

# Estudio controlado de la osteodistrofia renal en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). Análisis clínico, bioquímico, radiológico e histomorfométrico

J. C. Rodríguez Pérez, C. Plaza, A. Torres\*, N. Vega, V. Lorenzo\*, M. E. Martínez Gómez\*\*, L. Palop, A. Fernández Rodríguez, L. Hortal, M. Perdomo y M. Macía

Hospital Nuestra Señora del Pino (Las Palmas de Gran Canaria). \* Hospital Universitario de Tenerife (Tenerife). \*\* Hospital La Paz (Madrid).

## RESUMEN

Se estudian los parámetros clínicos, bioquímicos, radiológicos e histomorfométricos estáticos y dinámicos (utilizando el estudio de la biopsia ósea sin descalcificar) y tinción para el depósito de aluminio en el hueso en un grupo de 34 pacientes con insuficiencia renal crónica antes de entrar en diálisis y a los doce meses de tratamiento con DPCA. Los pacientes se randomizaron para recibir o no tratamiento con una dosis fija de vitamina D. Se utilizó como control a un grupo de 18 sujetos sanos donantes de riñón. Con este estudio se trató de valorar la evolución de la osteodistrofia renal en DPCA, conocer las manifestaciones clínicas, bioquímicas y radiológicas de las distintas formas histológicas de la ODR en DPCA y analizar la influencia del tratamiento profiláctico con dosis bajas de vitamina D en la evolución de las diferentes formas histológicas.

Concluimos, que la osteítis fibrosa mejora en DPCA y que esta modalidad terapéutica no protege de la intoxicación aluminica, por lo que no podemos descartar otras posibles fuentes de contaminación, recomendando la restricción en el uso de  $Al(OH)_3$ , y/o la utilización alternativa de otros quelantes del fósforo.

La progresión o regresión de las calcificaciones vasculares no viene marcada por la enfermedad ósea de base ni por el tratamiento con dosis profilácticas de vitamina D.

El uso de dosis bajas de  $1\alpha-(OH)D_3$ , de forma indiscriminada en DPCA no parece aportar beneficios en la evolución de la enfermedad ósea al menos durante el primer año de tratamiento; sin embargo, el predominio de pacientes diabéticos en el grupo tratado impide obtener conclusiones.

Palabras clave: **Osteodistrofia renal. Diálisis peritoneal continua ambulatoria. DPCA.**

---

**Este trabajo fue ganador del premio Baxter-SEN del año 1990 sobre DPCA.**

Este trabajo constituye un aspecto parcial e inédito de la tesis Doctoral del primer autor, presentada en mayo de 1990, no siendo presentado públicamente hasta ahora.

Correspondencia: Dr. José Carlos Rodríguez Pérez.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Nuestra Señora del Pino.  
35005 Las Palmas de Gran Canaria.

Recibido: 6-IX-1991.  
En versión definitiva: 30-III-1992.  
Aceptado: 3-IV-1992.

**CONTROLLED STUDY OF RENAL OSTEODYSTROPHY IN CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS (CAPD) PATIENTS. CLINICAL, BIOCHEMICAL, RADIOLOGICAL AND BONE HISTOMORPHOMETRY ANALYSIS**

**SUMMARY**

To assess the effect of Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) on uremic bone disease we analyzed clinical, biochemical, radiological and histologic parameters in 34 patients with chronic renal failure who underwent a bone biopsy at the start of CAPD and following one year of treatment. All received variable amounts of Al (OH)<sub>3</sub> as phosphate binder and 18 patients received a constant dose of 1 $\alpha$ -(OH) D<sub>3</sub> (0.5  $\mu$ g/day). We used as control group the data from 18 organ donors. We studied the evolution and clinical, biochemical and radiological manifestations, of the different histological forms of renal osteodystrophy on CAPD and analyzed the influence of prophylactic treatment with low doses of vitamin D.

After one year of CAPD osteitis fibrosa improves with CAPD. Patients without hyperparathyroid bone disease and lower bone turnover are at special risk for aluminum accumulation in bone during CAPD. Alternative phosphate binders must be tried in this situation.

Progression of arterial calcifications does not bear any relationship to the ethiology of renal disease and vitamin D treatment.

Compared to patients without vitamin D, those under vitamin D therapy showed a better control of acidosis, but evolution of bone disease was not different in these two group of patients, emphasizing the importance of reaching a calcemia quite near the «set point» of calcium when uremic patients are treated with vitamin D.

Key words: **Renal osteodystrophy. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. CAPD.**

**Introducción**

Cuando en la década de los años sesenta se introdujo la diálisis crónica como tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT), se observó que las lesiones esqueléticas que se producían en la misma no sólo no desaparecían al instaurarse esta terapéutica, sino que incluso en la mayoría de los casos estas lesiones progresaban.

En la patogenia multifactorial de la llamada osteodistrofia renal (ODR) quedan todavía lagunas por aclarar. Según se han abierto nuevas vías en el conocimiento de esta alteración, se han introducido progresivamente nuevas pautas terapéuticas utilizándose de forma simple o combinada: quelantes del fósforo que no contengan aluminio, suplementos de calcio, diferentes metabolitos de la vitamina D, tratamiento con desferroxamina, etc.

En cuanto a su estudio se han empleado diferentes parámetros: bioquímicos, radiológicos, gammagráficos; pero es sólo el estudio histológico del hueso no descalcificados, con la lectura de los parámetros histomorfométricos estáticos y dinámicos (doble marcaje con tetraciclinas) y tinción para el aluminio, el método que nos proporciona un diagnóstico preciso y precoz de las diferentes formas de la ODR.

Desde el año 1980, en que se introdujo la DPCA en nuestro país, su aceptación ha sido progresiva. Actual-

mente el 6,6 % de los pacientes en tratamiento sustitutivo se encuentran en DPCA<sup>1</sup>. En la Comunidad Autónoma Canaria este incremento ha sido mayor, pasando de un 2,3 % en 1981 al 15,8 % en 1989<sup>2</sup>. Uno de los factores favorecedores de este aumento ha sido estimular la diálisis extrahospitalaria a fin de conseguir un mayor grado de rehabilitación y disminuir los costes del tratamiento dialítico.

Mientras se conoce con mayor exactitud la evolución de la ODR en los pacientes con IRCT sometidos a hemodiálisis (HD) durante períodos de tiempo prolongados<sup>3</sup>, poco es lo que se sabe de lo que ocurre con esta entidad en los pacientes en tratamiento con DPCA.

El hecho de que la membrana peritoneal tenga unas especiales características de permeabilidad (mayor permeabilidad para medianas y grandes moléculas) hace que exista un aclaramiento peritoneal significativo de PTH inmunorreactiva, una pérdida de 25(OH)D<sub>3</sub> y de su proteína fijadora, así como un mayor aclaramiento de aluminio y de toxinas urémicas inhibitoras de la mineralización ósea, superior al que ocurre con las membranas utilizadas en HD. Estas características de la membrana peritoneal confieren a la DPCA unas «connotaciones metabólicas únicas».

En el año 1983 iniciamos un estudio prospectivo con los siguientes objetivos:

a) Describir la evolución clínica, bioquímica e histológica de la ODR en DPCA.

b) Describir las manifestaciones clínicas, bioquímicas y radiológicas de las distintas formas histológicas de ODR en DPCA.

c) Conocer la influencia del tratamiento profiláctico con dosis bajas de vitamina D ( $1\alpha$ -[OH]D<sub>3</sub>) en la evolución de las distintas formas histológicas de ODR.

### Pacientes y métodos

Se estudiaron todos aquellos pacientes de ambos sexos con edad superior a quince años afectos de IRCT que fueron incluidos en DPCA como primera terapéutica dialítica desde 1983 a 1987 que aceptaron la práctica de una biopsia ósea dentro de los treinta días previos a su inicio en programa de DPCA y otra a los doce meses de tratamiento con DPCA.

Los pacientes procedían todos de la misma provincia y eran controlados en la misma unidad de diálisis de nuestro hospital.

Todos fueron informados de los posibles riesgos que implicaba la práctica de la biopsia ósea y de los beneficios, de donde podría derivarse una actitud terapéutica directa.

### Criterios de exclusión

1. Enfermedad ósea no relacionada con la IRCT.
2. Uso de medicación que interfiriese con el metabolismo óseo (vitamina D, anticonvulsivantes, esteroides, salvo el paciente con LES), a excepción del  $Al(OH)_3$ , suplementos de calcio y bicarbonato sódico.
3. Haber estado previamente en HD o haber recibido un trasplante renal.
4. Haberse sometido a una nefrectomía previa (uni o bilateral).
5. Haber sufrido una tiro o paratiroidectomía previa.

De los 50 pacientes inicialmente incluidos, completaron el estudio 34 de ellos. La edad media fue de  $46,6 \pm 12,3$  años. Veintitrés (67,6 %) eran varones y 11 (32,3 %) mujeres.

Las enfermedades de base fueron:

- Glomerulonefritis (GNT) crónica: seis pacientes.
- N. tubulointersticial (NTI): siete pacientes.
- Nefroangiosclerosis (NEAE): ocho pacientes.
- Diabetes mellitus (DM): seis pacientes.
- Lupus eritematoso (LES): un paciente.
- Amiloidosis: un paciente.
- IRC no filiada (NF): cinco pacientes.

El aclaramiento de creatinina varió entre 0,4 y 13,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en el momento de la primera biop-

sia ósea. Los pacientes con aclaramientos de creatinina superiores a 5 ml/min presentaban algún signo o síntoma urémico que obligó a su inclusión en programa de diálisis.

El tiempo de evolución de la enfermedad renal de base osciló entre seis y sesenta meses ( $32,6 \pm 15,3$ ).

Todos ellos tomaron cantidades variables de  $Al(OH)_3$  (81-3.888 g) o suplementos de calcio para el control de la hiperfosforemia o hipocalcemia, respectivamente (cifras de PO<sub>4</sub> sérico de 4,0-5,5 mg/dl y calcio de 9,5-10,5 mg/dl) hasta la práctica de la primera biopsia ósea. Tras la primera biopsia ósea, los pacientes se distribuyeron aleatoriamente para seguir o no tratamiento con una dosis fija (0,5 µg/día) de  $1\alpha$ -vitamina D.

Los datos histológicos óseos de este grupo de 34 pacientes fueron contrastados con los de 18 sujetos sanos donantes de órganos utilizados previamente como controles en otros trabajos de investigación<sup>3,4,12</sup>.

### Métodos

Al ingreso del paciente en DPCA se cumplimentaba el protocolo prediálisis establecido en nuestro servicio, semejante al de otras unidades de diálisis. Una vez implantado el catéter peritoneal crónico fueron entrenados en el hospital siendo incluidos 20 en el sistema Baxter S.A.<sup>®</sup> y 14 en el sistema Fresenius<sup>®</sup> según condiciones clínicas y apoyo familiar en cada paciente.

Todos mantenían un esquema de diálisis de cuatro intercambios al día con bolsas de 1.500-2.000 ml cada uno según superficie corporal. La mayoría de los pacientes utilizaba tres bolsas de 1,5 % y una de 4,25 % al día.

Se ajustaban a una dieta de 1,5-2,0 g de proteínas por kilogramo de peso al día, con restricción moderada de potasio y de sodio en caso de hipertensión arterial.

Los controles bioquímicos se realizaban bimensualmente. Se valoró en todos los pacientes el número de bolsas de líquido hipertónico (4,25 %) por semana. El estado de nutrición se valoró cualitativamente (0, I, II) en base a cifras de albúmina sérica, proteínas totales y transferrina después de los doce meses de diálisis.

La tolerancia al tratamiento (0, I, II) con esta modalidad terapéutica (DPCA) fue examinada por dos observadores diferentes, miembros del Servicio de Nefrología, en base a criterios objetivos (parámetros analíticos de diálisis adecuada) y subjetivos (calidad de vida, grado de rehabilitación, comportamiento, etc.)<sup>5</sup>.

Se diagnosticó peritonitis en base a los criterios citológicos y/o bacteriológicos establecidos<sup>6</sup>.

**Parámetros clínicos:** Todos los pacientes fueron evaluados en busca de prurito, miopatía proximal y dolores óseos.

**Parámetros bioquímicos:** Se valoraron los parámetros bioquímicos suministrados por el analizador multicanal CL-20.

El calcio total fue corregido según las cifras de albúmina sérica.

Al inicio y al final del estudio se determinaron los valores de PTH-C (MM) utilizando 3 kits de RIA diferentes [Nichols, IRE [35-84], Inmunonuclear [37-84]]. A la hora de analizar la correlación existente entre los valores de PTH con los parámetros histomorfométricos de la histología ósea se utilizaron los valores absolutos. Sin embargo, cuando se compararon los resultados iniciales y finales (al año de tratamiento con DPCA), se utilizaron las desviaciones porcentuales de estos valores con respecto a las cifras de referencia del método, debido esto a la utilización de tres anticuerpos diferentes para la PTH en situación basal.

Se determinó asimismo la 25(OH)D<sub>3</sub> (v.r.: 21,3 ± 5,7 ng/ml; H. La Paz) utilizando un método de competición proteica (Buhlman), previa extracción y purificación por HPLC<sup>7</sup>.

Se midió la concentración de aluminio en las bolsas de líquido de diálisis de diferentes lotes escogidos al azar. Las muestras se obtuvieron según técnica descrita previamente<sup>8</sup>. En ningún caso superó los 10 µg/l (1-8 µg/l).

**Radiología:** A todos los pacientes se les practicó un estudio radiológico óseo convencional para la detección de fracturas, calcificaciones vasculares y extraesqueléticas, así como radiografía de mano utilizando película de mamografía, siguiendo el método descrito por Jensen y cols. para la valoración de la resorción subperióstica<sup>9</sup>. Las calcificaciones arteriales fueron evaluadas y clasificadas por dos observadores diferentes, de I a III según tamaño de los vasos en donde se localizase la calcificación, siguiendo los criterios establecidos por Cassidy y cols.<sup>27</sup>, con ligeras modificaciones:

- I: Vasos de los dedos, arco vascular de manos y/o pies.
- II: Vasos radiales y/o cubitales y/o tibiales.
- III: Aorta y/o ilíacas.

**Histología:** Utilizando el trocar de Bordier y por técnica transilial, se practicó a todos los pacientes una biopsia ósea a su ingreso en DPCA y a los doce meses de tratamiento. Una vez extraída la muestra se realizó el procesado de la misma según técnica descrita<sup>4,10</sup>. Los pacientes recibieron previo a cada biopsia ósea un marcaje con tetraciclina (para posterior determinación de los parámetros histomorfométricos dinámicos).

Después de quince días que duró el procesado, el material de biopsia sin descalcificar quedó listo para ser cortado y teñido.

Para el estudio se utilizó fundamentalmente la tinción de Masson-Goldner, azul de toluidina y la tinción de ácido aurintricarboxílico para el aluminio<sup>11</sup>.

Las muestras sin teñir se utilizaron para el estudio bajo microscopio con luz polarizada.

La histomorfometría se realizó mediante un método manual (utilizando graticulas que se incorporan al ocular del microscopio) y semiautomático con un analizador

de imágenes, tablero digital Morphomat 30<sup>®</sup> y cámara clara.

Todos los estudios se efectuaron sobre hueso trabecular analizando los parámetros histomorfométricos estáticos [fibrosis medular [FM], volumen óseo trabecular [VOT], volumen osteoide relativo [VOR], superficie osteoide total [SOT], superficie osteoide osteoblástica [SOO], superficie resortiva total [SRT] y porcentaje de mineralización), así como número de osteoclastos × mm<sup>2</sup>, y dinámicos (tasa de aposición mineral [TAM: µ/día], fracción de osteoide marcado [% FOMA], tasa de formación ósea [TFO: µ<sup>3</sup>/µ<sup>2</sup>/día], y tiempo de mineralización del lecho osteoide [MLT: día]), además del grosor osteoide (GO) y porcentaje de superficie teñida con aluminio (% SAL)<sup>4,12-15</sup>.

Basándonos en los criterios inicialmente establecidos por Sherrard y cols.<sup>16</sup>, por ser éstos los más aceptados y difundidos, con pequeñas modificaciones introducidas por Lorenzo, Torres y cols.<sup>12,13,17-19</sup> en trabajos previos, hemos agrupado las lesiones óseas según tabla I.

**Tabla I.** Criterios histológicos utilizados para el diagnóstico de las diferentes formas de osteodistrofia renal

	VOR	FM	Lamin. birref.
	%	%	
Leves .....	< 15	< 0,8	≤ 4
OF .....	< 15	> 0,8	≤ 4
OM .....	> 15	< 0,8	> 4
Mixtas .....	> 15	> 0,8	> 4

VOR: Volumen osteoide relativo. FM: Fibrosis peritrabecular. OF: Osteitis fibrosa. OM: Osteomalacia. Lamin. birref.: Número de laminillas birrefringentes al microscopio de luz polarizada.

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante sistema informatizado utilizando el programa Sigma (Horus-Hardware). Se utilizó la t de Student para datos pareados y no pareados, análisis de la varianza (ANOVA) de una sola vía, test de regresión lineal y asociación entre variables cualitativas (chi cuadrado y test de Fisher). Estos test se complementaron con los test no paramétricos de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis.

**Resultados**

En la tabla II se pormenoriza la incidencia de las diferentes formas histológicas según la etiología de la enfermedad renal. Los pacientes con DM presentaron una mayor incidencia de formas de bajo remodelado óseo con respecto a los otros grupos etiológicos (p < 0,05).

La figura 1 muestra gráficamente y en números absolutos la distribución de los pacientes según las formas histológicas en situación basal y final.

No encontramos diferencias significativas en los parámetros clínicos analizados en situación basal y final, salvo

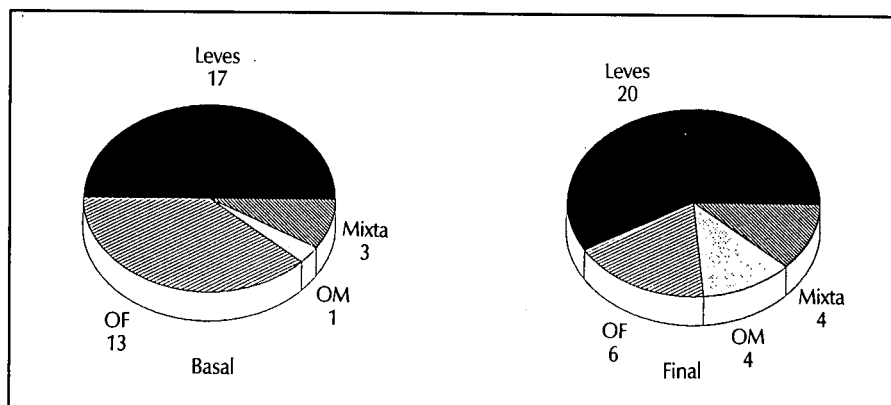


Fig. 1.—Distribución de los pacientes según diagnóstico histológico prediálisis (basal) y tras doce meses de DPCA (final).

**Tabla II.** Enfermedad renal de base. Incidencia de las distintas formas histológicas prediálisis y al año de tratamiento con DPCA

	Prediálisis (basal)	Año de DPCA (final)
<b>GNT Cr</b>		
Leves.....	3 (50 %)	4 (66,6 %)
OF.....	3 (50 %)	1 (16,6 %)
OM.....	0	0
Mixtas.....	0	1 (16,6 %)
	n = 6 (17,6 %)	
<b>NTI</b>		
Leves.....	0	3 (42,8 %)
OF.....	5 (71,4 %)	3 (42,8 %)
OM.....	0	0
Mixtas.....	2 (28,5 %)	1 (14,2 %)
	n = 7 (20,5 %)	
<b>Diabetes M</b>		
Leves.....	5 (83,3 %)	3 (50 %)
OF.....	0	1 (16,6 %)
OM.....	1 (16,6 %)	2 (33,3 %)
Mixtas.....	0	0
	n = 6 (17,6 %)	
<b>Otras (IRC NF, NEAE, LES, AMILOID)</b>		
Leves.....	9 (60 %)	10 (66,6 %)
OF.....	5 (33,3 %)	1 (6,6 %)
OM.....	0	2 (13,3 %)
Mixtas.....	1 (6,6 %)	2 (13,3 %)
	n = 15 (44,1 %)	

en la dosis de Al(OH)<sub>3</sub> ingerida antes y después de haberse iniciado la diálisis (1.771,6 ± 943,8 g vs 987,2 ± 344,1 g; p < 0,001; t = 4,5).

El análisis de los datos bioquímicos mostró un incremento significativo de los niveles de calcio sérico (9,0 ± 0,6 vs 9,4 ± 0,6; p < 0,05), % PTH-C (MM) (282 ± 316,4 vs 1.915,8 ± 3.984,2; p < 0,05) y CO<sub>2</sub>T (p < 0,01) y descenso significativo de los valores de PO<sub>4</sub> (p < 0,01), Ca × PO<sub>4</sub> (p < 0,05) y 25(OH)D<sub>3</sub> (p < 0,05). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores basales y finales de las fosfatasas alcalinas.

Cuando se analizaron los diferentes parámetros bioquímicos según las formas histológicas en situación basal no se encontraron diferencias significativas. No se advirtió sig-

nificación estadística en los niveles de 25(OH)D<sub>3</sub> en los pacientes diabéticos con respecto al resto de los pacientes estudiados.

Tras los doce meses de tratamiento, la calcemia fue más elevada en aquellos pacientes con osteítis fibrosa (p < 0,05; f = 3,0) (tabla III). La acidosis, la hipofosforemia y el producto Ca × PO<sub>4</sub> bajo no se asociaron a defectos de mineralización. Los niveles de 25(OH)D<sub>3</sub> se encontraron más bajos en los pacientes diabéticos (12,3 ± 7,8) que en los no diabéticos (16,6 ± 8,3), aunque sin alcanzar significación estadística.

La PTH-C (MM) se encontró significativamente más elevada en los pacientes con osteítis fibrosa respecto a aquellos con formas leves (p < 0,01; F = 5,2) y osteomalácicos (p < 0,05; F = 3,4). En la figura 2 se ilustran los valores in-

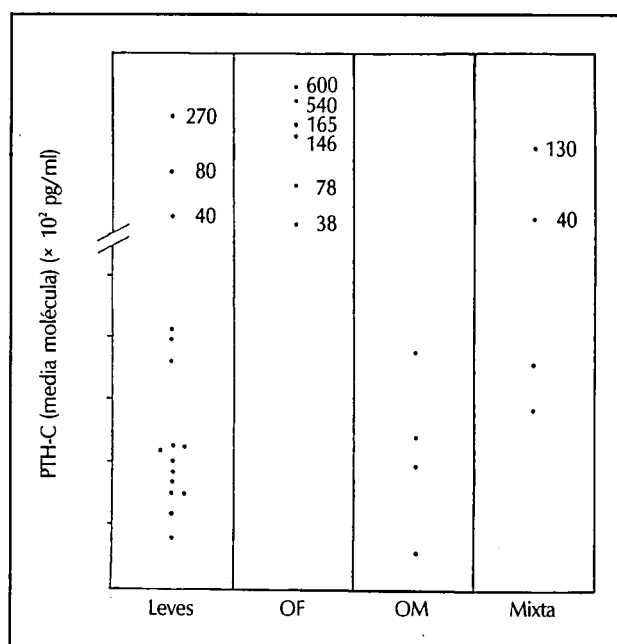


Fig. 2.—Valores de PTH-C (MM) en 30 pacientes que siguieron tratamiento con DPCA durante doce meses según diagnóstico histológico. Cada punto representa a un paciente (PTH-C [MM]; Nichols: vr: 61-350 pg/ml).

dividualizados de 30 pacientes que siguieron tratamiento con DPCA durante doce meses, separados según las diferentes formas histológicas.

En el estudio radiológico secuencial no se observaron fracturas en los 34 pacientes examinados ni grados avanzados de resorción subperióstica (III-IV/IV) en las manos. Tan sólo se observó una tendencia a incrementarse el número de casos con grado II al año de DPCA. Por otro lado, las calcificaciones vasculares aumentaron, pasando del 29,4 al 52,9 % de los pacientes. La mayor progresión fue a expensas de las calcificaciones tipo I, que llegó a encontrarse a los doce meses de tratamiento en el 17,6 % de los pacientes.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros bioquímicos e histomorfométricos en ambos grupos de pacientes.

El análisis de los parámetros histomorfométricos estáticos estudiados mostró una disminución al año de tratamiento de la FM, de la SRT y del número de osteoclastos × mm<sup>2</sup>, aunque sin significación estadística; mientras que sí la hubo (p < 0,05) para los cambios ocurridos con la SOO (tabla IV).

Cuando se agruparon por formas histológicas, los pacientes con OF mostraban respecto a las formas leves y osteomalácicas más signos resortivos (p < 0,01) y de actividad celular, así como más fibrosis peritrabecular, con una tendencia a la significación estadística (p < 0,1). En los pacientes con OF se encontró un VOT más elevado. De manera similar, en la OM se observó una elevación significativa del VOR con respecto a las formas leves y OF (p < 0,01). Se detectó aluminio en seis casos en situación prediálisis (% SAL = 0,2 - 39,2), que correspondieron a tres formas leves, una OF, una OM y una forma mixta.

En el estudio final se detectó aluminio en 13 pacientes (% SAL = 0,2 - 50,4), que correspondieron a siete formas leves, una OF, tres OM y dos formas mixtas.

Los pacientes con osteítis fibrosa cursaron con un aumento de la TAM, que fue solamente significativa respecto a las formas leves (p < 0,05), y con un aumento, aunque sin significación estadística, de la tasa de formación ósea (TFO). Los pacientes con OM cursaron con un aumento significativo del grosor osteoide con respecto a las formas leves (p < 0,01) y a la OF (p < 0,05). El MLT se encontró más alargado en las formas de baja tasa de remo-

**Tabla III.** Parámetros bioquímicos analizados en situación prediálisis (A) y tras doce meses de tratamiento con DPCA (B) según las distintas formas histológicas

		Leves (n = 17/20)		OF (n = 13/6)		OM (n = 1/4)		Mixtas (n = 3/4)	
Ca (mg/dl).....	A	8,9 ± 0,7		9,3 ± 0,5		8,7		8,5 ± 0,6	
	B	9,2 ± 0,5		10,1 ± 0,3		9,4 ± 0,6		9,1 ± 0,8	
PO <sub>4</sub> (mg/dl).....	A	5,2 ± 0,9		5,1 ± 1,1		6,3		4,7 ± 0,6	
	B	4,3 ± 1,0		5,2 ± 1,8		4,5 ± 0,6		3,9 ± 0,8	
F. Alc. (UI/l) .....	A	157,4 ± 86,7		245,1 ± 120		106		267,8 ± 203	
	B	189 ± 154		343 ± 122		135,6 ± 57		312,7 ± 257	
CO <sub>2</sub> T (mEq/l).....	A	20,3 ± 1,4		20,6 ± 1,4		21		20,6 ± 3,1	
	B	21,3 ± 1,7		22,0 ± 1,3		22 ± 0,9		21,3 ± 0,7	
Ca × PO <sub>4</sub> .....	A	47,1 ± 9,4		47,9 ± 11		54,8		40,1 ± 6,2	
	B	40,4 ± 10		53,0 ± 17,6		43 ± 6,1		36,9 ± 10,4	
% PTH-C(MM).....	A	270,9 ± 241		215 ± 274		-34,5		738,3 ± 585	
	B	736,9 ± 1.690		7.361 ± 6.980		217,8 ± 173		1.339 ± 1.551	
25(OH)D <sub>3</sub> (ng/ml).....	A	17,2 ± 7,8 (n = 15)		23,2 ± 9,3 (n = 11)		48 (n = 1)		5,9 (n = 1)	
	B	16,6 ± 8,5 (n = 19)		14,1 ± 9,8 (n = 19)		16,1 ± 8,9 (n = 19)		14,4 ± 6,6 (n = 19)	

Los valores entre paréntesis indican número de pacientes.

**Tabla IV.** Comparación de los parámetros histomorfométricos basales y finales del grupo de pacientes de DPCA

	VOT	VOR	FM	SOT	SOO	SRT	OCL	% SAL
Basales.....	27,1 ± 5,9 (n = 33)	9,4 ± 5,2 (n = 33)	1,1 ± 2,0 (n = 33)	41,5 ± 21,7 (n = 33)	3,5 ± 3,9 (n = 33)	11,8 ± 8,0 (n = 33)	0,96 ± 1,1 (n = 33)	2,52 ± 8,4 (n = 34)
Finales.....	28,9 ± 7,4 (n = 32)	9,3 ± 5,6 (n = 32)	0,4 ± 0,5 (n = 32)	34,1 ± 20,7 (n = 32)	1,7 ± 2,6 (n = 32)	10,6 ± 6,5 (n = 32)	0,63 ± 0,5 (n = 32)	3,06 ± 9,1 (n = 34)
	NS	NS	NS	NS	p < 0,05 t = 2,25	NS	NS	NS

VOT: Volumen óseo trabecular. VOR: Volumen osteoide relativo. FM: Fibrosis medular. SOT: Superficie osteoide total. SOO: Superficie osteoide osteoblástica. SRT: Superficie resortiva total. OCL: Número de osteoclastos/mm<sup>2</sup>. % SAL: Porcentaje de superficie teñida con aluminio.

delado óseo, hallándose significación estadística entre las formas leves y la OF. No se encontraron diferencias significativas con las formas osteomalácicas debido al escaso número de muestras para el análisis.

Como ya se indicó previamente, 18 pacientes randomizados recibieron tratamiento durante los doce meses con  $1\alpha$ -(OH) $D_3$  desde su inclusión en programa de DPCA. En este grupo predominaron los pacientes diabéticos (5/18 vs 1/16).

El análisis de los datos clínicos de ambos grupos de pacientes con y sin vitamina D no mostró diferencias significativas. El grupo que tomó vitamina D recibió menos dosis de  $Al(OH)_3$  y suplementos de calcio al cabo del año de tratamiento, aunque sin alcanzar diferencias significativas ( $963,6 \pm 363,6$  g vs  $1.013,7 \pm 330,5$  g de  $Al(OH)_3$ ).

El grupo que tomó vitamina D mostró un mejor control de la acidosis ( $22 \pm 1,2$  vs  $21 \pm 1,5$ ;  $p < 0,05$ ) tras el año de DPCA, menores niveles de fósforo sérico ( $4,1 \pm 1,1$  vs  $4,9 \pm 1,1$ ) y aumento de los valores de calcio ( $9,5 \pm 0,7$  vs  $9,4 \pm 0,5$ ) y de fosfatasas alcalinas ( $238,5 \pm 171,2$  vs  $208,9 \pm 163,4$ ), pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Los pacientes que no tomaron vitamina D mostraron valores sensiblemente más altos de PTH-C (MM) al año de tratamiento que los que tomaron vitamina D, aunque sin diferencias significativas.

Los niveles de  $25(OH)D_3$  se encontraron disminuidos en ambos grupos de pacientes, pero tampoco se encontraron diferencias significativas.

Aunque no se objetivó significación estadística en los parámetros histomorfométricos estáticos y dinámicos entre ambos grupos de pacientes, se observó un descenso de la SOT al año de DPCA en el grupo de pacientes que recibieron vitamina D, así como una disminución de la FM y de la TFO en ambos grupos de pacientes.

La utilización de un mayor número de bolsas de soluciones hipertónicas por semana y el número de peritonitis no influyeron en la evolución de los parámetros clínicos, bioquímicos e histomorfométricos analizados.

En aquellos pacientes con mejor tolerancia al tratamiento con DPCA ( $n = 21$ ), se registró una menor incidencia de síntomas de osteodistrofia renal. Asimismo, aquellos con peor tolerancia mostraron una incidencia claramente más elevada de calcificaciones vasculares (Fisher,  $p < 0,01$ ). Hay que decir que en este grupo predominaron los pacientes diabéticos.

La incidencia de las distintas formas histológicas no fue diferente en ambos grupos, salvo una tendencia a una mayor presencia de osteítis fibrosa en el grupo de mejor tolerancia. El número de pacientes con tinción positiva para el aluminio fue superior, aunque sin significación estadística, en el grupo de peor tolerancia al tratamiento (Fisher,  $p < 0,1$ ). No se encontraron diferencias significativas cuando se analizaron los diferentes parámetros histomorfométricos estáticos y dinámicos en ambos grupos de pacientes.

Cuando se comparó el grupo de pacientes estudiados

de DPCA con el grupo de sujetos controles sanos se observaron diferencias significativas ( $p < 0,01$ ) de todos los parámetros histomorfométricos medidos, salvo con el volumen óseo trabecular (VOT).

## Discusión

Delmez y cols.<sup>20</sup> ya pusieron de manifiesto las especiales características de esta técnica en el control de la ODR, a través del mantenimiento de un balance cálcico positivo, consiguiendo además un mejor control de la hiperfosforemia con menor dosis de  $Al(OH)_3$ . Por otro lado, los niveles de PTH séricos disminuían debido al mejor aclaramiento peritoneal de los diferentes fragmentos de la parathormona.

La enfermedad renal de base influye sobre el tipo y grado de ODR. En nuestra experiencia, los pacientes con NTI presentaron en predominio de osteítis fibrosa en situación prediálisis con respecto al resto de las nefropatías. Es razonable, pues, pensar que una mayor duración de la insuficiencia renal sea el principal factor condicionante de la mayor severidad de la ODR en este tipo de nefropatías, aunque autores como Mora-Palma y cols.<sup>21</sup> encuentran mayor asociación entre osteomalacia y NTI secundaria a pielonefritis crónica y uropatías obstructivas, atribuyendo esto a un desproporcionado grado de acidosis, hipocalcemia y disminución del producto fosfocálcico.

En la diabetes mellitus hay menos signos de osteítis fibrosa<sup>22,23</sup>. Las cifras de calcio sérico y PTH fueron significativamente más bajas que en los pacientes no diabéticos. El hallazgo histológico más característico fue la baja actividad de formación y resorción ósea, predominando las formas aplásticas<sup>23</sup>, habiéndose demostrado una desviación del setpoint a la izquierda, semejante a lo que ocurre en la enfermedad ósea por aluminio<sup>24</sup>. Nosotros, al igual que los autores citados, encontramos que los pacientes diabéticos presentaron cifras de calcio sérico y PTH más bajas, con tendencia a tener cifras de fósforo más elevadas que los pacientes no diabéticos. Los seis pacientes diabéticos de nuestra serie presentaron menos signos de hiperparatiroidismo en la biopsia ósea (5 L y 1 OM) y sólo en dos de ellos se encontró aluminio en el hueso, probablemente debido al corto período de tiempo de exposición al hidróxido de aluminio ingerido.

En nuestra serie de pacientes no seleccionados y antes de entrar en diálisis, la incidencia de pacientes con signos de hiperactividad paratiroidea fue alta (97 %), representando la OF el 38 %, las formas leves el 50 % y las formas mixtas el 9 %. Este es el rasgo más frecuentemente comunicado por los diversos autores<sup>12,25,26</sup>. El problema de la osteomalacia es más complejo. Su incidencia varía según áreas geográficas. Su etiología multifactorial hace que las formas puras y mixtas deban analizarse por separado. En nuestro grupo, la osteomalacia prediálisis representó un 12 %. Las formas puras, 3 %, y las mixtas, el 9 %, no encontrando ninguna asociación con la enfermedad

renal de base ni con los parámetros bioquímicos analizados.

El poder obtener conclusiones de la influencia que ejerce la diálisis sobre los parámetros clínicos, bioquímicos, radiológicos e histomorfométricos requiere la práctica de biopsias óseas repetidas en el mismo paciente antes del inicio de la diálisis y después de un tiempo mínimo de haber comenzado ésta<sup>4</sup>.

Pocos son los trabajos en los que se evalúa la histología ósea en DPCA<sup>26-35</sup>.

Teitelbaum y cols.<sup>28</sup> encuentran una disminución del VOR, del GO y del número de osteoclastos en seis pacientes tras un año de tratamiento con DPCA.

Gokal y cols.<sup>26</sup> encuentran una disminución significativa de la PTH sérica y una mejoría histológica en 10 de los 20 pacientes tras diez meses de DPCA. Estos autores no detallan los parámetros histomorfométricos, además de que algunos de sus pacientes habían estado previamente en hemodiálisis y se encontraban tomando derivados de la vitamina D, lo que dificulta el poder obtener conclusiones.

Para Cassidy y cols.<sup>27</sup>, la osteítis fibrosa fue la forma histológica más frecuente en un grupo de 20 pacientes a los que se les practicó una biopsia ósea al inicio y a los doce a veinticuatro meses de tratamiento con DPCA. La FM y el número de osteoclastos disminuyeron con el tiempo de diálisis. La osteomalacia también mejoró en dos de los tres pacientes en quienes estaba inicialmente presente.

Shusterman y cols.<sup>36</sup>, comparando la evolución de la ODR en un grupo de seis pacientes en DPCA y en hemodiálisis, encuentran una mejoría del componente de osteítis fibrosa en el 50 % y del osteomalácico en el 100 %, con un aumento significativo de la tasa de aposición y de formación ósea sólo en DPCA. Estos hallazgos, sin embargo, pueden relacionarse con el efecto del calcitriol que tomaban los pacientes o de la DPCA sobre el hueso urémico.

En un reciente trabajo, y al igual que en nuestro estudio, Delmez y cols.<sup>29</sup> encuentran una disminución de la superficie osteoide, fibrosis medular y número de osteoclastos en 12 pacientes tras doce meses de DPCA. En este sentido, la OF mejoró en algunos pacientes en los que disminuyeron los niveles de PTH, coincidiendo con un aumento en la tasa de formación ósea y disminución del tiempo de mineralización del lecho osteoide.

En nuestro estudio, se observó un claro descenso del número de casos con osteítis fibrosa, pasando de 13 en situación prediálisis (38,2 %) a seis (17,6 %) al año de DPCA, coincidiendo con los datos referidos por los autores previamente citados.

Esta mejoría de la OF no se debió a que los pacientes acumularan aluminio en el hueso, sino que pudo deberse a la naturaleza continua de este tipo de diálisis<sup>49</sup>, al balance positivo de calcio a través del peritoneo tras el uso de líquidos de diálisis con concentraciones de calcio de 7 mg/dl, a los suplementos orales de calcio y a un mejor control de la hiperfosforemia.

Los dobles marcajes con tetraciclinas encontraron su utilidad para individualizar los defectos de mineralización. En los pacientes que fueron marcados en ambas situaciones no hubo un aumento de la tasa de formación ósea. En aquellas formas de OF, especialmente las de mayor actividad paratiroidea, se observó un aumento, aunque sin significación, de la tasa de aposición mineral y de la tasa de formación ósea, siendo las osteomalacias las de mayor-MLT, datos similares a los obtenidos por Shusterman y cols.<sup>36</sup> y Delmez y cols.<sup>29</sup>.

La escasa captación de las formas leves pone en evidencia que en las formas incipientes de ODR puede existir un fallo en la mineralización, como ya fue constatado por Malluche y cols.<sup>37</sup>.

El número de pacientes con OM y formas mixtas aumentó en nuestro grupo tras doce meses de DPCA, pasando las primeras de un 3 a un 12 % y las segundas de un 9 a un 12 % (fig. 3).

De las cuatro osteomalacias puras, tres tenían aluminio en el hueso; ninguno de los pacientes con formas mixtas presentó depósitos de aluminio en el frente de mineralización. La hipofosforemia, acidosis y déficit de 25(OH)D<sub>3</sub> no se correlacionaron con ningún parámetro histológico. Esto hace pensar que otras causas aún no bien conocidas puedan producir defectos de mineralización<sup>4,38</sup>.

Tras un año de tratamiento con DPCA, el número de pacientes que mostraron tinción positiva para el aluminio fue de 13, aunque de ellos sólo cinco con un porcentaje de SAL (superficie teñida por aluminio) superior al 5 %.

Aunque todos los pacientes tomaban Al(OH)<sub>3</sub> en cantidades variables para el control de la hiperfosforemia, estas dosis ingeridas no fueron mayores en aquéllos respecto a los que no desarrollaron depósitos óseos de aluminio, a pesar de que el contenido de aluminio en las bolsas de diálisis fue siempre inferior a 10 µg/l (1-8 µg/l).

Es interesante destacar que uno de los pacientes de nuestra serie con signos histológicos de OF prediálisis pre-

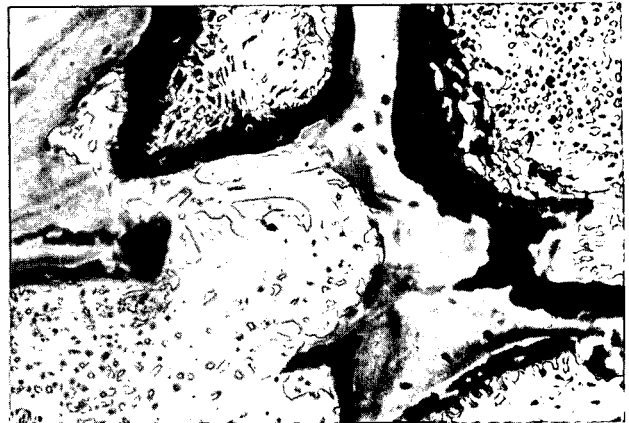


Fig. 3.—Forma mixta de ODR en donde puede observarse el aumento del tejido osteoide (flecha) y a los osteoclastos (flecha) resorbiendo hueso.



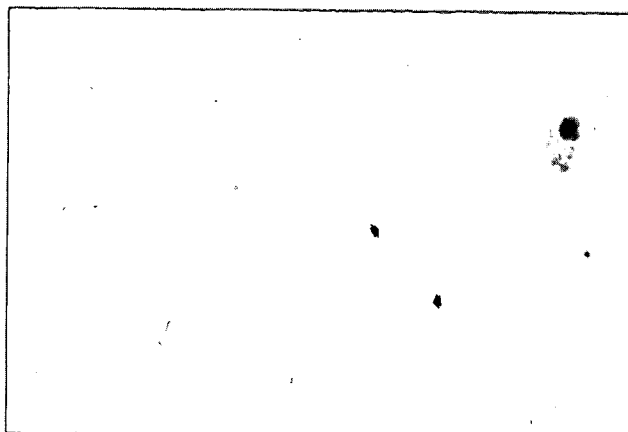


Fig. 4.—Microscopía de fluorescencia. Doble marcaje (dos bandas) con tetraciclinas en un caso de osteítis fibrosa.

sentó depósitos de aluminio en el hueso. En este paciente se detectaron los niveles más bajos de PTH de toda la serie, hecho éste característico de la enfermedad ósea por aluminio<sup>39</sup>. Una baja tasa de formación ósea sería lo que puede proporcionar más tiempo para el depósito de aluminio en las superficies óseas en fase quiescente<sup>13</sup>. Algo similar parece ocurrir en los diabéticos, según lo comunicado recientemente por Andress y cols.<sup>40</sup>.

Estos hechos vienen a confirmar que la DPCA por sí sola no produce el balance de aluminio negativo suficiente para disminuir la sobrecarga tisular, precisándose de la utilización de desferroxamina<sup>24</sup>, la restricción o suspensión del  $\text{Al}(\text{OH})_3$  y/o utilización de otros quelantes del fósforo<sup>41</sup>.

Hasta donde nosotros sabemos, no hay ningún trabajo randomizado en la literatura médica que analice el efecto de las dosis bajas de vitamina D en pacientes de DPCA. La posibilidad de reposición de esta hormona deficitaria, la pérdida de proteínas por el efluente peritoneal, y para evitar la hipercalcemia postratamiento, se administraron de forma randomizada 0,5  $\mu\text{g}/\text{día}$  de  $1\alpha\text{-(OH)D}_3$  a los pacientes de nuestra serie. Aunque no controlamos periódicamente los niveles séricos de calcitriol<sup>42</sup>, nuestros pacientes, basalmente homogéneos y comparables, se adhirieron al tratamiento y fueron periódicamente controlados.

En nuestra serie no existieron diferencias bioquímicas ni histológicas (parámetros histomorfométricos estáticos y dinámicos) entre los pacientes tratados y no tratados.

La incidencia de OF disminuyó en ambos grupos de pacientes, aunque coincidiendo con un aumento no significativo de los niveles de PTH-C (MM). La incidencia de osteomalacia aumentó en el grupo de pacientes que recibieron vitamina D, pero en este grupo predominaron los pacientes diabéticos, lo que nos impide obtener conclusiones prácticas debido al singular comportamiento de este tipo de pacientes<sup>23,24</sup>.

Respecto a los síntomas analizados, nunca fueron graves en situación prediálisis ni tras el año de tratamiento. Coincidimos con otras series<sup>25</sup> en que los dolores óseos

y la miopatía fueron independientes de la patología ósea existente. El prurito es el único síntoma clínico asociado a una patología de ODR específica y que en nuestros pacientes se asoció a niveles de PTH significativamente más elevados. Esto confirma el papel patogénico de la hiperactividad paratiroidea, junto al depósito de sales cálcicas en partes blandas, en la aparición del prurito y su mejoría o desaparición tras la paratiroidectomía<sup>25</sup>. En nuestro estudio, el uso de soluciones hipertónicas, número de peritonitis y pérdidas proteicas por el efluente peritoneal no influyeron, al menos en el primer año, en la evolución de la enfermedad ósea en DPCA. Aunque para Calderero y cols.<sup>43</sup> existió un empeoramiento radiológico tras doce meses de tratamiento con DPCA, en nuestra serie no encontramos grados avanzados de resorción subperióstica, en consonancia con lo descrito por otros autores<sup>27</sup>. Esta discrepancia podría ser explicada por las diferentes concentraciones de calcio utilizadas en el líquido de diálisis y no lograrse un balance positivo de calcio.

Todos los autores coinciden en que las calcificaciones vasculares se presentan de manera casi constante en los pacientes urémicos<sup>44</sup>, sin embargo, su progresión va a depender del tipo de tratamiento realizado<sup>45</sup>, producto fosfocálcico elevado<sup>44,46</sup>, tratamiento con vitamina D<sup>27,47</sup> o de los niveles de magnesio sérico<sup>48</sup>.

En nuestra serie, la incidencia de calcificaciones vasculares en los pacientes diabéticos fue del 43 % prediálisis, progresando a lo largo del año sólo en el 30 % de los mismos, resultados superponibles a los encontrados por Meema y cols.<sup>48</sup>.

Es destacable que la incidencia de calcificaciones vasculares fue claramente más elevada en aquellos pacientes con peor tolerancia al tratamiento, observaciones que no hemos encontrado descritas en la literatura médica.

En resumen, podemos concluir que:

a) La osteítis fibrosa mejora ya desde el primer año de tratamiento con la DPCA.

b) La DPCA no protege de la intoxicación por aluminio, inducida fundamentalmente por la ingesta de  $\text{Al}(\text{OH})_3$ , aunque no podemos descartar otras fuentes de contaminación.

Recomendamos la restricción en el uso de  $\text{Al}(\text{OH})_3$  y/o la utilización alternativa de otros quelantes del fósforo.

c) La evolución de las calcificaciones vasculares no está marcada por la enfermedad ósea de base ni por el tratamiento con dosis profilácticas de vitamina D.

d) El predominio de pacientes diabéticos en el grupo que recibió tratamiento profiláctico con dosis bajas de  $1\alpha\text{-(OH)D}_3$  nos impide obtener conclusiones sobre su utilidad/eficacia en el primer año de tratamiento con DPCA.

## Bibliografía

1. García M y Vallés M: Informe anual del registro de pacientes en diálisis y trasplante renal en España (1988). *Nefrología*, 10 (supl. 4):1-7, 1990.

2. Rodríguez Pérez JC, Vega N, Fernández A, Hortal L, Plaza C, Perdomo M y Palop L: Comunidad Canaria: DPCA año 1989. VII Reunión Sociedad Canaria de Nefrología, 1990.
3. Pieridis A, Ellis H, Ward M, Aljama P, Dewar J y Kerr D: The need and use of a phosphate-enriched dialysate during regular hemodialysis. *ASAIO Trans*, 23:376-383, 1977.
4. Lorenzo V: Histomorfometría ósea en la osteodistrofia renal. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, 1989.
5. Oreopoulos D: Criterios para la adecuación de la diálisis peritoneal. *Perit Dial Bull*, 3:1-2, 1983.
6. Keane W, Everett E, Fine R, Golper T, Vas S y Peterson P: CAPD related peritonitis management and antibiotic therapy recommendations. *Perit Dial Bull*, 7:55-68, 1987.
7. Traba M, Quesada M, Marin A, De la Piedra C, Babe M y Navarro F: Determinación de 25 hidroxicolécalciferol en suero. *Rev Esp Fisiol*, 40:69-76, 1984.
8. Cannata J, Reguera M, Fernández I, Cuesta M, Noval A y Sanz A: Consideraciones metodológicas sobre recogida y almacenamiento de muestras para determinación de aluminio. *Nefrología*, 6 (supl.):35-39, 1986.
9. Jensen P y Klinger A: Early radiographic manifestations of secondary hyperparathyroidism associated with chronic renal disease. *Radiology*, 125:645-652, 1977.
10. Villanueva A: Methods of preparing and interpreting mineralized sections of bone. En Jaworski Z (ed.). *Proceeding of the First International Workshop of bone morphometry, Ottawa*, pp. 341-352, 1973.
11. Maloney N, Ott S, Alfrey A, Miller N, Coburn J y Sherrard D: Histological quantitation of aluminum in iliac bone from patients with renal failure. *J Lab Clin Med*, 99:206-216, 1982.
12. Lorenzo V, Torres A, González Posada J, Pestaña 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.
13. Rodríguez Pérez JC, Lorenzo V y Torres A: Efecto de un año de tratamiento con DPCA sobre la histología ósea del enfermo urémico. *Nefrología*, 8 (supl. 3):138-143, 1988.
14. Lorenzo V, Torres A, González Posada J y López Alonso A: Estudio histomorfométrico con biopsia ósea sin descalcificar de la cresta iliaca en sujetos normales y en la IRC. *Rev Esp Cirugía Osteoarticular*, 21:17-29, 1986.
15. Hernández D: Características clínicas, bioquímicas e histomorfométricas de los enfermos con uremia prediálisis. Tesis doctoral. Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, 1990.
16. Hodsman A, Sherrard D, Alfrey A, Ott S, Brickman A, Miller N, Maloney N y Coburn J: Bone aluminum and histomorphometric features of renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*, 54:539-546, 1982.
17. Torres A, Lorenzo V, González Posada J, Gómez M, Ramón M y Alarcó R: Niveles séricos de osteocalcina en la osteodistrofia renal. Comparación con la histomorfometría ósea. *Nefrología*, 6:41-47, 1986.
18. González Posada J, Torres A, Lorenzo V, Losada M, Maceira B y Hernández Nieto L: Valor de los métodos no cuantitativos en el estudio de la osteodistrofia renal. Correlación con la histomorfometría ósea. *Med Clin*, 88:268-273, 1987.
19. Torres A, Lorenzo V y González Posada J: Comparison of histomorphometry and computerized tomography of spine in quantitating trabecular bone in renal osteodystrophy. *Nephron*, 44:282-287, 1986.
20. Delmez J, Slatopolsky E, Marin K, Gearing B y Harter H: Minerals, vitamin D, and parathyroid hormone in CAPD. *Kidney Int*, 21:862-867, 1982.
21. Mora-Palma F, Ellis H, Cook D, Dewar J, Ward M, Wilkinson R y Kerr D: Osteomalacia in patients with Chronic Renal Failure before Dialysis or Transplantation. *Q J Med*, 207:332-348, 1983.
22. Frost H: A method of analysis of trabecular bone dynamics. En Meunier P (ed.). *Second International Workshop of Bone Morphometry*. Lyon, pp. 445-471, 1976.
23. Vincenti F, Arnaud S, Recker R, Genant H, Amend W Jr, Feduska N y Salvatierra O Jr: Parathyroid and bone response of the diabetic patient to uremia. *Kidney Int*, 25:677-682, 1984.
24. Andress D, Nebeker H, Ott S, Endress D, Alfrey A, Slatopolsky E, Coburn J y Sherrard D: Bone histologic response to DFO in aluminum-related bone disease. *Kidney Int*, 31:1344-1350, 1987.
25. Coburn J: Renal osteodystrophy. *Kidney Int*, 17:677-693, 1980.
26. Gokal R, Ramos J, Ellis H, Parkinson I, Sweetman V, Dewar J, Ward M y Kerr DN: Histological renal osteodystrophy and 25(OH)D<sup>3</sup> and aluminum levels in patients on CAPD. *Kidney Int*, 23:15-21, 1983.
27. Cassidy M, Owen J, Ellis H, Dewar J, Robinson C, Wilkinson R, Ward M y Kerr DN: Renal osteodystrophy and metastatic calcification in long term CAPD. *Q J Med*, 54:29-48, 1985.
28. Teitelbaum S, Fallon M y Gearing B: The effects of CAPD on bone histomorphometric. *Kidney Int*, 21 (suppl.):180, 1982.
29. Delmez J, Fallon M, Bergfeld M, Gearing B, Dougan C y Teitelbaum S: CAPD and bone. *Kidney Int*, 30:379-384, 1986.
30. Digenis G, Khanna R, Pierratos A, Meema H, Rabinovich S, Petit J y Oreopoulos D: Renal osteodystrophy in patients maintained on CAPD for more than three years. *Perit Dial Bull*, 3:81-86, 1983.
31. Loschiavo C, Fabris A, Adams S, Tomelleri L, Tessitore N, Valvo E, Lupo A, Oldrizzi L, Rugiu C, Gammara L y Maschio G: Effects of CAPD on renal osteodystrophy. *Perit Dial Bull*, 5:53-55, 1985.
32. Bucciatti G, Bianchi L y Valenti G: Progress of renal osteodystrophy during CAPD. *Clin Nephrol*, 22:279-283, 1984.
33. Llach F: Metabolic bone disease in the CAPD patient. *Perit Dial Bull*, 3 (suppl.):24-27, 1983.
34. Pederson J, Felsenfeld A, Voigts A y Llach F: Effect of CAPD on renal osteodystrophy in unmodified patients moving from hemodialysis to CAPD. En Maher J y Winchester J (eds.). *Frontiers in Peritoneal Dialysis*. New York: Field, Rich and Ass., pp. 471-477, 1986.
35. Rahman R, Heaton A, Goodship T, Rodger R, Tapson J, Sellars L, Ellis H, Wilkinson R y Ward M: Renal Osteodystrophy in patients on CAPD: a five year study. *Perit Dial Bull*, 7:20-26, 1987.
36. Shusterman N, Wasserstein A, Morrison G, Audet P, Fallon M y Kaplan F: Controlled study of renal osteodystrophy in patients undergoing dialysis. *Am J Med*, 82:1148-1156, 1987.
37. Malluche H, Ritz E, Lange H, Jorg K, Hodgson M, Sieffert y Shoeppe W: Bone histology and advance renal failure. *Kidney Int*, 9:355-362, 1976.
38. Llach F, Felsenfeld A, Coleman M, Keveney J, Pederson J y Medlocke R: The natural course of dialysis osteomalacia. *Kidney Int*, 18 (suppl.):74-79, 1986.
39. Andress D, Felsenfeld A, Voigts A y Llach F: Parathyroid hormone response to hypocalcemia in hemodialysis patients with osteomalacia. *Kidney Int*, 24:364-370, 1983.
40. Andress D, Kopp J, Maloney N, Coburn J y Sherrard D: Early deposition of aluminum in bone in diabetic patients on hemodialysis. *N Engl J Med*, 316:292-296, 1987.
41. Slatopolsky E, Weerts C y Lopea S: Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure under chronic dialysis. *N Engl J Med*, 315:157-161, 1986.
42. Quarles L, Davidai G, Schwab S, Bartholomay D y Lobaugh B: Oral calcitriol and calcium: Efficient therapy for uremic hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 34:840-844, 1988.
43. Calderaro V, Oreopoulos D, Meema H, Ogilvie R, Husdan H, Khanna R, Quinton C, Murray T y Carmichael D: The evolution of renal osteodystrophy in patients undergoing CAPD. *Proc EDTA*, 17:533-542, 1980.
44. Parfitt A: Soft tissue calcification in uremia. *Arch Intern Med*, 124:544-556, 1969.
45. Ritz E, Mehls O, Bommer J, Schmidt-Gayk H, Fiegel P y Reitingger H: Vascular calcifications under maintenance hemodialysis. *Klin Wochenschr*, 55:375-378, 1977.
46. Contiguglia S, Alfrey A, Miller N, Runnells D y Legeros R: Nature of soft tissue calcification in uremia. *Kidney Int*, 4:229-235, 1973.
47. Krogg M, Ejerblad S, Erikson I y Johanson H: Arterial calcification in uremic rats treated with 1 alpha hydroxycalciferol and parathyroidectomy. *Scand J Urol Nephrol*, 18:227-239, 1984.
48. Meema H, Oreopoulos D y Rapaport A: Serum magnesium level and arterial calcification in ESRD. *Kidney Int*, 32:388-394, 1987.
49. Nolph K, Lindblad A y Novak J: Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *N Engl J Med*, 318:1595-1600, 1988.