

## ESPECTRO DE LA OSTEODISTROFIA RENAL EN CORDOBA: PAPEL DEL ALUMINIO

### RESUMEN

La osteodistrofia renal es una de las causas más frecuentes de morbilidad en pacientes con insuficiencia renal. Hoy se conocen muchos de los mecanismos fisiopatogénicos que contribuyen a la misma, gracias a los avances logrados mediante estudios de laboratorio, imágenes y fundamentalmente histológicos a través de la punción biopsia ósea.

Presentamos los primeros datos de estudios histológicos en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis de Córdoba. Observamos una proporción similar de pacientes con formas histológicas de alto y bajo remodelado (37 %). Comprobamos que en un 78 % de casos el contenido de aluminio óseo fue superior a 20  $\mu\text{g/g}$ , cifra considerada umbral para la aparición de trastornos óseos relacionados al aluminio.

Entre los factores contribuyentes a la aparición de osteodistrofia renal el aluminio es uno de los más importantes. Estudiamos el contenido de aluminio en el líquido de diálisis de 30 centros de la provincia de Córdoba comprobando que dos tercios de los mismos presentan niveles de aluminio por encima de los recomendados lo que sugiere que una alta proporción de pacientes en diálisis en Córdoba estarían expuestos a niveles elevados de aluminio.

Un trasplante renal satisfactorio permite eliminar el exceso de aluminio depositado. Estudiamos 49 pacientes trasplantados renales en quienes demostramos que la excreción urinaria de aluminio permanece elevada largo tiempo después del trasplante correlacionándose con diversos parámetros de disfunción tubular sugiriendo que los túbulos renales intervienen activamente en eliminación del metal.

Palabras clave: Osteodistrofia renal, Aluminio, Hemodiálisis, Trasplante renal.

(1) (2) (3) Médicos miembros del Servicio de Nefrología - Hospital Privado.

(4) Jefe de la Unidad de Investigación, metabolismo óseo y mineral - Hospital Central de Asturias - Oviedo - España.

(5) Jefe del Servicio de Nefrología - Hospital Privado.

Dr. Walter Douthat (1), Dr. Javier de Arteaga (2),  
Dr. Federico Garzón Maceda (3), Jorge Cannata (4),  
Pablo U. Massari (5)

Servicio de Nefrología - Hospital Privado - Centro Médico de Córdoba.  
Unidad de Investigación, Metabolismo Óseo y Mineral, Hospital Central  
de Asturias, Oviedo, España.

### SUMMARY

Renal osteodistrophy is an important cause of morbidity in chronic renal failure patients. Currently, many of the mechanisms involved in the pathogenesis of renal osteodistrophy have been established by modern laboratory techniques, imagery, and more importantly by the analysis of the tissue obtained by bone biopsy.

We present here the results of the analysis of the first series of bone biopsies obtained from dialysis patients in the city of Cordoba, Argentina.

We found a similar proportion of low and high turnover histological forms (37 % each). An important amount of bone aluminum deposition was evident in 68 % of the patients ( $>20 \mu\text{g/g}$ ).

Aluminum deposits in bone tissue of dialysis patients is an important factor in the genesis of renal osteodistrophy. The aluminum content in the dialysate of 30 centers in Cordoba was measured during 1995 and we found that 70 % of them were several times above the limits of the values considered safe.

A successful kidney transplant can eliminate the excess of aluminum. We evaluated 49 kidney transplanted patients in whom we demonstrate that aluminum excretion remains high during long time after transplantation in the early post-transplant days. Urinary aluminum elimination shows a close correlation with different parameters of tubular disfunction, suggesting that tubular necrosis could increase aluminum elimination.

Key works: Renal osteodistrophy - Aluminum - Hemodialysis - Renal transplantation.

## **Importancia del estudio del metabolismo óseo en la insuficiencia renal crónica.**

Prácticamente todos los pacientes con insuficiencia renal tienen alteraciones óseas, dado que el hueso, en permanente actividad, es un tejido muy sensible a los desórdenes metabólicos. A pesar de los avances de los últimos años, la osteodistrofia renal sigue siendo un problema importante dado que la mayor edad promedio de los pacientes en diálisis y su mayor supervivencia favorecen el aumento de padecimientos crónicos (1,2).

Durante las décadas del '70 y '80 se descubrió que la acumulación corporal de aluminio es una de las causas más importantes de osteopatías en los pacientes con insuficiencia renal crónica. La identificación de este desorden amplió el espectro de conocimientos de la osteodistrofia renal y llevó a cambios en el tipo de tratamiento utilizado y a un mayor control de la calidad de las diálisis.

Hoy día podemos definir cuales son las patologías óseas más comúnmente encontradas en estos pacientes gracias al progreso que ha significado la utilización de la biopsia ósea sin descalcificar y a la popularidad que ha adquirido la misma en el estudio de la osteodistrofia renal, la que nos permite obtener datos más concretos sobre los distintos factores etiopatogénicos de la osteodistrofia renal (3, 4).

### **Osteodistrofia renal (ODR)**

Las enfermedades óseas metabólicas están relacionadas en la mayoría de los casos con alteraciones del remodelado óseo tanto por aumento como por disminución de la resorción y la formación que lleva a la producción de trastornos en el balance óseo. El término osteodistrofia renal engloba al conjunto de lesiones que aparecen como respuesta del hueso frente a la insuficiencia renal crónica y ante las distintas modalidades terapéuticas que se utilizan para evitar o corregir este trastorno. La osteodistrofia renal incluye el hiperparatiroidismo secundario, osteomalacia, enfermedad ósea aplásica, y otras como osteoporosis, osteoesclerosis, retraso del crecimiento en los niños y en la ma-

yor parte de los casos una combinación de estas alteraciones (5,6) (Ver tabla 1). Tanto en las fases tempranas de la insuficiencia renal crónica como en los pacientes tratados con hemodiálisis periódica los tipos más frecuentes de osteodistrofia renal son las formas de alto remodelado asociado al hiperparatiroidismo secundario, aunque en los últimos años se ha visto un incremento de las formas de bajo remodelado, especialmente adinámicas (5,6)

El hiperparatiroidismo secundario se desencadena en respuesta a diversas alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico como la hipocalcemia, el déficit de calcitriol y la hiperfosfatemia, los cuales en forma directa o indirecta pueden desencadenar una hiperfunción de las células paratiroides. Histológicamente se caracteriza por un incremento del remodelado óseo y por tanto de la actividad celular -osteoclastos y osteoblastos- con una tasa de mineralización elevada o normal y en los estadios más avanzados (osteítis fibrosa quística) se suma una fibrosis paratrabecular (7, 8).

Los cuadros que cursan con bajo remodelado óseo son: la osteomalacia caracterizada por un profundo retardo de la mineralización y una severa reducción de la tasa de formación ósea acompañada por una actividad resortiva disminuida la que se manifiesta en la histología ósea por un incremento de las superficies recubiertas por osteoide (matriz ósea no mineralizada) y la enfermedad ósea adinámica o síndrome del hueso muerto cuya histología se caracteriza por disminución de la tasa de formación ósea, baja celularidad y normal o disminuido grosor del osteoide. En ambos tipos el principal mecanismo involucrado es el depósito de aluminio en el frente de mineralización, aunque existen otros ahora cada vez más frecuentes gracias a una disminución en el número de pacientes intoxicados con aluminio (como el déficit absoluto o relativo de calcitriol y de 25- hidroxivitamina D<sub>3</sub>, la sobrecarga con hierro, la diabetes). (9-12) Ver tabla 1.

Formas de ODR según remodelado óseo	Tipos histológicos	Fisiopatogenia
 <b>Enfermedad ósea de ALTO REMODELADO</b>	Hiperparatiroidismo secundario leve a severo (osteítis fibrosa)	Hipocalcemia. Déficit de vitamina D (calcitriol). Hiperfosfatemia. Disminución del receptor de calcitriol y sensor del calcio en las células paratiroides. Alteración de la regulación del eje Calcio-PTH. Resistencia ósea a la acción de la PTH.
 <b>Enfermedad ósea de BAJO REMODELADO</b>	Osteomalacia  Enfermedad ósea adinámica	Aluminio. Hipoparatiroidismo. Diabetes. Baño de diálisis con niveles elevados de calcio. Uso excesivo de calcitriol.
 <b>Enfermedad ósea MIXTA</b>	Sectores con lesiones de alto y otros de bajo remodelado	Combinación de factores.

Tabla 1: Clasificación etiopatogénica de osteodistrofia renal.

### Espectro histológico de la ODR en Córdoba

En Latinoamérica existen escasas referencias acerca de la prevalencia de la osteodistrofia renal (ODR) en pacientes bajo tratamiento dialítico de mantenimiento y por lo tanto desconocemos el tipo de enfermedad predominante y las medidas a tomar para disminuir su incidencia.

Recientemente estudiamos 21 pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis en la provincia de Córdoba mediante punción biopsia ósea debido a que presentaban evidencias clínicas, bioquímicas e imágenes compatibles con ODR y en los cuales los estudios no invasivos no habían permitido obtener un diagnóstico preciso de la enfermedad ósea. Se observó una proporción similar de pacientes con formas histológicas de alto y bajo remodelado (37 %), mientras que en un 23,8 % de los casos se comprobó la existencia de enfermedad ósea mixta (Figura 1). Como se puede observar en la Figura 2 los pacientes con enfermedad ósea de alto remodelado tenían niveles séricos de Hormona Paratiroides Molecular Intacta

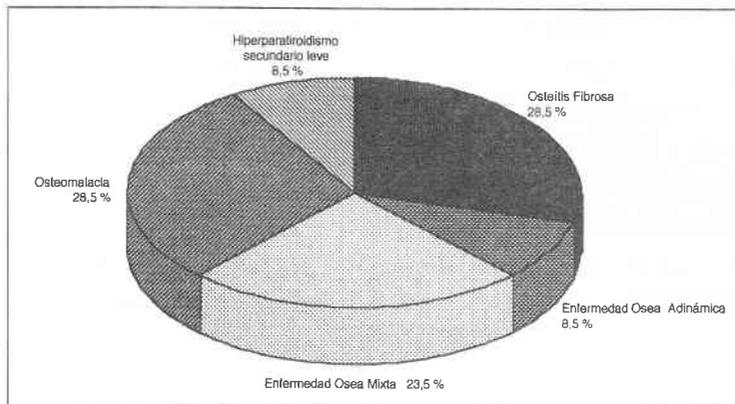


Fig. 1: Distribución porcentual del tipo de enfermedad ósea en pacientes con ODR en Córdoba.

Se observó una proporción similar de pacientes con formas histológicas de alto y bajo remodelado (37 %), mientras que en un 23,8 % de los casos se comprobó la existencia de enfermedad ósea mixta (Figura 1). Como se puede observar en la Figura 2 los pacientes con enfermedad ósea de alto remodelado tenían niveles séricos de Hormona Paratiroides Molecular Intacta

(PTHi) significativamente superiores respecto a los de bajo remodelado y por el contrario los niveles de aluminio sérico fueron mayores en estos últimos confirmando la relación causa efecto entre estos 2 elementos y el tipo de enfermedad ósea. Un dato importante fue comprobar que en un 78

% de casos el contenido de aluminio óseo, medido en  $\mu\text{g/g}$  de peso seco del hueso fue superior a 20, cifra considerada umbral para la aparición de trastornos óseos relacionados al aluminio. Esto implica que aún en pacientes con alto remodelado existían depósitos anormales de aluminio. Cournot-Witner y colaboradores han mostrado que en los estados de alto remodelado óseo el depósito de aluminio puede ser elevado pero

no en el frente de mineralización, como ocurre en los bajo remodelado, sino en forma difusa lo que afectaría en menor medida el turnover óseo (13). El nivel medio de aluminio sérico fue de  $61,8 \pm 59,3 \mu\text{g/L}$ , aunque en 6 pa-

cientes los valores de aluminemia superaron los  $890 \mu\text{g/L}$  y el contenido óseo de aluminio fue de  $32,6 \pm 26,8 \mu\text{g/g}$ , lo que estuvo por encima de lo recomendado para pacientes con insuficiencia renal crónica. Hubo una correlación positiva y significativa entre el nivel de aluminio sérico y óseo ( $r=0.75$ ;  $p<0.01$ ).

En resumen, nuestra población de pacientes en diálisis estudiados por signos y síntomas de osteo-

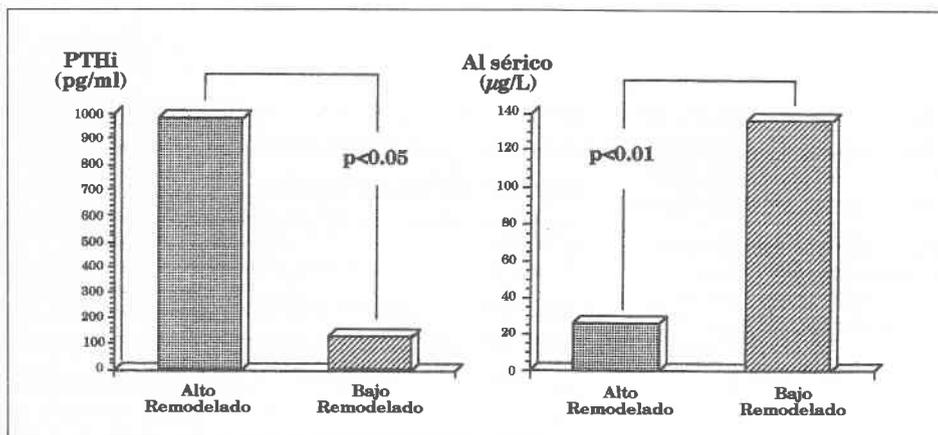


Figura 2: Niveles de PTHi y aluminio en pacientes con alto y bajo remodelado.

distrofia renal, presentó cambios histológicos donde predominaba el hiperparatiroidismo secundario y la osteomalacia. Un elevado número de pacientes tenía niveles séricos e importantes depósitos óseos de aluminio.

### Papel del aluminio en ODR: la situación actual en Córdoba

El aluminio ha sido uno de los determinantes de mayor morbimortalidad para los pacientes en diálisis desde los primeros años de utilización de este tratamiento. Representa uno de los elementos tóxicos mejor estudiados en los pacientes con insuficiencia renal, capaz de producir alteraciones tales como encefalopatía, enfermedad ósea de bajo recambio, anemia microcítica, hipofunción paratiroidea, miopatía y miocardiopatía (14, 15).

El aluminio actúa sobre el remodelado óseo a través de diversos mecanismos: inhibe directamente la función paratiroidea, interfiere en la formación y mineralización ósea, en la precipitación de cristales de calcio, en la formación y crecimiento de los de-hidroxiapatita y en la proliferación y actividad de los osteoblastos (16, 17).

Si bien se han descripto múltiples fuentes de intoxicación por aluminio, existen dos que por su importancia y magnitud constituyen las de mayor riesgo: el agua utilizada para diálisis y la ingestión de captadores del fósforo con aluminio utilizados para evitar la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal crónica (18-20). Los cambios en la concentración de

aluminio en suero han sido directamente relacionados con los niveles de aluminio en el baño final de diálisis. Durante la diálisis se produce un fenómeno en donde la sangre del paciente toma contacto, a través de una membrana semipermeable, con la solución de diálisis que carece de

aquellos elementos que deseamos eliminar durante el tratamiento (21, 22). El agua de red no es apta para su utilización directa en la preparación de los líquidos de diálisis ya que presenta una serie de elementos potencialmente perjudiciales para la salud como es el aluminio. De tal manera que para obtener agua de alta calidad para diálisis ésta debe ser sometida a un tratamiento mediante filtros de partículas, ablandadores, carbón activado y ósmosis inversa, desionización o una combinación de ambas. Para evitar una ganancia de aluminio del paciente durante la diálisis el nivel en el baño final de diálisis debería ser idealmente inferior a 5 µg/L (20).

Según recientes datos, en la provincia de Córdoba hay cerca de 40 centros de diálisis que atienden a casi 800 enfermos con insuficiencia renal crónica terminal la mayoría de ellos en centros de diálisis urbanos, especialmente de la ciudad capital. Existen escasos datos acerca de los niveles de aluminio en el agua de diálisis de los centros de la provincia de Córdoba. Recientemente estudiamos (23) la concentración media de aluminio en el agua de red y en el baño final de diálisis de 30 centros de la ciudad capital y el de interior provincial (11 y 19 centros respectivamente). La concentración media del aluminio en el agua de red de los 30 centros estudiados fue de  $107 \pm 132.3$  µg/L (1 - 479). Los centros de diálisis de la ciudad capital tuvieron un nivel de aluminio significativamente superior al del interior provincial ( $267,5 \pm 80,5$  µg/L vs  $17,8 \pm 28,5$  µg/L)  $p < 0.001$  (Tabla II).

También evaluamos la concentración de aluminio en el baño final de diálisis el cual fue de  $59,3 \pm$

Tabla II: Concentración de aluminio en el agua de red y en el baño final de diálisis de la provincia de Córdoba. Media  $\pm$  DS y rango.

	Agua de Red	Baño de diálisis
<b>Capital</b>	267,5 $\pm$ 80,5 * (171-479)	59,3 $\pm$ 69,5 ¥ (4,6 - 205)
<b>Interior</b>	17,8 $\pm$ 28,8 * (1-107)	8,6 $\pm$ 10,7 ¥ (1,9 - 48,9)
<b>Total</b>	107 $\pm$ 132,3 (1-479)	26,7 $\pm$ 47,9 (1,9 - 205)
	* p < 0.001	¥ p < 0.01

69,5  $\mu\text{g/L}$  para los centros capitalinos y de  $8,6 \pm 10,7$   $\mu\text{g/L}$  para los centros del interior provincial ( $p < 0.01$ ).

Estos resultados sugieren que una alta proporción de pacientes en diálisis estarían expuestos a niveles elevados de aluminio probablemente relacionados con valores altos de aluminio en el agua de red y con fallas en los sistemas de tratamiento del agua lo que resalta la importancia de realizar un estricto control de los sistemas de tratamiento del agua.

### El aluminio en el trasplantado renal

Tras un trasplante renal exitoso se produce una mejoría del metabolismo óseo gracias a la recuperación de la función renal, disminución de las niveles de hormona paratiroidea, incremento de los niveles de vitamina D y corrección de la acidosis metabólica (24). Recientemente estudiamos un grupo de 49 pacientes trasplantados renales en quienes medimos los niveles de aluminio en suero y orina inmediatamente antes del trasplante y a los 7, 30, 60 y 90 días posteriores al comienzo de la función renal. Se pudo demostrar que la excreción urinaria de aluminio permanecía elevada largo tiempo después del trasplante correlacionándose la excreción fraccional de aluminio con otros parámetros de disfunción tubular sugiriendo que los túbulos renales intervienen activamente en la elimina-

ción del metal (Figura 3) (25). El aluminio es eliminado en gran cantidad por el riñón trasplantado siendo la magnitud del mismo directamente proporcional a los depósitos corporales de aluminio. Por último se pudo observar que los pacientes con mayores niveles de aluminio tenían menores valores de PTHi previo al trasplante demostrando una relación inversa entre ambos parámetros relacionados al metabolismo óseo (26).

### Figura 3

#### Comentario final

Los datos histológicos presentados demues-

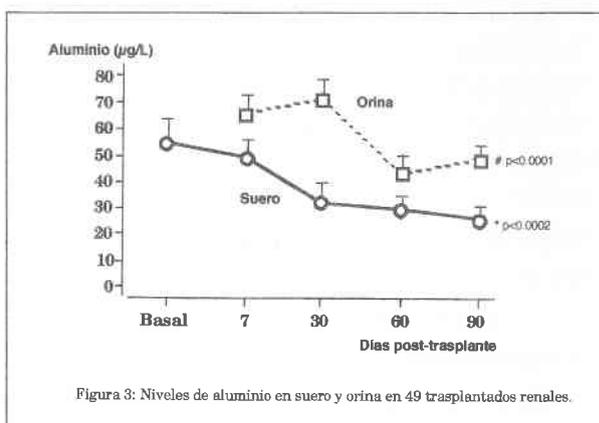


Figura 3: Niveles de aluminio en suero y orina en 49 trasplantados renales.

tran una elevada proporción de pacientes con trastornos óseos relacionados al aluminio. Los niveles de aluminio en el líquido de diálisis de algunos centros de Córdoba evidentemente se trasladan a los pacientes lo que resalta la importancia de tomar medidas preventivas consistentes en obtener agua de alta calidad para el tratamiento de diálisis. Una vez establecida la sobrecarga aluminica la forma más eficaz de eliminar el metal es el trasplante renal que permite excretar gran cantidad de aluminio incluso largo tiempo después del implante habiéndose demostrado la importancia de los túbulos renales en el manejo del mismo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Drueke T. Will bone disease still remain one of the most serious complications in dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 1995;10; 16-19.
2. 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. Editorial Fundación Promoción Médica, Barcelona: 141-166; 1994.
3. Douthat W, Acuña Aguerre 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. e Hipert.* 1993; 7 (1): 9-19.
4. Malluche H, Faugere M. The role of bone biopsy in the management of patients with renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1631-1642.
5. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Shaiho C, Fenton SS, Segre G. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure: An evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43:436-442.
6. Hamdy N. The spectrum of renal bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10; 14-18.
7. Rodríguez M. Etiopatogenia del hiperparatiroidismo secundario. *Nefrología* 1993, 12 (supl 3): 7-10.
8. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, Segre G, Manuel A., Saiphoo C, Fenton S, Sherrard D. Risk factors for renal osteodystrophy: a multivariate analysis. *J Bone Mineral Res* 1995; 10; 149-156.
9. Llach F, Felsenfeld A, Coleman M, Keveney J, Pederson J, Medlock R. The natural course of dialysis osteomalacia. *Kidney Int.* 1986; 29; 74-79.
10. Andress D, Maloney N, Coburn J, Endres D. Osteomalacia and aplastic bone disease in aluminum related osteodystrophy. *J Clin Endocrinol. Metab* 1987;65; 11-16.
11. Hernández D, Concepción MT, Lorenzo V, Martínez ME, Rodríguez A, De Bonis E, González Posada JM, Felsenfeld AJ, Rodríguez M, Torres A. Non-aluminic aplastic bone disease in predialysis patients. Prevalence and evolution after maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1994.
12. Hercz G, Greenwood PC, Manuel A, Saiphoo C, Goodman WG, Segre GV, Fenton S, Sherrard DJ. Aplastic osteodystrophy without aluminum: the role of "suppressed" parathyroid function. *Kidney Int* 1993, 44:860-866.
13. Cournot - Witner G, Zingraff J, Placht J, et al. Aluminum localization in bone from hemodialysis patients: relationship to matrix mineralization. *Kidney Int* 1981;20; 375-385.
14. Mazzuchi N, Cannata JB: Prevención diagnóstico y tratamiento de la intoxicación aluminica. *Revisión y perspectivas*. *Nefrología* 9: 15-19, 1989.
15. Cannata J, Douthat W, Acuña G, Fernández JL. Aluminium toxicity: the role of prevention. *Life Chemistry Reports* 1994: 11;207-213.
16. De Vernejoul M, Belenguer R, Halkidou H, Buisine A, Bielakoff J, Miravet L. Histomorphometric evidence of deleterious effect of aluminum on osteoblast. *Bone* 1985; 6: 15-20.
17. Goodman W. Bone disease and aluminum: Pathogenic considerations. *Am J Kid Dis* 1985; 6:330-335.
18. Cannata B, Briggs JD, Junor BJR, Fell GS: Aluminium accumulation. *Contr Nephrol* 38:12-23, 1984.
20. Douthat W, Acuña G, Fernández Martín JL, Serrano M, González Carcedo A, Canteros A, Menéndez Fraga P, Cannata J. Exposición al aluminio y calidad del baño de diálisis: repercusión sobre los niveles de aluminio sérico. *Nefrología* 14:6; 695-700, 1994.
21. Douthat W, Acuña G, Fernández JL, Mouzo R, Cannata J. Treatment of aluminum intoxication: a new scheme for desferrioxamine administration. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9; 1431-1434.
22. Acuña G, Douthat W, Fernández JL, Braga S, Cannata J. Valoración de la movilización de aluminio mediante el uso de hemoperfusión con desferrioxamina incorporada al carbón activado. *Nefrología* 1994;14; 308-315.
23. Douthat W, De Arteaga J, Massari PU. Prevención de la intoxicación aluminica: La situación actual en Córdoba. *Nefrología Mediterránea* 1996;1; 19-24.
24. Douthat W, Massari P, Cannata J. Trastornos del metabolismo óseo y mineral en el trasplante renal. *Nefrología* 15;408-415, 1994.
25. Grosso S, Douthat W, Garay G. de Arteaga J, Boccardo G, Fernández Martín JL, Canteros A, Cannata J, Massari P. Time course and functional correlates of post-transplant aluminium elimination. *Nephrol. Dial Transplant* 1997 (en prensa).
26. Garay G, Grosso S, Douthat W, Fernández Martín JL, Cannata J, Massari P. Influence of aluminium overload on the course of post-transplant parathyroid function. *Nephrol Dial Transplant* 11;56-68, 1996.