

## Efecto de la calcitonina sobre la función tubular en pacientes con insuficiencia renal avanzada

A. del Río, H. Rico, R. Huertas, F. Coronel, P. Oliván,  
P. Horcajo, R. Rentero, M. T. O'Coón\*

### Effect of calcitonin on the tubular function in patients in advanced renal insufficiency

Calcitonin modifies appreciably the tubular reabsorption of P, Ca, Na, Cl, K and uric acid in persons with normal renal functions. There are no available facts about the activity of this hormone in a situation of advanced renal insufficiency.

We have given 100 U. MRC of salmon calcitonin i.m. to 9 patients with IRe in dialysis, analysing the modifications in the diuresis and the ionic elimination within 6 and 24 hours of the injection. We have been able to prove a significant increase in the diuresis (0,67 to 1,32 ml/min,  $p < 0,05$ ) the natriuria (2,8 to 10,1 mliq/mln X 100,  $P < 0,01$ ) the kaliuria (2,6 to 9,5 mliq/mln X 100,  $P < 0,005$ ), the urea clearance (3,2 to 4,2 ml/min,  $p < 0,001$ ), and the uric acid clearance (1,3 to 2,7 ml/min,  $p < 0,05$ ), 6 hours after the administration of calcitonin. The values corresponding to 24 hours did not differ a great deal from the basales. The creatinine clearance did not change significantly.

### Effet de la calcitonine sur la fonction tubulaire chez individus avec insuffisance rénale avancée

La calcitonine modifie de façon appréciable la réabsorption tubulaire de P, Ca, Na, Cl, K et acide urique, chez des individus avec fonction rénale normale. Il n'existe pas de données sur l'activité de cette hormone en situation d'insuffisance rénale avancée.

Nous avons administré 100 U. MRC de calcitonine de saumon, i.m., à 9 patients avec IRe en dialyse, et nous avons analysé les modifications de la diurèse et l'élimination ionique au bout de 6 et 24 heures après l'injection. Nous avons pu constater une augmentation significative de la diurèse (0,67 à 1,32 ml/min,  $p$  inférieur à 0,05), la natriurie (2,8 à 10,1 mliq/mln x 100,  $p$  inférieur à 0,01), la kaliurie (2,6 à 9,5 mliq/mln x 100,  $p$  inférieur à 0,001) et l'épuration de l'acide urique (1,3 à 2,7 ml/min,  $p$  inférieur à 0,05) au bout de 6 heures d'administration de calcitonine. Les valeurs correspondantes à 24 heures ne différaient pas de manière significative des valeurs de base. L'épuration de la créatinine ne s'est pas modifiée de façon significative.

\* Hospital Clínico de San Carlos. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

### Introducción

La calcitonina (CT) es capaz de modificar la función de las células tubulares renales, ejerciendo apreciables efectos sobre la reabsorción de varios solutos. A grandes rasgos, estos parecen coincidir con los de la paratormona (PTH) en lo que se refiere al manejo renal del fosfato y del sodio, y son opuestos en lo que respecta al calcio y al magnesio (1).

Se ha podido documentar ampliamente un incremento en la eliminación urinaria de fosfato bajo el efecto de esta hormona, en diversas especies animales (2-5), así como en el hombre (6, 7). Este fenómeno es probablemente independiente de la hipersecreción secundaria de PTH endógeno que puede tener lugar en estas circunstancias, ya que se obtienen resultados comparables en individuos normales y en pacientes con hipoparatiroidismo (8). A pesar de ciertas disparidades en algunas experiencias (9), resulta actualmente indiscutible la existencia de un efecto calciúrico de la calcitonina en el hombre (7, 10), que solamente puede ser atribuida a una menor reabsorción tubular de este elemento.

También se sabe que la administración de CT induce un aumento de la excreción urinaria de sodio y de cloro en animales de experimentación (3, 9) y en el hombre (11), siendo este efecto más apreciable con la calcitonina de salmón que con la porcina o la humana (8). El efecto natriurético de esta hormona se interpreta como el resultado de una inhibición de la reabsorción proximal (12), posiblemente mediada a través de las prostaglandinas, dada su anulación por la administración simultánea de indometacina (13). Así como la PTH es capaz de incrementar la eliminación urinaria de sodio y bicarbonato conjun-

tamente, la CT promueve la excreción equimolar de sodio y cloro (14). Los resultados de Haas y cols. (8) demuestran que esta hormona posee además una actividad kaliurética, que no ha sido hallada por otros autores (7, 15).

Existe otro efecto, menos conocido de la CT sobre la reabsorción tubular de ácido úrico. En efecto, la administración de calcitonina exógena incrementa significativamente la eliminación urinaria de este soluto, tal como se ha reseñado en sujetos normales (16, 17), y en enfermos con enfermedad de Paget (17, 18).

Las modificaciones de la actividad funcional de los túbulos renales se han descrito en individuos con función renal conservada. No disponemos de datos acerca de la actividad de la CT sobre la función tubular renal en situación de insuficiencia renal avanzada. En el presente estudio se han pretendido analizar los efectos de la administración de la CT sintética de salmón a 9 pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en programa de hemodiálisis, determinando las modificaciones de la diuresis, y de la eliminación urinaria de Na, K y Ac. úrico, así como las de los aclaramientos de urea y Cr.

## Material y método

Para el presente estudio, se han seleccionado 9 pacientes con IRC incluidos en programa de diálisis, con cierto grado de función renal residual. Se trataba de 7 varones y 2 mujeres, de edades entre 39 y 52 años, con un aclaramiento medio de Cr de 6,1 ml/min (de 2,2 a 13,2 ml/rnín). A todos ellos se les explicó claramente la naturaleza de la experiencia, para obtener su consentimiento.

Todos los casos estaban sometidos a hemodiálisis tres veces por semana, en sesiones de 5 horas, en dializador de 1,35 m' de superficie (Erika), mediante heparinización sistémica (alrededor de 80 mg por sesión). La composición del dializado fue: Na 138, K 2, Ca 3,75 y Mg 1,5 mEq/l. Ninguno de los pacientes estaba sometido a restricción dietética, excepto régimen moderadamente hiposódico, y todos recibían hidróxido de aluminio y polivitamínicos en las dosis habituales.

Para los cálculos de aclaramiento se procedió a la recogida de orina de 24 horas, comprendidas entre las 48 y 24 horas previas al comienzo de una sesión de diálisis, con toma de muestra de sangre al principio y final de este período de recogida de orina. Posteriormente se procedió en cada caso a la inyección intramuscular de 100 U MRC de calcitonina sintética de salmón (Cal-synar"), llevándose a cabo nueva recogida de orina y toma de sangre a las 6 y 24 horas después de la inyección. Los aclaramientos de urea,

creatinina y ácido úrico se calcularon de la forma habitual, tomando como valor plasmático para dicho cálculo la media entre las determinaciones inicial y final, en cada uno de los tres parámetros. La natriuresis y la kaliuresis se expresan en mEq/min X 100, para mayor comodidad de manejo de las cifras.

El análisis estadístico de los datos, para la valoración de la significación de la diferencia entre medias, se llevó a cabo mediante la aplicación del test de la «t» de Student para pequeñas muestras.

## Resultados

La administración de calcitonina sintética de salmón a los pacientes estudiados provocó un incremento significativo en la diuresis, la eliminación urinaria de sodio y de potasio, el aclaramiento de urea y el aclaramiento de ácido úrico. El aclaramiento de creatinina aumentó ligeramente, no con significación estadística.

En la tabla I se muestran los valores basales y a las 6 y 24 horas de la inyección de CT, del volumen mínimo urinario de cada uno de los casos, así como los valores de la media y la desviación típica. Como puede apreciarse el volumen mínimo de orina se incrementó significativamente a las 6 horas de la inyección de la hormona, pasando de 0,67 a 1,32 ml/rnín ( $p < 0,05$ ). El volumen mínimo a las 24 horas es superior al basal pero la diferencia no es estadísticamente significativa.

TABLA I

	Basal	6 h	24 h
J.R.	29.1	44.1	33.2
I.S.	86.1	219.3	61.1
I.T.	<b>77.7</b>	130.2	110.3
S.R.	76.3	89.1	59.1
A.P.	25.0	76.2	37.2
PA	41.6	62.3	59.1
M.B.	125.7	291.6	217.5
M.N.	54.1	138.8	55.5
N.J.	59.7	136.1	89.8
ij	66.9	131.9	80.3
S.D.	36.4	75.0	53.5

Valores individuales, medias ( $\bar{x}$ ) y desviación típica (S.O.) del volumen-minuto urinario (expresado en ce/min X 100), en condiciones basales, y a las 6 y 24 horas de la administración de 100 U MRC de CT de salmón. en pacientes con IRG en hemodiálisis. la diferencia entre la media a las 6 horas y la basal es estadísticamente significativa ( $t = 2,31$ ,  $P < 0,05$ ).

La tabla II recoge los valores de la natriuresis, en mEq/min X 100, correspondientes a los

citados pacientes en los mismos períodos de tiempo. La eliminación urinaria de Na pasó de 2,8 a 10,1 mEq al cabo de 6 horas, siendo este incremento estadísticamente significativo ( $p < 0,01$ ). Lo mismo que en el caso anterior, la natriuresis a las 24 horas resultó superior a la basal, pero no significativamente.

TABLA II

	Basal	6 h	24 h
J.R.	1,6	2,9	1,2
I.S.	1,8	10,9	2,1
I.T.	1,2	5,7	4,1
S.R.	1,9	2,8	0,8
A.P.	0,2	3,0	0,6
P.A.	3,4	6,0	4,9
M.B.	5,9	25,2	7,7
M.N.	5,3	15,8	6,7
N.J.	4,1	19,4	6,3
$\bar{x}$	2,8	10,1	3,8
S.O.	1,8	7,7	2,5

Valores individuales, medias ( $\bar{x}$ ) y desviaciones típicas (S.D.) de la natriuresis (mEq de Na por min X 100), en condiciones basales y a las 6 y 24 horas de la inyección i.m. de 100 U MRC de eI de salmón, en pacientes con IRE en hemodiálisis. La diferencia entre las medias correspondientes a las 6 horas y basal es significativa ( $t = 2,6$ ,  $p < 0,01$ ).

En la tabla III aparecen los valores de eliminación urinaria de potasio, expresados también en mEq/min X 100, apreciándose un incremento paralelo al referido para el sodio, que va desde 2,6 de basal a 9,5 a las 6 horas de la inyección de la hormona. Estos valores difieren significativamente ( $p < 0,005$ ). Los resultados co-

TABLA III

	Basal	6 h	24 h
J.R.	3,2	9,5	4,7
I.S.	1,3	4,5	3,1
I.T.	4,4	16,8	4,1
S.R.	3,4	14,3	3,9
A.P.	4,4	10,3	4,9
P.A.	3,6	13,0	4,7
M.B.	0,6	2,0	0,8
M.N.	1,7	10,6	2,4
N.J.	1,4	4,7	2,0
$\bar{x}$	2,6	9,5	3,6
S.O.	1,3	4,6	1,5

Valores individuales, medias ( $\bar{x}$ ), y desviación típica (S.D.) de la kaliuresis (mEq de K por minuto X 100), en condiciones basales, y a las 6 y 24 horas de la inyección de 100 U MRG de GT de salmón, en pacientes con IRG en hemodiálisis. La media correspondiente a los valores basales y a las 6 horas difieren significativamente ( $t = 4,05$ ,  $P < 0,005$ ).

rrespondientes a las 24 horas no difieren significativamente de los basales.

La tabla IV muestra los valores del aclaramiento de urea y creatinina en condiciones basales y después de la medicación. El aclaramiento de urea asciende a las 6 horas desde 3,2 a 4,2, elevación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). La cifra del aclaramiento de creatinina no se modifica de forma significativa. Los valores a las 24 horas no difieren de los basales.

La tabla V presenta el aclaramiento de ácido úrico. Como puede apreciarse, existe un aumen-

TABLA IV

	C. urea			C. creatinina		
	B	6 h	24 h	B	6 h	24 h
J.R.	1,9	1,8	1,8	2,2	2,5	2,1
I.S.	2,8	5,7	3,4	4,1	13,0	5,0
I.T.	4,3	5,5	4,5	10,3	13,6	14,7
S.R.	4,8	4,4	4,3	13,2	10,0	9,0
A.P.	3,5	4,3	4,0	5,1	8,3	5,4
P.A.	1,9	2,0	2,7	2,9	2,4	2,1
M.B.	4,1	5,6	4,6	8,4	2,8	8,8
M.N.	2,7	4,6	2,0	3,7	11,6	3,4
N.J.	2,8	4,2	3,6	5,7	10,5	9,1
$\bar{x}$	3,2	4,2	3,4	6,1	8,3	6,6
S.O.	0,9	1,3	0,9	3,4	4,3	3,9

Valores individuales, medias ( $\bar{x}$ ) y desviaciones típicas (S.D.) de los aclaramientos de urea y creatinina (ml/min) basales y a las 6 y 24 horas de la inyección i.m. de 100 U MRG de GT de salmón, en pacientes con IRG en hemodiálisis. La diferencia entre los aclaramientos medios de urea entre las 6 h y basal es estadísticamente significativa ( $t = 5,0$ ,  $P < 0,001$ ).

TABLA V

	Basal	6 h	24 h
J.R.	0,7	1,1	1,0
I.S.	2,5	5,5	2,1
I.T.	2,2	3,2	2,5
S.R.	0,4	1,4	0,8
A.P.	1,0	1,6	1,3
P.A.	1,9	4,5	3,6
M.B.	1,0	1,4	1,3
M.N.	1,3	3,9	1,5
N.J.	1,2	1,7	2,1
$\bar{x}$	1,3	2,7	1,8
S.O.	0,6	1,5	0,8

Valores individuales, media ( $\bar{x}$ ) y desviación típica (S.D.), del aclaramiento de ácido úrico (ml/m), basales y a las 6 y 24 horas de la administración i.m. de 100 U MRG de GT de salmón, en pacientes con IRG en hemodiálisis. Las medias basal y a las 6 horas difieren entre sí significativamente ( $t = 2,37$ ,  $P < 0,05$ ).

to de este aclaramiento bajo el efecto de la calcitonina, que pasa de 1,3 a 2,7 ml/min a las 6 horas. Este incremento es estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ). Una vez más los valores de las 24 horas no difieren significativamente de los basales.

Finalmente, la tabla VI muestra los valores medios de los aclaramientos de creatinina y ácido úrico, así como el cociente entre ambos, o aclaramiento fraccionado. Se puede apreciar que, aunque ambos aclaramientos se incrementan a las 6 horas de la administración de CT, el aumen-

TABLA VI

	C. creatinina		C. urato		C. urato/C. creat.	
Basal	5,9	3,2	1,5	0,9	0,33	0,27
6 h	7,3	3,5	2,7	1,3	0,49	0,48
24 h	5,8	3,5	1,8	0,7	0,47	0,46

Valores medios y desviaciones típicas del aclaramiento de creatinina (ml/mtnj), aclaramiento de urato (ml/min) y aclaramiento fraccionado de urato (e. urato/C. creat) correspondientes a 9 pacientes con IRG, antes y a las 6 y 24 horas de la administración de CT de salmón (100 U MeR, r.m.I.

to más importante del C de urato en estas circunstancias hace que se incremente el C fraccionado del mismo, que pasa de 0,33 a 0,49.

## Discusión

La administración de calcitonina exógena a sujetos normales es capaz de inducir cambios significativos en la función renal, especialmente en los mecanismos de transporte tubular, aunque probablemente también puede ocurrir un incremento en la filtración glomerular a través de modificaciones hemodinámicas achacables al efecto de esta hormona (18). Como hemos señalado previamente, ha quedado bien establecida a través de numerosos trabajos experimentales la actividad de la CT aumentando la eliminación urinaria de fosfatos (2-7), y de calcio (7, 10), así como la diuresis (18). Por otra parte, se acepta el efecto de esta hormona sobre la reabsorción tubular de sodio y cloro (9, 11-13) provocando una respuesta natriurética, y probablemente también incrementando la eliminación urinaria de potasio (8).

Nosotros hemos podido comprobar recientemente la existencia de un efecto uricosúrico tras la administración de CT sintética de salmón a voluntarios sanos (17), similar a la previamente descrita por Blahos y cols. (16), y nuevamente reseñada por Gattereau y cols. (18) en pacientes con enfermedad ósea de Paget. En nuestra experiencia, después de la administración de 100 U

MRC de calcitonina i.m., tiene lugar un notable incremento en la eliminación urinaria de ácido úrico (un 35 % a las 3 horas, y un 66 % a las 6 horas de la inyección), al tiempo que se reduce la concentración sérica de ácido úrico.

La mayoría de estas acciones pueden ser explicadas a través de la interacción de la hormona con receptores específicos demostrados a nivel de las células tubulares renales, con afinidad para la CT similar a la de los receptores óseos (19). De tal interacción resultaría la activación de la adenilciclase de la membrana celular, aumentando la concentración intracelular de AMP cíclico; sin embargo, estos receptores parecen claramente distintos de los de la PTH presentes en las mismas células, y su estimulación no incrementa la excreción urinaria de AMP-c, al menos en concentraciones próximas a las fisiológicas (20).

Ciertas observaciones previas nos indujeron a pensar que las acciones tubulares de la CT podrían tener lugar igualmente en pacientes con insuficiencia renal avanzada, y nos llevaron al planteamiento del presente trabajo. Los resultados demuestran que la CT sintética de salmón es capaz de aumentar significativamente la diuresis en los pacientes con IRC en hemodiálisis, la cual pasa de 0,67 a 1,32 ml/mín, en casos con un aclaramiento medio de Cr de 6,1 ml/rnín: este efecto diurético es estadísticamente significativo. También la eliminación urinaria de Na y K se incrementa de forma significativa en estos enfermos a las 6 horas de la administración de la hormona. Tales acciones resultan llamativas, en circunstancias de reducción funcional avanzada, y reproducen las que ocurren en condiciones fisiológicas.

Los datos referentes a la filtración glomerular no resultan de interpretación muy segura. Existe desde luego un incremento significativo del aclaramiento de urea a las 6 horas de la administración de la CT (de 3,2 a 4,2,  $p < 0,001$ ), mientras que el incremento en el aclaramiento medio de creatinina no tiene significación estadística. Estos hallazgos deben interpretarse probablemente como indicativos de un incremento en la filtración glomerular, y posiblemente con un mayor número de casos pudiera demostrarse mejor este efecto que tiene lugar en casos con función renal normal (18). El aumento significativo en el aclaramiento de urea puede muy bien ser el resultado de un doble mecanismo, el efecto sobre la filtración glomerular más el incremento en la diuresis, con una menor reabsorción tubular de urea.

Los niveles séricos de ácido úrico suelen elevarse en la insuficiencia renal, cuando la filtración glomerular disminuye por debajo de los 20 ml/min, pero su incremento en relación con las progresivas disminuciones de la función renal

es menor que el que tiene lugar para otros solutos no sometidos a regulación, como la urea o la creatinina, a causa de un aumento adaptativo de la eliminación de urato por las nefronas residuales (21). El mecanismo de tal adaptación reside, con toda probabilidad, en una disminución de la reabsorción tubular de urato al decrecer la filtración glomerular, aunque algunas observaciones sugieren que también puede contribuir a este efecto una reducción paralela en la secreción tubular del soluto. También se ha sugerido que las modificaciones mencionadas en la eliminación renal de ácido úrico estén relacionadas con modificaciones en el manejo tubular de sodio. Desde luego, en condiciones normales, los factores que modifican la excreción fraccionada de sodio dan lugar a cambios similares en el aclaramiento de ácido úrico (22, 23).

Un incremento en la excreción de urato, como el observado en estos pacientes, puede explicarse teóricamente a través de un aumento en la filtración glomerular, una disminución de la reabsorción tubular, una reducción en la secreción, una disminución de la reabsorción post-secreción, a alguna combinación de estos mecanismos. Es posible, por supuesto, que el aumento en la filtración pueda haber contribuido en alguna medida al efecto uricosúrico en nuestros casos; sin embargo, este hecho parece improbable en vista de que el aclaramiento de urato resulta más modificado por la acción de la CT que el de creatinina, y que el aclaramiento fraccionado ( $C_{urato}/C_{cr}$ ) se incrementa bajo el estímulo de la medicación pasando de  $0,33 \pm 0,27$  a  $0,49 \pm 0,48$ . Estos datos sugieren que el aumento en la eliminación renal de ácido úrico en la insuficiencia renal, tras la inyección de CT, debe ser atribuido preferentemente a modificaciones en el manejo tubular del mismo.

Cabe mencionar, finalmente, al margen de estas consideraciones fisiopatológicas, la posibilidad de que la administración de calcitonina pudiera tener alguna utilidad clínica en pacientes con insuficiencia renal avanzada, pero con cierta función renal residual. Desde luego la tolerancia de esta medicación parece excelente, y ha sido propuesta como terapéutica en ciertos casos de osteodistrofia renal. No disponemos de datos que nos permitan afirmar que la CT sea superior a otra medicación diurética, como la furosemida o ácido etacrínico, en las circunstancias mencionadas. Por otra parte, la hiperuricemia podría ser considerada una indicación para su empleo en los pacientes en hemodiálisis. Se requieren posteriores estudios en este sentido para establecer el papel que esta droga pueda tener en el manejo de los pacientes con IRC.

## Resumen

La calcitonina modifica apreciablemente la reabsorción tubular de P, Ca, Na, Cl, K y ácido úrico, en individuos con función renal normal. No existen datos sobre la actividad de esta hormona en situación de insuficiencia renal avanzada.

Nosotros hemos administrado 100 U MRC de calcitonina de salmón, i.m., a 9 pacientes con IRC en diálisis, analizando las modificaciones en la diuresis y eliminación iónica al cabo de 6 y 24 horas de la inyección. Hemos podido comprobar un aumento significativo de la diuresis (0,67 a 1,32 ml/rnín,  $p < 0,05$ ), la natriuria (2,8 a 10,1 mEq/min  $\times 100$ ,  $P < 0,00$ ), la kaliuria (2,6 a 9,5 mEq/min  $\times 100$ ,  $P < 0,005$ ), el aclaramiento de urea (3,2 a 4,2 ml/rnín,  $p < 0,000$ ), y el aclaramiento de ácido úrico (1,3 a 2,7 ml/rnín,  $p < 0,05$ ), a las 6 horas de la administración de calcitonina. Los valores correspondientes a las 24 horas no difirieron significativamente de los basales. El aclaramiento de creatinina no se modificó de forma significativa.

## Bibliografía

1. Ardaillou, R.: Kidney and calcitonin. *Nephron*, 15: 250, 1975.
2. Aldred, J. P.; Klezynski, R. R.; Y Bastian, J. W.: **Effects of acute administration of porcine and salmon calcitonin on urine electrolyte excretion in rats**, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 134: 1175, 1970.
3. Williams, C. C.; Matthews, E. W.; Moseley, J. M. Y MacIntyre, I.: **The effects of synthetic human and salmon calcitonins on electrolyte excretion in the rat**. *Clin. Sci.*, 42: 129, 1972.
4. Salako, L. A.; Smith, A. J. Y Smith, R. N.: **The effects of porcine calcitonin on renal function in the rabbit**. *Endocrinology*, 50: 485, 1971.
5. Barlet, J. P.: **Effect of porcine, salmon and human calcitonin on urinary excretion of some electrolytes in sheep**. *J. Endocrinol.*, 55: 153, 1972.
6. Cochran, M.; Peacock, M.; Sachs, G. y Nordin, B. E. C.: **Renal effects of calcitonin**. *Brit. Med. J.*, 1: 135, 1970.
7. Paillard, F.; Ardaillou, R.; Malendin, H. y Filiastreo J. P.: **Renal effects of salmon calcitonin in man**. *J. Lab. Clin. Med.*, 80: 200, 1972.
8. Haas, H. G.; Dambacher, M. A.; Gancaga, J. y Lauf-fenburger, T.: **Renal effects of calcitonin and parathyroid extracts in man**. *J. Clin. Invest.*, 50: 2689, 1971.
9. Rasmussen, H.; Anast, C. y Arnaud, C.: **Thyrocalcitonin, EGTA and urinary electrolyte excretion**. *J. Clin. Invest.*, 46: 746, 1967.
10. Bijvoet, O. L. M.; Van der Sluys Veer, J. y Jansen, A. P.: **Effects of calcitonin on patients with Paget's disease, thyrotoxicosis or hypercalcaemia**. *Lancet*, 1: 876, 1968.
11. Bijvoet, O. L. M.; Van Der Sluys Veer, J. y De Vrles, H. R.: **Natriuretic effect of calcitonin in man**. *New Eng. J. Med.*, 284: 681, 1971.
12. Aurbach, G. D. Y Heath, D. A.: **Parathyroid hormone and calcitonin regulation of renal function**. *Kidney Int.*, 6: 331, 1974.

13. Barnett, D. B.; Edwards, I. R. y Smith, A. J.: **Antagonism by indomethacin of diuretic response to calcitonin in mano**
14. Parfitt, A. M. y Kleerekoper, M.: **The divalent ion homeostatic system. Physiology and metabolism of calcium, phosphorus, magnesium and bono.** En «Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism»: edito por Maxwell y Kleeman; **pág. 269, 3.** edición, MacGraw Hill; Nueva York, 1979.
15. Ardaillou, R.; Fillastre, J. P.; Milhaud, G.; Rousselet, F.; Delaunay, F. y Richet, G.: **Renal excretion of phosphate, calcium and sodium during and after a prolonged thyrocalcitonin infusion in mano** Proc. Soco Exp. Biol. Med., 131: 56, 1969.
16. Blahos, J. J.; Osten, L. L.; Mert, J.; Kotas, J.; Gregor, O. y Reisenauer, R.: **The uricosuric effect of calcitonin.** Horm. Metabol, Res., 7: 445, 1975.
17. Rico, H.; Del Rfo, A.; Charro, A.; Oliván, P. y Espinos, D.: **Efecto de la calcitonina sobre la eliminación de ácido úrico.** Med. Clén. (Barcelona), 73: 281, 1979.
18. Gattereau, A.; Viany, P.; Biemann, P.; Davignon, J.; Lemieux, G. y Gougoux, A.: **Effcet of acute administration of salmon and human calcitonin on blood urate and renal excretion of uric acid in patients with Paget's disease of bone.** J. Endocrinol. Metab., 49: 635, 1979.
19. Queener, S. F.; Fleming, J. W. y Bell, N. H.: **Solubilization of calcitonin responsive renal cortical adenylate cyclase.** J. Biol. Chem., 250: 7586, 1975.
20. Kuhn, J. M.; Cazor, J. L.; Isaac, R.; Nivez, M. P.; Ardaillou, R. y Fillastre, J. P.: **Elude de la production et de l'excretion renale d'AMPc apres perfusion intraveineuse de calcitonine de saumon chez l'homme.** Compt. Rendu. des Seance Soco Biol., 170: 449, 1976.
21. Stecle, T. H. y Rieselbach, R. E.: **The contribution of residual nephrons within the chronically diseased kidney to urate homeostasis in mano** Amer. J. Med., 43: 876, 1976.
22. Holmes, E. W., Jr.; Kelly, W. N. y Wyngaarden, J. B.: **The kidney and uric acid excretion in mano** Kidney Int., 2: nS, 1972.
23. Weinman, E. J.; Eknoyan, G. y Suki, W. N.: **The influence of the extracellular fluid volume on the tubular reabsorption of uric acid,** J. Clin. Invest., 55: 283, 1975.