

# Hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal quirúrgica

M. J. Virgós, P. Menéndez, J. B. Díaz López y J. B. Cannata

Unidad de Investigación. Metabolismo Oseo y Mineral. Hospital Central de Asturias.

## Introducción

Durante los últimos años se han venido realizando numerosos trabajos encaminados a profundizar en el conocimiento de la insuficiencia renal crónica (IRC) y de sus complicaciones. Muchos de estos estudios se han llevado a cabo en animales de experimentación. Dentro de los métodos quirúrgicos, el modelo 5/6 de nefrectomía es uno de los de más sencilla realización. Aunque numerosos aspectos de las repercusiones de este modelo en la rata ya han sido estudiados, existen otros que no están suficientemente aclarados; de este modo se desconocen las modificaciones que se producen en el metabolismo<sup>1-4</sup>.

## Objetivos

- Valorar el grado y progresión de la insuficiencia renal tras la realización de 5/6 de nefrectomía, valorando las ventajas de la cirugía en un solo tiempo.
- Estudiar el hiperparatiroidismo secundario que se produce con este modelo, valorando parámetros bioquímicos e histología ósea.

## Material y métodos

Se utilizaron 85 ratas Wistar macho, peso medio  $353 \pm 57$  g, que se dividieron en tres grupos: grupo 1: IRC en un solo tiempo quirúrgico; grupo 2: IRC en dos tiempos quirúrgicos; grupo 3: función renal normal (FRN).

La IRC se realizó mediante nefrectomía bipolar izquierda seguida de nefrectomía total derecha (nefrectomía 5/6) en uno o dos tiempos quirúrgicos; en este último caso la nefrectomía total derecha se realizó una semana después de la nefrectomía bipolar izquierda.

Se realizaron controles bioquímicos en situación basal y a las 4, 7 y 16 semanas de la insuficiencia renal. Se determinaron:  $\text{Ca}^{2+}$ , calcio total, fósforo, hormona paratiroidea (PTH), proteínas, creatinina y urea en suero, calcio total y fósforo en orina. Se calcularon los índices de excre-

ción de calcio y fósforo en 24 horas, reabsorción tubular de fosfato (RTP) y aclaramiento de creatinina.

Al finalizar las 7 semanas (8 semanas desde la primera operación), 5 animales del grupo 2 fueron sacrificados y se les extrajo el tercio proximal de la tibia izquierda para estudio histológico. Los animales con FRN se utilizaron como controles de histología ósea.

La PTH se determinó por radioinmunoensayo (rat PTH-MM de INC<sup>®</sup>). El  $\text{Ca}^{2+}$ , mediante electrodo selectivo de iones Ciba-Corning 634<sup>®</sup>. El calcio total y fósforo, en autoanalizador Hitachi 705 (Boehringer Mannheim<sup>®</sup>). La creatinina y la urea, mediante autoanalizador de química seca Kodak Ektachem DT-60<sup>®</sup>. Las proteínas se midieron con un refractómetro Bausch-Lomb<sup>®</sup>.

Para el estudio de histología ósea, las muestras se incluyeron en metil-metacrilato sin descalcificación previa<sup>5</sup>.

El análisis estadístico se realizó mediante el test de la «t» de Student.

## Resultados

La supervivencia de los animales a las 7 semanas de la cirugía en uno o dos tiempos osciló entre el 72 y el 80 %, respectivamente, sin que se apreciaran diferencias significativas entre las dos técnicas empleadas.

En la tabla I se muestran los resultados a las 7 y a las 16 semanas de la cirugía en los animales del grupo 1. En

**Tabla I.** Evolución de la función renal en los animales del grupo I en situación basal y a las 7 y 16 semanas de provocar la insuficiencia renal

	BUN (mg/dl)	Creatinina S (mg/dl)	Aclaramiento creatinina (ml/min)
Basal (N = 6)	16 ± 3	0,53 ± 0,2	2,1 ± 1,0
7 semanas (N = 5)	44 ± 19 ***	1,08 ± 0,5 *	0,7 ± 0,6 *
16 semanas (N = 5)	48 ± 25 *	1,02 ± 0,55 *	0,59 ± 0,4 **

\* p < 0,05.  
\*\* p < 0,025.  
\*\*\* p < 0,001.

Correspondencia: Dr. J. B. Cannata.  
Unidad de Investigación.  
Metabolismo Oseo y Mineral.  
Hospital Central de Asturias.  
Apto. 243. 33006 Oviedo.

**Tabla II.** Resultados del grupo 2 en el tiempo basal y a las 7 semanas de provocar la insuficiencia renal

	Calcio (mmol/l)	Calcio total S (mg/dl)	Fósforo S (mg/dl)	PTH (pmol/l)	RTP (%)
<b>Basal</b>	1,25 ± 0,05 (N = 7)	9,4 ± 0,34 (N = 14)	8,7 ± 2,1 (N = 14)	125 ± 49 (N = 10)	98 ± 10 (N = 13)
<b>7 semanas</b>	1,25 ± 0,06 (N = 14)	9,6 ± 0,7 (N = 16)	8,1 ± 1,9 (N = 16)	395 ± 191 ** (N = 12)	85 ± 8 ** (N = 14)

\* p &lt; 0,01.

\*\* p &lt; 0,001.

el grupo 2, los resultados fueron similares, con un aclaramiento de creatinina que descendió a las 7 semanas de  $2,12 \pm 1,7$  a  $0,68 \pm 0,34$  ml/min. No se encontraron diferencias en el grado de función renal entre ambos grupos.

La IRC se acompañó de incremento significativo en la PTH y descenso de la reabsorción tubular de fosfatos (RTP) (tabla II).

En el estudio histológico se comprobó que las ratas con IRC tuvieron menor proporción de tejido óseo mineralizado, aumento de las lagunas de resorción (en ocasiones cubiertas de osteoclastos), aumento de las superficies cubiertas de osteoide y del número de osteoblastos, así como aparición de fibrosis paratrabecular.

## Discusión

En el presente estudio, tras la realización de la nefrectomía 5/6, se observó una estabilización renal a las 7 semanas. El hecho de prolongar el período experimental a 16 semanas no reportó beneficios respecto al grado y estabilidad de la misma. Por otra parte, a las 7 semanas las cifras de media molécula (PTH-MM) alcanzaron valores medios tres veces por encima de los normales, encontrándose diferencias significativas respecto a los valores basales.

Las ratas con IRC mostraron signos de aumento de formación y resorción ósea, así como aparición de fibrosis paratrabecular, todo ello compatible con el diagnóstico histológico de hiperparatiroidismo.

Podemos afirmar, por lo tanto, que el modelo 5/6 de nefrectomía fue capaz de reducir la función renal a un tercio de los valores iniciales, con una mortalidad global del 20 %, sin que se observaran diferencias entre la realización de nefrectomías en uno o dos tiempos quirúrgicos. Este grado de IRC se acompañó de hiperparatiroidismo secundario tanto a nivel bioquímico como histológico, hallazgos que resultan de gran utilidad para futuros estudios experimentales.

## Agradecimientos

Este trabajo ha recibido subvención FIS 91/E0747.

## Bibliografía

1. Sterner G, Wennberg A: «Partial nephrectomy and chronic renal failure: The adult rat model». *Contrib Nephrol* 60:39-45, 1988.
2. Gretz N, Meisinger E, Waldherr R, Strauch M: «Acute renal failure after 5/6 nephrectomy: histological and functional changes». *Contr Nephrol* 60:56-63, 1988.
3. Kraft K, Barsotti G, Giovannetti S, Wetzel E, Gretz N, Strauch M: «Renal bone disease in chronic uremic rats». *Contr Nephrol* 60:214-219, 1988.
4. Waldherr R, Gretz N: «Natural course of the development of histological lesions after 5/6 nephrectomy». *Contr Nephrol* 60:64-72, 1988.
5. Baron R, Vignery A, Neff L, Silverglate A, Santa María A: «Processing of undecalcified bone specimens for bone histomorphometry». En Recker R: *Bone histomorphometry, Techniques and interpretation*. Boca Ratón. Florida, capítulo 3:1-37, 1983.