



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DR DARIO FERNANDEZ FIERRO**

**TITULO DE LA TESIS
HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO Y OSTEODISTROFIA
RENAL: PREVALENCIA Y ESTUDIO COMPARATIVO EN
PACIENTES CON HEMODIÁLISIS Y DIÁLISIS PERITONEAL
AUTOMATIZADA**

**T E S I S D E P O S G R A D O
P A R A O B T E N E R E L T I T U L O D E :
E S P E C I A L I S T A E N M E D I C I N A I N T E R N A**

P R E S E N T A :

**DR ARNULFO JESUS AVILA LEON
RESIDENTE DE 4° AÑO
CURSO DE ESPECIALIZACION DE MEDICINA INTERNA**



MEXICO DF AGOSTO 2007



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.

AUTORIZACIONES

Dra. Maria Elena García Santos
Jefa de Enseñanza e Investigación
Hospital General “Dr. Darío Fernández Fierro”, ISSSTE

Dr. Mario Colinabarranco González
Jefe de División de Medicina Interna
Hospital General “Dr. Darío Fernández Fierro”, ISSSTE

Dr. Armando Tovar Millán
Profesor Titular del curso de Medicina Interna
Hospital General “Dr. Darío Fernández Fierro”, ISSSTE

Dra. Odette del Carmen Díaz Avendaño
Tutora clínica de Tesis
Nefróloga Adscrita al servicio de hemodiálisis.
Hospital General “Dr Darío Fernández Fierro”, ISSSTE

Dr. Sigfrido Gerardo Huerta Alvarado
Tutor metodológico de Tesis
Jefe de la división de Epidemiología Clínica y Medicina Preventiva
Hospital General “Dr Darío Fernández Fierro”, ISSSTE

Maria del Carmen Popoca Martínez
Tutora clínica de Tesis
Jefa de la división de Nefrología
Hospital General “Dr. Darío Fernández Fierro”, ISSSTE

AGRADECIMIENTOS

*A mi esposa Alejandra.
Por ser mi mejor amiga y compañera incondicional.*

*A mis Padres.
Por haberme dado su apoyo en la vida.*

*A mis tutores de Tesis.
Por su profesionalismo y dedicación, ejemplo a seguir.*

*A mis amigos del hospital.
Por su amistad, tenacidad y su ejemplar esfuerzo de superación.*

*A los empleados del laboratorio del Hospital.
Sin su apoyo no hubiera sido posible concretar este esfuerzo.*

INDICE

Página

1 MARCO TEÓRICO.....6

2 ANTECEDENTES.....12

3 DEFINICION DEL PROBLEMA.....21

4 HIPOTESIS.....21

5 METODOLOGIA.....21

6 RESULTADOS.....22

7 DISCUSION.....32

8 CONCLUSIONES.....35

9 BIBLIOGRAFIA.....36

10 ANEXOS.....39

RESUMEN

Marco teórico: En las etapas tempranas de insuficiencia renal, el hiperparatiroidismo se desarrolla como un mecanismo de compensación para controlar los niveles séricos de calcio, fósforo y calcitriol. La Fundación Nacional de Riñón (NKF) junto con la Iniciativa de Resultado y Calidad de Enfermedad Renal (K/DOQI) publicó su guía para metabolismo óseo y enfermedad en IRC y recomienda las siguientes metas terapéuticas: concentraciones séricas de calcio corregido entre 8.4 y 9.5 mg/dl, de fósforo entre 3.5 y 5.5 mg/dl, del producto Ca X P menores a 55 mg²/ dl² y concentraciones de iPTH de 150-300 pg/mL (ng/l). La osteodistrofia renal (ODR), el espectro de alteraciones óseas que se desarrollan en los pacientes con insuficiencia renal crónica, continúa siendo una complicación mayor con altas tasas de mortalidad. Actualmente existe una “polarización” entre la enfermedad ósea adinámica y la enfermedad ósea hiperparatiroidea, con disminución de la prevalencia de la osteodistrofia mixta. El estándar de oro sigue siendo la biopsia ósea con histomorfometría, aunque en los últimos años se han estudiado nuevos marcadores bioquímicos para evaluar de manera indirecta y no invasiva los niveles de recambio óseo. Las técnicas actuales radioinmunométricas altamente precisas han demostrado una correlación alta entre los niveles de la fracción intacta de PTH (iPTH) y el tipo de histología ósea. En un estudio para determinar la prevalencia de ODR en pacientes con hemodiálisis en Libia, Buargub²¹ clasificó a los pacientes en 3 grupos: enfermedad ósea hiperparatiroidea con un nivel de iPTH mayor a 450 pg/ml, enfermedad ósea adinámica con iPTH < 60 pg/ml y normal con valores de 60 a 450 pg/ml. La DPA (diálisis peritoneal ambulatoria), una variante domiciliar de diálisis peritoneal en uso que requiere sesiones nocturnas con empleo de la máquina Home Choice, no ha generado estudios comparativos publicados en la literatura.

Metodología: Se reunieron 41 pacientes en hemodiálisis y 39 pacientes en DPA. Se obtuvieron muestras de sangre determinando los niveles séricos de iPTH, calcio y fosfato; se calculó el producto Ca X P. Se realizó análisis estadístico con el programa SPSS.

Resultados: Se obtuvieron niveles séricos de iPTH promedio 408.44 y 234.58 pg/ml, de calcio corregido 9.4 y 10.23 mg/dl, de fosfato 6.66 y 5.94 mg/dl, de producto Ca X P 60.1 y 60.4 mg/dl, y de fosfatasa alcalina 234.4 y 101.4 para hemodiálisis y DPA respectivamente. Los porcentajes de pacientes con hipercalcemia fueron 22.1 y 58.98 %, con hiperfosfatemia del 73.27 y 58.99 %, de iPTH alta 53.73 y 30.78 %, de iPTH sugestiva de enfermedad ósea adinámica 7.31 y 23.07 % y de iPTH sugestiva de enfermedad ósea hiperparatiroidea del 43.91 y 12.83 % para hemodiálisis y DPA respectivamente.

Conclusiones: Se asoció el empleo de hemodiálisis a enfermedad ósea hiperparatiroidea, a hiperparatiroidismo y a hiperfosfatemia, mientras que el uso de DPA se asoció a enfermedad ósea adinámica y a hipercalcemia.

Palabras clave: hemodiálisis, diálisis peritoneal ambulatoria, osteodistrofia renal, hipercalcemia, hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo secundario, enfermedad ósea metabólica.

MARCO TEÓRICO.

Los riñones mantienen el equilibrio corporal de calcio, fósforo y magnesio; sintetizan calcitriol que es la forma activa de la vitamina D, son órgano blanco de la hormona paratiroidea y su sitio de su depuración y desdoblamiento. Por lo tanto, se altera el metabolismo de minerales al perderse la función paulatina de las nefronas.

Patogénesis de la osteopatía

Durante la evolución de la insuficiencia renal aparece diversos procesos que causan hiperparatiroidismo secundario, sin identificarse un orden de los mismos (tabla 1): retención de fosfatos, reducción en la síntesis de calcitriol, de la acción calcémica de la PTH y de la fracción ionizada de calcio libre. Cambio en el punto de ajuste de la liberación de PTH mediada por calcio que en la insuficiencia renal mas avanzada causa hiperfosfatemia e hipercalcemia verdaderas; además ocurre menor absorción intestinal de calcio. Los diferentes trastornos óseos asociados han hecho que se apliquen los términos osteopatías u osteodistrofias renales para indicar el problema que predomina.

Tabla 1. Factores que contribuyen a los valores séricos altos de la hormona paratiroidea en la insuficiencia renal y mecanismos patogénicos.

Hipocalcemia	Hiperfosfatemia, valores séricos bajos de calcitriol, ¿resistencia ósea a la PTH?
Valores bajos de calcitriol	Retención de fósforo, destrucción de neuronas, ¿acidosis?, y flujo trans tubular de fosfato
Cambio del punto de ajuste de la secreción de PTH (mayor calcemia necesaria para suprimir la secreción a nivel celular)	Valores bajos de calcitriol, retención de fosfato, ¿otros?
Hiperplasia paratiroidea considerable e involución lenta	Causa incierta: los mismos factores que estimulan la secreción de PTH
Resistencia ósea a la acción de PTH	Inhibición de los receptores de PTH, valores bajos de calcitriol e hiperfosfatemia
Menor degradación de la PTH	Menor depuración renal de PTH (fragmentos)

Fuente: Gerakis⁵.

Metabolismo anormal de la vitamina D

Los riñones son los principales órganos de síntesis de calcitriol, la forma más activa de la vitamina D. Su producción es estimulada por la liberación de PTH, la hipocalcemia y la reducción de la ingesta de fosfato, mientras la inhiben los cambios opuestos. Las acciones del calcitriol son estimular la absorción intestinal de calcio y la supresión de síntesis de PTH, ambas por efecto directo en la paratiroides y por aumento de la calcemia; además afecta el metabolismo óseo y modula la función del sistema inmunitario. Las anormalidades del metabolismo de la vitamina D contribuyen al hiperparatiroidismo secundario. La retención de fosfatos es importante por la disminución de la síntesis de calcitriol durante la fase inicial de la insuficiencia renal.

Además aumenta la síntesis extra renal de la vitamina. La osteomalacia secundaria al metabolismo anormal de la vitamina D es rara.

Metabolismo del aluminio

La ingesta normal diaria de aluminio es de 2 a 4 mg, del cual se absorbe solo una pequeña fracción que finalmente se excreta en la orina. Inicialmente con la disminución de la función renal el aluminio es retenido. Posteriormente con el tratamiento de la insuficiencia renal y sus complicaciones puede haber acumulo mayor de aluminio por el uso de diálisis contaminadas por el metal, soluciones IV como el hidrolizado de caseína o albúmina, tratamiento con hidróxido de aluminio, carbonato aluminico o sucralfato. Su extracción por medio de la diálisis es lenta dada su unión con la transferrina.

El aluminio afecta la formación de hueso al obstaculizar la función y proliferación de los osteoblastos, alterar la solubilidad de los cristales de fosfato de calcio e inhibir la secreción de PTH. Así la acumulación de aluminio ha sido la causa más importante de osteomalacia y osteopatía aplásica en personas con insuficiencia renal. La intoxicación con este metal causa cambios en la función cerebral (encefalopatía dialítica), anemia, miopatía proximal y probablemente anormalidades de la función miocárdica. Esta intoxicación puede darse al prescribirse geles de aluminio y solución de Shohl (ácido cítrico y citrato de sodio).

Otros factores que causan menor formación de tejido óseo se enumeran en la tabla 2.

Tabla 2. Factores que originan menor formación de tejido óseo en pacientes con insuficiencia renal.

Factor	Mecanismo
Acumulación de aluminio	¿Aluminio en la superficie de formación de osteoblastos, aumento de los valores séricos de aluminio, disminución de la secreción de PTH?
Hipocalcemia e hipofosfatemia	
Valores bajos de PTH	Paratiroidectomia, diabetes sacarina, hipercalcemia, tratamiento con calcitriol o aluminio
Acumulación de hierro	
Diabetes sacarina	¿Bajos niveles de PTH?
Disminución de los niveles séricos de vitamina D	
Factores diversos (inmovilización).	

Fuente: Avendaño⁴¹.

INSUFICIENCIA RENAL

Al presentarse insuficiencia renal leve y moderada hay características óseas propias del hiperparatiroidismo leve, fosfatemia y calcemia normales o bajas, los síntomas óseos aparecen solo en niños y en adultos menores de 40 años con alteraciones renales antiguas como poliquistosis renal. En pacientes con nefropatía avanzada y terminal la hiperfosfatemia es usual, se acompaña de acidosis metabólica que puede ser grave. La ingesta de calcio suele ser baja así como la de vitaminas, incluida la D. Al iniciar la diálisis se incrementa la calcemia debido a que

la concentración de calcio en la solución de diálisis usualmente es mayor que la calcemia ultrafiltrable. Esto es menos evidente en pacientes con diálisis peritoneal debido a coexistencia de hipoalbuminemia. La diálisis afecta en menor grado la hiperfosfatemia y es más frecuente con la hemodiálisis que con la DPCA. Por ello, el 95 % de pacientes sometidos a hemodiálisis requieren quelantes de fosfato para disminuir la fosfatemia previa a la diálisis. Los valores de aluminio aumentan si la solución de diálisis presenta concentración mayor de 0.3-0.5 mmol (8-14µg/L), pero son más elevados cuando se usan geles de aluminio como quelantes de fosfato.

DATOS DE LABORATORIO, RADIOGRAFICOS E HISTOLOGICOS

Calcemia.

Es habitual la hipocalcemia, sobre todo en los primeros meses de tratamiento con hemodiálisis, persiste por más tiempo con DPCA por hipoalbuminemia concomitante. Al ser menor de 8 mg/dl se asocia con lesiones óseas mixtas de osteítis fibrosa y osteomalacia. La hipocalcemia se ve agravada por hiperfosfatemia.

La hipercalcemia es frecuente en pacientes con hemodiálisis a largo plazo. Ocurre con hiperparatiroidismo secundario grave y osteítis fibrosa o con intoxicación con aluminio, tratamiento con Ca CO₃, calcitriol y alta concentración de calcio en la solución de diálisis. Estos pacientes no pueden excretar calcio en la orina, sus concentración en la solución de diálisis impide la pérdida durante las sesiones por lo que persiste hasta que se emplea diálisis con bajo contenido de calcio en la solución.

Fosfatemia.

La hiperfosfatemia es usual con la hemodiálisis, pero menor con la DPCA. Se agrava con el uso de calcitriol al estimular su absorción. Es resistente a quelantes de fosfato en personas con hiperparatiroidismo secundario grave y osteítis fibrosa dado el aumento de la salida de fosfato desde los huesos.

Fosfatasa alcalina.

Al elevarse la fosfatasa alcalina deben analizarse los niveles séricos de gama glutamil transferasa o 5 nucleotidasa para descartar su origen hepático. Otra técnica es determinar su fracción ósea, método costoso y que requiere mayor tiempo. Esta enzima se forma en los osteoblastos y sus valores séricos se elevan con la presencia de osteítis fibrosa de manera paulatina. También se eleva al padecer osteomalacia secundaria a intoxicación por aluminio.

Hormona paratiroidea.

Los niveles séricos de PTH son supranormales en muchos pacientes con neuropatía terminal, situación que se ve agravada según el grado de hiperparatiroidismo secundario. La PTH intacta se degrada rápidamente en los fragmentos región media (PTH-N-terminal) y grupo carboxilo terminal (PTH-C-terminal). La primera tiene actividad hormonal y se correlaciona mejor con la clínica, la segunda tiene actividad hormonal pero es mínima y la tercera tiene la vida media más larga pero no tiene actividad hormonal intrínseca. La depuración renal de estos fragmentos disminuye a medida que avanza la insuficiencia renal. En pacientes con nefropatía terminal y osteítis fibrosa moderada o grave, los niveles séricos de la región media exceden 15 a 20 veces el límite superior normal, mientras los fragmentos amino terminal y la intacta se incrementan de 4 a 5 veces su nivel sérico normal.

Magnesio.

La magnesemia se incrementa se forma moderada en pacientes con nefropatía terminal y aún más en pacientes que emplean laxantes que contengan magnesio. Con valores séricos mayores a 2 mmol/L aparecen rubor y dolor ardoroso en la piel.

Aluminio.

Sus valores séricos son supranormales, pero es raro que lleguen a 1.5 mmol/L (límite superior normal: 0.3 mmol/L) a menos que se ingieran geles que lo contengan (pudiendo emplearse aloglutamol como alternativa) o solución de diálisis contaminada con el material. A niveles plasmáticos superiores de 3 mmol/L pueden presentarse datos de intoxicación.

Otros estudios.

Dentro del tratamiento de pacientes con insuficiencia renal terminal mayor a 1 año se encuentra indicada la realización de estudios: radiografías, gammagrafías y biopsias óseas. De forma más imperativa en presencia de factores predisponentes a osteopatías de recambio óseo lento o acelerado (Tabla 3).

Tabla 3. Factores predisponentes para osteopatías de recambio óseo lento o acelerado.

Recambio acelerado	Recambio lento
Niños; jóvenes más que en personas de edad avanzada	Diabetes sacarina
Más mujeres que varones	Paratiroidectomía
Nefropatía tubulointerstitial más que enfermedades glomerulares	Trasplante
Control deficiente de los niveles de fosfato (por aumento de los valores de PTH)	Exposición a aluminio
	Nefrectomía bilateral
	Tratamiento con calcitriol o CaCO ₃
	Concentraciones altas de calcio en solución de DPCA

Fuente: Gerakis⁵.

Radiografías óseas.

Permiten detectar características de la osteítis fibrosa (hiperparatiroidismo secundario grave) y calcificaciones extraóseas. Las erosiones subperiósticas se observan con mayor facilidad en la cara radial de las falanges; raras veces en las articulaciones sacro ilíacas, ramas del pubis o cara lateral de los omóplatos cuando resultan negativas las radiografías de las manos. Son infrecuentes las fracturas por osteomalacia. Pueden ocurrir calcificaciones extraóseas a diferentes niveles: conjuntival, periarticular, tumoral, pulmonar, cardíaco, vascular. Las de tejidos periarticulares y masas subcutáneas grandes pueden detectarse con radiografías y ser objeto de vigilancia.

Gamagrafia ósea.

En pacientes con osteítis fibrosa el gammagrama óseo suele mostrar captación simétrica y difusa del radioisótopo. En personas con osteomalacia por aluminio es característico que haya menor captación ósea. Pueden observarse fracturas sin desplazamiento o seudo fracturas no detectables con radiografías. Además pueden encontrarse calcificaciones de tejidos blandos.

Biopsia y estudios histológicos óseos.

La biopsia ósea realizada después del doble marcado con tetraciclina y preparación de cortes no descalcificados sirve para identificar la enfermedad ósea. Tales estudios pocas veces están disponibles en el laboratorio de patología de hospitales y deben ser enviados a sitios especializados. La tetraciclina (0.5 g/12 h durante 2 días) se administra en 2 periodos separados por intervalos de 10 a 20 días para el “marcado doble” lo que permite medir el índice de formación de hueso y distinguir los datos de recambio lento, normal o acelerado. Puede tomarse con facilidad en la consulta externa y es necesaria solo en casos problemáticos o para toma de decisiones relativas a la paratiroidectomía.

Tratamiento general de los problemas clínicos

Insuficiencia renal leve o moderada.

La osteopatía es leve y no hay síntomas, excepto en niños. Los valores de PTH son moderadamente altos, puede haber hipofosfatemia. Teóricamente se indica restricción de la ingesta de fosfatos o el tratamiento con dosis bajas de calcitriol como profilaxis. Se usa como quelante de fosfato el carbonato o el acetato de calcio.

Insuficiencia renal avanzada predialítica.

El tratamiento de la hiperfosfatemia se hace con restricción de la ingesta de fosfato (a menos de 25 mmol/L) junto con administración de carbonato o acetato de calcio como quelantes de fosfato si la fosfatemia es mayor de 1.7 mmol (5.3 mg/dl). El quelante de fosfato debe tomarse con las comidas para lograr eficacia y seguridad máximas. La acidosis metabólica se trata con carbonato de sodio a dosis de 40-80 meq/día.

Síntomas y síndromes clínicos relacionados con Osteopatías renales

Los síntomas son diversos, vagos, poco definidos y que se presentan de forma insidiosa. La debilidad musculares proximal y afecta principalmente las extremidades inferiores. El dolor óseo en espalda, caderas, piernas, rodillas o una combinación de estos sitios se relaciona frecuentemente con apoyo de peso o cambios de posición. En ocasiones el hiperparatiroidismo causa dolor óseo intenso y localizado del área pretibial, tobillo o cadera.

El prurito se presenta con la uremia, hiperparatiroidismo secundario, hiperfosfatemia grave e hipercalcemia. La paratiroidectomía se practica en el tratamiento del prurito solo con signos inequívocos de hiperparatiroidismo grave. La inflamación periarticular aguda o la artritis verdadera son posibles a causa de calcificaciones extraóseas o pseudogota. Los síntomas agudos frecuentemente responden a antiinflamatorios. Los pacientes tratados con diálisis raramente sufren artritis gotosa.

La calcifilaxia es un síndrome raro caracterizado por isquemia periférica, necrosis cutánea y calcificaciones vasculares progresivas en pacientes de diálisis con antecedentes de hiperfosfatemia e hiperparatiroidismo descontrolados. Su progreso con frecuencia revierte con paratiroidectomía.

El hiperparatiroidismo secundario franco se define con la presencia de concentraciones muy altas de PTH y osteítis fibrosa grave en las muestras de biopsia. Si hay dolor, este puede ser vago, leve y localizado en un sitio. Las fracturas son raras pero la debilidad muscular y el prurito suelen ser intensos. Entre los datos bioquímicos se encuentran calcemia normal o alta, hiperfosfatemia frecuente y refractaria a los quelantes de fosfato y fosfatasa alcalina que se incrementa con el paso del tiempo. En las radiografías se observan erosiones subperiósticas y calcificaciones extraóseas.

Regulación de la homeostasia de minerales En pacientes sometidos a diálisis

Solución de diálisis.

En la hemodiálisis ha sido habitual usar soluciones con concentración de calcio de 3 a 3.25 meq/L, pero su disminución a 2.5 meq/L permite el uso de CaCO_3 o acetato de calcio con menor riesgo de hipercalcemia. Debe prepararse con agua cuya concentración de aluminio sea menor de $0.3 \mu\text{mol/L}$ ($8 \mu\text{g/L}$), que se logra mejor con ósmosis invertida. En cuanto a la diálisis peritoneal la concentración de calcio de 3.5 meq/L en la solución aumenta la fracción ionizada de la calcemia; pero su valor total es normal debido a la hipoalbuminemia. El aumento continuo de la fracción ionizada y la disminución excesiva de los valores de PTH podrían causar el alto índice de osteopatía aplásica que se observa en pacientes sometidos a DPCA. Las soluciones de DPCA con concentraciones más bajas de calcio (2.5 meq/L) permiten evitar este problema y administrar CaCO_3 como quelante de fosfato, además de suprimir la PTH con calcitriol.

Control de la fosfatemia.

La ingesta de calcio debe ser menor de 25-30 mmol/día, además de ajustar la dosis de quelantes de fosfato para mantener la fosfatemia predialítica en 1.5-1.9 mmol/L (4.7- 5.9 mg/dl). Cuando persiste la fosfatemia pueden emplearse el hidróxido o carbonato de aluminio evitando dosis altas. El hiperparatiroidismo grave puede originar hiperfosfatemia por salida excesiva de fósforo de los huesos, aún lo que se requiere paratiroidectomía.

Calcitriol.

Es más fácil prevenir el hiperparatiroidismo progresivo que tratarlo una vez que aparece, por lo que se recomienda prescribir calcio a la brevedad en pacientes con diálisis. La calcemia menor de 2.3 mmol/L (9.2 mg/dl) y el aumento progresivo de los valores de fosfatasa alcalina ósea y PTH son indicaciones evidentes para dicho tratamiento. El calcitriol se indica hasta que la fosfatemia es menor de 2 mmol (6.3 mg/dl) además no se debe emplear con calcemia mayor de 2.7 mmol/L (10.8 mg/dl). La dosis inicial es de 0.25-0.5 $\mu\text{g/día}$ y suele requerirse 1 $\mu\text{g/día}$ si hay aumento de la fosfatasa alcalina ósea y considerable de los valores séricos de PTH.

Dentro de los posibles efectos adversos del tratamiento con calcitriol se incluye el empeoramiento de la hiperfosfatemia y la aparición de hipercalcemia. La hiperfosfatemia aunada a un producto del calcio y fósforo de 62-70 mg/dl produce mayor riesgo de calcificaciones extraóseas. La hipercalcemia durante la fase inicial del tratamiento es probable en personas con

osteopatía relacionada con aluminio o con hiperparatiroidismo grave e hiperplasia paratiroidea considerable. Cuando la calcemia excede de 2.8-2.9 mmol/L (11.2-11.6 mg/dl) hay que interrumpir al calcitriol; una vez normalizado el parámetro se puede reiniciar el tratamiento con dosis más bajas. El calcitriol suprime la secreción de PTH en mayor grado que la hipercalcemia.

Paratiroidectomía.

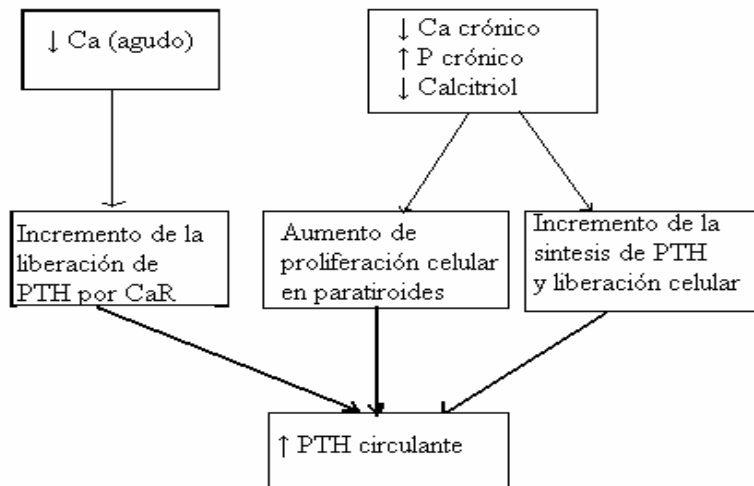
En ocasiones es necesaria por hiperparatiroidismo secundario. Se debe comprobar el hiperparatiroidismo secundario grave con estudios bioquímicos, radiográficos e histológicos óseos. Las indicaciones son: 1) aparición de calcifilaxia; 2) miopatía y dolor óseo graves; 3) calcificaciones extraóseas progresivas e hiperfosfatemia refractaria; 4) hipercalcemia persistente de más de 11.6 a 12 mg/dl; 5) prurito rebelde a la diálisis u otro tratamiento médico. Deben descartarse otras causas de hipercalcemia como la osteopatía relacionada con aluminio, sarcoidosis, cánceres e ingreso excesivo de calcio y vitamina D.

La operación preferible depende en parte de lo observado en la exploración quirúrgica. Puede realizarse paratiroidectomía total, subtotal o total con trasplante de fragmentos paratiroideos en el antebrazo. Se prepara al paciente con 1-2 µg/ día de calcitriol durante los 3 a 5 días de preoperatorio. Es habitual la hipocalcemia postoperatoria que puede ser tratada con gluconato de calcio IV o sustitución oral. El fosfato se repondrá solo a concentraciones séricas menores de 1.8 a 2.1 mg/dL.

ANTECEDENTES

Se conoce que un nivel bajo de calcitriol previene la inhibición de la transcripción del gen prepro PTH; la hipocalcemia y la hiperfosfatemia resultan en la estabilización del mRNA de PTH, ocasionando incremento en la síntesis de PTH.¹⁴ En las etapas tempranas de insuficiencia renal, el hiperparatiroidismo se desarrolla como un mecanismo de compensación para controlar los niveles séricos de calcio, fósforo y calcitriol.¹⁵ Se conoce que a medida que la función renal disminuye, los niveles de PTH se incrementan; los niveles de PTH empiezan a incrementarse cuando el índice de filtración glomerular disminuye por debajo de 60 ml/min/ 1.73 m². Se ha sugerido que tal incremento de las cifras de PTH es una respuesta adaptativa dada la necesidad de incrementar la excreción de fósforo por cada nefrona que permanece en los pacientes con IRC. Cunningham²² nos sugiere el siguiente esquema fisiopatológico del hiperparatiroidismo secundario (figura 1).

Fig. 1. Fisiopatología del hiperparatiroidismo secundario.²²



Fuente: Cunningham²².

Otros mecanismos implicados son la reducción de la densidad de receptores de calcitriol en las glándulas paratiroides, inhibición del acceso a los blancos genéticos del calcitriol por toxinas urémicas, resistencia del hueso a la PTH¹³. El aluminio, los estrógenos y las catecolaminas también influyen en la síntesis y liberación de PTH²⁴. Además, la PTH es por sí misma una toxina urémica mayor que incrementa la concentración intracelular de calcio dando como resultado la presencia de neurotoxicidad, anemia, disfunción inmune, neuropatía urémica, cardiomiopatía, fallo de la reactividad vascular y alteraciones del metabolismo de lípidos y carbohidratos²⁴. No todos los pacientes urémicos comparten el mismo riesgo de hiperparatiroidismo secundario. Se ha demostrado que los enfermos de raza negra presentan niveles séricos de PTH mayores que aquellos de raza blanca. Además, la masa ósea se reduce también en la población diabética.

Se ha observado en años recientes que los niveles séricos elevados de calcio y fósforo son factores de riesgo importantes en el desarrollo de calcificaciones vasculares y de tejidos blandos, los cuales a su vez incrementan las tasas de mortalidad en pacientes con IRC. Por lo tanto, los pacientes con enfermedad ósea adinámica y aquellos con enfermedad ósea hiperparatiroidea se encuentran en alto riesgo de calcificaciones metastásicas, aunque los mecanismos que llevan a la hipercalcemia sean diferentes en cada caso.¹⁵

Dados los estudios de Block y Ganesh, los cuales demostraron que los pacientes con niveles séricos altos de fósforo y producto Ca X P alto presentaban una alta mortalidad cardiovascular la Fundación Nacional de Riñón (NKF) junto con la Iniciativa de Resultado y Calidad de Enfermedad Renal (K/DOQI) publicó su guía para metabolismo óseo y enfermedad en IRC.

La guía recomienda las siguientes metas terapéuticas:

Concentraciones séricas de calcio corregido entre 8.4 y 9.5 mg/dl (2.10 a 2.37 mmol/L).

Concentraciones séricas de fósforo entre 3.5 y 5.5 mg/dl (1.13 a 1.78 mmol/L)

Concentraciones del producto Ca X P menores a 55 mg²/ dl² (> 4.4 mmol²/ L²).

Concentraciones de iPTH de 150-300 pg/mL (ng/L).

Así también contamos con las metas terapéuticas para los estadios 3 y 4 de la IRC como se nos presenta en la siguiente tabla:

Tabla 4. Objetivos de PTH, calcio, fósforo y producto Ca X P en pacientes con IRC.

Estadio IRC	GFR (ml/min.)	PTH (pg/ml)	Ca	P	Ca X P
3	30-59	35-70	Normal	2.7-4.6 mg/dl	Normal
4	15-29	70-110	Normal	2.7-4.6 mg/dl	Normal
5	< 15 o diálisis	150-300	8.4-9.5 mg/dl	3.5-5.5 mg/dl	< 55 mg ² /dl ²

Fuente. Cunningham²².

Al respecto, Noordzij¹⁶ basándose en esta guía, realizó un estudio prospectivo donde observó que los pacientes en diálisis peritoneal con niveles séricos más altos que los recomendados presentaban una elevación de la mortalidad del 60 %. Además un producto Ca X P elevado se asociaba a un incremento de la mortalidad del 50 % tanto en pacientes con diálisis o hemodiálisis. En pacientes con IRC terminal es frecuente la aparición de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y se asocia tanto al hiperparatiroidismo primario y secundario²⁴. Se han sugerido efectos tróficos directos en los miocitos miocárdicos y de los fibroblastos intersticiales así como efectos indirectos por anemia, hipercalcemia y cambios a nivel micro y macrovascular como causas de HVI por parte de la PTH. Niveles séricos de PTH > 495 pg/ml se han asociado a riesgo incrementado de muerte súbita.

La osteodistrofia renal (ODR), el espectro de alteraciones óseas que se desarrollan en los pacientes con insuficiencia renal crónica, continúa siendo una complicación mayor con altas tasas de mortalidad^(1,2). La ODR incluye alteraciones del remodelamiento óseo, alterándose la calidad, y alteraciones de la pérdida ósea, presentándose reducción de la masa.¹⁴

Clasificación de la osteodistrofia renal¹³:

Enfermedad ósea hiperparatiroidea (osteítis fibrosa enfermedad de recambio alto).

Lesión mixta.

Enfermedad ósea adinámica (enfermedad de recambio bajo, osteomalacia).

Otras variedades son:

Enfermedad ósea por aluminio.

Enfermedad ósea por amiloide.

Calcificación metastásica.

Los patrones histológicos de cada variedad de osteodistrofia renal son:

1. Osteítis fibrosa caracterizada por incremento en el remodelado óseo, con gran superficie osteoblástica y osteoclástica, fibrosis peritrabecular y mineralización normal (<35 días). También se incluyen en esta categoría casos con escasa o nula fibrosis correspondientes a lo que se había clasificado como hiperparatiroidismo leve u osteítis fibrosa temprana.
2. Osteodistrofia mixta caracterizada por incremento del remodelamiento óseo, fibrosis peritrabecular variable y mineralización alterada (35-100 días).
3. Osteomalacia caracterizada por superficie y volumen osteoide marcadamente incrementada, mineralización gravemente alterada (>100 días).

4. Enfermedad ósea adinámica caracterizada por remodelamiento óseo disminuido con poca superficie osteoblástica y osteoclástica, superficie osteoide leve o moderadamente incrementada, mineralización similar a la observada en osteomalacia.

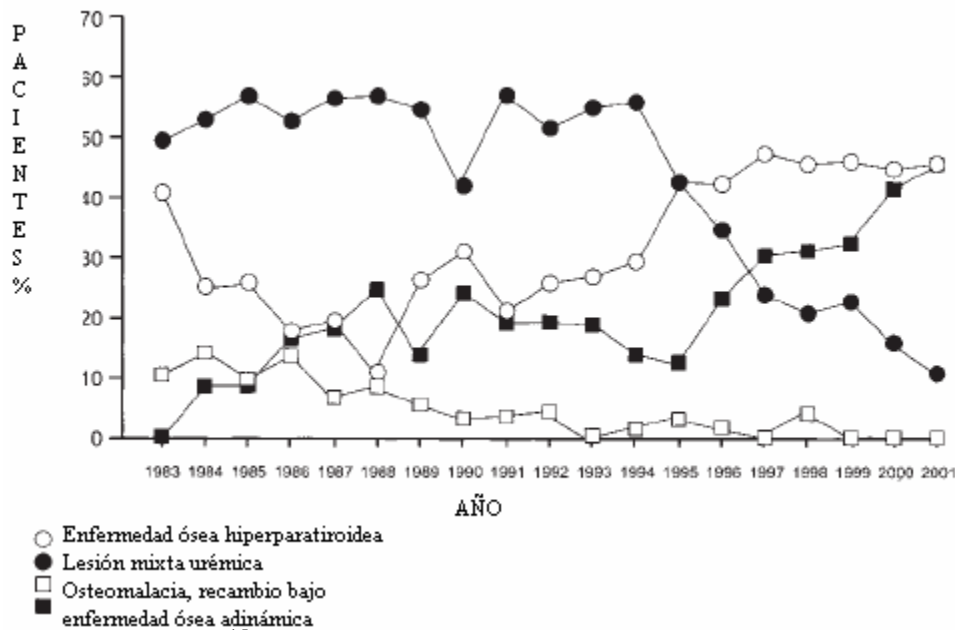
Rocha ha reportado un nuevo tipo de osteodistrofia: una variante de enfermedad ósea adinámica caracterizada por mayor volumen de osteoide, volumen de fibrosis, superficie de osteoide, superficie de osteoblastos y superficie de erosión²⁷.

Los recientes estudios han sugerido que el calcitriol puede tratarse de una sustancia reguladora implicada en la patogénesis de la osteítis fibrosa actuando en la etapa de multinucleación de osteoclastos durante el proceso de remodelamiento óseo. Además la osteoprotegerina, una sustancia perteneciente a la familia del TNF, inhibe las últimas etapas del desarrollo de osteoclastos. Ya que es una sustancia producida en los riñones junto con los pulmones y el corazón, su deficiencia en IRC puede promover la osteoclastogénesis, independiente del PTH o calcitriol.¹⁴ En lo que respecta a la enfermedad ósea adinámica se ha comentado que la DPCA se asocia a la misma, dada la gran transferencia de calcio desde el dializado y supresión de la secreción de PTH. También se ha relacionado al hipogonadismo como factor implicado.¹⁴

En el pasado, los pacientes se comportaban con incrementos en los niveles séricos de PTH y disminución de los de calcitriol, presentándose de manera predominante la lesión mixta.¹⁵ Una menor proporción presentaba formas más severas de ODR: enfermedad ósea hiperparatiroidea u osteomalacia relacionada a aluminio. Cuando los efectos tóxicos del aluminio (enfermedad de recambio lento, encefalopatía por diálisis y anemia) se hicieron evidentes al inicio de la década de 1990, el uso de quelantes de fosfato basados en aluminio disminuyó rápidamente. Esto llevó a una menor prevalencia de enfermedad ósea adinámica y la casi desaparición de la osteomalacia (< 2% de los pacientes) en 1995. Sin embargo, desde 1995 ha habido un incremento en la prevalencia de enfermedad ósea adinámica sin evidencia de intoxicación por aluminio. Este incremento coincidió con el cambio de quelantes de fosfato basados en aluminio a los basados en calcio; el resultante incremento de los niveles séricos de calcio llevó a la supresión de PTH, particularmente si se emplean simultáneamente suplementos de calcitriol. Actualmente existe una “polarización” entre la enfermedad ósea adinámica y la enfermedad ósea hiperparatiroidea, con disminución de la prevalencia de la osteodistrofia mixta. El reto para los nefrólogos es distinguir entre estos dos tipos mayores de ODR, ya que las estrategias de tratamiento son distintas para cada tipo (Figura 2). Los factores de riesgo para osteopenia en pacientes con ODR son hiperparatiroidismo secundario (HPTS), deficiencia de vitamina D, inmunosupresión previa, acidosis crónica, amenorrea secundaria y exposición crónica a aluminio y heparina²⁴.

Aunque los tipos de variantes de osteodistrofia renal representan cambios histológicos característicos, se desconoce si cada una produce secuelas clínicas. Se conoce que la enfermedad ósea de recambio rápido se asocia a mayor riesgo de fracturas óseas. Por otra parte, la enfermedad ósea adinámica se asocia a menor absorción de calcio por los huesos, por lo que estos pacientes son incapaces de absorber sobrecargas de calcio incrementando el riesgo de hipercalcemia y deposición del mismo en tejidos blandos. Además se ha visto que los pacientes que presentan rangos normales o bajos de PTH, osteocalcina y fosfatasa alcalina que reciben calcio suplementario están en alto riesgo de hipercalcemia. Por lo tanto, es de gran importancia identificar la enfermedad ósea adinámica o la de recambio rápido antes de tomar la decisión de usar terapia con vitamina D o sales de calcio.¹⁵

Fig. 2. Prevalencia de los subtipos de ODR en pacientes con insuficiencia renal crónica.



Fuente: Malluche¹⁵.

La caracterización clínica de la variedad de osteodistrofia renal presente se realiza de la siguiente forma: la osteítis fibrosa u enfermedad ósea hiperparatiroidea (enfermedad por recambio alto) se asocia con niveles altos de PTH, fosfatasa alcalina y otras evidencias de resorción ósea incrementada. Los pacientes con enfermedad ósea adinámica tienden a una densidad ósea normal o reducida, elevación leve de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina, niveles de PTH relativamente normales e incremento de la frecuencia de hipercalcemia.¹⁷

El estándar de oro sigue siendo la biopsia ósea con histomorfometría, aunque en los últimos años se han estudiado nuevos marcadores bioquímicos para evaluar de manera indirecta y no invasiva los niveles de recambio óseo. El marcador ideal debe cumplir con los siguientes requisitos: ser sintetizado de manera exclusiva por el hueso, correlacionarse directamente con los parámetros hitomorfométricos, con la cinética de calcio y con la masa ósea.

Se han propuesto múltiples sustancias con tal propósito, sin embargo la interpretación de los niveles de los mismos debe secundarse a diversos factores (principalmente en pacientes con insuficiencia renal crónica): ritmo circadiano, dieta, edad, género, menopausia, función hepática y grado de disfunción renal.

Tabla 5. Marcadores de formación y resorción ósea.

Categoría	Ejemplos
Marcadores de formación ósea	Fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina ósea específica, osteocalcina, pro péptido de pro colágeno tipo I carboxi-terminal.
Marcadores de resorción ósea	Fosfatasa ácida resistente a Tartrato, piridinolina (total y libre), desoxipiridinolina (total y libre).

Fuente: Ferreira⁴².

Las técnicas actuales radioinmunométricas altamente precisas han demostrado una correlación alta entre los niveles de la fracción intacta de PTH (iPTH) y el tipo de histología ósea. Tal estudio

es útil para la distinción no invasiva entre la enfermedad ósea de recambio alto del recambio normal y de la enfermedad ósea de recambio lento, por lo menos cuando se consideran grupos enteros de pacientes³. Sin embargo, se ha demostrado recientemente que las técnicas habituales para determinar niveles séricos de PTH no solo miden la PTH intacta, sino también el fragmento C-PTH, por lo que se sobre estiman los niveles séricos de PTH. Adicionalmente, el fragmento C-PTH puede poseer actividad antagonista contra PTH. Un estudio ha demostrado que un radio iPTH/ C-PTH mayor de 1 es predictivo de enfermedad ósea por recambio alto, mientras que un radio < 1 sugiere enfermedad ósea por recambio bajo con probabilidades del 100 y del 87.5 % aproximadamente²³.

Los niveles séricos de iPTH varían de acuerdo al tipo de diálisis (hemodiálisis vs. DPCA)⁴, el grado de sobrecarga de aluminio y probablemente otros factores, así que se han propuesto diferentes puntos de corte para diferentes poblaciones para optimizar la sensibilidad y la especificidad de la iPTH sérica como herramienta diagnóstica. Además se ha demostrado que la DPCA es un factor de riesgo independiente para el desarrollo y la progresión de enfermedad ósea adinámica lo cual se explica por una menor respuesta de recambio de calcio por acción de la PTH según los estudios de cinética de calcio²⁹. Esta baja respuesta a la PTH se observa desde el inicio de la IRC y se incrementa a medida que declina la función renal.

Estudios recientes de Gerakis y colaboradores⁵ demostraron que en pacientes con IRC terminal las concentraciones plasmáticas de iPTH menores de 65 pg/ml tenían un mal valor predictivo positivo (45%) en el diagnóstico de enfermedad ósea adinámica, pero tenían un valor predictivo negativo excelente, aún en pacientes con deposición de aluminio significativa. Los mismos autores demostraron que una concentración sérica de iPTH mayor a 3.5 veces el límite normal tenía un valor predictivo positivo del 97% en el diagnóstico de HPBD. Torres² en su estudio sobre pacientes en prediálisis, hemodiálisis y DPCA encontró que un nivel sérico de PTH menor a 120 pg/ml fue altamente predictivo para enfermedad ósea adinámica, mientras que valores mayores a 450 pg/ml se asociaron a enfermedad ósea hiperparatiroidea; niveles de PTH de 120 a 250 fueron ideales para evitar ambos tipos de enfermedad ósea. El mantenimiento de la diálisis mejoró la respuesta ósea a la PTH.

La interpretación y significancia de los niveles séricos de iPTH en el paciente individual es mayormente complicada por otros factores como la propuesta sobre la resistencia a PTH en pacientes con IRC como fue postulada por Massry en 1973⁶.

Dentro de los marcadores bioquímicos de formación ósea tenemos la fosfatasa alcalina, la cual es una proteína glucosilada producida por hígado, hueso, riñón, intestino y placenta. En el hueso, la FA es producida por osteoblastos y precursores de osteoblastos y participa en el proceso de mineralización. El desarrollo de anticuerpos monoclonales específicos de fosfatasa alcalina ósea (bAP) provee las bases para un índice de formación ósea más específico⁷.

Bervoets²⁸ empleo osteocalcina, fosfatasa alcalina total, fosfatasa alcalina ósea y niveles séricos de calcio para correlacionar sus niveles séricos con alteraciones histomorfométricas de hueso y diagnosticar variedades de enfermedad ósea en pacientes con estado predialítico. La osteocalcina a niveles de 41 mg tuvo correlación con enfermedad ósea adinámica, lo cual se incremento al combinarla con fosfatasa alcalina ósea. También hubo correlación con fosfatasa alcalina total.

En un estudio con 42 pacientes de hemodiálisis, Ureña⁸ demostró que los niveles plasmáticos de bAP se correlacionaron mejor con los parámetros hitomorfométricos de formación y resorción ósea que los niveles de iPTH o los niveles de AP total. Valores de bAP > 20 ng/mL tenían una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 100 % para el diagnóstico de HPBD y hubo una excelente correlación entre los niveles plasmáticos de bAP y la tasa de formación ósea. Cuando esos límites fueron asociados con los niveles séricos de iPTH > 200 pg/ml, el valor predictivo

positivo para el diagnóstico de HTBD se incrementó del 84 al 94 %. Estos resultados han sido conformados por otros grupos de pacientes con HTBD ⁹.

Por otra parte, para el diagnóstico de enfermedad ósea adinámica, Couttenye ^{10,11} demostró que un nivel bajo de bAP (<27 U/l) y un bajo nivel de iPTH (< 150 pg/mL) son buenos marcadores de enfermedad ósea adinámica con sensibilidades de 78.1 % y 80.6 % y especificidades de 86.4 % y 76.2 % respectivamente. La bAP también demostró la mayor confiabilidad como marcador de formación ósea, en relación con el tiempo de empleo de diálisis ¹².

Torres ¹⁹ en un estudio para determinar una asociación entre los niveles de PTH y las variedades de ODR encontró que un nivel de iPTH menor a 120 pg/ml fue altamente predictivo de bajo recambio óseo. Mientras tanto, un nivel superior a 450 pg/ml se asoció con manifestaciones histológicas de enfermedad ósea hiperparatiroidea. Qi²⁰ en otro estudio obtuvo resultados similares, sugiriendo además que pacientes con niveles de iPTH entre 65 y 450 pg/ml deberían ser sometidos a biopsia ósea para obtener un diagnóstico preciso antes de iniciar terapia con vitamina D.

En un estudio de 1997, Fletcher¹⁸ encontró que para el diagnóstico de enfermedad ósea hiperparatiroidea, la iPTH sérica fue la investigación más sensible, detectando 81 % de los pacientes con un nivel de > 100 pg/ml, pero una especificidad del 66 %. La fosfatasa alcalina a nivel de > 300 IU/l tuvo una sensibilidad del 30 % y una especificidad del 100 %. El ultrasonido de glándulas paratiroides que demuestra hipertrofia de las mismas tuvo una sensibilidad del 64 % y una especificidad de 100 %. La radiografía de las manos tuvo una muy baja sensibilidad (47 %), pero una especificidad del 92 %. La densitometría ósea tuvo un muy bajo poder de discriminación.

En un estudio publicado en 1998, Coen³⁴ encontró que el uso de iPTH y fosfatasa alcalina ósea puede ser adecuado en la discriminación de patrones histológicos. Excepto en los casos de enfermedad hepática, la PTH y la fosfatasa alcalina pueden emplearse como alternativa menos costosa. Sugiere finalmente que la biopsia ósea debe limitarse a casos con límites indefinidos de marcadores humorales y en aquellos casos en que se sospecha sobrecarga de aluminio.

En un estudio para determinar la prevalencia de ODR en pacientes con hemodiálisis en Libia, Buargub²¹ clasificó a los pacientes en 3 grupos: enfermedad ósea hiperparatiroidea con un nivel de iPTH mayor a 450 pg/ml, enfermedad ósea adinámica con iPTH < 60 pg/ml y normal con valores de 60 a 450 pg/ml. Encontró una prevalencia de ODR del 55.3 %; de estos 28.1 % tenían evidencia de enfermedad ósea hiperparatiroidea y 27.1 % de enfermedad ósea adinámica. Solo el 17.4 % de los pacientes se encontraban con niveles sugeridos por la guía K/DOQI.

Spasovski³² en un estudio realizado en Macedonia a pacientes con IRC terminal sin empleo de terapia sustitutiva de función renal encontró alteraciones óseas en 62 % de los casos, 9 % correspondían a enfermedad ósea hiperparatiroidea, 23 % con enfermedad ósea adinámica, 12 % osteomalacia y 18 % osteodistrofia mixta.

Coen³³ en un estudio realizado a pacientes en hemodiálisis de un hospital en Roma Italia, encontró una prevalencia de enfermedad ósea hiperparatiroidea del 57 %, osteodistrofia mixta del 28 %, osteomalacia del 2.8 %, de enfermedad ósea adinámica del 11.2 % y normal tan solo del 0.9 %. Además hubo una mejor correlación de los niveles séricos de PTH con la histomorfometría en pacientes con hemodiálisis comparados con pacientes en predialisis. El estado predialítico se caracterizó por resistencia ósea a la PTH. Resultados similares fueron obtenidos por Perez³⁷ en un estudio realizado en Río de Janeiro Brasil.

En un estudio realizado en la comunidad europea a pacientes en DPCA, Couttenye¹¹ tomo como referencias una fosfatasa alcalina ósea < 27 U/l y una PTH <150 pg/ml para diagnosticar enfermedad ósea adinámica. Identificó como factores de riesgo para la misma: edad avanzada,

tiempo corto de terapia de sustitución renal, género masculino y alto contenido de calcio en la solución de diálisis peritoneal. Se encontró una prevalencia del 43 %. Además, se informó que los siguientes factores no poseen un valor predictivo para el diagnóstico de enfermedad ósea de recambio bajo: tiempo de uso de hemodiálisis, ingesta de aluminio, ingesta de quelantes de fosfato con calcio, ingesta de análogos de vitamina D, niveles séricos de albúmina, episodios previos de hipercalcemia, nefropatía diabética.

En la actualidad, la evaluación no invasiva del recambio óseo debe incluir una combinación de diferentes marcadores, dado que debe ser evaluado adecuadamente el balance entre formación y resorción ósea. Las pruebas más sensibles y específicas son niveles séricos de iPTH, la bAP para formación ósea y la piridinolina para la resorción. Estos marcadores deben combinarse con la iPTH, β 2 microglobulina y niveles de aluminio y deben ser monitoreados de acuerdo al esquema de la siguiente tabla:

Tabla 6. Monitoreo de marcadores de formación y resorción ósea en pacientes con IRC terminal.

Meses	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Calcio	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fosfato	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
bAP	X			X			X			X		
iPTH	X			X			X			X		
Aluminio	X			X			X			X		
β 2M	X			X			X			X		
Ferritina	X			X				X				

Fuente: Ferreira⁴².

El tratamiento habitual para la osteodistrofia renal se enfoca a controlar los niveles séricos de calcio y fosfato junto con el uso de análogos de vitamina D.¹⁷ Para el tratamiento de la hiperfosfatemia se recomienda por una parte dieta baja en fosfato, quelantes de fosfato como carbonato de calcio y acetato de calcio. Por otra parte es común la mal absorción de calcio debido a los niveles bajos de calcitriol por lo que se emplea solución dializante con calcio a concentraciones de 3-3.5 mmol/L (en caso de hipercalcemia, la concentración del calcio de la misma deberá ser de 2 a 2.5 mmol/L). La ingesta de calcio entre alimentos sirve más como suplemento que como quelante de fósforo. El calcitriol es el agente más potente para suprimir la secreción de PTH, pero puede causar hipercalcemia y no debe emplearse en caso de hiperfosfatemia, esto para evitar un producto Ca x P alto.¹⁷

Con respecto a los calcimiméticos, en una revisión bibliográfica realizada por Cunningham²² se comenta que son nuevos agentes que incrementan la sensibilidad de receptores sensibles a calcio en las paratiroides, lo que permite una reducción simultánea de PTH y de las concentraciones de calcio extracelular. Por lo tanto una característica importante de esta terapia es la disminución del producto Ca X P lo que puede facilitar el alcanzar los blancos terapéuticos para el hiperparatiroidismo secundario. Se hace una amplia revisión del uso de cinacalcet así como se ofrece una estrategia terapéutica para emplearse en conjunto con análogos de vitamina D.

Asimismo menciona nuevos análogos de vitamina D: doxercalciferol, 22-oxacalcitriol, paracalcitol, alfacalcidol y calcifidiol¹⁴. Estos compuestos ofrecen mejor control de PTH sérica y del producto Ca X P, aunque requieren mayor evidencia clínica²². Se observa una disminución de los niveles plasmáticos de PTH del 25 al 30 % durante las primeras semanas de tratamiento con paricalcitol o doxercalciferol y del 60 % después de 12 a 16 semanas²⁶. El tratamiento con

vitamina D en pulsos IV u oral está indicado en pacientes con recambio óseo acelerado. No se indica, y puede ser peligroso, en pacientes con enfermedad ósea de recambio bajo y en pacientes con producto Ca X P alto dado el riesgo de calcificación extraósea. Por lo tanto, un nivel de PTH menor a 100, sugestivo de bajo recambio óseo, contraindica el uso de vitamina D²³. Se deben monitorizar los niveles séricos de vitamina D para mantenerse en rangos normales y permitir un metabolismo apropiado de vitamina D³⁵

Siendo la hipocalcemia uno de los factores implicados en el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario, se sugiere una ingesta suficiente para satisfacer los requerimientos nutricionales evitando dietas que puedan causar un balance de calcio positivo. Por otra parte, la hipercalcemia causada por el uso excesivo de fármacos que contienen calcio se asocia a arteriopatía urémica y calcifilaxis²⁶. Maduell³⁶ reportó una prevalencia de hipocalcemia y de hipercalcemia del 5 y 17.8 % respectivamente en pacientes con hemodiálisis en Valencia España. El uso de solución dializante con bajo contenido de calcio (1.25 mmol/l) permite la ingesta de mayores cantidades de sales de calcio y un control más satisfactorio del producto sérico Ca X P³¹. Por otra parte, se encontró que esta solución se asociaba a un incremento de los niveles séricos de PTH aunque sin cambios histomorfométricos tras un año de empleo.

La hiperfosfatemia es extremadamente común en pacientes con IRC terminal reportándose hasta en 70 % de los pacientes tratados con hemodiálisis regular a pesar del uso de quelantes de fosfato²⁶. En un estudio publicado por Maduell³⁶ en 2005, realizado en la comunidad de Valencia España, se reportó hipofosfatemia en 16 % de los casos e hiperfosfatemia en 29 % de pacientes sometidos a hemodiálisis. Gallieni en un estudio multicéntrico con pacientes similares en Italia, reportó hipercalcemia en 36 % de los casos.

Se encuentran también en investigación nuevos agentes quelantes de fosfato libres de calcio: sevelamer, hidroxiclorigro y carbonato de lantano. Con respecto al sevelamer, algunos estudios han demostrado con su empleo una reducción de los eventos de hipercalcemia así como disminución del avance de calcificación en la arteria aorta. No se debe suministrar citrato de calcio a pacientes urémicos, especialmente si se emplean compuestos que contienen aluminio, ya que favorece la absorción intestinal de aluminio y por lo tanto intoxicación con el mismo²⁵. Otra técnica para tratar la hiperfosfatemia es el ajuste de las sesiones de diálisis: incrementando la superficie del dializador, incrementando la duración de las sesiones o realizándose con mayor frecuencia siendo lo ideal sesiones de 8 horas 3 veces al día. Lugon³⁹ reportó que el uso de hemodiálisis diariamente a pacientes con IRC permitía un mejor control de las cifras de fosfatemia, así como ser de beneficio en pacientes con enfermedad ósea de bajo recambio y por deposición de aluminio.

El reporte del congreso sobre hiperparatiroidismo secundario, dado por Hörl¹⁴ comenta los siguientes avances sobre el tratamiento para el hiperparatiroidismo secundario y la ODR:

- La diálisis convencional es incapaz de controlar adecuadamente la hiperfosfatemia. En contraste, la diálisis nocturna 6 a 7 veces por semana ha demostrado remover 50 % más de fósforo debido a su mayor duración y frecuencia.
- Los nuevos análogos de Vitamina D, tales como el paracalcitol y el doxercalciferol han demostrado reducir los niveles séricos de PTH, aparentemente con menor riesgo de hipercalcemia e hiperfosfatemia que el calcitriol y el alfacalcidol.
- Los calcimiméticos de segunda generación han demostrado suprimir los niveles de PTH sin incrementar el producto Ca X P.

- Los pacientes con hiperparatiroidismo secundario severo que no pueden ser controlados médicamente pueden ser tratados con paratiroidectomía, habiendo dos modalidades: la paratiroidectomía total con autotransplante y la paratiroidectomía subtotal, evitando con esto el hipoparatiroidismo y el recambio óseo bajo.

DEFINICION DEL PROBLEMA

¿Existen diferencias en las alteraciones que conforman el hiperparatiroidismo secundario y la osteodistrofia renal entre los pacientes tratados con sesiones de hemodiálisis y con el sistema Diálisis peritoneal automatizada (Home Choice)?.

HIPOTESIS

Los valores plasmáticos de calcio y fósforo se encontrarán mayormente elevados en pacientes con DPA frente a pacientes con hemodiálisis.

La prevalencia de enfermedad ósea adinámica y enfermedad ósea hiperparatiroidea es mayor en pacientes con DPA frente a pacientes con hemodiálisis.

METODOLOGIA

La selección de pacientes se basó en los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión.

1. IRC terminal en tratamiento sustitutivo renal con hemodiálisis o DPA.
2. Un mínimo de tratamiento de 8 meses.
3. Edad superior a los 18 años.
4. Apego al tratamiento dialítico.

Criterios de exclusión para el estudio:

1. Hepatopatía concomitante.
2. Padecimiento neoplásico.
3. Fracturas recientes.
4. Enfermedad aguda.
5. Tratamiento en sustitutivo renal menor a 8 meses.
6. Cambios recientes de tipo de diálisis.

Todo esto a manera de evitar incluir pacientes con patologías capaces de alterar los resultados de laboratorio que fueron determinados en el estudio (factores de confusión).

Posterior a ello, la población resultante no excluida en el grupo de hemodiálisis fueron 44 pacientes, por lo tanto se trata de una muestra no aleatorizada y se seleccionaron por conveniencia; de ellos se excluyeron 3 pacientes, uno por defunción y 2 por pertenecer a otros hospitales dentro de la institución. En el grupo de diálisis peritoneal se reunieron 39 pacientes.

Los pacientes en hemodiálisis permanecieron en tratamiento un promedio de 32 meses. La hemodiálisis se realizó con la máquina Fresenius 4008s, membrana dializante de polisulfona y solución con 35 mEq/L de bicarbonato y 3.5 mEq/L de calcio. Las sesiones se realizaron 3 veces por semana, cada sesión con 3 horas de duración. En el grupo de DPA, los pacientes permanecieron en tratamiento un promedio de 21.4 meses. La DPA fue realizada con la máquina Home Choice de Baxter, sesiones diarias nocturnas de DPA de 9 horas de duración con solución dializante a base de sodio en concentraciones de 132 mEq/l, calcio a 3.5 mEq/l, glucosa monohidratada al 2.5 %.

En el grupo de hemodiálisis las muestras de sangre fueron obtenidas minutos previos a una nueva sesión. En el grupo de DPA las muestras fueron obtenidas posteriormente a la sesión de DPA, tras 8 horas de ayuno, en el consultorio del hospital asignado para este tipo de pacientes.

Las concentraciones séricas de iPTH fueron determinadas con la técnica de quimioluminiscencia empleando la maquina automatizada Diasorin, de la compañía Liason con valores normales de 15 a 30 pg/ml. Las determinaciones séricas de los niveles de calcio, fosfato, fosfatasa alcalina, albúmina, BUN y creatinina fueron realizadas por medio de la técnica de colorimetría empleando la máquina automatizada Dimension de la compañía Dade Behring. El calcio corregido fue obtenido mediante la fórmula habitual⁴⁰.

Se recabó la información de los pacientes empleando la cédula de recolección de datos (anexo 1). Se interrogó directamente a los pacientes respecto a información general y toma de medicamentos y se confirmó dicha información revisándose los expedientes clínicos correspondientes. Se obtuvo la firma del consentimiento informado respectivo en todos los casos (anexo 2).

El análisis estadístico fue realizado con el software estadístico SPSS versión 12. Se calculó χ^2 para los datos cualitativos, la comparación de las medias se realizó por medio de la prueba T de student para muestras independientes.

RESULTADOS

Se reunieron un total de 41 pacientes en el grupo de hemodiálisis y 39 en el grupo de DPA. Respecto al género, la distribución se informa en la siguiente tabla.

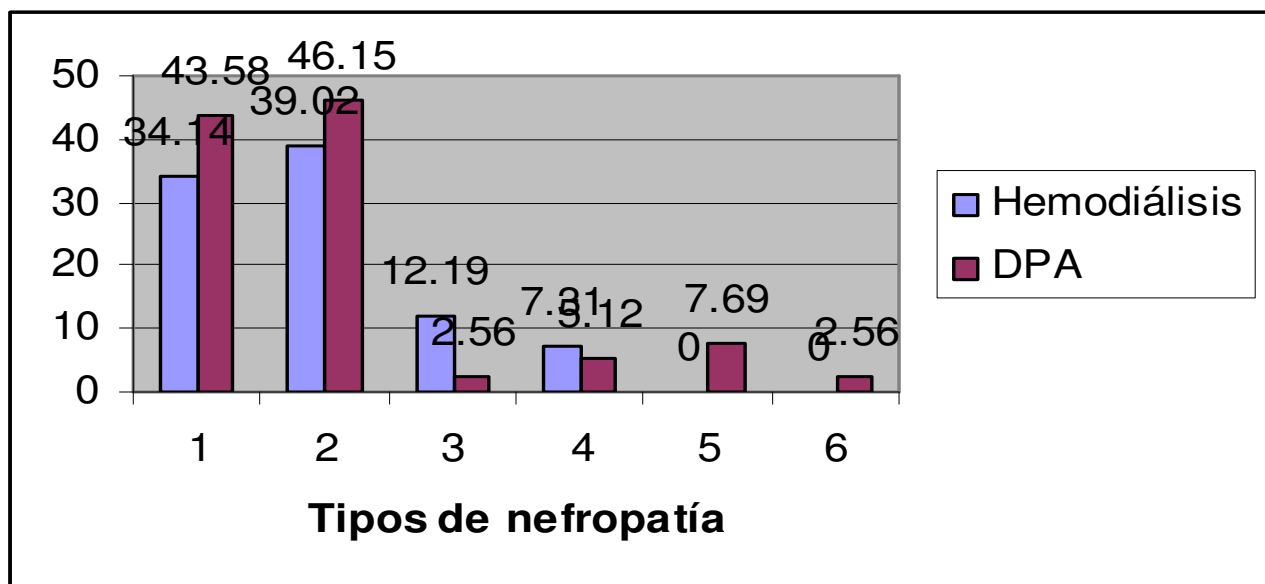
Tabla 7. Distribución por género en grupos de hemodiálisis y DPA.

Tipo de diálisis	Género	No	%
Hemodiálisis	Hombres	26	63.41
DPA	Hombres	21	53.84
Hemodiálisis	Mujeres	15	36.59
DPA	Mujeres	18	46.16

Fuente: Ávila y cols.

La prevalencia de las causas de nefropatía se muestra en la siguiente gráfica:

Gráfica 1. Distribución de las causas de nefropatía.



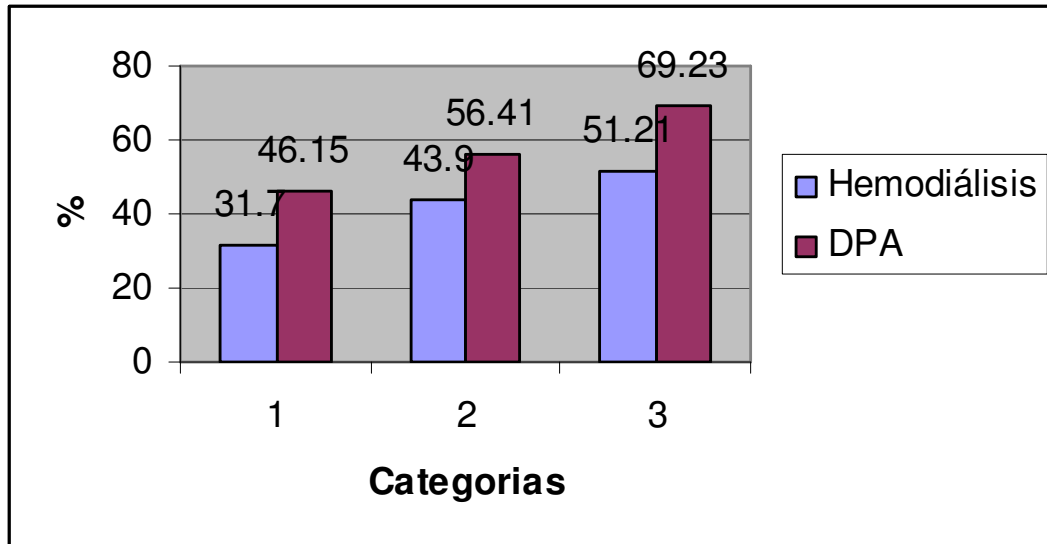
Tipos de nefropatía: 1. Diabética. 2 Hipertensiva. 3. Hipoplasia renal. 4. Glomérulonefritis. 5. Hipoplasia renal. 6. Desconoce.

Fuente. Ávila y col. Hiperparatiroidismo secundario y osteodistrofia renal.

Como era de esperarse, la nefropatía diabética junto con la hipertensiva se encuentra como las primeras causas de nefropatía en ambos grupos, con leve predominio de la segunda. En un solo caso se desconoce el diagnóstico de la nefropatía causante de la IRC.

Respecto al uso de suplementos, los datos se ofrecen en la siguiente gráfica:

Gráfica 2. Empleo de suplementos de calcio, calcitriol y vitamínicos en los grupos de diálisis.



Categorías: 1. Calcio suplementario. 2. Calcitriol. 3. Multivitamínicos y hierro.

Fuente: Ávila y cols.

Puede observarse un mayor empleo de suplementos en el grupo de DPA, sin importar al grupo que nos refiramos.

Los resultados sobre los diversos parámetros evaluados en los pacientes se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 8. Parámetros bioquímicos de ambos grupos de diálisis.

Grupo	Parámetro	Promedio	Desviación Estándar
Hemodiálisis	Edad	54.9	16.4
DPA	Edad	57.12	12.89
Hemodiálisis	iPTH	408.44	288.53
DPA	iPTH	234.58	235.79
Hemodiálisis	BUN	83.13	23.15
DPA	BUN	63.76	20.39
Hemodiálisis	Creatinina	12.22	2.85
DPA	Creatinina	11.37	4.08
Hemodiálisis	Calcio	9.05	1.06
DPA	Calcio	9.47	0.88

Hemodiálisis	Fosfato	6.66	1.88
DPA	Fosfato	5.94	2.00
Hemodiálisis	Proteínas	7.42	1.22
DPA	Proteínas	7.3	0.68
Hemodiálisis	Magnesio	2.91	0.44
DPA	Magnesio	2.62	0.57
Hemodiálisis	Albúmina	3.58	0.36
DPA	Albúmina	3.05	0.50
Hemodiálisis	Calcio corregido	9.4	1.0
DPA	Calcio corregido	10.23	0.94
Hemodiálisis	Producto Ca X P	60.1	17.7
DPA	Producto Ca X P	60.4	19.9
Hemodiálisis	Fosfatasa alcalina	234.4	194.88
DPA	Fosfatasa alcalina	101.4	41.22

Fuente: Ávila y cols.

Respecto al cumplimiento de las metas terapéuticas sugeridas por la NKF, podemos comentar que solo 2 pacientes en el grupo de hemodiálisis y 1 en el grupo de DPA las alcanzaron correspondiendo al 4.87 y 2.56 % de los casos respectivamente. En conjunto, de ambos grupos, solo el 3.7 % de los 80 pacientes alcanzó metas terapéuticas.

La siguiente tabla ofrece la comparativa de los parámetros correspondientes a las metas terapéuticas según la NKF y su significancia estadística (también se comenta la fosfatasa alcalina, marcador de recambio óseo):

Tabla 9. Comparación de parámetros de marcadores de enfermedad ósea metabólica.

Parámetro	Grupo	Promedio	Desviación Estándar	Valor de P	Grupo	Promedio	Desviación Estándar	Valor de P
iPTH	Hemodiálisis	408.44	288.53	.000	DPA	234.58	235.79	.000
Calcio corregido	Hemodiálisis	9.4	1.0	.000	DPA	10.23	0.94	.000
Fosfato	Hemodiálisis	6.66	1.88	N.S.	DPA	5.94	2.00	N.S.
Producto Ca X P	Hemodiálisis	60.1	17.7	N.S.	DPA	60.4	19.9	N.S.
Fosfatasa alcalina	Hemodiálisis	234.4	194.88	.000	DPA	101.4	41.22	.000

Fuente: Ávila y cols.

Llama la atención una significancia bilateral menor a 0.05 en cuanto a iPTH, al calcio corregido y a la fosfatasa alcalina.

La siguiente tabla muestra la comparación entre ambos grupos de pacientes respecto a las alteraciones del calcio, fosfato, producto Ca X P, así como la distribución de los casos de enfermedad ósea adinámica (ABD), enfermedad ósea hiperparatiroidea (HPBD) y de los casos indeterminados. Debemos recordar que una cifra de 150-300 pg/ml corresponde a metas terapéuticas según la NKF, pero que los mismos valores se empalman con la categoría correspondiente a enfermedad ósea mixta hallada al análisis histomorfométrico, sugiriéndose en estos casos realizar biopsia de hueso para obtener un diagnóstico definitivo.

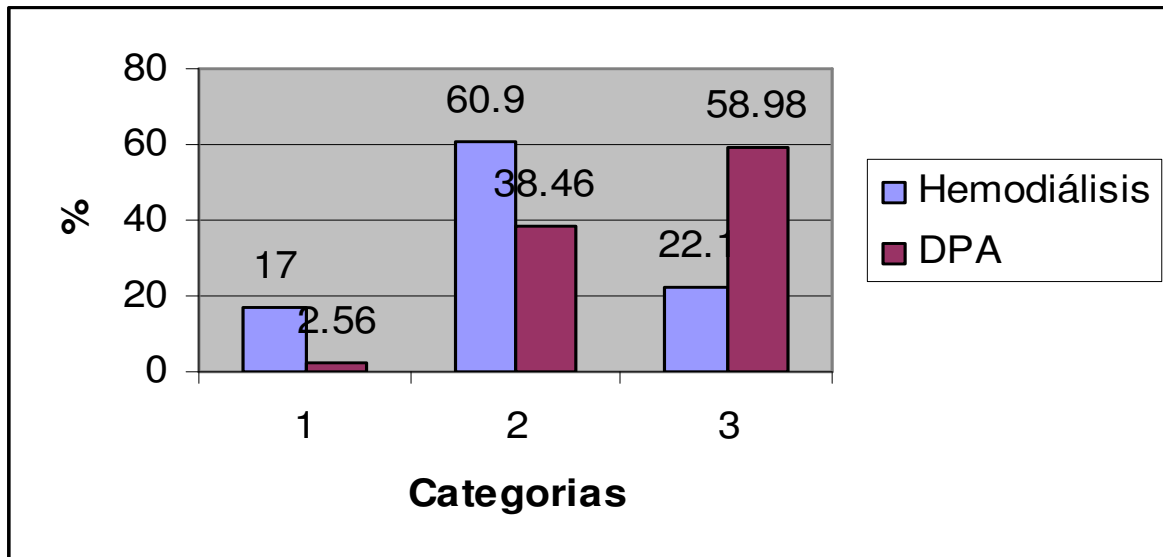
Tabla 10. Distribución de las alteraciones de calcio, fosfato, producto Ca X P e iPTH respecto a las guías de la NKF.

Parámetro	Hemodiálisis	%	DPA	%
Hipocalcemia	7	17	1	2.56
Normocalcemia	25	60.9	15	38.46
Hipercalcemia	9	22.1	23	58.98
Hipofosfatemia	1	2.43	4	10.25
Normofosfatemia	10	24.3	12	30.76
Hiperfosfatemia	30	73.27	23	58.99
Ca X P normal	16	39.02	15	38.46
Ca X P alto	25	60.98	24	61.54
ABD	3	7.31	9	23.07
Indeterminado	20	48.78	25	64.10
Hiperparatiroidea	18	43.91	5	12.83
iPTH baja	12	29.2	20	51.28
iPTH normal	7	17.07	7	17.94
iPTH alta	22	53.73	12	30.78

ABD (iPTH <60 pg/ml), indeterminado (iPTH 60 a 450 pg/ml), Hiperparatiroidea (iPTH > 450 pg/ml). IPTH baja (iPTH <150 pg/ml), normal (iPTH 150 a 300 pg/ml), alta (iPTH > 300 pg/ml). Fuente: Ávila y cols.

A continuación se muestra la comparativa entre los porcentajes de categorías respecto al calcio sérico.

Gráfica 3. Categorías de calcio sérico (calcio corregido por albúmina).



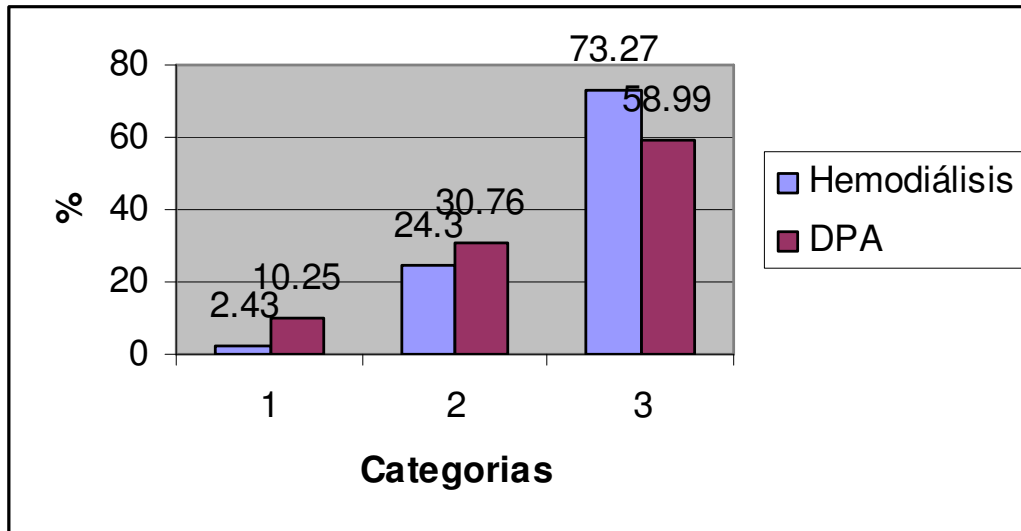
Categorías. 1. Hipocalcemia. 2. Normal. 3. Hipercalcemia.

Fuente: Ávila y cols.

Como se puede observar, se obtuvo un mejor control de los niveles séricos del calcio en el grupo de hemodiálisis. El grupo de DPA fue más proclive al desarrollo de hipercalcemia.

A continuación se muestra la comparativa entre los porcentajes de categorías respecto al fosfato sérico.

Gráfica 4. Categorías de fosfato sérico.



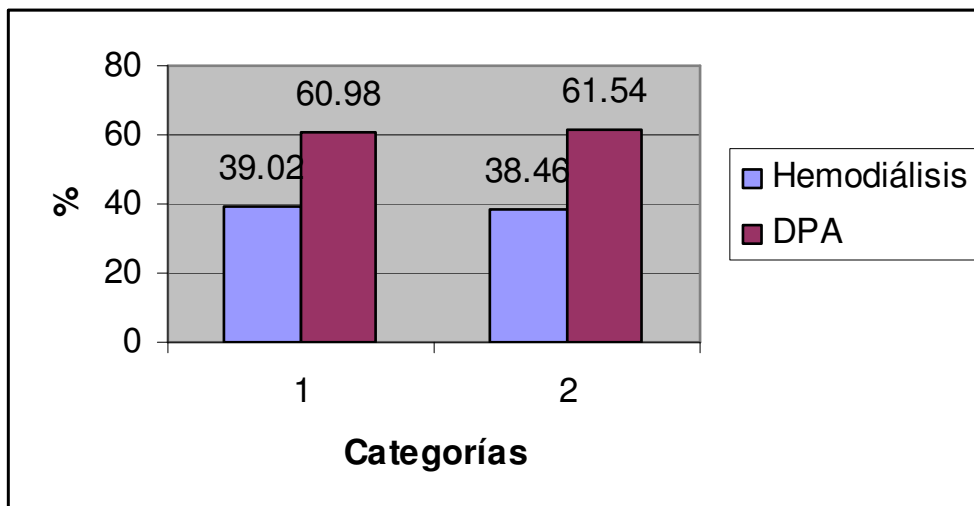
Categorías: 1. Hipofosfatemia. 2. Normal. 3. Hiperfosfatemia.

Fuente: Ávila y cols.

Se puede observar que ni la hemodiálisis ni la DPA pudo ofrecer un control importante de las cifras de fosfato, en el caso de la DPA se alcanzó a sobrepasar únicamente el 30% de los pacientes en rangos normales de fosfato.

A continuación se muestra la comparativa entre los porcentajes de categorías respecto al producto Ca X P.

Gráfica 5. Categorías del producto Ca X P.

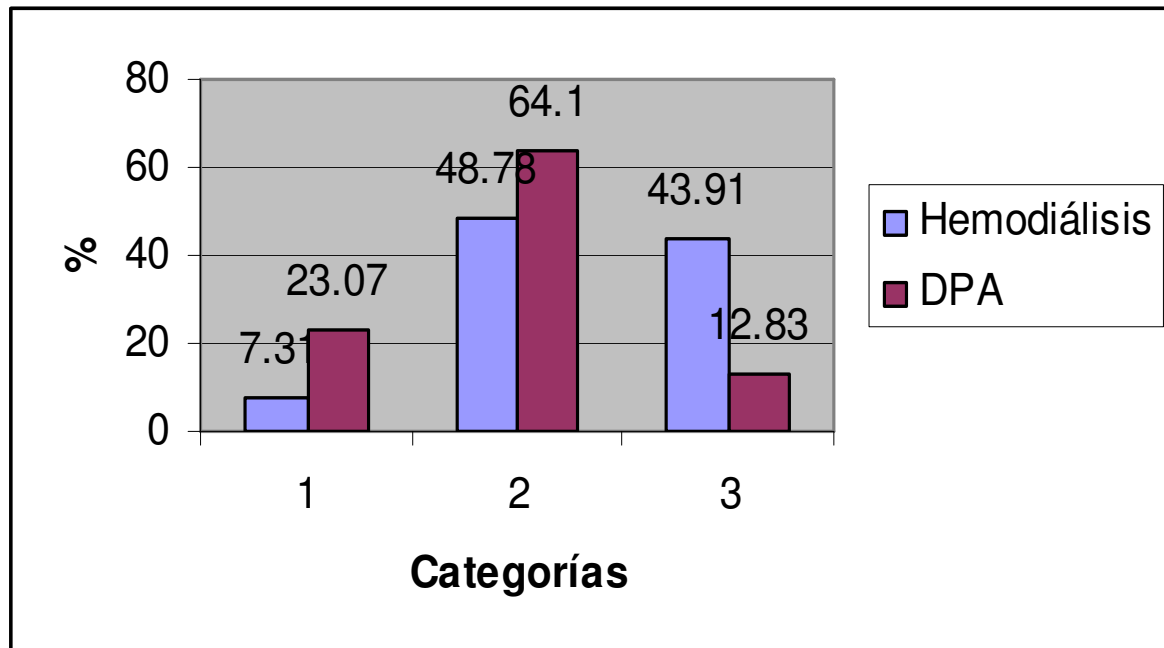


Categorías: 1. Normal. 2. Elevado.

Fuente: Ávila y cols.

En este caso no hubo diferencia importante entre los porcentajes. Aparentemente la hiperfosfatemia encontrada en ambos grupos se compensó con hipocalcemia concomitante. A continuación se muestra la comparativa entre los porcentajes de categorías respecto a la iPTH respecto a hallazgos en la biopsia de hueso.

Gráfica 6. Categorías del nivel sérico de iPTH respecto a hallazgos histológicos.



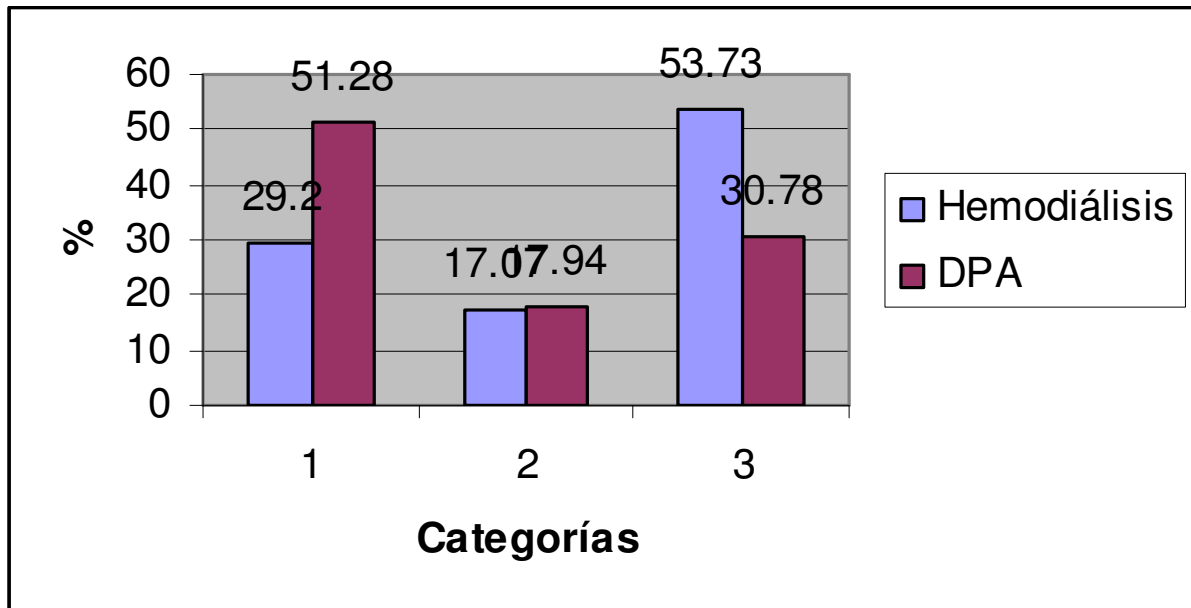
Categorías: 1. ABD. 2. Indeterminado. 3. HPBD.

Fuente: Ávila y cols.

Puede observarse que la DPA (tal como se menciona en la literatura) es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad ósea adinámica. Simultáneamente se observa que, por otra parte, la presencia de enfermedad ósea hiperparatiroidea es significativamente más importante en los pacientes tratados con hemodiálisis.

A continuación se muestra la comparativa entre los porcentajes de categorías respecto a las metas terapéuticas según la NKF.

Gráfica 7. Categorías del nivel sérico de iPTH respecto a metas terapéuticas según la NKF.



Categorías: 1. iPTH baja (iPTH <150 pg/ml) ,2. Normal (iPTH 150 a 300 pg/ ml). 3. Alta (iPTH > 300 pg/ml).

Fuente: Ávila y cols.

Ninguna de las alternativas terapéuticas pudo ofrecer un control más firme de los niveles séricos de iPTH. La DPA se relacionó con niveles séricos bajos de iPTH mientras que la hemodiálisis se relaciona con la presencia de hiperparatiroidismo.

A continuación se presenta un análisis de resultados clasificado por categorías según el tipo de osteodistrofia renal esperado de acuerdo a los niveles séricos de iPTH.

ENFERMEDAD OSEA ADINAMICA (ABD)

Respecto a la edad de los pacientes en el estudio, los clasificados en enfermedad ósea adinámica fueron 3 en hemodiálisis y 9 en DPA. La siguiente tabla muestra su distribución por edad.

Tabla 11. Distribución por edad y grupo de los casos de ABD.

Edad	Hemodiálisis	DPA	Total
30-39	0	1	1
40-49	0	1	1
50-59	2	4	6
60-69	1	2	3
70-85	0	1	1
Total	3	9	12

Fuente: Ávila y cols.

Esta tabla sugiere un mayor riesgo de presentar esta variante de enfermedad ósea metabólica en edad superior a los 50 años.

Respecto al calcio, en este grupo se dio la siguiente distribución:

Tabla 12. Distribución de calcio de los casos con ABD.

Calcio (mg/dl)	Hemodiálisis	DPA
8.5-10.1	2	7
10.2-12.1	1	2

Fuente: Ávila y cols.

Lo cual sugiere un mejor control de las cifras de calcio por parte de la DPA al menos en este grupo de pacientes (con ABD).

La siguiente tabla presenta la distribución de alteraciones del fosfato en este grupo de pacientes:

Tabla 13. Distribución de fosfato de los casos con ABD.

Fosfato (mg/dl)	Hemodiálisis	DPA
2.5-3.4	0	1
3.5-5	2	5
5.1-9.8	1	3

Fuente: Ávila y cols.

La tabla sugiere mayor porcentaje de hiperfosfatemia en DPA.

En lo que se refiere al producto Ca X P, se tiene la siguiente tabla de distribución.

Tabla 14. Distribución de producto Ca X P de los casos con ABD.

Producto Ca X P	Hemodiálisis	DPA
21.5-54.9	2	7
55-98	0	2

Fuente: Ávila y cols.

Fue mayor el descontrol de este parámetro en los pacientes con DPA.

Y finalmente, en lo que respecta a la fosfatasa alcalina tenemos la siguiente distribución:

Tabla 15. Distribución de la fosfatasa alcalina de los casos con ABD.

Fosfatasa alcalina	Hemodiálisis	DPA
50-136	2	7
137- 953	1	2

Fuente: Ávila y cols.

Llama la atención en este caso un mayor número de pacientes con fosfatasa alcalina elevada en el grupo de DPA.

Respecto a los parámetros anteriormente comentados, a continuación tenemos los promedios, desviaciones estándar y significancias.

Tabla 16. Promedios, desviación estándar y significancia de los parámetros de laboratorio en pacientes con ABD.

Parámetro	Grupo	Media	Desviación estándar	Valor de p
Ca corregido	Hemodiálisis	10.46	1.74	N. S.
Ca corregido	DPA	10.79	1.03	N. S.
Fosfato	Hemodiálisis	5.76	2.02	N. S.
Fosfato	DPA	4.72	1.59	N. S.
Producto Ca X P	Hemodiálisis	60.88	32.20	N. S.
Producto Ca X P	DPA	50.92	17.71	N. S.
Fosfatasa alcalina	Hemodiálisis	147.33	24.09	.027
Fosfatasa alcalina	DPA	96.11	30.83	.036

Fuente: Ávila y cols.

El parámetro que presentó diferencia significativa (hemodiálisis VS DPA) en este grupo de pacientes (con ABD) fue la fosfatasa alcalina, con promedio menor en pacientes tratados con DPA.

ENFERMEDAD OSEA HIPERPARATIROIDIA (HPBD)

Respecto a la edad de los pacientes en el estudio, los clasificados en enfermedad ósea fueron 18 en hemodiálisis y 5 en DPA. La siguiente tabla muestra su distribución por edad.

Tabla 17. Distribución por edad y grupo de los casos con HPBD.

Edad	Hemodiálisis	DPA	Total
20-29	3	0	3
30-39	2	0	2
40-49	3	4	7
50-59	3	1	4
60-69	5	0	5
70-79	2	0	2
Total	18	5	23

Fuente: Ávila y cols.

Inicialmente se observa una mayor prevalencia de este tipo de osteodistrofia renal frente a la enfermedad ósea adinámica. Además fue más frecuente en el grupo de hemodiálisis. Finalmente, esta variante se observó a edades más tempranas (encontramos casos desde los 20 años, mientras que la ABD se presentó desde la edad de 50 años principalmente). Respecto al calcio, en este grupo se dio la siguiente distribución:

Tabla 18. Distribución de calcio de los casos con HPBD.

Calcio (mg/dl)	Hemodiálisis	DPA
7.1- 8.4	6	0
8.5-10.1	11	3
10.2-12.1	1	2

Fuente: Ávila y cols.

Se observa una tendencia a la hipocalcemia asociada a la hemodiálisis, por lo menos en este grupo de pacientes.

La siguiente tabla presenta la distribución de alteraciones del fosfato en este grupo de pacientes:

Tabla 19. Distribución de fosfato de los casos con HPBD.

Fosfato (mg/dl)	Hemodiálisis	DPA
2.5-3.4	1	0
3.5-5	4	2
5.1-9.8	13	3

Fuente: Ávila y cols.

La tabla sugiere mayor porcentaje de hiperfosfatemia en hemodiálisis, a diferencia del grupo previo en que se observó el mismo problema pero en pacientes con DPA.

En lo que se refiere al producto Ca X P, se tiene la siguiente tabla de distribución.

Tabla 20. Distribución de producto Ca X P de los casos con HPBD.

Producto Ca X P	Hemodiálisis	DPA
21.5-54.9	8	2
55-98	10	3

Fuente: Ávila y cols.

Fue mayor el descontrol de este parámetro en los pacientes con hemodiálisis, situación muy distinta frente al grupo previo.

Y finalmente, en lo que respecta a la fosfatasa alcalina tenemos la siguiente distribución:

Tabla 21. Distribución de la fosfatasa alcalina de los casos con HPBD.

Fosfatasa alcalina	Hemodiálisis	DPA
50-136	2	2
137- 953	16	3

Fuente: Ávila y cols.

Llama la atención en este caso un mayor número de pacientes con fosfatasa alcalina elevada en el grupo de hemodiálisis.

Respecto a los parámetros anteriormente comentados, a continuación tenemos los promedios, desviaciones estándar y significancias.

Tabla 22. Promedios, desviación estándar y significancia de los parámetros de laboratorio en pacientes con HPBD.

Parámetro	Grupo	Media	Desviación estándar	Significancia bilateral
Ca corregido	Hemodiálisis	9.216	.8993	.028
Ca corregido	DPA	10.252	.7288	.029
Fosfato	Hemodiálisis	6.456	2.2003	N. S.
Fosfato	DPA	5.820	2.0142	N. S.

Producto Ca X P	Hemodiálisis	56.183	17.4982	N. S.
Producto Ca X P	DPA	59.932	21.64	N. S.
Fosfatasa alcalina	Hemodiálisis	334.0	239.38	N. S.
Fosfatasa alcalina	DPA	145.8	37.023	0.005

Fuente: Ávila y cols.

En este grupo de variante de osteodistrofia renal fueron 2 los parámetros en los que se presentó diferencia estadística: el calcio corregido (con tendencia a la hipercalcemia en los paciente tratados con DPA) y nuevamente la fosfatasa alcalina con menor promedio en los pacientes tratados con DPA.

DISCUSION

El inicio de la osteodistrofia renal es observado cuando la depuración de creatinina se encuentra alrededor de 50 ml/min. Para el momento en que se inicia la terapia de sustitución renal, la práctica totalidad de los pacientes se ha visto afectada²¹. El tipo de osteodistrofia renal es diferente en cada paciente y varios factores son causantes de esta variación: edad, género, tipo de nefropatía, duración de la insuficiencia renal, exposición a aluminio, medicamentos empleados, y tipo de diálisis¹⁸. En el momento actual la enfermedad ósea adinámica y la enfermedad ósea hiperparatiroidea son las variantes con mayor prevalencia de ésta enfermedad. Se conoce la efectividad de los niveles séricos de iPTH para diferenciar entre ambas.

Como se puede observar, en el grupo de hemodiálisis la frecuencia de ABD y de HPBD fueron del 7.31 % y del 43.91 %, correspondiendo al 51. 22 % del total de esta población. En el caso del grupo de DPA, las frecuencias fueron del 43.91 % y del 12.83 %, afectando el conjunto de estas dos variantes al 56.74 % de los casos. Por lo anterior, el 48.78 % de los pacientes en hemodiálisis y del 43.26 % en DPA habrán de requerir estudio de biopsia de hueso para descartar enfermedad ósea mixta u otra variante de osteodistrofia renal.

En la siguiente tabla se muestran los porcentajes de las distintas variedades de osteodistrofia renal reportados en diversos estudios. Al final de la tabla se encuentran anotados nuestros hallazgos.

Tabla 23. Reporte de frecuencias de las variedades de osteodistrofia renal en diversos estudios.

Estudio y tipo de diálisis	ABD %	OM %	ODM %	HPBD %
Coen (2002) ³³ Hemodiálisis	1.2	2.8	28	57
Couttenye (1997) ¹¹ DPCA	43.3			
Coen (1998) ³⁴ Hemodiálisis	21.95		21.95	56
Chazan (1991) ³⁰ Hemodiálisis	5.2	28	26.3	40.3
Qi (1995) ²⁰ Hemodiálisis	61.4			28
Qi (1995) ²⁰ DPCA	43.5			28.2
Torres (1995) ¹⁹ Hemodiálisis	32	12	12	44
Torres (1995) ¹⁹ DPCA	48	10	10	32

Fletcher (1997) ¹⁸ Diálisis	4.10	1.36	5.47	78
Buargub (2006) ²¹ Hemodiálisis	33			26
Ávila y col. (2007) Hemodiálisis	7.31			43.91
Ávila y col. (2007) DPA	23.07			12.83

ABD: enfermedad ósea adinámica; OM: osteomalacia; ODM: osteodistrofia mixta; HPBD: enfermedad ósea hiperparatiroidea.

Fuente: Ávila y cols.

Como puede observarse, el porcentaje de ABD tiene una amplia variación (del 1.2 al 61.4%). Los resultados de nuestro estudio son comparables a los reportados en la literatura donde se asocia la hemodiálisis a un bajo porcentaje de pacientes con ABD, situación inversa en el caso de diálisis peritoneal. Cabe destacar que en la revisión bibliográfica no se encontró estudio alguno refiriéndose a la variedad de diálisis peritoneal del tipo automatizada, lo que caracteriza al presente estudio. Llama la atención que el presente estudio arrojó resultados comparables a los previos a pesar de la escasa muestra de pacientes (algunos estudios fueron realizados con más de mil pacientes en la comunidad Europea). Los estudios que muestran una marcada discordancia son los reportados por Qi en sus dos reportes en la población de Kentucky, Estados Unidos.

En lo que se refiere a las frecuencias de la HPBD, los porcentajes varían del 12.83 (en nuestro propio estudio en pacientes con DPA), al 78 % (de Fletcher en pacientes con Hemodiálisis). La tendencia es a presentar esta variante de osteodistrofia renal en pacientes tratados con hemodiálisis, a excepción de lo reportado por Couttenye en pacientes con DPCA, la variante más empleada de diálisis peritoneal. Nuestros resultados continúan siendo congruentes en este rubro.

La siguiente tabla muestra el reporte de algunos estudios sobre alteraciones en los niveles séricos de calcio, fósforo e iPTH frente a las recomendaciones de la guía K/DOQI de la NKF. Al final de la misma se encuentran anotados nuestros resultados.

Estudio	Ca ↓	Ca ↑	P ↓	P ↑	Ca X P normal	Ca X P ↑	iPTH ↓	iPTH ↑
Maduell (2005) ³⁶ Hemodiálisis	5	17.8	16	29	73	27	12	43
Noordzij (2005) ¹⁶ Hemodiálisis	7	53	7	53	54	46	56	23
Noordzij (2005) ¹⁶ DPCA	2	69	9	41	58	42	56	22
Ávila y col. (2007) Hemodiálisis	17	22.1	2.43	73.27	39.02	60.98	29.2	53.73
Ávila y col. (2007) DPA	2.56	58.98	10.25	58.99	38.46	61.54	51.28	30.78

Tabla 24. Reporte de alteraciones de los niveles de calcio, fosfato e iPTH frente a las recomendaciones de la guía K/DOQI de la NKF en diversos estudios.

La tendencia es a presentar hipocalcemia, hipofosfatemia, iPTH baja y producto Ca X P normal. Las diferencias importantes del estudio actual frente a los reportados en la literatura, como puede observarse, son: mayor porcentaje de hipocalcemia en los pacientes con hemodiálisis, menor porcentaje de hipofosfatemia y mayor porcentaje de pacientes con producto Ca X P alto. Estas fueron las diferencias importantes de nuestra población latinoamericana frente a lo reportado en la comunidad Europea

En el grupo de pacientes diagnosticados con enfermedad ósea hiperparatiroidea tenemos 1 paciente en hemodiálisis y 2 en DPA que simultáneamente presentan hipercalcemia. En estos casos debe ser evaluada la posibilidad de realizar paratiroidectomía por la aparente falla de tratamiento con análogos de vitamina D. Por otra parte, en este mismo grupo se encuentran 6 pacientes con hemodiálisis que presentan hipocalcemia en quienes se tiene que evaluar la posibilidad de tratamiento sub óptimo con análogos de vitamina D o mal apego al tratamiento.

A semejanza del reporte de Buargub²¹ en el presente estudio también se observa un calcio corregido con promedio mayor de calcio en el grupo de ABD (10.46 en hemodiálisis y 10.79 en DPA), frente al grupo de HPBD (9.216 en hemodiálisis y 10.25 en DPA). Fue congruente en este grupo encontrar niveles séricos de fosfatasa alcalina en promedio menores frente al grupo de HPBD siendo este parámetro un marcador de recambio óseo.

En el grupo de pacientes con ABD un paciente con hemodiálisis y 2 en DPA presentan simultáneamente hipercalcemia. Es un grupo especial de pacientes que deben ser diagnosticados y recibir ajuste oportuno de tratamiento ya que se encuentran en riesgo especial de presentar calcificaciones metastásicas.

Llama la atención la presencia de un porcentaje muy elevado de pacientes con un producto Ca X P alto (60.98 % en hemodiálisis y 61.54 % en DPA), principalmente considerando que esta condición representa un factor importante de riesgo cardiovascular.

Nuestro estudio presenta tres limitaciones. Primero, para el diagnóstico de las variantes de osteodistrofia renal se dependió completamente de los niveles séricos de iPTH; no contamos con biopsia de hueso debido a falta de personal, equipo y personal capacitado para la adecuada interpretación^{2, 5, 12, 18, 19, 20, 30, 33}. En segundo lugar no se contó con la posibilidad de determinar niveles séricos de vitamina D ni de aluminio para excluir osteomalacia secundaria a deficiencia de vitamina D o descartar intoxicación por aluminio. Finalmente, no contamos con otros reactivos que han demostrado efectividad en el diagnóstico de las distintas variedades de osteodistrofia renal: osteocalcina y fosfatasa alcalina ósea principalmente.

En resumen, en la población de estudio es imperativo el disminuir la alta frecuencia de hiperfosfatemia (a pesar de las complicaciones de emplear quelantes de fosfato basados en calcio), de producto Ca X P alto y de hiperparatiroidismo (con ajuste del tratamiento con análogos de vitamina D o paratiroidectomía). Ya se encuentran en uso las nuevas herramientas terapéuticas: sevelamer, paricalcitol, doxercalciferol, calcimiméticos y diálisis con bajo contenido de calcio; por lo tanto habrán de realizarse estudios posteriores para determinar su impacto en nuestra población. Se debe tener una vigilancia estrecha de las metas terapéuticas para el metabolismo de calcio y fosfato comentadas en la guía de la NKF. Pero aún más importante, deben realizarse estudio para determinar metas terapéuticas adecuadas para los pacientes mexicanos.

CONCLUSIONES

Los valores plasmáticos de calcio se encontraron mayormente elevados en pacientes con DPA frente a pacientes con hemodiálisis. Esta hipótesis fue confirmada y presentó diferencia significativa.

Los valores plasmáticos de fósforo se encontraron mayormente elevados en pacientes con hemodiálisis frente a pacientes con DPA. También se confirmó esta hipótesis, aunque sin haber presentado diferencia significativa.

El hiperparatiroidismo presenta mayor asociación con el empleo de hemodiálisis con respecto a la DPA. Se confirmó esta hipótesis por significancia estadística.

La prevalencia de enfermedad ósea adinámica es mayor en pacientes con DPA frente a pacientes con hemodiálisis. En este sentido, la DPA presentó un porcentaje 3.1 veces superior de este tipo de osteodistrofia con respecto a la hemodiálisis.

La prevalencia de enfermedad ósea hiperparatiroidea es mayor en pacientes con hemodiálisis frente a pacientes con DPA. El porcentaje de esta variante de osteodistrofia renal fue 3.4 veces superior en los pacientes con hemodiálisis comparados con los pacientes en DPA.

BIBIOGRAFIA

1. Malluche HH. Renal bone disease. An unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int.* 1990; 38: 193-211.
2. Torres A, Lorenzo. Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 1995; 47: 1413-1442.
3. Cohen-Solal ME. Comparison of intact, midregion and carboxy terminal assays for the diagnosis of bone disease in hemodialyzed patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 516-524.
4. Salusky IB. Biochemical markers of renal osteodystrophy in paediatric patients undergoing CAPD/CCPD. *Kidney Int* 1994; 45: 253-258.
5. Gerakis A. Biochemical markers for non-invasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and adynamic bone in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2430-2438.
6. Massry SG. Skeletal resistance to PTH in renal failure: studies in 105 human subjects. *Ann Intern Med* 1973; 78: 357-364.
7. Hill CS. The preparation of monoclonal antibodies which react preferentially with human bone alkaline phosphatases and not liver alkaline phosphatase. *Clin Chim Acta* 1989; 186:315-320.
8. Ureña P. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:1-7.
9. Jarava C. Bone alkaline phosphatase isoenzyme in renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl 3): 43-6.
10. Couttenye MM. Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1065-1072.
11. Couttenye MM. High prevalence of adynamic bone disease diagnosed by biochemical markers in a wide sample of the European CAPD population. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2144-2150.
12. Rapisarda F. Comparative study of biochemical markers of bone formation in relation to dialysis age. *Ital J Mineral Electrolyte Metab* 1998; 27-32.
13. Fukagawa M. Renal osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17 -Suppl 10-: 2-5.
14. Hörl, Walter. Secondary hyperparathyroidism: present and future therapeutic implications. *Nephrol Dial Transplant* (2002) 17: 732-733.
15. Malluche, H. The importance of bone health in end stage renal disease: out of the frying pan, into the fire?. *Nephrol Dial Transplant.* (2004) 19 -suppl 1-: i9-i13.
16. Noordzij, M. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in Dialysis Patients. *Am J of Kidney Diseases.* 2005 Nov; 46 (5): 925-932.
17. Hruska, K. New concepts in renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant.* (1998) 13: 2755-2760.
18. Fletcher, S. Assessment of renal osteodystrophy in dialysis patients: use of bone alkaline phosphatase, bone mineral density and parathyroid ultrasound in comparison with bone histology. *Nephron.* 1997; 75: 412-419.
19. Torres, Armando. Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: evidence of better bone response to PTH. *Kidney Int.* 1995. 47: 1434-1442.

20. Qi, Quanle. Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients con chronic maintenance dialysys. *Am J of Kidney Diseases*. 1995 Oct; 26 (4): 622-631.
21. Buargub. Prevalence and pattern of renal osteodystrophy in chronic hemodialysis patients: a cross sectional study of 103 patients. *Saudi J Kidney Transpl*. 2006 sep; 17 (3): 401-7.
22. Cunningham, Jhon. Achieving therapeutic targets en the treatment of secondary hiperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. (2004) 19 [Suppl 5]: V9-v14.
23. Malluche, HH. Use and indication of vitamin D and vitamin D analogues in patients with renal bone disease. *Nephrol Dial Transplant*. (2002) 17 [Suppl 10]: 6-9.
24. Hörl, Walter. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. (2004) 19 [Suppl 5]: v2-v8.
25. Drüeke, Tilman. Renal osteodystrophy: management of hyperphosphatemia. *Nephrol Dial Transplant*. (2000) 15 [Suppl 5]: 32-33.
26. Goodman, William. Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. (2003) 18 [Suppl 3]: iii2-iii8.
27. Rocha, Lillian. Variant of adynamic bone disease in hemodialysis patients: fact or fiction?. *Am J of Kidney Diseases*. 2006 Sept; 48 (3): 430-436.
28. Bervoets, An. Useful biochemical markers for diagnosing renal osteodystrophy en predialysis end-stage renal failure patients. *Am J of Kidney Diseases*. 2003 May; 41 (5): 997-1007.
29. Kurz, P. Differences in calcium kinetic pattern between CAPD and HD patients. *Clin nephrol*. (1995) 44 (4): 255-261.
30. Chazan, JA. The clinical spectrum of renal osteodystrophy in 57 chronic hemodialysis patients: a correlation between biochemical parameters and bone pathology findings. *Clin nephrol*. (1991) 35 (2): 78-85.
31. Sanchez, Carmen. Low vs standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: differences in treatment, biochemistry and bone histomorphometry. A randomized multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. (2004) 19:1587-1593.
32. Spasovski, Goce. Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. (2003) 18:1159-1166.
33. Coen, Giorgio. Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron*. (2002) 91 (1):103-111.
34. Coen, Giorgio. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. (1998) 13: 2294-2302.
35. Locatelli, Francesco. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 May; 17(5):723-31.
36. Maduell, F. Assessment of phosphorus and calcium metabolism and its clinical management in hemodialysis patients in the community of Valencia. *J Nephrol* 2005; 18: 739-748.
37. Pérez, C. Bone disease in patients with chronic kidney disease under conservative management. *Sao Paulo Med. J*. Mar 2005. 123 (2): 83-87.
38. Gallieni, M. Calcium, phosphate, and PTH levels in the hemodialysis population: A multicenter study. *J Nephrol* 2002; 15: 165-170.
39. Lugon, JR. Effects of in-center daily hemodialysis upon mineral metabolism and bone disease in end-stage renal disease patients. *Sao Paulo Med J*. 2001 May 3;119(3):105-9.

40. Bushinsky, DA. Electrolyte quintet: Calcium. *Lancet*. 1998 Jul 25; 352 (9124):306-311.
41. Avendaño, LH. Nefrología Clínica. Madrid: Medica Panamericana, 2003.
42. Ferreira, MA. Diagnosis of renal osteodystrophy: when and how to use biochemical markers and non-invasive methods; when bone biopsy is needed. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15 [Suppl 5]: 8-14.

ANEXOS

Anexo 1. Cédula de recolección de datos.



HOSPITAL DR DARIO FERNANDEZ FIERRO SERVICIO DE NEFROLOGIA

*OSTEODISTROFIA RENAL
CEDULA DE INFORMACION*

FECHA: _____

NOMBRE	
EDAD	
SEXO	
EXPEDIENTE	
MODALIDAD DE DIALISIS	
TIEMPO DE USO	
CAUSA DE NEFROPATIA	

ENFERMEDADES AGREGADAS

FARMACOS EMPLEADOS

FARMACO	DOSIS	TIEMPO DE USO
CALCITRIOL		
CALCIO		

LABORATORIOS

PRUEBA	RESULTADO	PRUEBA	RESULTADO
CALCIO		FOSFATO	
FOSFATASA ALCALINA		PTH	
ALBUMINA		UREA	
CREATININA			

Anexo 2. Carta de consentimiento informado.
México D.F a de del 2007.

CARTA DE CONSENTIMIENTO

El Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado a través del Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro", bajo la coordinación de la Dra. Odette del Carmen Díaz Avendaño Nefróloga adscrita al servicio de hemodiálisis, la Dra Maria del Carmen Popoca Martínez, Nefróloga adscrita al servicio de diálisis peritoneal automatizada y el Dr Arnulfo Jesús Avila León Residente de tercer año de Medicina Interna, iniciaran el estudio "HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO Y OSTEODISTROFIA RENAL, ESTUDIO DE PREVALENCIA Y COMPARATIVO EN PACIENTES CON HEMODIALISIS Y DPA" durante los meses de enero a marzo del 2007"; por lo que solicitamos su aprobación para llevarse a cabo.

Para su realización se tomarán muestras sanguíneas para determinar niveles de calcio, fosforo y PTH a los pacientes de dichos servicios y se les aplicará un cuestionario sobre tiempo de uso de diálisis y medicamentos empleados. La información proporcionada y los resultados obtenidos se manejaran de manera estrictamente confidencial.

ACEPTO PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Participante (Nombre y firma)

ABREVIATURAS

ABD: enfermedad ósea adinámica.
Ca: calcio.
DPA: diálisis peritoneal automatizada.
DPCA: diálisis peritoneal continua ambulatoria.
FA: fosfatasa alcalina.
GFR: tasa de filtración glomerular.
HD: hemodiálisis.
HPBD: enfermedad ósea hiperparatiroidea.
HPTS: hiperparatiroidismo secundario.
HVI: hipertrofia ventricular izquierda.
iPTH: hormona paratifoidea intacta.
IRC: insuficiencia renal crónica.
l: litro.
mEq: miliequivalentes.
ml: mililitro.
N.S.: no significativa.
NKF: Nacional Kidney Foundation.
ODM: osteodistrofia mixta.
ODR: osteodistrofia renal.
OM: osteomalacia.
P: fosfato.
pg: picogramos.