



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

"COEFICIENTE DE TRANSFERENCIA DE MASA DE
CALCIO, EN NIÑOS QUE UTILIZAN SOLUCIÓN DE
DIÁLISIS CON CALCIO FISIOLÓGICO"

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA:
DRA. MAHETZIN HERRERA CALDERON

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA MÉDICA

ASESOR DE TESIS:
DR. MARIO MATOS MARTINEZ



CDMX

ENERO 2001



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.



Dr. José Luis Matamoros Tapia
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica
H.G.C.M. La Raza



Dr. Remigio Veliz Pintos
Jefe de la División de Pediatría
Titular del Curso de Pediatría Médica
H.G.C.M. La Raza



Dr. Mario Matos Martínez
Asesor de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Nefrología Pediátrica
H.G.C.M. La Raza



Dra. Mahetzin Herrera Calderón
Tesisista
Pediatría Médica

A la Dra. Calderón y al Dr. Herrera, mis padres,
a quien con todo respeto y admiración les
dedico este trabajo, pues su ejemplo ha sido
la base principal de mi persona.

A Isaac, Alex, Luis y Aneli, quienes han sido mis
compañeros y amigos incondicionales
en esta ardua etapa de mi formación.

A Maru y a July, por su interés, comprensión
y apoyo en momentos difíciles.

A Alejandro, quien me ha ayudado a crecer
día con día, logrando hacer de mí
una mejor persona.

Con agradecimiento al Dr. Mario Matos,
por sus valiosas enseñanzas, y su gran
apoyo para la realización de este trabajo.

INDICE

Resumen	1
Introducción.....	3
Material y Métodos.....	13
Resultados	16
Discusión	36
Conclusiones	40
Bibliografía	41

RESUMEN

La Osteodistrofia Renal (OR) es secundaria al hiperparatiroidismo que desarrollan los pacientes con pérdida progresiva de la función renal, dando lugar a graves consecuencias. Las estrategias para la prevención del hiperparatiroidismo secundario incluyen la administración de quelantes de fosfatos como el carbonato de calcio y la administración de vitamina D o calcitriol. La diálisis peritoneal también puede manipularse para prevenir estas alteraciones, sin embargo, las soluciones de diálisis estándar utilizadas en nuestro medio, contienen calcio (1.75mmol/l) en límites más altos que los séricos (1.1 - 1.3mmol/l), por lo que una complicación secundaria ha sido la hipercalcemia asociada a la terapia con carbonato de calcio y vitamina D. Actualmente las soluciones de diálisis fisiológico (1.25mmol/l) han demostrado ser una estrategia efectiva para un mejor control de la calcemia que permite además el uso de quelantes de fósforo y calcitriol como terapia complementaria (14-16). En México, no han sido bien estudiados los pacientes con IRC y soluciones de diálisis con calcio fisiológico, sólo existe un estudio de este tipo en niños, por lo que el objetivo de este estudio, es conocer la cinética de calcio en niños, a través de coeficientes de transferencia de masa, para corroborar los resultados obtenidos hasta este momento por diferentes estudios internacionales y poder ofrecer a nuestros niños con IRC, un mejor control en sus principales alteraciones bioquímicas y prevenir complicaciones limitantes como la OR.

Se estudiaron 11 pacientes entre 8 y 14 años con IRC y datos clínicos OR, 6 de los cuales recibieron solución de diálisis con calcio fisiológico y se compararon con 5

pacientes que recibieron solución de diálisis estándar. Se determinó el coeficiente de transferencia de calcio en cada paciente, relacionándolo con su estado bioquímico a través de determinaciones de calcio, fósforo, vitamina D, PTH y fosfatasa alcalina. En la mayoría de nuestros pacientes se observó tendencia a la hipocalcemia. El CTM resultó negativo en los pacientes que recibieron solución con calcio fisiológico y positivo en los pacientes que recibieron solución de diálisis estándar. De acuerdo a lo anterior, no hubo una relación significativa entre la calcemia de los pacientes y el CTM, ya que en los pacientes con hipocalcemia, se esperaría un balance positivo independientemente de la solución utilizada. Por otro lado, sólo se observó una relación significativa, directamente proporcional, entre los niveles de fósforo y PTH.

Con los resultados de este estudio, solo podemos concluir que la solución de diálisis con calcio fisiológico es segura, ya que no conlleva el desarrollo de hipercalcemia ni supresión de PTH con el consecuente riesgo de enfermedad ósea de recambio bajo, lo que permite utilizarla dentro de la terapia de los pacientes con OR. La existencia de una relación directa entre el fósforo y la PTH debe de comprometernos a estudiar más profundamente el movimiento de este ion y sus consecuencias bioquímicas. La búsqueda de nuevas opciones terapéuticas no solo deben ser encaminadas a mantener un mejor control de la calcemia, sino también, y quizá más importante, del fósforo.

INTRODUCCION

La osteodistrofia renal (OR), o enfermedad ósea metabólica, denota las alteraciones histológicas y radiográficas características observadas en los pacientes con Insuficiencia renal crónica (IRC). Las características clínicas de la OR incluyen dolor óseo, fracturas patológicas, deformidades óseas y marcha anormal. Sin embargo, la principal manifestación y la más importante en niños, es la alteración del crecimiento lineal, dando lugar a talla baja. (1)

La OR se presenta más frecuente en niños que en adultos, probablemente porque el hueso en crecimiento es particularmente sensible a los cambios de la vitamina D, fosfatos, y al metabolismo de la Paratohormona (PTH) observados en la IRC.

La OR debe entenderse dentro del contexto del remodelamiento óseo normal, el cual es un proceso que consiste en la resorción de hueso y su reemplazo por hueso nuevo. El ciclo de remodelación ósea inicia con un primer evento, como lo es la estimulación de los precursores osteoblásticos. Los osteoblastos se derivan de una célula mesenquimatosa pluripotencial, la cual da lugar a precursores de células del estroma medular, que pueden proliferar y diferenciarse en condrocitos, fibroblastos, adipocitos o células musculares, así como en osteoblastos. La PTH o la producción de algunas interleucinas (vg. IL-1, FNT) estimulan a los osteoblastos para que secreten factores solubles, lo cual a su vez, induce la proliferación y diferenciación de los osteoclastos, así como activan la función de éstos últimos.(1,2)

Una vez activada la remodelación ósea, se lleva a cabo la resorción ósea por los osteoclastos ya activados. Cuando una cantidad de hueso ha sido reabsorbida, las elevadas concentraciones locales de calcio y la activación de factores tardíos en la matriz ósea, disminuyen la actividad osteoclástica, su separación de la superficie ósea y su muerte por apoptosis. Algunas de las mismas señales que disminuyen la actividad osteoclastica, atraen a los osteoblastos y los activan. Este proceso inicia la formación ósea, que incluye la diferenciación de los precursores osteoblásticos, la síntesis de matriz ósea (osteóide), mineralización y reemplazo por hueso nuevo. Al final del ciclo de remodelación, la cantidad de hueso formado es ligeramente menor al que fue reabsorbido. Esta diferencia incrementa con la edad, de tal manera que los pacientes ancianos con enfermedad renal terminal pueden desarrollar osteopenia que es independiente de la OR.(1,2)

El remodelamiento óseo requiere de la resorción de calcio y fósforo del "hueso viejo" para ser posteriormente mineralizado y formar hueso nuevo. Esta actividad esta mediada por la acción coordinada de la PTH y la 1,25,dihidroxivitamina D3. Sin embargo, la actividad ósea se ve afectada por las alteraciones que se desarrollan durante la pérdida progresiva de la función renal. Conforme la IRC avanza, el riñón pierde su habilidad para mantener la homeostasis del fósforo al declinar la carga filtrada de éste, dando lugar a hiperfosfatemia. Por otro lado, disminuyen los niveles de 1,25 dihidroxicolecalciferol (calcitriol o vitamina D3 activa), mecanismo producido por la disminución de la 1-alfa hidroxilasa, enzima renal encargada de la activación de la vitamina D3 y cuya actividad se ve afectada en los pacientes con IRC. Es posible que la

acidosis metabólica comúnmente observada en pacientes con IRC, altere aun más la bioactivación de la 1,25 OH vit D3. Esto último trae como consecuencia disminución en la absorción de calcio a nivel intestinal. De manera que la hipocalcemia consecuente, la hiperfosfatemia y la misma disminución de la vitamina D3 activa, son potentes estímulos para la secreción de PTH con el fin de restaurar la homeostasis mineral. Sin embargo, este mecanismo adaptativo falla, desarrollándose un hiperparatiroidismo secundario que afectará la remodelación ósea en una manera desordenada y patológica. (1-5)

De acuerdo con estos cambios observados en los niños con IRC, al grado y duración de la misma y al advenimiento de la diálisis peritoneal como tratamiento, se han encontrado diversos patrones de alteración ósea. La clasificación actual de la osteodistrofia renal deriva de la medición de parámetros estáticos y dinámicos y esencialmente, existen tres grupos de enfermedades.

Tipo 1. Enfermedades del hueso por recambio alto.

La forma clásica de la OR es la *osteítis fibrosa* (OF).

La *osteítis fibrosa*, que se observa en pacientes con hiperparatiroidismo secundario de larga estadía. La secreción elevada de PTH incrementa el número de osteoclastos y de osteoblastos, así como la actividad remodeladora de los mismos. Uno de los datos patognomónicos de la OR es la fibrosis medular, causada por la activación de las células mesenquimatosas que se diferencian en células similares a fibroblastos que secretan tejido fibroso, el cual ocupa los espacios peritrabeculares. Otro dato de esta alteración, es la alta tasa de remodelación ósea, dando lugar a una reabsorción incrementada de hueso. Esta reabsorción elevada es causada por un incremento tanto en el número y en

la actividad osteoclástica. La formación ósea también se encuentra incrementada, lo cual se refleja en grandes cantidades de osteoide. Todos estos cambios, reflejan el alto índice de recambio ósea. La masa esquelética disminuirá cuando la velocidad de resorción exceda a la velocidad de formación. (1-4)

El hiperparatiroidismo puede llegar a producir múltiples alteraciones. Las primeras manifestaciones generalmente aparecen en estadios avanzados. La primera manifestación generalmente es el dolor, predominantemente en sitios óseos sujetos a presión. Existe pérdida desproporcionada de la talla, debido a la disminución del peso de las vértebras y puede desarrollarse miopatía proximal en estadios avanzados. Otras manifestaciones asociadas con la hipercalcemia secundaria son síndrome de ojo rojo, prurito, calcificaciones cutáneas, periarteritis aguda, pseudogota. Existe un amplio espectro de alteraciones causadas por la acción extraesquelética de la PTH, tales como alteraciones inmunológicas y hematológicas, alteraciones del SNC, impotencia, falla miocárdica, hiperlipidemia, aterosclerosis, hipertensión y alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos.(2)

Hiperparatiroidismo no severo: los niveles elevados de la PTH incrementan el recambio óseo, pero la fibrosis peritrabecular es mínima o está ausente.

Tipo II. Enfermedades óseas por recambio bajo.

Enfermedad ósea adinámica (EOA): anteriormente se pensaba que era resultado de la acumulación de aluminio en el hueso. Sin embargo, ahora se ha demostrado que también ocurre incluso en ausencia de manchas de aluminio en el hueso y se caracteriza

por reducción en la velocidad del remodelado óseo, defecto de mineralización, vetas osteoides delgadas y reducción el número de osteoblastos y osteoclastos. (1-4)

La patogénesis de la EOA no ha sido completamente explicada. La enfermedad es más común en pacientes con enfermedad renal terminal que no desarrollan hiperparatiroidismo secundario (vg. Pacientes después de paratiroidectomía), quienes han sido sobretratados con calcio y vitamina D, o en quienes cursan con intoxicación con aluminio, así mismo se ha reportado en pacientes portadores de Diabetes Mellitus. (2)

Se ha asociado la EOA con la diálisis peritoneal continua ambulatoria, esta asociación puede relacionarse con la gran transferencia de calcio del dializado al paciente y la supresión de la secreción de PTH que ocurre en esta modalidad de diálisis, comparada con la hemodiálisis. Se ha demostrado que la diálisis peritoneal puede suprimir con mayor eficiencia a la PTH, pues mantiene el calcio en niveles más altos. También se ha demostrado, que en la EOA existe una resistencia a la acción de la PTH debido a disminución de los receptores para esta hormona.(2,3)

Los pacientes con EOA generalmente tienen densidad ósea normal o reducida, elevación discreta de la fosfatasa alcalina, concentraciones relativamente normales de PTH e hipercalcemia. La medición de PTH puede usarse para diferenciar entre OF y enfermedad ósea mixta de la EOA, pero no es suficiente para establecer el tipo de osteodistrofia en un paciente, especialmente si se ha administrado calcitriol. La mejor manera para hacer el diagnóstico es la biopsia ósea.(1)

Osteomalacia: la mineralización defectuosa del hueso da por resultado un incremento relativo de la cantidad de osteoide con un incremento en el número de osteoblastos. (3,4)

Se ha demostrado que el aluminio juega un papel importante en el trastorno del metabolismo mineral, la acumulación de aluminio puede contribuir en la aparición de osteomalacia y enfermedad ósea adinámica. En la IRC se observa un aumento en la permeabilidad de la pared intestinal al aluminio. Entre los factores que tienen que ver con este fenómeno están el pH gástrico, la depleción de vitamina D y la deficiencia de hierro. Los cambios patológicos a nivel óseo inducidos por el aluminio, se deben a efectos directos e indirectos del elemento traza. El estado de la PTH y la vitamina D juegan un papel importante en la respuesta de un individuo a la carga de aluminio. Los pacientes urémicos con hiperparatiroidismo secundario severo parecen estar protegidos en cierto grado contra los efectos tóxicos del aluminio. Esto probablemente es el resultado de una velocidad alta de recambio óseo. (1,2,6)

Tipo III: Enfermedad ósea mixta.

Las metas en el tratamiento en la OR son el mantener las concentraciones séricas de calcio, fósforo y magnesio dentro del rango normal y aminorar o revertir la progresión posterior de la enfermedad ósea después de que ésta aparezca y corregir la acumulación de aluminio.

Las estrategias que se han propuesto para la prevención del hiperparatiroidismo secundario en el trastorno renal temprano incluyen una reducción en el consumo neto de fosfato (al reducir el consumo por la dieta), así como la administración de quelantes

de fosfatos, que previenen la absorción del mismo al formar sales de fosfatos insolubles en el intestino. Actualmente, el principal quelante utilizado es el carbonato de calcio (7,8,9). Por otro lado, la vitamina D es el agente más potente en suprimir la secreción de PTH, pero también corre el riesgo de producir hipercalcemia. Se recomienda que la vitamina D no debe utilizarse en presencia de hiperfosfatemia, para evadir las concentraciones de productos séricos de calcio-fósforo y calcificaciones extraesqueléticas. Así mismo, y ante la supresión de PTH por parte de la vitamina D, con la consiguiente disminución en la proliferación y diferenciación de osteoblastos, estos agentes no deben administrarse en pacientes con EOA. Las dosis de calcitriol y carbonato de calcio se necesitan ajustar mutuamente con base en los niveles de calcio sérico, ya que la administración de ambos, conlleva el riesgo de hipercalcemia.(2,6,10)

El manejo con diálisis peritoneal ofrece grandes ventajas para la prevención y control de la OR. La diálisis peritoneal controla la hiperfosfemia de la enfermedad renal con más eficacia que la hemodiálisis (9,10). Con la DP, el gradiente entre el plasma y el dializado se mantiene alto y se ve acompañado por una difusión neta de fosfato, lenta pero continua. En comparación con la hemodiálisis, el fosfato tiene un flujo relativamente lento en la fuente extracelular, los niveles de fosfato sérico descienden muy rápido durante los primeros 30-90 minutos de la hemodiálisis, por lo que el gradiente de plasma/dializado es bajo y genera un flujo neto reducido durante la parte restante de la hemodiálisis. (13)

En cuanto al calcio, éste debe mantenerse en niveles normales altos con el fin de suprimir la sobresecreción de PTH. Las concentraciones en el líquido de diálisis de

1.75mmol/l provee un influjo de aproximadamente de 800mg por tratamiento. El balance positivo es mayor en pacientes tratados con DPCA que en aquéllos con hemodiálisis, proveyendo de una supresión más efectiva de la secreción de PTH. Este efecto, junto con la remoción de fosfatos, es probablemente la base para la mayor prevalencia de EOA que es asociada con la DPCA. Cuando las sales de calcio se requieren para controlar la hiperfosfatemia, las concentraciones elevadas de calcio en el dializado pueden causar hipercalcemia. El calcio se mueve en la membrana peritoneal en una dirección que tiende hacia el equilibrio entre las concentraciones del dializado y el calcio difundido en el plasma. El cincuenta por ciento del calcio en el plasma que no se enlaza a proteínas o que no se relaciona complejamente con otros elementos, se ioniza y difunde a través de la membrana capilar, dando un nivel sérico para esta fracción de 1.1-1.3mmol/l (2.2-2.6mEq/l). La concentración de calcio en las soluciones estándares para DPCA ha sido de 1.75mmol/l (3.5mEq/l); que es sustancialmente más alta que esta fracción. La hipercalcemia es el efecto secundario más citado que se asocia a la terapia con carbonato de calcio y a las soluciones con concentraciones altas de calcio. De acuerdo a estas observaciones, se realizaron diversos estudios reduciendo la concentración de calcio en el dializado, de 1.75mmol/l a 1.25mmol/L (3.5 a 2.5mEq/l). Con el dializado de 1.75mmol/l, hay una absorción neta de calcio incluso durante la hipercalcemia. Con el dializado de 1.25mmol/l, la absorción neta ocurre cuando el calcio sérico está por debajo de lo normal y se realiza remoción neta durante la hipercalcemia. Con este tipo de solución de diálisis, el riesgo de hipercalcemia se reduce, a la vez que se evita el riesgo de hipocalcemia (2,3,9,14-16)

Las soluciones de diálisis con calcio fisiológico, han demostrado ser una estrategia efectiva para un mejor control de la calcemia que permite además el uso de quelantes de fósforo y el uso de calcitriol como parte de la terapia complementaria. En México solo se utilizan soluciones de diálisis estándar con el riesgo potencial de desarrollar hipoparatiroidismo y OR de recambio bajo. Así mismo, los estudios realizados en otros países con soluciones de diálisis con calcio fisiológico, se han realizado en pacientes adultos. Considerando que la enfermedad ósea metabólica es una complicación frecuente y limitante en pacientes con IRC, más grave en niños por sus implicaciones en la salud, y no conociendo la cinética de calcio en este grupo de pacientes, el objetivo del presente trabajo es determinar la cinética de calcio en niños, a través de coeficientes de transferencia de masa, para corroborar los resultados obtenidos hasta este momento por diferentes estudios, y poder ofrecer a nuestros niños con insuficiencia renal crónica, un mejor control en sus principales alteraciones bioquímicas y prevenir complicaciones limitantes como la OR.

Cuando las operaciones cambian la composición de soluciones, entonces se conocen como operaciones de transferencia de masa. Las operaciones de transferencia de masa se caracterizan por transferir una sustancia a través de otras a escala molecular. El coeficiente de transferencia de masa es un resultado de la diferencia de concentraciones, o gradiente, en donde la sustancia que se difunde abandona un lugar en que está muy concentrada y pasa a un lugar de baja concentración. Cuando un sistema no está en equilibrio, la difusión de los componentes entre las fases sucede de tal forma que el sistema alcanza una condición de equilibrio. Por tanto, las separaciones

nunca se acompletan, aunque pueden llevarse tanto como se desee hacia un punto específico mediante manipulaciones apropiadas.(17)

En estos momentos, se realiza un estudio piloto con el objetivo de comparar el control clínico y bioquímico de la enfermedad ósea metabólica con el uso de soluciones de diálisis con calcio fisiológico y con solución de diálisis estándar, que ofrece una población adecuada para la medición de la cinética de calcio con este tipo de soluciones. En dicho estudio se intenta identificar los cambios clínicos óseos secundarios a la OR en pacientes con enfermedad renal terminal en programa de DPCA con el uso de soluciones de diálisis con calcio fisiológico y soluciones estándar a través de valoración clínica y de rayos X. Así mismo, se determinarán los cambios bioquímicos presentes en la enfermedad ósea metabólica secundarios a la enfermedad renal terminal en pacientes en programa de DPCA con el uso de estas distintas soluciones a través de la medición de calcio, fósforo, vitamina D y PTH.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 11 pacientes pediátricos con Insuficiencia renal crónica (IRC) y datos clínicos de Osteodistrofia Renal (OR), de marzo de 1999 a agosto de 1999. Seis de los cuales se encontraban recibiendo Diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) con solución de diálisis con calcio fisiológica (Grupo experimental DP4) y se compararon con 5 pacientes que recibieron solución de diálisis estándar (Grupo control). Dichos pacientes fueron estudiados en un protocolo previo que se realizó en el Servicio de Nefrología del HGCMR, de noviembre de 1998 a noviembre de 1999. Se recabó la autorización por parte de los familiares o el representante legal de cada paciente por medio de carta de consentimiento informado. Las características de cada solución se representan en el cuadro 1.

Cuadro 1.

Solución de diálisis peritoneal: Forma farmacéutica y formulación (17). Cada 100ml de solución para diálisis <u>peritoneal</u> contienen:		
	Sol. Diálisis con dextrosa 1.5% Con 3.5mEq/L de calcio	Sol. Diálisis con dextrosa 1.5% Con 2.5mEq/l de calcio
Dextrosa Monohidratada	1.5g	1.5g
Cloruro de Sodio	567 mg	538 mg
Lactato de Sodio	392 mg	448 mg
Cloruro de calcio dihidratado	25.70 mg	18.30 mg
Cloruro de Magnesio hexahidratado	15.20 mg	5.08 mg
Agua inyectable c.b.p	100 ml	100 ml
Concentración Osmolar (mOsm/l)	347	344
<i>Concentración iónica (mEq/l)</i>		
Sodio	132	132
Calcio	3.5	2.5
Magnesio	1.5	0.5
Cloruro	102	95
Lactato	35	340

Los criterios de selección fueron: a) De inclusión: pacientes masculino o femenino con IRC en DPCA, menores de 15 años, sin antecedentes de hepatopatías ni HIV, sin uso de anticomieles, con un mes mínimo de permanencia en el programa de DPCA, y que no hayan presentado peritonitis por lo menos un mes previo al estudio. b) De exclusión: pacientes que pasen a otro programa de diálisis, hemodiálisis o trasplante renal, pacientes que rehusen continuar en el proyecto.

Para obtener los datos necesarios, cada paciente acudió a la Unidad de Investigación en Enfermedades Nefrológicas del H.G.C.M. S.XXI a las 8:00hrs de la mañana, donde se drenó su líquido de diálisis que mantuvo durante la noche y se infundió una solución de diálisis nueva, midiendo el volumen de infusión y la concentración de calcio iónico infundido. El líquido permaneció durante 4 horas y al final se drenó midiendo el volumen de drenado y nuevamente la concentración de calcio iónico en esta solución.

Se determinó el Coeficiente de Transferencia de Masa (CTM) en todos los pacientes mediante la siguiente fórmula:

$$\text{CTM} = (\text{V}_{\text{in}} \times \text{C}_{\text{ain dializado}}) - (\text{V}_{\text{fi}} \times \text{C}_{\text{afi dializado}})$$

Donde V_{in} representa el volumen de infusión de la solución de diálisis; C_{ain} , la concentración total del calcio infundido en esa solución (3.5mEq/L ó 2.5mEq/L); V_{fi} , el volumen final drenado, y C_{afi} , la concentración de calcio drenado. Considerándose un

valor positivo, cuando el calcio va del dializado al paciente, y como negativo cuando el calcio va del paciente al dializado.

De igual manera, se determinó el estado bioquímico de cada paciente, midiendo calcio total, calcio iónico, PTH, vitamina D, Fosfatasa alcalina y fósforo, para relacionar la cinética de calcio con dicho estado bioquímico.

RESULTADOS

Se estudiaron 11 pacientes con IRC en DPCA. Tres de ellos del sexo femenino y 8 del sexo masculino. Cinco pacientes conformaron el Grupo Control y los seis restantes, el Grupo Experimental (DP4). La edad promedio fue de 10.6 años, con un rango de 8 a 14 años. La etiología de la IRC fue por Hipoplasia renal en 5, malformación renal 1, secundaria a Púrpura vascular en 1, Riñón poliquístico en 1 y no determinada en 3. El tiempo promedio en diálisis peritoneal fue de 2.75 años.

Ocho pacientes presentaban deformidades óseas. Se tomó en cuenta como deformidad única al genu valgo o varo bilateral y al codo valgo o varo bilateral, de manera que 6 pacientes solo presentaron una deformidad, un paciente presentó deformidad tanto en miembros torácicos como en miembros pélvicos y otro paciente presentaba 5 deformidades en diferentes articulaciones. El paciente con 5 deformidades, además de presentar afección en miembros pélvicos y torácicos, presentaba deformidad en dedos de la mano (cuadro 2).

Cuadro 2

No. Pacientes	Deformidad
1	Genu valgo bilateral
2	Genu valgo bilateral
3	Genu valgo bilateral
4	Genu valgo bilateral
5	Genu varo bilateral
6	Tobillo valgo derecho
7	Codo valgo bilateral
	Genu valgo bilateral
8	Genu valgo bilateral
	Codo valgo bilateral
	Pie valgo izquierdo
	Pie varo derecho
	Deformidades en dedos de manos

En la tabla 1 y 2, se resumen los datos de los pacientes en el grupo DP4 y control respectivamente, con la desviación estándar correspondiente.

El análisis comparativo de los pacientes se resume en las gráficas 1 – 10.

Tabla 1. Grupo DP4

No.	Edad	Causa IRC	Tiempo en Diálisis.	Peso	Talla	P. Cefálico	P. Brazo	Pliegue	Def. *	Volúmen de Infusión.
1	14	Riñon poliquístico	36	26	130	54	17	8	0	930
2	11	Hipoplasia renal	17	27.5	125	50	18	6	2	1080
3	14	Malf. Renal	24	42.25	145	54	20.5	9	1	1500
4	11	Desconocida	26	32.5	144	53	18	3	1	1120
5	11	Desconocida	24	21	117	51	15	6	1	1100
6	10	Hipoplasia renal	36	24.7	127	57	17	3	5	800
DS +	1.72			7.5	11.08	2.48	1.8	2.48		236.17

No.	Volúmen de drenaje	Ca infundido	Ca drenado	CTM	Ca Total	Ca Iónico	P	FA	PTH	VitaminaD.
1	1125	5.1	4.7	-0.54	9.0	0.93	4.1	497	157.24	9.12
2	1050	5	5.4	-0.27	9.4	1.2	4.7	284	221.12	17.04
3	1350	4.7	5.2	0.03	10.7	0.8	3.9	211	704	125.13
4	1150	4.7	3.3	1.46	7.2	0.8	5.1	167	618.59	14.8
5	1080	4.2	5.1	-1.3	9	0.9	4.9	822	1685	9.25
6	600	2.9	4.6	-0.44	9.5	1.1	8.1	1660	4586.4	5.52
DS +	248.4	0.814	0.757	0.9158	1.13	0.16	1.53	569.54	1687.2	

* Def = Número de Deformidades (1= una deformidad, 2= 2 deformidades, 3= 3 deformidades, etc).

+ DS= Desviación estándar.

Tabla 2. Grupo Control

No.	Edad	Causa IRC	Tiempo en diálisis	Peso	Talla	P. Cefálico	P. Brazo	Piñete	Def. *	Volumen de infusión
1	8	Sec.púrpura vasc.	20	24	115	51	15.5	6	1	1000
2	8	Hipoplasia renal	4	15	100	47.5	12.5	3	1	500
3	10	Hipoplasia renal	24	23.3	124	51	16	7	1	1080
4	9	Hipoplasia renal	8	27.2	123	49	17.5	7	0	1265
5	11	Desconocida	144	29.3	133	51	18	7	0	1200
DS +	1.3			5.47	12.39	1.6	2.16	1.73		302.58

No.	Vol. drenaje	Calcio Infundido	Calcio drenado	CTM	Ca Total	Ca iónico	P	FA	PTH	Vitamina D
1	1020	7	4.3	2.61	8	0.82	5	177	489.75	37
2	565	6.8	5	0.12	9.2	1.01	6.0	58	67.83	35.72
3	1070	6.6	5.5	1.24	10.4	1.05	4.5	131	8.16	14.8
4	825	6.7	3.9	0.52	9.0	1.1	5.0	309	295	12.8
5	1550	5.9	4.7	-0.2	9.4	1.1	2.8	230	7.52	120.58
DS +	363.14	0.418	0.618	1.11	0.86	0.12	1.17	95.43	212.62	

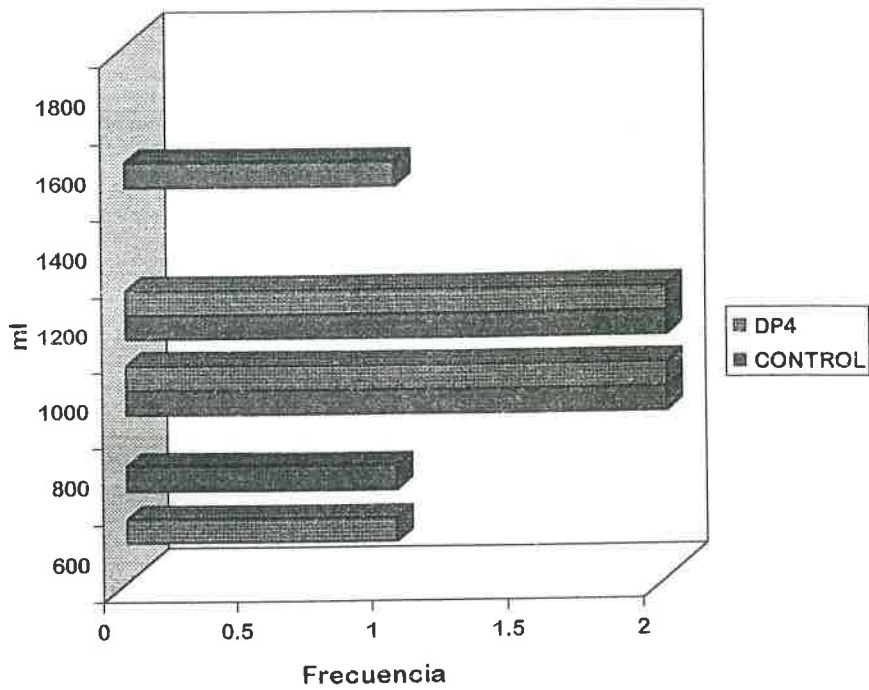
* Def = Número de Deformidades (1= una deformidad, 2= 2 deformidades en diferente articulación, 3= 3 deformidades, etc).

+ DS= Desviación estándar.

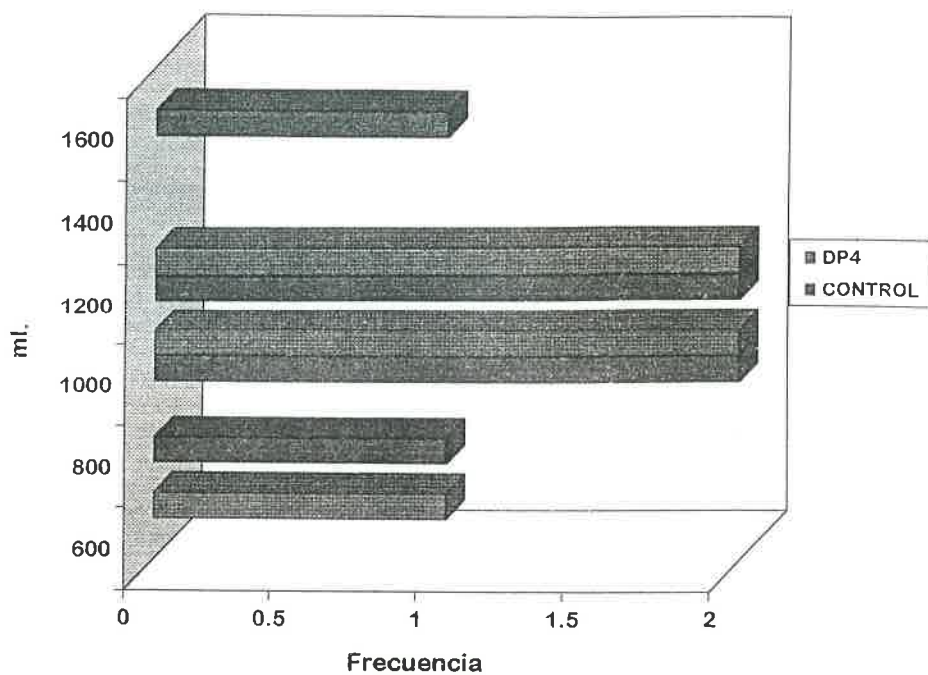
En cuanto al estudio bioquímico, tomando en cuenta el calcio total, un paciente del grupo control presentó tendencia a la hipercalcemia, y el resto en parámetros normales. En el grupo DP4 un paciente presentó hipocalcemia y uno con tendencia a la hipercalcemia (gráficas 6). Tomando en cuenta que las cifras normales de calcio iónico son entre 1.1-1.3mmol/l, en la mayoría de los pacientes de ambos grupos se encontró tendencia a la hipocalcemia (gráfica 7). En cuanto al fósforo, las cifras se encontraron en los límites altos en la mayoría de los pacientes de ambos grupos (gráfica 8). Se puede observar una relación directa entre las cifras de PTH, vit D y calcio iónico, ya que en ambos grupos, entre mas altas las cifras de calcio iónico, los valores de PTH son menores (excepto en un paciente en ambos grupos) y entre menor cantidad de vit D presente, mayor son las cifras de PTH (gráficas 11 - 14).

Las gráficas 15 y 16 muestran la relación entre el CTM y el calcio iónico y calcio total sérico. En los pacientes que utilizaron solución de diálisis con calcio fisiológico, el movimiento de calcio fue predominantemente del paciente a la solución de diálisis cuando el calcio total era igual o mayor a 9mg/dl y el calcio iónico era igual o mayor a 0.9mEq/lit. Por el contrario, utilizando solución de diálisis estándar, el movimiento de calcio era del dializado a los pacientes aun cuando sus cifras de calcio total y iónico se encontraban en límites normales bajos e incluso cuando existía hipercalcemia.

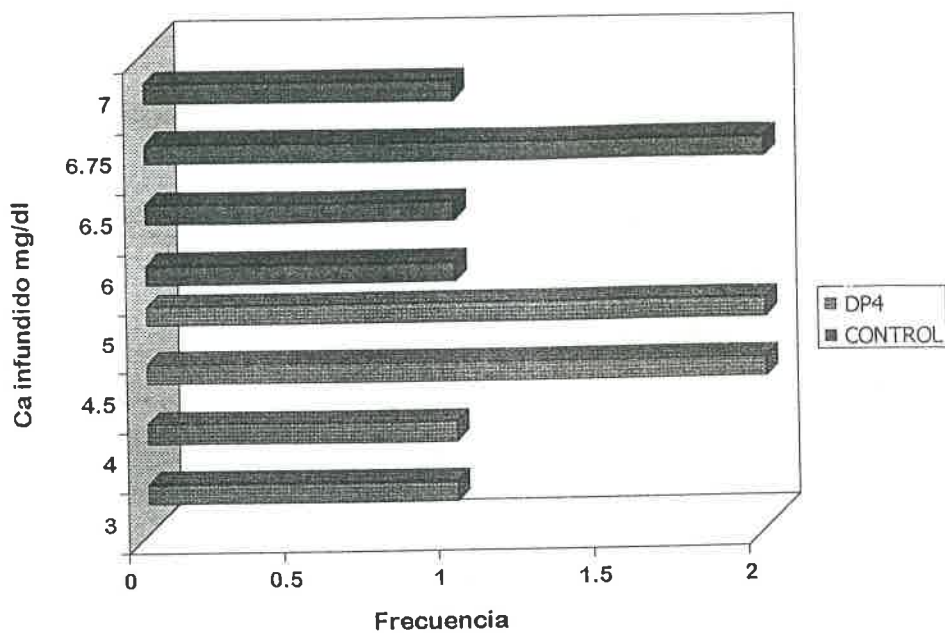
Gráfica 1.
VOLUMENES DE INFUSION



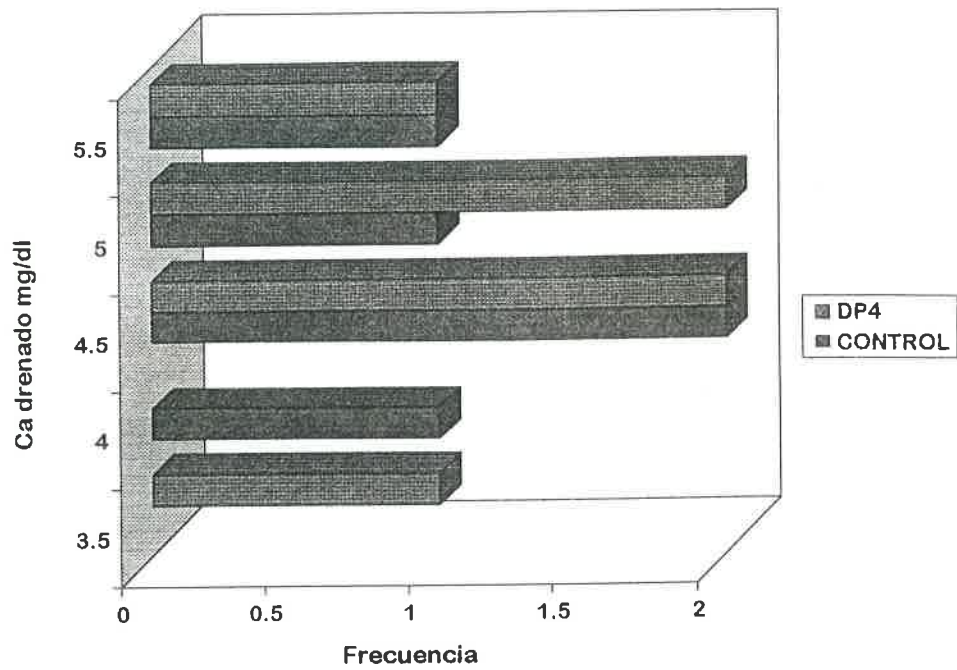
Gráfica 2.
VOLUMENES DE DRENAJE



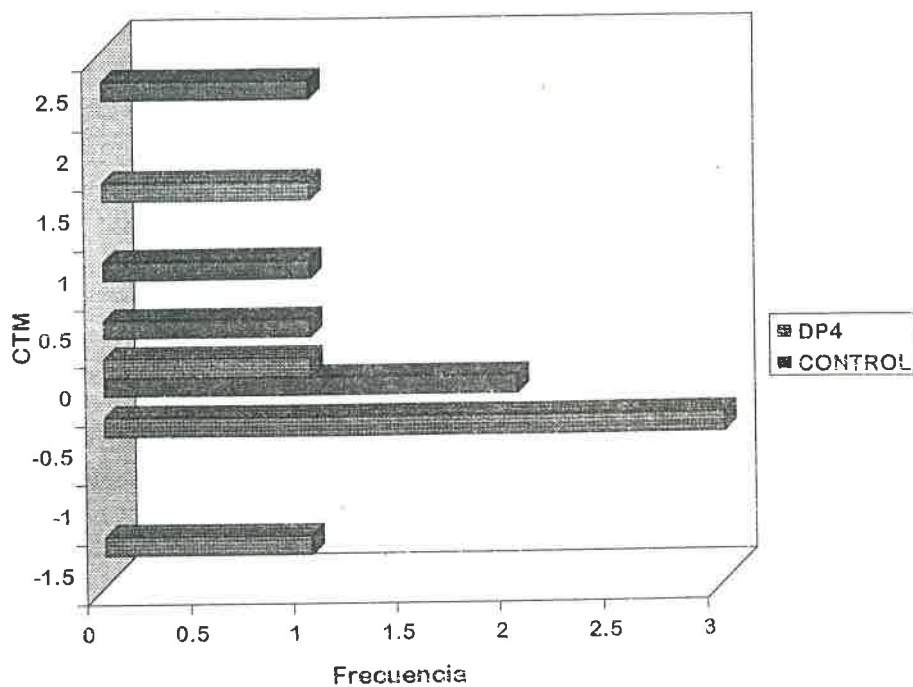
Gráfica 3.
CALCIO INFUNDIDO



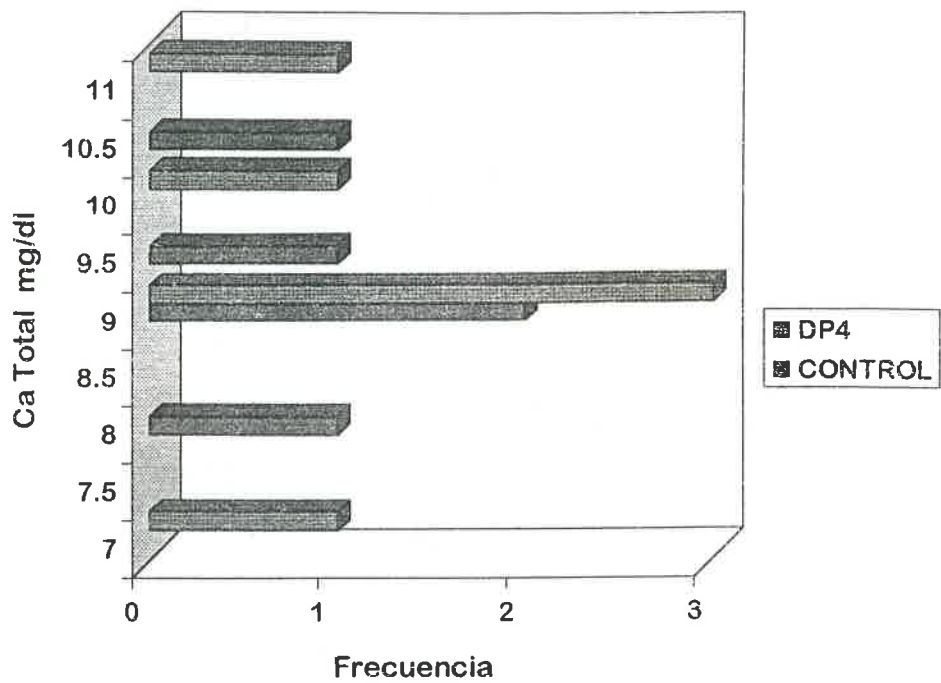
Gráfica 4.
CALCIO DRENADO



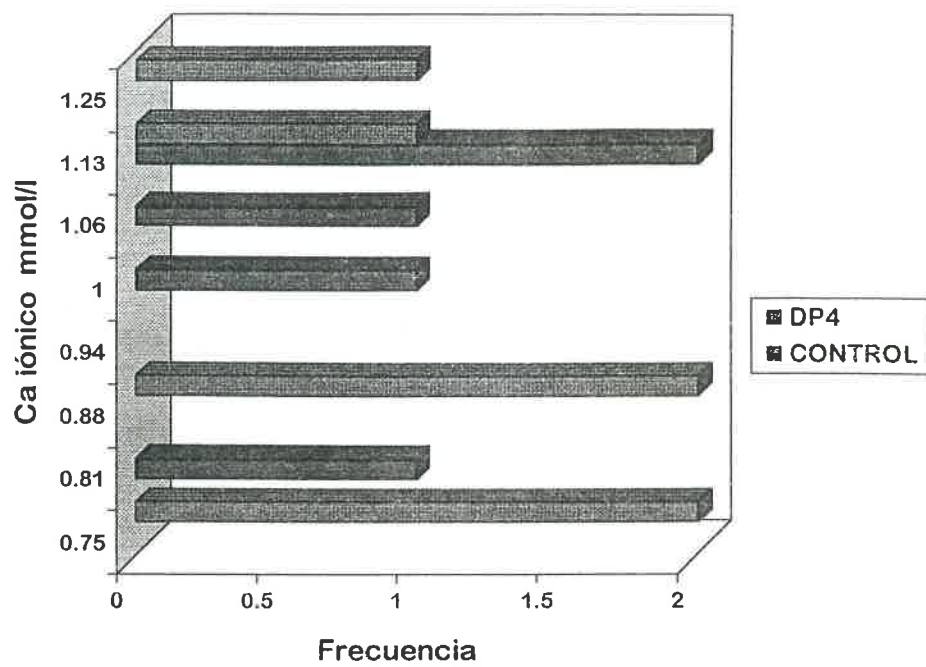
Gráfica 5.
COEFICIENTE DE TRANSFERENCIA DE MASA



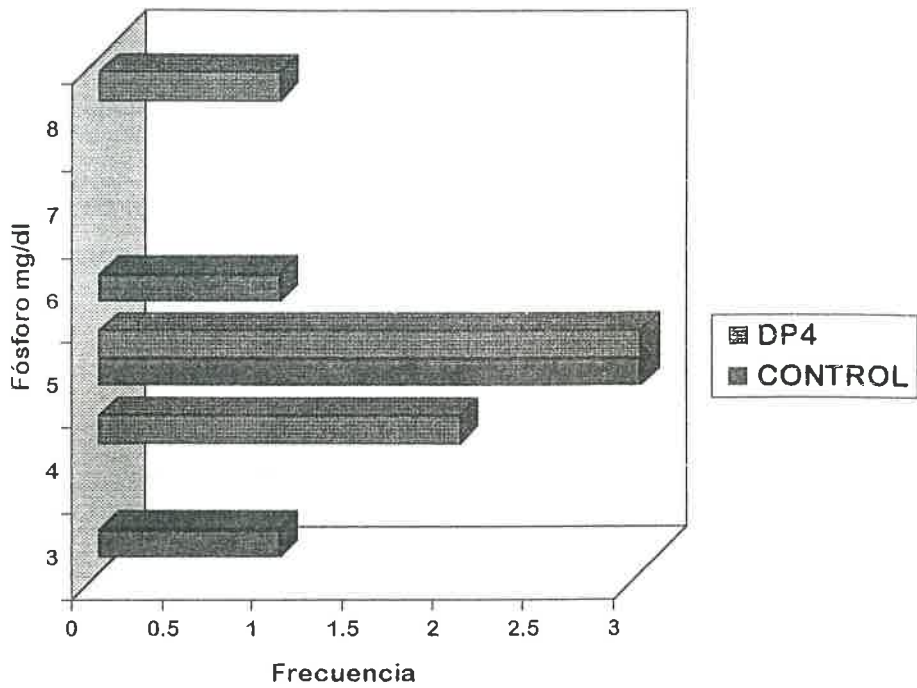
Gráfica 6.
CALCIO TOTAL



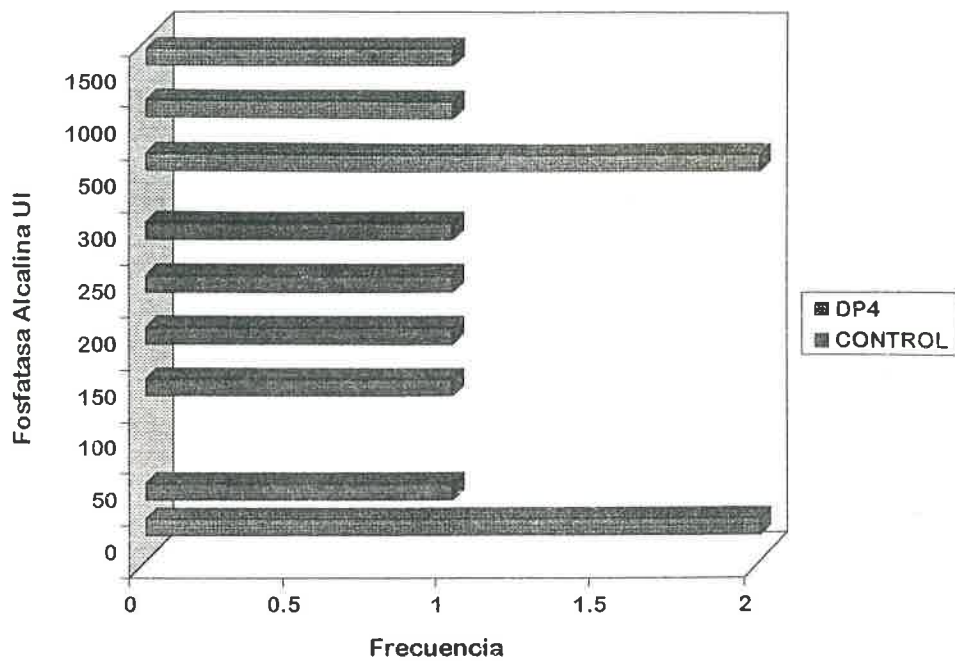
Gráfica 7.
CALCIO IONICO



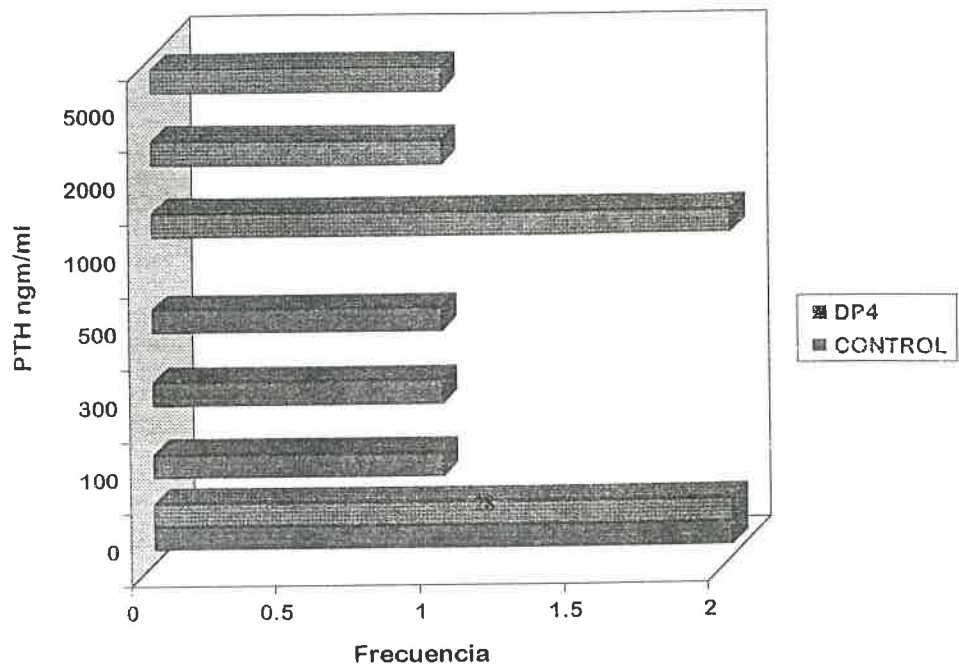
Gráfica 8.
FOSFORO



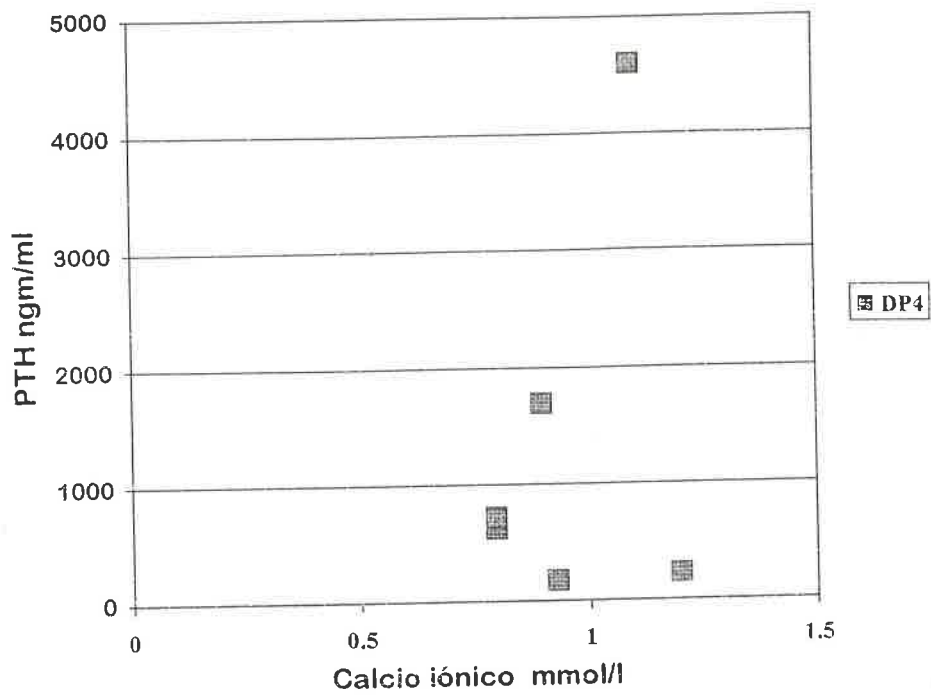
Gráfica 9.
FOSFATASA ALCALINA



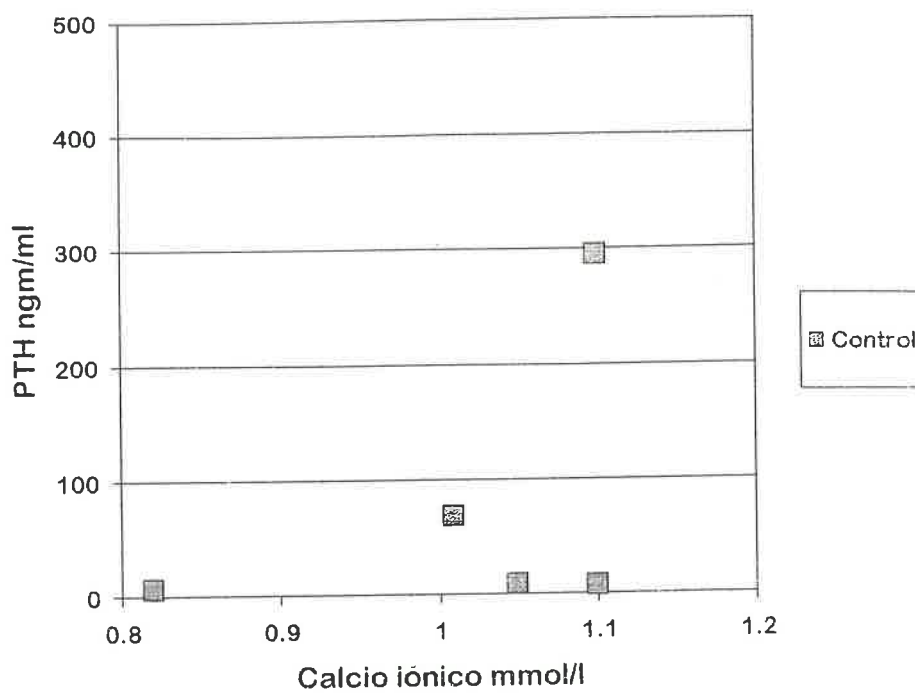
Gráfica 10.
PTH



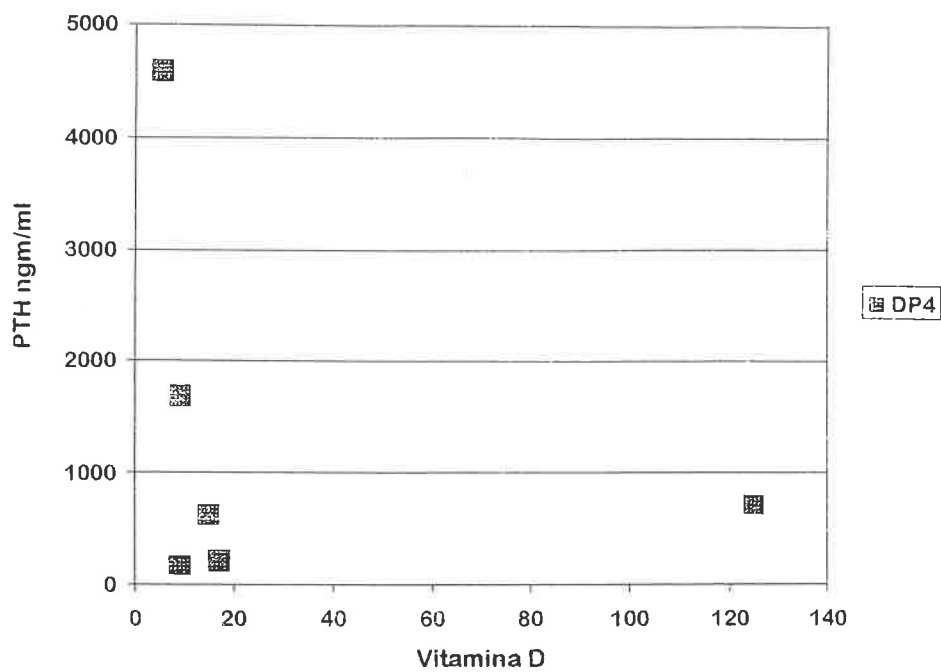
Gráfica 11.
PTH y Calcio iónico



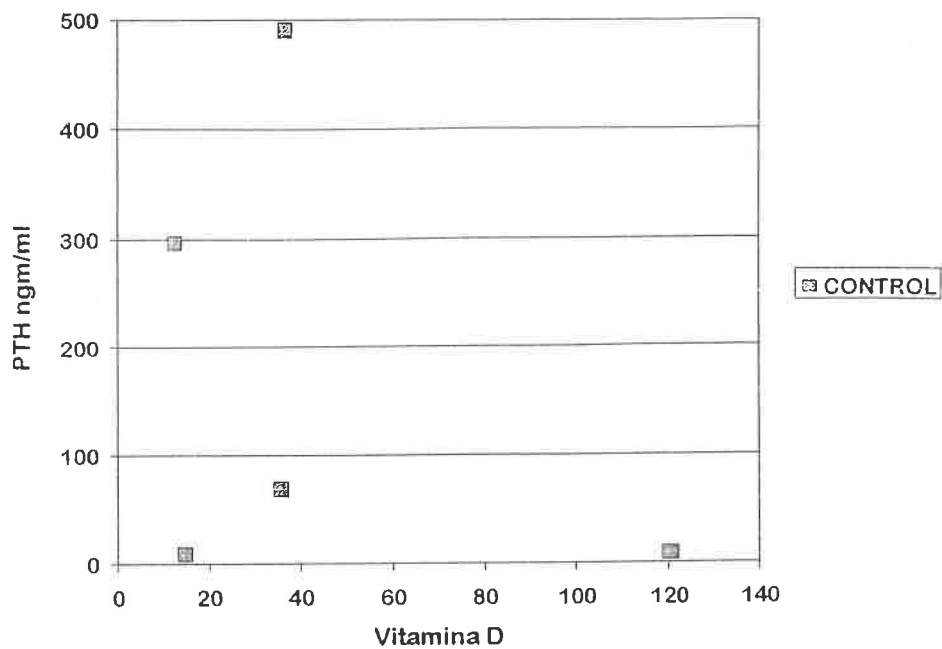
Gráfica 12.
PTH y calcio iónico



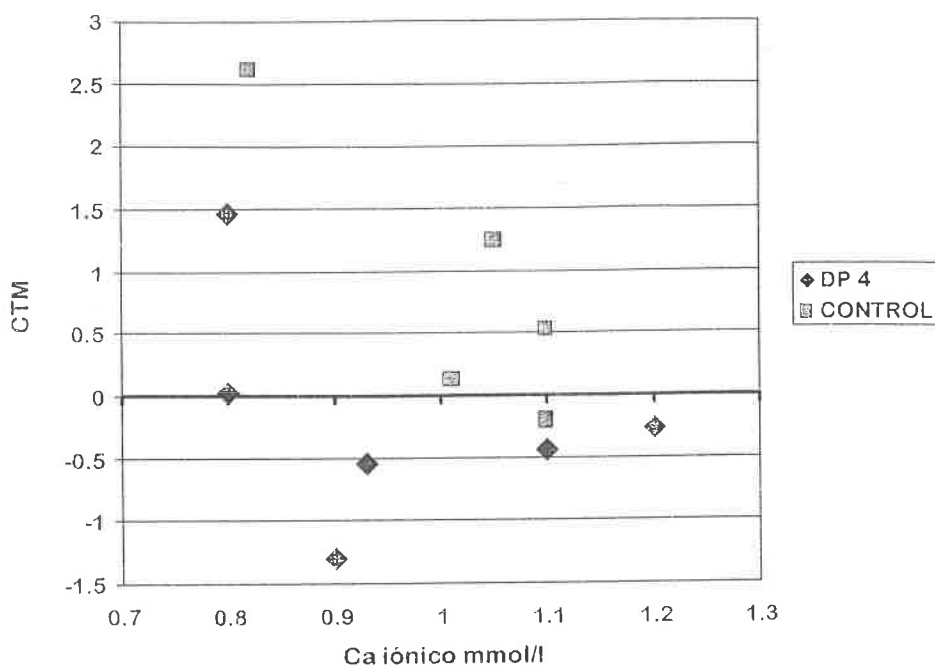
Gráfica 13.
PTH Y VITAMINA D



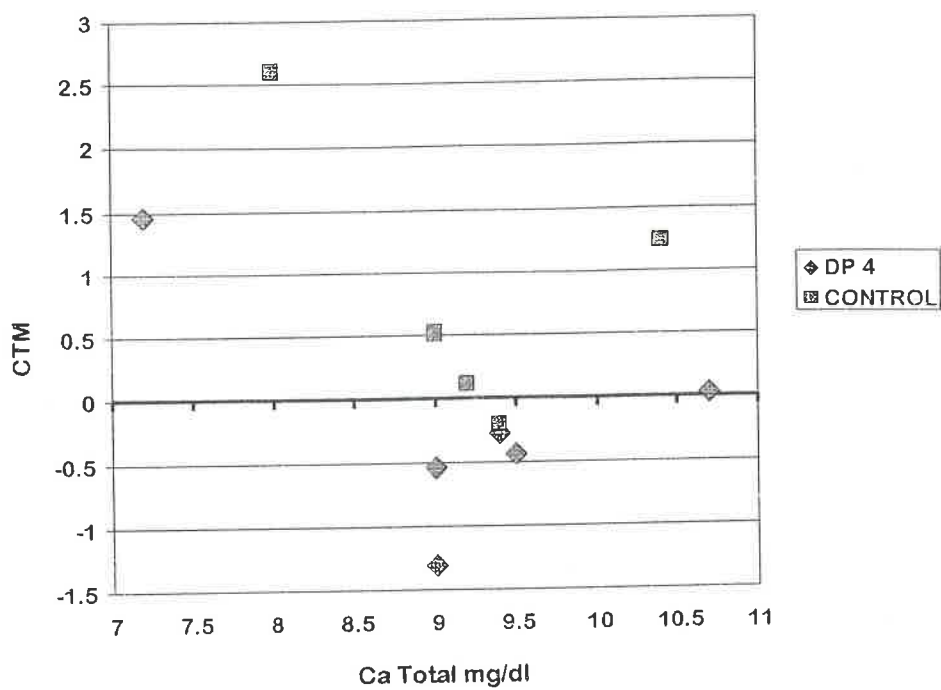
Gráfica 14.
PTH Y VITAMINA D



Gráfica 15.
COEFICIENTE DE TRANSFERENCIA DE MASA Y CALCIO
IONICO



Gráfica 16.
COEFICIENTE DE TRANSFERENCIA DE MASA Y CALCIO
TOTAL



DISCUSION

La Osteodistrofia Renal es una enfermedad con consecuencias limitantes, cuyas principales manifestaciones clínicas en niños son el dolor óseo, fracturas patológicas, deformidades óseas, marcha anormal y talla baja. Actualmente, la OR se clasifica de acuerdo a los hallazgos histopatológicos y al estado bioquímico de cada paciente, en enfermedad del hueso por recambio alto, enfermedad por recambio bajo y enfermedad ósea mixta.

La OR se debe a alteraciones metabólicas que se desarrollaran tarde o temprano en los pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal. Y se debe básicamente a la hiperfosfatemia resultante de la disminución de la carga filtrada de este ión conforme avanza la IRC, por otro lado disminuye la actividad de la 1-alfa hidroxilasa con la consecuente disminución en la activación de la Vitamina D3. Esto último da lugar a hipocalcemia, que junto con la hiperfosfatemia son los estímulos más potentes para la secreción de PTH, desarrollándose un hiperparatiroidismo secundario. Este hiperparatiroidismo secundario es el principal responsable de los cambios observados en la enfermedad ósea de recambio alto.

Anteriormente, el tratamiento utilizado para el control de la hiperfosfatemia fue la utilización de Hidróxido de Aluminio y grandes dosis de previtamina D (tocoferol). Sin embargo, se presentó una nueva entidad secundaria a toxicidad por aluminio conocida con el nombre de Osteomalacia por aluminio (18). Esta entidad, primeramente observada en adultos, también se desarrolló en niños, siendo necesaria la búsqueda de

nuevas opciones terapéuticas. De manera que fue necesario suplir el hidróxido de aluminio por quelantes de fósforo como el carbonato de calcio aunado al resurgimiento de la vitamina D3 activa o calcitriol. Es así como se inicia la administración de un nuevo esquema terapéutico para evitar la toxicidad por aluminio (19). A pesar de observarse mejoría en la mayoría de los niños con OR con este nuevo esquema terapéutico, surgió otro tipo de enfermedad metabólica similar a la osteomalacia por aluminio, la enfermedad ósea de recambio bajo, que inclusive superó la incidencia de la enfermedad de recambio alto (1-4). Se observó que la enfermedad de recambio bajo se asociaba a múltiples factores, entre ellos a la Diabetes Mellitus, acidosis metabólica y episodios de hipercalcemia provocados por el uso de excesivo de carbonato de calcio y calcitriol, así como el uso de soluciones de diálisis con calcio alto (soluciones de diálisis estándar) (9). De manera que se concluyó que la principal causa de la enfermedad de recambio bajo era el bloqueo en la secreción de PTH al provocar normocalcemia o hipercalcemia en los pacientes (20). Desde entonces, se han propuesto nuevas estrategias para el tratamiento de este tipo de enfermedades. Tomando en cuenta que es necesaria la administración de carbonato de calcio como quelante de fósforo y el uso de calcitriol, con el riesgo potencial de desarrollar hipercalcemia y suprimir la PTH, ha surgido entonces, la propuesta de disminuir el calcio en las soluciones de diálisis. Existen múltiples estudios en adultos con estas soluciones (15-16, 21-22). En niños hay pocos estudios en relación a este nuevo esquema de tratamiento en los que además, se determina el estado bioquímico de los pacientes con PTH, osteocalcina, Calcio y Fosfatasa alcalina, no encontrado diferencias significativas con los grupos control (23-

24). Sin embargo, lo que sí han demostrado, es que son soluciones seguras y que no conllevan el riesgo de suprimir la PTH ni el desarrollo de hipercalcemia.

En el presente estudio se compararon pacientes con OR que recibieron solución de diálisis con calcio fisiológico y pacientes que recibieron soluciones de diálisis estándar, y los datos encontrados fueron similares a los reportados por Piraino, observándose que el CTM resultaba negativo en los pacientes que recibieron solución de diálisis con calcio fisiológico y el CTM fue positivo cuando recibían solución de diálisis estándar (14, 23). Sin embargo, a diferencia de estos estudios, no se encontró relación significativa con la calcemia de los pacientes ($r = -0.4837$ (DP4), $r = -1$ (control)).

Ahora bien, si tomamos en cuenta que los niveles séricos normales de calcio iónico son entre 1.1 y 1.3mmol/l, todos los pacientes fueron clasificados como hipocalcémicos, esperando encontrar un CTM positivo en ambos grupos, no siendo así, y comportándose con CTM negativo en los pacientes con solución de diálisis con calcio fisiológico (2.5mEq/l) y con CTM positivo en los pacientes con solución estándar (3.5mEq/l). En otras palabras, y contrario a los que dice Coburn, los pacientes con estado hipocalcémico deberían tener un balance positivo independientemente del tipo de diálisis que se esté utilizando.

De acuerdo a estos resultados, no podemos dejar a un lado la teoría que la cinética del calcio se comporta de acuerdo a un gradiente de concentración, es decir, el calcio se moverá de un medio de menor concentración a otro de mayor concentración. Esto debe ocurrir en los pacientes con IRC que utilizan diálisis, ya que así lo dictan las leyes de física, pero quizá es un fenómeno local, cuya traducción sistémica es otra,

donde probablemente influyan otros factores para el control de la PTH. Cabe pensar que el fósforo es uno de estos factores, ya que en este estudio solo se encontró relación significativa entre los niveles de fósforo y PTH, de manera que mientras más alto sea el fósforo sérico, más altos los niveles de PTH. Esto despierta la inquietud de estudiar más a fondo la cinética del fósforo y sus consecuencias bioquímicas y las nuevas opciones terapéuticas para los niños con IRC y OR quizá deberán encaminarse no solo a controlar mejor la calcemia, sino encontrar nuevas estrategias para un mejor control del fósforo sérico.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio, demuestran que los pacientes manejados con solución de diálisis con calcio fisiológico tendrán un CTM negativo, y aquéllos manejados con solución de diálisis estándar tendrán un CTM positivo, independientemente del estado de calcemia que presenten.

Así mismo, el uso de solución de diálisis con calcio fisiológico no conlleva el riesgo de hipercalcemia con la consecuente supresión de PTH, por lo que se demuestra que es una solución segura, sin riesgo potencial para desarrollar enfermedad ósea de recambio bajo.

De manera que esta solución puede ser parte de las opciones terapéuticas en nuestros pacientes con IRC y OR, conjuntamente con el carbonato de calcio como quelante de fósforo y vitamina D.

Las futuras investigaciones sobre nuevas opciones terapéuticas en los pacientes con OR deben ser encaminadas no solo a controlar la calcemia, sino también y quizá de mayor importancia, a mantener un mejor control del fósforo sérico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jehle M.P, Jehle D.R, Mohan S, et.al. Renal Osteodystrophy: New Insights in Pathophysiology and Treatment Modalities with Special Emphasis on the Insuline-Like Growth Factor System. Nephron 1998;79:249-64.
2. Hruska K.A, Teitelbaum S.L. Renal Osteodystrophy. N Eng J Med 1999;20166-75.
3. Salusky I. B. Metabolismo de huesos y minerales en la nefropatía terminal. Clin Ped Nort 1995;6:1437-54.
4. Coburn J.W, Slatopolsky E. Vitamine D, Parathyroid hormone and Renal Osteodystrophies. In: Brenner B. The Kidney, Philadelphia: Saunders.1991:2036-2120.
5. Kher K. Chronic Renal Failure. In: Kher K. Clinical Pediatric Nephrology, Nueva York: Mc Graw-Hill. 1992:363-365.
6. Drücke T. Aluminium toxicity in chronic renal failure. J Nephrol 1989;1:49-57.
7. Schiller L.R, M.S Sheikh et al. Effect of the time of administration of calcium acetate on phosphorus binding. N Eng J Med. 1989;320:110-13.
8. Slatopolsky E, C. Weets, S. Lopez Hilkar. Calcium Carbonate as a phosphate binder in patients with cronic renal failure. N Eng J Med 1987;315:157-61.
9. Salusky B, Goodman G.W. The management of renal osteodystrophy. Ped Nephrol 1996;10:651-5.
10. Rigden S.P.A. The treatment of renal osteodystrophy. Ped Nephrol 1996;10:651-5.
11. Delwez J.A, Slatopolsky, et al. Hyperphosphataemia. Its consequences and treatment in patients with chronic renal failure. Am J Kidney Dis 1992;19:303-17.

12. Bucciante G, Biachi M, Valenti G. Progress of renal osteodystrophy during CAPD. Clin Nephrol 1984;22:279-83.
13. Hertz G, Coborn J. Prevention of phosphate retention and hyperphosphataemia in uremia. Kidney Int 1987;32(Suppl 22):S215-20.
14. Piraino B, Bernandini J, Johnston J.R, Perlmutter J.A, Martis L. Calcium mass transfer in peritoneal dialysis patients using 2.5mEq/l calcium dialysate. Clin Nephrol 1992;37:48-51.
15. Hutchison A, Freemont A, Bouton H, et al. Low calcium dialysis fluid and oral calcium carbonate in CAPD: a method of controlling hyperphosphataemia and hyperaluminemia in CAPD by reduction in dialysate calcium. Nephron Dial Transplant 1992;7:1143.
16. Guía práctica para el manejo de la osteodistrofia renal. Baxter Healthcare Corporation. 1994.
17. Treybal R.E. Operaciones de transferencia de masa, México: Mc Graw-Hill. 1980: 1-20.
18. Hewitt C.D., Willis M.S. Savarg J. Aspects of aluminum toxicity. Clin Lab Med 1990;10:403-42.
19. Salusky I.B. Coburn J.W. Foley J. and et al. Effects of oral calcium carbonate on control of serum phosphorus and changes in plasma aluminum levels after discontinuation of aluminum containing gels in children receiving dialysis. J Ped 1986;108:767-70.
20. Goodman W. Salusky I.B. Pediatric renal osteodystrophy. Sem In Dial 1996;9:347-52.

21. Duncan R. Coch R. Valla C. and et al. Los calcium dialysate on hyperparathyroidism. Perit Dial Int 1996;16 (S1):S449-S5501.
22. Banalasy E. Bernardini J. Jally J. A randomized trial. Compar 2.5meq/l calcium dialysate to 3.5meq/l calcium dialysate in patiente on peritoneal dialysis. Advances Per Dial 1993;9:280-3.
23. Suniawskam M. Roszkowska M. The influence of dialysate calcium concentration on PTH level in children undergoing CAPD. Perit Dial Int 1996;16 (S1):S567-S569.
24. Matos M.M. Avila D.M. Ramos S.A. Paniagua S.R. Use of low calcium (2.5meq/l) dialysis solution in mexian children. Perit Dial Int 2000;20 (S1):S596. (abstract)