

11230

293



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Centro Hospitalario 20 de Noviembre
I. S. S. T. E.

Prevalencia de Hiperparatiroidismo Secundario
en Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica
Sometidos a Hemodialisis

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA
P R E S E N T A
Dr. Roberto Felipe Vazquez Molinar



MEXICO, D. F.

1988

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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 C E

INTRODUCCION	1
JUSTIFICACION	12
MATERIAL Y METODOS	14
RESULTADOS	16
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFIA	31

I N T R O D U C C I O N

La Insuficiencia Renal Crónica Terminal puede tratarse en nuestros días gracias al advenimiento de las técnicas de depuración extrarrenal (diálisis peritoneal, hemodiálisis) y del trasplante renal.

En nuestro medio, un 35% de los pacientes que requieren un recurso sustitutivo de la función renal son manejados con hemodiálisis y la mayoría de éstos se encuentran en espera de trasplante renal de donador vivo relacionado o donador pre-cadáver: considerando la perspectiva de vida y rehabilitación de estos enfermos es obligatorio evitar en ellos el desarrollo de complicaciones tanto de la uremia como del procedimiento dialítico mismo.

En los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal es posible encontrar diversos signos y síntomas que incluyen encefalopatía, neuropatía, demencia de la diálisis, enfermedad ósea, calcificaciones de los tejidos blandos, necrosis de los tejidos blandos, prurito, hiperlipemia, intolerancia para la glucosa, anemia, tendencias hemorrágicas, trastornos inmunológicos, miocardiopatías y disfunción sexual. Estas manifestaciones constituyen el síndrome urémico y al menos una parte de su patogenia ha sido atribuida a la presencia de toxinas urémicas.

Las observaciones que sustentan "la teoría de la toxina urémica" demuestran que el suero urémico es capaz de afectar in vitro una diversidad de sistemas biológicos. En la intensa búsqueda de toxinas urémicas se han involucrado una gran cantidad de compuestos nitrogenados que se acu

mulan en la sangre de los pacientes urémicos. Sin embargo, es importante destacar que en la mayoría de los casos no se ha comprobado la existencia de una relación causa-efecto entre estos compuestos y las manifestaciones del síndrome urémico. (1)

Uno de los principales desequilibrios hormonales en la uremia es la elevación de los niveles sanguíneos de la hormona paratiroidea, estado que puede afectar numerosos sistemas orgánicos. Teóricamente, los efectos perjudiciales del exceso de hormona paratiroidea (HPT) pueden iniciarse a través de diversas vías; éstas se encuentran enumeradas en el cuadro I⁽¹⁾. Existen pruebas que indican que la HPT aumenta el contenido de calcio de varios tejidos como la piel, el músculo, la córnea, los vasos sanguíneos, el corazón, el cerebro, los nervios periféricos y los eritrocitos. El incremento de calcio intracelular puede afectar directamente la función celular puesto que la concentración intracelular de calcio es un regulador crítico de casi todos los procesos metabólicos y enzimáticos en el interior celular. Además, una alteración de la concentración intracelular de calcio y la consecuente alteración de la relación entre las concentraciones de calcio intra y extracelular puede provocar cambios en la permeabilidad y en la función de la membrana celular y estos cambios pueden afectar la función celular. También la HPT puede afectar los fosfolípidos de la membrana celular y las alteraciones de estos fosfolípidos pueden modificar la interacción entre el receptor y el agonista y la fluidez de la membrana celular. La HPT podría ser un agente catabólico y como tal desempeñar un papel en el síndrome catabólico de la uremia y contribuir en pe-

CUADRO 1

Posibles mecanismos de toxicidad de la hormona paratiroidea en la uremia.

Incremento de la concentración intracelular de calcio.

Alteración de la relación entre la concentración intracelular y la concentración extracelular de calcio.

Alteración de la permeabilidad de la membrana celular y/o de la integridad de la membrana celular.

Exagerada estimulación del AMP cíclico.

Producción de calcificación tisular.
Efecto directo.

Por elevación del producto calcio- fósforo en sangre.

Aumento del catabolismo protéico y por lo tanto contribución en la génesis del síndrome de catabolismo de la uremia y un aporte modesto a la acumulación de compuestos nitrogenados de la sangre.

Tomado de Massry/Glasscock, Tratado de Nefrología, Tomo 2, pag. - 1084. Ed. Panamericana, 1985.

queña medida a la acumulación de compuestos nitrogenados en la sangre. - En realidad, la administración de HPT en el ser humano se asocia con un balance nitrogenado mismo que se observa en los pacientes con hiperparatiroidismo primario, el equilibrio del nitrógeno se positiviza después de la extirpación del adenoma paratiroideo. Por lo tanto es posible que los niveles sanguíneos elevados de HPT no sólo sean tóxicos mediante una acción directa sobre la función celular, sino que también pueden contribuir a la toxicidad urémica al estimular el catabolismo y al aumentar la acumulación de compuestos nitrogenados en sangre. De este modo la HPT -- puede desempeñar un papel importante en la toxicidad urémica global.⁽¹⁾

Pappenheimer y Wilens⁽⁵⁾ fueron los primeros en observar que un aumento de volumen de las paratiroides era un hallazgo común de autopsia en pacientes muertos de uremia crónica. El sentido de la hiperplasia paratiroidea en la uremia no se comprendía, hasta que se descubrió la hipocalcemia coexistente con la enfermedad renal avanzada; Slatopolsky⁽⁶⁾ fue el primero en sugerir una relación entre la disminución de la filtración glomerular, el valor bajo de la calcemia y la estimulación paratiroidea crónica. En la actualidad, está bien demostrada la hiperplasia secundaria de las glándulas paratiroides en la insuficiencia renal crónica y la consecuente elevación de los niveles sanguíneos de hormona paratiroidea. Esta anomalía se debe a la hipocalcemia que se desarrolla durante el curso de la insuficiencia renal.⁽²⁾ Diversos factores se han visto implicados en la patogénesis de el hiperparatiroidismo secundario; estos factores incluyen: 1) alteración del metabolismo de la vitamina D; 2) retención de fosfatos; 3) resistencia esquelética a la acción calcémica de la

HPT; 4) disminución de la degradación de la HPT por el riñón.⁽³⁾ (cuadro II).

Los pacientes con insuficiencia renal leve pueden presentar un estado de resistencia a la vitamina D, un estado de deficiencia relativa de vitamina D o ambos. A medida que la insuficiencia renal progresa se instala un estado de deficiencia absoluta de vitamina D con una disminución importante en la síntesis de 1,25-dehidrocolecalciferol ($1,25(OH)_2D_3$) el metabolito activo, y con la consiguiente disminución de la absorción intestinal de calcio y la resistencia esquelética a la acción calcémica de la HPT⁽¹⁾ (cuadro III).

La retención de fosfato juega un papel importante en la patogenia de el hiperparatiroidismo secundario, usualmente se hace evidente cuando la filtración glomerular desciende hasta un 20 a 30% de los valores normales. - Varios factores son capaces de afectar el nivel sérico de fósforo en pacientes con insuficiencia renal. La ingesta de fosfato y la fracción absorbida por el intestino ejercen un efecto importante sobre los niveles séricos de fósforo en los pacientes urémicos. Estos pacientes presentan sólo un leve trastorno de la absorción intestinal de fosfato y sus riñones son incapaces de transportar adecuadamente las sobrecargas de fosfato. Por lo tanto un aumento en la ingesta de fosfato puede provocar una elevación marcada de los niveles séricos de fosfato en éstos pacientes. La absorción intestinal de fosfato aumenta por la acción de la $1,25(OH)_2D_3$ y la administración de este metabolito en pacientes con insuficiencia renal avanzada puede provocar una hiperfosfatemia o agravar la hiperfosfatemia preexistente.

CUADRO II

Rasgos principales de los trastornos del metabolismo de los iones bivalentes en la insuficiencia renal

Hiperfosfatemia.

Hipocalcemia.

Hiperparatiroidismo secundario

Trastornos de la absorción intestinal de calcio.

Alteraciones del metabolismo de la Vitamina D.

Enfermedad ósea.

Calcificación de los tejidos blandos.

Alteraciones del transporte renal de fosfato, calcio y magnesio.

Prurito.

Miopatía proximal.

Ulceración cutánea y necrosis de los tejidos blandos.

Tomado de Massry/Glassock, Tratado de Nefrología, Tomo 2 pag. 1223
Ed. Panamericana, 1985.

CUADRO III

Consecuencias biológicas de la deficiencia de vitamina D

Resistencia esquelética a la acción calcémica de la HPT.

Disminución de la mineralización del osteoide.

Anormalidades de la formación y maduración del colágeno.

Crecimiento retardado en los niños urémicos.

Trastornos de la absorción intestinal de calcio y fósforo.

Anormalidades de la integridad estructural de la mucosa intestinal.

Miopatía proximal.

tente. Los antiácidos fijadores de fosfato convierten en inabsorbible al fosfato de la dieta y al fosfato contenido en las secreciones salivales y en las intestinales. Por lo tanto los pacientes que reciben estos compuestos pueden presentar niveles normales de fósforo sérico o una hiperfosfatemia modesta. Debe destacarse que estos compuestos son sumamente efectivos cuando la ingesta alimentaria de fosfato es inferior a 1 gr/día. Un importante papel determinante de los niveles de fósforo sérico en la uremia avanzada es el grado de hipersecreción de HPT y la respuesta del esqueleto a los niveles elevados de esta hormona. El aumento de la reabsorción ósea inducido por los niveles elevados de HPT provoca una liberación de calcio y fósforo desde el esqueleto hacia el líquido extracelular.

Este fósforo no puede ser excretado por el riñón y en consecuencia la concentración sérica de fósforo aumenta. Varias observaciones clínicas sustentan esta hipótesis. En primer lugar los niveles séricos de calcio y fósforo son más elevados en pacientes con uremia avanzada y un hiperparatiroidismo secundario severo que en otros pacientes con un grado comparable de insuficiencia renal pero sin un hiperparatiroidismo severo. En segundo término, después de la paratiroidectomía total o subtotal en pacientes con insuficiencia renal e hiperparatiroidismo secundario severo, las concentraciones séricas de calcio y fósforo descienden. (cuadro IV).

Algunos estudios en perros y humanos han demostrado la importancia de el riñón en la remoción de la HPT inmunoreactiva de la circulación; estos -

CUADRO IV

Factores que afectan el nivel sérico de fósforo en la uremia.

Magnitud de la función renal residual.

Ingesta de fosfato en la dieta.

Grado de hiperparatiroidismo secundario y respuesta del esqueleto a la HPT.

Ingestión de antiácidos fijadores de fosfato.

Magnitud de la deficiencia de vitamina D y tratamiento con vitamina D ó sus metabolitos.

Frecuencia, duración y adecuación de la diálisis.

Ingesta de grandes suplementos de calcio.

Alimentación parenteral.

Tomados de Massry/Glasscock, Tratado de Nefrología, Tomo 2 pag. 1227-29
Ed. Panamericana, 1985.

han sugerido que la disminución en la degradación de HPT inmunoreactiva es un factor que contribuye importantemente en la elevación de la HPT - encontrada en la insuficiencia renal crónica⁽⁴⁾.

Por lo tanto, es claro que la insuficiencia renal puede producir alteraciones en la homeostasis del Ca. y Pi en el metabolismo de la vit D y de la HPT. El intento del organismo de mantener el equilibrio homeostático de estas funciones durante la insuficiencia renal acarrea la pérdida de múltiples funciones metabólicas y estructurales del hueso que resultan en la aparición de distintos síndromes esqueléticos que se agrupan con el término osteodistrofia renal.

La osteodistrofia renal es un término genérico que incluye diversas formas de lesión esquelética tales como la osteítis fibrosa, la osteomalacia, la resorción ósea, la osteoporosis, la osteoesclerosis. La naturaleza y el tipo de enfermedad ósea que se desarrolla en los pacientes urémicos - pueden variar de un paciente a otro. Las razones que explican estas variaciones son múltiples (cuadro V), las formas leves de estos trastornos pueden observarse en las etapas tempranas de la insuficiencia renal y se vuelven más severas a medida que la insuficiencia renal progresa y no se proporciona una terapéutica adecuada, que algunos autores mencionan como profiláctica y que deberá iniciarse al reducirse la FG menos de 70 ml/min. Se considera que el 54% de los casos corresponden a osteítis fibrosa, el 33% a osteomalacia y 13% a las formas mixtas no obstante Massry menciona que la variedad encontrada más frecuentemente corresponde a un aumento en la resorción ósea y una mineralización defectuosa.⁽¹⁾

CUADRO V

Razones posibles para las variaciones de la enfermedad ósea entre -
pacientes con insuficiencia renal crónica.

Edad del paciente.

Tipo de enfermedad renal subyacente.

Duración de la insuficiencia renal.

Severidad relativa de los procesos patogénicos subyacentes al trastorno del metabolismo óseo.

Diferencias en los hábitos dietéticos.

Tipo de tratamiento empleado.

Tratamiento con diálisis y su duración.

Tomado de Massry/Classock, Tratado de Nefrología, Tomo 2, pag. 1230
Ed. Panamericana, 1985.

JUSTIFICACION

Parece ser que el tratamiento prolongado con hemodiálisis de mantenimiento se asocia con una agravación de los signos radiológicos de enfermedad ósea en la mayoría de los pacientes, independientemente de los niveles del calcio del dializado. La incidencia global de enfermedad ósea en pacientes con insuficiencia renal avanzada y en aquellos tratados con hemodiálisis es de 90 a 100%. Estos pacientes muestran indicios de aumento de la resorción ósea, fibrosis de la médula ósea, osteomalacia y osteoesclerosis en la biopsia de hueso. Existe un elevado grado de variabilidad y es obvio que cualquier tipo de lesión dada puede ser más severa o predominante sobre las otras. Algunas condiciones específicas relacionadas con la hemodiálisis pueden afectar la estructura y el metabolismo óseo: entre estas tenemos las concentraciones de calcio y de magnesio del dializado, el empleo de altas dosis de heparina (dosis mayores de 15000 U de heparina por sesión), las impurezas del agua y la duración del tratamiento de diálisis.

Con los avances en el tratamiento del agua por medio de ósmosis inversa se ha logrado un mejor control de los contaminantes incluyendo la extracción del aluminio contenido en el agua hasta en un 90% (5). A pesar de esto, Slatopolsky ha insistido en un tipo de enfermedad ósea que denomina osteomalacia inducida por aluminio y que ha asociado a la acumulación de este elemento en aquellos nefrópatas terminales que ingieren copuladores de fosfato dependientes de aluminio.

La osteodistrofia renal es una de las mayores complicaciones observadas-

en los pacientes tratados con hemodiálisis crónica, cada centro y cada autor reporta datos estadísticos diferentes. Ante esto decidimos revisar la prevalencia en nuestro centro hospitalario para normar criterios generales en cuanto al diagnóstico y tratamiento adecuado.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 40 pacientes sometidos a hemodiálisis crónica, se revisó el expediente clínico de control de cada uno de ellos de la Unidad de - Riñón Artificial del C. H. " 20 de Noviembre".

A cada uno se le realizó determinación sérica de Calcio (Ca), Fósforo (P) y Magnesio (Mg) por medio de un procedimiento de absorción atómica de flama (model 503; Perkin-Elmer Corp., Instrument Div., Norwalk, CT), el fósforo sérico fue medido por un autoanalizador II (Technicon Instruments, Tarrytown NY). PTH se efectuó por radioinmunoanálisis y la fosfatasa alcalina por un autoanalizador SMAC (Technicon Ltd).

Los valores normales para cada examen fueron los siguientes: Calcio sérico de 9 a 10.5 mg, Fósforo de 3 a 4.5 mg/dl, Magnesio de 2 a 3 mg/dl, HPT de 0.0 a 1.2 mg/ml, la fosfatasa alcalina de 50 a 133 U por ml. Se solicitó además la determinación de proteínas totales en suero, albumina y globulina para efectuar la corrección del calcio en aquellos casos que se requirieran. La formula utilizada para esto fue la siguiente:

Se efectuaron estudios radiológicos en placa de grano fino incluyéndose tomas de cráneo, huesos largos y huesos de ambas manos, en búsqueda de - resorción ósea (subperióstica o cortical), osteoesclerosis, osteoporosis, osteitis fibrosa u osteopenia, clasificando la severidad de los hallazgos en base al siguiente esquema: Grado I (leve), Grado II (moderada), Grado - III (severa).

En cuanto a la sintomatología se tomaron como variables el prurito, el -

dolor muscular, el dolor óseo, la neuropatía, fracturas espontáneas, necrosis de tejidos blandos y calcificación de tejidos blandos.

Los estudios radiológicos fueron interpretados por un médico radiólogo del Servicio de Radiología de el Hospital.

R E S U L T A D O S

Se estudiaron 40 pacientes 18 femeninos y 22 masculinos en un rango de edad de 8 a 66 años con una media de 34.8 años; todos se encontraban en tratamiento de hemodiálisis crónica dentro de un rango de 1 a 108 meses con una mediana de 24 a 36 meses. (Gráfica 1)

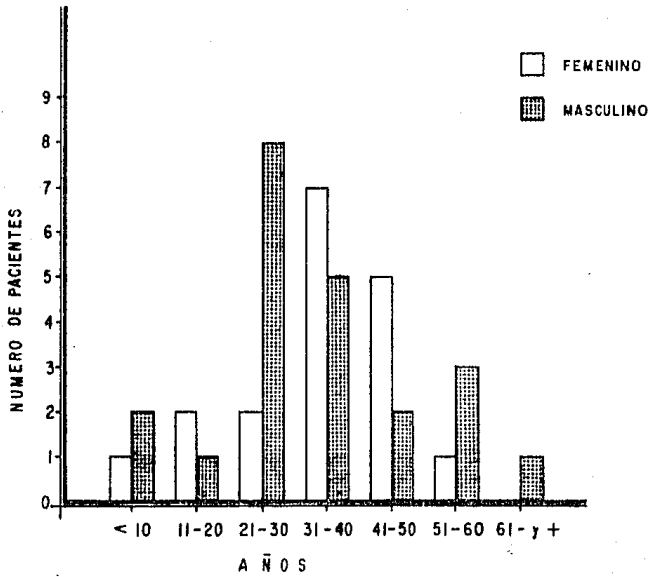
En la mayoría de los casos la insuficiencia renal fue secundaria a glomerulonefritis crónica 26 pacientes (65%) continuando en orden decreciente la nefropatía tubulointersticial con 9 pacientes (22.5%) la nefropatía lúpica con 2 pacientes (5%) y la nefropatía por púrpura de Henoch Shönlein, el tumor de Wilms y malformaciones congénitas del tracto urinario con un paciente cada una de ellas (2.5% c/u). Cuadro VI.

El patrón bioquímico obtenido en nuestros pacientes fue muy variable sólo 6 de ellos mostró el patrón característico (hipocalcemia, hiperfosfatemia, elevación de la fosfatasa alcalina y de la HPT); el comportamiento bioquímico del resto no mostró una concordancia directa entre cada uno de los iones y las cifras de fosfatasa alcalina y HPT. Un dato relevante por considerar es que todos los pacientes mostraron un incremento de la HPT dentro de un rango de 2.4 a 11.0 ng/ml.

En 6 de los pacientes se reportó una hipofosfatemia que fluctuó en un rango de 1.2 mg a 2.6 mg/dl lográndose identificar en 4 de ellos la ingesta irracional de fijadores de fosfato del tipo del hidróxido de aluminio, en otro la administración de quimioterapia como tratamiento de un tumor de Wilms: en el último se encontraron datos clínicos y laboratoriales que sugieren un raquitismo dependiente de vitamina D (hipocalcemia, hipofos-

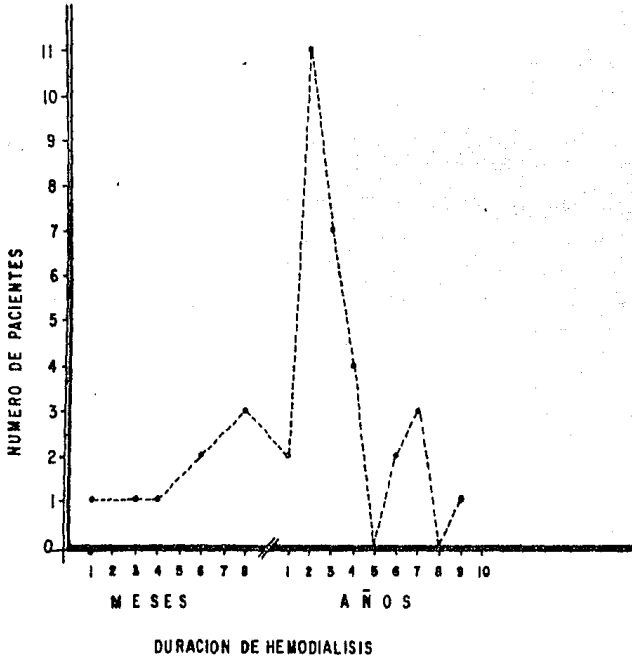
GRAFICA I

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO



GRAFICA I-Bis

DISTRIBUCION DE HEMODIALISIS Y TIEMPO



CUADRO VI

Etiología de la Insuficiencia Renal Crónica en los pacientes de Hemodiálisis del H.R. "20 de Noviembre"

Glomerulonefritis Crónica	26 pacientes	65.0%
Nefropatía Tubulointersticial	9 pacientes	22.5%
Nefropatía lúpica	2 pacientes	5.0%
Púrpura de Henoch-Shöenlein	1 paciente	2.63%
Tumor de Wilms	1 paciente	2.63%
Malformaciones de tracto urinario.	1 paciente	2.63%

fatemia, aumento de la fosfatasa alcalina en una forma importante (600 U/ml) y raquitismo).

Sólo 25 pacientes (62.5%) desarrollaron sintomatología, 12 hombres (54.54%) y 13 mujeres (72.22%): el síntoma predominante le constituyó el dolor muscular proximal en 14 pacientes (56%), le siguió el dolor óseo en 8 pacientes (32%), el prurito generalizado en 8 pacientes (32%) posteriormente la neuropatía en 3 pacientes (12%) y las fracturas espontáneas y necrosis a tejidos blandos en un paciente (4%). (Cuadro VII)

En cuanto a los hallazgos radiológicos sólo 30 pacientes (75%) mostraron evidencia de enfermedad ósea, 14 del sexo femenino (77.77%) y 16 masculinos (72.72%).

La lesión ósea predominante correspondió a las formas mixtas y se presentó en 18 pacientes (60%) encontrando el tipo de resorción ósea + osteoporosis en 15 pacientes (83.33%), osteoporosis pura en 8 pacientes (26.66%) resorción ósea subperióstica pura en un paciente (3.33%), osteoesclerosis pura en un paciente (3.33%), osteopenia en un paciente (3.33%) y osteitis fibrosa en un sólo paciente (3.33%). (Cuadro VIII).

Aquellos pacientes que presentaron formas mixtas (18) mostraron una elevación de la fosfatasa alcalina en un rango de 146 a 881 U y de HPT en un rango de 4.8 a 11 ng/ml en 13 de ellos que corresponden al 72%. Doce pacientes de este grupo estuvieron sintomáticos refiriendo como principal síntoma el dolor muscular en 7 de ellos (58.33%) y dolor óseo en 6 pacientes (50%), conviene mencionar que todos los pacientes que refirieron dolor óseo cursaron con una fosfatasa alcalina elevada. (Cuadro IX).

CUADRO VII

Sintomatología más frecuente.

Estudio global: 40 pacientes.

Sintomaticos: 25 pacientes 62.5%

13 mujeres 72.22%

12 hombres 54.54%

Síntomas	Nº pacientes	Porcentaje
Dolor y/o debilidad muscular proximal....	14	56.0%
Dolor óseo	8	32.0%
Prurito	8	32.0%
Calcificación de tejidos blandos	4	16.0%
Neuropatía	3	12.0%
Fracturas espontáneas	1	4.0%
Necrosis de tejidos blandos	1	4.0%

CUADRO VIII

Estudio radiológico de huesos

Estudio global: 40 pacientes.

Enfermedad ósea radiológica: 30 pacientes 75.0%
14 mujeres 77.77%
16 hombres 72.72%

	Nº pacientes	porcentaje
Osteodistrofia mixta:	18	60.0 %
OP + RO	15	83.33%
OP + RO + OE	1	5.55%
OP + OE	1	5.55%
OE + RO	1	5.55%
Osteoporosis pura:	8	26.66%
Resorción ósea única:	1	3.33%
Osteoesclerosis pura:	1	3.33%
Osteitis fibrosa pura:	1	3.33%
Osteopenia:	1	3.33%

OP- Osteoporosis.

RO- Resorción ósea.

OE- Osteoesclerosis.

CUADRO IX

OSTEODISTROFIA MIXTA

Relación entre la resorción ósea, la fosfatasa alcalina y la HPT.

Lesión radiológica	HPT	FA
RO + OP	5.8	215
RO + OP	5.4	214
RO + OP	5.8	311
RO + OP	7.6	257
RO + OP	8.2	298
RO + OP	5.8	228
RO + OP	3.2	99
RO + OP	4.8	146
RO + OP	5.2	146
RO + OP	5.2	71
RO + OP	5.2	149
RO + OP	5.2	42
RO + OP	4.8	161
RO + OP	6.8	131
RO + OP	7.6	72
RO + OP + OE	11.0	881
RO + OP	7.6	154
RO + OE	5.2	600
OP + OE	4.8	190

HPT - Hormona paratiroidea.

FA - Fosfatasa alcalina.

RO - Resorción ósea.

OP - Osteoporosis.

OE - Osteoesclerosis.

La osteoporosis la encontramos en 26 pacientes (86.66%) 18 de ellos como una manifestación de osteodistrofia mixta y en 8 pacientes como osteoporosis pura de estos 26 pacientes 12 eran mujeres (46.15%) y 14 hombres (53.84%); 16 pacientes cursaron con una osteoporosis grado I, y ocho con osteoporosis grado II y sólo 2 en grado III.

De los 8 pacientes con osteoporosis pura 6 se encontraban asintomáticos y con osteoporosis grado I y los otros 2 restantes con dolor muscular y prurito; bioquímicamente no se logró identificar un patrón característico. La osteoesclerosis la encontramos en 4 pacientes (13.33%) en 3 de ellos como componente de osteodistrofia mixta y sólo en uno como una manifestación pura; el paciente con osteoesclerosis pura se encontraba asintomático y los otros 3 mencionaban como síntoma primordial el prurito generalizado; llama la atención que en los 4 pacientes se encontró la relación fosfocálcica en un rango de 51.70 a 68.08 con un promedio de 56.58.

La osteftis fibrosa fue hallazgo radiológico en un solo paciente (3.33) - que se encontraba asintomático y con un cuadro bioquímico característico de hiperparatiroidismo secundario.

La osteopenia sólo se encontró en un paciente (3.33%) asintomático, en quien se encontró como alteración bioquímica hiperfosfatemia con una relación fosfocálcica de 90.0

CONCLUSIONES

El conocimiento de la osteodistrofia renal ha crecido paralelo al desarrollo de las técnicas de diálisis. Antes los pacientes con insuficiencia renal crónica fallecían sin haber desarrollado importantes complicaciones óseas, por lo que este problema era secundario. Actualmente constituye una de las alteraciones más importantes secundarias al hiperparatiroidismo secundario en los individuos tratados con diálisis.

Aún cuando los trastornos bioquímicos e histológicos de la osteodistrofia renal aparecen en etapas muy tempranas de la insuficiencia renal, la enfermedad ósea evidente y sintomática sólo se presenta en etapas muy avanzadas de la insuficiencia renal y generalmente cuando ya se inició la hemodiálisis.

Según Llach la frecuencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes sometidos a hemodiálisis crónica es hasta de un 67% y la de osteomalacia de un 23% ; Massry reporta una incidencia global de enfermedad ósea en pacientes con insuficiencia renal avanzada tratados con hemodialisis en un 90 a 100%.

En el estudio realizado en nuestro centro hospitalario se obtuvo una incidencia de osteodistrofia renal de un 75% en los pacientes sometidos a hemodiálisis crónica. (Cuadro X)

No fue posible establecer un patrón bioquímico característico en la totalidad de los pacientes estudiados pues en sólo el 53% se encontró la fosfatasa alcalina elevada que correspondiera al 70,5% de los pacientes que-

CUADRO X

PREVALENCIA DE OSTEODISTROFIA RENAL EN DIFERENTES CENTROS

University of Oklahoma Health
Sciences Center and Veterans
Administration Hospital, Okla
homa City 67 %

Division of Nephrology and the -
Departments of Medicine, the Uni
versity of Southern California -
School of Medicine, Los Angeles,
California 90 %

Servicio de Nefrología
Hospital Regional "20 de Noviembre"
ISSSTE, México D. F. 75 %

tenían resorción ósea en los hallazgos radiológicos; este dato concuerda con lo reportado en otras series donde se han encontrado múltiples variantes laboratoriales coincidiendo la resorción ósea con una elevación de la fosfatasa alcalina por incremento en la actividad osteoblástica.

En nuestro caso las lesiones óseas mixtas representaron el mayor tipo de afección (60%) correspondiendo el 83.33% a la osteoporosis = resorción ósea. Sin embargo, es bien sabido que las normalidades radiológicas en la osteodistrofia renal y su frecuencia varía considerablemente de un centro a otro. Estas diferencias pueden estar relacionadas con la edad del paciente, el tipo de manejo y la duración de la hemodiálisis.

Slatopolsky⁽⁶⁾ reporta como lesión más frecuente la osteítis fibrosa resultante de los efectos de el incremento de la HPT sobre el hueso caracterizada por aumento en los osteoclastos, aumento en la resorción ósea y aumento en la formación de hueso incrementando la fibrosis peritrabecular de la médula; no obstante, la mayoría de los autores aceptan la resorción subperióstica como el hallazgo específico más común del hiperparatiroidismo secundario.

En nuestra revisión el dolor y/o la debilidad muscular proximal fue el síntoma predominante representando el 56% y contrastando con el dolor óseo que significó un 32% junto con el prurito que fue otro 32%, la neuropatía se presentó en un 12%.

Los signos y síntomas de la osteodistrofia renal varían en frecuencia e intensidad sin embargo muchos pacientes urémicos manifiestan una miopatía específica presumiblemente debida a trastornos del metabolismo de la vitamina

D, la cual suele mejorar después del tratamiento con metabolitos activos de la vitamina D. (2) Otros factores como el hiperparatiroidismo secundario, los trastornos de la concentración del calcio o de fósforo en los compartimientos intra y extracelular pueden ser factores contribuyentes pero su papel en la miopatía urémica no está dislucidado. El dolor óseo es menos frecuente y según reportes de la literatura se asocia con osteítis fibrosa u osteomalacia, siendo más frecuente en esta última (35 a 40%).

En reportes recientes se ha prestado mayor atención a la sintomatología dolorosa ósea por su asociación con la osteomalacia encontrándose una alta incidencia de osteomalacia inducida por aluminio la cual se ha visto relacionada más a la acumulación de aluminio secundaria a la ingesta indiscriminada de este elemento como fijador de fosfato que a la alta concentración de éste en el agua.

Estudios epidemiológicos han demostrado que un número importante de pacientes mantenidos durante 4 años o más en hemodiálisis usando agua tratada presentaron acumulación severa de aluminio en el cuerpo.

En nuestro trabajo no fue posible evaluar la participación del aluminio en la osteodistrofia renal pero consideramos muy importante mencionar esta patología ya que en nuestro centro se utiliza el hidróxido de aluminio regularmente como fijador de fosfato.

Examinando la participación de los fijadores de fosfato compuestos por aluminio en la osteomalacia, se ha propuesto como alternativa de manejo el uso de carbonato de calcio. (19).

En cuanto al plan terapéutico de la osteodistrofia renal consideramos que -

nuestra participación debe ser temprana, en actitud de prevenir el hiperparatiroidismo secundario desde el momento en que la filtración glomerular descienda a 60 ml/min.

Los objetivos generales de tratamiento deben ser:

1) Mantener el calcio y fósforo sérico en valores normales o cercanos a los normales. En insuficiencia renal incipiente (FG 30 a 60 ml/min) la mayoría de las veces es suficiente con una restricción en la ingesta de fósforo a 800 mg diarios. En pacientes con insuficiencia renal terminal no es suficiente con la restricción dietética y es necesario la utilización de copuladores de fosfato. Slatopolsky⁽¹⁷⁾ propone la siguiente guía: Si existe hiperfosfatemia severa (fósforo sérico de 7 a 11 mg/dl) restringir el fósforo de la dieta y utilizar fijadores de fosfato dependientes de aluminio hasta obtener un fósforo sérico entre 5 a 7 mg/ml, en esta cifra se iniciará carbonato de calcio a dosis de 1 a 2 gr diarios que se incrementará de acuerdo a la ingesta variable de fósforo en la dieta, si un día ingiere más fósforo de lo que regularmente acostumbra deberá ese día incrementar la dosis de carbonato de calcio; este no podrá aumentarse con una calcemia de 11 mg/dl. Si persiste hiperfosfatemia y se está provocando hipercalcemia hay que reducir las dosis de carbonato de calcio y agregar fijadores de fosfato dependientes de aluminio. Pacientes así son de difícil manejo y requieren de una atención médica intensiva, apoyada por un dietista.

Si no se utiliza carbonato de calcio como fijador de fosfato y como suplemento cálcico, el paciente necesita ingerir algún otro compuesto suplemen-

tario de calcio. Se sugiere que en los pacientes con insuficiencia renal avanzada se administre de 1 a 2 gr de calcio al día.

El tratamiento con sales de calcio no es inocuo. Es peligroso administrar calcio oral ante una hiperfosfatemia marcada debido al riesgo de una elevación del producto calcio-fósforo, lo que predispondría a una calcificación de los tejidos blandos. Por lo tanto, es fundamental que los niveles séricos de fósforo sean inferiores a 5.5 mg/dl.

Si la concentración sérica de calcio excede los 10.5 mg/dl deberá reducirse el calcio suplementario o interrumpirse temporalmente.

Con el objeto de que la absorción de calcio sea máxima la cantidad prescrita debe ser ingerida en pequeñas dosis divididas al día y no en una o dos dosis grandes.

2) Impedir el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario. En los pacientes con insuficiencia renal crónica la incapacidad de hidroxivitamina D₃ de convertirse en la 1,25 dehidroxi D₃ condiciona niveles muy bajos de este metabolito en sangre. El tratamiento con la forma 1.25 D₃ normaliza la absorción intestinal de Ca, disminuye los valores en suero de la PTH y - por lo general mejora la osteodistrofia renal. Su deficiencia empeora el hiperparatiroidismo secundario y también puede alterar la síntesis de colágena e impedir la mineralización y contribuir directamente al desarrollo de osteomalacia.

La dosis inicial sugerida es de 0.50 ~~g~~g/día, aunque puede ser más seguro comenzar el tratamiento con 0.25 ~~g~~g/día. Las variaciones en los niveles sé-

ricos de calcio proporcionan la mejor guía clínica para la modificación de la dosis. Deberá incrementarse 0.25 μ g/día cada mes si el nivel de calcio sérico es menor de 10.5 mg/dl. Si el calcio sérico es de 11.0 mg/dl la 1,25-D3 (calcitriol) deberá discontinuarse reinstalándose posteriormente a dosis de .25 μ g/día.

Se ha notado que la incidencia de hipercalcemia aumenta a medida que la actividad de la fosfatasa alcalina se normaliza y es aconsejable reducir la dosis de 1,25 D3 cuando los niveles séricos de fosfatasa alcalina se normalizan.

Es importante el control de los niveles séricos de fósforo durante el tratamiento con 1,25 D3 debido al posible desarrollo de hiperfosfatemia (por incremento en la absorción intestinal de fósforo) especialmente en casos en los que existe una elevación del calcio sérico, lo que resultaría en una elevación del producto calcio-fósforo y un mayor riesgo de calcificación de los tejidos blandos.

3) Facilitar una mineralización normal del osteoide. Esta demostrado que el tratamiento con 1,25 D3 durante varios meses está asociado con una disminución de la resorción ósea y el tratamiento durante 2 o 3 años puede resultar en una curación completa de la resorción ósea. El efecto sobre la resorción ósea refleja el grado de supresión de las glándulas paratiroides. La fibrosis endostica y la osteomalacia se encuentran marcadamente reducidas en varios meses de tratamiento. El inicio del tratamiento en pacientes con una FG de 30 a 50 ml/min durante 6 meses, según reporta Massry, corrigió el defecto de la absorción intestinal de calcio, norma-

lizó los niveles séricos de HPT y curó la enfermedad ósea, lo que sugiere que el inicio temprano del tratamiento podría prevenir la progresión de la osteodistrofia renal.

Como hemos revisado a través de el estudio, nuestra actitud temprana en el control adecuado de las alteraciones en el metabolismo de los iones-divalentes evitaría la aparición y/o el desarrollo de la osteodistrofia renal.

Quizá sería conveniente en base al presente estudio continuar un seguimiento a más largo plazo de la evolución de la enfermedad ósea en los - pacientes sometidos a hemodiálisis en nuestro centro hospitalario.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Massry, Glasscock. Nefrologfa. Cap. 63. Primera Edición. Ed. Panamericana, Buenos Aires, Argentina 1985.
- 2.- Burton D.R. Fisiopatología de las enfermedades renales. Cap. 9 Primera edición, Mc Graw-Hill de México. 1985.
- 3.- G.K. van der Hem, Nefrologfa. Cap. 6 Primera edición. Ed. Manual Moderno, México. 1984.
- 4.- Sitges Serra A. Caralps Riera A. Hiperparatiroidismo coexistente con enfermedad renal. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Ed. Interamericana. 1987.
- 5.- Pappenheimer A.M., Wilens S.L: Enlargement of the paratiroid glands in renal disease. Am J Oathol 11:73-91,1935.
- 6.- Slatopolski E, Caglar S, et al: On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. J Clin Invest 50:492-499,1971.
- 7.- Llançh F, Felsenfeld A, Coleman et al: Renal osteodystrophy in 131 unselected hemodialysis patients. Kidney Int 25:187-194,1984.
- 8.- Aubry WM, Sparks JC: Parathyroid hormone measurements in hemodialysis patients as assessment of renal osteodystrophy. Mount Sinai Med J - 51:132-137,1984.

- 9.- Lorraine W, Felsenfeld A, Llach F: Altered divalent ion metabolism in early renal failure: Role of 1,25(OH)₂ D. *Kidney Int* 27:565-573.1985.
- 10.- Maierhofer J, Gray RW et al: Dietary calcium and serum 1,25(OH)₂ D - concentrations as determinants of calcium balance in healthy men. - *Kidney Int* 26:752-759, 1984.
- 11.- Schuster V, Chesnut Ch et al: Calcium balance in uremia. *Nephron* 41:- 132-140,1985.
- 12.- López S, Galceran T, Chan YL, Martin K and Slatopolsky E: Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Inves* 78:1097-1102, oct 1986.
- 13.- Matsumoto M, Ichimaru K and Horie A: Pruritus and mast cell proliferation of the skin in end stage renal failure. *Clin Nephrology*, 23:285-288. 1985.
- 14.- Main J, Velazco N, Catto et al: The effect of hemodialysis, vitamin-D metabolites and renal transplantation on the skeletal demineralization associated with renal osteodystrophy: a computerized histomorphometric analysis. *Clin Nephrology*. 26:279-287 1986.
- 15.- Dunstan CR, Mills E, Norman AW et al: The pathogenesis of renal osteodystrophy. Role of vitamin D, aluminium, parathyroid hormone, calcium and phosphorus. *Q.J. Med* 55:127-144,1984.
- 16.- Carney SL, Gillies AH: Effect of an optimum dialysis fluid calcium concentration on calcium mass transfer during maintenance hemodialysis. - *Clinical Nephrology*, 24:28-30, 1985.

- 17.- Slatopolsky E. The interaction of parathyroid hormone and aluminum in renal osteodystrophy. *Kidney International* 31:842-854 1987.
- 18.- Iwamoto N., Ono T Yamazaki Y Kondo M y cols. Clinical Features of Aluminium-Associated Bone Disease in Long Term Hemodialysis Patients. *Nephron* 42:204-209 1986.
- 19.- Berland Y Grandvullemin M, Charhon S, Olmer M. Aluminum and renal-osteodystrophy in chronic uremia. *Kidney International* 28, Suppl - 17:183-187 1985.
- 20.- Gokal R, Ramos J, Ellis H, Parkinson I. y cols. Histological renal - osteodystrophy, and 25 hydroxycholecalciferol and aluminum levels in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney International* 23: 15-21 1983.
- 21.- Maschio G. Is phosphate more important than protein in low protein - diets. *Kidney International* 28, suppl 17:71-74 1985.
- 22.- Takamoto S, Onishi T Morimoto S y cols. Fosfatos séricos, hormona paratiroidea y metabolitos de la vitamina D en pacientes con insuficiencia renal crónica: efecto de la administración de hidroxido de aluminio. *Nephron* 40: 286-299; 1985.
- 23.- Slatopolsky E, Weerters C. Calcium Carbonate as a Phosphate Binder in patients with chronic renal failure undergoing dialysis. *The New Eng J of Med.* 315(3)A 157-161 1986.
- 24.- Clair F, Leenhardt L, Bourdeau A y cols. Effect of Calcitriol in the Control of Plasma Calcium after Parathyroidectomy. A placebo-Controlled, Double-Blind Study in Chronic Hemodialysis patients. *Nephron* 46: 18-22 1987.

- 25.- Salusky I, Fine R, Kangarloo H, Gold R y cols. "High-dose" calcitrol for control of renal osteodystrophy in children on CAPD. *Kidney International* 32:89-95. 1987.

- 26.- Charhon S, Berland Y, Olmer M, Delawari E, Traeger J & Meunier P. Effects of para thyroidectomy on bone formation and mineralization in hemodialyzed patients. *Kidney International* 27:426-435; 1985.