

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Medicina

Hiperparatiroidismo secundario en pacientes dializados del Hospital Regional de Encarnación

Tatiana Abigail Nölscher¹, Cristina Beatriz Aguirre², Graciela Alicia Bonneau²,
Valeria Isabel Careaga-Valenzuela³, Mónica María González¹

¹Carrera de Bioquímica (Encarnación), Facultad de Medicina, Universidad del Norte, Paraguay; ²Universidad Nacional de Misiones, Argentina; ³Universidad Nacional de Itapúa, Paraguay.

Enviado: 1 de noviembre de 2019

Aceptado: 22 de diciembre de 2019

Publicado: 22 de octubre de 2020

DOI: [10.5281/zenodo.4110269](https://doi.org/10.5281/zenodo.4110269)



Licencia Creative Commons Atribución 4.0
Internacional (CC-BY)

RESUMEN

Introducción: La enfermedad renal crónica produce alteraciones en las concentraciones de fósforo, calcio, hormona paratiroidea (PTH) y fosfatasa alcalina (FASA), lo que favorece el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario y aumenta el riesgo de fracturas y mortalidad cardiovascular.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio descriptivo prospectivo de corte transversal en 33 pacientes de ambos sexos con enfermedad renal crónica estadio V sometidos a diálisis en el Hospital Regional de Encarnación, Paraguay. Se determinaron las concentraciones de fósforo, calcio, FASA y PTH, y se analizó la relación entre estos parámetros. **Resultados:** La edad promedio fue de 53 ± 15 años y el 48% (n=16) correspondió a mujeres. El 52% (n=17) presentó hiperparatiroidismo secundario, con mayor frecuencia en el grupo de 51 a 70 años y ligera predominancia femenina. El 67% tuvo fósforo elevado, el 76% mostró valores adecuados de calcio y el 67% presentó FASA elevada. Se observó correlación positiva significativa entre PTH y FASA ($p=0,47$; $P=0,006$). **Conclusiones:** La frecuencia de hiperparatiroidismo secundario fue elevada en los pacientes dializados estudiados. La FASA podría considerarse un marcador complementario para el seguimiento de esta patología.

Autor correspondiente: Mónica María González. Carrera de Bioquímica (Encarnación), Facultad de Medicina, Universidad del Norte, Paraguay
Correo electrónico: monicamaria.g28@gmail.com

Financiación: Este artículo ha sido seleccionado por el Comité Científico del Programa de Iniciación Científica e Incentivo a la Investigación (PRICILA) como mejor artículo en el área de Medicina de la Facultad Comunitaria de Encarnación durante el Ciclo 1 (2019-2020). PRICILA es gestionado por la Dirección de Investigación y Divulgación Científica en conjunto con las Supervisiones de Facultades de Asunción y de Facultades Comunitarias, con fondos proveídos por el BBVA Paraguay y el Rectorado de la Universidad del Norte. El presente trabajo fue presentado en el Congreso CUBRA XV, Resistencia, Chaco, en el año 2019.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales, profesionales, institucionales ni de otra índole relacionados con este trabajo.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, hiperparatiroidismo secundario, parathormona, fosfatasa alcalina

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica es de fundamental interés para la salud pública. Corresponde a la situación clínica derivada de la pérdida de función renal permanente y progresiva. Es causada por múltiples etiologías, las cuales son importantes identificar para trabajar sobre los factores modificables de la enfermedad. Es causa importante de enfermedad cardiovascular y muerte prematura (1,2).

Las alteraciones del metabolismo fosfocálcico inician tempranamente en el desarrollo de ERC. Las modificaciones en los niveles séricos de calcio y fósforo pueden apreciarse a partir de la etapa III. Avanzan a medida que progresa el daño renal hasta llegar al estadio V, etapa donde los pacientes reciben tratamiento con diálisis. Los pacientes van desarrollando una patología secundaria a dichas alteraciones conocida como hiperparatiroidismo secundario. Esta enfermedad se considera causa importante de morbilidad, calidad de vida reducida y mortalidad cardiovascular (2–4).

En los últimos años, se ha puesto de manifiesto que las alteraciones del metabolismo mineral asociadas a la ERC tienen un efecto adverso sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Por ello, el enfoque actual del problema tiene dos dianas principales: el esqueleto y el sistema cardiovascular. Informaciones recientes sugieren que existe una conexión estrecha entre ambas alteraciones (2,5).

Estos desórdenes sistémicos del metabolismo mineral y óseo se manifiestan mediante una o varias de las siguientes afecciones: anormalidades en el metabolismo del calcio, el fósforo, la hormona paratiroidea (parathormona, PTH) o la vitamina D; anormalidades en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento lineal, o fortalezas óseas y calcificaciones vasculares u otros tejidos blandos. En conjunto, dichas alteraciones están estrechamente relacionadas con fracturas. Al parecer contribuyen de manera importante al incremento de riesgo cardiovascular y mortalidad global de los pacientes que padecen la mencionada enfermedad. La determinación sérica de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, vitamina D y PTH en pacientes dializados es de suma

importancia para el control de desarrollo de hiperparatiroidismo secundario y su tratamiento oportuno (1–3).

La enfermedad ósea de los pacientes en diálisis se debe principalmente al efecto del hiperparatiroidismo secundario. Los métodos diagnósticos de las alteraciones del metabolismo óseo incluyen determinación de PTH, vitamina D, fosfatasa alcalina, calcio y fósforo. La limitación de los estudios de laboratorio en los diversos hospitales para el diagnóstico nos lleva a considerar opciones de valoración más económicas y efectivas (2).

El diagnóstico definitivo se basa en el análisis histológico (histomorfométrico) de material de biopsia ósea con el apoyo de los cambios radiológicos y en las concentraciones de los marcadores de laboratorio subrogados. De estos diversos marcadores, la hormona PTH es la más sensible y actualmente se utiliza con mayor frecuencia. Como análisis de laboratorio complementario se podría utilizar la fosfatasa alcalina, que está directamente relacionada con el recambio óseo y refleja la histomorfometría ósea (1,6).

La fosfatasa alcalina junto con la PTH se utilizan habitualmente en la práctica clínica como marcadores bioquímicos del grado de actividad del hueso. Se usa para separar las formas de osteodistrofia de alto y bajo remodelado en los pacientes tratados con diálisis y síntomas de enfermedad ósea (1).

En los últimos 5 años, la cifra de pacientes en hemodiálisis en Paraguay aumentó en 50%. Cerca de 1700 pacientes en diálisis se registraron a diciembre de 2017 según el Instituto Nacional de Nefrología. No existen datos publicados acerca de los pacientes dializados con hiperparatiroidismo secundario. Por lo tanto, consideramos relevante la búsqueda y diagnóstico de dicha patología secundaria en pacientes dializados del Hospital Regional de Encarnación a través del dosaje de calcio, fósforo y PTH. Pretendemos además analizar si la fosfatasa alcalina total podría utilizarse como recurso alternativo para seguimiento del hiperparatiroidismo secundario al relacionarlo con la hormona PTH. Esto es debido al menor costo de la enzima y al acceso gratuito que brinda el laboratorio de dicho nosocomio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este fue un estudio descriptivo prospectivo de corte transversal en el que se reclutaron pacientes con enfermedad renal crónica que acudieron al Hospital Regional de Encarnación durante los meses de agosto de 2017 a mayo de 2019. Fueron incluidos 33 pacientes de ambos sexos con enfermedad renal crónica estadio V, dializados del servicio de Nefrología. Fueron excluidos aquellos que abandonaron el tratamiento con diálisis en el mencionado servicio. Se analizaron la edad, el sexo y las concentraciones de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y parathormona. Como referencia, se consideraron adecuados en pacientes dializados los siguientes rangos: calcio 8,4–9,5 mg/dl, fósforo 3,5–5,5 mg/dl, fosfatasa alcalina 40–150 U/l y parathormona 150–300 pg/ml; las determinaciones se realizaron en suero, excepto la parathormona, que se procesó en plasma con EDTA.

Fueron considerados pacientes con hiperparatiroidismo secundario aquellos que presentaron valores de PTH > 300 pg/ml.

Las muestras fueron tomadas una vez firmado el consentimiento informado por parte de los pacientes. Las mismas fueron procesadas en el laboratorio del Hospital Regional de Encarnación. Las muestras fueron tomadas antes de que los pacientes fueran sometidos al tratamiento con hemodiálisis. Posteriormente fueron separadas inmediatamente a 2500 rpm en centrífuga refrigerada tras su llegada al laboratorio y procesadas dentro de las 2 horas, requisito importante especialmente de la PTH. La muestra de elección fue plasma con EDTA para dicha hormona y suero para calcio, fósforo y fosfatasa alcalina por presentar mayor estabilidad. Los equipos utilizados para el dosaje de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina fueron el ARCHITECT c4000 (química clínica-métodos enzimáticos) y para la determinación cuantitativa de PTH intacta (PTHi) el ARCHITECT c1000 (inmunoensayos), inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) de la empresa INDEX S.A.C.I. Los resultados fueron impresos y entregados a los médicos del servicio y por otra parte fueron registrados en una planilla.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa Statgraphics Centurion XVI versión 16.1.15 con un nivel de confianza del 95% y un nivel de significación $P < 0,05$. Para las correlaciones entre PTH, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina se utilizó el coeficiente de correlación ρ de Spearman.

El encargado del servicio de diálisis realizó la explicación y entrega del consentimiento informado a los pacientes que recibieron diálisis. Se mantuvo al máximo la confidencialidad de los datos. Las muestras fueron tomadas en el servicio de Nefrología y enviadas de inmediato al laboratorio del Hospital Regional de Encarnación para su posterior análisis, las mismas fueron identificadas por códigos de barras (nombres, apellidos, fecha de nacimiento y cédula de identidad). La investigadora principal tuvo acceso a todas las historias clínicas de los mismos. El presente protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité Científico y el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Itapúa.

RESULTADOS

La distribución de los valores laboratoriales de los 33 pacientes estudiados fue la siguiente: calcio, mediana de 9,3 mg/dl (rango intercuartilo de 7,5 mg/dl a 10,4 mg/dl); fósforo, mediana de 6 mg/dl (rango intercuartilo de 2,4 mg/dl a 9,6 mg/dl); fosfatasa alcalina, mediana de 123 U/l (rango intercuartilo de 54 U/l a 579 U/l); y parathormona, mediana de 320 pg/ml (rango intercuartilo de 25,5 pg/ml a 2500 pg/ml). En cuanto a la distribución por categorías, 14 pacientes (42%) presentaron parathormona menor de 150 pg/ml, 2 (6%) entre 150 y 300 pg/ml, y 17 (52%) más de 300 pg/ml. Para calcio, 1 paciente (3%) tuvo valores menores de 8,4 mg/dl, 25 (76%) entre 8,4 y 9,5 mg/dl, y 7 (21%) por encima de 9,5 mg/dl. En fósforo, 11 pacientes (33%) se ubicaron entre 3,5 y 5,5 mg/dl, mientras que 22 (67%) superaron 5,5 mg/dl. En fosfatasa alcalina, 11 pacientes (33%) se mantuvieron entre 40 y 150 U/l y 22 (67%) mostraron valores superiores a 150 U/l.

Entre los 17 pacientes con hiperparatiroidismo secundario, 9 (53%) fueron mujeres y 8 (47%) varones. Por grupos etarios, 3 pacientes (18%) tenían entre 10 y 30 años, 5 (29%) entre 31 y 50 años, 8 (47%) entre 51 y 70 años, y 1 (6%) entre 71 y 90 años.

Con respecto a las correlaciones entre la parathormona y los otros parámetros bioquímicos, se observó una correlación positiva estadísticamente significativa entre la parathormona y la fosfatasa alcalina ($\rho=0,47$; $P=0,006$). No fueron estadísticamente significativas ($P>0,05$) las correlaciones entre la parathormona y el calcio ($\rho=-0,22$) y entre la parathormona y el fósforo ($\rho=0,20$).

DISCUSIÓN

El hiperparatiroidismo secundario y en general las alteraciones del metabolismo fosfocálcico se presentan casi universalmente en pacientes con enfermedad renal crónica generalmente a partir de estadio III. Aumentan progresivamente con el deterioro de la función renal hasta llegar al estadio V. Esto conduce a un importante deterioro de la calidad de vida de los pacientes e incremento de la morbilidad de los mismos (2,7).

En la presente investigación se analizaron un total de 33 pacientes renales crónicos, estadio V, que recibieron tratamiento con diálisis en el Servicio de Nefrología del Hospital Regional de Encarnación. Este número corresponde al total de pacientes dializados en dicho servicio hasta la fecha. Se pudo confirmar una alta prevalencia de valores de parathormona > 300 pg/ml, constituyendo el 52% de los pacientes con valores compatibles con hiperparatiroidismo secundario.

El hiperparatiroidismo secundario aumenta la mortalidad de los dializados, como se documentó en un estudio de Kovesdy *et al.* en el año 2008. En dicho estudio, se analizaron 515 pacientes con enfermedad renal crónica moderada a severa en un centro hospitalario de Virginia. En una investigación realizada en la ciudad de México en el año 2014, se identificó a 11 pacientes menores de edad con enfermedad renal crónica sometidos a diálisis, de los cuales 8 presentaron hiperparatiroidismo con hiperfosfatemia (8). En un estudio realizado en Argentina en el año 2010 a través de una encuesta realizada a 25 centros de diálisis de 10 provincias (con una participación de 1210 pacientes), se pudo observar que 55% de los pacientes presentaron valores de parathormona > 300 pg/ml, niveles de fósforo elevados en un 48%, y niveles adecuados de calcio en el 52% (9). En un estudio observacional internacional de Hemodiálisis DOPPS realizado en Europa y España en el 2003 se recogieron datos de 20 unidades/centros de hemodiálisis igualmente representativos de cada uno de los países y tomados aleatoriamente, contando con 3038 pacientes en total. Se pudo observar que 27% presentó parathormona > 300 pg/ml (8).

En cuanto a los valores de fósforo, en la presente investigación se nota también un incremento en los valores séricos del mismo en 22 pacientes (67%). Esto representa uno de los principales problemas que se observan en estos pacientes, ya que la hiperfosfatemia es un factor de riesgo cardiovascular independiente y uno de los

principales problemas que encontramos en los pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento con diálisis. Por lo tanto, evitarla tiene dos objetivos principales, primero conseguir un adecuado control del metabolismo fosfocálcico para evitar el desarrollo y complicaciones del hiperparatiroidismo secundario. Segundo, reducir el riesgo cardiovascular y la alta tasa de morbilidad de estos pacientes (2,10).

Con respecto a los niveles de calcio, 76% de los pacientes presentaban valores adecuados, con hipocalcemia un 3% y valores aumentados en un 21%. Podríamos decir que los niveles elevados de parathormona encontrados compensan de manera adecuada la hipocalcemia propia de la enfermedad renal crónica, dando lugar a valores normales del analito en la mayor parte de los pacientes. Es importante manejar estos valores, ya que para mantener los niveles de PTH dentro de los rangos adecuados es prioritario mantener bien controlados los niveles de calcemia y fosfatemia debido a que este último es considerado uno de los factores etiopatogénicos claves de hiperparatiroidismo secundario (11,12). Los pacientes con ERC en diálisis cursan con alteraciones en el equilibrio del calcio que va aumentando a medida que la función renal decae. Esto ocasiona un aumento en la producción de parathormona en un intento por mantener estables los niveles de dicho elemento. Por lo tanto, la estimulación continua causa que las glándulas paratiroides trabajen en exceso, llevando a desarrollar hiperparatiroidismo secundario y sus complicaciones.

En cuanto a la proporción de edad y sexo de pacientes que desarrollan hiperparatiroidismo secundario, no existen diferencias en estudios previos (1,5,13). La edad de mayor prevalencia estuvo entre 51 a 70 años (8 pacientes), con una ligera tendencia hacia el sexo femenino. Por otro lado, al correlacionar los valores de concentraciones de parathormona con concentraciones de fosfatasa alcalina, se encontró que ambas variables tienen una relación positiva. El dosaje de esta enzima podría utilizarse como un marcador alternativo para apoyar el diagnóstico y control del hiperparatiroidismo. Sin embargo, esta correlación no es lo suficientemente fuerte y es probable que la principal limitación se deba al bajo número de pacientes estudiados. Cabe aclarar que el uso de fosfatasa alcalina no reemplaza al dosaje de parathormona para diagnóstico de hiperparatiroidismo. La elevación de este marcador bioquímico es inespecífico encontrándose en la sangre en forma de diferentes isoenzimas que proceden principalmente de osteoblastos en huesos y hepatocitos, así como tumores. Además,

presenta menor rendimiento frente a la parathormona como tamizaje para enfermedades óseas.

Así mismo al correlacionar la PTH con valores de calcio y fósforo se demostró que no existen correlaciones entre las variables. En un estudio transversal, analítico y de correlación realizado en la ciudad en México en el 2015, los investigadores concluyeron que la determinación de la fosfatasa alcalina se puede utilizar como alternativa en el diagnóstico de hiperparatiroidismo en pacientes con enfermedad renal crónica (4,12).

En conclusión, en el presente trabajo se encontró una alta prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en los pacientes que están en tratamiento de diálisis. Esto lleva a decir que el hiperparatiroidismo está presente en gran medida en los pacientes renales en diálisis. La intención con el presente trabajo fue informar las alteraciones del metabolismo óseo mineral de los pacientes renales en diálisis y brindar una base para el estudio de dichas alteraciones. También indicamos la posibilidad del uso de la fosfatasa alcalina como una alternativa secundaria en el seguimiento de hiperparatiroidismo secundario, debido a que muchos pacientes no pueden acceder al análisis de la parathormona por ser de alto costo.

REFERENCIAS

1. Araque Esquivel LM, Flórez Moncada A de J, Rivera Larios DE. Hiperparatiroidismo secundario en enfermedad renal crónica [Monografía de Posgrado]. Barranquilla, Colombia: Universidad Libre Seccional Barranquilla; 2016.
2. Souhay Díaz L, León DS, Gavilán YA, Duque M del CC. Complicaciones cardiovasculares y sus factores determinantes en pacientes adultos portadores de enfermedad renal crónica. *Panorama Cuba y Salud*. 2019;14(2):3-10.
3. Aldrete-Velasco JA, Chiquete E, Rodríguez-García JA, Rincón-Pedrero R, Correa-Rotter R, García-Peña R, et al. Mortalidad por enfermedad renal crónica y su relación con la diabetes en México. *Med Interna Mex*. 2018;34(4):536-50.
4. Pereira-Rodríguez J, Boada-Morales L, Peñaranda-Florez DG, Torrado-Navarro Y. Diálisis y hemodiálisis: Una revisión actual según la evidencia. *Rev Nefrol Argent*. 2017;15(1).
5. Montalvo Carcelén L. Hiperparatiroidismo secundario a ERC. Sociedad Española de Enfermería Nefrológica; 2017.
6. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Documento marco sobre enfermedad renal crónica (ERC) dentro de la estrategia de abordaje a la Cronicidad en el SNS. Gobierno de España; 2015.
7. Caravaca-Fontán F, Valladares J, Díaz-Campillejo R, Barroso S, Luna E, Caravaca F. Asociación entre hiperkaliemia y evolución clínica en la enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología*. 2019;39(5):513-22.
8. Gollino L, Biagioni MFG, Sabatini NR, Tagliarini JV, Corrente JE, Paiva SAR de, et al. Hypoparathyroidism: What is the best calcium carbonate supplementation intake form? *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019;85(1):63-70.
9. Flores AR, Melchor-López A, Huerta-Ramírez S, Cerda-Téllez F, Elizalde-Hernández PD, González-Andujo A, et al. Uso de fosfatasa alcalina como marcador alternativo a la hormona paratiroidea en el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario en enfermedad renal crónica. *Med Int Mex*. 2015;31(6):650-9.
10. Astudillo J, Cocío R, Ríos D. Osteodistrofia renal y trastornos del metabolismo y la mineralización ósea asociados a enfermedad renal crónica: Manifestaciones en radiología. *Rev Chil Rad*. 2016;22(1):27-34.
11. Hiperparatiroidismo secundario. *Empendium*; 2016.
12. Sellares VL, Francisco ÁL de, Torregrosa V. Alteraciones del metabolismo mineral. Sociedad Española de Nefrología; 2016.
13. Sáenz Martínez S, Pérez López F, Martí-García C. Conocimiento sobre la enfermedad renal crónica en la población universitaria de Málaga. *Enferm Nefrol*. 2019;22(2):186-93.