

11237
176
2ej.



Universidad Nacional Autónoma de México


Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado

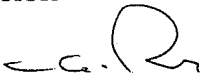
Hospital de Pediatría I. M. S. S. C. M. N.
Centro Médico Nacional HOSPITAL DE PEDIATRIA

JUL 1986
DEPTO. DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

TESIS CON
FALLA DE COPIA

RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO FAMILIAR


DR. SALVADOR RUBIO R.
PROFESOR TITULAR
DEL CURSO


DR. AGUSTO MERCADO CRUZ
JEFE DE ENSEÑANZA

T E S I S

Que para obtener el título de:
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

P r e s e n t a :

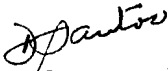
Dr. Carlos A. Sánchez Toledo




IMSS
SERVIDOR PARA TODOS

México, D. F.

1992


ASESOR


TESISTA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I G N

1.- Resúmen	1
2.- Introducción	2
3.- Genética	3
4.- Metabolismo:	
a).- Calcio	4
b).- Fósforo	5
c).- PTH	9
d).- Calcitonina.....	11
e).- Vitamina D	12
5.- Patogenia	19
6.- Cuadro Clínico	20
7.- Laboratorio y Gabinete	23
8.- Diagnóstico y Diagnóstico	
Diferencial	25
9.- Tratamiento	28

RESUMEN

El Raquitismo Hipofosfatémico Familiar o Resistente a vitamina D, es un cuadro clínico perfectamente definido. Es transmitido con carácter dominante ligado a X, mostrando a los varones homocigotos más severamente afectados; en la mujer el alelo normal puede modificar la expresión del gen anormal.

La característica principal, de donde toma su nombre, es la pobre respuesta a dosis altas que se utilizan de vitamina D.

Existen dos corrientes de opinión para tratar de explicar la naturaleza del defecto primario: la primera apoya una anomalía inicial en el metabolismo de la vitamina D, con alteración de la absorción intestinal de calcio y desarrollo de hiperparatiroidismo secundario con fosfatemia. La segunda sostiene que el defecto primario se encuentra en el transporte transepitelial de ortofosfatos tanto a nivel tubular renal, como en el intestino, el cual no depende de la acción de PTH. Múltiples trabajos en los que se ha encontrado escaso efecto benéfico con la administración de vitamina D, aún en su forma activa y los resultados satisfactorios que obtenidos con la administración de fosfatos, apoyan la segunda.

En este tipo de raquitismo los signos y síntomas son los mismos que se observan en raquitismo de otra etiología, pero se acompaña de ciertas modalidades o características propias.

La hipofosfatemia es constante y cursa con normocalcemia. La RTPO₄ se encuentra disminuida con aumento en su excreción, las demás funciones renales son normales. El tratamiento a base de fosfatos y vitamina D, con buenos resultados en tanto más temprano se inicie éste.

INTRODUCCION

El Raquitismo Hipofosfatémico Familiar o Raquitismo Resistente a Vit. D, es un cuadro clínico perfectamente definido, que puede presentarse de manera aislada o formando parte de diversos padecimientos metabólicos, en su mayoría determinados genéticamente.^{10,14}

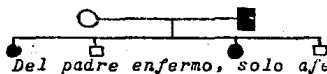
Albrigt y cols. en 1937 describieron la curación del Raquitismo Hipofosfatémico en un niño después de dosis masivas de vitamina D, e inventaron la frase de Raquitismo Resistente a Vitamina D. Christensen, cuatro años más tarde notó la ocurrencia familiar de éste desorden y en 1958 en contró la hipofosfatemia como primera ocurrencia.^{4,12} Winters y cols. en ese mismo año establecieron el modo de transmisión genética dominante ligado a X.^{2,4}

El conocimiento de éste proceso patológico por parte del pediatra y del médico general que atiende a niños, es de particular importancia por lo distintos mecanismos etiológicos que lo condicionan, por las variantes clínicas y para clínicas que se presentan durante su evolución, así como la necesidad imperiosa de establecer el diagnóstico y manejo en forma oportuna y adecuada, tratando de evitar en lo posible las deformidades óseas y la invalidez que en ocasiones lleva a estos pacientes cuando no se dá el tratamiento oportuno.^{13,14}

Por tal motivo es importante hacer una revisión lo más amplia posible y tratar de conocer todos los factores implicados en su fisiopatogenia para llevar el tratamiento adecuado

A pesar de los casos ocasionales y esporádicos se sabe que el raquitismo hipofosfatémico familiar, es una enfermedad (autosómica dominante) en algunos parientes, como lo mencionan Chan y cols. y así mismo mencionan que es transmitido con carácter dominante ligado a X. Pero no todos los miembros de una familia exhiben los síntomas de raquitismo.^{4,9} Los estudios iniciales documentando herencia dominante ligado a X están bien expandidos y continúan sosteniendo la hipótesis.⁹ Niños de una madre afectada tienen 50% de posibilidades de padecer la enfermedad, mientras que ninguno de los hijos y todas las hijas de un padre afectado heredan el rasgo en su cromosoma X. Los varones homocigotos son más severamente afectados que las mujeres heterocigotas, porque el alelo normal en la mujer modifica la expresión del gene anormal.¹⁴ Es esperado, de acuerdo con la hipótesis de Lyon que la inactivación al azar de uno de los cromosomas X cause diferente expresión de la enfermedad y contribuye a la variabilidad y disminuye las manifestaciones de enfermedad ósea en las mujeres. Los diferentes productos de genes implica diferentes modos de herencia.^{4,14}

Formas habituales de transmisión genética.

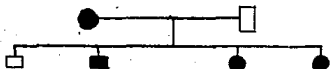


Del padre enfermo, solo afecta a las hijas

Sano
Afectado

Simbología	
mujer	hombre
○	□
●	■

De madre enferma afecta a las hijas y potencialmente al 50% de los hijos.



METABOLISMO DE CALCIO Y FOSFORO

El calcio es el catión más abundante del cuerpo humano, éste elemento interviene en el desarrollo y constitución normal del esqueleto, como catalizador en el mecanismo de la coagulación sanguínea, en la activación de diversos sistemas enzimáticos, en la transmisión neuromuscular, neural y en la contractibilidad tanto del músculo liso como del estriado.^{17,18}

Su contenido en el esqueleto es del 99% del calcio total orgánico y el 1% restante se encuentra distribuido en los líquidos intravascular, intersticial e intracelular.^{14,17,18}

Las cifras normales en suero son de 9 a 11 mg/dl. del 35 al 40% se encuentra ligado a las proteínas constituyendo la fracción no difusible; la fracción difusible se encuentra en su mayor parte ionizada, con una pequeña proporción no ionizada (5-15%) unida a citratos, fosfatos, sulfatos, lactatos y bicarbonatos. La forma difusible ionizada es la única fisiológicamente activa y constituye la fracción que es regulada homeostáticamente. A este respecto debe recordarse que las modificaciones de la concentración sérica de calcio total no se reflejan necesariamente en las variaciones de la concentración de calcio iónico.¹⁷

La mayor parte de calcio no difusible se encuentra unido a la albúmina y solo una proporción pequeña (10-15%) a globulinas. De esta manera la concentración de calcio total variará con las modificaciones en la concentración de la albúmina sérica en proporción directa especialmente en lo que se refiere a los estados hipalbuminémicos. De esto se ha calculado que la concentración sérica de calcio total se reduce aproximadamente en proporción de 0.8 mg/dl por cada g/dl de disminución de la concentración de albúmina por debajo de 4 g/dl.^{17,18} Para mantener la concentración extracelular de calcio dentro de límites normales, se requiere del equilibrio estrecho -

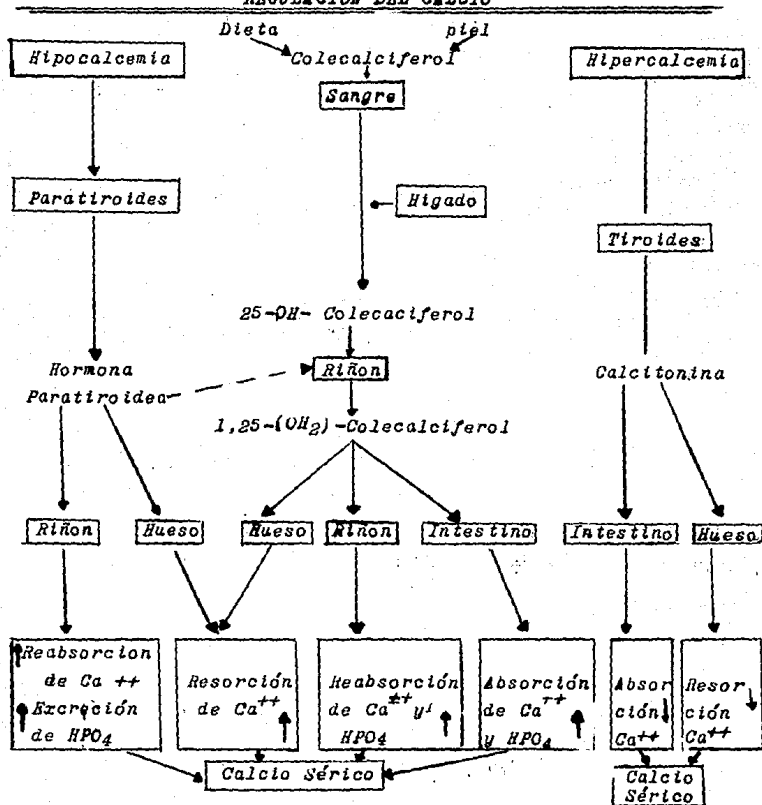
entre los factores que condicionan la salida de calcio del espacio extracelular; formación ósea, secreción intestinal y filtración glomerular y los que determinan su ingreso: resorción ósea, absorción intestinal y reabsorción tubular renal. A los tres niveles, hueso, intestino y riñón, actúan diversos factores que modulan el movimiento del calcio hacia o desde el espacio extracelular; los más importantes de estos factores son la hormona paratiroidea, la vitamina D y la calcitonina. Cuadro 1

El fósforo se encuentra en todos los organismos vivos - debido a que constituye un elemento energético fundamentalmente en el desarrollo de los procesos biológicos celulares. De esta manera, se le encuentra interviniendo en todas las funciones metabólicas corporales y de manera relevante en el mantenimiento de la integridad estructural de las células en el progreso del crecimiento corporal, la síntesis ósea y en la regulación del equilibrio ácido-base. 17,19

Aproximadamente el 80% del fósforo se halla contenido en el esqueleto y 10-15% en el músculo. Se encuentra además ampliamente distribuido en el cuerpo en forma de compuesto de fosfato orgánico que constituye parte de macromoléculas como los fosfolípidos, ácidos nucleicos y fosfoproteínas, requeridos para las funciones mitocondriales. Es el principal anión dentro de la célula, encontrándose en concentración aproximada de 100 mEq/l. A nivel intracelular interviene en la regulación del metabolismo intermediario de proteínas, grasas y particularmente de los hidratos de carbono. Además participa en la regulación de diversas reacciones enzimáticas importantes que incluyen entre otras la glicolisis, aminogénesis, hidroxilación en el carbón 1 del 25-hidroxicolecalciferol y la síntesis del 2,3 difosfoglicerato en los eritrocitos. Además es el componente más importante del ATP, compuesto que interviene en una amplia

Cuadro-1

REGULACION DEL CALCIO



variedad de procesos fisiológicos que incluyen la contractibilidad muscular, la función neurológica y el transporte eléctrico. En el líquido extracelular la mayor parte del fósforo se encuentra en forma de iones de fosfatos libres (ortofosfato) aproximadamente 15% se presenta unido a proteínas y en menor proporción formando complejos con diversas uniones. La concentración sérica de fosfato en condiciones normales varía en relación a la edad del paciente, ya que se observan valores superiores a menor edad. (cuadro 2). El fosfato contenido en los alimentos es absorbido a nivel intestinal en forma activa, principalmente a nivel de duodeno y el yeyuno, por acción de un mecanismo de transporte dependiente de calcio y potasio. La absorción de fosfatos es incrementada por la acción de la vitamina D, es disminuida por la ingesta de dietas con alto contenido de calcio y al parecer no guarda relación con la absorción de grasas.

Aproximadamente el 95% del fosfato del suero se filtra a través de la membrana glomerular; de esta proporción, 80-90% será reabsorbida por los tubulos renales y el resto excretado en la orina. Estudios de micropuntura han demostrado que el 60-70% del fósforo filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal y una proporción también significativa en el túbulo distal. De los factores que intervienen en esta reabsorción el más importante es la hormona paratiroidea; sin embargo, otros factores que también contribuyen son: calcitonina, hormona de crecimiento, glucocorticoides, expansión del volumen extracelular, carga de fosfato filtrado, vitamina D y sus metabolitos, estado ácido-base y concentración sérica de iones divalentes como calcio y magnesio. Así mismo se ha observado que la tirocalcitonina y la expansión del volumen del líquido extracelular tienen también efecto fosfatúrico; en cambio la hormona de crecimiento incrementa la reabsorción de fosfato. Los resultados obtenidos con la administración de glucocorticoides son contradictorios, ya que se ha

observado tanto incremento como reducción de la excreción de fosfatos en la orina. Finalmente se ha demostrado que la vitamina D y sus metabolitos incrementan la reabsorción de fosfatos a nivel tubular renal. 17-20

Quadro-2

VARIACIONES DE LA CONCENTRACION
NORMAL DE FOSFATO SERICO EN
RELACION A LA EDAD

Edad	mg/dl	mmol/l
Sangre del cordón. umbilical	3.7 - 8.1	1.19 - 2.61
Prematuros (1 semana)	5.4 - 10.9	1.74 - 3.51
Recién nacidos	3.5 - 8.6	1.13 - 2.77
Lactantes	4.5 - 6.7	1.45 - 2.16
Niños	4.5 - 5.5	1.45 - 1.77
Edades mayores	3.0 - 4.5	0.96 - 1.45

HORMONA PARATIROIDEA

El papel de las glándulas paratiroides en la prevención de la tetania se conoce desde finales de siglo XIX; sin embargo, sólo se llegan a obtener grandes cantidades de PTH activa en 1959 gracias a las importantes modificaciones en el método de purificación introducidas por Aurbach.

La hormona paratiroidea, un polipéptido de cadena única - carente de cistina e integrado por 84 aminoácidos, se sintetiza en las paratiroides a partir de un precursor biosintético consistente en una prohormona conocida como pro-PTH. Esta tiene otros seis aminoácidos unidos al extremo NH₂ terminal de la molécula de PTH 1-84. La actividad biológica de la pro-PTH es inferior a la de la PTH. La pro-PTH se sintetiza en el retículo endoplásmico rugoso de las células principales de las paratiroides y se convierte en PTH por fraccionamiento proteolítico en el aparato de Golgi. Hasta el momento no hay pruebas convincentes de que la pro-PTH se secrete en la circulación; se ha demostrado un precursor de la pro-PTH, llamado pre-pro-PTH consistente en una secuencia de 25 aminoácidos unidos covalentemente al extremo aminoterminal de la pro-PTH; así, la pre-pro-PTH tiene 115 aminoácidos, la pro-PTH, 90 y la PTH, 84.

El calcio desempeña un papel clave en la secreción de PTH y una disminución del calcio ionizado de solo 0.1-0.2mg/100 ml. constituye un estímulo importante para su secreción. La eficacia de la conversión de la pro-PTH en PTH puede aumentar en los estados hipocalcémicos. El magnesio ejerce un cometido fundamental en la secreción de la PTH que se suprime con la hipermagnesemia y aumenta con la hipomagnesemia; por otra parte, la depleción grave de magnesio disminuye la capacidad de la glándula de liberar PTH. Los agonistas B- adrenérgicos también estimulan la secreción de hormona paratiroidea.

Una de las acciones renales mejor conocidas de la PTH es su efecto productor de fosfaturia. Aquella disminuye la resorción tubular proximal y distal de fosfato,^{1,19} lo cual conduce a su mayor excreción fraccional. La inhibición de la resorción tubular proximal de fosfatos está mediada probablemente por la generación de AMP cíclico como resultado de la estimulación por la PTH de la adenilciclasa de la corteza renal.⁷ Estudios realizados usando infusiones de ANPc-dibutirilico simularon la inhibición de la resorción tubular proximal de fosfato inducida por la PTH. La respuesta fosfaturica a la PTH exógena disminuye en ciertas circunstancias como en la deficiencia de vitamina D, en la acidosis metabólica y en la depleción de fosfato.¹⁹

En el túbulo proximal, la administración de PTH disminuye la resorción de calcio paralelamente a una disminución en la resorción de sodio. No se conoce el sitio exacto de la acción de la PTH en la nefrona distal, pero puede ser después del término del túbulo distal.^{7,19}

Efectos de la PTH sobre el hueso.- Estudios histológicos y fisiológicos han demostrado que la función de la célula ósea está regulada por las concentraciones de los iones de calcio y fósforo en ella. La PTH actúa controlando la concentración intracelular de esos dos iones. Esta acción de la hormona se manifiesta en tres efectos generales: 1).-aumenta la resorción ósea osteocítica y osteoclastica; 2).-aumenta la conversión de los macrófagos en osteoclastos y probablemente prolonga la vida de estos últimos, y 3).-afecta la tasa de síntesis del colágeno óseo. Gaillard ha obtenido pruebas claras de un efecto directo de la PTH sobre la resorción ósea y de que la adición de PTH al cultivo óseo estimula la resorción osteoclastica, deprime la actividad osteoblástica y aumenta los granulos de calcio en las mitocondrias de los osteocitos y osteoblastos superficiales, el tamaño de los osteocitos y las lagunas osteocíticas y las ci-

fras de osteoclastos. El mecanismo de acción de la PTH en el hueso está mediado fundamentalmente por la activación del AMPc de forma similar a lo que sucede en las células renales. Sin embargo, la PTH también estimula las células óseas incrementando la permeabilidad de la membrana celular al calcio con un aumento en su influjo y posteriormente activación de la adenilciclase de membrana.

Pruebas hechas por Parson en 1971 demostraron que los cambios precoces producidos tras la administración de PTH se caracterizan por una disminución en el calcio sérico y un aumento en su captación por el hueso. La hormona aumenta la posterior liberación de calcio del hueso por al menos tres mecanismos diferentes: 1).- la célula osteoprogenitora prolifera para producir osteoclastos; 2).- El osteocito profundo moviliza calcio del hueso perilagunar y 3).- el osteocito superficial regula el flujo de calcio manteniendo así un nivel aceptable de calcemia.^{1,19}

Calcitonina.- Esta hormona catalogada como hipocalcemiante en contraste con la paratiroidea, es el producto de la secreción de un sistema endócrino disperso, uno de tantos agru- pamientos celulares incretores que se encuentran diseminados entre la urdimbre de tejidos de diferente origen embriológico. La concentración de calcitonina en el plasma sanguíneo de adultos normales se halla, dependiendo del procedimiento radioinmunológico empleado para su medición, en el alrededor de 70 pg/ml. La concentración es mucho mayor en la sangre del cordón umbilical, particularmente en los niños prematuros. Durante las primeras horas de vida las cifras se incrementan de dos a tres veces y aunque después disminuye se mantiene por encima de la concentración encontrada en la sangre del cordón, hasta la edad de siete días. Quizá es to sea un reflejo de la necesidad de iniciar la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado y a la vez man-

tener la masa ósea; ambos efectos son del 24,25dihidroxicolecalciferol, cuya biosíntesis es inducida precisamente por la calcitonina.

La síntesis e inyección de la calcitonina se ven desencadenadas por aumento de la concentración de iones calcio e inhibidas por su disminución, al contrario de lo que ocurre con la PTH de la calcemia. Y si bien la calcitonina igualmente estimula la actividad de la adenilato ciclasa y por lo tanto la biosíntesis de AMPc, las acciones de ambas hormonas divergen, ya que la segunda da lugar a la disminución de la concentración intracelular de los iones calcio y fosfato; en efecto, la calcitonina inhibe la resorción ósea inducida por la paratohormona.

La función clave de la calcitonina es el transporte de calcio y fosfatos proporcionados por los alimentos hacia el compartimiento extracelular del hueso, almacenándolos como fosfatos de calcio amorfos, que a su vez constituyen la fuente primordial para el mantenimiento de la calcemia, por el efecto combinado de paratohormona y 1,25-dihidroxicolecalciferol.^{4,17,19}

Vitamina D

El riñón es el responsable de la producción de 1,25 dihidroxivitamina D, la forma más activa de la vitamina D. La vitamina D₃ o colecalciferol es relativamente inactiva y los efectos que se atribuyen a esta vitamina se cree que ocurren solo tras su conversión primero en 25-Hidroxitamina D₃ en el hígado y después en 1,25 dihidroxivitamina D₃ (1,25-(OH)₂-D₃). Esta última conversión se considera que se produce exclusivamente en el riñón. Así éste puede considerarse un tejido endocrino responsable de la conversión de vitamina D₃ prohormona esteroidea, a su forma activa; de esta forma depende del riñón un paso metabólico crítico que desempeña un-

importante papel en la homeostasis del calcio.^{17,19}

Los seres humanos adquieren normalmente la vitamina D de la dieta o por la radiación ultravioleta de la provitamina, - el 7-dehidrocolesterol, un compuesto que está en cantidades elevadas en la piel.⁸ Los estudios sobre la conversión de 7-dehidrocolesterol en vitamina D₃ in vivo indican que éste se convierte primero en previtamina D₃, una sustancia que permanece en la piel y se convierte lentamente a vitamina D₃; la tasa de conversión depende de la temperatura y aumenta al elevarse ésta.^{8,19}

La cantidad de vitamina D₃ producida en forma endógena es variable, depende de la latitud, estación y magnitud de la exposición a la luz solar y se sitúa en torno a 2.5-10ug/día (100-400 UI), valores cercanos a las necesidades mínimas diarias. La vitamina D puede también ingerirse como vitamina D₃ (colecalfiferol) o D₂ (ergocalciferol) que se producen sintéticamente por la irradiación ultravioleta del esteroide vegetal ergosterol y se añaden a los productos lácteos y el pan comercial en USA. La vitamina D se absorbe en el intestino delgado proximal, se transporta en el plasma ligada a una proteína transportadora específica, alfa globulina, de un peso molecular de 59 000 daltons y pasa al hígado y a otros tejidos.⁸ Así por acción de una 25-hidroxilasa específica y de trifosfopiridín nucleótido reducido, en el retículo endoplásmico del hepatocito los calciferoles se transforman en 25-hidroxicolecalciferol. Este es el principal metabolito que circula en la sangre y hasta ahora el mejor indicador del status de los calciferoles en el organismo.

El 25-OH-D₃ se mide mediante radioanálisis por competencia protéica. Aunque las cifras varían de un laboratorio a otro, los límites usuales son de 10-40 ng/ml de plasma sanguíneo.² Las cifras suelen ser mayores en individuos jóvenes que en ancianos, y en latitudes nórdicas son más bajas en primavera que en otoño.

El compuesto activo por excelencia resulta de una segunda hidroxilación, ésta vez en el carbono 1. Así el 25-OH-D_3 se convierte en $1,25\text{-dihidroxicolecalciferol}(1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3)$ por la acción de una enzima que solo se encuentra en las mitocondrias de las células del parénquima renal. Esta enzima, denominada 25 hidroxicolecalciferol- 1 alfa hidroxilasa, es una oxidasa de función mixta, dependiente de citocromo P-450, con la acción de una hemosulfoproteína (la ferredoxina) y de su reductasa. El $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ posee todas las características de una hormona, ya que se forma en un solo órgano, el riñón, debido a mecanismos específicos de regulación; después es incrementada hacia la sangre y llega de esta manera a los órganos efectores lejanos, localizados en el hueso y en el intestino delgado. En esta forma semeja a las hormonas esteroideas, con las cuales se halla relacionado químicamente; el $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ se combina con una proteína receptora en el citosol celular, llega después a otro receptor presente en el núcleo y origina ahí la activación de los genes responsables de la síntesis de la proteína transportadora de calcio. Pero además este compuesto se distingue de los otros esteroides por el hecho de que es capaz de regular directamente su propia biosíntesis.³

La concentración plasmática de $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ es de 500 a 1000 veces menor que la 25-OH-D_3 . La medición de la hormona que requiere de inmunoanálisis técnicamente es difícil, revela las concentraciones de 20-60 pg/ml; los valores mayores se encuentran en niños, tal vez debido a los requerimientos más elevados de calcio que caracterizan al periodo de crecimiento.⁴

El 25-OH-D_3 y el $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ pueden también ser hidroxilados en el carbono 24. Esta función enzimática, igualmente ejercida en las mitocondrias de las células renales, produce la síntesis del $24,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ y de $1,24,25\text{-(OH)}_3\text{-D}_3$, compuestos que intervienen en la regulación del transporte intestinal de calcio, favoreciéndolo.

En condiciones normales, toda hormona se halla bajo la influencia de ciclos reguladores, debido a los cuales el organismo dispone justamente de la hormona que en determinado momento necesita. La hidroxilación en el carbono 1 del 25-OH-D_3 , que da lugar a la síntesis de $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$, así como la concentración de esta hormona en sangre y tejidos, son máximas cuando la dieta es pobre en calcio y cuando desciende la concentración de iones calcio, aún cuando sea un grado mínimo. Estas son las condiciones precisamente que dan lugar a la secreción de PTH, la cual a su vez estimula la 1-hidroxilación e inhibe la hidroxilación en el carbono 24. En cambio una dieta demasiado rica en calcio y la hipercalcemia, que activan la secreción de calcitonina, dan lugar a síntesis preferencial de $24,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ y a inhibición de la síntesis de $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$.^{14,17}

En el equilibrio dinámico entre las hidroxilaciones en los carbonos 1 y 24 del 25-OH-D_3 intervienen los iones fosfatos. Las concentraciones bajas de fosfatos inorgánicos en las células de la corteza renal y la hipofosfitemia intensifican la actividad 1-hidroxilante, aunque no tanto como la deficiencia de iones calcio; en cambio cuando prevalece un exceso de iones fosfato se favorece la biosíntesis de $24,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$. Pero a la vez prevalece una acción permisiva del calciferol, cuyo mecanismo específico parece consistir en que el $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ por sí mismo induce la actividad de la 24-hidroxilasa, siendo por lo tanto, como ya se señalaba, responsable de su propia regulación.^{5,6,14,17,18}

A través del RNA_m, la acción del $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ se ejerce solo sobre el movimiento transcelular de calcio y fosfato inorgánico durante la absorción intestinal o a nivel de la membrana plasmática de la célula ósea, la modulación de la célula osteoprogenitora, y la activación de osteoblastos y de osteocitos osteoides.¹⁷

Ya que por lo general la formación, resorción y remodela -

ción óseas son procesos simultáneos y concomitantes, el $1,25$ (OH) $_2$ -D $_3$ actúa como cofactor de la PTH para que por osteólisis osteocítica se solubilice material óseo y para que calcio y fosfatos así movilizados inicien la mineralización de nuevo osteoide.

Se sabía ya que además de la mucosa intestinal y el hueso también la piel, glándulas mamarias y, curiosamente, las propias células principales de las glándulas paratiroides, poseen receptores intracitoplasmáticos para $1,25$ -(OH) $_2$ -D $_3$. Pero en época reciente se han descubierto receptores similares en la hipófisis, precisamente en las células que secretan la hormona de crecimiento y la prolactina. De confirmarse este hallazgo, significaría quizás que el sistema iónico-paratiroideo-calciferólico-calcitonínico aparentemente autónomo - después de todo si se halla sometido a alguna función reguladora de la hipófisis.¹⁷

Excreción.- La excreción renal de calcio obedece por mecanismos muy complicados, en los que interviene la formación de complejos aniónicos y la interdependencia con otros iones alcalinotérreos, particularmente estroncio y magnesio, así como una proteína ligadora de calcio, también regulada en parte por el $1,25$ -(OH) $_2$ -D $_3$. La acción de éste sobre los fosfatos, en dosis fisiológicas, consiste en facilitar su retro absorción en el túbulo proximal. En cambio, en dosis farmacológicas ó tóxicas, la vitamina D puede ocasionar por sí misma aumento de la fosfatúria.^{4, 16}

Debido a la difusibilidad casi total de los fosfatos inorgánicos del plasma sanguíneo, todos ellos son filtrados por el glomérulo renal; 90% se absorbe en los tubulos proximales. Cuando su concentración plasmática es inferior a $0,8$ mmol/l. (2.5mg/dl), virtualmente desaparece de la orina. Con dietas ordinarias, la excreción de fosfatos por la orina raras veces sobrepasa, en niños, la cifra de 350mg/día. En el túbulo renal proximal, la acción principal de la PTH consiste en -

impedir la retroabsorción de calcio, sodio, iones nitrógeno y magnesio, así como la secreción activa de fosfatos y potasio. 2,18

El resultado integrado es aumento de la depuración renal de fosfatos (fosfatúria). Los efectos renales de la PTH, como los antes descritos, se ven mediados por el monofosfato cíclico de adenosina, cuya síntesis en los túbulos renales constituye la respuesta más temprana de la hormona; por sí mismo el AMPc posee todas las funciones de paratohormona en el epitelio del túbulo proximal; no así las que se ejercen sobre el túbulo distal. 7,19

Las recomendaciones de ingestión diaria de fosfatos son de: 360mg. durante el primer semestre de la vida, 540mg. en el segundo semestre, 800mg. hasta los 10 años y de 1200mg. de los 11 a los 18 años de edad. Posteriormente disminuye a 800mg. diarios. De las fuentes principales tenemos a la leche, la yema de huevo contiene 137mg. por 100g. de los vegetales que contienen calcio tenemos al ajonjolí (1210mg./100g) maíz, 159mg./100g. tortilla con 110-125mg. Los fosfatos son un componente tan común en los órganos y tejidos animales y vegetales que su carencia en la alimentación prácticamente nunca se observa.

Las necesidades de vitamina D varían de un autor a otro por ejemplo la recomendaciones dadas por el Dr. Cuellar, en su publicación de nutrición infantil, recomienda 400 UI diarias y en los Anales de nutrición se recomiendan dosis más bajas, 100 UI a 200 UI diarias.

De los alimentos que proporcionan vitamina D son de origen animal, como el huevo (yema) al que se calculan 60 UI por unidad; la mantequilla 300 UI/100g. hígado 40 UI/g. las sardinas o el salmón 275 a 800 UI/100g.

En la práctica, las necesidades de vitamina D pueden satisfacerse en tres formas: por los alimentos, por la acción-actínica y con el empleo de determinados productos farmacéu-

tiços. La forma más lógica de hacerlo es conjuntar los alimentos con la exposición adecuada de la piel a los rayos solares, ya que eso implica mayores posibilidades de ofrecer una vida sana a los niños; para lograrlo, deben uedicarse por lo menos a treinta minutos entre las once y trece horas a propiciar y cuidar su juego al aire libre. Debido a las limitaciones, se ha recurrido al enriquecimiento industrial de alimentos como la margarina, mantequilla o la leche y al uso, en ocasiones descontrolado, de productos farmacéuticos suplementarios. Esto es peligroso, ya que está demostrado que cantidades elevadas de vitamina D pueden causar intoxicación las dosis cercanas a 5,000 UI son francamente peligrosas y 800 UI diarias deben ser, como ya se dijo, el límite superior.

Las recomendaciones formuladas en 1980 son las siguientes hasta los 19 años 10ug. de colecalciferol.

Cuatrocientas unidades de vitamina D corresponden a 10 ug de colecalciferol, es decir, una unidad es igual a 0.025¹³ ¹⁷ug.

PATOLOGÍA

Existen dos corrientes de opinión para tratar de explicar la naturaleza del defecto primario en el raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D. Una de ellas apoya una anomalía inicial en el metabolismo de la vitamina D, con alteración de la absorción intestinal de calcio y desarrollo de hiperparatiroidismo secundario con fosfaturia. Se ha observado experimentalmente que la administración de paratohormona produce rápidamente fosfaturia por activación directa a nivel tubular del sistema adenil-ciclasa con formación de AMP-cíclico.⁷ Sin embargo, la ausencia frecuente de hipocalcemia o de incrementos significativos de los niveles séricos de PTH, en presencia de defecto selectivo en la reabsorción tubular de fosfatos, plantea dudas de que éste sea el principal mecanismo implicado; la segunda opinión sostiene que el defecto primario se encuentra en el transporte transepitelial de ortofosfatos tanto a nivel tubular renal, como en el intestino, el cual no depende de la acción de PTH. El escaso efecto benéfico de vit. D aún en su forma activa y los resultados satisfactorios obtenidos mediante la administración de fosfatos, favorecen la segunda explicación. ¹⁴⁻¹⁶

CUADRO CLINICO

La característica principal, de donde toma su nombre, es la pobre respuesta a las dosis habituales que se utilizan de vitamina D.¹⁴

Las principales características las podemos resumir de la siguiente manera:

- 1.- No ser carencial.
- 2.- Ser de tipo congénito (frecuentemente hereditario).
- 3.- Tener patogenia específica y diferente (deficiencias enzimáticas o trastornos del metabolismo).
- 4.- No ser transitorio (permanente).
- 5.- Ser más deformante.
- 6.- Alterar principalmente los miembros pélvicos.
- 7.- Producir talla baja.
- 8.- Afecta todas las etapas (lactantes, pre-escolares, escolares y adolescentes).
- 9.- Mejora después de la pubertad (al terminar etapas de crecimiento).
- 10.- No responder a dosis altas de vitamina D (1000 a 5000 UI-diararias).
- 11.- Requerir diferente tratamiento específico.

No obstante estas características, posee todas las necesarias para incluirlas en el Síndrome Raquíctico, como son:

- 1.- Deficiencia en la utilización de calcio y fósforo.
- 2.- Disminución importante en el producto de solubilidad, valor obtenido por multiplicación de la cifra de calcio, - por la de fosfato inorgánico del plasma sanguíneo (Índice de Kramer).
- 3.- Defectuosa aposición de mineral en los tejidos que se encuentran en proceso activo de osificación.
- 4.- Desmineralización sistemática y generalizada de las zonas esqueléticas susceptibles de sufrirlas.
- 5.- Exceso de tejido osteoide en las zonas metafisiarias de crecimiento.

6.- Desequilibrio de la expresión bioquímica relativa a osificación.

Las detalladas, metódicas y precisas descripciones clínicas de raquitismo en los dos últimos siglos, señalan las diferentes expresiones existentes según edad, grado, tiempo de evolución o complicaciones; sin embargo, es evidente que las variantes refractarias y congénitas, las incluían sin poderlas diferenciar, e incluso se atribuían a los padecimientos más frecuentes o deformantes.

En este tipo de raquitismo los signos y síntomas son los mismos que se observan en raquitismo de otra etiología, pero se acompaña de ciertas modalidades o características propias.

En primer lugar tenemos la edad de presentación que generalmente es en niños mayores de un año y alcanza su máxima expresión en años posteriores;¹⁵ en esto difiere del raquitismo hipocalcémico y el carencial que aparecen en etapas tempranas. La aparición de la sintomatología tardíamente se comprende al observar que el lactante fisiológicamente cursa con fosfatemia más elevada y en esta etapa, aunque curse con un defecto de absorción intestinal y reabsorción tubular anormal de fosfatos los niveles plasmáticos permiten durante el primer año buena calcificación.

De los signos generales como sudoración profusa localizada preferentemente en la cabeza, constipación, hipotonía muscular, tetania y palidez no se observan comúnmente, tal vez debido a que están relacionados con hipocalcemia que en este tipo de raquitismo no se observa.

Las manifestaciones clínicas de ensanchamiento metafisario en las zonas de crecimiento van a estar localizadas a los sitios que tiene por la etapa y la edad, mayor actividad funcional o crecimiento fisiológico.

Es así que no vemos craneotabes y en cambio hay rosario costal sin surco de Harrison y se observa con cierta frecuencia, el ensanchamiento, del extremo distal del radio (pulsera -

radial) y de las tibia y peroné (con doble giba maleolar).

Las deformidades más intensas afectan principalmente a los miembros inferiores pues son estos los que reciben la carga del cuerpo como fuerza deformante. Es posible observar formas simétricas con piernas en "X" (genu valgo bilateral), o en "paréntesis" (genu varo bilateral) o bien las formas asimétricas con una pierna en valgo y otra, en varo.¹⁰

La talla baja observada en estos pacientes no solo es debida a la incurvación de las piernas sino también a un menor crecimiento de las zonas metafisiarias.

Se describe también dolicocefalia secundaria a craneosinostosis de las suturas interparietales que detienen el crecimiento del cráneo en sentido transversal. No se observan defectos en el esmalte de los dientes, aunque se describe cierto retraso en la dentición, según lo menciona Tracy y cols.

Contrariamente a otros raquitismos, esta entidad no se acompaña de alteraciones de la columna vertebral ni de grandes deformaciones torácicas ni pélvicas.⁴

LABORATORIO Y CÁLCULO

Las alteraciones radiológicas del raquitismo hipofosfático familiar son semejantes a las de otros tipos de raquitismos, aunque se observa con mayor frecuencia alteraciones típicas en las regiones epifisarias de los huesos largos.¹⁶

Craneosinostosis ha sido vista y descrita en asociación con raquitismo hipofosfático familiar.⁴

Se observa ensanchamiento, pérdida de la nitidez de la línea metafisaria, pero no se aprecia tanto el deshinchamiento ni el acopamiento que se presenta en otros tipos de raquitismo. La osteoporosis es de trama gruesa. Pueden observarse deformidades muy intensas por incurvación de huesos largos, engrosamiento compensador de la cortical interna; también se describen "espolones" o "levantamiento" en los sitios de inserción muscular de los huesos.^{4,14}

La hipofosfatemia es constante en todos los casos,^{2,7,14-16} y se acompaña de elevación de la fosfatasa alcalina, en tanto que el calcio sérico es normal,^{2,16} o ligeramente bajo. La reabsorción tubular de fosfatos se encuentra disminuida con aumento de la excreción renal de fosfatos, en relación a la disminución del $TmPO_4$; las demás funciones renales son normales.

Para estudiar el manejo renal de fosfatos se requiere conocer en primer término la depuración de fosfatos (DPO_4), la cual se calcula en base a la concentración urinaria de fosfatos (UPO_4), en relación al volumen urinario y a la concentración plasmática (PPO_4), utilizando la fórmula general de las depuraciones:

$$DPO_4 = \frac{UPO_4 \cdot V}{PPO_4}$$

La depuración de fosfatos tiene poco valor sino se relaciona con la velocidad de filtración glomerular (VFG), para lo cual se requiere utilizar simultáneamente la medida de la velocidad de filtración glomerular, por medio de la depura-

ción de inulina o creatinina endógena. De esta manera puede obtenerse el índice de DPO_4/VFG o porcentaje de reabsorción tubular de fosfatos ($\%RTPO_4$); siendo útiles ambos para estudiar el manejo renal de fosfatos en diversas edades como lo muestra el siguiente cuadro.

EDAD	DPO_4	DPO_4/VFG	$\%RTPO_4$
M.N.	7.1-7.7	0.14-0.19	81-86
Lactantes y niños.	12.7-4.8	0.04-0.12	88-96
Adultos	4.2-7.5	0.01-0.06	94-99

El $\%RTPO_4$ se calcula en base a la siguiente fórmula:

$$\%RTPO_4 = 100 \left(1 - \frac{DPO_4}{VFG} \right)$$

Las variaciones observadas en el índice DPO_4/VFG y en $\%RTPO_4$, en relación con la edad; con valores menores en recién nacidos y lactantes con respecto a la edad adulta, lo cual puede explicarse por el estado anabólico activo en que se encuentran los niños en crecimiento como lo han demostrado McCrory y cols. en la Universidad de Harvard.

Estos estudios deben realizarse bajo condiciones de ingesta fija en fosfatos ya que la excreción urinaria varía en relación directa con el aporte dietético.

En los pacientes con raquitismo hipofosfatémico familiar se observa fosfatúria importante, mayor de 20mg/kg/día, con elevación de la DPO_4 y de la relación DPO_4/VFG y reducción del $\%RTPO_4$ a niveles inferiores a 70% que habitualmente no se modifican con la infusión de calcio.^{4,16}

Las concentraciones séricas de PTH han sido demostradas bajas, normales y altas en estudios hechos por Arnould, Fanooni y Reitz, reflejando diferencias en el tiempo de colección y métodos analíticos.⁴

DIAGNOSTICO Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico de Raquitismo Hipofosfatémico Familiar - se debe realizar tomando en cuenta tres aspectos básicos: Clínicos, Radiológicos y Bioquímicos.

Clínicamente los signos y síntomas son los mismos que se observan en raquitismos de otra etiología, pero se acompañan de ciertas modalidades o características propias, teniendo en primer lugar la edad de presentación, la cual generalmente es en niños mayores de 1 año^{4,14}, alcanzando su máxima expresión en años posteriores,¹⁴.

La aparición de la sintomatología gradualmente se comprende al observar que el lactante fisiológicamente cursa con fosfatemas más elevadas y en esa etapa aunque curse con un defecto de absorción intestinal y de reabsorción tubular anormal de fosfatos, los niveles plasmáticos permiten durante el primer año buena calcificación.

Así mismo uno de los aspectos clínicos más importantes - y que generalmente es el origen de la consulta, es la talla baja^{4,5}, observada en estos pacientes, la cual no solo es debida a la incurvación de las piernas, por las deformidades más intensas que afectan principalmente los miembros inferiores, sino también aún menor crecimiento de las zonas metafisarias⁵.

Se describe a su vez la presencia también de dolicocefalia secundaria a craneosinostosis; se describe concomitante retraso en la dentición.

Radiológicamente se encuentran alteraciones típicas en las regiones epifisarias de los huesos largos. Observando se ensanchamiento, pérdida de la nitidez de la línea metafisaria, no apreciándose tan evidente el deshilachamiento ni el acopamiento como en otros tipos de raquitismo. Se observa osteoporosis de trama gruesa; la cortical interna de los huesos largos se encuentra ensanchada o engrosada como mecanismo compensador.^{4,14}

Bioquímicamente se fundamenta en la demostración de hipofosfatemia, la cual como ya se mencionó previamente varía de acuerdo a la edad y a la ingesta; fosfaturica, la cual suele ser mayor de 2mg/kg/día, con reducción de la reabsorción tubular por debajo del 70% y del nivel de transporte máximo de fosfatos.^{1,2,4,6}

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS DIVERSAS FORMAS DE RAQUITISMO EN NIÑOS

Tipo	Edad	Herencia	FG	Sanguis				Orina			
				Ac.M	Ca	P	FA	G	Aan	Ca	P
Carencial	Variable.	No	N	No	↓	↓	↑	No	No ↑	No ↑	No ↑
Hipofosfatémico resistente a Vit. D	1-2	Dominante ligado al sexo	N	No	No ↓	↓	↑	No	No ↑	N	↑
Dependiente de Vit D	1	Autosómica recesiva	N	No	↓	No ↓	↑	No	No ↑	No ↑	No ↑
Insuficiencia renal crónica		Variable	↓	Sí	↓	↑	↑	No	N	No ↑	No ↑
Acidosis tubular distal	1-2	Autosómica dominante o esporádica	No ↓	Sí	No ↓	No ↓	↑	No	N	No ↑	No ↑
Síndrome de Fanconi	1-2	Autosómica recesiva	No ↓	Sí	No ↓	No ↓	↑	Sí	↑	No ↑	↑
Hipercalciuria idiopática	1-2	¿Familiar?	N	No	No ↓	No ↓	No ↑	No	N	↑	No ↑

N = Normal ; ↑ = Aumentado; ↓ = Disminuido; FG= Filtración Glomerular; Ac.M= Acidosis metabólica; G= Glucosa; Aan= Alfa aminonitrógeno

TRATAMIENTO.

Diversos estudios han demostrado que aún con dosis masivas de vitamina D, no se obtiene mejoría de las alteraciones raquítticas,^{4,16} ni se consigue normalizar los niveles de fosforo sérico y casi siempre permite el retraso del crecimiento.⁴⁻⁷

La administración de suplementos de fosfato en conjunción con vitamina D ha sido utilizado por diversos autores.⁴⁻⁷ Sin embargo, el margen de seguridad entre los efectos benéficos y la intoxicación con vitamina D es estrecho.

Diversos estudios desde 1978, han demostrado la eficacia de suplementos de fosfatos, acompañados de la administración de calcitriol a través del engrandecimiento de la absorción intestinal de fosfato, elevación de la concentración de fosforo sérico y mejoría en el estado óseo y el crecimiento.³⁻⁶

La suplementación de fosfato administrada oralmente causa una rápida mejoría transitoria, con elevación de la concentración sérica de fosforo, acompañado de un declíne recíproco de la concentración de calcio sérico. La hipocalcemia transitoria a su vez estimula la secreción de PTH resultando una supresión del umbral renal de fosfatos.

Por otro lado la administración de 1,25-dihidroxicolecalciferol cuando es administrada en dosis fisiológicas, tampoco ha tenido efectos terapéuticos satisfactorios. En cambio la administración conjunta por vía oral en dosis suficientes para restaurar los valores diurnos y nocturnos de fosfato sérico a lo normal, conduce a la curación completa del raquitismo; más aún, este tipo de tratamiento promueve el crecimiento normal y previene el enanismo y las deformidades óseas, cuando se inicia en etapas tempranas de la vida.^{5,6}

El suplemento de fosfatos se administra en forma de solución de fosfato sódico dibásico y monobásico, en proporción suficiente para mantener el pH de la solución alrededor de 7:

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (NF)..... 145 g.

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (USP).... 18.2g.

Cada 5 ml de la solución contiene 110 mg de fósforo elemental. La solución puede mantenerse varias semanas a la temperatura ambiente; no se recomienda mantenerla en refrigeración por la posibilidad de formación de cristales. La solución se administra al inicio en dosis de 5 ml cada 4h. cinco veces al día, hasta alcanzar dosis de 15-20 ml cada cuatro horas, cinco veces al día. La dosis efectiva para mantener la concentración de fósforo sérico por arriba de 3 mg/100 ml, se encuentra entre 1 a 4 g. de fósforo elemental por día; además se debe agregar, como ya se mencionó, vitamina D a dosis de 10 000 a 50 000 UI/día o alguno de sus metabolitos como el calcitriol a dosis de 0.004 a 0.014 ug/kg/día, para prevenir la hipocalcemia que puede ocurrir como consecuencia de la administración de fosfatos. Con esta dosis se puede prevenir los riesgos de dosis masivas de vitamina D, que incluyen fundamentalmente nefritis tubulointersticiales hematóricas por depósitos de calcio en riñón por hipercalcemia.¹⁶

Vitamina D y sus metabolitos

dosis

Ergocalciferol.....700 a 1400 U/kg/día ó
(Vit. D₂) 0.02 a 0.04 mg/kg/día

Dihidrotachysterol.....0.01 a 0.03 mg/kg/día
(DHT) inicial y mantenimiento
to. 0.003 a 0.01mg/kg
día.

Calcifediol.....0.28 a 0.70 ug/kg/día
(25-(OH)₂ D₃)

Calcitriol.....0.004 a 0.014 ug/kg/día
(1,25-dihidroxit. D₃)

Bibliografía:

- 1.- Glorieux F, Scriber CR: Loss of parathyroid hormone-sensitive component of phosphate transport in X-linked hypophosphatemia. *Science* 1972; 175:997-99
- 2.- Chan JCM, Alon URI. Tubular disorders of acid-base and phosphate metabolism. *Editorial Review* 1985; 40:257-79
- 3.- Chan JCM, Bartter FC. Hypophosphatemic Rickets: effect of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ on growth and mineral metabolism. *Pediatrics* 1979;64:488-94
- 4.- Chan JCM, Alon URI, Hirschman GM. Renal Hypophosphatemic Rickets. *J Pediatr.* 1985;106:533-44
- 5.- Hirschman GM, DeLuca HF, Chan JCM. Hypophosphatemic vitamin D-resistant Rickets: Metabolic balance studies in a child receiving 1,25 dihydroxyvitamin D₃, phosphate and ascorbic acid. *Pediatrics* 1978;61:451-56
- 6.- Chan JCM, Kodroff MB, Landwehr DM. Effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ on renal function, mineral balance, and growth in children with severe chronic renal failure. - *Pediatrics* 1981; 68:559-70
- 7.- Aaraskog D, Aksnes L, Markestad T. Effect of parathyroid Hormone on cAMP and 1,25-Dihydroxyvitamin D formation and renal handling of phosphate in vitamin D-dependent-Rickets. *Pediatrics* 1983;71:59-63
- 8.- Richardson DCV, Dorantes ALM. Vitamina D y raquitismo.- *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 1983; 40:417-23

- 9.- Richardson DCV, Dorantes ALM. Vitamina D y Raquitismo.- Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 1983;40:480-87
- 10.-Lovinger R. Rickets. Pediatrics 1980;66:359-64
- 11.-Haussler MR. Vitamina D. Pediatr Clin North Am. 1979;4: 84-97
- 12.-Luengas BJ, Cuellar RA. Clasificación del Raquitismo. - Cuadernos de Nutrición 1977;2:97-99
- 13.-Luengas BJ, Cuellar RA. El Raquitismo, un problema pediátrico importante. Cuadernos de Nutrición 1977;2:93-5
- 14.-Luengas BJ, Cuellar RA. Raquitismo Resistente a Vitamina D. Cuadernos de Nutrición 1977;2:129-37
- 15.-Muraki K, Nishi Y, Tsuda K, Yoshimitsu K, Usut T. A case of Hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets with initial massive doses of 1-alfa-Hydroxyvitamin D₃ alone Acta Paediatr Scand 1983;72:763-68
- 16.-Gordillo-Pantagua G, Mota-Hernandez F, Velásquez-Jones-L: Nefrología Pediátrica. México: Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México, 1980:235-43
- 17.-Ramos-Galván R: Alimentación Normal en niños y adolescentes. México: El Manual Moderno, 1985:266-70, 190-99.
- 18.-Gordillo-Pantagua G: Electrolitos en Pediatría. 3a. ed. México: Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México, 1983:241-64

- 19.- Martínez-Maldonado R: Tratado de Nefrología. México: Salpat, 1983:390-447
- 20.-Donckerwolcke RA. Diagnóstico y Tratamiento de los trastornos tubulares renales en niños. Pediatr Clin North Am 1982;4:871-82
- 21.-Edelman CM, Barnett HL, Bernstein J, Michael AF, Spitzer A : Pediatric Kidney Disease. USA: Little Brown and Company, 1978: 2:1012-35