

11230



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

5

PREVALENCIA DE NIVELES "SUPRIMIDOS"  
DE HORMONA PARATIROIDEA Y FACTORES  
ASOCIADOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA  
RENAL CRONICA EN UNA UNIDAD DE HEMODIALISIS

**TESIS DE POSTGRADO**  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA**  
P R E S E N T A:  
**DRA. FLOR DE LIZ ROJAS RIVERA**

286225

TUTORES ACADEMICOS:  
DRA. MARIA DEL PILAR OSORIO BRETON  
DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS



MEXICO, D. F.

OCTUBRE 2000



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

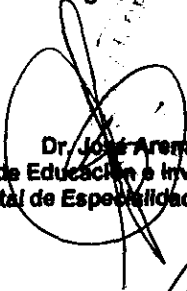
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis 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.

**PREVALENCIA DE NIVELES "SUPRIMIDOS" DE HORMONA PARATIROIDEA  
Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL  
CRÓNICA EN UNA UNIDAD DE HEMODIÁLISIS**

Registro No. 000897




**Dr. José Arenas Osuna**  
Jefe de Educación e Investigación Médica  
Hospital de Especialidades CMN "La Raza"




**Dr. Alfonso González Sánchez**  
Jefe del servicio de Nefrología y titular del curso  
Hospital de Especialidades CMN "La Raza"

Tutores:



**Dra. María del Pilar Osorio Bretón**  
Médico adscrito al servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades  
CMN "La Raza" y Prof. adjunto del curso universitario



**Dr. Pedro Trinidad Ramos**  
Jefe del servicio de Nefrología  
Hospital de Especialidades CMN "Siglo XXI"



**Dra. Flor de liz Rojas Rivera**  
Residente de la especialidad de Nefrología

### **AGRADECIMIENTOS**

*Un infinito agradecimiento al Dr. Pedro Trinidad Ramos , a la Dra. María del Pilar Osorio Bretón y al Dr. Alfonso González Sánchez, excelentes Nefrólogos y Maestros por sus enseñanzas y experiencia transmitida durante mi formación como Nefrólogo.*

*Con especial cariño a mi hijo Diego, a mi esposo y a mis pacientes*

## PREVALENCIA DE NIVELES "SUPRIMIDOS" DE HORMONA PARATIROIDEA Y FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA EN UNA UNIDAD DE HEMODIALISIS

Rojas R. FL, Osorio B. MP, Velásquez F.F, Contia J, Rodríguez R.A, González S.A, León L, y Trinidad RP. Unidad de Hemodiálisis del Departamento de Nefrología del HE CMN "La Raza".

**ANTECEDENTES:** Niveles séricos de hormona paratiroidea (PTH)  $\leq 120$ pg/ml tienen un valor predictivo positivo del 90% para osteodistrofias renales que cursan con remodelamiento óseo bajo (osteomalacia y enfermedad ósea adinámica).

**OBJETIVO:** Evaluar el posible estado de remodelamiento óseo en base a niveles de PTH y la prevalencia de PTH suprimida así como las características clínicoepidemiológicas de los pacientes con IRC tratados en hemodiálisis del HE CMN "La Raza".

**MATERIAL Y METODOS:** Se determinaron en 175 pacientes hemodializados dos veces por semana con bicarbonato y concentraciones de Ca en el dializante de 3mEq/l, niveles de PTH intacta (PTHi) por IRMA, Ca, P y fosfatasa alcalina total (FAT) y albúmina a través de métodos automatizados. Se clasificaron en grupos I, II y III acorde al nivel de PTH ( $\leq 120$ ,  $\geq 121 \leq 449$ ,  $\geq 450$ pg/ml respectivamente). A 50 pacientes del grupo I se les determinó Al y ferritina en sangre por espectrofotometría de absorción atómica con homo de grafito y RIA respectivamente.

**RESULTADOS:** La distribución por sexo para el grupo I fue 50% (n=33) femenino, 50% (n=33) masculino; grupo II 35.9% (n=23) y 64.1% (n=41) femenino y masculino respectivamente; grupo III: 48.9% (n=22) femenino y 51.1% (n=23) masculino. La distribución por edad fue 35.44 $\pm$ 13.40, 36.75  $\pm$  15.16 y 29.78 $\pm$ 10.47 años para los grupos I, II y III respectivamente. Los niveles séricos de PTHi para el grupo I fueron de 50.37 $\pm$ 34.3pg/ml (p = 0.0001 vs II, III); grupo II: 269.38 $\pm$ 94.6pg/ml (p = 0.0001 vs III) y de 905.91 $\pm$ 415.4pg/ml en el grupo III. Calcio corregido en el grupo I fue de 10.46 $\pm$ 1.4mg/dl (p = 0.0001 vs II, III); grupo II de 8.99 $\pm$ 1.1mg/dl (p = 0.0001 vs III) y de 8.66 $\pm$ 1.5mg/dl en el grupo III. El P sérico de 4.36 $\pm$ 1.8, 5.05 $\pm$ 1.9 y 5.03 $\pm$ 1.8mg/dl para los grupos I, II y III respectivamente. Los niveles de FAT en el grupo I fueron de 111.84 $\pm$ 58.3U/l (p = 0.0001 vs II, III); grupo II de 149.15 $\pm$ 79.4U/l (p = 0.0001 vs III) y de 407.71 $\pm$ 352.2U/l en el grupo III. La albúmina sérica en el grupo I fue de 3.29 $\pm$ 0.59g/dl (p = 0.04 vs II, III); grupo II de 3.38 $\pm$ 0.63g/dl (p = 0.04 vs III) y 3.59 $\pm$ 0.46g/dl en el grupo III. La prevalencia de PTH encontrada fue de 37% (n=66), 36.5% (n=64) y 25% (n=45) para los grupos I, II y III respectivamente. Los niveles de Al y ferritina en 50 pacientes del grupo I fueron de 68.27 $\pm$ 23 $\mu$ g/l y 1779 $\pm$ 801ng/l respectivamente.

**CONCLUSIONES:** La prevalencia de niveles suprimidos de PTH fue del 37%, diferente a informes previos, que junto con mayores niveles de Ca y FAT baja sugieren enfermedad ósea de bajo remodelamiento. Los niveles séricos de Al y ferritina encontrados pudiesen ser la causa; lo que justifica la realización de prueba de desferroxamina y biopsia ósea para confirmación diagnóstica así como la búsqueda de otros factores. **Palabras clave:** PTH "suprimida", remodelamiento óseo.

**PREVALENCE OF "SUPRESSED" LEVELS OF PARATHYROID HORMONE AND ASSOCIATED FACTORS IN PATIENT WITH RENAL CHRONIC FAILURE IN A HEMODIALYSIS UNIT.**

Rojas R. FL, Osorio B. MP, Velásquez F.F, Contla J, Rodríguez R.A, González S.A, León L, y Trinidad R.P. Unidad de Hemodiálisis del Departamento de Nefrología del HE CMN "La Raza".

**ANTECEDENTS:** Serum levels of parathyroid hormone (PTH)  $\leq 120$  pg/ml have a value positive predictive of 90% for renal osteodystrophys with bone remodeling low (osteomalacia and bone adynamic disease).

**OBJECTIVE:** To evaluate the possible state of bone remodeling based on levels of PTH and the prevalence of "supressed" PTH as well as the characteristic clinicoepidemiologics of the patients with IRC in hemodialysis in HECMN "La Raza"

**MATERIAL and METHODS:** In 175 patients were determined levels of intact PTH (PTH<sub>i</sub>) for IRMA, Ca, P, total alkaline phosphase (FAT) and albumin through automated methods. The patients were hemodialyzed twice per week with bicarbonate and concentrations of Ca of 3mEq/l in the dialysis liquid. They were classified in groups I, II and III accord at the level of PTH ( $\leq 120$ ,  $\geq 121 \leq 449$ ,  $\geq 450$  pg/ml respectively). To 50 patients of the group were determined AI and ferritina in blood for atomic absorption espectrophotometry with graphite oven and RIA respectively.

**RESULTS:** The distribution for sex for the group I was 50% (n=33) feminine, 50% (n=33) masculine; group II: 35.9% (n=23) and 64.1% (n=41) feminine and masculine respectively; group III: 48.9% (n=22) feminine and 51.1% (n=23) masculine. Distribution for age was  $35.44 \pm 13.40$ ,  $36.75 \pm 15.16$  and  $29.78 \pm 10.47$  years for the groups I, II and III respectively.

Serum levels of PTH<sub>i</sub> for the groups I was of  $50.37 \pm 34.3$  pg/ml ( $p = 0.0001$  vs II, III); group II  $289.38 \pm 94.6$  pg/ml ( $p = 0.0001$  vs III) and of  $905.91 \pm 415.4$  pg/ml in the group III. Calcium corrected in the group I was of  $10.46 \pm 1.4$  mg/dl ( $p = 0.001$  vs II, III); group II of  $8.99 \pm 1.1$  mg/dl ( $p = 0.0001$  vs III) and of  $8.66 \pm 1.5$  mg/dl in the group III. The P serum was  $4.36 \pm 1.8$ ,  $5.05 \pm 1.9$  and  $5.03 \pm 1.8$  mg/dl for the groups I, II and III respectively. The levels of FAT in the group I was of  $111.84 \pm 58.3$  U/l ( $p = 0.0001$  vs II, III); group II was  $149.15 \pm 79.4$  U/l ( $p = 0.0001$  vs III) and of  $407.71 \pm 352.2$  U/l in the group III. Serum albumin in the group I was of  $3.29 \pm 0.59$  g/L ( $p = 0.04$  vs II, III); group II was  $3.38 \pm 0.63$  g/dl ( $p = 0.04$  vs III) and  $3.59 \pm 0.46$  g/dl in the group III. The prevalence of the PTH "supressed" was of 37% (n=66), 36.5% (n=64) and 25% (n=45) for the groups I, II and III respectively. The levels of AI and ferritina in 50 patients of the group I were of  $68.27 \pm 23$   $\mu$ g/l and  $1779 \pm 80$  ng/l respectively.

**CONCLUSIONS:** The prevalence of the "supressed" levels of PTH was of 37%, different to previous reports, that with lowers levels Ca and higher level of FAT suggest low remodeling bone disease. Serum levels of AI and ferritina could be the cause. With these results the desferroxamina tests and bone biopsy can be justified for the diagnostic confirmation.

**Words key:** "supressed" PTH, bone remodeling.

## ANTECEDENTES:

La hormona paratiroidea (PTH) es una molécula de naturaleza polipeptídica sintetizada y secretada en la glándula paratiroides; su síntesis se estimula con hipocalcemia, retención de fósforo y niveles disminuidos de  $1,25 (OH)_2D_3$  (calcitriol); se suprime con hipercalcemia y niveles elevados de calcitriol.

La PTH actúa en hueso y riñón; en el primero estimula el remodelamiento óseo (RO), el cual es un proceso fisiológico que consiste en la remoción de hueso viejo (resorción ósea), mismo que es sustituido por matriz ósea mineralizada que da lugar a hueso nuevo (formación ósea); es efectuado por células osteoclasticas y osteoblasticas respectivamente;<sup>1-3</sup> dicha actividad celular es regulada por citocinas producidas localmente (IL-1, IL-6), factores de crecimiento (TGF $\beta$ , IGF-1) y hormonas calciotrópicas que incluyen entre otras la PTH por su efecto directo a través de sus receptores en osteoblastos.<sup>4,5</sup> La acción de la PTH en hueso contribuye además a la homeostasis del calcio extracelular. En riñón la PTH estimula la síntesis de calcitriol en túbulo contorneado proximal por activación de la alfa-1-hidroxilasa, disminuye el cotransporte Na-P lo que le confiere efecto fosfatúrico, y en túbulo contorneado distal aumenta la reabsorción activa de Ca lo que en parte contribuye a su efecto hipercalcemiante; de ésta forma, la PTH contribuye a la homeostasis del Ca extracelular.

La molécula total de PTH (PTHi) está constituida por 84 aminoácidos, de los cuales los primeros 34 corresponden a la fracción amino, misma que es considerada la porción biológicamente activa; mientras que la fracción carboxiterminal sobreestima los niveles de PTH en pacientes con IRC dado que su vía de excreción es renal. Por lo anterior, la medición de PTHi a través de inmunoradiometría (IRMA) refleja la magnitud real del hiperparatiroidismo secundario (HPT2o) a IRC. En éste desorden metabólico influyen diversos factores que incluyen: hipocalcemia, retención de fósforo, niveles disminuidos de calcitriol y resistencia esquelética a la acción calcémica de PTH.<sup>4,6-13.</sup>

El HPT2o. a IRC se observa desde etapas incipientes de IRC (TFG < 60 ml/min), tiene múltiples repercusiones sistémicas, principalmente en hueso (evidencia de lesión histológica ósea con o sin defectos de mineralización con pérdida de 50% de la función renal)<sup>4,14.</sup> en el que ocasiona osteodistrofias renales que cursan con remodelamiento óseo elevado<sup>10</sup> que incluyen: Osteítis Fibrosa Quística (OFQ) y Enfermedad Osea Mixta (EOM); desde el punto de vista histomorfométrico la primera de ellas se caracteriza por aumento en la resorción y en la formación ósea, aumento en el volumen de osteoide con fibrosis >5%; la segunda de ellas (EOM) exhibe las mismas características que la primera, excepto que existe un retardo en la mineralización.<sup>2,3,8,15.</sup>

Otra variedad de osteodistrofias renales son las que cursan con RO bajo dentro de las cuales se encuentran la Osteomalacia (OM) y Enfermedad Ósea Adinámica (EOA), asociadas con niveles inapropiadamente bajos de PTH (PTH suprimida);<sup>8,16</sup> desde el punto de vista histomorfométrico, la EOA se caracteriza por disminución marcada en la velocidad de formación ósea con disminución del volumen de osteoide, atrofia de osteoblastos y osteoclastos, ausencia de fibrosis y retraso en la mineralización.<sup>2,3,8,16</sup> La OM tiene características similares, excepto que exhibe un área de osteoide en el hueso esponjoso >15%.<sup>2,3,8,15</sup>

La máxima expresión clínica de ambos grupos es el dolor óseo generalizado así como la predisposición a fracturas, mismos que son más frecuentes y severos en pacientes que cursan con RO bajo. Miopatía proximal, prurito generalizado, dolor óseo, calcificaciones metastásicas (piel, cornea, conjuntivas, vasos), alteraciones cardiovasculares por depósitos cálcicos a nivel de miocardio, anillos valvulares y sistema de conducción que condicionan insuficiencia cardíaca refractaria así como arritmias cardíacas; sin dejar de mencionar alteraciones a nivel de SNC (mioclonías, asterixis, alucinaciones, convulsiones, demencia), alteraciones hematológicas (mielofibrosis, displasia), inmunológicas, e impotencia entre otras, son también manifestaciones sistémicas de actividad excesiva de PTH.<sup>17-19</sup>

Los factores patogénicos de ODR con RO bajo es múltiple; una de las causas descritas y estudiadas es la toxicidad por Al y Fe, mismos que tienden a acumularse en el frente de mineralización e interfieren con el ciclo de remodelamiento.<sup>5,8,20-23</sup> Por lo anterior, algunos autores clasifican a la enfermedad ósea de bajo remodelamiento en dos subtipos: RO bajo inducido por Al y RO no asociado a Al; así mismo, el Al puede condicionar enfermedad ósea de 2 tipos: OM y EOA.<sup>8</sup> Las fuentes de ingreso del metal son variadas: oral, parenteral, así como concentraciones elevadas en la solución dializante. El Al causa toxicidad por diferentes mecanismos, inhibe la mineralización, disminuye el número y actividad de los osteoblastos, bloquea el depósito de Ca en el osteoide, el cual retorna a la circulación, se genera hipercalcemia, y se suprime secundariamente la secreción de PTH. A dicha supresión contribuye el acumulo del Al en la célula paratiroidea.<sup>5,8,8,21</sup> Por lo tanto, en pacientes con PTH "suprimida" un factor a descartar es la sobrecarga de Al; para su medición es conveniente conocer el estado corporal de Fe a través de la medición de niveles sanguíneos de ferritina, ya que niveles elevados y bajos de la misma pueden sub o sobreestimar respectivamente los niveles de Al en sangre, debido a que ambos metales (Fe y Al) comparten vías comunes de absorción intestinal, transporte e incorporación celular. Por lo anterior, los estados de ferropenia aumentarían el riesgo de toxicidad por Al; mientras que la presencia de depósitos adecuados de Fe parecerían ofrecer cierto grado de protección. Una sobrecarga de hierro reduce la absorción de Al.<sup>8</sup> Una sobrecarga de Al puede a su vez interferir



con la absorción de Fe y ser un factor causal de anemia refractaria al tratamiento con Fe y EPO en los pacientes con IRC.<sup>21,24</sup>

Además de la toxicidad inducida por Al y Fe otros factores contribuyen a la supresión de PTH y por ende participan en la patogenia de ODR con RO bajo, dentro de los que se encuentran: Uso indiscriminado de calcitriol y otros análogos de vitamina D durante la terapia de HPT2o., concentraciones elevadas de Ca en las soluciones dializantes, abuso de quelantes de P a base de sales de Ca y de Al, Diabetes Mellitus, edad avanzada, paratiroidectomía previa, hipofosfatemia.<sup>8,15,16,22,24-26</sup>

Se considera que los factores posiblemente responsables de la relativa función hipoparatiroidea en pacientes diabéticos son: enfermedad vascular de la glándula paratiroides, deficiencia de insulina e hiperglucemia que inhiben la secreción de PTH.<sup>8,27,28</sup> Estudios en ratas sugieren que el pobre control glucémico resulta en un decremento de la superficie osteoblastica y descenso en rango de formación ósea independientemente de los niveles de PTH.<sup>8</sup> El tratamiento con insulina incrementa los niveles séricos de PTH y el rango de formación ósea en ratas diabéticas.<sup>27,28</sup>

Por otra parte, el recambio óseo disminuye conforme la edad avanza, tanto cualitativa como cuantitativamente el RO difiere con la edad y se hace más lento en edades evanzadas.<sup>8</sup>

Aún cuando el diagnóstico definitivo y diferencial del tipo de ODR se realiza mediante análisis histopatológico de biopsia ósea sin descalcificar previo marcaje con tetraciclina (estandar de oro),<sup>29</sup> informes recientes consideran de utilidad los niveles séricos de PTH como predictivos del tipo de RO; niveles de PTH  $\leq 120\text{pg/ml}$  tiene valor predictivo positivo del 90% para ODR que cursan con RO bajo en estudio realizado por Torres y cols.,<sup>8,30</sup> mientras que un valor  $\geq 450\text{pg/ml}$  (VP en 100% de los pacientes) sugiere enfermedad ósea de alto recambio.<sup>8,30,31</sup> Cabe señalar que los niveles séricos normales de PTH en sujetos sanos oscilan de 10-65pg/ml, y de 2 a 4 veces por arriba del nivel superior normal en pacientes con IRC (120-240pg/ml) indispensables para un RO adecuado.<sup>8,8</sup>

Otros marcadores bioquímicos no invasivos que ayudan a evaluar en forma indirecta el tipo de remodelamiento son la fosfatasa alcalina fracción ósea y las piridinolinas séricas como marcadores de formación y resorción ósea respectivamente; valores elevados sugieren RO alto y viceversa.<sup>8,32</sup>

## **JUSTIFICACION:**

La hormona paratiroidea en exceso es considerada una potente toxina urémica por sus repercusiones multisistémicas, en hueso produce OFQ por incremento en el RO, mientras que la supresión de PTH por diferentes factores provoca un RO lento que resulta en enfermedad ósea adinámica u osteomalacia. Informes recientes informan que existe correlación positiva entre niveles de PTH y la histomorfometría ósea. Niveles de PTH  $\geq 450$ pg/ml, tienen un valor predictivo positivo del 90% del 100% para enfermedades de alto RO, y niveles de PTH  $\leq 120$ pg/ml tienen un valor predictivo positivo para enfermedades de bajo RO. El estándar de oro que informa sobre el verdadero estado del RO es la biopsia ósea sin descalcificar, herramienta diagnóstica que no es accesible en nuestro medio por su costo elevado y falta de infraestructura para analizarla. Tomando en consideración los valores de PTH en la predicción del estado de RO, y la influencia de la PTH en la morbimortalidad, es justificable realizar el diagnóstico situacional a través del presente estudio transversal analítico del posible estado de RO en base a niveles de PTH, la prevalencia de PTH "suprimida" y factores asociados, en la unidad de hemodiálisis del Centro Médico Nacional "Raza".

## **OBJETIVO:**

Evaluar el posible estado de remodelamiento óseo en base a niveles de PTH y la prevalencia de PTH "suprimida" así como las características clínicoepidemiológicas de los pacientes con IRC tratados en hemodiálisis del HE CMN "La Raza".

## **MATERIAL Y METODOS**

Se incluyeron un total de 175 pacientes atendidos en la Unidad de hemodiálisis del Departamento de Nefrología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza". Hombres y mujeres  $\geq 18 \leq 90$  años, con IRC de diversa etiología, con acceso vascular funcional, estabilidad hemodinámica, sin proceso infeccioso agudo agregado. Todos ellos en programa regular hemodiálisis dos veces por semana con bicarbonato y concentraciones de Ca en el dializante de 3mEq/l. A cada paciente se le tomó muestra sanguínea (7ml) prehemodiálisis; misma que fué centrifugada con separación del suero por duplicado en tubos de poliestireno, refrigerada y almacenada a  $-20$  °C. Fueron medidos niveles de PTH íntacta (PTHi) por IRMA, Ca, P, fosfatasa alcalina total (FAT) y albúmina a través de métodos automatizados. Se clasificaron en grupos I, II y III acorde al nivel de PTH ( $\leq 120$ ,  $\geq 121 \leq 449$ ,  $\geq 450$ pg/ml respectivamente). A 50 pacientes del grupo I se les determinó Al y ferritina en sangre; la obtención de la muestra sanguínea para determinación de Al fué en tubo de ensayo para elementos traza y sin centrifugar se midió en plasma a través de

## JUSTIFICACION:

La hormona paratiroidea en exceso es considerada una potente toxina urémica por sus repercusiones multisistémicas, en hueso produce OFQ por incremento en el RO, mientras que la supresión de PTH por diferentes factores provoca un RO lento que resulta en enfermedad ósea adinámica u osteomalacia. Informes recientes informan que existe correlación positiva entre niveles de PTH y la histomorfometría ósea. Niveles de PTH  $\geq 450$ pg/ml, tienen un valor predictivo positivo del 90% del 100% para enfermedades de alto RO, y niveles de PTH  $\leq 120$ pg/ml tienen un valor predictivo positivo para enfermedades de bajo RO. El estándar de oro que informa sobre el verdadero estado del RO es la biopsia ósea sin descalcificar, herramienta diagnóstica que no es accesible en nuestro medio por su costo elevado y falta de infraestructura para analizarla. Tomando en consideración los valores de PTH en la predicción del estado de RO, y la influencia de la PTH en la morbimortalidad, es justificable realizar el diagnóstico situacional a través del presente estudio transversal analítico del posible estado de RO en base a niveles de PTH, la prevalencia de PTH "suprimida" y factores asociados, en la unidad de hemodiálisis del Centro Médico Nacional "Raza".

## OBJETIVO:

Evaluar el posible estado de remodelamiento óseo en base a niveles de PTH y la prevalencia de PTH "suprimida" así como las características clínicoepidemiológicas de los pacientes con IRC tratados en hemodiálisis del HE CMN "La Raza".

## MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron un total de 175 pacientes atendidos en la Unidad de hemodiálisis del Departamento de Nefrología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza". Hombres y mujeres  $\geq 18 \leq 90$  años, con IRC de diversa etiología, con acceso vascular funcional, estabilidad hemodinámica, sin proceso infeccioso agudo agregado. Todos ellos en programa regular hemodiálisis dos veces por semana con bicarbonato y concentraciones de Ca en el dializante de 3mEq/l. A cada paciente se le tomó muestra sanguínea (7ml) prehemodiálisis; misma que fue centrifugada con separación del suero por duplicado en tubos de poliestireno, refrigerada y almacenada a -20 °C. Fueron medidos niveles de PTH íntacta (PTHi) por IRMA, Ca, P, fosfatasa alcalina total (FAT) y albúmina a través de métodos automatizados. Se clasificaron en grupos I, II y III acorde al nivel de PTH ( $\leq 120, \geq 121 \leq 449, \geq 450$ pg/ml respectivamente). A 50 pacientes del grupo I se les determinó AI y ferritina en sangre; la obtención de la muestra sanguínea para determinación de AI fue en tubo de ensayo para elementos traza y sin centrifugar se midió en plasma a través de

## **JUSTIFICACION:**

La hormona paratiroidea en exceso es considerada una potente toxina urémica por sus repercusiones multisistémicas, en hueso produce OFQ por incremento en el RO, mientras que la supresión de PTH por diferentes factores provoca un RO lento que resulta en enfermedad ósea adinámica u osteomalacia. Informes recientes informan que existe correlación positiva entre niveles de PTH y la histomorfometría ósea. Niveles de PTH  $\geq 450$ pg/ml, tienen un valor predictivo positivo del 90% del 100% para enfermedades de alto RO, y niveles de PTH  $\leq 120$ pg/ml tienen un valor predictivo positivo para enfermedades de bajo RO. El estándar de oro que informa sobre el verdadero estado del RO es la biopsia ósea sin descalcificar, herramienta diagnóstica que no es accesible en nuestro medio por su costo elevado y falta de infraestructura para analizarla. Tomando en consideración los valores de PTH en la predicción del estado de RO, y la influencia de la PTH en la morbimortalidad, es justificable realizar el diagnóstico situacional a través del presente estudio transversal analítico del posible estado de RO en base a niveles de PTH, la prevalencia de PTH "suprimida" y factores asociados, en la unidad de hemodiálisis del Centro Médico Nacional "La Raza".

## **OBJETIVO:**

Evaluar el posible estado de remodelamiento óseo en base a niveles de PTH y la prevalencia de PTH "suprimida" así como las características clínicoepidemiológicas de los pacientes con IRC tratados en hemodiálisis del HE CMN "La Raza".

## **MATERIAL Y METODOS**

Se incluyeron un total de 175 pacientes atendidos en la Unidad de hemodiálisis del Departamento de Nefrología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza". Hombres y mujeres  $\geq 16 \leq 90$  años, con IRC de diversa etiología, con acceso vascular funcional, estabilidad hemodinámica, sin proceso infeccioso agudo agregado. Todos ellos en programa regular hemodiálisis dos veces por semana con bicarbonato y concentraciones de Ca en el dializante de 3mEq/l. A cada paciente se le tomó muestra sanguínea (7ml) prehemodiálisis; misma que fué centrifugada con separación del suero por duplicado en tubos de poliestireno, refrigerada y almacenada a  $-20$  °C. Fueron medidos niveles de PTH íntacta (PTHi) por IRMA, Ca, P, fosfatasa alcalina total (FAT) y albúmina a través de métodos automatizados. Se clasificaron en grupos I, II y III acorde al nivel de PTH ( $\leq 120$ ,  $\geq 121 \leq 449$ ,  $\geq 450$ pg/ml respectivamente). A 50 pacientes del grupo I se les determinó AI y ferritina en sangre; la obtención de la muestra sanguínea para determinación de AI fué en tubo de ensayo para elementos traza y sin centrifugar se midió en plasma a través de

espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito, tomándose como valor de referencia normal  $Al \leq 10 \mu g/l$ . Así mismo, se obtuvo muestra para medir ferritina sérica por RIA tomándose como valor de referencia: 10-150ng/ml en mujeres y 20-400ng/ml en hombres.

**Análisis estadístico:** En vista de contar con tres grupos de estudio con variables cuantitativas continuas sin distribución normal, se realizó prueba de Kruskal-Wallis. Los resultados fueron expresados en medias  $\pm$  SD. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

## RESULTADOS:

Fueron incluidos un total de 175 pacientes, 66 pacientes en el grupo I, 63 pacientes en el grupo II y 45 pacientes en el grupo III. La distribución por sexo en el grupo I fué de 50% ( $n=33$ ) sexo femenino, 50% ( $n=33$ ) sexo masculino, 35.9% ( $n=23$ ) y 64.1% ( $n=41$ ) para sexo femenino y masculino respectivamente en el grupo II y 48.9% ( $n=22$ ) femenino, 51.1% ( $n=23$ ) masculino en el grupo III ( $p$  NS entre los grupos I vs II vs III). La distribución por edad fué  $35.44 \pm 13.40$ ,  $36.75 \pm 15.16$  y  $29.76 \pm 10.47$  años para los grupos I, II y III respectivamente ( $p$  NS entre los grupos grupo I vs II vs III).

Los parámetros bioquímicos referidos en la tabla 1, muestran que los niveles séricos de PTHi en el grupo I fueron de  $50.37 \pm 34.3 pg/ml$  significativamente menores comparados con grupo II y III ( $p=0.0001$  vs II, III); grupo II:  $269.38 \pm 94.6 pg/ml$  significativamente menores comparados con el grupo III ( $p=0.0001$  vs III) y de  $905.91 \pm 415.4 pg/ml$  en el grupo III (Fig. 1).

El nivel de Ca en el grupo I fué de  $10.46 \pm 1.4 mg/dl$  significativamente más elevado comparado con el grupo II y III ( $p=0.0001$  vs II, III); grupo II de  $8.99 \pm 1.1 mg/dl$  significativamente mayor comparado con el grupo III ( $p=0.0001$  vs III) y de  $8.66 \pm 1.5 mg/dl$  en el grupo III (Fig. 2).

El nivel de P sérico fué de  $4.36 \pm 1.8$ ,  $5.05 \pm 1.9$  y  $5.03 \pm 1.8 mg/dl$  para los grupos I, II y III respectivamente sin mostrar diferencias significativas entre los grupos I, II y III (Fig. 3).

Los niveles de FAl en el grupo I fueron de  $111.84 \pm 58.3 U/l$  significativamente más bajos comparados con el grupo II y III. ( $p=0.0001$  vs II, III); grupo II de  $149.15 \pm 79.4 U/l$  significativamente más bajos comparados con el grupo III ( $p=0.0001$  vs III) y de  $407.71 \pm 352.2 U/l$  en el grupo III (Fig. 4). La albúmina sérica en el grupo I fue de  $3.29 \pm 0.59 g/dl$  significativamente más baja comparada con el grupo II y III ( $p=0.04$  vs II, III); grupo II de  $3.38 \pm 0.63 g/dl$  significativamente más baja comparada con el grupo III ( $p=0.04$  vs III) y  $3.59 \pm 0.48 g/dl$  en el grupo III (Fig. 5).

La prevalencia de PTH "suprimida" encontrada fué 37% ( $n=66$ ), 36.5% ( $n=64$ ), 25% ( $n=45$ ) para los grupos I, II y III respectivamente (Tabla 1, Fig.6).

Los niveles de Al y ferritina en 50 pacientes del grupo I fueron de  $68.27 \pm 23 \mu g/l$  y  $1779 \pm 801 ng/l$  respectivamente; el nivel de Al en rangos indicativos de toxicidad si se considera que se encuentran subestimados dado el elevado nivel de ferritina sérica encontrado.

espectrofotometría de absorción atómica con horno de grafito, tomándose como valor de referencia normal  $Al \leq 10 \mu g/l$ . Así mismo, se obtuvo muestra para medir ferritina sérica por RIA tomándose como valor de referencia: 10-150ng/ml en mujeres y 20-400ng/ml en hombres.

**Análisis estadístico:** En vista de contar con tres grupos de estudio con variables cuantitativas continuas sin distribución normal, se realizó prueba de Kruskal-Wallis. Los resultados fueron expresados en medias  $\pm$  SD. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

## RESULTADOS:

Fueron incluidos un total de 175 pacientes, 66 pacientes en el grupo I, 63 pacientes en el grupo II y 45 pacientes en el grupo III. La distribución por sexo en el grupo I fue de 50% ( $n=33$ ) sexo femenino, 50% ( $n=33$ ) sexo masculino, 35.9% ( $n=23$ ) y 64.1% ( $n=41$ ) para sexo femenino y masculino respectivamente en el grupo II y 48.9% ( $n=22$ ) femenino, 51.1% ( $n=23$ ) masculino en el grupo III ( $p$  NS entre los grupos I vs II vs III). La distribución por edad fue  $35.44 \pm 13.40$ ,  $36.75 \pm 15.16$  y  $29.76 \pm 10.47$  años para los grupos I, II y III respectivamente ( $p$  NS entre los grupos grupo I vs II vs III).

Los parámetros bioquímicos referidos en la tabla 1, muestran que los niveles séricos de PTHi en el grupo I fueron de  $50.37 \pm 34.3$  pg/ml significativamente menores comparados con grupo II y III ( $p=0.0001$  vs II, III); grupo II:  $269.38 \pm 94.6$  pg/ml significativamente menores comparados con el grupo III ( $p=0.0001$  vs III) y de  $905.91 \pm 415.4$  pg/ml en el grupo III (Fig. 1).

El nivel de Ca en el grupo I fue de  $10.46 \pm 1.4$  mg/dl significativamente más elevado comparado con el grupo II y III ( $p=0.0001$  vs II, III); grupo II de  $8.99 \pm 1.1$  mg/dl significativamente mayor comparado con el grupo III ( $p=0.0001$  vs III) y de  $8.66 \pm 1.5$  mg/dl en el grupo III (Fig. 2).

El nivel de P sérico fue de  $4.36 \pm 1.8$ ,  $5.05 \pm 1.9$  y  $5.03 \pm 1.8$  mg/dl para los grupos I, II y III respectivamente sin mostrar diferencias significativas entre los grupos I, II y III (Fig. 3).

Los niveles de FAt en el grupo I fueron de  $111.84 \pm 58.3$  U/l significativamente más bajos comparados con el grupo II y III. ( $p=0.0001$  vs II, III); grupo II de  $149.15 \pm 79.4$  U/l significativamente más bajos comparados con el grupo III ( $p=0.0001$  vs III) y de  $407.71 \pm 352.2$  U/l en el grupo III (Fig. 4). La albúmina sérica en el grupo I fue de  $3.29 \pm 0.59$  g/dl significativamente más baja comparada con el grupo II y III ( $p=0.04$  vs II, III); grupo II de  $3.38 \pm 0.63$  g/dl significativamente más baja comparada con el grupo III ( $p=0.04$  vs III) y  $3.59 \pm 0.46$  g/dl en el grupo III (Fig. 5).

La prevalencia de PTH "suprimida" encontrada fue 37% ( $n=66$ ), 36.5% ( $n=64$ ), 25% ( $n=45$ ) para los grupos I, II y III respectivamente (Tabla 1, Fig. 6).

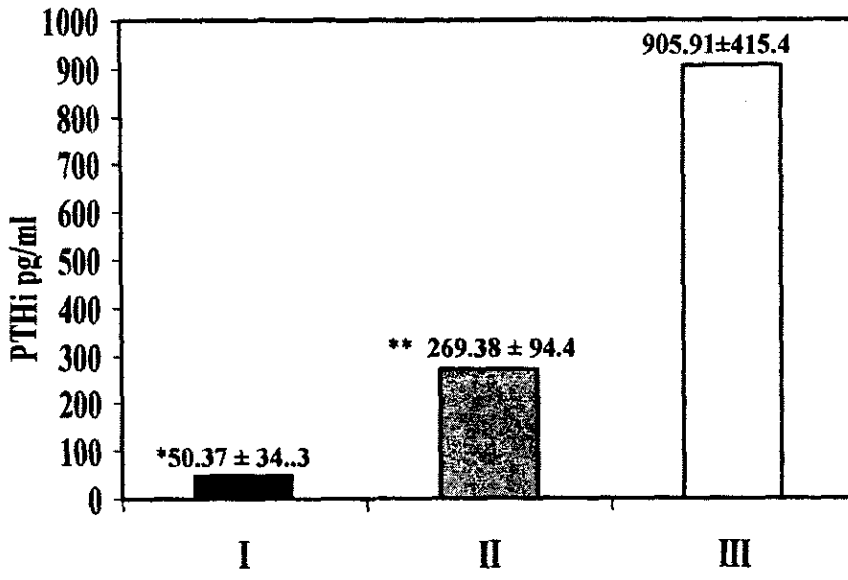
Los niveles de Al y ferritina en 50 pacientes del grupo I fueron de  $68.27 \pm 23 \mu g/l$  y  $1779 \pm 801$  ng/l respectivamente; el nivel de Al en rangos indicativos de toxicidad si se considera que se encuentran subestimados dado el elevado nivel de ferritina sérica encontrado.

## RESULTADOS

Parámetros bioquímicos	I N = 66 (37%)	II N = 64 (36.5%)	III N = 45 (25%)
PTHi pg/ml	50.37 ± 34.3 *	269.38 ± 94.6 **	905.91 ± 415.4
Ca mg/dl	10.46 ± 1.4 *	8.99 ± 1.1 **	8.66 ± 1.5
P mg/dl	4.36 ± 1.8	5.05 ± 1.9	5.03 ± 1.8
FAt U/l	111.84 ± 58.3 *	149.15 ± 79.4 **	407.71 ± 352.2
Albúmina g/dl	3.29 ± 0.59 @	3.38 ± 0.63 @@	3.59 ± 0.46

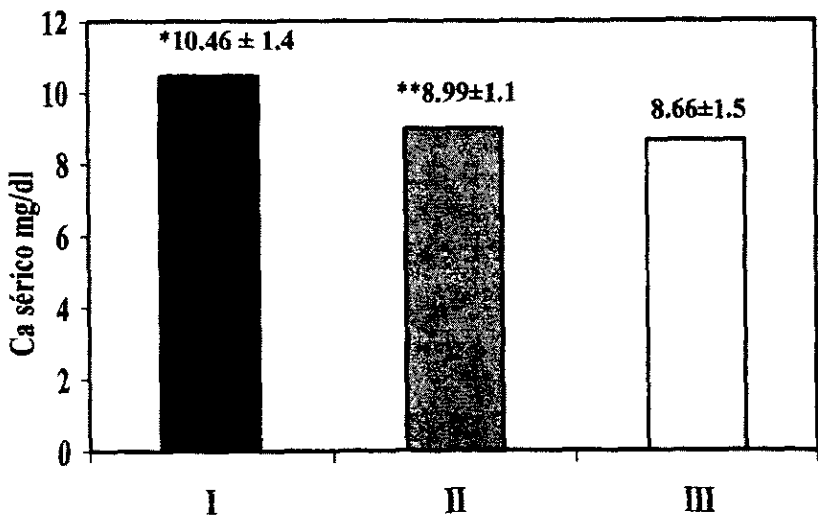
Tabla 1. \* p = 0.0001 vs II, III \*\* p = 0.0001 vs III @ p = 0.04 vs II, III @@ p = 0.04 vs III

**Los niveles de Al y ferritina en 50 pacientes del grupo I fueron de 68.27 ± 23 µg/l y 1799 ± 801 ng/l.**



**Fig. 1. Niveles séricos de PTHi en los grupos de estudio.**

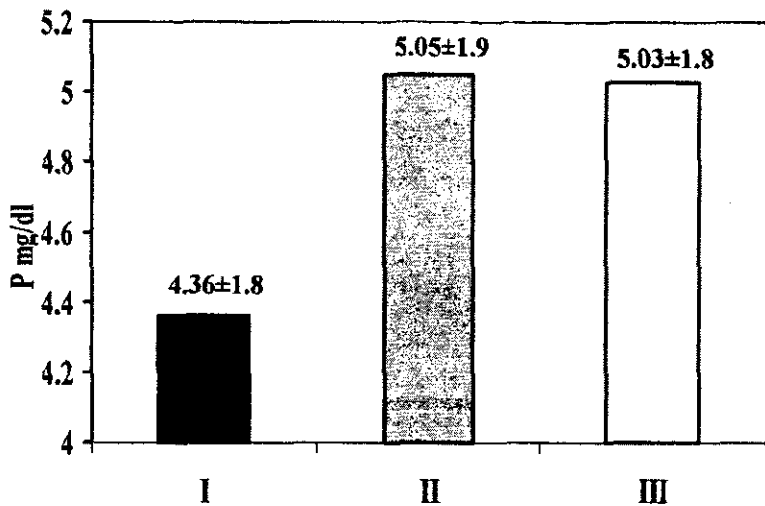
\* p = 0.0001 vs II, III \*\* p = 0.0001 vs III



**Fig. 2 Niveles de Ca sérico en los grupos de estudio**

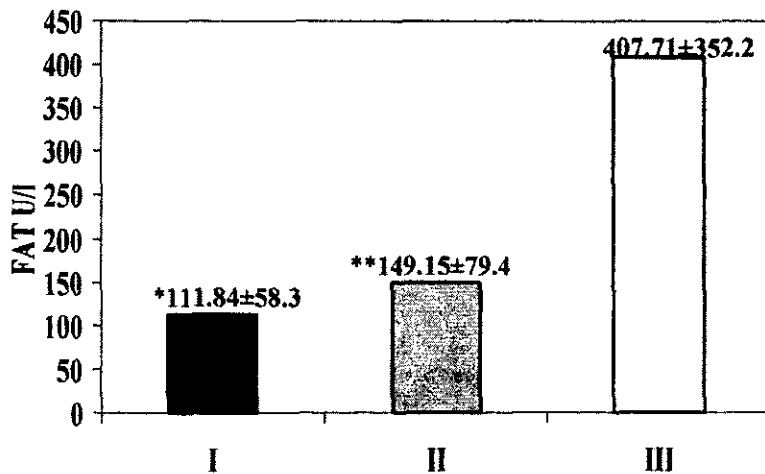
\*p = 0.0001 vs II, III \*\* p = 0.0001 vs III





**Fig. 3 Niveles de P sérico en los grupos de estudio**

p NS



**Fig 4. FAT en los grupos de estudio**

\* p = 0.0001 vs II, III \*\* p = 0.0001 vs III

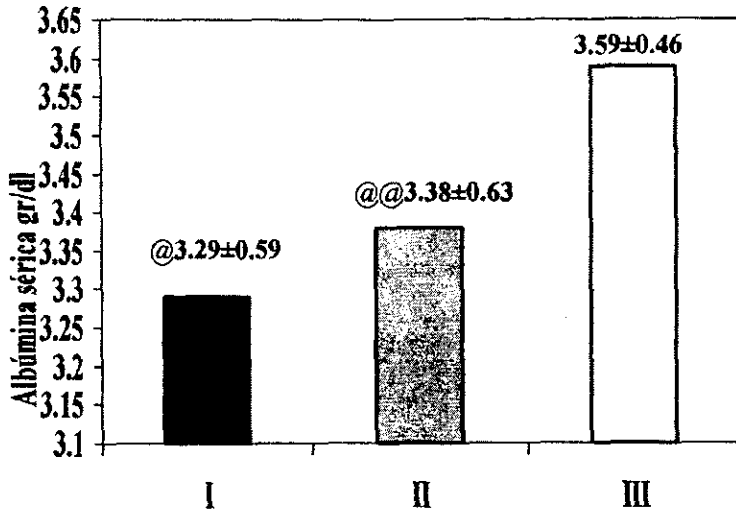


Fig. 5 Niveles de albúmina sérica en los grupos de estudio  
 @p = 0.04 vs II, III @@p = 0.04 vs III

### PREVALENCIA DE PTH "SUPRIMIDA"

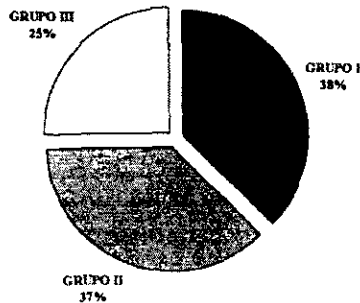


Fig 6. Prevalencia de niveles séricos de PTH "suprimida".

PTH ≤120, ≥121≤449, ≥450 pg/ml para los grupos I, II y III respectivamente.

## DISCUSION

En los pacientes con IRC existen múltiples complicaciones metabólicas: hiperinsulinemia, intolerancia a hidratos de carbono, hipertrigliceridemia, disfunción tiroidea, hiperprolactinemia, disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas e hiperparatiroidismo secundario (HPT2o)<sup>35</sup> y las consecuencias sistémicas que éste implica; éste último es considerado el substrato patogénico de osteodistrofias renales que cursan con RO alto tales como OFQ y osteodistrofia urémica mixta (OUMx). Un nivel elevado de PTH se considera marcador predictivo de mortalidad<sup>36</sup>, y la ODR es una de las principales complicaciones y causa de alta morbilidad en estadios de IRC avanzada y terminal.

Sin embargo, de acuerdo a diferentes series, con mayor frecuencia se observa incremento en la frecuencia de enfermedades óseas que cursan con RO bajo, asociadas a niveles inapropiadamente bajos de PTH (PTH "suprimida") dentro de las que se encuentran la OM y EOA.

Por otra parte, es sabido que en pacientes con IRC, existen diversos factores que contribuyen al desarrollo de HPT2o que incluyen entre otros la resistencia esquelética a la acción de la PTH es decir, que niveles elevados de la hormona son requeridos para mantener un RO normal; dicha resistencia es explicada por retención de P<sub>i</sub><sup>37,38,39</sup>, deficiencia de calcitriol<sup>40,41,42</sup> y desensibilización de los receptores de PTH.<sup>40,43</sup> Por lo tanto para mantener un RO adecuado en estado urémico son indispensables niveles de PTH de 2-4 veces arriba del valor normal superior máximo considerado en sujetos sanos.

Es sabido que la frecuencia de los diferentes tipos de ODR es variable, depende del estadio de IRC, tipo y modalidad de diálisis (diálisis peritoneal o hemodiálisis), tipo de terapia farmacológica (quelantes de P a base de Al o sales de Ca, calcitriol u otros análogos de Vitamina D), así como de los criterios histomorfológicos empleados en el diagnóstico de cada una de las lesiones.<sup>6,8,16,25,26</sup>

En nuestra población detectamos que la prevalencia de ODR con RO bajo en base a niveles de PTH ( $\leq 120$ pg/ml) fué del 37% y que no concuerda con otras series: Sherrad y cols.,<sup>9</sup> informaron la frecuencia de éstas lesiones en 142 pacientes en DPCA y 117 pacientes en HD, en DPCA predominó la EOA 60%, seguida de EOL 21%, OFQ 9% y OM 5.6%; mientras que en hemodiálisis predominó OFQ 37.6%, EOA 35.9%, EOL 12.8% y OM 12.6%. Velázquez Forero y cols.,<sup>44</sup> en una población Mexicana de 60 pacientes en diálisis el espectro de la ODR exhibió OFQ 45%, EOL 28%, EOA 20%, OM 2% y solo se observaron depósitos de Al en 8.3%, lo cual es significativamente bajo comparado con lo reportado por otras series,<sup>9</sup> sin embargo la presencia de Fe en el frente de mineralización con tinción de perls se observó en 56%. Malluche y cols.,<sup>45</sup> en

2248 pacientes con seguimiento a 13 años (1983-1995) y que concuerda con otras series<sup>9,30,44</sup>, es la disminución de la frecuencia de OM e incremento significativo de EOA en ambas modalidades de diálisis, pero principalmente en DPCA.

Torres y cols.,<sup>25</sup> evaluaron la incidencia y características clínicas de pacientes con hipoparatiroidismo: 8188 en HD y 1207 en DPCA; el hipoparatiroidismo se diagnosticó en 64.4% de la población estudiada; la incidencia de hipoparatiroidismo no difirió entre ambas modalidades de diálisis. Alta incidencia de hipoparatiroidismo fue observada en pacientes en HD con DM, edad avanzada, que recibieron dosis acumulativas de Al y con antecedente de paratiroidectomía.

York Gavril y cols.,<sup>27</sup> examinaron factores de riesgo para ODR en 256 pacientes de 1987-1989: sexo, edad, tipo y duración de diálisis, tipo y dosis de quelantes de P, tratamiento con Vitamina D o análogos, historia de DM, paratiroidectomía. 45% recibían HD y 55% DPCA, duración promedio de diálisis 4 años, y 25% diabéticos; el desorden más frecuente encontrado fue adinamia ósea 34%, enfermedad ósea por Al 27%. La ingesta acumulativa de Al se asoció a enfermedad ósea por Al; sin embargo, concentraciones altas de Ca en la solución dializante, ingesta de carbonato de Ca y DM fueron asociados con enfermedad ósea de bajo recambio: EOL y EOA. Estos resultados concuerdan con series reportadas por Hartmut y cols.,<sup>28</sup> y Sherrad y cols.<sup>16</sup>

Estos cambios en la frecuencia de la ODR con tendencia al incremento en EOA se explica por un mayor ingreso de pacientes de edad avanzada y diabéticos en programas de DPCA, mayor uso de calcitriol y sales de calcio como quelantes;<sup>15</sup> sin embargo, variaciones geográficas como exposición solar, raza, costumbres dietéticas pudieran jugar un papel importante.<sup>8</sup>

Por otra parte, valores de PTH  $\geq 450$ pg/ml (VP+ 100% para ODR con RO elevado) fueron encontrados en el 25% de nuestra población, lo que predice OFQ u OUM; mientras que al grupo que consideramos arbitrariamente indeterminado (PTH  $\geq 121 \leq 449$ pg/ml) sería obligatorio realizar biopsia ósea para confirmación diagnóstica.

En el grupo I (PTH  $\leq 120$ pg/ml) encontramos un nivel significativamente mayor de Ca sérico ( $10.46 \pm 1.4$ mg/dl) debido a la alteración en el intercambio de Ca entre sangre y hueso como ya se ha descrito previamente.<sup>45</sup>

La fosfatasa alcalina ósea es considerada un marcador de actividad osteoblástica, constituye el 30% de la FAT. En nuestro medio no contamos con dicha fracción por lo que las determinaciones referidas en los nuestros resultados corresponden a niveles de FAT con las limitantes que ésta tiene ya que también es producida en otros tejidos. También observamos un incremento progresivo

de FAT acorde al nivel de PTH lo que explica la actividad osteoblastica. En el grupo de pacientes con PTH "suprimida", el nivel de FAT fué significativamente más bajo con respecto a los dos grupos restantes, lo que sugiere actividad osteoblastica disminuída característica de las enfermedades con RO bajo.

La retención de P está contemplada dentro de los principales factores en la patogenia de HPT2o, los resultados obtenidos en ésta serie muestran una tendencia a ser más elevado en el grupo de pacientes con niveles de PTH  $\geq 450$ pg/ml

En ésta serie, los niveles séricos de albúmina fueron significativamente más bajos en el grupo de pacientes con PTH "suprimida", apreciándose un incremento paralelo en dicho nivel acorde al nivel de PTH; esto probablemente asociado a mayor ingesta protéica en el grupo de pacientes con PTH  $\geq 120$ pg/ml (grupos II, III).

Es sabido que el diagnóstico de toxicidad aluminica se basa en criterios clínicos (dolor óseo, miopatía proximal, fracturas espontáneas, neurotoxicidad, anemia.<sup>5,20</sup>), parámetros bioquímicos (hipercalcemia, anemia microcítica hipocrómica refractaria a tratamiento con EPO, aunado a niveles de PTH  $\leq 120$ pg/ml<sup>5,6,8,22</sup> ó menores de 650pg/ml en dos determinaciones consecutivas en presencia de sobrecarga de Fe, FA normal o baja.<sup>20</sup>), aluminemia considerando niveles sericos normales  $\leq 10$ µg/l; ha sido establecido que niveles de Al  $\geq 60$ µg/l son altamente sospechosos y  $\geq 100$ µg/l indicativos de toxicidad ósea.<sup>23</sup>

Por lo anterior, en el grupo de pacientes con sospecha de RO bajo (PTH  $\leq 120$ pg/ml) se midió Al y ferritina, el nivel elevado de ambos encontrado en 50 de 60 pacientes sugieren fuertemente toxicidad aluminica si tomamos en consideración que niveles elevados de ferritina subestiman el nivel sanguíneo de Al. Sin embargo, las determinaciones de Al en sangre tienen baja certeza diagnóstica ya que unicamente reflejan carga reciente de Al y no correlacionan con los depósitos del metal a nivel óseo;<sup>20</sup> Por ello, en éste grupo de pacientes está justificado el empleo de la prueba de infusión de desferroxamina (DFO) para la detección más certera de sobrecarga aluminica, con sensibilidad del 87% y especificidad 95%.<sup>20</sup> Dicha prueba consiste en infundir DFO a dosis de 5mg/Kg previa toma de Al sérico, un incremento de 50 µg/l en la concentración de Al sérico basal es indicativo de toxicidad.<sup>20</sup>

Es importante hacer énfasis en que el diagnóstico certero de sobrecarga aluminica solo es posible mediante análisis histológico de biopsia ósea en la que Al se encuentre presente en más del 15% de la superficie ósea trabecular aunado a una tasa de formación ósea  $\leq 20$ mm<sup>2</sup>/mm<sup>2</sup>/día<sup>20</sup> ésta última justificada en caso de que la prueba con DFO fuese positiva; sin embargo éstas pruebas diagnósticas son inaccesibles en nuestro medio dado su alto costo y la falta de infraestructura para realizarlas.

## **CONCLUSIONES:**

1. La prevalencia de niveles "suprimidos" de PTH fué de 37%, lo que contrasta con otras series, que junto con mayores niveles de Ca sérico y FAI baja sugieren enfermedad ósea de bajo remodelamiento.
2. Los niveles séricos de AI y ferritina encontrados pudiesen ser la causa; lo que justifica la realización de prueba de desferroxamina y biopsia ósea para confirmación diagnóstica; así como la búsqueda de otros factores.
3. El sexo y la edad no fueron factores asociados a niveles suprimidos de PTH en éste grupo de estudio.

# ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Zerwerkh JE. Bone Metabolism Seminars in Nephrology. 12(2):79-90.1992
2. Malluche H. Renal Bone Disease. Kidney Int. 38:193-211.1990
3. Hruska KA. Renal Osteodystrophy N. Engl J. Med. 333:166-74.1995
4. Judith A., Michael L. Cellular mechanisms of renal osteodystrophy. Kidney Int. 56(sup73):S8-S13.1999.
5. Peter M., Daniela R. Renal Osteodystrophy Insights in pathophysiology and treatment modalities with special emphasis on the insulin-like Growth Factor System. Nephron. 79:249-264.1998.
6. Trinidad RP. Osteodistrofia Renal Estado actual. Nefrología Mexicana. 18. No.1. :5-10.
7. Trinidad RP. Avances en la patogenia del hiperparatiroidismo secundario en Insuficiencia Renal Crónica. Nefrología Mexicana. 15:105-111.1994.
8. Jorge B. Cannata-Andía. Hipokinetic azotemicosteodystrophy. Kidney Int. 54:1000-1016.1998.
9. Sherrad DJ., Hercz G. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure. Kidney Int. 43:436-442.1993
10. Bover J., Rodríguez M., Trinidad RP., Jara A., Martínez M., Llach F., Felsenfeld AJ. Factors in the development of secondary hyperparathyroidism during renal failure in the rat. Kidney Int. 45:953-961, 1994.
11. Merke J., Hugel U., Zlotkowsky A., Szabo A. Diminished parathyroid 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> receptors in experimental uremia. Kidney int. 32: 350-353.1987.
12. Slatopolsky E., Bricker NS: The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in renal disease. Kidney Int. 4:141-148.1973.
13. Bover J., Rodríguez M., Trinidad P., Jara A., Martínez ME., Machado L., Llach F., Felsenfeld A: Factors in the development of secondary hyperparathyroidism during graded renal failure in the rat. Kidney int. 45:953-961.1994.
14. Malluche h., Ritz E. Calcium metabolism and impaired mineralization in various stage of renal insufficiency in Vitamina D and problems related to uremia bone disease. Edited by Norman A., Walter de Gruyter. 513-522.1975.
15. Ross M. and Gavril H. Aplastic osteodystrophy. Seminars in dialysis. 7:332-337.1994.
16. :Sherrad DJ., G.Hercz. The aplastic form of renal osteodystrophy. Nephrol Dial Transplant. 11(sup.3):29-31.1996
17. Akmal M., Barndt RR., Ansari AN., Mohler JG., Massry SG: Excess PTH in CRF induces pulmonary calcification, pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. Kidney Int. 47:158-163.1995.

18. Massry SG: The toxic effects of parathyroid hormone in uremia. *Semin Nephrol* 3:306-328.1983.
19. Schwarz A., Rudwaleit M., Wenzel K: Calciphylaxis in renal disease: seven cases and the literature (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 11:A44. 1995.
20. Hease's PC., Diagnosis and treatment of aluminium bone disease. *Nephrol Dial and Transplant* 11(sup.3):74-79.1996.
21. JB: Cannata Andía. Aluminium toxicity: it's relationship with bone and iron metabolism. *NephrolDial Transplant*. 11(sup3):69-73.1996.
22. Fournier P., A. Marie. Adynamic bone disease-is it actually a disease? 454-456.
23. Winney RJ., Cowie JF., Robson JS. The role of plasma aluminum in the detection and prevention of aluminum toxicity. *Kidney Int.* 29(sup.18):S91-S95.1986.
24. Marie M., Patrick C. Low bone turnover in patients with renal failure. *Kidney Int.* 56 (sup.73):S70-S76.1999.
25. Tadao A., Eriko K. Incidence and clinical characteristics of hypoparathyroidism in dialysis transplant. *Kidney Int.* 52 (sup.62): S72-S74.1997.
26. Hartmut H., Malluche H. Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int.* 42(sup.38):S62-S67.1992.
27. York P., gavril H., Sherrad D. Risk factors for renal osteodystrophy. A multivariant analysis. *Journal of Bone and Mineral Research.* 10(1):149-156, 1995.
28. York P., Gravil H., Sherrad D. Renal osteodystrophy in diabetic patients. *Kidney Int.* 44:159-164. 1993.
29. Trinidad RP., Velázquez FF., Ortiz GJ., Lara C., Treviño BA. Utilidad de la biopsia ósea sin descalcificar en el diagnóstico de la osteodistrofia renal. *Nefrología Mexicana.* 16(1):19-25, 1995.
30. Torres A. Lorenzo V. Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients. Evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int.* 47:1434-1442. 1995.
31. Qi Quanle, Moniere Faugere. Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance diálisis. *Am. J. Kidney Dis.*26(4):622-631. 1995.
32. Schmidt-Gayher H., Druke T. Non-invasive circulating indicators of bone metabolism in ureamic patients. Can they replace bone biopsy?. *Nephrol Dial. Transplant.* 11:415-418, 1996.
33. Hernández D., Concepción MD., Torres A. Adynamic Bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 4:517-523. 1994.
34. Hutchinson AJ.. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3 and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 44:1071-1077. 1993.



35. Francisco Llach , Insuficiencia Renal Crónica. Ediciones Norma Madrid España. 1:11-14. 1997.
36. Wuster C. Parathyroid hormone – a new prognostic marker of mortality?. *European Journal of clinical investigation.* 27 (12): 982-983. 1997.
37. Rodríguez M, Malao M, Martínez ME, Torres A, Felsenfeld. Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: Role of phosphorus and its effect on calcitriol. *Kidney Int.* 40: 1055-1062, 1991.
38. Somerville PJ, Kaye M: Evidence that resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in rats with acute uremia is caused by phosphate retention. *Kidney Int.* 16: 552-560, 1979.
39. Somerville PJ, Kaye M: Action of phosphorus on calcium release in isolated perfused rat tails. *Kidney Int.* 22: 348-354, 1982.
40. Rodríguez M, Feksenfeld A, Llach F: calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: Role of calcitriol and the effect of parathyroidectomy. *Kidney Int.* 40: 1063-1068, 1991.
41. Massry SG, Stein R, garty J, Arief AI, Coburn JW, Norman AW: Skeletal resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in uremia: Role of 1,25(OH<sub>2</sub>)D<sub>3</sub>. *Kidney Int.* 9:467-474, 1976.
42. Somerville PJ, Kaye M: Resistance to parathyroid hormone in renal failure: Role of vitamin D metabolites. *Kidney Int.* 14:245-254, 1978.
43. Gaiceran T, Martin KJ, Montsey JJ, Siatopolsky E: Role of 1,25(OH<sub>2</sub>)D<sub>3</sub> in the skeletal resistance to parathyroid hormone. *Kidney Int.* 32:801-807, 1987.
44. Velazquez FF., Trinidad RP., Altamirano E., Peña JC. High frequency of iron bone deposits in a Mexican population with renal osteodystrophy. *Bone.* 19(3):166. 1996.
45. Monier Faugere MC., Malluche HH: Trends in renal osteodystrophy a survey from 1983-1995 in a total of 2248 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 11:111-120. 1996.
46. Kurz P, Monier F, Bognar B, Werner E, Roth P, Malluche HH: Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int.* 46:855-861, 1994.