



# Espectro bioquímico e histológico de la osteodistrofia renal en Argentina

W. G. Douthat, G. Garay, J. de Arteaga, J. L. Fernández Martín\*, J. B. Cannata Andía\* y P. U. Massari

Sección Metabolismo Óseo. Servicio de Nefrología. Hospital Privado-Centro Médico de Córdoba. Carrera de Postgrado en Nefrología. Universidad Católica de Córdoba. Argentina. \*Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. \*Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo.

## RESUMEN

Mostramos el tipo histológico de osteodistrofia renal en pacientes de Argentina. Entre 1994 y 2001 biopsiamos 57 pacientes con IRC que poseían signos y/o síntomas de osteodistrofia renal. Analizamos las muestras de 52 pacientes cuyo material resultó apto para su estudio y para observar la evolución en el tiempo los dividimos en biopsias realizadas entre 1994-1996 y 1997-2001.

Los valores bioquímicos encontrados fueron: calcio sérico  $9,9 \pm 1,8$  mg/dl, fósforo  $5,8 \pm 3,2$  mg/dl, FA  $693,9 \pm 968,9$  UI/L, PTHi  $562,0 \pm 598,5$  pg/ml, aluminio sérico  $65,7 \pm 79,3$  ug/L y óseo  $22,8 \pm 22,4$  ug/g.

El diagnóstico histológico fue hiperparatiroidismo severo en 13 pacientes (25%), hiperparatiroidismo leve en 14 (27%), osteomalacia en 10 (19%), enfermedad ósea adinámica en 5 (9,6%) y formas mixtas en 10 (19,2%). Los pacientes con formas histológicas de bajo remodelado mostraron niveles significativamente superiores de aluminio sérico y óseo respecto a los de alto remodelado.

En el período 1997-2001 hubo un incremento relativo de las formas histológicas de alto remodelado con respecto al período 1994-1996 (64 vs 40,7%), sin cambios en las de bajo remodelado.

Estos datos sugieren una elevada prevalencia de formas de alto remodelado en relación al hiperparatiroidismo y de bajo remodelado relacionadas al aluminio.

**Palabras clave:** Osteodistrofia renal. Biopsia ósea. Hiperparatiroidismo. Sobrecarga por aluminio.

## THE SPECTRUM OF RENAL OSTEODYSTROPHY IN ARGENTINA

### SUMMARY

Between 1994-2001 we have performed 57 bone biopsies for diagnostic purposes in symptomatic CRF patients. We analyzed here 52 samples where the material was optimal for study, and divided them into 2 periods according to when the biopsy was performed: 1994-1996 and 1997-2001, to verify changes in the spectrum of renal osteodystrophy.

Mean serum values were: serum calcium  $9.9 \pm 1.8$  mg/dl, phosphate  $5.8 \pm 3.2$  mg/dl, alkaline phosphatase  $693.9 \pm 968.9$  UI/L, iPTH  $562.0 \pm 598.5$  pg/ml, serum aluminum  $65.7 \pm 79.3$  ug/L and bone aluminum  $22.8 \pm 22.4$  ug/g.

**Correspondencia:** Dr. Walter Guillermo Douthat  
Sección Metabolismo Óseo Mineral  
Servicio de Nefrología  
Hospital Privado-Centro Médico de Córdoba  
Naciones Unidas, 346  
(5016) Córdoba (Argentina)  
E-mail: wdouthat@powernet.net.ar

*Hyperparathyroidism was the most common histological diagnosis as severe in 13 patients (25%), or as mild in 14 (27%). Ten patients had osteomalacia (19%), adynamic bone disease was diagnosed in 5 (9.6%) and mixed renal osteodystrophy in 10 (19.2%).*

*Low bone turnover patients showed higher bone and serum aluminum than high bone turnover patients. We observed a relative increment in high turnover bone disease in the later period (1997-2001) without changes in low turnover bone disease.*

*These data showed a high prevalence of hyperparathyroidism and aluminum-related low turnover bone disease, with no significant changes between the two time-periods analyzed here.*

**Key words: Renal osteodystrophy. Aluminum overload. Hyperparathyroidism. Bone biopsy.**

## INTRODUCCIÓN

El espectro de la osteodistrofia renal (ODR) ha variado con el paso del tiempo, entre otras cosas por cambios en la etiología de la insuficiencia renal crónica (IRC), incremento de la edad de los pacientes que ingresan a diálisis, trasplantes previos y/o el efecto de las distintas modalidades terapéuticas<sup>1-3</sup>.

En los últimos años se ha descrito un incremento en la prevalencia de las formas histológicas de bajo remodelado óseo, como la enfermedad ósea adinámica, con respecto a las de alto remodelado como la osteítis fibrosa relacionada al hiperparatiroidismo secundario. Se sugiere que estos cambios se deben a un mayor número de pacientes diabéticos, añosos, en diálisis peritoneal o con exceso de tratamiento con calcio, calcitriol o paratiroidectomía, a pesar de un mejor control de la sobrecarga por aluminio<sup>4,6</sup>.

También se ha hecho referencia a diferencias geográficas en el espectro de la osteodistrofia renal atribuido a factores propios del paciente y de la modalidad de tratamiento<sup>7-8</sup>. La biopsia ósea sigue constituyendo el patrón de oro para el diagnóstico del tipo histológico de osteodistrofia renal, resultando además importante para conocer el espectro histológico de cada región y sus diferencias con otras regiones<sup>9-11</sup>.

Mostramos nuestra experiencia con biopsias óseas realizadas a pacientes provenientes de la región central de Argentina con el fin de conocer la prevalencia de los distintos tipos de osteodistrofia renal.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Entre agosto de 1994 y julio de 2001 realizamos 57 biopsias óseas a pacientes con insuficiencia renal crónica que poseían signos y/o síntomas de osteodistrofia renal con el fin de diagnosticar su patología ósea.

En cuatro casos no fue posible realizar el diagnóstico histológico debido a que el material óseo obtenido resultó insuficiente para su análisis, mientras que en otro caso el diagnóstico fue de mieloma múltiple, por lo que fue excluido del estudio. En total analizamos los datos pertenecientes a 52 pacientes.

Todas las biopsias fueron obtenidas por el mismo operador en el Hospital Privado-Centro Médico de Córdoba, Argentina, bajo anestesia local, mediante punción de cresta ilíaca con trocar de Bordier y fueron procesadas por el Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral del Hospital Central de Asturias, España. La metodología utilizada para el procesamiento, medición histológica e histomorfometría fue descrita recientemente<sup>8</sup>.

De acuerdo al estudio histológico los pacientes fueron clasificados como enfermedad ósea de alto remodelado por hiperparatiroidismo leve a severo si se observaba en diferentes grados, la presencia de hueso no lamelar, fibrosis paratrabecular e incremento del número de osteoblastos, osteoclastos y superficie erosionada. En los pacientes a los que se había realizado marcaje con tetraciclinas se consideró la presencia de una elevada fracción de superficie trabecular con marcajes positivos. Se clasificó como formas de bajo remodelado cuando se observaba un marcado incremento de las superficies cubiertas, volumen y espesor del osteoide, con disminución en el número de superficies de formación y de células óseas (osteomalacia), o marcada disminución o ausencia de osteoide, células óseas y de superficies marcadas con tetraciclinas (enfermedad ósea adinámica). Se consideraron como formas mixtas a aquellas en las que se observaban algunas áreas con signos de hiperparatiroidismo secundario y otras con incremento del osteoide y disminución de las células óseas.

En cada paciente se determinaron calcio, fósforo y fosfatasa alcalina sérica utilizando un autoanali-

zador (modelo Hitachi 911), hormona paratiroidea molécula intacta mediante electroquimioluminiscencia (Nichol's), mientras que el aluminio sérico y óseo fue procesado con espectrofotometría de absorción atómica en un espectrómetro modelo Zeeman-3030, horno de grafito modelo HGA-600, muestreador automático modelo AS-60 (Perkin Elmer®), con sensibilidad de detección para aluminio inferior a 1 ug/L.

Para determinar si hubo variación en el tipo histológico de enfermedad ósea con el transcurso del tiempo, agrupamos los pacientes en formas de alto remodelado (hiperparatiroidismo leve y severo), bajo remodelado (osteomalacia y adinámica) y formas mixtas y dividimos los pacientes según el momento de la biopsia en aquellas realizadas entre 1994-1996 y entre 1997-2001.

Para el análisis estadístico se determinó la media  $\pm$  DE para variables continuas y porcentajes para variables discretas. La comparación entre variables continuas se realizó mediante el test de la *t* de Student, considerándose como significativa una  $p < 0,05$ . Para el análisis estadístico se utilizó el programa Stat-View 4.5 (Abacus).

## RESULTADOS

Los datos demográficos, bioquímicos y la distribución histológica según el año de realización de la biopsia son mostrados en la tabla I.

En nuestra población predominaron las formas histológicas de alto remodelado (52%) con respecto a las de bajo remodelado (28,6%) y las formas mixtas (19,6%) (fig. 1).

Los pacientes con diagnóstico histológico de hiperparatiroidismo presentaron un nivel de PTHi sérica significativamente superior con respecto a los de bajo remodelado óseo ( $718,6 \pm 638,3$  vs  $148,9 \pm 126,0$  pg/ml respectivamente,  $p = 0,003$ ), pero no con respecto a las formas mixtas ( $p = 0,7$ ).

Por el contrario el nivel de aluminio sérico resultó significativamente superior en los pacientes con formas de bajo remodelado óseo con respecto a los de alto remodelado ( $111,9 \pm 102,4$  vs  $20,1 \pm 17,7$  ug/L respectivamente,  $p = 0,0006$ ), pero no en relación a las formas mixtas ( $p = 0,8$ ). Con respecto a los depósitos de aluminio en hueso la tendencia fue similar, encontrándose mayores niveles en las formas de bajo remodelado ( $26,1 \pm 24,7$  vs  $13,1 \pm 6,5$  ug/g respectivamente,  $p = 0,03$ ).

Considerando el total de los pacientes estudiados encontramos que el 28,8% tenían niveles de fósforo sérico por encima de 6,5 mg/dl, el 17% presentaban un nivel de PTHi superior a 1.000 pg/ml, el 23% calcemia mayor de 10,4 mg/dl, el 42% tenían

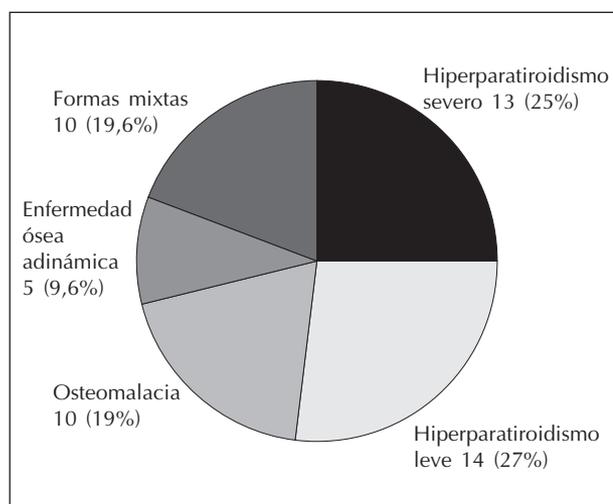


Fig. 1.—Distribución porcentual de las diferentes formas de osteodistrofia renal en Argentina (n = 52).

un nivel de aluminio sérico por encima de 20 ug/L, mientras que en el 37,5% el aluminio óseo era mayor de 20 ug/g.

Comparando las biopsias realizadas en el período 94-96 (n = 27) vs 97-01 (n = 25) observamos una tendencia hacia un aumento del número de formas de alto remodelado, de las cuales la mayor parte eran formas leves y una disminución en el de formas mixtas, sin cambios en el número de las de bajo remodelado (tabla I).

En el segundo período el nivel medio de PTHi descendió con respecto al primer período aunque en forma no significativa ( $513,7 \pm 479,4$  vs  $631,8 \pm 758,9$  pg/ml respectivamente,  $p = 0,5$ ), de la misma manera que el aluminio sérico ( $51,7 \pm 81,1$  vs  $76,3 \pm 79,8$  ug/L respectivamente,  $p = 0,3$ ) y el aluminio óseo ( $19,5 \pm 21,6$  vs  $30,1 \pm 23,3$  ug/g respectivamente,  $p = 0,1$ ).

## DISCUSIÓN

En el presente estudio mostramos datos sobre prevalencia del espectro histológico de la osteodistrofia renal de pacientes sintomáticos provenientes de 10 de las 24 provincias argentinas.

Las lesiones óseas más frecuentes en nuestra población fueron las formas de alto remodelado óseo por hiperparatiroidismo secundario de la misma manera a lo publicado en otros países de la región (Brasil y Uruguay) y de Europa (España y Portugal)<sup>7,8</sup>. Esta proporción tendió a incrementarse con el transcurso del tiempo, observándose en el período 1997-

**Tabla I.** Datos demográficos, bioquímicos e histológicos

Datos demográficos	Media ± DE	Rango
n	52	
Edad (años)	45,4 ± 14,2	13-74
Sexo (F/M)	33/19	
Tiempo en HD (m)	69,9 ± 48,0	1-183
Datos bioquímicos	Media ± DE	Rango
Calcio total (mg/dl)	9,9 ± 1,8	6,5-14,8
Fósforo (mg/dl)	5,8 ± 3,2	1,6-16,5
Producto calcio × fósforo (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	53,8 ± 29,0	12,1-139,3
Fosfatasa alcalina (UI/L)	693 ± 969	84-4.953
PTHi (pg/ml)	562,0 ± 598,5	40-2.400
Aluminio sérico (ug/L)	65,7 ± 79,3	7,4 ± 307,5
Aluminio óseo (ug/g)	22,8 ± 22,4	4,3-103,2
Datos histológicos	1994-1996 n (%)	1997-2001 n (%)
Alto remodelado	11 (40,7)	16 (64)
Bajo remodelado	8 (29,6)	7 (28)
Formas mixtas	8 (29,6)	2 (8)

2001 un aumento de las formas leves de hiperparatiroidismo a pesar de no haberse visto un cambio significativo en el nivel de PTH. En este segundo período también se observaron menores depósitos de aluminio en hueso sin cambios en la proporción de pacientes con formas de bajo remodelado.

En nuestra población los pacientes con formas de alto remodelado tuvieron niveles superiores de PTHi, e inferiores de aluminio sérico y óseo con respecto a las de bajo remodelado.

El nivel de aluminio en suero y hueso de los pacientes con formas adinámicas u osteomalacia tendió a disminuir con el transcurso del tiempo aunque continuó estando por encima de los niveles recomendados para diálisis. Similares datos en la población de diálisis fueron demostrados anteriormente donde observamos un elevado número de centros de diálisis con niveles de aluminio en el baño de diálisis muy por encima de los valores recomendados<sup>12</sup>. Se ha demostrado que la contaminación de los líquidos de diálisis representa uno de las principales causas de sobrecarga de aluminio para pacientes en diálisis, persistiendo largo tiempo después del trasplante renal<sup>13-15</sup>. Datos propios aún no publicados, muestran que uno de los principales factores que influyen en la contaminación con aluminio del baño de diálisis son los niveles elevados de aluminio en el agua de red que reciben los centros de diálisis y los desperfectos en los sistemas de tratamiento del agua, siendo el agua proveniente de

lagos y lagunas la que presenta mayores niveles de aluminio.

Según datos de Brasil y Uruguay el porcentaje de superficies con tinciones positivas para aluminio (aluminón) es también elevado (59 y 95% respectivamente), muy por encima de los datos provenientes de España (19%)<sup>7</sup>. En Brasil el problema ha sido atribuido a un bajo porcentaje de centros de diálisis con ósmosis inversa en el tratamiento del agua<sup>7</sup>.

En nuestra población el número de pacientes con formas de bajo remodelado no ha cambiado con el transcurso del tiempo a pesar de un descenso, aunque no significativo (probablemente por el bajo número de muestras), en los niveles de aluminio sérico y óseo. Probablemente otros factores no relacionados al aluminio puedan estar influyendo en su aparición como diabetes, edad, tratamiento con diálisis peritoneal, calcio o calcitriol<sup>6</sup>.

Los datos bioquímicos de nuestra población muestran un amplio margen de valores sugiriendo la severidad de los casos estudiados, como se puede observar en los rangos de los valores determinados. Niveles elevados de fosfato y producto fosfo-cálcico en suero tiene una importante relación con la mortalidad de los pacientes con insuficiencia renal crónica (tabla I)<sup>16</sup>.

Estos datos muestran que en nuestra población existe una elevada prevalencia de pacientes con enfermedad ósea de alto remodelado relacionado al hiperparatiroidismo secundario y un número menor de pacientes con bajo remodelado con elevados niveles de aluminio. Con el paso del tiempo hubo una tendencia a un incremento relativo de las formas leves de alto remodelado y a un descenso de los niveles sérico y óseos de aluminio.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hamdy N: The spectrum of renal bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 10 (Supl. 4): 14-18, 1995.
- Sherrard D, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Fenton SS, Segre GV: The spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure: an evolving disorder. *Kidney Int* 43: 436-442, 1993.
- Douthat W, Massari P, Cannata J: Trastornos del metabolismo óseo y mineral en el trasplante renal. *Nefrología* 14: 408-415, 1994.
- Cannata J: Adynamic bone and chronic renal failure: an overview. *Am J Med Sci* 320 (2): 81-84, 2000.
- Cannata J: Hypokinetic azotemic osteodystrophy. *Kidney Int* 54: 1000-1016, 1998.
- Hercz G, Greenwood C, Saiphoo M, Goodman W, Segre G, Fenton S, Sherrard D: Aplastic osteodystrophy without aluminum: the role of «suppressed» parathyroid function. *Kidney Int* 44: 860-866, 1993.
- Jorgetti V, Díaz López B, Caorsi H, Ferreira A, Palma A, Menéndez P, Douthat W, Olaizola I, Ribeiro S, Jarava C, Mo-

- reira E, Cannata J: Different patterns of renal osteodystrophy in Iberoamérica. *Am J Med Sci* 320 (3): 76-80, 2000.
8. Díaz López B, Jorgetti V, Caorsi H, Ferreira A, Palma A, Menéndez P, Olaizola I, Ribeiro S, Jarava C, Moreira E, Cannata Andía J: Epidemiology of renal osteodystrophy in Iberoamérica. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 41-45, 1998.
  9. Cannata J, Douthat W: Avances en la etiopatogenia, el diagnóstico y el tratamiento de la osteodistrofia renal. En: *Temas Actuales en Urología y Nefrología*. Editado por Pedro Barceló Reverte. Barcelona: Editorial Fundación Promoción Médica. p. 141-166, 1994.
  10. Douthat W, Acuña G, Menéndez Rodríguez P, Cannata J: Hechos y controversias en el diagnóstico de certeza de la Osteodistrofia Renal. Papel de la biopsia ósea. *Rev Port Nefrol Hipert* 7: 9-19, 1993.
  11. Ferreira M A: Diagnosis of renal osteodystrophy: when and how to use biochemical markers and non-invasive methods; when bone biopsy is needed. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 5): 8-14, 2000.
  12. Douthat W, De Arteaga J, Garay G, Canteros A, Cannata J, Massari P: Niveles de aluminio en el agua de centros de diálisis de la Provincia de Córdoba, Argentina. *Nefrol Latinoamericana* 5: 11-16, 1998.
  13. Cannata J, Douthat W, Acuña G, Fernández Martín JL: Aluminium toxicity: the role of prevention. *Life Chemistry Reports* 11: 207-213, 1994.
  14. Garay G, Grosso S, Douthat W, Fernández Martín JL, Cannata J, Massari P: Influence of aluminum overload on the course of post-transplant parathyroid function. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): S-65-S-68, 1996.
  15. Grosso S, Douthat W, Garay G, De Arteaga J, Boccardo G, Fernandez Martín J, Canteros A, Cannata J, Massari P: Time course and functional correlates of post-transplant aluminum elimination. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 98-102, 1998.
  16. Block G, Hulbert-Shearon T, Levin N, Port F: Association of serum phosphorous and calcium x phosphorous product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31: 607-617, 1998.