106: 1607, 1980.

- 126.- COBURN J.W., SLATOPOLSKY E.: En the Kidney. Brenner B., Rector F.(ed). Ed. Saunders. Pag. 2247, 1981.
- 127.- COBURN J.W., MARTENBOWER D.L., BRICKMAN A.S., MASSRY S.G., KOPPLE J.D.: En Calcium metabolism in renal failure and nephrolithiasis. David S.D.(ed) Ed. John Wiley & Sons. pag. 83, 1977.
- 128.- KOPPLE J.D., COBURN J.W.: Metabolic studies of low protein diets in uremia II. Calcium, phosphorus and magnesium. Medicine 52: 597, 1973.
- 129.- COBURN J.W., KOPPEL M.H., BRICKMAN A.S., MASSRY S.G.: Study of intestinal absorption of calcium in patients with renal failure. Kidney Int. 3: 264, 1973.
- 130.- KAYE M., SILVERMAN M.: Calcium metabolism in chronic renal failure. J. Lab. Clin. Med. 66: 535, 1965.
- 131.- OGG C.S.: The intestinal absorption of ^{47}Ca by patients in chronic renal failure. Clin. Sci. 34: 467, 1968.
- 132.- PARKER T.F., VERGUE-MARINI P., HULL A.R., PAK C.Y.C., FORDTRAN J.S.: Jejunal absorption and secretion of calcium in patients with chronic renal disease on hemodialysis. J. Clin. Invest. 54: 358, 1974.

- 133.- WALLING M.W.: Intestinal Ca and phosphate transport: Differential responses of vitamin D3 metabolites. Am. J. Physiol. 233: 3488, 1977.
- 134.- BRICKMAN A.S., HARTENBOWER D.L., NORMAN A.W., COBURN J.W.: Actions of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 and 1.25 dihydroxyvitamin D3 on mineral metabolism in man. I. Effects on net absorption of phosphorus. Am. J. Clin. Nutr. 30: 1064, 1977.
- 135.- HAUSSLER M.R., McCAIN T.A.: Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action. N. Engl. J. Med. 297: 974, 1977.
- 136.- CLARKSON E.M., WARREN R.C., McDONALD S.J.: The effect of a high intake of calcium on magnesium metabolism in normal subjects and patients with chronic renal failure. Clin. Sci. 32: 11, 1967.
- 137.- ADAMS N.D., GRAY R.W., LEMANN J.: The effects of oral Ca CO₃ loading and dietary calcium deprivation on plasma 1.25 OH₂D₃ concentrations in healthy adults. J. Clin. Endocrinol. Metab. 48: 1008, 1979.

- 138.-BRICKMAN A.S., COBURN J.W., MASSRY S.G., NORMAN A.W.:
1.25 Dihydroxyvitamin D3 in normal man and patients
with renal failure. Ann. Intern. Med. 80: 161, 1974.
- 139.-HENDERSON R.G., RUSSELL R.G., LEDINGHAM J.G.G., SMITH
R.: Effects of 1.25 dihydroxycholecalciferol on cal-
cium absorption muscle weakness, and bone disease in
chronic renal failure. Lancet I: 397, 1974.
- 140.-BRICKMAN A.S., COBURN J.W., HORMAN A.W.: Action of
1.25 dihydroxycholecalciferol a potent kidney produced
metabolite of vitamin D in uremic man. N. Engl. J.
Med. 287: 891, 1972.
- 141.-COBURN J.W. En "Calcium metabolism in renal failure and
nephrolithiasis". D.S. David (ed). Ed. Wiley Medical, pag.
138, 1977.
- 142.-CHANARD J., ASSAILLY J., BADER C., FUNCK-BRENTANO J.L.:
A rapid method for measurement of fractional intestinal
absorption of calcium. J. Nuclear. Med. 15: 588, 1974.

- 143.-WONG R.G., NORMAN A.W., REDY C.R., COBURN J.W.:
Biologic effects of 1.25 dihydroxycholecalciferol (a highly active vitamin D metabolite) in acutely uremic rats. J. Clin. Invest. 51: 1287, 1972.
- 144.-BAERG R.D., KIMBERG D.V., GERSHOU E.: Effect of renal insufficiency on the active transport of calcium by small intestine. J. Clin. Invest. 49: 1288, 1970.
- 145.-SHAEFER K., VON HERRATH D., OPITZ A., KOCH M.V., STRATZ R.: The metabolic fate of (26, 27) ³H-25 OH vitamin D₃ in normal, uremic and rickets rats. Europ. J. Clin. Invest. 2: 133, 1972.
- 146.-AVIOLI L.V.: Intestinal absorption of calcium. Arch. Intern. Med. 129: 345, 1972.
- 147.-RUSSELL J.E., AVIOLI L.V.: Mitochondrial calcium of intestinal cells in uremic rats. J. Lab. Clin. Med. 84: 317, 1974.
- 148.-SLATOPOLSKY E., GRAY R., ADAMS N.D., LEWIN J.: Low serum levels of 1.25(OH)₂D₃ are not responsible for the development of secondary hyperparathyroidism in early renal failure. Kidney Int. 14: 733, 1978.

- 149.- EASTWOOD J.B., BORDIER P.J., CLARKSON E.M., TUN CHOT S.,
DE WARDENER H.E.: The contrasting effects on bone histo-
logy of vitamin D and of calcium carbonate in the osteo-
malacia of chronic renal failure. Clin. Sci. & Mol. Med.
47: 23, 1974.
- 150.-RUDE R.K., OLDHAM S.B., SINGER F.R.: Functional hypopa-
rathyroidism and PTH end-organ resistance in human mag-
nesium deficiency. Clinical Endocrinol. 5: 209, 1976.
- 151.-MENNES P., ROSENBAUM R., MARTIN K., SLATOPOLSKY E.:
Hypomagnesemia and impaired PTH secretion in chronic re-
nal failure. Ann. Intern. Med. 88: 206, 1978.
- 152.-ANAST C.A., WINNOCKER J.L., FORTE L.R., BURNS T.W.:
Release of PTH in magnesium deficiency. J. Clin. Endo-
crinol. Metab. 42: 707, 1974.
- 153.-CHASE L.R., SLATOPOLSKY E.: Secretion and metabolic
efficacy of PTH in patient with severe hypomagnesemia.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36: 363, 1974.
- 154.-LIEN J.W.K.: Hypomagnesaemic hypocalcemia in renal failure.
Brit. Med. J. II: 1400, 1978.

- 155.- BAR R.S., WILSON H.E., MAZZAFERRI E.L.: Hypomagnesemia hypocalcemia secondary to renal magnesium wasting. Ann. Intern. Med. 82: 646, 1975.
- 156.- SHILS M.E.: Experimental human magnesium depletion. Medicine(Baltimore) 48: 61, 1969.
- 157.- ANAST C.A., MOHS J.M., KAPLAN S.L., BURNS T.W.: Evidence for parathyroid hormone failure in magnesium deficiency. Science 177: 606, 1972.
- 158.- SUH S.M., TASHJIAN A.M., MATSOU N., PARKINSON D.K., FRASER D.: Pathogenesis of hypocalcemia in primary hypomagnesemia, normal and organ responsiveness to PTH impaired parathyroid gland function. J. Clin. Invest. 52: 153, 1973.
- 159.- ESTEP H., SHAW W.A., WATTINGTON C., HOBE W., HOLLAND S.G., TUCKER J.: Hypocalcemia due to hypomagnesemia and reversible PTH unresponsiveness. J. Clin. Endocrinol. Metab. 29: 842, 1969.

- 160.- LEVI J., MASSRY S.G., COBURN J.W., LLACH F., KLEEMAN C.R.: Hypocalcemia in magnesium depleted dogs: evidence for reduced responsiveness to PTH and relative failure of parathyroid gland function. *Metabolism* 23: 210, 1975.
- 161.- SUH S.M., CSIMA H., FRASER D.: Pathogenesis of hypocalcemia in magnesium depletion. *J. Clin. Invest.* 50: 2668, 1971.
- 162.- MACMANUS J., HEATON F.W.: The influence of magnesium on calcium release from bone in vitro. *Biochim Biophys. Acta.* 215: 360, 1970.
- 163.- REDDY C.R., COBURN J.W., HARTENBOWAR D.L., FRIEDLER R., BRICKMAN H.S., MASSRY S., JOWSEY J.: Studies on mechanism of hypocalcemia of magnesium depletion. *J. Clin. Invest.* 52: 3000, 1973.
- 164.- MULDOWHEY F.P., MCKENNA J.J., KYLE L.H., FREADNEY R., SWAN M.: Parathormone-like effect of magnesium replenishment in steatorrhea. *N. Engl. J. Med.* 282: 61, 1970.

- 165.- TARGOVNIK J.H., RODMAN J.S., SHERWOOD L.M.: Regulation of PTH secretion in vitro: quantitative aspects of calcium and magnesium ion control. *Endocrinology* 88: 1477, 1971.
- 166.- HAMILTON J.W., SPIERTO F.W., MacGREGOR R.P., COHEN D.: Studies on the biosynthesis in vitro of PTH. *J. Biol. Chem.* 246: 3224, 1971.
- 167.- ANAST C.S., WINNACKER J.L., FORTE L.R., BURNS T.W.: Impaired release of parathyroid hormone in magnesium deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42: 707, 1976.
- 168.- NEWMAN W.F., NEUMANN M.W.: *The chemical Dynamics of Bone Mineral.* The University of Chicago Press, p 55, 1958.
- 169.- POPOVTZER M.M., SCHAINUCK L.I., MASSRY S.G., KLAEMAN C.R.: Divalent ion excretion in chronic renal disease. Relation to degree of renal insufficiency. *Clin. Sci.* 38: 297, 1970.
- 170.- WILKINSON R.: *En Calcium, phosphate and magnesium metabolism.* Ed. B.E.C. Nordin. Ed. Churchill Livingstone, p. 111, 1976.

- 171.- CLARKSON E.M., McDONALD S.J., DE WARDENER H.E.,
WARREW R.: Magnesium metabolism in chronic renal failure. Clin. Sci. 28: 107, 1965.
- 172.- NAIK R.B., GORLIG P., PRICE C.P.: Comparative study
of alkaline phosphate isoenzymes, bone histology and
skeletal radiography in dialysis bone diseases. Br.
Med. J. I: 1307, 1977.
- 173.- SKILLEN A.Y., PIERIDES A.M.: Serum alkaline phosphatase
isoenzyme patterns in patients with chronic renal
failure. Clin. Chim. Acta 80: 339, 1977.
- 174.- SHERRARD D.J., BAYLINK D.J., WERGEDAL J.E., MALONEY N.:
Quantitative histological studies on the pathogenesis
of uremic bone disease. Clin. Endocrinol. 39:119, 1974.
- 175.- BRICKMAN A.S., COBURN J.W., SHERRARD D.J., WONG E.G.C.,
NORMAN A.W., SINGER F.R.: Clinical effects of 1.25 OH
D3 in uremic patients with overt osteodistrophy.
Lancet I: 1092. 1976.
- 176.- SHEN Fu, BAYLINK D.J., SHERRARD D.J., SHEN L., MALONEY
N.A., WERGEDAL J.F.: Serum immunoreactive PTH and 25 OH
D3 in patients with uremic bone disease. J. Clin. Endo-
crinol. Metab. 40: 1009, 1975.

- 177.- ALVAREZ-UDE F., FEEST T.G., WARD M.K., PIERIDES H.A.,
ELLIS H.A., PEART K.M., SIMPSON W., WEIGHTMAN D., KERR
D.N.S.: Hemodialysis bone disease: correlation between
chemical, histologic and other findings. *Kidney Intern.*
14: 68, 1978.
- 178.- RITZ E., MALLUDRE H., BOMMER J., MEHLS O., KREMPIEN B.:
Metabolic bone disease in patients on maintenance hemo-
dialysis. *Nephron* 12: 393, 1974.
- 179.- DUURSMAN S.A., VANKESTEREN R.G., VISSER M.J., ROELOFS
J.M.M., RAYMAKERS J.A.: Serum alkaline phosphatase: Its
relation to bone cells and its significance as an indica-
tor for vitamin D treatment in patients with renal insu-
fficiency. *En Vitamin D and problems related to uremic
bone disease.* Ed. Normay A.V., Schaefer K., Grigoleit
G., Von Herrath D., Ritz E. Ed.: Walter de Gruyter & Co
p. 167, 1975.
- 180.- HODSMAN A.B., SHERRARD D.J., WONG E.G., BRICKMAN A.S.,
LEE D.B., ALFREY A.C., SINGER F.R., NORMAN A.W., COBURN
J.W.: Vitamin D resistant osteomalacia in hemodialysis
patients lacking secondary hyperparathyroidism. *Ann.*
Int. Med. 94: 629, 1981.

- 181.- RITZ E., KREMPIEN B.: Patterns of bone histology in renal osteodystrophy. Proc. 8th Congr. Nephrol. Athens. 1981. p. 237, 1981.
- 182.- HRUSKA K.A., TEITELBARM S.L., KOPELMAN R., RICHARSON C.A., MILLER P., DEBMAN J., MARTIN K., SLATOPOLSKY E.: The bone dictibity of the histological features of uremic bone disease by noninvasive techniques. Metab. Bone Dis. & Rel. Res. 1: 39, 1978.
- 183.- TEITELBAUM S.L., BERGFELD M.H., FREITAG J., HRUSKA K.H., SLATOPOLSKY E.: D PTH and 1.25 OH D3 modulate bone formation in uremia. J. Clin. Endocrinol. & Metab. 51: 247, 1980.
- 184.- TEITELBAUM S.L., HRUSKA K.A., SHIEBER W., DEBNAM J.W., NICHOLS S.H.: Tetracycline fluorescence in uremic and primary hyperparathyroid bone. Kidney Int. 12: 366, 1977.
- 185.- RITZ E., KREMPIEN B., MALLUDUE H.H.: En Vitamin D basic Research and its application. Ed. De Gruyter P. 907. 1979.

- 186.- REISS E., CANTERBURY J.M., BILINSKY R.T.: Measurement of serum parathyroid hormone in renal insufficiency. Trans. Assoc. Am. Physicians. 1: 104, 1968.
- 187.- ARNAUD C.D.: Hyprparathyroidism and renal failure. Kidney Ihtern. 4: 89, 1973.
- 188.- La FLAME G.H., JOWSEY J.: Bone and soft tissue changes with oral phosphate supplements. J. Clin. Invest. 51: 2834, 1972.
- 189.- JOWSEY J., REISS E., CANTERBURY J.M.: Long term effects of high phosphate intake on parathyroid hormone levels and bone metabolism. Acta Orthop. Scand. 45: 801, 1974.
- 190.- FRASER D.R., KODICEK E.: Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. Nature 228: 764, 1970.
- 191.- LIU S.H., CHU H.I.: Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effects of dihydrotachysterol (A.T.10) and iron. Medicine (Baltimore) 22: 103, 1943.

- 192.- KOPPLE J.D., COBURN J.W.: Metabolic studies of low protein diets in uremia. II. Calcium, phosphorus and magnesium. *Medicine* 52: 597, 1973.
- 193.- DENT C.E., HARPER C.M., PHILPOT G.R.: Treatment of renal-glomerular osteodystrophy. *Q.J. Med.* 30: 1, 1961.
- 194.- HAUSLER M.R., BAYLINK D.J., HUGHES M.R., BROMBAUGH P.F., WERGEDAL J.E., SHEN R.L., NIELSON S.J., COUNTS K.M., McCAIN T.A.: The assay of 1 alpha 25(OH)₂D₃: Physiologic and pathologic modulation of circulating hormone levels. *Clin. Endocrinol.* 5: 151 suppl. 1976.
- 195.- HILL L.F., STAMBURY S.W.: Vitamin D and the kidney. *Nephron* 15: 369, 1975.
- 196.- EISMAN J.A., HAMSTRA A.J., IBEAM B.E., De LUCA M.F.: 1.25(OH)₂D₃ in biological fluids: A simplified and sensitive assay. *Science* 193: 1021, 1976.
- 197.- HENRY H.L., NORMAN A.W.: Studies on the mechanism of action of calciferol. VII Localization of 1.25(OH)₂D₃ in chick parathyroid glands. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 62: 781, 1975.

- 198.- BROMBAUGH P.F., HUGHES M.R., HAUSSLER M.R.:
Cytoplasmic and nuclear binding components for 1
alpha 25 (OH)₂D₃ in chick parathyroid glands.
Proc. Natl. Acad. Sci.U.S.A. 72: 4871, 1975.
- 199.- CHERTOW B.S., BAYLINK D.S., WERGEDAL J.E., SU M.H.
H., NORMAN A.W.: Decrease in serum i PTH in rats
and parathyroid hormone secretion in vitro by 1.25
(OH)₂cholecalciferol. J. Clin. Invest. 56: 668, 1975.
- 200.- TANAKA Y., DE LUCA M.F.: The control of 25-hydroxy-
vitamin D metabolism by inorganic phosphorus. Arch.
Biochem. Biophys. 154: 566, 1973.
- 201.- MARTIN K., HRUSKA M., LEWIS J., SLATOPOLSKY E.: The
renal handling of parathyroid hormone: Role of peri-
tubular uptake and glomerular filtration. J. Clin.
Invest. 60: 808, 1977.
- 202.- MELICK R.A., MARTIN T.J.: Parathyroid hormone metabo-
lism in man: Effect of nephrectomy. Clin. Sci. 37:
667, 1969.

- 203.- MASSRY S.G., COBURN J.W., PEACOCK M., KLEEMAN C.R.:
Turn over of endogenous parathyroid hormone in uremic
patients and those undergoing hemodialysis. Trans.
Am. Soc. Art. Intern. Organs. 18: 416, 1972.
- 204.- MASSARY S.G.: Is parathyroid hormone a uremic toxin?
Nephron 19: 125, 1977.
- 205.- AVRAM M.M., FEINGOLD D.A., HUATACO A.M.: Search for
the uremic toxin: Decreased motor-nerve conduction
velocity and elevated parathyroid hormone in uremia.
N. Engl. J. Med. 298: 1000, 1978.
- 206.- GOLDTEIN D.A., CHUI L.A., MASSRY S.G.: Effect of
parathyroid hormone and uremia on peripheral nerve
calcium and motor nerve conduction velocity. J. Clin.
Invest. 62: 88, 1978.
- 207.- HAMPERS C.L., KATZ A.J., WILSON R.E., MERILL J.P.:
Disappearance of uremic itching after subtotal para-
thyroidectomy. N. Engl. J. Med. 279: 695, 1968.
- 208.- MASSRY S.G., COBURN J.W., HARTENBOWER D.L., SHINABERGER
J.M., DE PALMA J.R., CHAPMAN E., KLEEMAN C.R.: Mine-
ral conten of human skin in uremia: Effect of secun-
dary hyperparathyroidism and hemodialysis. Proc. Eur.
Dial. Transp. Assoc. 7: 146, 1970.

- 209.- BERSTEIN D.S., PLETKA P., HARTNER R.S., HAMPERS
C.L. MERRILL J.P.: Effect of total parathyroidectomy
and uremia on the chemical composition of bone, skin,
and aorta in the rats. *Isr. J. Med. Sci.* 7: 513, 1971.
- 210.- ARIEFF A.I., MASSRY S.G.: Calcium metabolism of brain
in acute renal failure. *J. Clin. Invest.* 53: 387, 1974.
- 211.- CANTIN M.: Kidney, parathyroid and lipemia. *Lab.*
Invest. 14: 1691, 1965.
- 212.- SINHA T.K., THAJCHAYAPONG P., QUEENER S., ALLEN D.O.,
BELL N.H.: On the lipolytic action of parathyroid
hormone in man. *Metabolism* 25: 251, 1976.
- 213.- KAPLAN M.A., CANTERBURY J.M., GAVELLAS G., JAFFE D.,
BOURGOIGNIE J.J., REISS E., BRICKER N.S.: The calce-
mic and phosphaturic effects of parathyroid hormone
in the normal and uremic dog. *Kidney Int.* 12: 457,
1977.
- 214.- MASCHIO G., TESSITORE N., D'ANGELO A., LOSCHIAVO C.:
Phosphate homeostasis in chronic renal failure. *Libro*
de Abstract. 4th International Workshop on phosphate
and other minerals. p. 249, 1979.

- 215.- LLACH F., MASSRY S.G., KUFFLER A., MALLUCHE M.M.,
SINGER F.A., BRICKMAN A.S., KUROKAWA K.: Secondary
hyperparathyroidism y early renal failure: Role of
phosphate retention. *Kidney Int.* 12: 459, 1977.
- 216.- SOMERVILLE P.J., KAYE M.: Resistance to parathyroid
hormone in renal failure: Role of vitamin D metaboli-
tos. *Kidney Int.* 14: 245, 1978.
- 217.- MASSRY S.G., DUA S., GARTY J., FRIEDLER R.M.:
Role of uremia in the bone's OTH resistance.
Miner. Elect. Metab. : 1:147, 1978.
- 218.- SOMERVILLE P.J., KAYE M.: Parathyroid resistance in
acute renal failure is caused by phosphate retention.
Abstract bokk. 7th. Intern. Cong. Nephrol. Montreal.
P. F.3, 1978.
- 219.- WILLS M.R., JENKINS G.H., TOMLINSON S., LEWIS I.G.,
O'RICRELAN J.L.M.: Clearances of exogenous parathyroid
hormone in normal and uraemic man. *Clin. Chim. Acta*
73: 121, 1976.

- 220.- BRICKMAN A.S., JOWSEY J., SHERRAD D.J., FRIEDMAN G., SINGER F.R., BAYLINK D.J., MALONEY N., MASSRY S.G., NORMAN A.W., COBURN J.W.: En Vitamin D and problems related to uremic bone disease. Ed. Norman A.W. Ed. Gruyter pag. 244, 1975.
- 221.- DAVID S.D.: En "Calcium metabolism in renal failure and nephrolithiasis". Ed. David S.D. ed. John Wiley & Sons. p. 12, 1977.
- 222.- RASMUSSEN H., BORDIER P.; En "Physiological and cellular basis of metabolic bone disease". Ed. Rasmussen H., Bordier P., Ed. Williams & Wilkins. p. 8, 1974.
- 223.- RASMUSSEN H., BORDIER P.: En Physiological and cellular basis of metabolic bone disease. Ed. Rasmussen H., Bordier P. ed. Williams & Wilkins p. 345, 1974.
- 224.- JOWSEY J.J.: Calcium release from the skeletons of rachitic puppies. J. Clin. Invest. 51: 9, 1972.
- 225.- STANBURY S.W.: En Clinics in Endocrinology and Metabolism Ed. I. McIntyre. Ed. Saunders. vol I, p. 239, 1972.

- 226.- GILL G., PALLOTA J., KASHGARIAN M., KESSNER D.,
EPSTEIN F.M.: Physiologic studies in renal osteodys-
trophy treated by subtotal parathyroidectomy. Am. J.
Med. 46: 930, 1969.
- 227.- ARATA R., MAUTALEN C.A.: Studies in the response of
calcium infusion in uremia.
Acta Endo. Panem. 3: 17, 1972.
- 228.- MASSRY S.G., STEIN R., GARTY J., ARIEFF A.I., COBURN
J.W., NORMAN A. W. : En "Vitamin D and problems rela-
ted to uremic bone disease". Ed. A.W. Norman, Schae-
fer K., Grioleit E.H., Von Herrath D., Ritz E. Ed.
Gruyter p. 619, 1975.
- 229.- MASSRY S.G., COBURN J.W., LEE D.B., KLEEMAN C.R.: En
Clinical aspects of metabolic bone disease. Ed. B.
Frame, A.M. Parfitt, H. Duncan. Excerta Medica p.
578, 1973.
- 230.- SCHNEIDER W., LEICHT E.: En Vitamin D and problems
related to uremic bone disease. Ed. Norman A.W.,
Schaefer K., Grigoleit H.G., Von Herrath D, Ritz E..
Ed. Gruyter p. 667, 1975.

- 231.- MECHANIC G.L., TOVERUD S.U., RAMP W.K.: Quantatives changes of bone collagen evoss links and precursors in vitamin D dificiency. Biochem. Biophys. Res. Commu. 47: 760, 1972.
- 232.-RUSSELL J.E., AVIOLI L.V. : Defect in the maturation of apatite in renal osteodystrophy. Kidney Int. suppl., 2: 5-97, 1975.
- 233.-RUSSELL J.E., TERMINE J.D., AVIOLI L.V.: Abnormal bone mineral naturation in the chronic uremic state. J. Clin. Invest. 50: 548, 1971.
- 234.-BURNELL J.E., TEUBNER E., WERGERDAL J.E., SHERRAD D.M.: Bone erytal maturation in renal osteodystrophy in humans. J. Clin. Invest. 53: 62, 1974.
- 235.-KAYE M.: Pirophosphatase and normal maturation of apatite. J. Lab. Clin. Med. 84: 536, 1974.

236.- CONTIGUGLIA S.R., ALFREY A.C., MILLER N., BUTKUS D.:
Total Body magnesium excess in chronic renal failure.
Lancet I, 1300, 1972.

237.- PARSONS V.: Divalent ion metabolism and the kidney.
Nephron 10: 157, 1973.

238.- NAYUDU P.R.V., MILES P.L.: Pirophosphates and maturation
of cristal bone formation.
Biochem. J. 115: 29, 1969.

239.- ALFREY A.L., SOLOMONS C.C.: Bone purophosphate in
uremia and its association with extraosseous calcifi-
cation. J. Clin. Invest. 57: 700, 1976.

240.- RUSSELL J.E., AVIOLI L.V.: 25-hydroxycholecalciferol
enhanced bone maturation in the parathyroprivic state.
J. Clin. Invest. 56: 792, 1975.

241.- DAVID D.S., SAKAI S., GRANDA J., CHEIGH J.C., RIGGIO
R.D., STENZAL. K.H., RUBIN A.L.-Calcium post phosphate
maturation in uremic rats. Biochem. J. 120: 130, 1973.

- 242.- WITNER G., MARGOLIS A., FONTAINE O., FRITISCH J.,
LENOIR G., BROYER M., BALSAN S.: Effects of 25-OH-D3
on bone lesions of children with terminal renal failure.
Kidney Int. 10: 395, 1976.
- 243.- RECKER R., SCHOENFELD P., LETTERI J., SLATOPOLSKY E.,
GOLDSUNTH R., BRICKMAN A.: The efficacy of calcifediol
in renal osteodystrophy. Arch. Intern. Med. 138: 857,
1978.
- 244.- EASTWOOD J.B., STAMP T.C.B., DE WARDENER H.E., BORDIER
P.J., ARNAUD C.D.: The effect of 25 OH D3 in osteomalacia
of chronic renal failure. Clin. Sci. Mol. Med. 52:
499, 1977.
- 245.- FOURNIER A.E., BORDIER P.J., GUERIS J., CHANARD J.,
MARIE P, FERRIERE C., OSARIO M., BECHOSSIAN J., DE LUCA
H.F.: 1 alpha OH D3 and 25 OH D3 in renal bone disease.
Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc. 12: 227, 1976.
- 246.- BORDIER P., RASMUSSEN M., MARRE P., MIRAVET L., GUERIS
J., RYCKWAERT A.: Vitamin D metabolites and bone mineralization
in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 46:
284, 1978.

- 247.-YENDT E.R., CONNOR T.B., HOWARD J.E.: In vitro calcification of rat cartilage in normal and pathological human sera with some variations on the pathogenesis of renal rickets. Bull. Johns Hopkins Hosp. 96: 101, 1955.
- 248.-RUSSELL R.G., BISAZ S., FELICH H.: Pyrophosphate, diphosphonates and calcium metabolism in chronic renal failure. Arch. Intern. Med. 124: 571, 1969.
- 249.- FLEISCH H., RUSSELL R.G.G.: Experimental clinical studies with pyrophosphate and diphosphonates. In "Calcium metabolism in renal failure and nephrolithiasis". Ed. D.S. David, ed. John Wiley & Sons. p. 293, 1977.
- 250.- OREOPOULOS D.G., PITEL S., HUSDAN M., DE WEBER G.A., RAPEPORT A.: Contrasting effect of hemodialysis and peritoneal dialysis on the inhibition of in vitro calcification by uremic serum. Canad. Med. Assoc. 110, 43. 1974.

- 251.- GRAY R.W., OMDAHL J.L., GHAZARIAN J.G., DE LUCA M.C.:
25-OH D₃ -1-hydroxylasa. J. Biol. Chem. 247: 7528, 1972.
- 252.- MIDGETT R.J., SPIELVOGEL A.M. COBURN J.W., NORMAN A.W.:
Studies of calciferol metabolism VII. The renal production of the biologically active form of vitamin D, 1.25 (OH)₂D₃: species, tissue and subcellular distribution. J. Clin. Endocrinol. 36: 1153, 1973.
- 253.- BRUNETTE M.G., CHAN M., FERRIERE C., ROBERTS D.K.:
The site of synthesis of 1.25(OH)₂D₃ in the kidney. Kidney Int. 14: 626, 1978.
- 254.- DAVID S.D.: En Calcium metabolism in renal failure and nephrolithiasis. Ed. S.D. David. ed. John Wiley & Sons p. 31, 1977.
- 255.- KER D.N.S.: Renal osteomalacia. Proc. 8th Int. Congr. Nephrol. Athens. p. 223, 1981.
- 256.- CHRISTIANSEN C., CHRISTIANSEN M.S., MELSEN F., RØBRO P., DE LUCA M.F.: Mineral metabolism in chronic renal failure with special reference to serum concentrations of 1.25(OH)₂D₃ and 24, 25(OH)₂D₃. Clin. Nephrol. 15: 18, 1981.

- 257.-MEEMA M.E., OREOPOULOS D.G., RABINOVICH S., HUSDAN H.,
RAPAPORT A.: Periosteal new bone formation(periosteal
neostasis) in renal osteodystrophy. Radiology 110: 513,
1974.
- 258.-DENT C.E., HUDSON C.J.: Radiological changes associa-
ted with certain metabolic bone diseases. Br. J. Ra-
diol. 27: 605, 1954.
- 259.-MEEMA M.E. , RABINOVITCH S., MEEMA S., LLOYD G.J.,
OREOPOULOS D.G.: Improved radiological diagnosis of
azotemic osteodystrophy. Radiology 102: 1, 1972.
- 260.-COBURN J.W., SLATOPOLSKY E.: En :The Kidney". Ed.
B. Brenner, F.H. Rector, ed. Saunders. p. 2263, 1981.
- 261.-GLASSFORD D.M., RAMMERS A.R.Jr., SARLES M.E., LINDLEY
J.D., SCURRI M.T., FISH J.C.: Hyperparathyroidism in
the maintenance dialysis patient. Surg. Gynecol. Obs-
tet. 142: 328, 1976.

- 262.- RITZ E., PRAGER P., KREMPIEN B., BOMMER J.,
MALLUCHE M.M., SCHMIDT-GAYK M.: Skeletal x-ray findings and bone histology in patients on hemodialysis. *Kidney Int.* 13: 316, 1978.
- 263.- PARFITT A.M.: Clinical and radiographic manifestations of renal osteodystrophy. In *Calcium metabolism in renal failure and nephrolithiasis*. Ed. David D.S. ed. John Wiley & Sons p. 150, 1977.
- 264.- EASTWOOD J.B., BORDIER P.J., DE WARDENER H.E.: Some biochemical, histological radiological and clinical features of renal osteodystrophy. *Kidney Int.* 4: 128, 1973.
- 265.- ELLIS K., HOCHSTIM R.J.: The skull in hyperparathyroid bone disease. *Am. J. Roentgenol.* 83: 732, 1960.
- 266.- MEEMA H.E., OREOPOULOS D.G., MEEMA S.: A roentgenologic study of cortical bone resorption in chronic renal failure. *Radiology* 126: 67, 1978.

- 267.-GENANT M.K., BARON J.M., STRAUSS F.H., PALOYAN E.,
JOWSAY J.: Osteoclerosis in primary hyperparathyroidism
Am. J. Med. 59: 104, 1975.
- 268.-DOYLE F.H.: Some quantitative radiological observations
in primary and secondary hyperparathyroidism. Br. J.
Radiol. 39: 161, 1966.
- 269.-KAYE M., PRITCHARD J.E., HALPENNY G.W., LIGHT W.: Bone
disease in chronic renal failure with particular refe-
rence to osteosclerosis. Medicine (Baltimore) 39: 159,
1960.
- 270.-PARFITT A.M.: En "Calcium metabolism in renal failure
and nephrolithiasis". Ed. D.S. David: Ed. John Wiley
& Sons. p. 158, 1977.
- 271.-COBURN J.W., SLATOPOLSKY E.: En "The Kidney". Ed. B.
Brenner, F.H. Rector, Ed. Saunders p. 2267, 1981.
- 272.-GRYFE C.I., EXTUN-SMITH A.N., STEWARD D.A.: Determi-
nation of the amount of bone in the metacorpal. Age
Ageing 1: 213, 1972.

273.- GARN S.M., POZNANSKI A.K., NAGY M.J.: Bone measurement in the differential diagnosis of osteopenia and osteoporosis. Radiology 100: 509, 1971.

274.- DEL RIO A., RICO H., CARRERA F., TORRENTE J., D'OCON M.T., ESPINOS D.: Metacarpal cortical thickness in uremic patients on regular hemodialysis. Nephron 22: 354, 1978.