

Osteodistrofia renal urémica

E. López de Novales*

Introducción

Como consecuencia del complejo de ajustes funcionales que conlleva la disminución del parénquima renal funcional y de las alteraciones bioquímicas que directamente se derivan de la disminución del filtrado glomerular y de la masa tubular activa, se producen una serie de afectaciones extrarrenales. Las alteraciones del metabolismo Ca-P y del esqueleto son de las más frecuentes y de las que no raramente plantean problemas serios. Estas consecuencias son lo que se conoce como osteodistrofia renal urémica (ODRU). El calificativo de urémico es adecuado por diferenciarlas de aquéllas, clínicamente similares, que acompañan a ciertos tipos de patología renal selectiva, sin afectación primaria del filtrado, de las que la acidosis tubular es el ejemplo típico.

La ODRU se conoce desde hace tiempo¹⁹, pero en los últimos años ha cobrado auge por razones concretas. La prolongación de la vida en insuficiencia renal (IR) por métodos de diálisis ha permitido que alteraciones exis-

tentes sin duda, pero sin trascendencia clínica al lado del cuadro primario, se agraven por el tiempo y se modulen por el tratamiento. El trasplante renal, también modificando la historia natural de la ODRU, ha añadido interés al problema. Por otra parte, en estos últimos años, el conocimiento del metabolismo y funciones biológicas de la vitamina D se ha perfeccionado de forma muy notable; esto ha sido también causa y consecuencia del interés que hoy recibe la ODRU.

Patogenia

Hiperparatiroidismo

Se conoce hace tiempo que en los enfermos con IRC las paratiroides están aumentadas de tamaño, pero sólo desde que se ha podido determinar la PTH plasmática se ha comprobado cómo su incremento comienza pronto en la evolución del proceso. La patogenia del hiperparatiroidismo de la uremia ha sido estudiada desde distintos aspectos, pero en general hoy se acepta como más probable la teoría enunciada por Bricker en 1969¹⁰, por la que con cada pérdida de nefronas, por pequeña que sea, correspondiendo a la pérdida del filtrado glomerular, se produce una elevación de la fosforemia a la que sigue la lógica disminución de la calcemia. A ésta responden las paratiroides con un aumento de secreción de PTH suficiente para, aumentando su aclaramiento, volver el P al nivel inicial y secundariamente el Ca. El filtrado glomerular quedará descendido y la PTH elevada. Las pérdidas sucesivas de masa glomerular producen ajustes similares, por lo que la concentración de PTH seguirá aumentando. La fosforemia es normal e incluso en el límite bajo, a través de la disminución de la absorción tubular, hasta que, con filtrados de alrededor del 30 %, aumenta por ser ya incapaces nuevas elevaciones de la PTH de mantenerla en sus límites. Esta hipótesis se ha visto confirmada posteriormente en animales de experimentación a los que se produce IR progresiva. Si paralelamente se disminuye de forma "proporcional" la ingesta de P, no aumenta la concentración de PTH ni el rechazo tubular de P⁴⁰. En estudios más prolongados en animales, de 12 a 14 meses, se ha visto cómo esta reducción del P de la dieta evita en buena parte la elevación de la PTH, de forma que el hueso no muestra osteítis fibrosa aunque sí osteomalacia³⁹.

Otra causa de hipersecreción de PTH es la disminución plasmática del 1,25 (OH) D, su administración a

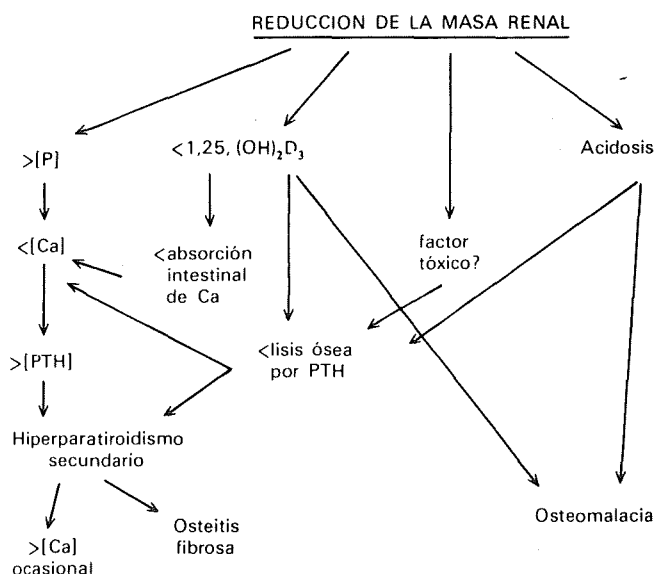


Fig. 1.—Esquema patogénico de la osteodistrofia renal urémica.

* Servicio de Nefrología. Residencia Sanitaria Nuestra Señora de Aránzazu. San Sebastián.

perros nefrectomizados restaura parcialmente la respuesta calcémica a la PTH exógena. En clínica, el tratamiento con vitamina D produce un descenso marcado y reproducible de la PTH en pacientes con osteitis fibrosa en diálisis⁶. En estos estudios se muestra cómo la uremia "per se" también juega un papel en esta resistencia³⁵. A través de esta resistencia, la PTH no es capaz de elevar la calcemia y se perpetúa el estímulo para la secreción de PTH. La resistencia ósea a la PTH no depende del nivel de P plasmático³⁴, pero sí muy claramente de los niveles de metabolitos activos de la vitamina D.

La situación que se conoce como hiperparatiroidismo terciario no es nítidamente diferenciable del secundario. Se produce cuando la hiperplasia alcanza un tamaño suficiente en que el número de células productoras es tan elevado que la hipercalcemia no es capaz de suprimirlas; la secreción basal es suficiente para mantener la lisis ósea que conduce a la hipercalcemia.

Raquitismo. Osteomalacia

El conocimiento de que en la ODRU hay resistencia a la vitamina D es muy anterior al del metabolismo de la vitamina y al del concepto de este sistema como hormonal¹⁹.

El colecalfiferol producido por la irradiación ultravioleta de los esteroides de la dieta se transforma en el hígado en 25 (OH)D₃ y éste a su vez por una hidroxilasa existente sólo en el riñón, en lo que parece ser el metabolismo último, el 1,25 (OH)₂D₃. Dentro de lo que se conoce, el calciferol (vitamina D₂) sigue la misma vía que la vitamina D₃. La hidroxilación hepática en 25 está en cierta proporción sometida a servocontrol aunque el mecanismo de este fenómeno no se conoce con precisión. El 25 (OH)D₃ circula unido a una globulina y tiene efectos antirraquíticos y en el manejo tubular de los iones divalentes y del sodio¹⁷. Los factores que controlan la transformación del 25 (OH)D₃ en 1,25 (OH)₂D₃, reacción claramente controlada en función del efecto periférico de éste, se conoce en parte. La hipofosforemia y la PTA la estimulan mientras que la hipercalcemia (quizá a través de la supresión de PTH y estímulo de calcitonina) y la hiperfosforemia la inhiben¹⁷. Esta es la demostración de que los productos activos de la vitamina D tienen carácter hormonal definido por los mecanismos de regulación dependientes del efecto metabólico (Feed-back, servocontrol, recebo).

Esta cadena explicó muchos de los hechos conocidos del metabolismo del Ca en la IR, y en parte, se confirmó por el éxito en el tratamiento con el metabolito polar o similares sintéticos como el 1 α (OH)D₃^{16,24,37}. El déficit de efecto vitamina D, manifestado como déficit de 1,25 (OH)₂D₃, sería, por un lado, la causa de la osteomalacia y, por otro, por su efecto necesariamente permisivo, impediría el pleno efecto de la PTH sobre el hueso². La hipocalcemia sería consecuencia de la ineficacia de la PTH y de la disminución de la absorción intestinal de Ca^{12,35}.

Sin embargo, las observaciones de algunos aspectos han puesto en duda que este esquema represente todo el problema. El 1,25 (OH)₂D₃ no está sistemáticamente disminuido en la IRC²⁶ y el 25 (OH)D₃ lo está en ocasiones⁴². Por otra parte, es bien conocido cómo el colecalfiferol en sujetos anéfricos, carentes por lo tanto de 1-hidroxilasa, y el 25 (OH)D₃, pueden curar la osteomalacia y el hiperparatiroidismo e incluso producir hipercalcemia⁴¹, poniendo en tela de juicio la necesidad de la hidroxilación renal en 1 para lograr el efecto vitamina D.

Además de estos metabolitos hay otros menos conocidos cuyo papel exacto está por determinar, entre ellos el 24,25 (OH)₂D₃ formado por la 24-hidroxilasa en la mucosa intestinal y el 1,24,25 (OH)₃D₃, el 25,26 (OH)₂D₃ (probablemente también de origen extrarrenal). Ninguno de éstos tiene efectos que no tenga el 1,25 (OH)₂D₃, pero no se puede asegurar en el momento actual el papel exacto que juegan en la ODRU^{4,18} (fig. 2).

El déficit de vitamina D es también causa de la disminución de la absorción intestinal de Ca en la IRC, aunque quizá no la única porque la uremia "per se" y el aumento de calcitonina (efecto mediado verosíblemente a través de inhibición de la acción vitamina D²⁵) son probablemente factores importantes. Esta disminución de la absorción es un factor patogénico cuando no se suplementa la dieta del urémico crónico. Estas dietas suelen ser bajas en Ca produciéndose a través de las heces un balance negativo continuo que es causa también de hipocalcemia y de hiperparatiroidismo. Esta mala absorción es sólo para cantidades pequeñas; aumentando la ingesta de Ca mediante suplementos se logran, sin modificación de la uremia y sin necesidad de vitamina D, absorciones normales, lo que sugiere que sitios no dependientes de ésta, de mecanismo primariamente pasivo, se mantienen funcionantes³.

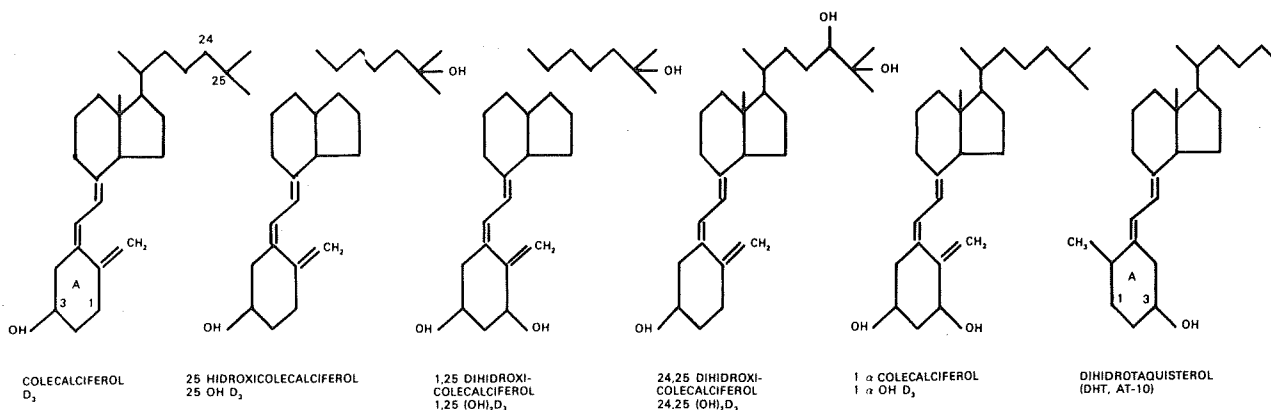


Fig. 2.—Vitamina D y algunos de sus metabolitos activos.

Osteoporosis y osteoesclerosis

Estos dos cuadros, por ser de carácter cuantitativo, son de difícil identificación, tanto en clínica como en experimentación. La patogenia de ambos está mal conocida.

En los enfermos en hemodiálisis de repetición no es raro ver cómo zonas de hueso hiperdenso sustituyen a lesiones de osteítis fibrosa que curan, pero la osteoesclerosis que asienta de nuevo sobre el hueso urémico no especialmente afecto, sobre todo en los cuerpos vertebrales, tiene una explicación difícil. Basándose en algunas experiencias animales y observaciones clínicas Kalu y cols.²⁸ proponen como causa el hiperparatiroidismo. A favor de esta hipótesis está la asociación frecuente de signos radiológicos de ambos y su evolución paralela en el tiempo.

Respecto a la osteoporosis, la situación es similar. Las causas más probables son la dieta pobre en Ca, la mala absorción de éste y el balance negativo producido cuando el Ca del baño de diálisis es inferior a 6 mg %¹³.

Calcitonina

El papel que juega la calcitonina en la ODRU no está claro. Siendo la calcitonina una hormona que en oposición a la PTH inhibe la resorción ósea osteoclástica, es lógico pensar que pueda contrarrestar al menos parcialmente este factor osteolítico. De hecho, en la IRC el nivel de calcitonina plasmática, medido por métodos inmunológicos, está elevado. Este aumento es debido probablemente a la mayor secreción y a un aclaramiento metabólico disminuido. Los datos de que disponemos sobre las concentraciones plasmáticas de inmunocalcitonina señalan una heterogeneidad marcada de la hormona, cuya actividad biológica se ignora³¹. Como dato positivo está el trabajo de Kanis y cols.²⁹ demostrando cómo los enfermos en diálisis que tienen niveles más elevados de inmunocalcitonina tienen fosfatasas alcalinas más bajas y menor grado de ODRU.

Acidosis

Las observaciones iniciales de Leman y cols.³² respecto al papel tampón del hueso en la acidosis experimental observando la estrecha relación que guardaban el balance positivo de hidrogeniones y el negativo de Ca se confirmaron posteriormente en la uremia en clínica humana. De todas formas, hoy, el papel de la acidosis no está bien definido puesto que en la IR su corrección no modifica la patología ósea y por otra parte porque estos resultados experimentales en sujetos no urémicos pueden ser debidos al hiperparatiroidismo inducido por la hipercalciuria secundaria a la acidosis.

Anatomía patológica

Las lesiones morfológicas que pueden encontrarse en el hueso del urémico crónico son fundamentalmente de cuatro tipos. Las imágenes de osteítis fibroso-quística y las de raquitismo-osteomalacia tienen patogenia conocida, el hiperparatiroidismo y el déficit de vitamina D respectivamente, y son cualitativamente identificables. La osteoporosis y su opuesta la osteoesclerosis no responden a mecanismos conocidos con seguridad y el diagnóstico se hace sobre bases cuantitativas.

En el hiperparatiroidismo, el hueso muestra la excesiva actividad lítica por el aumento del número de

osteoclastos y la lisis osteocítica aumentada. La médula es asiento de fibrosis; el número de células cebadas está aumentado. En situaciones avanzadas, la estructura general del hueso está desorganizada; la existencia de quistes pardos es excepcional.

El raquitismo-osteomalacia, caracterizado como mineralización insuficiente, muestran un aumento del tejido osteoide que marcado con tetraciclina se comprueba que no es por exceso de producción, sino por mineralización deficiente.

La definición de la osteoporosis y la osteoesclerosis es mucho menos clara. Se hace por técnicas cuantitativas y siempre existen posibilidades de error; una de ellas, importante, es el lugar de procedencia del fragmento biopsico. En ambas, la estructura es normal (exceptuando la presencia de otras formas de afectación ósea urémica); sólo varía la cantidad de hueso existente.

Estas formas de ODRU se asocian con frecuencia. Los pacientes en los que no es demostrable al menos una de ellas son escasos. La frecuencia varía según países y técnicas y criterios de normalidad (tabla I).

Tabla I. FRECUENCIA DE LAS LESIONES HISTOLÓGICAS EN LA OSTEODISTROFIA RENAL (%)

Autor	Hiperparatiroidismo	Osteomalacia	Osteoporosis	Osteoesclerosis
Ellis	93	40	8	30
Eastwood	87	45	13	2
Ingham	63	30	23	—

Las calcificaciones extraesqueléticas en la IRC afectan a diversas estructuras: tejidos subcutáneos, periarticulares, viscerales (córnea, pulmón y corazón) y vasculares. Contiguglia y cols.¹⁵ han demostrado que la sustancia depositada alrededor de las articulaciones en la piel y en los vasos es hidroxipatita y produce proliferación fibrosa en sus proximidades; en las vísceras se deposita whitlockita $(CaMg)_3(PO_4)_2$. El mecanismo de depósito es verosímilmente físico, produciéndose cuando el producto Ca x P en plasma supera el límite de 70. Las calcificaciones subcutáneas ceden fácilmente al disminuir la fosforemia, mientras que las vasculares prácticamente no se modifican.

Clínica

La repercusión subjetiva de la ODRU es muchas veces inexistente y monótona en el resto. Por ser el hueso inexistente mucho más susceptible al déficit de vitamina D, es en niños en los que la traducción clínica es más rica, manifestada por un cuadro florido de raquitismo similar al carencial (Rosario costal, genu valgo o varo, coxa vara, prognatismo, aumento del volumen de las epífisis y retraso o detención del crecimiento)²².

En adultos, se manifiesta por dolores óseos o deformidades, mucho menos llamativas que en niños, y fracturas. La causa más frecuente de dolor es la osteomalacia, más que el hiperparatiroidismo, aunque ambas formas cursan a menudo sin repercusión clínica¹.

Las calcificaciones extraesqueléticas pueden producir tumoraciones en distintas localizaciones, a veces, molestias locales y, excepcionalmente, isquemia por alteraciones vasculares o insuficiencia cardíaca.

La hipercalcemia espontánea o inducida por el tratamiento cursa con su sintomatología conocida²².

Recientemente, y dentro de la teoría determinada por Bricker "trade-off"¹¹ (término de traducción difícil, intercambio, reciprocidad), se atribuye al aumento compensador de la PTH una serie de consecuencias que la convierten en una de las principales "toxinas urémicas": alteraciones del sistema nervioso central, prurito, necrosis de tejidos blancos, anemia, impotencia sexual, hiperlipemia, acidosis e intolerancia a los hidratos de carbono, además de las relacionadas directamente con el metabolismo óseo³⁶.

La correlación clínico-bioquímica con la histología no es buena¹. Exceptuando pacientes con alteraciones radiológicas bien definidas (fundamentalmente reabsorción subperióstica y pseudofracturas), no es predecible con seguridad el tipo de patología. En general, los pacientes con evolución más larga en insuficiencia renal, no inmunológicos, tienen más patología ósea. En distintas ocasiones se ha referido la notable diversidad de frecuencia con que se presenta la ODRU sintomática en algunos países. Probablemente, el enriquecimiento de la dieta con vitamina D y la exposición al sol justifican parte de estas variaciones. No está definitivamente aclarado si el contenido en aluminio del líquido de diálisis es un factor patogénico en la osteomalacia.

Diagnóstico

Ya hemos visto la frecuencia de lesiones histológicas en enfermos en insuficiencia renal crónica (tabla I) y cómo su repercusión clínica es escasa. En pacientes no dializados, la bioquímica habitual es hipocalcemia, hiperfosforemia y fosfatasa alcalina elevada o menos veces normal. Tanto en esta fase como durante el tratamiento con diálisis no hay cuadros analíticos diferenciales de forma segura, aunque la fosfatasa alcalina tiende a ser más alta en hiperparatiroidismo.

Radiológicamente se pueden encontrar distintos tipos de lesiones, algunas características de patologías específicas, otras de difícil clasificación³³.

A. Osteomalacia-raquitismo

- a. Líneas de Looser (fig. 3).
- b. Deformidades.
- c. Ensanchamiento metafisario (niños) (fig. 4).

B. Hiperparatiroidismo

- a. Reabsorción subperióstica (fig. 5).
- b. Quistes.
- c. Desaparición de la lámina dura de los dientes.

C. Lesiones de clasificación patogénica incierta

- a. Osteoporosis: aplastamientos vertebrales.
- b. Desmineralización. Radiotrasparencia. Corticales finas.
- c. Cráneo de cepillo.
- d. Cráneo con moteado radiotrasparente difuso.
- e. Osteoesclerosis (columna en jersey de rayas).
- f. Formación de hueso subperióstico nuevo.
- g. Fracturas.
- h. Calcificaciones extraesqueléticas (fig. 6).

Para la descripción de estas lesiones referimos al lector a textos de radiología.

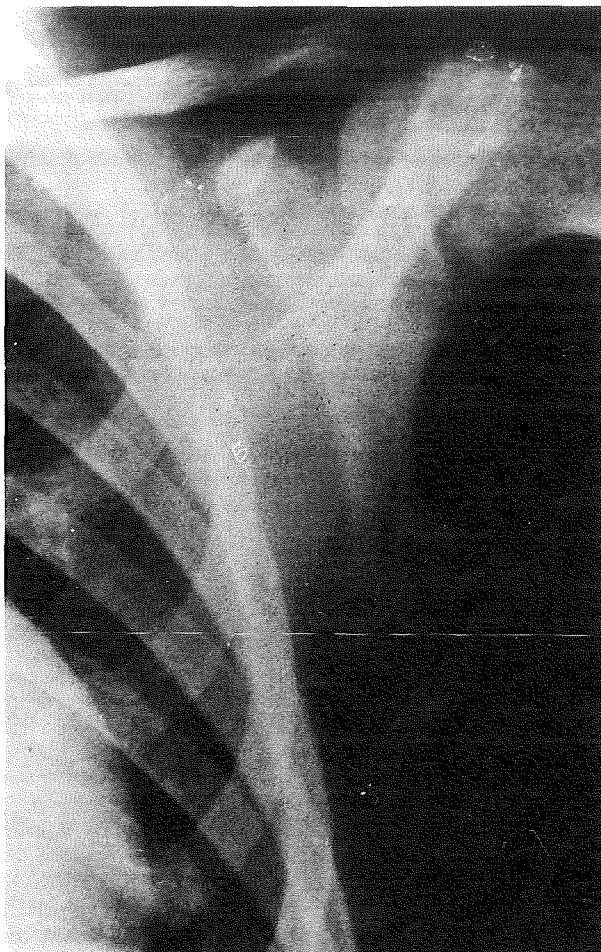


Fig. 3.—Línea de Looser en escápula. Por encima de la imagen de pseudofractura hay otra pérdida de tejido óseo que probablemente corresponde a la misma patología.

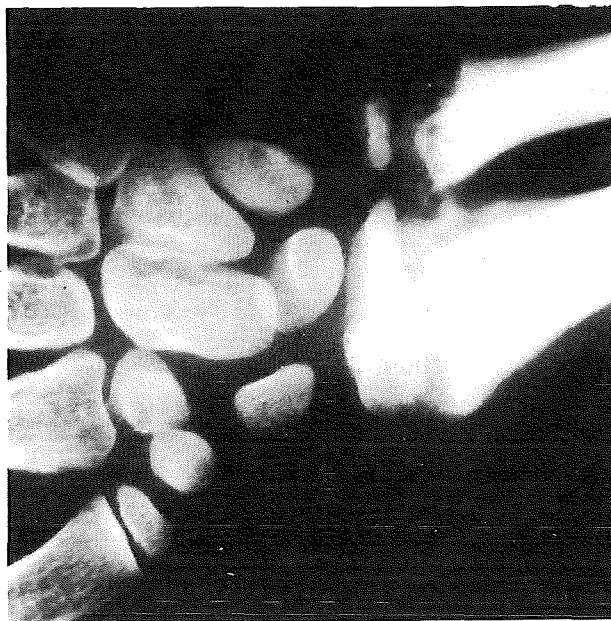


Fig. 4.—Raquitismo. Ensanchamiento y desflecamiento metafisario a nivel del cartilago de crecimiento.

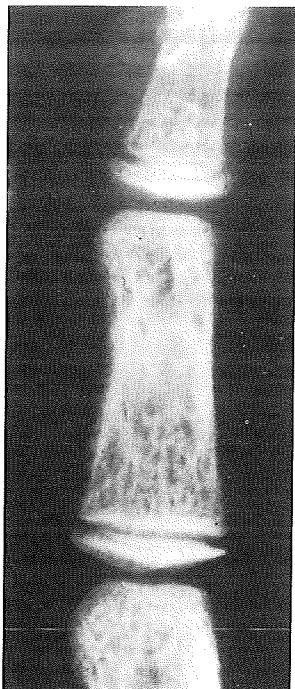


Fig. 5.—Resorción subperióstica, hiperparatiroidismo. El borde cubital de la segunda falange ha perdido el contorno liso del perostio formando la típica imagen característica del hiperparatiroidismo de uno u otro tipo.

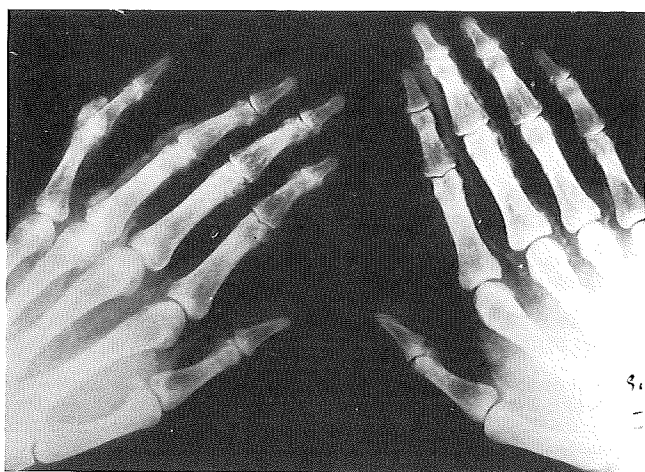


Fig. 6.—Calcificaciones vasculares y del tejido subcutáneo con predominio periarticular.

La determinación exacta de la afectación, única o múltiple, debe hacerse mediante biopsia.

Tratamiento

Aunque, sin comprobación clínica, parece lógico pensar que la ODRU se desarrolla según los esquemas de destrucción renal progresiva experimental. Los que se han hecho a largo plazo demuestran cómo la combinación de una reducción proporcional de la ingesta de P y de pequeñas dosis de vitamina D (60 mcg semanales de 25 (OH)D₃ en perros) es la única forma conocida que mantiene la bioquímica plasmática y la histología ósea normales en presencia de una insuficiencia renal crónica marcada³⁹.

En las formas iniciales de la IRC (filtrado glomerular superior a 50 %) es, extrapolando estas experiencias a la clínica, lógico proporcionar una dieta con contenido bajo en P y dosis pequeñas de vitamina D. No se sabe cuáles han de ser estas dosis; probablemente respecto al P, con disminuir marcadamente la ingesta de leche y derivados es suficiente. Con todas las medidas que tienden a controlar la hiperfosforemia hay que tener muy presente que la deplección de P es un método bien conocido de producir osteomalacia, y que cualquier producto con efecto vitamina D es potencialmente hipercalcemiante; por lo tanto, estas medidas serán cuidadosamente controladas.

Con filtrados inferiores a 50-30 %, la dieta será insuficiente para evitar la hiperfosforemia y será preciso añadir quelantes intestinales del P. La indicación del empleo de vitamina D es más clara aunque todavía sin base clínica experimental. Las dietas hipoproteicas empleadas en estos pacientes suelen tener escaso contenido en Ca y es conveniente suplementarlo con 2-4 g de CO₃ Ca al día.

En los pacientes en hemodiálisis crónica, la fosforemia se controla parcialmente por ésta; se añadirán quelantes del P sólo cuando sea preciso para mantener la fosforemia prediálisis alrededor de 6 mg%; cifras inferiores pueden inducir deplección de P, cuadro especialmente grave en estas circunstancias⁵. Es preciso mantener el balance adecuado de Ca en lo que es fundamental, el contenido del baño. Se ha visto cómo pasando el Ca del líquido de diálisis de 5 a 7,5 mg%, y viceversa, se produce un brusco descenso o aumento del nivel plasmático de PTH; también se precisan diferencias entre 6-6,4 y 7,5 mg%⁹. Probablemente, a niveles superiores a 8 mg, no son más efectivos. Se puede lograr un efecto similar administrando Ca oral. Es preciso evitar que el producto Ca × P supere 70. La indicación del tratamiento con productos con efecto vitamina D está bien sentada cuando hay evidencia de raquitismo o de osteomalacia. También en enfermos con hiperparatiroidismo sin hipercalcemia en los que se produce un claro descenso de la PTH; su máximo efecto curativo se obtiene en pacientes con fosfatasa alcalina elevada. Desde el punto de vista fisiopatológico se debe usar rutinariamente en todos los enfermos en diálisis, a dosis moderadas, controlando periódicamente la calcemia con el fin de curar y prevenir tanto la osteomalacia como el hiperparatiroidismo y, quizá, positivizando el balance de Ca, la osteoporosis.

La elección del preparado puede ser difícil; en el comercio son obtenibles D₂, D₃, dihidrotatisterol (DHT, AT-10) y 25 (OH)D₃. Productos más polares o sintéticos como el 1,25 (OH)₂D₃, 1 α OHD₃ y 24,25 (OH)₂D₃ sólo son utilizables en algunos centros. De ellos, el que parece más fisiológico, y en este rango de dosis es activo subiendo la calcemia y disminuyendo la fosfatasa alcalina y la parathormona y mejorando la osteítis fibrosa y la osteomalacia, es el 1,25 (OH)₂D₃^{6,14,18,24,37}. Del punto de vista clínico la única diferencia entre ellos, además de la disponibilidad y el precio, es que los compuestos menos polares, D₂ y D₃, por no ser hidrosolubles y ser precisas dosis muy elevadas (0,25-5 mg/día) pueden producir hipercalcemia muy duradera y de difícil control¹⁹. Por distintos grupos se han pretendido ventajas de unos u otros sin que parezca evidente la superioridad de ninguno de ellos en ninguna situación determinada. Por lo tanto, por ahora y en nuestro medio, la indicación más lógica es el 25 (OH) D₃ (hidroferol[®])^{7,8,38,39}. El dihidrotaquisterol tiene como ventaja sobre el calciferol

o el colecalciferol que, por rotación del anillo A, el OH en posición 3 parece actuar como si fuera en 1, de forma que no necesita la hidroxilación renal en 1. Es necesario que en el hígado se hidroxile en 25 (25 OHD HT) para ser efectivo; la administración de 25 OHD HT sintético es más rápidamente eficaz que la de DHT. Las dosis de DHT son inferiores a las de D₃; en general, con 0,25-0,50 mg/día se consiguen los efectos vitamina D²³.

La paratiroidectomía, probablemente cada vez menos indicada si se emplean las medidas profilácticas antes de que los pacientes entren en hemodiálisis crónicas, habrá que proponerla cuando el hiperparatiroidismo sea grave por su repercusión esquelética y resistente a métodos conservados o en situaciones de hipercalcemia mantenida, prurito intratable o calcificaciones extraesqueléticas. La paratiroidectomía debe ser total en aquellos pacientes que no van a recibir un trasplante renal, subtotal en el resto. Su efecto suele ser llamativo por la rapidez en desaparecer el prurito y la hipercalcemia y la buena evolución de la osteítis fibrosa. Hay que tener presente que el estímulo para el desarrollo del hiperparatiroidismo persiste y por tanto el fragmento de tejido restante tiende a hiperplasiarse.

Cuando, tras un período más o menos largo de uremia en diálisis, se sustituyen las funciones renales excretoras y endocrinas mediante un trasplante renal funcionante, la situación cambia bruscamente. Las paratiroides hiperplasiadas se encuentran con que ya no existen ni el freno del déficit de vitamina D ni el de un filtrado inexistente prácticamente. En fases iniciales se puede producir hipercalcemia y balance negativo de P, fenómenos que en general tienden a ceder aunque en ocasiones se necesita la paratiroidectomía. Posteriormente, en número considerable de pacientes se puede producir un nuevo tipo de patología ósea, la necrosis aséptica de la cabeza del fémur que ensombrece la evolución de estos enfermos.

Bibliografía

1. Alvarez Ude F, Feest TG, Ward MK, Pierides AM, Ellis HA, Peart KM, Simpson W, Weightman D, Kerr DNS. *Hemodialysis bone disease: Correlations between clinical histologic and other findings*. Kid Int. 14, 68, 1978.
2. Arnaud C Rasmussen H, Anast C. *Further studies on the interrelationship between parathyroid hormone and vitamin D*. J Clin Invest. 45, 1955, 1966.
3. Avioli LV. *Intestinal absorption of calcium*. Arch Intern Med. 129, 345, 1972.
4. Avioli LV. *Controversies regarding uremia and acquired defects in vitamin D₃ metabolism*. Kid Int. 13, s-36, 1978.
5. Baker LRI, Ackrill P, Cattell WR, Stamp TCB, Watson L. *Iatrogenic osteomalacia and myopathy due to phosphate depletion*. Brit Med J. 3, 150, 1974.
6. Berl T, Berns AS, Huffer WE, Hammill K, Alfrey AC, Arnaud CD, Schrier RW. *1,25 dihydroxycholecalciferol effects in chronic dialysis*. Ann Intern Med 88, 774, 1978.
7. Birge SJ, Haddad JG. *25 hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism*. J Clin Invest. 56, 1.100, 1975.
8. Bone M, Stein P, Barsseau VC, Teitelbaum S, Avioli LV. *The effects of 25 hydroxycholecalciferol in renal osteodystrophy*. Abstracts VI International Congress of Nephrology. Florencia. 1976.

9. Bouillon R, Verberckmoes R, De Moor P. *Influence of dialysate calcium concentration and vitamin D on serum parathyroid hormone during repetitive dialysis*. Kid Int. 7, 422, 1975.
10. Bricker NA, Slatopolsky E, Reiss E, Avioli LV. *Calcium, phosphorus and bone in renal disease and transplantation*. Arch Intern Med. 123, 543, 1969.
11. Bricker NS. *On the pathogenesis of the uremic state: an exposition of the "trade-off" hypothesis*. New Eng J Med. 286, 1.093, 1972.
12. Brickman AS, Massry SG, Norman AW, Coburn JN. *On the mechanism and nature of the defect in intestinal absorption of calcium in uremia*. Kid Int. 7, 113, 1975.
13. Catto GRD, McIntosh JAR, MacLeod M. *Hemodialysis therapy and changes in skeletal calcium*. Lancet 1, 1.150, 1973.
14. Chertow BS, Baylink DJ, Wergedal JE, Su MHH, Norman AW. *Decrease in serum immunoreactive parathyroid hormone in rats and PTH secretion in vivo by 1,25 dihydrocholecalciferol*. J Clin Invest. 56, 668, 1975.
15. Contiguglia SR, Alfrey AC, Miller NL, Runells DE, LeGeros RZ. *Nature of soft-tissue calcification in uremia*. Kid Int. 4, 229, 1973.
16. DeLuca HF. *The Kidney as an endocrine organ involved in the function of vitamin D*. Am J Med. 58, 39, 1975.
17. DeLuca HF. *Vitamin D endocrinology*. Ann Intern Med. 85, 367, 1976.
18. DeLuca HF. *24 hydroxylation of the vitamin D metabolism: its site and physiologic significance in man*. Proceeding VII International Congress of Nephrology. Karger, Basel. 1978.
19. Dent CE, Harper CN, Philpot GF. *Treatment of renal-glomerular osteodystrophy*. Q J Med. 30, 1, 1961.
20. Eastwood JB. *Observations on renal osteodystrophy with special reference to action of vitamin D on bone mineralisation*. Tesis doctoral. Universidad de Londres. 1974.
21. Ellis HA, Peart KM. *Azotemic renal osteodystrophy: a quantitative study on iliac bone*. J Clin Pathol. 26, 83, 1973.
22. Fourman P, Royer P. *Calcium metabolism and the bone*. Blackwell. Oxford. 1978.
23. Hallick RB, DeLuca HF. *Metabolites of dihydrotachysterol in target tissues*. J Biol Chem. 247, 91, 1972.
24. Henderson RG, Lesingham JGG, Oliver D, Small DG, Russell RGS, Smith R, Walton RJ, Preston C, Warner GT. *Effects of 1,25 dihydrocholecalciferol on calcium absorption, muscle weakness and bone disease in chronic renal failure*. Lancet 1, 379, 1974.
25. Heynen G, Franchimont P. *Human calcitonin and serum phosphate*. Lancet 1, 627, 1974.
26. Hill LF, Taylor CM, Mawer EB. *Bioassay of 1,25 dihydrocholecalciferol*. En "Calcium regulating hormones". 415. Editado por Talmage RN. Excerpta. Amsterdam. 1975.
27. Ingham JP, Stewarte JH, Pasen S. *Quantitative skeletal histology in untreated end-stage renal failure*. Brit Med J. 2, 745, 1973.
28. Kalu DN, Pennock J, Doyle FG, Foster GV. *Parathyroid hormone and experimental osteosclerosis*. Lancet 1, 1.363, 1970.
29. Kanis JA, Oliver D, Ledingham JG, Russell GGR. *Evidence that endogenous calcitonin protects against renal bone disease*. Lancet 2, 1.322, 1976.
30. Katz AI, Hampers CL, Merrill JP. *Secondary hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in chronic renal failure*. Medecine 48, 333, 1969.
31. Lee EJ, Parthemore JG, Deftos LJ. *Immunochemical heterogeneity of calcitonin in renal failure*. J Clin Endocr. 45, 528, 1977.
32. Lemann J, Litzow JR, Lennon EJ. *The effects of chronic acid loads in normal man*. J Clin Invest. 45, 1.608, 1966.

33. López de Novales E, Ruilope LM, Lara T, Hernando L. *Osteodistrofia renal. Aspectos clínicos y radiográficos en la hemodiálisis y trasplante renal*. Rev Clin Esp. 135, 19, 1974.
34. Massry SG, Arief AI, Coburn JW, Palmieri G, Dleeman DR. *Divalent ion metabolism in patients with renal failure: studies on mechanisms of hypocalcemia*. Kid Int. 5, 437, 1974.
35. Massry SG, Stein R, Garty J, Arief AJ, Coburn JW, Norman AW, Friedler RM. *Skeletal resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in uremia*. Kid Int. 9, 467, 1976.
36. Massry SG, Goldstein DA. *Role of parathyroid hormone in uremic toxicity*. Kid Int. 13 (suppl. 8), 39, 1978.
37. Pierides AM, Ward MK, Alvarez Ude F, Ellis HA, Perat KM, Simpson W, Kerr DNS, Norman AW. *Long-term therapy with 1,25 (OH)₂D₃ in dialysis bone disease*. Proceeding de la EDTA. Editado por Pitman. Vol 12. 1976.
38. Puschett JB, Moranz J, Kurnick WS. *Evidence for a direct action of cholecalciferol and 25 OH D₃ on the renal transport of phosphate, sodium and calcium*. J Clin Invest. 51, 373, 1972.
39. Rutheerfor WE, Bordier P, Bruska MP, Harter H, Greenwalta A, Blondin J, Haddad J, Bircker NS, Slatopolsky E. *Phosphate control and 25 OH D₃ administration in preventing experimental renal osteodystrophy in the dog*. J Clin Invest. 60, 332, 1977.
40. Slatopolsky E, Caglar S, Gradowska L, Canterbury J, Reiss E, Bricker NS. *On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using "proportional reduction" of dietary phosphorus intake*. Kid Int. 2, 147, 1972.
41. Teitelbaum SL, Bone JM, Stein PM, Gilden JJ, Bates M, Boisseau VC, Avioli LV. *Calciferol in chronic renal insufficiency*. JAMA 235, 164, 1976.
42. Velentzas C, Oreopoulos DG, Brandes L, Wilson DR, Marquez A. *Abnormal vitamin D levels*. Ann Intern Med. 86, 198, 1977.
43. Wing AJ, Curtis JR, Eastwood JB, Smith EKM, De Wardener H. *Transient and persistent hypercalcemia in patients treated by maintenance hemodialysis*. Brit Med J. 4, 150, 1968.