

# Efecto de un año de tratamiento con diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) sobre la histología ósea del enfermo urémico

J. C. Rodríguez, V. Lorenzo \* y A. Torres \*

Servicio de Nefrología del Hospital Nuestra Señora del Pino, de Las Palmas de Gran Canaria, y \* Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Canarias, de Tenerife.

## RESUMEN

Con el fin de conocer la evolución de la osteodistrofia renal (ODR) en DPCA, estudiamos a un total de 27 enfermos con IRC terminal justo antes (pre-DPCA) y tras un año de tratamiento con DPCA, practicándose en ambas situaciones una biopsia ósea de cresta ilíaca. Todos recibían dosis variables de  $(OH)_3Al$  como quelante del fósforo y 14 recibían además una dosis fija de 1  $\alpha$  OH D<sub>3</sub> (0,5  $\mu$ g/día). El contenido de aluminio ( $Al^{3+}$ ) del líquido peritoneal era inferior a 10  $\mu$ g/l. Los enfermos tratados con vitamina D mostraban una calcemia superior a los que no la recibían ( $9,64 \pm 0,74$  vs  $9,11 \pm 0,51$  mg/dl.;  $p < 0,05$ ), no existiendo diferencias en los niveles de fósforo, fosfatasa alcalina o dosis de  $(OH)_3Al$ . No se observaron diferencias en la evolución histológica de estos dos grupos, sugiriendo que para que la vitamina D sea eficaz hay que alcanzar niveles de calcemia cercanos al «set-point» de calcio.

Pre-DPCA la mayoría de los enfermos (18/27) tenían formas leves de ODR con mínimos o ausentes signos de hiperactividad paratiroidea, describiéndose depósitos de  $Al^{3+}$  en uno de ellos. Al año de DPCA la histología no varió en 14 de estos 18 enfermos, pero en tres de ellos aparecieron depósitos de  $Al^{3+}$ ; los cuatro restantes evolucionaron con osteomalacia (OM), con depósitos de  $Al^{3+}$  en dos casos. En un enfermo con OM por  $Al^{3+}$  pre-DPCA no se observaron cambios histológicos al año de DPCA. Por otro lado, en ninguno de los enfermos con osteítis fibrosa (en cinco ésta se asoció a OM: formas mixtas) se objetivó  $Al^{3+}$  en el hueso, tanto pre-DPCA como al año de tratamiento. Esto sugiere que los enfermos con menos lesiones de hiperactividad paratiroidea y, por tanto, menor turnover óseo, corren el riesgo de acumular  $Al^{3+}$  en el hueso, por lo que debe intentarse en ellos el uso de otros quelantes del fósforo diferentes del  $(OH)_3Al$ . Por último, en tres de los cinco enfermos con formas mixtas (osteítis fibrosa + OM) desapareció el componente osteomalácico al año de DPCA. Es posible que este grupo de enfermos se beneficien esencialmente de la DPCA por lograrse mejores aclaramientos de toxinas inhibidoras de la mineralización y/o por un mejor control de la acidosis.

Palabras clave: **DPCA.**

## BONE HISTOLOGICAL CHANGES AFTER 1 YEAR ON CAPD IN 28 PATIENTS

### SUMMARY

To assess the effect of Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) on the histological manifestations of uremic bone disease, 27 patients with End-Stage Chronic Renal Failure underwent bone biopsy immediately prior to (pre-CAPD) and

Correspondencia: Dr. A. Torres Ramírez.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario de Canarias.  
Santa Cruz de Tenerife.

after one year of such treatment. All received variable amounts of  $\text{Al}(\text{OH})_3$  as a phosphate-binder, and 14 received a constant dose of  $1 \alpha \text{ OH D}_3$  ( $0.5 \mu\text{g}/\text{day}$ ). Peritoneal fluid aluminum content was  $< 10 \mu\text{g}/\text{l}$ . Compared to patients without vitamin D, those under vitamin D therapy showed a higher plasma calcium level ( $9.64 \pm 0.74$  vs.  $9.11 \pm 0.51 \text{ mg}/\text{dl}$ ;  $p < 0.05$ ) but levels of phosphorus and alkaline phosphatase were similar as were the doses of  $\text{Al}(\text{OH})_3$  received. The evolution of bone disease on CAPD was not different in these 2 groups of patients, emphasizing the importance of reaching a calcemia near the «set-point» of calcium when uremic patients are treated with vitamin D.

Most patients (18/27) showed mild forms of renal osteodystrophy (minimal or absent signs of hyperparathyroidism) pre-CAPD, one of them with positive aluminon ( $\text{Al}^{3+}$ ) stain at the osteoid/mineralized bone interphase. After one year of CAPD bone histology remained unchanged in 14 cases, but 3 of them showed a positive  $\text{Al}^{3+}$  stain. The 4 additional patients with Mild forms pre-CAPD developed osteomalacia (OM), 2  $\text{Al}^{3+}$  related. One patient with  $\text{Al}^{3+}$ -related OM preCAPD showed a similar histology after one year of CAPD. On the other hand, no  $\text{Al}^{3+}$  deposits were seen preCAPD or after one year of treatment in the 8 patients showing osteitis fibrosa (3 with associated OM: Mixed forms) prior to CAPD. This suggests that patients without hyperparathyroid bone disease and lower bone turn-over are at special risk for aluminum accumulation in bone during CAPD if  $\text{Al}(\text{OH})_3$  is used to control hyperphosphatemia. Alternative phosphate binders such as calcium carbonate must be tried in this situation. Finally, the osteomalacic component disappeared in 3 of 5 patients with Mixed forms (Osteitis Fibrosa + OM) preCAPD after one year on CAPD, and this may have been due to improved removal of inhibition of bone formation and/or to the strict control of acidosis observed during such treatment.

Key words: **CAPD**.

## Introducción

La DPCA tiene unas consecuencias metabólicas que pueden potencialmente influir en el esqueleto. Así, se ha documentado una pérdida peritoneal de  $25 (\text{OH}) \text{ D}_3$  y su proteína fijadora<sup>1</sup>, así como de PTH inmunorreactiva<sup>2</sup> y menores requerimientos de quelantes del fósforo, junto con un mayor aclaramiento de aluminio que en la hemodiálisis<sup>3</sup>. Sin embargo, se han publicado resultados dispares sobre la evolución de la osteodistrofia renal en DPCA<sup>4-10</sup>, siendo escasos los trabajos en que con biopsias óseas repetidas se estudia el impacto de aquélla en el hueso urémico<sup>5-10</sup>. El objetivo del presente trabajo fue conocer la influencia del primer año de tratamiento con DPCA sobre la histología ósea de 27 enfermos con insuficiencia renal crónica terminal.

## Material y método

### Enfermos

Se estudiaron un total de 27 enfermos con IRC terminal, consecutivos, no seleccionados, procedentes de la misma unidad de diálisis, justo antes y tras doce meses de tratamiento con DPCA. Ninguno recibió esteroides, anticonvulsivantes ni fue paratiroidecto-

mizado. Todos recibieron dosis variables de  $\text{Al}(\text{OH})_3$  para mantener unos niveles de fósforo entre 4-6 mg/dl. (dosis media,  $2,62 \pm 1,25 \text{ g}/\text{día}$ ) y suplementos orales de calcio ( $1 \text{ g}/\text{día}$ ). Un total de 14 enfermos recibieron durante el año de DPCA una dosis fija de  $1 \alpha (\text{OH}) \text{ D}_3$  ( $0,5 \mu\text{g}/\text{día}$ ) de forma aleatoria y sin conocimiento previo de la biopsia ósea. En la tabla I se resumen los datos clínicos de los 27 enfermos estudiados.

Todos los enfermos estaban sometidos a tres a cuatro intercambios de 1,5-2 litros cada uno, ajustándose la concentración de glucosa para mantener un balance de líquidos adecuado. La mayoría recibía dos intercambios de 1,5 % y uno al 4,25 %. El contenido de calcio era de 3,5 mEq/l. y el de magnesio de 0,5 mEq/l. La concentración de aluminio, según el fabricante, era inferior a  $10 \mu\text{g}/\text{l}$ ., siendo esto además comprobado en varios lotes al azar.

Durante el año del estudio todos los enfermos permanecieron asintomáticos o con síntomas menores y ninguno padeció fracturas.

### Bioquímica

Antes de iniciar el tratamiento con DPCA, y posteriormente cada dos meses, se determinaron en todos los enfermos los niveles plasmáticos de calcio total, fósforo y fosfatasa alcalina por métodos estándar.

**Tabla I.** Datos clínicos de los 27 enfermos estudiados

	Edad (años)	Sexo	Etiología	Tto. con 1 α (OH)D <sub>3</sub>
Formas leves (n = 18)	47 ± 11,17	5 H y 13 V	4 DM, 5 NAE, 3 GNC, 3 NF, 3 otras	9
Osteítis fibrosa (n = 3)	53 ± 10	3 V	1 GNC, 1 NF, 1 NAE	1
Formas mixtas (n = 5)	41,4 ± 11,7	2 H y 3 V	3 NI, 2 NAE	3
Osteomalacia (n = 1)	62	V	DM	1

DM: Diabetes mellitus. NAE: Nefroangiosclerosis. GNC: Glomerulonefritis crónica. NI: Nefropatía intersticial. NF: No filiada.

### Biopsia ósea

Usando el trocar de Bordier se obtuvo en todos los enfermos, justo antes y al año de tratamiento con DPCA, una biopsia ósea de cresta ilíaca de 7 mm. de diámetro. Las muestras fueron fijadas en alcohol absoluto e incluidas en resinas plásticas (Polymaster AC 1209), obteniéndose cortes de 5 μ (Microtomo Polycut S, Reichert) que fueron teñidas con la técnica de Masson-Goldner, azul de toluidina y ácido aurín tricarbónico (específica del aluminio). El frente de mineralización fue valorado con la tinción de azul de toluidina al no realizarse doble marcaje con tetraciclina. Los diferentes parámetros histomorfométricos fueron cuantificados utilizando una grátula incorporada al ocular del microscopio. La técnica ha sido descrita con detalle previamente<sup>11, 12</sup>. Las biopsias fueron clasificadas en cuatro grupos histológicos, siguiendo criterios de Sherrard<sup>13</sup> con pequeñas modificaciones, como hemos descrito previamente<sup>11, 12</sup>. Brevemente, formas leves son aquellas que presentan ligero incremento de las superficies resorptivas y formativas, con mínima o ausente fibrosis (< 0,8 %); la osteítis fibrosa se caracteriza por un aumento de la resorción osteoclástica y de las superficies formativas osteoblásticas, con fibrosis peritrabecular (> 0,8 %) y exceso de hueso no laminar; en la osteomalacia existe una hiperosteoidosis (volumen osteoide relativo > 15 %) con más de cuatro laminitas colágenas birrefringentes vistas con luz polarizada, escasa actividad osteoblástica y mínima o ausente fibrosis (< 0,8 %), asociada a déficit de mineralización; las formas mixtas son aquellas en que coexisten signos de osteítis fibrosa y osteomalacia.

### Resultados

Después de un año de DPCA los niveles de calcio no se modificaron (9 ± 0,8 vs 9,31 ± 0,68 ng/dl.), los de fósforo descendieron de forma significativa (5,38 ± 1,05 vs 4,59 ± 1,27 mg/dl.; p < 0,01) y los de fosfatasa alcalina se mantuvieron en valores similares (225,7 ± 109,4 vs 246,1 ± 184,8 mU/ml.). La incidencia relativa de las distintas formas histológi-

cas, antes de iniciarse la DPCA y su evolución al año de tratamiento, se esquematizan en la tabla II. Antes de la DPCA, dos enfermos mostraban una tinción positiva para el aluminio en la interfase osteoide/hueso mineralizado, cifra que se eleva a seis tras un año de tratamiento, de los que tres eran diabéticos. Las únicas formas histológicas con depósitos de aluminio eran las que mostraban menos signos de hiperparatiroidismo; es decir, las formas leves y la osteomalacia pura. En las formas leves aquéllos eran escasos, no sobrepasando el 5 % del perímetro trabecular total.

**Tabla II.** Evolución de las distintas formas histológicas tras un año de tratamiento con DPCA

Pre-DPCA	Al <sup>3+</sup>	1 año DPCA	Al <sup>3+</sup>
17 leves	(-)	14 leves	3 (+)
		3 OM	1 (+)
1 leve	(+)	1 OM	1 (+)
1 OM	(+)	1 OM	1 (+)
3 OF	(-)	2 OF	(-)
		1 leve	(-)
5 mixtas	(-)	2 leves	(-)
		1 OF	(-)
		2 mixtas	(-)

OF: Osteítis fibrosa. OM: Osteomalacia.

Catorce de 18 enfermos con formas leves antes de la DPCA permanecieron con una histología similar el año de tratamiento, aunque en tres casos aparecieron depósitos de aluminio (tabla II). Tres formas leves evolucionaron a osteomalacia, asociada a depósitos de aluminio en un caso. Resaltó la evolución del único enfermo con forma leve y depósitos escasos de aluminio antes de la DPCA, el cual tras un año de tratamiento desarrolló una osteomalacia por aluminio (tabla II, fig. 1).

El único enfermo con osteomalacia por aluminio

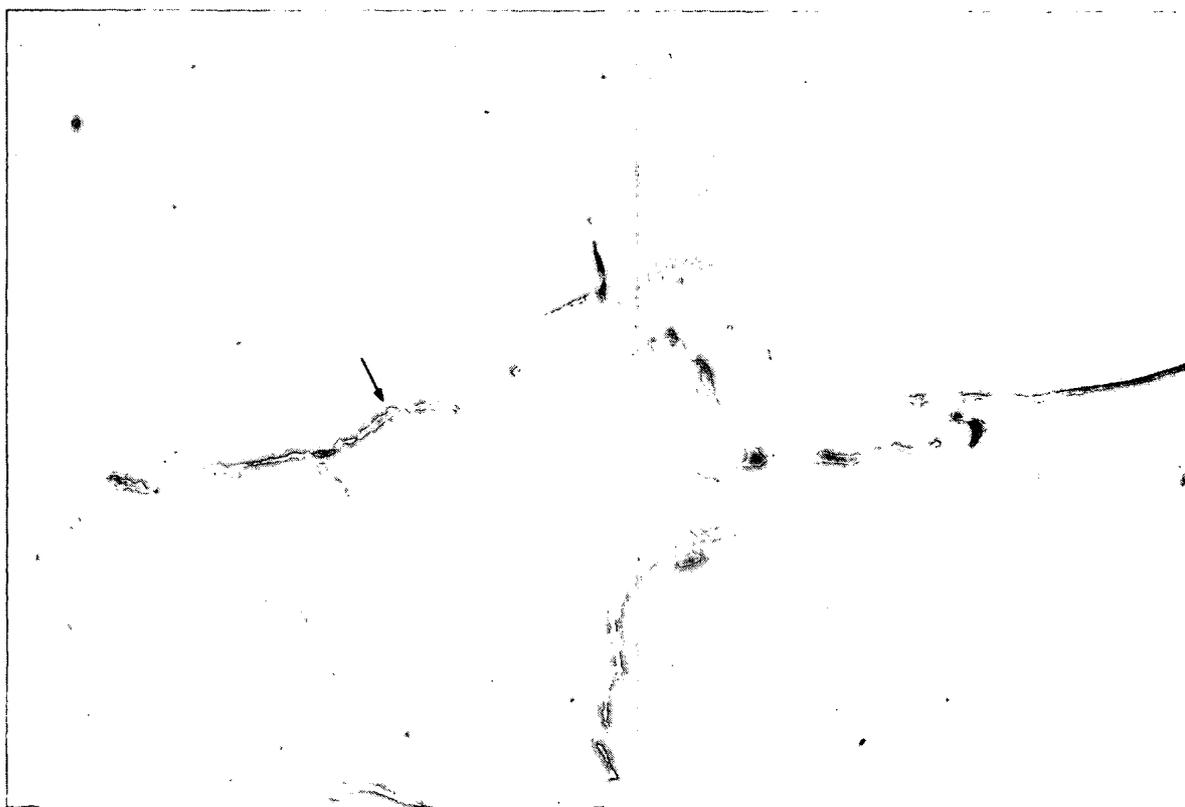


Fig. 1.—Biopsia ósea sin decalcificar con depósitos de aluminio en la interfase osteoide/hueso mineralizado (→). Acido aurín tricarbóxico 100X.

antes de entrar en DPCA permaneció con un patrón histológico similar al año de tratamiento (tabla II). De la evolución de los enfermos con más signos de hiperactividad paratiroidea en la biopsia (osteítis fibrosa y formas mixtas) destacó, por una parte, la ausencia de depósitos óseos de aluminio en contraste con las formas leves, y por otro lado, la desaparición del componente osteomalácico en tres de los cinco casos con formas mixtas (tabla II).

Los enfermos que habían recibido vitamina D durante el año de tratamiento con DPCA mostraban niveles de calcio superiores a los que no la recibían ( $9,64 \pm 0,74$  vs  $9,11 \pm 0,51$ ;  $p < 0,05$ ), aunque los de fósforo ( $4,22 \pm 1,37$  vs  $4,99 \pm 1,05$ ) y fosfatasa alcalina ( $274 \pm 166$  vs  $220 \pm 196$ ) no diferían. Las dosis bajas y fijas de vitamina D utilizadas no tuvieron una influencia especial en la evolución de la enfermedad ósea, al menos en el primer año de DPCA. Así, de los tres enfermos en los que mejoraron los signos de hiperactividad paratiroidea (uno osteítis fibrosa y dos formas mixtas, tabla II), uno recibía vitamina D y dos no. Por otro lado, de los tres enfermos con formas mixtas en los que desapareció el componente osteomalácico (tabla II), dos no recibían vitamina D. Por último, el uso de vitamina D a estas dosis no supuso un mayor consumo de  $Al(OH)_3$

( $2,64 \pm 0,78$  vs  $2,48 \pm 0,8$  g/día) ni un mayor riesgo para la aparición de depósitos óseos de aluminio (de los seis enfermos con tales depósitos al año de DPCA, tres recibían vitamina D y tres no).

### Discusión

Pocos son los trabajos en los que se evalúe la evolución de la osteodistrofia renal (ODR) en DPCA con biopsias óseas repetidas<sup>5-10</sup> y en muchos de ellos el número de enfermos ha sido pequeño. Por otro lado, los resultados de estos trabajos han sido dispares como consecuencia del uso de diferentes concentraciones de calcio en el líquido de diálisis y por el número variable de enfermos en tratamiento con vitamina D o que habían permanecido previamente en hemodiálisis. Nuestro estudio abarcó un total de 27 enfermos, todos de la misma unidad de DPCA, y ninguno había recibido previamente tratamiento sustitutivo de la función renal. Esta uniformidad, sin duda, permite un análisis más individualizado de los efectos directos de la DPCA sobre el hueso del enfermo urémico.

Un total de dos enfermos en IRC en fase terminal aún no dializados, mostraron una tinción positiva para el aluminio en la interfase osteoide/hueso minera-

lizado, uno de ellos con una forma leve y otro con osteomalacia. La combinación del uso de  $\text{Al}(\text{OH})_3$  como quelante del fósforo y la capacidad reducida de eliminar este exceso de aluminio por vía renal<sup>14, 15</sup> explica este hallazgo. Además, es posible que en la uremia esté incrementada la absorción intestinal de aluminio<sup>15</sup>.

Tras un año de tratamiento con DPCA, el número de enfermos que mostraron una tinción positiva para el aluminio se incrementó de dos a seis. Al ser el contenido de aluminio del líquido de diálisis menor de  $10 \mu\text{g/l.}$ , la fuente de la intoxicación parece que fue el  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , que todos los enfermos recibían como quelante del fósforo. Si bien la transferencia peritoneal de aluminio es superior a la de la hemodiálisis<sup>16, 17</sup>, ésta no es suficiente para evitar una elevación progresiva de los niveles plasmáticos de aluminio en los enfermos en DPCA que ingieren  $\text{Al}(\text{OH})_3$ <sup>17</sup> y el acúmulo tisular del mismo. Las únicas formas histológicas de ODR en las que observamos depósitos de aluminio eran aquellas en las que no se aprecian signos de hiperactividad paratiroidea o éstos son mínimos, es decir, las formas leves y la osteomalacia pura (tabla II). En ellas una más baja tasa de formación ósea puede proporcionar más tiempo para el depósito de aluminio en las superficies óseas en fase quiescente (de reposo). De hecho, se ha demostrado un facilitado acúmulo óseo de aluminio en los enfermos en hemodiálisis que tras la paratiroidectomía enlentecen su tasa de formación ósea<sup>18, 19</sup>. Recientemente, Andress y cols.<sup>20</sup> han demostrado que algo similar ocurre en los diabéticos, los cuales muestran una baja tasa de formación ósea<sup>20, 21</sup>. En nuestra serie todos los enfermos diabéticos pertenecían a los grupos histológicos con menos signos de osteítis fibrosa (tabla I) y de los seis enfermos que mostraban una tinción positiva para el aluminio al año de tratamiento con DPCA, tres eran diabéticos. Es preciso puntualizar que en los enfermos con formas leves y tinción positiva para el aluminio, ésta no sobrepasó el 5 % de la superficie trabecular total. Si bien el significado de estos depósitos es dudoso, la evolución de uno de estos casos hacia una franca osteomalacia por aluminio, tras un año de tratamiento con DPCA, durante el cual el enfermo no interrumpió el  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , sugiere que esta situación es la antesala del cuadro histológico florido de osteomalacia de bajo turnover, secundaria a intoxicación crónica por aluminio. Por último, el único enfermo con osteomalacia por aluminio antes de entrar en DPCA permaneció con una histología ósea similar al año de tratamiento, lo cual viene a confirmar que la DPCA por sí sola no produce el balance negativo de aluminio suficiente para disminuir la sobrecarga tisular, precisándose en estos casos el uso de desferrioxamina. En resumen, los enfermos con menos lesiones óseas de hiperparatiroidismo, entre los que se en-

cuentran los diabéticos, corren el riesgo de acumular aluminio en el hueso durante el tratamiento con DPCA. Al ser insuficiente la vía peritoneal para eliminar la sobrecarga de aluminio procedente del  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , es esencial en estos enfermos utilizar otros quelantes del fósforo, como el  $\text{CO}_3\text{Ca}$ <sup>22</sup> o el citrato cálcico<sup>23</sup>.

La evolución de la osteítis fibrosa fue variable, mejorando en tres de ocho enfermos (tabla II) tras un año de tratamiento en DPCA, no apreciándose cambios considerables en los cinco restantes. Unos autores han encontrado que la osteítis fibrosa empeora o permanece invariable en DPCA<sup>7-9</sup>, mientras otros observan una clara mejoría<sup>6</sup>. En otro estudio<sup>5</sup> se objetivó mejoría de la osteítis fibrosa sólo en aquellos enfermos en que los niveles de PTH descendieron. El estudio controlado de Shusterman y cols.<sup>10</sup>, en el que se compara el efecto de la DPCA con el de la hemodiálisis, ha resultado bastante clarificador en este sentido, demostrándose que en una proporción similar de enfermos de ambos grupos mejora la osteítis fibrosa.

De los cinco enfermos que entraron en programa de DPCA con una forma mixta de ODR (osteítis fibrosa + osteomalacia) observamos una desaparición del componente osteomalácico en tres (tabla II). Esto concuerda con la mejoría de los parámetros dinámicos de la mineralización observada en dos de los tres estudios en los que se utilizó el doble marcaje con tetraciclina<sup>5, 10</sup>. Es posible que con la DPCA se logre un mayor aclaramiento de «toxinas urémicas» inhibidoras de la mineralización. De hecho, Oreopoulos y cols.<sup>24</sup> han demostrado «in vitro» que el suero del enfermo en diálisis peritoneal inhibe la calcificación del cartílago en menor medida que el de aquellos en hemodiálisis. Mora Palma y cols.<sup>25</sup> y nosotros mismos<sup>26</sup> hemos demostrado en los enfermos urémicos, antes de iniciar tratamiento con diálisis, una fuerte asociación entre osteomalacia y acidosis. Es posible que el estricto control de ésta en DPCA haya contribuido a la mejoría de la osteomalacia en las formas mixtas.

La evolución de la histología ósea no fue diferente en los 14 enfermos que recibieron dosis fijas de vitamina D, con respecto a los 13 que no fueron tratados. Si bien la calcemia fue superior en el grupo tratado, los niveles alcanzados ( $9,64 \pm 0,64 \text{ mg/dl.}$ ) estaban claramente por debajo del «set-point» de calcio, el cual se haya desviado a la derecha en la uremia<sup>27</sup>. Esto sugiere que al menos durante un año las dosis bajas, profilácticas, de vitamina D no son eficaces en los enfermos en DPCA.

**Nota:** Este trabajo ha sido realizado dentro del proyecto de Caicyt P B-859253 y subvencionado en parte por el Excelentísimo Cabildo Insular de Tenerife.

## Bibliografía

1. Aloni Y, Shany S y Chaimovitz C: Losses of 25 (OH) D<sub>3</sub> in peritoneal fluid. Possible mechanism for bone disease in uremic patients treated with Chronic Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Min Elec Metab* 9:82-86, 1983.
2. Delmez J, Slatopolsky E, Martin K, Gearing B y Harter H: Mineral, Vitamin D, and Parathyroid Hormone in CAPD. *Kidney Int* 21:862-867, 1983.
3. Sorkin M, Nolph K, Anderson H, Morris J, Kennedy J, Pro-want B y Moore H: Aluminum mass transfer during CAPD. *Perit Dial Bull* 1:91-93, 1981.
4. Gigenes J, Khana R y Pierratos A: Renal Osteodystrophy in patients maintained on CAPD for more than a years. *Perit Dial Bull* 3:81-86, 1983.
5. Delmez J, Fallon M, Bergfeld M, Gearing B, Dougan C y Teitelbaum S: CAPD and Bone. *Kidney Int* 30:379-384, 1986.
6. Cassidy M, Owen J y Ellis H: Renal osteodystrophy and metastatic calcification in long term CAPD. *Q J Med* 54:29-48, 1985.
7. Zucchelli P, Catizone L, Casanova S, Fusaroli M, Fabri L y Ferrari G: Renal Osteodystrophy in CAPD patients. *Min Elec Metab* 10:326-332, 1984.
8. Buccianti G, Bianchi M y Valenti G: Progress of renal osteodystrophy during CAPD. *Clin Nephrol* 28:279-283, 1984.
9. Loschiavo C, Fabris A y Adami S: Effects of CAPD on renal osteodystrophy. *Perit Dial Bull* 5:53-55, 1985.
10. Shusterman N, Wasserstein A, Morrison G, Audet P, Fallon M y Kaplan F: Controlled study of renal osteodystrophy in patients undergoing dialysis: Improved response to CAPD compared with hemodialysis. *Am J Med* 82:1148-1156, 1987.
11. Lorenzo V, Torres A, González Posada J, Pestana M, Rodríguez A y Díaz Flores L: Prevalencia de las distintas formas histológicas de osteodistrofia renal con especial referencia a la osteomalacia. *Nefrología* 6:25-33, 1986.
12. Torres A, Lorenzo V y González Posada J: Comparison of histomorphometry and computerized tomography of the spine in quantitating trabecular bone in renal osteodystrophy. *Nephron* 44:282-287, 1986.
13. Sherrard D, Ott S, Maloney N, Andress D y Coburn J: Uremic osteodystrophy: classification, cause and treatment. En *Clinical disorders of bone and mineral metabolism*. Frame B, Potts J (Eds.), págs. 254-259. Excerpta Médica. Amsterdam, 1983.
14. Kaye M: Oral Aluminum toxicity in a non-dialyzed patients with renal failure. *Clin Nephrol* 20:208-211, 1983.
15. Ittel T, Buddington B, Miller N y Alfrey A: Enhanced gastrointestinal absorption of aluminum in uremic rats. *Kidney Int* 32:821-826, 1987.
16. Hercz G, Milliner D y Shinaberger J: Aluminum metabolism and removal during CAPD. (Abst.) *Am Soc Nephrol*, 1983.
17. Rottembourg J, Gallego J, Joudon M, Clavel J y Legrain M: Serum concentration and peritoneal transfer of aluminum during treatment by CAPD. *Kidney Int* 25:919-924, 1984.
18. Andress D, Ott S, Maloney N y Sherrard D: Effect of parathyroidectomy on bone aluminum accumulation in chronic renal failure. *N Eng J Med* 312:468-473, 1985.
19. Der Vernejoul M, Marchais S, London G, Morieux C, Biela-kof J y Miravet L: Increased bone aluminum deposition after subtotal parathyroidectomy in dialyzed patients. *Kidney Int* 27:785-791, 1985.
20. Andress D, Kopp J, Maloney N, Coburn J y Sherrard D: Early deposition of aluminum in bone in diabetic patients on hemodialysis. *N Eng J Med* 316:292-296, 1987.
21. Vincenti F, Arnaud S y Recker R: Parathyroid hormone and bone response of the diabetic patient to uremia. *Kidney Int* 25:677-682, 1984.
22. Slatopolsky E, Weerts C y Lopea S: Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure under chronic dialysis. *N Eng J Med* 315:157-161, 1986.
23. Cushner H, Copley J, Lindberg J y Foulks C: Calcium citrate, a non-aluminum containing phosphate binding agent for treatment of CRF. *Kidney Int* 33:95-99, 1988.
24. Oreopoulos D, Pitel S y Husdan H: Contrasting effects of hemodialysis and peritoneal dialysis on the inhibition of in vitro calcification by uremic serum. *Can Med Assoc J* 110:43-47, 1974.
25. Mora Palma F, Ellis H, Cook D, Deward J, Ward M, Wilkinson R y Kerr D: Osteomalacia in patients with chronic renal failure before dialysis or transplantation. *Q J Med* 52:332-348, 1983.
26. Torres A, Hernández D, Lorenzo V, Rodríguez J, Balaguer G, González Posada J, Losada M, Maceira B y Hernández Nieto L: Capacidad predictiva de los datos clínicos o bioquímicos en la forma osteomalácica de osteodistrofia renal: Análisis discriminante de 100 casos. *Nefrología* 7(S):50, 1987.
27. Coburn J y Slatopolsky E: Vitamin D, Parathyroid hormone and renal osteodystrophy. En Brenner B, Rector F. (Eds.) *The Kidney*, Saunders, Philadelphia, 1986.