

Osteodistrofia renal

A. L. MARTIN DE FRANCISCO.

El término de osteodistrofia renal fue introducido por LIU y CHU en 1943¹ para englobar todas las formas de afectación ósea asociadas a la insuficiencia renal crónica (IRC). Sin que ninguna lesión ósea sea específica, la histología puede corresponder a hiperparatiroidismo, raquitismo u osteomalacia, osteosclerosis y osteoporosis, aisladas o combinadas.

HIPERPARATIROIDISMO

El hiperparatiroidismo es una lesión universalmente presente en el paciente con IRC. En una serie de ELLIS de 233 pacientes con IRC² el 100 % de ellos mostraban algún grado de osteítis fibrosa, 83,7 % pura y 23,6 % con osteomalacia asociada.

Desde estados iniciales de la IRC, con modestas reducciones en el filtrado glomerular, existe una elevación de la Paratormona (PTH) como respuesta al descenso del calcio iónico sérico³. Este proceso es motivado inicialmente por la retención de fosfatos y más tarde por la alteración en la vía metabólica de la vitamina D.

1. **Retención de fosfatos:** El pool de fosfatos del organismo procede de la absorción intestinal del fosfato alimentario y de la liberación del fósforo contenido en el hueso mediante la osteólisis osteocítica y osteoclástica. Dos tercios del fosfato filtrado en los glomérulos son reabsorbidos en el túbulo proximal, función regulada por la PTH, entre otros factores.

Durante la IRC la excreción de fósforo por nefrona aumenta para que la fosforemia se mantenga en límites normales, siendo raro encontrar hiperfosfatemia con filtrados glomerulares superiores a 25 ml/min.⁴; ello se logra disminuyendo la reabsorción tubular de fosfatos a costa de aumentar la secreción de PTH, aumento que viene condicionado por la disminución de la fracción ionizada de calcio plasmático que produce todo aumento de la fosforemia.

SLATOPOLSKY⁵ estudió la respuesta a la destrucción renal quirúrgica de dos grupos de perros, un grupo con dieta pobre en fósforo y otro con dieta abundante en fosfatos; en los primeros no aumentó la PTH plasmática, contrariamente al aumento considerable que encontró en el segundo grupo.

De esta manera el hiperparatiroidismo y sus consecuencias óseas serían el precio que paga el paciente con IRC para mantener la homeostasis de sus fosfatos.

Cuando la insuficiencia renal progresa se hacen insuficientes los mecanismos de adaptación y la fosforemia se

eleva, no sólo por disminución en la excreción, sino por un aumento en la actividad osteoclástica.

2. **Alteración en la vía metabólica de la vitamina D:** El riñón es el único organismo capaz de convertir el 25 (OH) colecalciferol en 1,25 (OH)₂ colecalciferol⁶, merced a la presencia de la 1-alfa hidroxilasa en la fracción mitocondrial de la corteza renal. Los pacientes con insuficiencia renal presentan tasas plasmáticas de 1,25 (OH)₂ D₃ disminuidas, siendo prácticamente nulas en el anéfrico⁷. Como una de sus acciones principales es el aumento de transporte intestinal de calcio (aumentando la síntesis de la proteína transportadora de calcio Ca BP)⁸, se comprende fácilmente que la absorción intestinal de calcio esté disminuida en el urémico⁹, absorción que se normaliza al dar 1,25 (OH)₂ D₃¹⁰.

El descenso consiguiente del calcio iónico será de nuevo el estímulo que desencadene la liberación de hormona paratiroidea. Sin embargo, la acción hipercalcémica de esta hormona será subnormal al faltar el efecto «permisivo resortivo» que caracteriza al 1,25 (OH)₂ D₃ en su acción conjunta sobre el hueso¹¹.

Una hipótesis atractiva para comprender la aparición del hiperparatiroidismo secundario, y que agruparía a los factores que acabamos de discutir, está basada en el hecho de que la hiperfosforemia deprime la producción de 1,25 (OH)₂ D₃¹²; los trabajos de LLACH¹³ sugieren que la restricción de fósforo proporcional al grado de insuficiencia renal se asocia con un aumento en la absorción intestinal de calcio y con una caída en la PTH.

Esta elevación de la PTH produce una lesión *histológica* en el hueso de carácter osteoclástico, con aumento de la resorción ósea, determinada por un aumento en el volumen y superficie osteoclásticos, número de osteoclastos y osteólisis osteocítica¹⁴. En estadios avanzados aparece fibrosis medular y proliferación osteoblástica que puede condicionar un aumento de volumen osteoide y de volumen óseo total que en ocasiones no toma aspecto trabecular, sino desorganizado.

El primer signo *radiológico* del hiperparatiroidismo es la erosión subperióstica del extremo distal de las falanges terminales¹⁵. Más tarde estas erosiones afectan a la cara radial de la segunda falange y menos frecuentemente a la extremidad externa clavicular, sínfisis pubiana, trocánter menor femoral o al cráneo, donde aparece una imagen de moteado irregular¹⁶.

El hiperparatiroidismo secundario del paciente con IRC raramente da lugar a *sintomatología* ósea¹⁷. Con el tiempo, especialmente cuando existe un producto fosfocálcico elevado en hemodiálisis, puede aparecer prurito,

isomnio, ansiedad y calcificaciones metastásicas, síntomas que mejoran tras la paratiroidectomía. En casos avanzados pueden aparecer fracturas, pero con incidencia muy poco frecuente, inferior en algunas series al 1 %¹⁸.

El interés de las observaciones de SLATOPOLSKY⁵ tiene su traducción en el enfrentamiento *terapéutico* con este tipo de pacientes: el empleo de quelantes del fósforo que impidan su absorción, como el hidróxido de aluminio. Junto a ello, la ingestión de calcio oral y de metabolitos de la vitamina D, 25 OHD₃ ó 1,25 (OH)₂ D₃ tiende a contrarrestar el descenso del calcio iónico plasmático.

Existen dudas sobre el efecto directo del 1,25 (OH)₂ D₃ sobre la glándula paratiroides. La infusión en la glándula de 1,25 (OH)₂ D₃ puede inhibir la secreción de PTH¹⁹, habiendo evidencia de la existencia de receptores nucleares para el 1,25 (OH)₂ D₃²⁰.

La hemodiálisis puede servir para modificar el balance de calcio negativo del paciente urémico cuando la concentración de este ion en el líquido dializante es superior al calcio ultrafiltrable²¹, y de esta manera ser un corrector eficaz del defecto en la absorción intestinal de calcio.

En excepcionales ocasiones, generalmente en pacientes en hemodiálisis que desarrollan hipercalcemia y/o calcificaciones metastásicas en ausencia de vitamina D, está indicada la realización de paratiroidectomía subtotal, o total con reimplantación en antebrazo.

OSTEOMALACIA

La osteomalacia viene definida por una disminución en la mineralización del osteoide con reducción del frente de calcificación.

Existen dos variedades de osteomalacia en el paciente con insuficiencia renal crónica²².

1. **Asociada a hiperparatiroidismo:** Es una variedad frecuente (23,6 %) en la serie ELLIS², que cursa sin clínica manifiesta (salvo en pacientes en edad de crecimiento con lesiones de raquitismo). Histológicamente se caracteriza por un aumento de los parámetros osteoides, con disminución en el frente de calcificación y con lesiones de osteoclasia derivadas del hiperparatiroidismo asociado. Con la iniciación de las hemodiálisis el balance cálcico positivo puede conseguir una remineralización del osteoide, aunque sin corrección en el frente de calcificación²³.

2. **Pura:** Se trata de una lesión casi exclusiva del paciente en hemodiálisis, de preferencia regional, caracterizada desde el punto de vista histológico por aumento de volumen y perímetros osteoides con reducción en el frente de calcificación y sin actividad osteoclásica²⁴. Clínicamente se caracteriza por la aparición de dolores óseos generalizados con afectación predominante en cintura y parrilla costal. Son frecuentes las fracturas óseas, preferentemente en costillas inferiores y ramas pubianas, acompañando a una miopatía proximal iniciada en cintu-

ra pelviana que condiciona una «marcha de pato» muy característica. Es una entidad que progresa con la duración de la diálisis, aumentando del 20,7 % a los 3 meses al 73 % a los 2 años en la serie de Newcastle².

Los aspectos etiológicos de la osteomalacia en la insuficiencia renal crónica son varios:

1) **Déficit de 1,25 (OH)₂ D₃:** Un número de pacientes con IRC muestran niveles plasmáticos descendidos de 1,25 (OH)₂ D₃⁷, evidencia histológica de osteomalacia con hiperparatiroidismo asociado y responde a tratamiento con 1,25 (OH)₂ D₃²⁵. Sin embargo, BORDIER²⁶ no encontró en pacientes anéfricos en hemodiálisis osteomalacia ni más frecuente ni más severa que en el resto de los pacientes, lo que sugiere que el 1,25 (OH)₂ D₃ puede no ser el único responsable de la mineralización. Además, en algunos centros de hemodiálisis pacientes con osteomalacia no responden a tratamiento con vitamina D y concretamente con 1,25 (OH)₂ D₃²⁷, especialmente la variedad de osteomalacia pura^{28,29}, desarrollando hipercalcemia sin remineralización del osteoide.

2) **Depleción de fosfatos:** En una minoría de pacientes en hemodiálisis aparece osteomalacia por depleción de fosfatos por el uso excesivo de quelantes de fosfatos. No es el caso de la osteomalacia pura, que no se corrige al añadir fosfato al líquido de diálisis³⁰.

3) **Otros factores:** En la variedad severa de osteomalacia pura, que aparece exclusivamente en pacientes dializados en algunos centros de diálisis, como Denver³¹ y Newcastle³², la incidencia regional³³ inclinó las sospechas sobre el agua de diálisis. Se han estudiado varias componentes del agua, siendo de destacar:

a) **Flúor:** El hallazgo de altas concentraciones de flúor en el líquido de diálisis y en el suero de pacientes afectados³⁴, unido al conocimiento de la acción nociva del flúor sobre el esqueleto³⁵, dirigió las sospechas hacia este agente como responsable de la osteomalacia fracturante. Sin embargo, el cuadro clínico no es el de la fluorosis, no existió diferencia en el contenido del flúor del agua de diálisis entre dos regiones, una severamente afectada, como Newcastle, y otra sin patología importante, como Birmingham³⁴, así como tampoco varió la osteomalacia después de 21 meses de diálisis añadiendo flúor al líquido dializante³⁶.

b) **Aluminio:** En 1972 ALFREY, en Denver (Colorado)³⁷, comunicó la aparición de un brote epidémico de encefalopatía que afectó a 5 pacientes sometidos a tratamiento con hemodiálisis, caracterizado por alteraciones en el habla, mioclonias y demencia progresiva, falleciendo los pacientes en pocos meses. Este cuadro neurológico afectó más tarde a otras unidades en Chicago³⁸, Sheffield³⁹, Australia⁴⁰, Holanda⁴¹, Newcastle, Upon Tyne⁴², oeste de Escocia⁴³ y Rennes⁴⁴. La fuerte asociación entre esta entidad y la osteodistrofia fracturante, unido al elevado depósito de aluminio en la sustancia gris cerebral y hueso trabecular de estos pacientes^{41,42,45-48}, sugirió la responsabilidad del aluminio.

La incidencia de encefalopatía de diálisis en Europa alcanzó un 0,6 % de los pacientes en diálisis, de los que un 68 % presentaron osteodistrofia fracturante⁴⁹. La inmensa mayoría de estos pacientes habían sido dializados contra agua no tratada, con altos contenidos en aluminio, elemento que atraviesa la membrana de hemodiálisis, produciendo balances positivos durante las sesiones^{28,50,51}.

Esta responsabilidad del aluminio en la osteodistrofia fracturante se apoya en hallazgos importantes, como la existencia de correlación entre el contenido mineral del hueso y su contenido en aluminio⁵², entre el volumen osteoide y el contenido óseo de aluminio⁵³, entre el grado de osteomalacia y el contenido de aluminio de la sustancia gris cerebral, agua y duración de la diálisis⁴⁷, y fundamentalmente en la reproducción experimental de la lesión al inyectar aluminio intraperitoneal en ratas⁵⁴. Recientemente se ha demostrado histológicamente el depósito de aluminio en la interfase osteoide-hueso mineralizado en pacientes con osteodistrofia renal⁵⁵, siendo mucho más elevado el depósito en aquéllos con la variedad de osteomalacia pura⁵⁶.

El enfrentamiento terapéutico de la osteomalacia en la IRC depende de la variedad histológica que deseemos tratar. En aquella asociada a hiperparatiroidismo la conjunción de calcio y metabolitos de la vitamina D consigue remineralizar el osteoide. En la variedad pura con clínica fracturante el mejor tratamiento posible es el trasplante renal con éxito que consigue consolidar las fracturas a la vez que un balance negativo en aluminio²⁸, el empleo de 1,25 (OH)₂ colecalciferol, si bien consigue en algunos casos mejorar la miopatía proximal, pueden aparecer nuevas fracturas y las biopsias de control al cabo de algunos meses muestran resultados histológicos superponibles a los anteriores²⁸. Hay que analizar con optimismo los trabajos de ACKRILL en Manchester, que empleando desferoxamina a largo plazo consigue en 3 casos un balance negativo de aluminio con reconversión de la lesión osteomalácica en osteítis fibrosa⁵⁸.

La concentración de aluminio en el líquido de diálisis, que evita una ganancia al paciente, se sitúa por debajo de 15 µg/l.⁵⁹, pero los pacientes con insuficiencia renal habitualmente ingieren productos con aluminio para mantener las homeostasis de los fosfatos, productos que se absorben por vía oral y que elevan las tasas plasmáticas del mismo⁶⁰; 13 casos en Seattle dializados contra concentraciones de aluminio inferiores a 5 µg/l. sufrían de osteomalacia pura con depósito importante de aluminio en hueso⁵⁶, por lo que deberemos en un futuro muy próximo buscar otras sustancias para combatir la hiperfosfatemia de la insuficiencia renal.

Se ha especulado con la posibilidad de que la hormona paratiroidea favorezca tanto la absorción de aluminio oral como su distribución tisular⁶¹, con descenso del aluminio plasmático después de la paratiroidectomía⁶². No obstante, lo habitual en este tipo de osteodistrofia fracturante es encontrar valores normales o bajos de PTH²⁹; la

explicación a este hecho apunta hacia un efecto directo del aluminio sobre las glándulas paratiroides, lugar donde se acumula⁶³ y, al menos en cultivos tisulares, impide la liberación de PTH⁶⁴.

OSTEOPOROSIS Y OSTEOSCLEROSIS

Son lesiones asociadas a las anteriores y definidas por una disminución (osteoporosis) o por un aumento (osteosclerosis) en el volumen óseo total, con la consiguiente traducción radiológica de osteopenia u osteocondensación. La osteoporosis cursa con dolores dorsales y la osteosclerosis asintomática, no existiendo ningún tratamiento específico para ninguna de ellas.

BIBLIOGRAFIA

- LIU, S. H., y CHU, H. I.: «Studies of calcium and phosphorus with special reference to pathogenesis and effects of dihydrotachysterol (AT₁₀) and Iron». *Medicine*, 22: 103, 1943.
- ELLIS, H. A.; PIERIDES, A. M.; FEEST, T. G.; WARD, M. K., y KERR, D. N. S.: «Histopathology of renal osteodystrophy with particular reference to the effects of la-hidroxyvitamin D₃ in patients treated by long-term haemodialysis». *Clin. Endocrinol.*, 7 (Suppl): 315, 1977.
- SHERWOOD, L. M.; MAYER, G. P., y RAMBERG, C. F., Jr.: «Regulation of parathyroid hormone secretion: proportional control by calcium, lack of effect of phosphate». *Endocrinology*, 83: 1043, 1961.
- SLATOPOLSKY, E.; RUTHERFORD, W. E., y ROSENBAUM, R.: «Hyperphosphatemia». *Clin. Nephrol.*, 7: 138, 1977.
- SLATOPOLSKY, E.; CAGLAR, S., y PENNELL, J. P.: «On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog». *J. Clin. Invest.*, 50: 492, 1971.
- FRASER, D. R., y KODICEK, E.: «Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite». *Nature*, 228: 764, 1970.
- HAUSSLER, M. R.; BAYLINK, D. J.; HUGHES, M. R.; BRUMBAUGH, P. H.; WERGEDAL, J. W.; SHEN, F. H.; NIELSEN, R. L.; COUNTS, S. J.; BURSAC, K. M., y MCCAIN, T. A.: «The assay of 1 25-α-dihydroxy-vitamin D₃: physiologic and pathologic modulation of circulating hormone levels». *Clin. Endocr.*, 5 (S): 151S, 1976.
- WASSERMAN, R. H.; TAYLOR, A. N., y CORRADINO, R. A.: «Vitamin D dependent calcium binding protein. Purification and some properties». *J. Biol. Chem.*, 243: 3978, 1968.
- CLARKSON, E. M.; EASTWOOD, J. B.; KOUTSAIMANIS, K. G., DE WARDENER, H. E.: «Net intestinal absorption of calcium in patients with chronic renal failure». *Kidney Int.*, 3: 258, 1973.
- BRICKMAN, A. S.; COBURN, J. W.; ROWE, P. H.; MASSRY, S. G., y NORMAN, A. W.: «Impaired calcium absorption in uremic man: evidence for defective absorption in the proximal small intestine». *J. Lab. Clin. Med.*, 84: 791, 1974.
- MASSRY, S. G.; COBURN, J. W.; LEE, D. B. N.; JOWSEY, J., y KLEEMAN, C. R.: «Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure: Study in 105 human subjects». *Ann. Intern. Med.*, 78: 357, 1973.
- MacINTYRE, I.; COLSTON, K. W., y EVANS, I. M. A.: «The regulation of vitamin D metabolism». *Calcif Tissue Res.*, S (21), 136, 1976.
- LLACH, F.; MASSRY, S. G.; KOFFLER, A.; MALLUCHE, H. H.; SINGER, F. R.; BRICKMAN, A. S., y KUROKAWA, K.: «Secondary hyperparathyroidism in early renal failure: Role of phosphate retention». *Kidney Int.*, 12: 459, 1977.
- ELLIS, H. A., y PEART, K. M.: «Azotaemic renal osteodystrophy: A quantitative study on iliac bone». *J. Clin. Pathol.*, 26: 83, 1973.
- JENSEN, P. S., y KLIGER, A. S.: «Early radiographic manifestations of secondary hyperparathyroidism associated with chronic renal disease». *Radiology*, 125: 645, 1977.
- EASTWOOD, J. B.; BORDIER, PH. J.; DE WARDENER, H. E.: «Some biochemical, histological, radiological and clinical features of renal osteodystrophy». *Kidney Int.*, 4: 128, 1973.
- DE WARDENER, H. E.: «Osteodystrophie renale. Aspects cliniques». *La Revue du Praticien*, 30: 2555, 1980.
- RITZ, E.; KREMPIEM, B.; RIEDASCH, G.; KUHN, H.; HACKEN, G. W., y HEUCK, F.: «Dialysis bone disease». *Proc. Europ. Dial. Transp. Assoc.*, 8: «fi», «fi».
- CANTERBURY, J. N.; LERMON, S., y CLAFLIN, A. J.: «Effects of vitamin D metabolites on parathyroid hormone secretion». *J. Clin. Invest.*, 61: 1374, 1978.
- NORMAN, A. W., y WECKSLER, W. R.: «Receptors and Hormone

- Action». Vol. 2 (O'Malley B. W., Birnbaumer L. eds.). New York, Academic Press, 1977.
21. WING, A. J.: «Optimum calcium concentration of dialysis fluid for maintenance haemodialysis». *Brit. Med. J.*, 4: 145, 1968.
 22. COBURN, J. W.: «Renal osteodystrophy». *Kidney Int.*, 17: 677, 1980.
 23. MEYRIER, A.; BILLARD, D.; MARSAC, J., y RICHT, G.: «Evolution of renal osteodystrophy in the course of hemodialysis. Clinical aspects of metabolic bone disease». Boy-Frame, edit. Excerpta medica Amsterdam, 621, 1974.
 24. PIERIDES, A. M.; WARD, M. K., y KERR, D. N. S.: «Hemodialysis encefalopathy: posible role of phosphate depletion». *Lancet*, 1: 1234, 1976.
 25. PIERIDES, A. M.; WARD, M. K., y ALVAREZ UDE, F.: «Long-term therapy with 1.25 (OH)₂ D₃ in dialysis bone disease». *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, 12: 237, 1975.
 26. BORDIER, P. J.; TUN CHOT, S.; EASTWOOD, J. B.; FOURNIER, A. E., y DE WARDENER, H. E.: «Lack of histological evidence of vitamin D abnormality in the bones of anemic patients». *Clin. Sci.*, 44: 33, 1973.
 27. BRICKMAN, A. S.; COBURN, J. W.; SHERRARD, D. J.; WONG, E. G. C.; NORMAN, A. W., y SINGER, F. R.: «Clinical effects of 1.25 dihydroxy-vitamin D₃ in uremic patients with overt osteodystrophy». *Contrib. Nephrol.*, 18: 29, 1979.
 28. MARTIN DE FRANCISCO, A. L.: «Osteodistrofia renal fracturante en hemodiálisis. Responsabilidad del aluminio y respuesta al tratamiento con 1,25 (OH)₂ colecalciferol». Tesis doctoral. Universidad de Santander. Facultad de Medicina, 1981.
 29. HODSMAN, A. B.; SHERRARD, D. J.; WÜNG, E. G.; BRICKMAN, A. S.; LEE, D. L.; ALFREY, A. C.; SINGER, F. R.; NORMAN, A. W., y COBURN, J. W.: «Vitamin D resistant osteomalacia in hemodialysis patients lacking secondary hyperparathyroidism». *Ann. Intern. Med.*, 94, 629, 1981.
 30. FEEST, T. G.; WARD, M. K.; ELLIS, H. A.; ALJAMA, P., y KERR, D. N. S.: «Osteomalacic dialysis osteodystrophy: a trial of phosphate enriched dialysis fluid». *Brit. Med. J.*, 1: 18, 1978.
 31. KIM, D.; BELL, N. H., y BUNDESEN, W.: «Renal osteodystrophy in course of periodic dialysis for chronic uremia». *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Org.*, 14: 367, 1968.
 32. KERR, D. N. S.; WALLS, J., y ELLIS, H.: «Bone disease in patients undergoing regular haemodialysis». *J. Bone Joint. Surg.*, 51 B, 578, 1969.
 33. PLATTS, M. M.; GOODE, G. C., y HISLOP, J. S.: «Composition of the domestic water supply and the incidence of fractures and encephalopathy in patients on home dialysis». *Br. Med. J.*, 2: 657, 1977.
 34. SIDDIQUI, J. Y.; SIMPSON, S. W.; ELLIS, H. E.; KERR, D. N. S.; APPLETON, D. R.; ROBINSON, B. H.; HAWKINS, J. B.; ROBERTSON, P. W., y TAVES, D. R.: «Fluoride and bone disease in patients on regular hemodialysis». *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, 8: 149, 1971.
 35. JOWSEY, J.; SCHENK, R. K., y REUTTER, F. W.: «Some results of the effect of fluoride on bone tissue in osteoporosis». *J. Clin. Endocrinol.*, 28: 869, 1968.
 36. OREOPOULOS, D. G.; TAVES, D. R.; RABINOVICH, S.; MEEMA, H. E.; FENTON, S. S.; MURRAY, T., y DE VERBER, A.: «Fluoride and dialysis osteodystrophy: Results of a double blind study» (abstract). *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, 3: 53, 1974.
 37. ALFREY, A. C.; MISHELL, J. M.; BURKS, J.; CONTIGUGLIA, S. R.; RUDOLPH, H.; LEWIN, E., y HOLMES: «Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis». *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, 18: 257, 1972.
 38. MAHURKAR, S. S.; SALTA, R.; SMITH, E. C.; DHAR, S. K.; MEYERS, L., Jr., y DUNEA, G.: «Dialysis dementia». *Lancet*, 1: 1412, 1973.
 39. PLATTS, M. M.; MOORHEAD, J. H., y GREECH, P.: «Dialysis dementia». *Lancet*, 2: 159, 1973.
 40. BARRATT, L. J., y LAWRENCE, J. R.: «Dialysis-associated dementia». *Aust. NZ J. Med.*, 5: 62, 1975.
 41. FLENDRIG, J. A.; KRUIS, H., y DAS, H. A.: «Aluminium and dialysis dementia». *Lancet*, 1: 1235, 1976.
 42. WARD, M. K.; PIERIDES, A. M.; FAWETT, P.; SHAW, D. A.; PERRY, R. H.; TOMLINSON, B. E., y KERR, D. N. S.: «Dialysis encephalopathy syndrome». *Proc. EDTA*, 13: 348, 1976.
 43. ELLIOTT, H. L.; DRYBURGH, F.; FELL, G. S.; SABET, S., y MACDOUGALL, A. I.: «Aluminium toxicity during regular haemodialysis». *Br. Med. J.*, 1: 1101, 1978.
 44. CARTIER, F.; ALLAIN, P.; GARY, J.; CHATEL, M.; MENAULT, F., y PECKER, S.: «Encephalopathie progressive des dialyses: Rôle de l'eau utilisée pour l'hémodialyse». *Nouv. Presse Méd.*, 7: 97, 1978.
 45. ALFREY, A. C.; LEGENDRE, G. R., y KAEHNY, W. D.: «The dialysis encephalopathy syndrome». *N. Engl. J. Med.*, 294: 184, 1976.
 46. ALLAIN, P.; THEBAUD, H. E.; DUPOUET, L.; COVILLE, P.; PISANT, M.; SPIESSER, J., y ALQUIER, P.: «Etude des taux sanguins de quelques métaux (Al, Mn, Cd Pb, Cu, Zn) chez les hémodialyses chroniques avant et après dialyse». *Nouv. Presse Méd.*, 7: 96, 1978.
 47. McDERMOTT, J. R.; SMITH, A. I.; WARD, M. K.; PARKINSON, I. S., y KERR, D. N. S.: «Brain aluminum concentration in dialysis encephalopathy». *Lancet*, 1: 901, 1978.
 48. PARSONS, V.; DAVIES, C.; GOODE, C.; OGG, C., y SDDIQUI, J.: «Aluminium in bone from patients with renal failure». *Br. Med. J.*, 4: 273, 1971.
 49. WING, A. J.; BRUNNER, F. P.; BRYNGER, H.; CHANTLER, C.; DONCKERWOLCKE, R. A.; GURLAND, H. J.; JACOBS, C.; KRAMER, P., y SELWOOD, N. H.: «Dialysis dementia in Europe. Report from the Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association». *Lancet*, 2: 190, 1980.
 50. ELLIS, H. A., y PEART, K. M.: «Azotaemic renal osteodystrophy: A quantitative study on iliac bone». *J. Clin. Pathol.*, 26: 83, 1973.
 51. KOVALCHIK, M. T.; KAEHNY, W. D.; HEGG, A. P.; JACKSON, J. T., y ALFREY, A. C.: «Aluminium kinetics during hemodialysis». *J. Lab. Clin. Med.*, 5: 712, 1978.
 52. ALFREY, A. C.; HEGG, A.; MILLER, N.; BERLT, T., y BERNIS, A.: «Interrelations between calcium and aluminium metabolism in dialyzed uremic patients». *Mineral. Electrolyte. Metab.*, 2: 81, 1979.
 53. COURNOT-WITMER, G.; ZINGRAFF, J.; BOURDON, R.; DRÜEKE, T., y BALSAN, S.: «Aluminium and dialysis bone disease». *Lancet*, 2: 795, 1979.
 54. ELLIS, H. A.; MCCARTHY, J. H., y HERRINGTON, J.: «Bone aluminium in haemodialyzed patients and in rats injected with aluminum chloride: Relationship to impaired bone mineralization». *J. Clin. Pathol.*, 32: 832, 1979.
 55. MALONEY, N. A.; OTT, S. M.; ALFREY, A. C.; MILLER, N. L.; COBURN, J. W., y SHERRARD, D. J.: «Histological quantitation of aluminum in iliac bone from patients with renal failure». *J. Lab. Clin. Med.*, 99, 206, 1982.
 56. OTT, S. M.; MALONEY, N. A.; COBURN, J. W.; ALFREY, A. C., y SHERRARD, D. J.: «The prevalence of bone aluminum deposition in renal osteodystrophy and its relation to the response to calcitriol therapy». *N. Engl. J. Med.*, 307, 709, 1982.
 57. MARTIN DE FRANCISCO, A. L.; PALACIOS, S.; AVEDILLO, J.; SOUSA, F.; ARIAS, M.; COTORRUELO, J. G.; MORALES, P.; SANZ DE CASTRO, S.; ZUBIMENDI, J. A., y LLAMAZARES, C.: «Dialysis osteomalacia. Histomorphometry and response to 1,25 (OH)₂ colecalciferol». *Kidney Int.*, 22, 216, 1982, abstract.
 58. ACKRILL, P.; DAY, J. P.; GARSTANG, F. M.; HODGE, K. C.; METKALFE, P.; HILLK; RALSTON, A. J.; BALL, J., y DENTON, J.: «Treatment of fracturing renal osteodystrophy by desferrioxamine». XIXth Congress of the EDTA. Madrid, september 1982 (abstracts), p. 2.
 59. HODGE, K. C.; DAY, J. P.; O'HARA, M.; ACKRILL, P., y RALSTON, A. J.: «Critical concentration of aluminum in water used for dialysis». *Lancet*, 2: 802, 1981.
 60. MARTIN DE FRANCISCO, A. L.; ORDOÑEZ, R.; FERNANDEZ, M. D.; AVEDILLO, J.; SOUSA, F.; COTORRUELO, J. G.; ZUBIMENDI, J. A.; MORALES, P., y LLAMAZARES, C.: «Aluminio en hemodiálisis trasplante. Relación con osteodistrofia renal». XII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Nefrología. Santiago, 1980 (abstracts), p. 160.
 61. MAYOR, G. H.; KEISER, J. A.; MAKDANI, D., y KU, P. K.: «Aluminum absorption and distribution: effect of parathyroid hormone». *Science*, 197, 1187, 1977.
 62. ZINGRAFF, J.; COURNOT-WITMER, G.; DRÜEKE, T.; CHOFF, N., y BOURDON, R.: «Parathyroid hormone, aluminum and dialysis bone disease». XVIth Congr. Eur. Dialysis and Transplant. Ass. Amsterdam. Junio 1978 (abstracts), p. 107.
 63. CANN, C. E.; PRUSSIN, S. G., y GORDAN, G. S.: «Aluminum uptake by the parathyroid glands». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 49: 543, 1979.
 64. MORRISSEY, J.; ROTHSTEIN, M.; MAYOR, G., y SLATOPOLSKY, E.: «Suppression of parathyroid hormone (PTH) release by aluminum». *Kidney Int.*, 21, 138, 1982 (abstract).