

HIPERPARATIROIDISMO EN LA INSUFICIENCIA RENAL AGUDA: ESTUDIO PROSPECTIVO

Dras. N. Dackiewicz, E. Hammermuller, A. Macchi, R. Martinitto, A. Lorusso, G. Caletti, N. Delgado

RESUMEN

El rol del hiperparatiroidismo en la insuficiencia renal crónica (IRC) está bien estudiado, pero existe muy poca información en la insuficiencia renal aguda (IRA) en pediatría. Se realizó un estudio prospectivo en pacientes con IRA secundaria a Síndrome Urémico-Hemolítico (SUH) moderado o grave internados en el Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan desde febrero de 1995 hasta abril de 1996. Los objetivos fueron: documentar las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico, determinar los niveles de PTH y evaluar los cambios en relación con el tratamiento con quelantes del fósforo (P). Se analizaron 19 pacientes con edad x de 21.5 meses, 9 niñas y 10 niños. El laboratorio solicitado en el comienzo de la IRA (T1), durante la situación de IRA prolongada (T2) al normalizar la función renal en el control ambulatorio (T3) fue el siguiente: PTH, calcio(Ca) (corregido por albúmina sérica), P, creatinina y estado ácido-base. La población se dividió en 2 grupos al azar: Grupo A: tratados con hidróxido de aluminio y Grupo B: sin tratamiento quelante. Todos recibieron el tratamiento habitual para IRA. Se llevó a cabo el procesamiento de datos mediante el Test U de Mann Whitney y el Test de Friedman. Los resultados fueron: la x de los niveles de Ca fue normal en los 3 tiempos de observación en ambos grupos, pero con diferencias significativas entre T1 y T3 en el grupo A. Los valores de P de T1 y T2 fueron altos en ambos grupos, con normalización en T3, pero al comparar ambos grupos, la x de P de T2 fue significativamente menor en el grupo tratado. Los dosajes de PTH fueron elevados en ambos grupos en T1 y T2 y todos volvieron a la normalidad en T3, pero en el grupo tratado los niveles alcanzados fueron menores. Conclusión: Es necesaria la prevención del aumento exagerado de la PTH y el consiguiente disturbo del metabolismo Ca-P por lo que se aconseja la indicación precoz de quelantes de P en la IRA prolongada, con el objeto de evitar los síntomas y signos indeseables que provoca el hiperparatiroidismo secundario.

Palabras claves: Parathormona, calcio, fósforo, hiperparatiroidismo, insuficiencia renal aguda.

Medicina Infantil 1998; V: 16 -20.

INTRODUCCION

Los signos y síntomas observados en la uremia han sido clásicamente atribuidos a múltiples distur-

ABSTRACT

Secondary hyperparathyroidism is a well known problem in Chronic Renal Failure (CRF), but the role of parathyroid hormone (PTH) in children with acute renal failure (ARF) remains uncompletely understood. From february 1995 to april 1996, 19 children with ARF secondary to Hemolytic Uremic Syndrome (HUS), were prospectively analyzed at Pediatric Hospital Juan P Garrahan. The aims of the study were investigate Calcium-Phosphate (Ca-P) disturbances and PTH levels, and evaluate changes related to phosphate binding agents. Laboratory samples measured at the bening of IRA (T1), during IRA state (T2) and when renal function was recovered during ambulatory control (T3), included: PTH, Ca, P, creatinine and acid-base metabolism. Two groups were compared: Group A, treated with Aluminum Hidroxide (Al(OH)), and Group B, without binding treatment. All patients received ordinary therapy for ARF. Data analysis was performed using Mann Withney U Test and Friedman Test. Results: Mean Calcium levels was normal in both groups at the three times, but significant differences were observed between T3 and T1 in Group A. Phosphate levels were raised at T1 and T2, and they fell to normal at T3; however mean P level was significantly lower at T2 in Group A. PTH levels were elevated at T1 and T2, returning to normality at T3, with lower concentrations in Group A. Since elevation of blood levels of PTH in ARF may exert a wide-spread adverse effects on many organs, we suggest early administration of phosphate-binding agents.

Key Words: Parathyroid Hormone, Calcium, Phosphate, Hyperparathyroidism, Acute Renal Failure.

Medicina Infantil 1998; V: 16 - 20.

bios presentes en la insuficiencia renal crónica(IRC), siendo su causa fundamental el estado de hiperparatiroidismo secundario.

A partir de 1977, Massry ha sugerido la importancia del mismo en la génesis de las manifestaciones clínicas de la uremia¹.

La síntesis y secreción de hormona paratiroidea o parathormona (PTH) están reguladas por los ni-

Servicios de Clínica Pediátrica y Nefrología
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan
Aceptado: 18-01-99
Correspondencia a: Dra. Nora Dackiewicz
Combate de los Pozos 1881 (1245) Buenos Aires

veles de calcio (Ca), fósforo (P) y vitamina D3 (alfa 1 -25 di hidro colecalciferol)².

La hipocalcemia genera estímulo de la PTH a través de:

- a) acción directa y rápida sobre la liberación de parathormona.
- b) mediante el aumento de la expresión de ARNm de la PTH por una acción post transcripcional;
- c) acción indirecta sobre la hiperplasia de las células de la glándula.

El P se mantiene normal e incluso disminuido hasta etapas avanzadas de la IRC debido a la acción fosfatúrica de la PTH a través de su unión con receptores específicos presentes en los túbulos contorneados proximal y distal.^{3,4}

En la Insuficiencia Renal Aguda (IRA) la hiperfosforemia se manifiesta precozmente y puede llegar a cifras muy altas⁵. El tratamiento dialítico precoz no mejora los niveles pues tanto la diálisis peritoneal como la hemodiálisis tienen bajo clearance de P.

Desde los años 70, Slatopolsky y Bricker demostraron en perros con IRC experimental que la restricción dietética de P previene el hiperparatiroidismo secundario⁶.

La hiperfosfatemia disminuye los niveles de Ca rápidamente para mantener la solubilidad del producto Ca x P, lo que impide la formación de fosfato de calcio que se deposita en el hueso y los tejidos blandos, e inhibe la síntesis de vitamina D3⁷.

La vitamina 1-25 di (OH)D3 o calcitriol tuvo una importante aplicación clínica apenas fue descubierta por Fraser para el tratamiento de la osteodistrofia renal. Se demostró in vitro e in vivo que provoca disminución de la transcripción génica de PTH y aumenta la absorción intestinal tanto de Ca como de P⁸.

Actualmente la PTH está considerada como toxina urémica causante de enfermedad ósea, miocardiopatía, miopatía, alteraciones del metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono, alteraciones neurológicas de tipo central y periférico, etc^{9,10}. Durante décadas se consideró que el hiperparatiroidismo secundario era una complicación tardía, sin embargo se encuentran niveles altos de PTH en etapas tempranas del fallo renal crónico en pacientes con 70-80% de la función renal normal, o sea con filtrado glomerular aproximado de 80 ml/min/1.73m².

El comportamiento del metabolismo Ca-P y la respuesta de la PTH en la IRA en pediatría está poco estudiado, lo que dificulta la adopción de una conducta definida para el mejor control clínico de los pacientes en este aspecto.

La incidencia de la IRA prolongada ha aumentado por la mayor sobrevivencia de los pacientes relacionada a la mejor aplicación de los tratamientos dialíticos, el reconocimiento de la importancia de la

nutrición y la prevención de las infecciones y por la implementación de nuevos tratamientos complejos como cirugía cardiovascular, trasplantes, politraumatismos, etc.

Se decidió llevar a cabo este estudio prospectivo en pacientes con IRA secundaria a Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) modelo de insuficiencia reversible y prolongada con el objetivo de:

- a) documentar las alteraciones del metabolismo Ca-P.
- b) determinar los niveles séricos de PTH.
- c) evaluar sus cambios en relación con el tratamiento con quelantes de P.

MATERIAL Y METODOS

En niños internados con diagnóstico de SUH en el Hospital Juan P Garrahan se realizó el siguiente estudio prospectivo desde febrero de 1995 hasta abril de 1996. IRA fue definida por un nivel de creatinina sérica \geq a 1.5 mg% con presencia o no de oligoanuria. De la totalidad de los pacientes con SUH ingresaron al estudio 19 pacientes con IRA en el comienzo de su enfermedad (17 anúricos, 2 con diuresis conservada), que mantuvieron la insuficiencia renal más de 7 días.

Se solicitaron los exámenes de laboratorio en tres momentos de la enfermedad:

T1: en el comienzo de la IRA.

T2: durante la situación de IRA prolongada.

T3: al normalizar la función renal durante el control ambulatorio.

Los exámenes de laboratorio se efectuaron con el paciente en ayunas y sin alteraciones del equilibrio ácido base.

Creatinina (Cr) y P: medidos por técnicas de autoanализador standard.

Valores normales: Cr: lactante: 0.2 a 0.4 mg%,
niño: 0.3 a 0.7 mg%
P: 2.5 a 6.5 mg%

Magnesio (Mg) y Ca: medidos por el método de adsorción atómica.

Valores normales: Ca: 8.5 a 11 mg%
Mg: 1.5 a 2.5 mg%

El Ca se ajustó según niveles de albúmina sérica (fórmula: Ca en mg% - albúmina en g% + 4).

Albúmina sérica: dosaje mediante corrida electroforética y posterior lectura de densitometría. Valores normales: 3.5 a 5.5 g%.

PTH: método inmunoradiométrico con dosaje de molécula intacta.

Valor normal: 15 a 72 pg/ml.

Bicarbonato sérico: técnica de electrodos específicos.

Valor normal: 21 a 26 mMol/ml.

El tratamiento para el SUH consistió en diálisis peritoneal intermitente (DPI). Todos los pacientes recibieron aporte nutricional en base a leches con bajo contenido de sodio, con un aporte calórico pro-

medio de 60-80 kcal/kg/día y aporte proteico de 1.5-2 g/kg/día.

Se dividió a la población en 2 grupos al azar:

GRUPO A: (n=11) con indicación de hidróxido de aluminio ((OH)Al) como quelante del P a una dosis de 80 mg/kg hasta el egreso hospitalario en el período de recuperación de la función renal.

GRUPO B: (n=8) sin tratamiento quelante.

Para el procesamiento de datos se utilizó el test U de Mann Whitney y el test de Fridman.

RESULTADOS

La edad media de la población fue de 21.5 meses, con un rango de 7 a 60 meses. Diez pacientes eran de sexo masculino y 9 de sexo femenino.

Creatinina

La x de creatinina fue elevada en T1 y T2. Se observó normalización de sus valores en T3 (Tabla 1) a los (x) 55.18 días (r: 17-104 días) en el grupo A, y a los (x) 48.3 días (r: 32-95 días) en el grupo B. No hubo diferencias significativas en ambos grupos.

Calcio

La media de los niveles de Ca ajustado fue normal en el T1, T2 y T3 (Tabla 1) en ambos grupos. Los valores de Ca del grupo A en T1 y T3 tuvieron diferencias estadísticamente significativas. Esto no se observó en el grupo B. (Tabla 1)

TABLA 1: VALORES SERICOS DE PTH, FOSFORO, CALCIO Y CREATININA EN IRA.

Variables	Grupo A	Grupo B	Grupo A vs. Grupo B Valor p
<i>Creatinina</i>			
T1	4.57 ± 1.36	4.34 ± 1.99	N.S.
T2	4.48 ± 2.49	4.61 ± 2.52	N.S.
T3	0.35 ± 0.17	0.29 ± 0.06	N.S.
*	<0.00026	<0.0022	
<i>Calcio</i>			
T1	9.40 ± 0.98	9.72 ± 0.74	N.S.
T2	9.74 ± 0.74	8.95 ± 1.30	N.S.
T3	10.10 ± 0.61	10.30 ± 0.40	N.S.
*	<0.03	N.S.	
<i>Fósforo</i>			
T1	7.68 ± 2.39	6.47 ± 1.41	N.S.
T2	6.49 ± 1.31	9.09 ± 1.65	<0.0038
T3	5.21 ± 0.32	5.64 ± 1.06	N.S.
*	<0.0032	<0.0023	
<i>PTH</i>			
T1	152.1 ± 75.2	150.7 ± 67.9	N.S.
T2	140.2 ± 85.6	189.2 ± 89.5	N.S.
T3	27.2 ± 5.7	44.1 ± 16.0	<0.0081
*	<0.00021	<0.0077	

* valor p entre T1 y T3

Fósforo

Los valores de P de T1 y T2 fueron altos en ambos grupos con normalización en T3 (Tabla 1). En el grupo A, la x de P en T2 fue menor que en T1 (Tabla 1, Figura 1). Esto no se observó en el grupo B (Figura 2).

Si comparamos ambos grupos, la x de P del T2 fue significativamente menor en el grupo A (tratado). (Tabla 1, Figura 1).

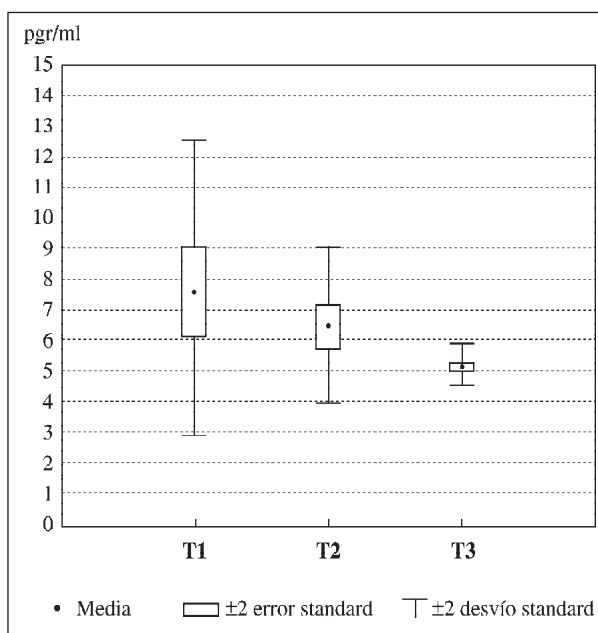


Figura 1: Fósforo - Grupo A con hidróxido de aluminio. Test de Friedman, p<0.032, entre T1 y T3.

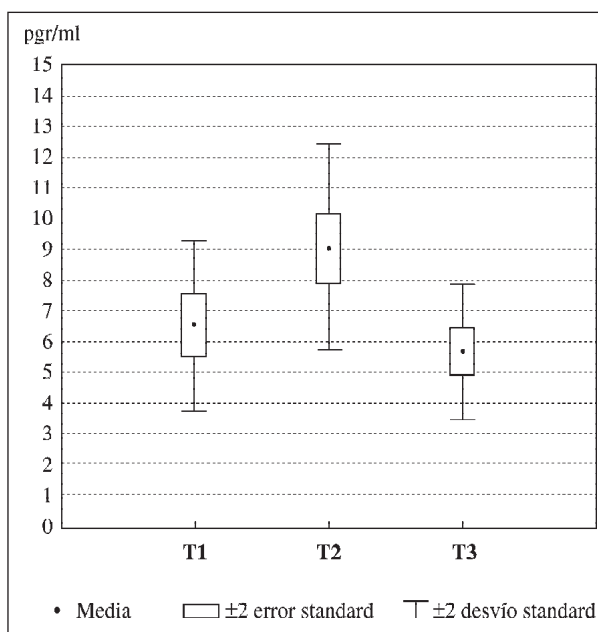


Figura 2: Fósforo - Grupo B sin hidróxido de aluminio. Test de Friedman, p<0.023, entre T1 y T3.

Parathormona

Los dosajes de PTH fueron elevados en ambos grupos en T1 y T2 y todos volvieron a la normalidad en T3, con la recuperación de la función renal. En el grupo A se observó que los dosajes en T2 disminuyeron con respecto a T1, a diferencia del grupo B.

Si comparamos ambos grupos, la PTH en T2 del grupo A es menor que la del grupo B. Esta diferencia es significativa en T3. (Tabla 1, Figura 3).

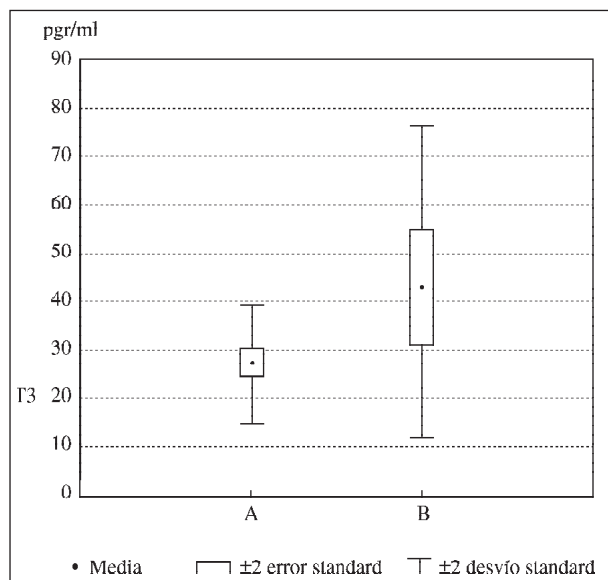


Figura 3: PTH - Grupos A y B. Test U de Mann-Whitney. Variable T3. ($p < 0.0081$)

DISCUSION

Los disturbios del metabolismo Ca y P en la IRA han sido poco estudiados en pediatría^{11,12}.

En el adulto la mayor parte de la literatura se refiere a las manifestaciones observadas en la IRA secundaria a malaria y a rabdomiolisis. Se acepta la presencia de hipocalcemia con hiperfosforemia en la etapa oligúrica (generalmente sin síntomas) y de hipercalcemia en la etapa diurética^{5,13,14}.

Se han investigado los niveles de los metabolitos de la 25-OH y 1-25(OH)₂ vitD₃ encontrándose disminuidos^{15,16} o normales^{11,14,17} según diferentes autores, coincidiendo con el hallazgo de niveles altos de PTH. Los estudios son difíciles de interpretar, por ser escasos y con diferentes métodos de determinación.

Se eligió el SUH como modelo de IRA prolongada en la infancia para observar el comportamiento del Ca-P y PTH.

Se compararon dos grupos de niños: grupo A (tratado con quelantes de P) y grupo B (control, sin tratamiento), similares en edad, tiempo de oliguria, indicaciones dietéticas y dialíticas.

El grupo A fue tratado con Al(OH) desde el comienzo de la IRA hasta el alta de la internación, en el período de recuperación de la función renal.

Las cifras de magnesio fueron normales en ambos grupos.

Todos los pacientes presentaron cifras normales de Ca en ambos grupos en la etapa oligúrica y diurética, como lo describen Exeni y col.¹¹. Sin embargo, hay diferencias en el comportamiento del Ca no solo entre ambos grupos sino también entre los diferentes estadios de la IRA en cada grupo.

El grupo A en T1 presenta dosajes de Ca significativamente más bajos que en el período de recuperación del filtrado glomerular (T3) ($p < 0.03$). Esto no se observa en el grupo no tratado. Se podría asumir que el fósforo puede influenciar este comportamiento dado que las cifras de fósforo en el grupo B son mayores y con mayor dispersión. (Figura 2).

En relación a la PTH, si comparamos ambos grupos en el T3, los niveles en el grupo A son significativamente más bajos que en el grupo B ($p < 0.0081$). Es probable que las cifras de Ca para inhibir la PTH deban ser normales altas, tal como se observa en el enfermo renal crónico¹⁰.

El mecanismo por el cual actúa el Ca a nivel de las células paratiroides está más claro desde que el receptor fuera identificado por biología molecular y se conociera que cambios mínimos en su concentración provocan rápida respuesta (menos de 3 minutos) en el estímulo o inhibición de la PTH². Por lo tanto se puede deducir que no es necesario que exista hipocalcemia para que haya estímulo de la PTH.

Ambos grupos en estudio presentan hiperfosforemia, sin embargo, también se observaron diferencias en el comportamiento del P en las sucesivas etapas de la IRA.

El grupo tratado presenta en T2 cifras menores que en T1, coincidiendo con valores mayores de Ca y menores de PTH. Esto no se observa en el grupo B. Podríamos deducir que la acción quelante disminuye los niveles de P, permite mejorar los de Ca y provocar menor estímulo de la PTH.

En T2 del grupo tratado la x de P es significativamente más baja que en el grupo B. Es probable que esto permita que en la etapa de recuperación del filtrado glomerular (T3), la PTH también sea significativamente más baja en dicho grupo.

Actualmente se acepta que el aumento del P sérico provoca estímulo directo de la secreción de PTH, en ausencia de cambios detectables en los niveles de Ca e independientes de la acción del calcitriol², no estudiado en este trabajo.

Estos datos muestran que en la IRA hay un estímulo rápido y sostenido de la PTH que cede al mejorar el filtrado glomerular, y que tanto el Ca como el P pueden estar relacionados con esta acción.

Este estímulo puede ser modificado con tratamiento precoz con quelantes de P, como lo demuestra el grupo tratado, donde observamos que los niveles de PTH son menores.

Los efectos del hiperparatiroidismo siempre se

han referido a los órganos clásicos como el riñón y el hueso. Sin embargo cada vez hay mayor preocupación por las alteraciones que provoca en otros tejidos como el sistema nervioso central y periférico, corazón, músculo, glóbulos rojos, metabolismo de los hidratos de carbono, lipídico, etc.

La biología molecular ha permitido conocer los efectos de la PTH sobre los órganos no clásicos y diferenciar las acciones del aumento agudo o crónico en la insuficiencia renal. Este aumento puede provocar signos y síntomas indeseables por lo que es considerada actualmente como la toxina más importante de la uremia¹⁸.

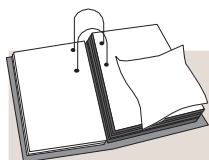
No es necesario en la clínica cotidiana el control de PTH en la IRA, pero sí la prevención de su aumento exagerado con el mejor control de los niveles de Ca y P.

Conclusión

En la IRA prolongada se aconseja la indicación precoz de quelantes de P con el objeto de mantener los niveles de Ca y P plasmáticos normales y permitir el mejor control del hiperparatiroidismo secundario.

REFERENCIAS

1. Massry SG. Is parathyroid hormone a uremic toxin? *Nephron*. 1977; 19:125-130.
2. Slatopolsky E, Delmer J. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*. 1994; 23: 229-236.
3. Drueke T B. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1995; 48: 259-272.
4. Marks KH, Kilav R, Naveh-Many T, Silver J. Calcium, phosphate, vitamin D, and the parathyroid. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 364-367.
5. Massry SG et al. Divalent ion metabolism in patients with acute renal failure: studies on the mechanism of hypocalcemia. *Kidney Int*. 1974; 5: 437-440.
6. Slatopolsky E, Bricker NS. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int* 1973; 4: 141-145.
7. Portale AA, Booth BE, Halloran BP et col. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1-25 dihydroxy vitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J. Clin. Invest*. 1984; 73: 1580-1589.
8. Fraser DR. Regulation of the metabolism of vitamin D. *Physiol Rev* 1980;60: 551-613.
9. Massry SG, Smogorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediate its deleterious effects on organ function in uremia. *Sem Nephrol* 1994; : 219-231.
10. Felsenfeld AJ, Llach F. Parathyroid gland function in chronic renal failure. *Kidney Int* 1993; 771-789.
11. Exeni R, Bogado C, Grimoldi I, Laso M, Exeni C, Amore A, Zanchetta J, Fradinger E. Alteraciones del metab fosfocálcico en niños con IRA provocada por el SUH. III Congreso Latinoamericano de Nefrología Pediátrica. 1992. B. Aires, Argentina.
12. Ritz E, Stefanski A, Rambansik M. The role of the parathyroid glands in the Uremic Syndrome. *Am J Kidney Dis* 1995; 5: 808-813.
13. St. John A, Davis T M E; Tran Quang Binh, Le Thi Anh Thu, Dyer J R; Trinh Kim Anh. Mineral Homeostasis in Acute Renal Failure complicating severe Falciparum Malaria. *J Clin Endocrinol Metabol* 1995; 80: 2761-2767.
14. Akmal M, Bishop JE, Telfer N, Norman Aw, Massry SG. Hypocalcemia and hypercalcemia in patients with rhabdomyolysis with and without renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63:137-142.
15. Druml W, Schwarzenhofer M, Apsner R, Horl WH. Fat-Soluble vitamins in patients with acute renal failure. *Miner Electrolyte Metab*. 1998; 24(4):220-226.
16. Hsueh, Patel S, Young EW, Simpson R. Production and metabolic clearance of calcitriol in Acute Renal Failure. *Kidney Int* 1988; 33:530-535.
17. Llach F, Felsenfeld AJ, Haussler MR. The pathophysiology of altered calcium metabolism in rhabdomyolysis-induced acute renal failure. *N Engl J Med*. 1981; 305:117-123.
18. Bro S, Olgaard K. Effects of excess PTH on non classical target organs. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 606-620.



“IV Jornadas Multidisciplinarias”, se realizarán en el Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, del 23 al 31 de agosto de 1999, coincidiendo con la conmemoración del 12º Aniversario del Hospital.

Programa preliminar. Temas: • Administración hospitalaria. • Avances en Cirugía Pediátrica.

• Detección en la infancia de patologías de riesgo en adultos. • Detección precoz de patologías pediátricas. • Educación y Salud. • El paciente inmunosuprimido. • Interdisciplina y paciente crónico. • Mala praxis. • Neurocirugía. • Neurodesarrollo e interdisciplina. • Paneles interactivos (Crecimiento y desarrollo, Endocrinología y Gastroenterología, Neumonología: Asma, Infectología). • Ortopedia. • Politraumatismos. • Redes de atención. • Salud pública. • Semiología neurológica en imágenes. • Tratamiento de otitis. Metanálisis.

Conferencias: • Economía y Salud (Dr. J. Katz). • Ética y Salud (Lic. J. Darliguelongue). • El pediatra visto por el clínico de adultos (Dr. A. Agrest). Video-Conferencias: • Administración Hospitalaria.

Temas Libres: Producción científica del Hospital Garrahan, que abarca las áreas de clínica y todas las especialidades pediátricas.

“IV Jornadas de Enfermería Pediátrica” a realizarse del 23 al 25 de agosto de 1999.

“Jornadas de Servicio Social”, a realizarse el 30 y 31 de agosto de 1999.

Cursos: • Abordajes actuales para problemas asistenciales frecuentes en clínica pediátrica. • Cuidados paliativos. • El pediatra y la urología. • Endoscopia. • Enfermedades inmunológicas en pediatría. • Entidades sin fines de lucro: -Capacitación de grupos voluntarios, -Herramientas en planificación y organización. • Genética molecular. • Infectología, práctica ambulatoria. • Nuevas técnicas ventilatorias en neonatología. • Oxigenoterapia domiciliaria. • Resucitación cardiopulmonar. • Taller de calidad en el laboratorio clínico. • Taller de entrenamiento en otoscopia. • Taller de ventilación mecánica no invasiva. • Talleres de gestión integral en organización de salud: -Planeamiento estratégico, -Mantenimiento, -Logística de abastecimiento, -Costos, -Liderazgo y toma de decisiones. • Trastornos del neurodesarrollo infantil.

Inscripción: Fundación Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 2º Piso, (1245) Buenos Aires, Tel.: 4308-3106, Telefax: 4941-1276 • 4941-1333.