

Aspectos diagnósticos del hiperparatiroidismo secundario

A. Torres, M. T. Concepción, D. Hernández, A. P. Rodríguez y V. Lorenzo

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife

Introducción

En estudios recientes sobre la prevalencia de las distintas formas histológicas de osteodistrofia renal se ha demostrado que aproximadamente la mitad de los enfermos en programa de diálisis padecen lesiones óseas secundarias a la hiperfunción paratiroidea^{1-2,3}. Un adecuado control del hiperparatiroidismo es importante, además, por varias razones. Cuando las lesiones óseas progresan, se desarrolla una franca osteítis fibrosa, que con relativa frecuencia produce síntomas osteomusculares^{2,8}. En los casos más severos puede desarrollarse hipercalcemia espontánea, la cual obliga a la práctica de paratiroidectomía, corriéndose entonces el riesgo de enfermedad ósea adinámica relacionada con el aluminio⁵. Por último, la osteopenia y la necrosis ósea avascular postrasplante renal han sido relacionadas con la magnitud de la hiperfunción paratiroidea antes del implante^{6,7}. En resumen, el hiperparatiroidismo secundario del enfermo en diálisis es una patología frecuente, con efectos deletéreos potenciales de importancia. Una de las formas de prevenirlo es diagnosticándolo precozmente, resultando para ello fundamental un análisis crítico de los diferentes métodos diagnósticos a nuestro alcance.

Manifestaciones clínicas

Síntomas como los dolores óseos, la miopatía proximal o las fracturas patológicas son poco específicos y aparecen con una frecuencia similar en la osteítis fibrosa y en la enfermedad ósea de bajo remodelado relacionada con el aluminio^{2,4,11}.

Métodos bioquímicos

1. Niveles de calcio fósforo, y fosfatasa alcalina total

Los niveles de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina son, en general, poco útiles para diagnosticar la enfermedad

ósea subyacente^{1,4,8,11}. No obstante, la hipercalcemia espontánea debe hacer sospechar una osteítis fibrosa severa o una enfermedad ósea de bajo remodelado relacionada con el aluminio^{2,8}.

2. Niveles de hormona paratiroidea (PTH)

En el mercado existen diferentes métodos para determinar los niveles de PTH. Básicamente, éstos pueden dividirse en los siguientes grupos: los que se dirigen al fragmento carboxiterminal, los que lo hacen al fragmento medio (media molécula), los que detectan el fragmento aminoterminal y los que miden la hormona intacta. Para determinar la hormona intacta, el método más utilizado es el ensayo inmunoradiométrico, el cual utiliza dos anticuerpos⁹. La introducción de este método ha supuesto enormes ventajas. En primer lugar, su generalización ha permitido que hablemos un mismo lenguaje, evitándose lo que estábamos acostumbrados a ver en la literatura: un ensayo diferente en cada artículo y desconocimiento del grado de correlación de ese ensayo particular con la histología. Además, los estudios de comparación de la PTH intacta (PTH-I) con la histología, han demostrado una mejor capacidad discriminante de las lesiones óseas, que en el caso de los ensayos carboxiterminales o media molécula^{3,10}. Estudios más recientes apoyan estos hallazgos^{11,12}. Nosotros hemos comparado los niveles de PTH-I con la histología ósea en un grupo de 72 enfermos en diálisis³. De manera similar a otros autores, demostramos que niveles por encima de 500 pg/ml tienen un alto valor predictivo de osteítis fibrosa^{3,12}. De manera inversa, valores por debajo de 120 pg/ml predicen razonablemente la enfermedad de bajo remodelado (aplástica u osteomalacia)³. Un análisis detallado de la recta de regresión y sus bandas de 95 % de límite de confianza, entre PTH-I y superficie osteoide osteoblástica, demuestra que para que ésta se mantenga en valores normales se precisan valores de PTH-I que oscilan entre 120-300 pg/ml¹³. Si se analiza de la misma manera la correlación entre la PTH-I y la fibrosis peritrabecular, cuando la PTH-I está por encima de 250 pg/ml comienza a aparecer fibrosis¹³. Por último, después de analizar mediante tomografía axial computarizada cuantificada los cambios de densidad ósea vertebral postrasplante, demostramos que los enfermos que acceden al trasplante con valores de PTH-I > 250 pg/ml

Correspondencia: Dr. Armando Torres Ramírez.
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario de Canarias.
Ofra-La Cuesta.
38320 La Laguna. Tenerife (España).

sufren el doble de pérdida de mineral óseo, que aquellos que se trasplantan con una PTH-I <250 pg/ml⁷. De todo esto se desprende que, a efectos clínicos, los niveles óptimos de PTH-I de los enfermos en diálisis podrían oscilar entre 120-250 pg/ml, es decir, cifras entre 2-4 veces el límite de los sujetos normales (65 pg/ml)¹³. Con ello se conseguiría evitar, de una parte, la enfermedad ósea de bajo remodelado, y de otra, las lesiones óseas del hiperparatiroidismo. Establecer este «rango de seguridad» para los valores de PTH es importante, sobre todo porque orienta al clínico a valorar con qué niveles de PTH Intacta debe iniciarse un tratamiento con calcitriol en pulsos post-diálisis y también qué niveles diana alcanzar con el tratamiento. Por último, el que en la uremia se requieran niveles más altos de PTH para mantener un remodelado óseo normal no debe sorprender, pues, no es más que el reflejo de la conocida resistencia esquelética a la PTH en esta situación^{8, 12, 14}.

3. Osteocalcina

Los niveles de osteocalcina son un buen reflejo de la actividad osteoblástica, fenómeno que también ocurre en la insuficiencia renal^{15, 16}. Nosotros hemos observado que éstos se correlacionan mejor con la histología que los niveles de PTH-carboxiterminal o media molécula, aunque no mejoran la capacidad diagnóstica de la PTH-intacta^{16, 17}.

Otros métodos diagnósticos

Los estudios que correlacionan la histología con la radiología de la mano usando técnica mamográfica, han demostrado que la presencia de resorción subperióstica avanzada se asocia a lesiones histológicas de osteítis fibrosa^{18, 19}, aunque no son infrecuentes los falsos negativos y positivos¹⁷. Además, en un estudio a largo plazo hemos demostrado que el empeoramiento de este signo radiológico, es prácticamente siempre posterior a las modificaciones de los parámetros bioquímicos¹⁹.

La gammagrafía ósea no ha demostrado una buena capacidad diagnóstica de la osteodistrofia renal, en las pocas ocasiones que se ha comparado con la histología²⁰.

Biopsia ósea

La biopsia ósea sin descalcificar después de doble marcaje con tetraciclina *in vivo* es el método diagnóstico definitivo de la osteodistrofia renal. Permite valorar la actividad celular osteoblástica y osteoclástica, la magnitud de la fibrosis peritrabecular, el volumen osteoide, el volumen óseo trabecular y la proporción de hueso laminar y no-laminar^{1, 8, 21}. Con el doble marcaje con tetraciclinas se puede valorar la dinámica de la mineralización^{8, 17, 21}. Disponiendo de los niveles de calcio, fósforo, PTH intacta y de

aluminio basal y tras el test de desferrioxamina, se pueden tomar la mayoría de las decisiones terapéuticas de manera acertada^{3, 4, 11}. Sin embargo, sigue siendo necesario recurrir a la biopsia ósea en los enfermos con hipercalcemia de origen incierto, así como en aquellos casos sintomáticos en los que los resultados tras la exposición al test son contradictorios o cuando exista una mala respuesta al tratamiento³.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido desarrollado dentro de los Proyectos CAICYT PB85-0253 del Ministerio de Educación y Ciencia, 54/02-06-87 del Gobierno Autónomo de Canarias y 92/0153 del FISS (Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social).

Bibliografía

1. Lorenzo V, Torres A: «La biopsia ósea sin descalcificar en el estudio de la osteodistrofia renal». *Nefrología* 6:19-22, 1986.
2. Llach F, Felsenfeld AJ, Coleman MD, Keveney JJ Jr, Pederson JA, Medlock TR: «The natural course of dialysis osteomalacia». *Kidney Int* 29:74S-79S, 1986.
3. Torres A: «¿Es necesaria la biopsia ósea?». *Nefrología* 12:210-214, 1991.
4. Hodsmann AB, Steer BM: «Serum aluminum levels as a reflection of renal osteodystrophy status and bone surface aluminum staining». *J Am Soc Nephrol* 2:1318-1327, 1992.
5. Llach F: «Parathyroidectomy in chronic renal failure: Indications, surgical approach, and the use of calcitriol». *Kidney Int* 38:S62-S68, 1990.
6. Julian BA, Quarles LD, Niemann KMW: «Musculoskeletal complications after transplantation: Pathogenesis and treatment». *Am J Kidney Dis* 9:99-120, 1992.
7. Machado M, Concepción MT, Hernández D, Lorenzo V, González-Posada JM, Rodríguez A, Toledo F, Torres A: «Cambios de densidad ósea vertebral tras el trasplante renal de cadáver: Importancia del grado de hiperparatiroidismo secundario pretrasplante». En Cannata JB (ed.): *Actualizaciones en metabolismo óseo*, pp. 173-180. Jarpyo Editores. Madrid, 1992.
8. Sherrard DJ, Andress DL: «Renal osteodystrophy». En Schrier RW y Gottschalk CW (eds.): *Diseases of the kidney*. Little Brown. Boston, 3035-3061, 1988.
9. Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne J et al.: «Highly sensitive two-site immunoradiometric assay for parathormone and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia». *Clin Chem* 33:1364-1367, 1987.
10. Cohen Solal ME, Sebert JL, Boudailliez B, Marie A, Moriniere P, Gueris J, Bouillon R, Fournier A: «Comparison of intact, midregion, and carboxy terminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemodialyzed patients». *J Clin Endocrinol Metab* 73:516-524, 1991.
11. Pei Y, Herez G, Greenwood C, Sherrard D, Segre G, Manuel A, Saiphoo C, Fenton S: «Non-invasive prediction of aluminum bone disease in hemo and peritoneal dialysis patients». *Kidney Int* 41:1374-1382, 1992.
12. Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G: «Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia». *J Clin Endocrinol Metab* 75:145-150, 1992.
13. Torres A, Hernández D, Concepción MT, Rodríguez A, De Bonis E, Domínguez ML, Pérez L, Rodríguez JC, Lorenzo V: «Higher levels of Intact Parathyroid Hormone are necessary to maintain a normal bone remodelling in dialysis patients». *J Am Soc Nephrol* 3:677, 1992 (Abstract).

ASPECTOS DIAGNOSTICOS DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

14. Rodríguez M, Martín-Malo A, Martínez ME, Torres A, Felsenfeld AJ, Llach F: «Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: Role of phosphorus and its effect on calcitriol». *Kidney Int* 40:1055-1062, 1991.
15. Malluche HH, Faugere MC, Fanti P, Price PA: «Plasma levels of Bone-Gla Protein reflect bone formation in patients on chronic hemodialysis». *Kidney Int* 26:869-874, 1984.
16. Torres A, Lorenzo V, González-Posada JM, Gómez MA, Ramón B, Alarcó R: «Niveles séricos de osteocalcina en la osteodistrofia renal: Comparación con la histomorfometría ósea». *Nefrología* 6:412-447, 1986.
17. Hernández D: «Ostediotrofia renal antes de la diálisis crónica». Tesis doctoral. Universidad de La Laguna, 1990.
18. Ritz E, Krempien P, Bommer J, Malluche HH, Schmidt-Gay H: «Skeletal X-Ray findings and bone histology in patients on hemodialysis». *Kidney Int* 13:16-23, 1978.
19. Suria S, Torres A, Lorenzo V, González-Posada JM, Hernández D, Losada M, Getino MA, Maceira B, Balaguer G, Machado M, Toledo F: «Evolución a largo plazo de los signos radiológicos de resorción ósea en las manos en hemodiálisis crónica: ¿Son necesarios los estudios rutinarios periódicos?». *Nefrología* 9:180-186, 1989.
20. Hodson EM, Howman-Gile RB, Evans RA, Bautovich G, Hills EE, Sherbon K, Bach BD, Horvath JS, Tiller DJ: «The diagnosis of renal osteodystrophy: A comparison of Technetium-99m-pyrophosphate bone scintigraphy with other techniques». *Clin Nephrol* 16:24-28, 1981.
21. Serrano S, Aubia J, Mariñoso ML: *Patología ósea metabólica*. Ediciones Doyma. Barcelona, 1990.