

Fracaso de la hormona sintética paratiroidea (teriparatida) en el tratamiento del hipoparatiroidismo posquirúrgico

Cesar A. Restrepo-Valencia*
Gilberto Manjarres-Iglesias**

RESUMEN

Se presenta un paciente con enfermedad renal crónica e hipoparatiroidismo posquirúrgico tratado con calcitriol y carbonato cálcico, a quien se le practicó trasplante renal. Meses más tarde revela hipocalcemia severa con hiperfosfatemia refractaria a altas dosis de calcitriol y carbonato cálcico, optándose por utilizar teriparatida un fragmento aminoterminal (1-34) sintético de la paratohormona, con mejoría transitoria. Luego desarrolla resistencia a la misma a pesar de su utilización a dosis no convencionales (120 µgs/día), siendo necesaria su suspensión y el uso de nuevo de dosis muy altas de calcitriol y carbonato cálcico para lograr estabilización. La hiperfosfatemia desencadenada fue manejada posteriormente con quelantes de fosfatos vía oral (MÉD.UIS. 2011;24(1):97-103).

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Hipoparatiroidismo. PTH sintética. Teriparatida. Hipercalcemia.

Summary

Therapeutic failure of synthetic parathyroid hormone (teriparatide) in treatment of postsurgical hypoparathyroidism.

It is presented a male patient with chronic renal failure and postsurgical hypoparathyroidism treated with calcitriol and calcium carbonate in which renal transplant was practiced. Months later, he had severe hypocalcemia and hyperphosphatemia refracting to high doses of calcitriol and calcium carbonate, opting to use of teriparatide, an aminoterminal fragment (1-34) synthetic of parathyroid hormone, with transient improvement. Then, the patient developed resistance to teriparatide despite its use to non-conventional dose (120 µgs) making necessary its suspension and re-use high doses of calcitriol and calcium carbonate to achieve stabilization. Hyperphosphatemia was treated subsequently with oral phosphate binders. (MÉD. UIS. 2011;24(1):97-103).

Keywords: Chronic renal failure. Hypoparathyroidism. Synthetic PTH. Teriparatide. Hypercalcemia.

Introducción

Las glándulas paratiroides participan por intermedio de la paratohormona en la regulación de las concentraciones séricas de calcio (Ca) y están involucradas en el metabolismo óseo y mineral. A nivel óseo favorecen la liberación de Ca y fósforo hacia la circulación al estimular la reabsorción ósea mediada por osteoclastos. En los riñones promueven la reabsorción distal de Ca e inducen pérdidas de fosfato al inhibir su reabsorción

proximal. La Hormona Paratiroidea (PTH) participa en la formación de la vitamina D, activa en el túbulo contorneado proximal al inducir la actividad de la enzima 1-alfa hidroxilasa (CYP27B1), quien convierte la 25 hidroxilada (OH) Vitamina D a 1,25 dihidroxilada ((OH)₂) Vitamina D o calcitriol¹.

Los trastornos óseos y minerales son complicaciones comunes de la Enfermedad Renal Crónica (ERC), con valores altos de Ca, fósforo, producto Ca-fósforo y PTH. Este escenario se conoce como hiperparatiroidismo secundario, e histológicamente

* MD Internista. Nefrólogo. Profesor Asociado. Universidad de Caldas. Manizales. Colombia.

** MD Internista. Profesor Asistente. Universidad de Caldas. Manizales. Colombia.

Correspondencia: Dr. Cesar A Restrepo V. Carrera 28B #71*56 Edificio los Olivos tercer piso. Manizales. Colombia. Teléfonos: +5768871572, +5768813022. Fax: 5768876692. e-mail: caugustorv@une.net.co.

Artículo recibido el 26 de Septiembre de 2010 y aceptado para publicación el 24 de Marzo de 2011.

se observa hiperplasia difusa de las glándulas paratiroides, la cual, de no corregirse, evoluciona a hiperparatiroidismo terciario con hiperplasia nodular autónoma y refractaria a terapias medicamentosas. La terapia de elección para pacientes que presentan hiperplasia nodular es la paratiroidectomía parcial o total con implantación subcutánea de fragmentos, para evitar la generación de hipoparatiroidismo².

El hipoparatiroidismo puede ser congénito o adquirido³ siendo el segundo por lo general el resultado de tiroidectomía, paratiroidectomía y/o cirugía radical de cuello^{4,5}. Este se caracteriza por cantidad insuficiente de PTH para mantener los niveles normales de Ca a los seis meses después de la cirugía. La incidencia de hipoparatiroidismo posquirúrgico depende de la habilidad y experiencia del cirujano y el tipo de técnica quirúrgica utilizada, pudiendo ser transitorio o permanente y apareciendo entre el 0,4-33% de los casos según las series analizadas^{6,7}. Cirujanos poco experimentados tienden a practicar la eliminación de todas las glándulas paratiroides, sin considerar las consecuencias. Se presenta el caso de un paciente que sufrió los resultados de los procedimientos descritos y se discuten opciones terapéuticas que se pueden implementar hasta la fecha.

Presentación del Caso

Adulto joven de 27 años con una historia de ERC estadio cinco secundaria a reflujo vesico-ureteral congénito y síndrome convulsivo en la infancia tratado con ácido valproico. Comienza terapia de reemplazo renal en octubre de 1999, inicialmente en forma de diálisis peritoneal continua ambulatoria durante cuatro años, con un KT/V promedio de 1,7 (donde representan: K, aclaramiento peritoneal de la urea; T, duración de la terapia dialítica y V, volumen de distribución corporal de la urea. Es indicador de la eficiencia dialítica y su valor ideal >1,7), y se realiza test de equilibrio peritoneal transportador promedio alto (alta difusión peritoneal tanto de azoados como de líquidos). Desarrolla entonces episodios repetitivos de peritonitis, lo que obliga al retiro del catéter peritoneal con pérdida de la función del peritoneo.

En septiembre de 2003, el paciente se encuentra en tratamiento de hemodiálisis y se detecta en el suero: Ca 9,0mg/dL; Fósforo 7,6mg/dL; Fosfatasa Alcalina (FA) 1782UI/L y PTH intacta 1,816pg/mL. En la ecografía de cuello se observan glándulas paratiroides hiperplásicas.

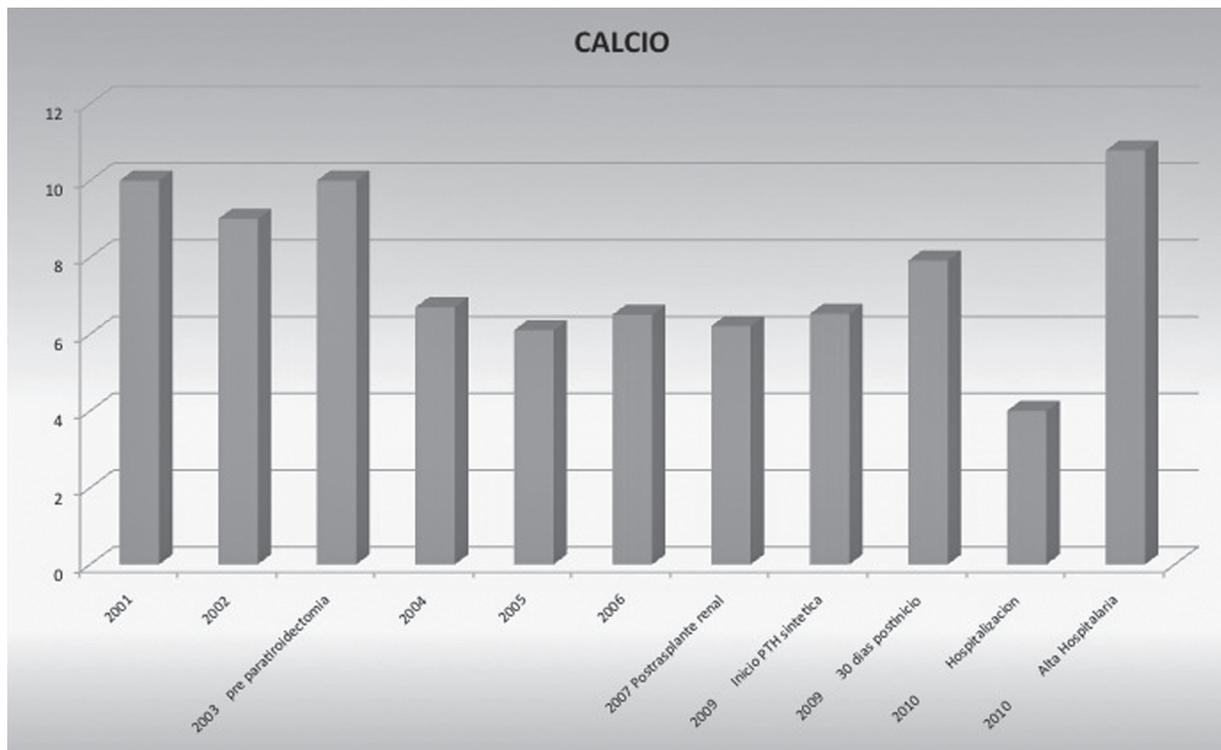


Figura 1. Evolución del calcio sérico. El texto del eje X se aprecia mejor en la tabla 1.

Se somete a paratiroidectomía por hiperparatiroidismo refractario en octubre de 2003. La anatomía patológica confirma “glándulas paratiroides derecha e izquierda, superiores e inferiores con hiperplasia de las células principales compatibles con hiperparatiroidismo terciario”. En el posoperatorio, el paciente recibe calcitriol 0,5µg/día, carbonato de Ca 1200mg/6hr y el valor de la PTH intacta se redujo a 4,0 pg/mL.

En el mes de junio de 2007, se somete a trasplante renal de donante vivo relacionado. En el postoperatorio, presenta síndrome convulsivo y espasmos musculares asociados con hipocalcemia severa, que requieren la administración intravenosa de gluconato de Ca y dosis altas vía oral de carbonato de Ca y calcitriol.

En diciembre de 2008, a pesar de recibir carbonato de Ca 1800mg/8hr y calcitriol 0,75 µg/día, el paciente persiste con hipocalcemia de 6,53mg/dL e hiperfosfatemia de 10,91mg/dL. Su determinación de PTH intacta fue de 4,6pg/mL y FA de 74UI/L. Cada vez que se trata de elevar la dosis de calcitriol, es a expensas de aumento del Ca y fósforo sérico, producto Ca-fósforo y relación Ca urinario/creatinina urinaria (UCa/UCr) mayor a 0,3, exponiendo al paciente a calcificaciones de los tejidos blandos. No se solicitaron niveles de 25 (OH) Vitamina D, ni de 1,25 (OH)² vitamina D, puesto que la deficiencia o

resistencia a la vitamina D cursa con hipocalcemia e hipofosfatemia, situación ausente en el presente caso.

En el mes de julio del 2009, se decide iniciar una PTH sintética, la teriparatida, a dosis de 20 µg/día por vía subcutánea (SC) aumentándose a 40 µgs/día a los ocho días. En el mes siguiente se presenta mejoría transitoria en los valores de Ca y fósforo sérico, así como ligera reducción en la relación UCa/UCr.

El 22 de enero 2010, el paciente requiere hospitalización por crisis generalizada tónico clónica, con Ca sérico 4,0mg/dL, fósforo 12,9 mg/dL y albúmina sérica 4,11g/dL; recibiendo tres ampollas de gluconato cálcico por vía intravenosa (IV) cada cuatro horas y calcitriol 0,75 µg/día. Se aumenta dosis de teriparatida a 40 µg/8hr durante siete días, siendo la dosis total diaria de 120 µg, sin disminuir la dosis de gluconato de Ca IV. El magnesio sérico es de 1,6 mg/dL y la relación UCa/UCr de 0,6. Finalmente y ante la falla terapéutica del teriparatida, se decide su suspensión y se inician dosis diarias altas de calcitriol oral de 1µg/8hrs y carbonato de Ca 1800 mg con cada comida, hasta obtener Ca sérico de 10,78 mg/dL y P 5,84 mg/dL, con esto logra la interrupción del gluconato de Ca y prescribiéndose igual esquema terapéutico de manera ambulatoria.

FÓSFORO

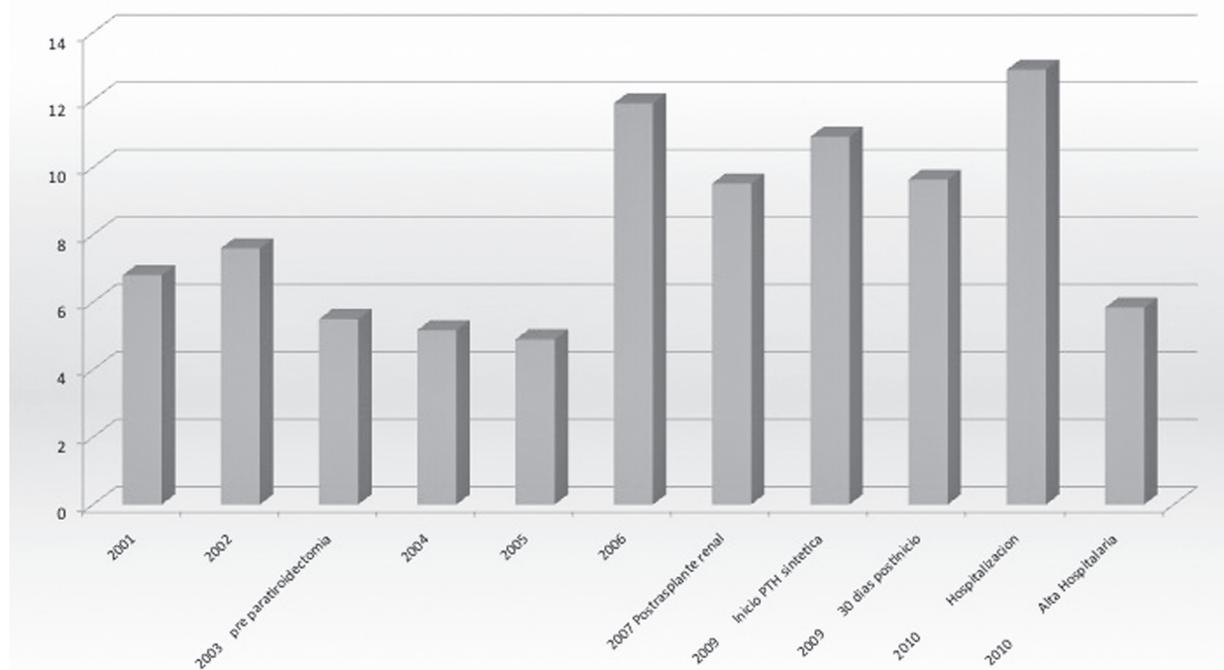


Figura 2. Evolución del fósforo sérico. El texto del eje X se aprecia mejor en la tabla 1.

Las pruebas de función renal (creatinina, BUN), hepática (AST, ALT), glucosa plasmática, albúmina y potasio séricos no mostraron cambios significativos durante el tiempo que fue tratado el paciente de forma intrahospitalaria. La FA, que se redujo significativamente después de la paratiroidectomía, mostró un incremento importante posterior a la administración de teriparatida, como se evidencia en la tabla 1 y las figuras 1-4.

Discusión

El hipoparatiroidismo es uno de los pocos estados de insuficiencia hormonal que no son tratados con la hormona déficit. El objetivo de esta terapia es controlar los síntomas, reduciendo al mínimo las posibles complicaciones de los mismos. Busca entonces alcanzar valores séricos de Ca en el límite inferior de la normalidad, con niveles normales de fósforo y excreción urinaria de Ca inferiores a 4 mg/kg/día con relación UCa/UCr < 0,3.

El Ca oral en forma de carbonato, citrato, lactato o gluconato, asociado con vitamina D son las terapias convencionales para el hipoparatiroidismo crónico, pero este tipo de tratamientos tiene algunas desventajas: la vitamina D no solo promueve la absorción intestinal de Ca y fósforo, sino también que en ausencia de la acción fosfatúrica de la PTH, da lugar a hiperfosfatemia y alto producto Ca-fósforo con valores superiores a 55, lo que favorece las calcificaciones en tejidos blandos. Además, la hiper calciuria, inclusive con niveles bajos de Ca

sérico es un efecto secundario que promueva la nefrocalcinosis, nefrolitiasis e insuficiencia renal.

Los diuréticos tiazídicos tienen la capacidad de aumentar la reabsorción tubular distal renal de Ca, lo que constituye un agente auxiliar en el tratamiento del hipoparatiroidismo. La hiperfosfatemia puede ser evitada mediante la prescripción de dieta baja en fosfatos y quelantes del fósforo por vía oral. El carbonato de calcio administrado con las comidas resulta particularmente útil en estas situaciones porque aporta calcio y al mismo tiempo quela el fosfato de los alimentos. Se recomienda para el tratamiento del hipoparatiroidismo el uso de vitamina D activa o calcitriol, puesto que la hidroxilación renal de la 25(OH) vitamina D se reduce por la falta de estimulación de la hormona paratiroidea. En caso de que se genere hiper calcemia, es también más fácil revertirla con la interrupción de calcitriol, el cual tiene una vida media de solo dos a tres días.

La PTH es una hormona con doble acción, pues la exposición continua a la hormona desencadena una acción catabólica de reabsorción ósea, mientras que la administración intermitente o pulsátil, estimula la acción anabólica como formación de hueso⁸. La PTH sintética puede ser intacta (1-84) o un fragmento de la misma en su región aminoterminal (1-34), el cual contiene supuestamente el segmento activo, siendo la teriparatida (Forsteo®) su nombre genérico. En teoría, tiene mayores beneficios que otras terapias para lograr niveles normales de Ca sin hiperfosfatemia ni hiper calciuria en pacientes con hipoparatiroidismo, pero a la fecha solo se utiliza

Tabla 1. Evolución de paraclínicos.

	Creatinina	Bun	Potasio	Calcio	Fósforo	AST	Fosfatasa Alcalina	Albúmina	PTH Intacta
2001	6,4	68	5,1	10	6,8	18	1782	3,56	152
2002	7,3	71	5,3	9	7,6	15	1500	3,62	1000
2003 Preparatiroidectomía	7,6	67	5,32	10	5,5	17	1100	4,1	1816
2004	7,8	50	5,4	6,7	5,17	-	228	3,93	4
2005	8,2	77	3,7	6,1	4,9	11	-	-	3,8
2006	7,46	79	3,85	6,51	11,9	-	-	-	-
2007	1,25	28	4,3	6,21	9,52	20	51	-	6
Postraplante renal									
2009	1,04	23,3	3,46	6,53	10,91	34	74	3,58	4,6
Inicio PTH sintética									
2009	1,2	16,2	4,3	7,92	9,64	24	114	3,93	-
30 días postinicio									
2010	1,18	17,9	4,6	4,0	12,9	30	191	4,11	3,7
Hospitalización									
2010	1,18	17,5	5,3	10,78	5,84	-	225	-	-
Alta hospitalaria									

en osteoporosis por su capacidad de aumentar la generación de matriz ósea^{9,10}. Es importante resaltar que no ha sido aprobada por la FDA (*Food and Drugs Administration*) para ser utilizada en el hipoparatiroidismo. Su perfil de seguridad no se encuentra bien establecido, puesto que hay reportes de aumento en la incidencia de osteosarcomas en modelos animales por su utilización a largo plazo¹¹. En relación a su utilización, Winer et al. presentan 10 pacientes con hipoparatiroidismo tratados con PTH sintética (1-34) SC diaria durante 10 días, logrando obtener y sostener niveles normales de Ca sérico, con disminución en la excreción urinaria de Ca a valores inferiores a los generados por el calcitriol⁹. En un estudio posterior hecho por el mismo grupo, la administración de PTH sintética en el esquema de dos veces al día cada 12 horas, en lugar de una vez al día durante 12 semanas, alcanza valores más fisiológicos de Ca y magnesio séricos¹². Informes de la administración a largo plazo, durante al menos tres años de PTH sintética (1-34) SC en dos dosis/día, muestran un buen perfil de seguridad en 27 pacientes, al lograr niveles satisfactorios de Ca sérico y con el beneficio adicional de obtener normocalciuria, a diferencia de los altos valores de Ca urinario promovidos por el calcitriol¹⁰.

La administración de PTH sintética también ha sido eficaz y segura en niños con hipoparatiroidismo, a

dosis SC/12hrs durante 28 semanas, logra un mejor control metabólico de Ca sérico y urinario que una dosis al día y con la mitad de la dosis SC (25+/-15 $\mu\text{g}/\text{día}$ vs. 68+/-28 $\mu\text{g}/\text{día}$)¹³. Angelopoulos et al. presentaron el caso clínico de una paciente con hipoparatiroidismo de etiología desconocida, tratada por 20 años con carbonato de Ca y calcitriol, en quien a pesar de Ca sérico bajo, resultó con hipercalciuria y nefrocalcinosis. En esta paciente la administración de una dosis SC 20 $\mu\text{g}/\text{día}$ de PTH sintética (1-34), generó niveles normales del Ca, disminución de la calciuria a rangos normales y eliminación de la prescripción de carbonato de Ca, calcitriol y tiazida en tan solo tres semanas de tratamiento¹⁴. La PTH sintética (1-34) también se ha utilizado con éxito en mutaciones activadoras del receptor sensible al Ca caracterizadas por hipocalcemia, hipomagnesemia y bajos niveles de PTH intacta¹⁵.

En el año 2009 Mahajan et al., informaron de un paciente con un cuadro clínico similar al presentado en este escrito: con hipoparatiroidismo postoperatorio tras paratiroidectomía, en terapia de diálisis, quien fue sometido a trasplante renal y con administración de PTH sintética (1-34), el cual presentó a los dos meses hipocalcemia severa y que respondió a una sola dosis SC de 20 $\mu\text{g}/12$ hr de teriparatide¹⁶. La experiencia con PTH sintética intacta (1-84) SC 100 $\mu\text{g}/\text{día}$ durante 24 meses, ha

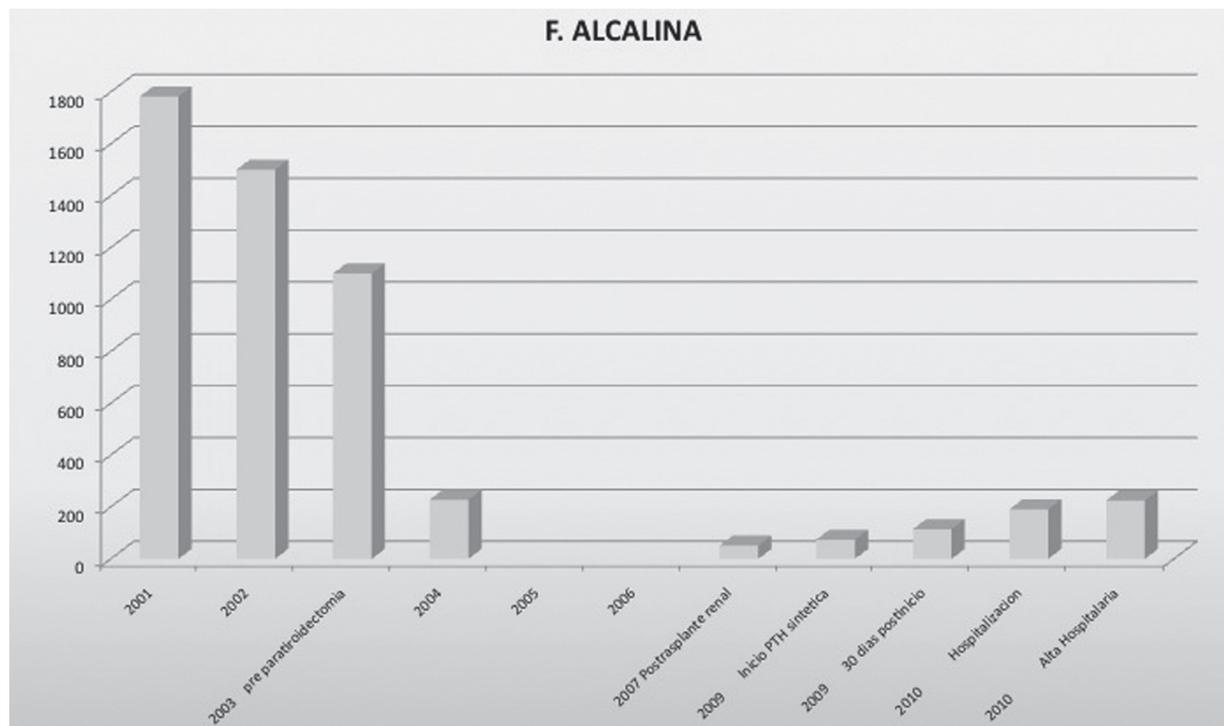


Figura 3. Evolución de la fosfatasa alcalina. El texto del eje X se aprecia mejor en la tabla 1.

demostrado en 30 pacientes con hipoparatiroidismo una reducción significativa en los requerimientos de Ca oral y calcitriol, un aumento en la densidad ósea, presencia de niveles normales de Ca y disminución del fósforo sérico sin modificación significativa del Ca urinario¹⁷.

Los estudios realizados en sujetos sanos en China sometidos a dosis SC cada vez mayores de 10, 20 y 40 µg de PTH sintética (1-34), muestran que sus niveles plasmáticos alcanzan valores máximos a los 30 minutos y luego disminuyen a valores indetectables en las tres horas, con una vida media de aproximadamente 60 minutos¹⁸. Esto plantea serias dudas sobre su capacidad de generar eficientes niveles séricos durante largos intervalos de tiempo.

Puig-Domingo *et al.*, presentaron el caso de un paciente con hipoparatiroidismo severo después de la cirugía de bocio multinodular, quien a pesar de las altas dosis de Ca oral, magnesio intravenoso y calcitriol a 5 µg/día, no logra obtener normocalcemia. Recibe entonces un tratamiento con PTH sintética (1-34) SC de 20 µg/12 hrs, con una respuesta parcial por solo cuatro horas y sin lograr mejores resultados mediante la administración de una dosis SC de 20 µg/4 hrs. Por ende, requirió la infusión de seis a siete mini-multipulsos de PTH SC/hr, para un total de 25-35 µg/día, imitando así la secreción fisiológica

de la PTH y resultando en solo 24 horas con excelentes resultados los que persistieron después de un año de tratamiento ininterrumpido¹⁹.

Es posible que en el tratamiento del hipoparatiroidismo, como en la osteoporosis, sea importante la dosis y el intervalo en el que se administra la PTH sintética. En el estudio de Winer *et al.*¹², pacientes con mutaciones en el receptor sensible al Ca requiere dosis/12 hrs para conseguir niveles normales de Ca, pero en los pacientes con hipoparatiroidismo idiopático adquirido, una dosis al día es suficiente.

En aquellos sometidos a trasplante renal con hipoparatiroidismo, la hipocalcemia puede agravarse aún más debido a la disminución de la absorción de Ca causada por los esteroides; este grupo de medicamentos también puede causar o agravar la hipercalcemia. La hipomagnesemia es también una condición que debe prevenirse y tratarse en quienes reciben PTH sintética, puesto que se asocia con resistencia a la acción de la misma²⁰.

En el paciente tratado por este equipo, se requirieron dosis muy altas de calcitriol y carbonato de Ca para alcanzar los niveles normales de Ca, lo que puede generar un estado de hipercalcemia, nefrocalcinosis y litiasis renal. Las tiazidas pueden ayudar a

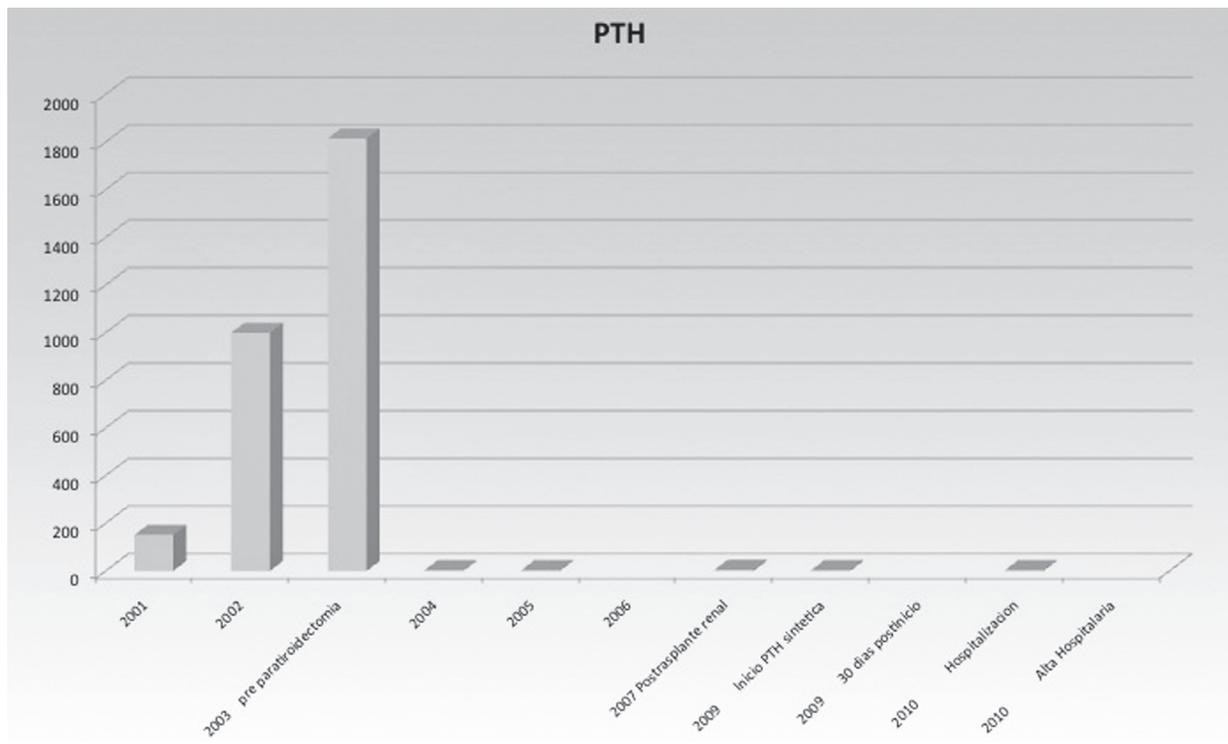


Figura 4. Evolución de los niveles de hormona paratiroidea. El texto del eje X se aprecia mejor en la tabla 1.

reducir la hipercalcemia, mientras que el consumo de carbonato de Ca con las comidas previene la absorción intestinal de fosfato y la hiperfosfatemia.

Conclusiones

En todo paciente sometido a paratiroidectomía, lo ideal es que el procedimiento sea parcial o total junto a implantación subcutánea de fragmentos en el antebrazo. Es imprescindible vigilar a largo plazo los niveles séricos de Ca, fósforo, PTH intacta y FA. El tratamiento de la complicación postquirúrgica del hipoparatiroidismo debe de ser llevado a cabo vigilando la ausencia de circunstancias adversas, que puedan ser desencadenadas por las opciones terapéuticas actuales.

La PTH sintética intacta, podría en un futuro ser la mejor alternativa puesto que reemplazaría la hormona déficit. A la fecha, la utilización del fragmento amino-terminal de la PTH (teriparatide), no tiene un espacio bien definido en el tratamiento del hipoparatiroidismo.

Referencias Bibliográficas

1. Koeppen BM, Stanton BA. Regulation of calcium and phosphate homeostasis. In: Koeppen B M, Stanton B A, editors. *Renal Physiology*. Fourth Edition. Philadelphia. 2007.p.149-61.
2. Cesar A, Restrepo V. Desordenesoseos y minerales en la enfermedad renal crónica. In: Cesar A Restrepo, editor. *Nefrología Básica*. Manizales: La patria. 2007.p.129-33.
3. Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359:391-403.
4. Marx S J. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med*. 2000;343:1863-75.
5. Harris V W, De Beur S J. Postoperative hypoparathyroidism: medical and surgical therapeutic options. *Thyroid*. 2009;19:967-73.
6. Torregrosa NM, Rodríguez JM, Llorente S, Balsalobre MD, Rios A, Jimeno L, Parrilla P.
7. Definitive Treatment for Persistent Hypoparathyroidism in a Kidney Transplant Patient: Parathyroid Allotransplantation. *Thyroid*. 2005;15:1299-302.
8. Page C, Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral benign, multinodular goiter: report of 351 surgical cases. *J LaryngolOtol*. 2007;121:237-41.
9. Jeon JH, Puleo DA. Formulations for Intermittent Release of Parathyroid Hormone (1-34) and Local Enhancement of Osteoblast Activities. *Pharm DevTechnol*. 2008;13:505-12.
10. Winer KK, Yanovski J A, Cutler G B. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *Jama*. 1996;276:631-6.
11. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D. et al. Long-Term Treatment of Hypoparathyroidism: A Randomized Controlled Study Comparing Parathyroid Hormone-(1-34) Versus Calcitriol and Calcium. *J ClinEndocrinol Metab*. 2003;88:4214-20.
12. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *ToxicolPathol*. 2004;32:426-38.
13. Winer KK, Yanovski J A, Saran I B, Cutler G B. A Randomized, Cross-Over Trial of Once-Daily Versus Twice-Daily Parathyroid Hormone 1-34 in Treatment of Hypoparathyroidism. *J ClinEndocrinolMetab*. 1998;83:3480-6.
14. Winer K K, Sinaii N, Peterson D, Sainz B, Cutler G B. Effects of Once Versus Twice-Daily Parathyroid Hormone 1-34 Therapy in Children with Hypoparathyroidism. *J ClinEndocrinolMetab*. 2008;93:3389-95.
15. Angelopoulos NG, Goula A, Tolis G. Sporadic Hypoparathyroidism Treated with Teriparatide: A Case Report and Literature Review. *ExpClinEndocrinol Diabetes*. 2007;115:50-4.
16. Sanda S, Schlingmann K P, Newfield R S. Autosomal dominant hypoparathyroidism with severe hypomagnesemia and hypocalcemia, successfully treated with recombinant PTH and continuous subcutaneous magnesium infusion. *J PediatrEndocrinolMetab*. 2008;21:385-91.
17. Mahajan A, Narayanan M, Jaffers G, Concepcion L. Hypoparathyroidism associated with severe mineral bone disease postrenal transplantation, treated successfully with recombinant PTH. *HemodialInt*. 2009;13:547-50.
18. Rubin MR, Sliney J, McMahon DJ, Silverberg S SJ, Bilezikian JP. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *OsteoporosInt* DOI 10.1007/s00198-009-1149-x, published online 22 January 2010.
19. Chu NN, Li XN, Chen WL, H. Xu HR. Pharmacokinetics and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-34) (teriparatide) after single ascending doses in Chinese healthy volunteers. *Pharmazie*. 2007;62:869-71.
20. Puig-Domingo M, Diaz G, Nicolau J, Fernandez C, Rueda S, Halperin I. Successful treatment of vitamin D unresponsive hypoparathyroidism with multipulse subcutaneous infusion of teriparatide. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:653-7.
21. Konrad M, Weber S. Recent Advances in Molecular Genetics of Hereditary Magnesium-Losing Disorders. *J Am SocNephrol*. 2003;14:249-60.