

## Osteomalacia pura en hemodiálisis resistente a 1,25 (OH)<sub>2</sub> colecalciferol

A. L. MARTIN DE FRANCISCO \*, S. PALACIOS \*\*, F. VAL \*\*, M. ARIAS \*, J. G. COTORRUELO \*, P. MORALES \*, S. SANZ DE CASTRO \*, J. ZUBIMENDI \* y C. LLAMAZARES \*.

\* Servicio de Nefrología. \*\* Departamento de Anatomía Patológica. C. M. Valdecilla. Santander.

### RESUMEN

Se estudia un tipo de osteodistrofia fracturante aparecido en una unidad de hemodiálisis con alta incidencia de encefalopatía. Veintidós pacientes (9 de ellos con encefalopatía de diálisis) presentaron fracturas óseas múltiples, predominantemente costales y de ramas isquiopubianas, con ausencia de resorción subperióstica radiológica en todos ellos. Catorce fueron estudiados mediante biopsia ósea, con análisis cuantitativos, encontrando sin excepción una significativa elevación de los volúmenes y perímetros osteoides, con parámetros osteoclásticos normales y ausencia total de fibrosis medular.

La respuesta de los 14 enfermos a un tratamiento con 1,25 (OH)<sub>2</sub> colecalciferol fue nula clínica y radiológicamente, y en los 6 que fueron rebiopsiados al término de este tiempo los parámetros cuantitativos fueron similares, siendo de destacar que con dosis bajas de este metabolito fue muy frecuente la aparición de hipercalcemia, con calcificaciones metastásicas en uno de ellos. Excepto un paciente (con elevada ingesta de hidróxido de aluminio oral), el grupo afectado estuvo sometido durante un tiempo significativamente más elevado a balances acumulativos de aluminio procedente del agua de diálisis no tratada (3,5 años) que un grupo no afectado (1,4 años).

**Palabras claves:** Osteodistrofia renal. Aluminio. 1,25 (OH)<sub>2</sub> colecalciferol. Encefalopatía de diálisis.

### SUMMARY

We report a type of dialysis fracturing osteodystrophy seen in our medical unit in 22 patients (nine with dialysis dementia). There was not radiological evidence of subperiosteal resorption. Static morphometry of iliac crest biopsies (in fourteen patients) disclosed an overall increase of osteoid and no evidence of osteitis fibrosa.

14 patients received a 6 month treatment with 1.25 (OH)<sub>2</sub> cholecalciferol with no clinical or radiological improvement. In six patients a second bone biopsy showed no significant changes. This treatment triggered in some patients hypercalcemia and metastatic calcifications. All patients, but one with the high oral aluminium ingestion, developing fractures and dermentia, were more time on dialysis treatment with aluminium rich, not deionized water, than those not presenting this syndrome (3.5 years v.s. 1.4 years).

**Key words:** Renal ostedystrophy. Aluminium 1,25 (OH)<sub>2</sub> cholecalciferol. Dialysis dementia.

Recibido: 7 de octubre de 1982.

En forma definitiva: 21 de diciembre de 1982.

Aceptado: 10 de enero de 1983.

Correspondencia: Dr. A. L. Martín de Francisco.

Servicio de Nefrología.

Centro M. M. de Valdecilla.

Santander.

## INTRODUCCION

La insuficiencia renal crónica (IRC) se acompaña de alteraciones en el metabolismo fosfocálcico, con consecuencias óseas conocidas desde hace 100 años<sup>1</sup>. Sin que ninguna lesión ósea sea específica de la IRC, la histología puede corresponder a hiperparatiroidismo, raquitismo u osteomalacia, osteosclerosis y osteoporosis, aisladas o combinadas.

Existe un tipo de osteomalacia especialmente grave, definida como osteomalacia pura, caracterizada clínicamente por dolores óseos, fracturas y miopatía proximal, específica de los pacientes en hemodiálisis<sup>2</sup>. La frecuente asociación con la encefalopatía de diálisis<sup>3</sup> sugiere una etiología común y la alta incidencia regional<sup>3-5</sup> apunta hacia un contaminante del agua. Este contaminante pudiera ser el aluminio, a juzgar por la frecuente correlación entre el contenido de aluminio del agua de diálisis y la aparición de la enfermedad<sup>3,6</sup>.

Estudiamos 22 pacientes con este tipo de osteodistrofia fracturante aparecido en una región donde la incidencia de encefalopatía fue hasta hace unos meses quince veces superior a la media europea<sup>7</sup>.

## MATERIAL Y METODOS

En los años 1971-80 comenzaron hemodiálisis periódica en nuestra unidad un total de 97 pacientes con insuficiencia renal crónica. El tratamiento del agua utilizada para preparar el líquido de diálisis fue decalcificación exclusivamente con altos niveles de aluminio ( $\bar{X}$  quincenal en el período 1979-80:  $229 \pm 20,8$   $\mu\text{g/l.}$ ) en 87 pacientes; los 10 restantes utilizaron desmineralizador con bajos niveles de aluminio en el líquido dializante ( $\bar{X} < 25$   $\mu\text{g/l.}$ ). Todos ellos consumirán hidróxido de aluminio para prevenir hiperfosfatemia. Veintidós pacientes presentaron fracturas óseas espontáneas y 9 de ellos alteraciones neurológicas compatibles con encefalopatía de diálisis.

Utilizando trocar de BORDIER<sup>8</sup> y técnica para tinción de osteoide de TRIPP y MAC KAY<sup>9</sup> analizamos cuantitativamente la biopsia ósea de 14 casos con osteodistrofia fracturante<sup>8</sup>, estudio que se repitió en 6 de ellos después del tratamiento con  $1,25$   $(\text{OH})_2 \text{D}_3$  (Rocaltrol<sup>®</sup>, Lab. Roche).

Cinco pacientes afectados de osteodistrofia fracturante recibieron un trasplante renal de cadáver con función del injerto superior a un año.

Las determinaciones del calcio, fósforo y fosfatasa alcalina se realizaron por el método estándar de autoanalizador; aluminio por espectrofotometría de absorción atómica<sup>10</sup> y hormona paratiroidea fragmento COOH terminal mediante radioinmunoensayo (Immunonuclear Corporation). Los resultados se expresan en  $\bar{X} \pm \text{SD}$ .

## RESULTADOS

Veintiún pacientes dializados contra altos contenidos de aluminio en agua ( $\bar{X}$   $229 \pm 20,8$   $\mu\text{g/l.}$ ) y un paciente contra bajos contenidos ( $< 25$   $\mu\text{g/l.}$ ) padecieron fracturas óseas espontáneas; este último paciente es analizado individualmente. Doce varones y 9 hembras, con una edad media de  $39 \pm 10,3$  años (entre 22 y 59 años), sometidos

a hemodiálisis durante  $42,2 \pm 13,3$  meses (entre 26 y 72 meses). No existían diferencias significativas en cuanto a la edad con un grupo control de 30 enfermos dializados en las mismas condiciones que no padecían fracturas, pero sí ( $p < 0,001$ ) en cuanto al tiempo de permanencia en diálisis ( $17,5 \pm 12,7$  meses). Todos los pacientes consumían entre 1-3 gramos de hidróxido de aluminio al día ( $\bar{X}$   $2,1 \pm 0,6$ ), sin existir ninguna diferencia con el grupo control ( $\bar{X}$   $2,03 \pm 0,8$ ).

## SINTOMATOLOGIA OSEA

Muy uniforme (tabla I). Todos los pacientes presentaron dolores óseos, de predominio en parrilla costal (17/21) y con alta incidencia de dolor lumbosacro, acentuado con los movimientos de flexoextensión, sin irradiación y presente durante los primeros minutos de la marcha; los dolores fueron generalizados en 4 pacientes con encefalopatía dialítica. Fue muy frecuente (19/21) la aparición de miopatía proximal, responsable de la marcha basculante «de pato», con dificultad al subir escaleras o en casos severos (todos con encefalopatía) imposibilitando la realización de movimientos repetidos, como el peinarse. Todos presentaron en algún momento prurito generalizado; se caracterizaba por su agravamiento con el calor y la hemodiálisis y su falta de control por medidas terapéuticas variadas, incluida fototerapia; no hubo correlación entre la intensidad del prurito, el producto fosfocálcico o los niveles de ipth.

## ENCEFALOPATIA

Nueve de los 22 pacientes con osteodistrofia fracturante presentaron signos y síntomas característicos de encefalopatía de diálisis. Se trataba de 5 varones y 4 hembras, con edades comprendidas entre 22 y 59 años ( $\bar{X}$   $43,2 \pm 10,8$ ) y tiempo de estancia en diálisis entre 27 y 72 meses ( $\bar{X}$   $44,6 \pm 12,6$ ). Los aspectos que definieron la enfermedad fueron:

— Disartria: Presente en todos los pacientes, inicialmente agravada por la HD y más tarde constante, acompañándose en estadios finales de trastornos en la deglución; es de destacar su agravación por el tabaco.

— Mioclonias y apraxia: En todos los enfermos, con afectación de diversos grupos musculares.

— Alteraciones síquicas o cambios en la personalidad, con dificultades de relación, irascibilidad y/o irracionalidad.

— Demencia: Los 7 pacientes fallecidos en su fase terminal estuvieron afectados de una demencia con desconexión absoluta. Solamente 2 pacientes, al ser trasladados inicialmente a un tipo de diálisis con agua desionizada con bajo contenido en aluminio, estabilizaron su proceso y no presentaron demencia.

TABLA I

Pac.	CLINICA				RADIOLOGIA		
	Encef.	Dolor	Miopatía	Prurito	Erosión	Fract.	Looser-M.
1	Sí	PC+L	++	Sí	No	PC×5	
2	No	PC+L+C	+++	Sí	No	PC×4 PUB×1	
3	Sí	GEN	++++	Sí	No	PC×4	PUB×1
4	No	PC+C	+++	Sí	No		PC×1
5	Sí	GEN	++++	Sí	No	PC×2 PUB×4	
6	No	PC+L	+++	Sí	No	PC×7	PUB×4
7	No	L+C	+	Sí	No		PC×1
8	Sí	L+C	+	Sí	No	PC×2	PUB×1
9	No	PC+L	+	Sí	No		PC×2
10	No	L	+	Sí	No	PC×1	
11	No	PC	-	Sí	No	PC×2	
12	No	PC+L	+++	Sí	No	PC×2	
13	No	L	-	Sí	No		PC×2
14	No	PC+L+B	+	Sí	No	PC×2	PUB×1
15	No	PC+L	+	Sí	No	PC×1	PC×2
16	Sí	GEN	++++	Sí	No	PC×1 PUB×1	
17	Sí	PC+L	++++	Sí	No	PC×8	
18	Sí	PC	+	Sí	No		PC×2
19	Sí	PC	+	Sí	No	PUB×4 PC×5	
20	Sí	GEN	++++	Sí	No	PC×6 C×2	
21	No	PC+L	+	Sí	No	PC×1	PC×2

PC: Parrilla costal; L: Lumbar; C: Caderas; B: Brazos. Gen: generalizados. Pub: ramas pubianas. Miopatía: + leve; ++ moderada; +++ moderada-severa; ++++ severa.

— Convulsiones siempre generalizadas y habitualmente precoces en los 8 pacientes que las presentaron.

— Alteraciones EEG: Presentes en todos, claramente acentuadas por las diálisis y caracterizadas por un enlentecimiento del ritmo cerebral básico con brotes paroxísticos de ondas delta de alto voltaje.

**RADIOLOGIA OSEA**

Los 21 pacientes fueron estudiados mediante serie ósea completa. Ningún paciente presentó reabsorción subperióstica a ningún nivel, ni tampoco osteosclerosis ni calcificaciones metastásicas. En la tabla I pueden observarse las fracturas y/o seudofracturas que estuvieron presentes en todos los pacientes, con mayor o menor intensidad. Los lugares más afectados fueron: costillas (hasta 8 fracturas en algún paciente), ramas pubianas (Fig. 1) y cuellos femorales. Considerados en conjunto, los 9 pacientes con encefalopatía dialítica padecieron un total de 48 fracturas o seudofracturas en algún nivel, lo que supone 5,3/paciente, mientras que los 12 pacientes restantes padecieron un total de 36 lesiones, es decir, 3/paciente.



Fig. 1.—Fracturas pélvicas.

**BIOQUIMICA**

No existieron diferencias significativas en los valores de calcio plasmático entre el grupo afecto por la osteo-

distrofia fracturante ( $\bar{X}$  9,80 ± 0,93 mg. %) y el grupo control no afectado ( $\bar{X}$  9,59 ± 1,05 mg. %), así como tampoco entre las concentraciones plasmáticas de fósforo ( $\bar{X}$  5,60 ± 0,91 mg. % y 5,62 ± 0,74 mg. %, respectivamente). Por el contrario, sí existían ( $p < 0,05$ ) entre los valores de fosfatasa alcalina del grupo afectados ( $\bar{X}$  144 ± 53,8 mU/ml.) y del control ( $\bar{X}$  114 ± 41,2 mU/ml.). Los niveles de ipth oscilaron entre 10 y 0,9 ng/ml. ( $\bar{X}$  4,97 ± 2,7) para valores normales inferiores a 1,2 ng/ml.

Las determinaciones de aluminio plasmático prediálisis de este grupo afectado por la osteodistrofia fracturante ( $\bar{X}$  337 ± 107 µg/l.) fueron superiores, con diferencia estadística muy significativa ( $p < 0,001$ ) a diferentes grupos control: sujetos sanos ( $\bar{X}$  18,2 ± 13,5 µg/l.), pacien-

tes consumidores de hidróxido de aluminio sin ( $\bar{X}$  45,3  $\pm$  32,4  $\mu\text{g/l.}$ ) o con insuficiencia renal ( $\bar{X}$  109  $\pm$  61  $\mu\text{g/l.}$ ), pacientes dializados contra agua con bajos niveles de aluminio ( $\bar{X}$  102  $\pm$  41  $\mu\text{g/l.}$ ) o pacientes en diálisis de características similares, pero sin la lesión ósea fracturante ( $\bar{X}$  237  $\pm$  114  $\mu\text{g/l.}$ ). El grupo con encefalopatía tenía niveles prediálisis de aluminio plasmático ( $\bar{X}$  390  $\pm$  97  $\mu\text{g/l.}$ ) significativamente superior al grupo con fracturas sin encefalopatía ( $\bar{X}$  312  $\pm$  102  $\mu\text{g/l.}$ ). Durante la hemodiálisis hubo una elevación del aluminio plasmático hasta valores postdiálisis de 459  $\pm$  148  $\mu\text{g/l.}$

### HISTOLOGIA OSEA

Trece pacientes fueron sometidos a biopsia ósea, con los resultados que pueden observarse en la figura 2. Todos mostraban un aumento del volumen óseo a expensas de un volumen osteoide aumentado (excepto un paciente), con volúmenes y perímetros osteoclásicos iguales o inferiores a la normalidad. Igualmente la superficie osteoide, parámetro más considerablemente elevado, fue muy superior a lo normal en todos ellos. Desde el punto de vista microscópico no se apreció aumento del diámetro de las lagunas osteocíticas ni la más mínima fibrosis. Es de destacar el apoyo de la grasa sobre la trabécula ósea (Fig. 3), que presenta zonas irregulares muy finas de hueso mineralizado, siendo la cinta osteoide el componente fundamental de la misma; este osteoide es maduro y con aumento del número de lamelas (por encima de cinco, al menos).

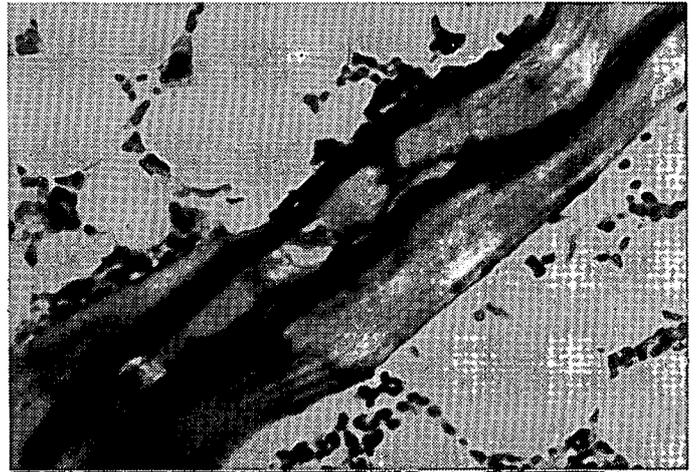


Fig. 3.—Aspecto de una trabécula ósea en la osteomalacia pura, con aumento del número de lamelas osteoides.

intervalos de 2 semanas; en casos de hipercalcemia ( $\text{Ca} > 11 \text{ mg. \%}$ ) el tratamiento fue interrumpido y reiniciado a dosis inferiores; la duración para el conjunto de los 13 pacientes tratados fue de 5,5  $\pm$  2,1 meses, con una dosis media de 0,215  $\pm$  0,074  $\mu\text{g/día.}$  Ninguno de los pacientes tratados experimentó mejoría de sus dolores óseos ni del prurito, desarrollando 11 de ellos (84,6%) uno o varios episodios de hipercalcemia; la miopatía mejoró significativamente en algún paciente. No existieron diferencias significativas en los valores de F alcalina ni ipth antes y después del tratamiento. Tampoco encontramos variaciones radiológicas, salvo la aparición de calcificaciones metastásicas en un caso. Seis pacientes de los 13 tratados fueron rebiopsiados a los 6 meses de tratamiento sin apreciar mejoría histológica alguna, con incluso progresión de los parámetros osteoides (Fig. 4).

Osteodistrofia Fracturante. Histología Osea Cuantitativa

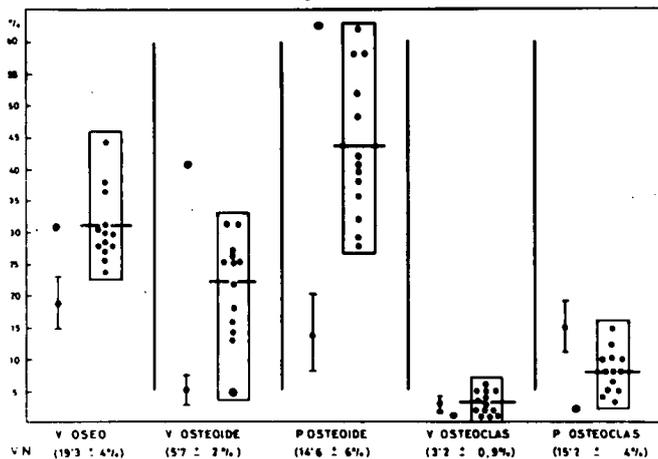


Fig. 2.—Histología cuantitativa. El paciente con elevada ingesta de hidróxido de aluminio dializado contra agua desmineralizada está representado fuera de los rectángulos. VN: valor normal. V: volumen. P: perímetro.

### TRATAMIENTO CON 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>

De los 21 pacientes de este grupo 13 recibieron tratamiento con 1,25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>. Las dosis empleadas fueron inicialmente de 0,250  $\mu\text{g.}$  a días alternos, con elevación a

GVI Osteodistrofia Fracturante

Histología Osea. Variaciones con 1,25 (OH)<sub>2</sub> Colecalciferol

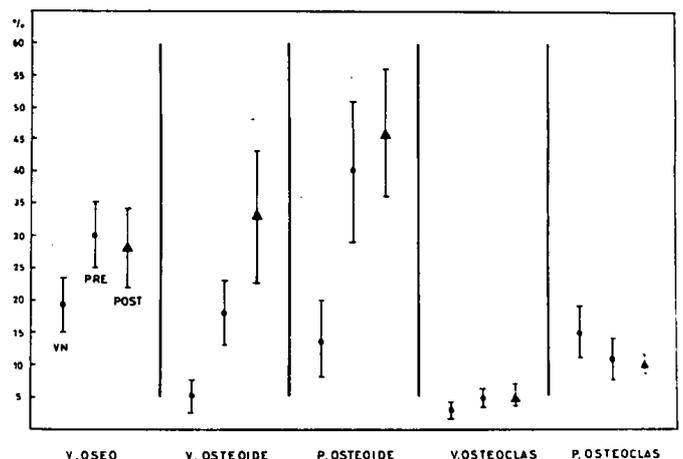


Fig. 4.—Variaciones en la histología cuantitativa después del tratamiento con 1,25 (OH)<sub>2</sub> colecalciferol.

### TRASPLANTE RENAL

Cinco pacientes con osteodistrofia fracturante recibieron un injerto que mantuvo un filtrado glomerular superior

a 50 ml/min. durante al menos un año. Los niveles de aluminio plasmático fueron descendiendo de forma progresiva hasta casi normalizarse al cabo de un año, con eliminaciones urinarias entre 200-1.200  $\mu\text{g}/\text{día}$ . Coincidiendo con ello desaparecieron los dolores óseos (con acentuación durante los primeros 3 meses), el prurito y la miopatía proximal, consolidándose las fracturas.

### PACIENTE R. R. M.

Dializado contra agua desmineralizada ( $\text{Al} < 25 \mu\text{g}/\text{l.}$ ) presentó dolores óseos, siete fracturas costales, ausencia de reabsorción subperióstica radiológica y aumento de volumen y perímetros osteoides con normalidad en los parámetros osteoclásicos y ausencia de fibrosis medular (Fig. 2). La edad, el tiempo en diálisis, la dieta y la eficacia de la terapéutica dialítica fueron similares a los pacientes dializados contra bajo contenido en aluminio y sin alteraciones óseas fracturantes. Existió diferencia significativa entre ingesta de hidróxido de aluminio de este paciente (5,4 g/día) y el resto de los pacientes de su grupo (2,7 g/día), así como en los niveles de aluminio plasmático prediálisis ( $\bar{X} 205 \pm 16,3 \mu\text{g}/\text{l.}$  y  $\bar{X} 102 \pm 41,06 \mu\text{g}/\text{l.}$ , respectivamente). No hubo modificaciones clinicoradiológicas después de 6 meses de tratamiento con  $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ .

### DISCUSION

El hiperparatiroidismo secundario es una lesión constante en el paciente con IRC; aparece como consecuencia de la retención de fosfatos y más tarde de la alteración en la vía metabólica de la vitamina D. Una cuarta parte de estos pacientes presentan además osteomalacia asociada<sup>2</sup>, que se corrige con la administración de calcio y metabolitos de la vitamina D. La entrada en hemodiálisis introduce algunas modificaciones en la osteodistrofia renal, contrarrestando el balance calcio negativo del paciente urémico<sup>11,12</sup> y reduciendo los niveles de pth<sup>13</sup>, disminuyendo en algunos casos el hiperparatiroidismo presente al comienzo de la hemodiálisis<sup>14</sup>. Por otra parte, el contacto de la sangre con masivas cantidades de agua a través de la membrana del dializador puede explicar, en función de un pretratamiento y composición de las aguas diferentes, el predominio regional de un tipo de osteodistrofia renal presente en los pacientes dializados y caracterizada por osteomalacia en ausencia de hiperparatiroidismo<sup>2</sup>. Este tipo de lesión ósea, que se manifiesta clínicamente por miopatía proximal y fracturas espontáneas, se asocia con frecuencia a un cuadro neurológico denominado encefalopatía de diálisis, descrito por vez primera por ALFREY en Denver (Colorado)<sup>15</sup> y observado con posterioridad en otras regiones<sup>4,6,16,21</sup>.

En 1980 un estudio de la EDTA para enfermos en diálisis en Europa recogió una incidencia de encefalopatía de

0,6/100 pacientes en diálisis y de ellas un 68 % con osteodistrofia fracturante asociada<sup>7</sup>.

En nuestra serie en la región de Cantabria la presencia de encefalopatía fue muy elevada (9,2/100 pacientes en diálisis), lo que significa una incidencia quince veces superior a la media europea.

La sintomatología clínica de los pacientes con encefalopatía no difiere de otras series conocidas: disartria, mioclonias, alteraciones síquicas y electroencefalográficas que se agravaban de forma importante durante el transcurso de las hemodiálisis, apareciendo con alta frecuencia episodios convulsivos y demencia progresiva. Junto a esta elevada afectación nuestra unidad de diálisis fue sacudida en los últimos años por una «epidemia» de fracturas óseas que afectaron a casi un 25 % de los pacientes, incidencia muy superior a otras unidades, donde no llegó al 1 %<sup>22</sup>.

Esta osteodistrofia fracturante se manifiesta clínicamente por dolores óseos, preferentemente en ambas parrillas costales, región lumbar y caderas, acompañándose en muchos casos de una miopatía proximal y de prurito que también apareció en aquellos casos con pth y producto fosfocálcico dentro de la normalidad.

La ausencia de erosiones subperiósticas y la presencia de fracturas son los datos radiológicos más sobresalientes, observando una correlación directa entre la gravedad de la miopatía, el número de fracturas costales y la presencia de encefalopatía; la afectación de las ramas pubianas siguió en frecuencia a las lesiones costales. Estos hallazgos son superponibles a los encontrados en Newcastle<sup>19</sup> y a los descritos en 1980 en Carolina del Sur por PIERIDES<sup>23</sup>, que constituyen el primer estudio realizado en USA de esta enfermedad.

El estudio histológico de esta serie se resume en un aumento del osteoide con actividad osteoclásica normal o ausente, testimonio de la existencia de un trastorno de la mineralización del osteoide con ausencia de signos de hiperparatiroidismo; estos hallazgos han recibido el nombre de osteomalacia pura<sup>24</sup>.

En un intento de controlar el proceso los pacientes fueron sometidos a tratamiento con  $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ . Los resultados fueron decepcionantes si exceptuamos la mejoría subjetiva de la miopatía: aparición frecuente de hipercalcemia e incluso aparición de nuevas fracturas, y en un caso calcificaciones metastásicas sin que el control histológico posterior demostrara ninguna mejoría. Son resultados similares a los encontrados por ELLIS<sup>2</sup> con  $1 \alpha \text{OH} \text{D}_3$  y por COBURN para el  $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$  en pacientes con osteomalacia sin osteoclasia<sup>25</sup>.

¿Cuál es el factor responsable de esta epidemia y por qué su asociación con la encefalopatía de diálisis? El déficit de  $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$  parece descartable a juzgar por el ensayo terapéutico realizado. Otros factores, como la depleción de fosfatos<sup>26</sup> y el flúor<sup>27,28</sup>, han sido claramente exculpados. La fuerte asociación entre la encefalopatía de diálisis y la osteomalacia fracturante sugirió una etiología común, y la alta incidencia regional<sup>3-5</sup>

apuntaba hacia un contaminante del agua. ALFREY<sup>4</sup> encontró un aumento del aluminio en músculo, hueso trabecular y sustancia gris cerebral, y la epidemia de encefalopatía y osteodistrofia fracturante ocurrida en Eindhoven desapareció al reducir la concentración de aluminio en el agua<sup>6</sup>; los altos niveles de aluminio en el agua de diálisis de nuestra región, conjuntamente con los valores plasmáticos significativamente elevados en los pacientes afectados en comparación con los grupos control no afectados, son datos importantes a considerar; por otra parte, durante la hemodiálisis contra agua no desmineralizada que contenga elevadas concentraciones de aluminio se elevan las tasas plasmáticas con balances globalmente positivos; el descenso del aluminio plasmático interdialítico no se justifica totalmente por la excreción urinaria y sí muy probablemente por el paso del plasma hacia los tejidos, entre los que cabría destacar hueso y cerebro<sup>29</sup>. Los trabajos de ELLIS son concluyentes en este sentido: inyectando cloruro de aluminio intraperitonealmente a ratas normales reprodujo una lesión osteomalácica similar a la encontrada en pacientes con encefalopatía-osteodistrofia<sup>30</sup>. Otros estudios refuerzan aún más esta etiología: existencia de correlación inversa entre el contenido mineral del hueso y su contenido en aluminio<sup>39</sup>, buena correlación entre el volumen osteoide y el contenido óseo de aluminio<sup>32</sup>, correlación del grado de osteomalacia con el contenido de aluminio de la sustancia gris y del agua y con la duración de la diálisis<sup>33</sup>; mediante técnicas de bombeo iónico<sup>34</sup> o histoquímicas<sup>35</sup> se ha detectado el depósito de aluminio en la interfase osteoide-hueso mineralizado, pudiendo alterar el proceso de mineralización normal.

Que la procedencia del aluminio es el agua de diálisis lo apoya la incidencia regional y su correlación con el aluminio del agua y la disminución de las tasas de aluminio plasmático con corrección de la incidencia de la enfermedad al reducir el contenido de aluminio en el agua de diálisis<sup>6,21,23,36</sup>. Aunque un estudio multicéntrico realizado en Europa encontró que la dosis acumulativa del aluminio oral en 153 pacientes con encefalopatía no fue superior a la encontrada en otros pacientes que no desarrollaron esta complicación<sup>37</sup>, debe considerarse la vía oral: se absorbe por vía oral<sup>29,38,39</sup> y los niveles plasmáticos están elevados en pacientes consumidores de productos con aluminio, que afectados de insuficiencia renal crónica no reciben tratamiento con hemodiálisis<sup>29,38-40</sup>; por otra parte, se han descrito casos de encefalopatía dialítica sin diálisis<sup>41</sup>, en algunos de ellos con reversibilidad al retirar el hidróxido de aluminio oral<sup>42</sup>. Un paciente de esta serie dializado contra agua con bajos contenidos de aluminio desarrolló osteodistrofia fracturante, diferenciándose del resto de los pacientes no afectados e igualmente tratados en la elevación en la ingesta de hidróxido de aluminio (doble de la media habitual) y en los niveles plasmáticos del mismo. Este hecho demuestra, a nuestro juicio, que si la vía parenteral es indiscutible como fuente enriquecedora de aluminio la vía oral debe ser tenida en

cuenta como factor asociado y de responsabilidad a compartir de la génesis de la encefalopatía de diálisis y osteodistrofia fracturante. Trece casos en Seattle dializados contra concentraciones de aluminio inferiores a 5 µg/l. sufrían de osteomalacia pura con depósito importante de aluminio en el hueso<sup>48</sup>.

El trasplante renal funcionando en la evolución de la encefalopatía de diálisis es discutido. En general, una vez comenzada la sintomatología la evolución es imparabile<sup>20,23,43,44</sup>, aunque existen éxitos en casos muy incipientes<sup>45,56</sup>. Por el contrario, la evolución de la osteodistrofia fracturante, como hemos podido observar, es favorable con el injerto funcionando, y a medida que curan clínica y radiológicamente existe un descenso en las cifras de aluminio plasmático hasta normalizarse al cabo de un año<sup>47</sup>, lo que sitúa al trasplante renal con éxito como la solución definitiva para este tipo de lesión ósea.

Las medidas profilácticas, como la reducción del aluminio en el agua de diálisis hasta concentraciones inferiores a 15 µg/l.<sup>49</sup> y la reducción del hidróxido de aluminio oral (o su sustitución por otro quelante del fósforo), son patogénicamente las más acertadas; el empleo de desferoxamina apunta como una medida terapéutica de interés al conseguir en las primeras observaciones a largo plazo disminuir el depósito de aluminio óseo y la lesión osteomalácica<sup>50</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

- LUCAS, R. C.: «On a form of late Rickets associated with albuminuria. Rickets of Adolescents». *Lancet*, 1: 993, 1883.
- ELLIS, H. A.; PIERIDES, A. M.; FEEST, T. G.; WARD, M. K., y KERR, D. N. S.: «Histopathology of renal osteodystrophy with particular reference to the effects of 1-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in patients treated by long-term haemodialysis». *Clin. Endocrinol.*, 7 (Suppl): 31S, 1977.
- PARKINSON, I. S.; WARD, M. K.; FEEST, T. G.; FAWCETT, R., y KERR, D. N. S.: «Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy. An epidemiological survey». *Lancet*, 1: 406, 1979.
- ELLIOTT, H. L.; DRYBURGH, F.; FELL, G. S.; SABET, S., y MACDOUGALL, A. I.: «Aluminum toxicity during regular haemodialysis». *Br. Med. J.*, 1: 1101, 1978.
- PLATTS, M. M.; GOODE, G. C., y HISLOP, J. S.: «Composition of the domestic water supply and the incidence of fractures and encephalopathy in patients on home dialysis». *Br. Med. J.*, 2: 657, 1977.
- FLENDRIG, J. A.; KRUIS, H., y DAS, H. A.: «Aluminium and dialysis dementia». *Lancet*, 1: 1235, 1976.
- WING, A. J.; BRUNNER, F. P.; BRYNGER, H.; CHANTLER, C.; DONCKERWOLCKE, R. A.; GURLAND, H. J.; JACOBS, C.; KRAMER, P., y SELWOOD, N. H.: «Dialysis dementia in Europe. Report from the Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association». *Lancet*, 2: 190, 1980.
- BORDIER, P. J., y TUN CHOT, S.: «Quantitative histology of metabolic bone disease». *Clin. Endocrinol. Metab.*, 1: 197, 1972.
- TRIPP, E. J., y MACKAY, E. H.: «Silver staining of bone prior to decalcification for quantitative determination of osteoid in sections». *Stain. Technology*, 47: 3, 129, 1972.
- LE GENDRE, G. R., y ALFREY, A. C.: «Measuring picogram amount of aluminum in biological tissue by flameless atomic absorption analysis of a chelate». *Clin. Chem.*, 22: 1, 53, 1976.
- WING, A. J.: «Optimum calcium concentration of dialysis fluid for maintenance haemodialysis». *Brit. Med. J.*, 4: 145, 1968.
- GOLDSMITH, R. S.; FURSZYFER, J.; JOHNSON, W. J.; FOURNIER, A. E., y ARNAUD, C. D.: «Control of secondary hyperparathyroidism during long term hemodialysis». *Am. J. Med.*, 50: 692, 1971.
- DOURNIER, A. E.; ARNAUD, C. D.; JOHNSON, W. J.; TAYLOR, W. F., y GOLDSMITH, R. S.: «Etiology of hyperparathyroidism and bone disease during chronic hemodialysis II: Factors affecting serum immunoreactive parathyroid hormone». *J. Clin. Invest.*, 50: 599, 1971.
- MEYRIER, A.; BILLARD, D.; MARSAC, J., y RICHET, F.: «Evolution of renal osteodystrophy in the course of hemodialysis. Clinical as-

- pects of metabolic bone disease». Boy Frame, Edit. Excerpta Médica, Amsterdam, 621, 1974.
15. ALFREY, A. C.; MISHELL, J. M.; BURKS, J.; CONTIGUGLIA, S. R.; RUDOLPH, H.; LEWIN, E., y HOLMES: «Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis». *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, 18: 257, 1972.
  16. MAHUKAR, S. D.; SALTA, R.; SMITH, E. C.; DHAR, S. K.; MEYERS, L., Jr., y DUNEA, G.: «Dialysis dementia». *Lancet*, 1: 1412, 1973.
  17. PLATTS, M. M.; MOORHEAD, J. H., y GREECH, P.: «Dialysis dementia». *Lancet*, 2: 159, 1973.
  18. BARRATT, L. J., y LAWRENCE, J. R.: «Dialysis-associated dementia». *Aust. NZ J. Med.*, 5: 62, 1975.
  19. WARD, M. K.; PIERIDES, A. M.; FAWCETT, P.; SHAW, D. A.; PERRY, R. H.; THOMLINSON, B. E., y KERR, D. N. S.: «Dialysis encephalopathy syndrome». *Proc. EDTA*, 13: 348, 1976.
  20. BURKS, J. S.; ALFREY, A. C.; HUDDLESTONE, J.; NOREBERG, M. D., y LEWIN, E.: «A fatal encephalopathy in chronic naemodialysis patients». *Lancet*, 1: 764, 1976.
  21. CARTIER, F.; ALLAIN, P.; GARY, J.; CHATEL, M.; MENAULT, F., y PECKER, S.: «Encephalopathie progressive des dialyses: Rôle de l'eau utilisée par l'hémodialyse». *Nouv. Presse. Méd.*, 7: 97, 1978.
  22. RITZ, E.; KREMPIEM, B.; RIEDASCH, G.; KUNHN, H.; HACKEN, G. W., y HEUCK, F.: «Dialysis bone disease». *Proc. Europ. Dial. Transp. Assoc.*, 8: 131, 1971.
  23. PIERIDES, A. M.; EDWARDS, W. G.; CULLUM, U. X.; McCALL, J. T., y ELLIS, H. A.: «Hemodialysis encephalopathy with osteomalacic fractures and muscle weakness». *Kidney Int.*, 18: 115, 1980.
  24. PIERIDES, A. M.; WARD, M. K., y KERR, D. N. S.: «Hemodialysis encephalopathy: possible role of phosphate depletion». *Lancet*, 1: 1234, 1976.
  25. COBURN, J. W.: «Renal osteodystrophy». *Kidney Int.*, 17: 677, 1980.
  26. FEEST, T. G.; WARD, M. K.; ELLIS, H. A.; ALJAMA, P., y KERR, D. N. S.: «Osteomalacic dialysis osteodystrophy: a trial of phosphate enriched dialysis fluid». *Brit. Med. J.*, 1: 18, 1978.
  27. OREOPOULOS, D. G.; TAVES, D. R.; RABIONOBICH, S.; MEEMA, H. E.; FENTON, S. S.; MURRAY, T., y DE VEBERG, A.: «Fluoride and dialysis osteodystrophy: Results of a double blind study» (Abstract). *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.*, 3: 53, 1974.
  28. SIDDIQUI, J. Y.; SIMPSON, S. W.; ELLIS, H. E.; KERR, D. N. S.; APPLETON, D. R.; ROBINSON, B. H.; HAWKINS, J. B.; ROBERTSON, P. W., y TAVES, D. R.: «Fluoride and bone disease in patients on regular hemodialysis». *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, 8: 149, 1971.
  29. MARTIN DE FRANCISCO, A. L.; ORDOÑEZ, R.; FERNANDEZ, M. D.; AVEDILLO, J.; SOUSA, F.; G. COTORRUELO, J.; ZUBIMENDI, J. A.; MORALES, P., y LLAMAZARES, C.: «Aluminio en hemodiálisis-trasplante. Relación con osteodistrofia renal». XII Reunión de la Soc. Esp. de Nefrología. Santiago de Compostela, 1980 (abstracts), p. 160.
  30. ELLIS, H. A.; MCCARTHY, J. H., y HERRINGTON, J.: «Bone aluminum in haemodialyzed patients and in rats injected with aluminum chloride: Relationship to impaired bone mineralization». *J. Clin. Pathol.*, 32: 832, 1979.
  31. ALFREY, A. C.; HEGG, A.; MILLER, N.; BERLT, T., y BERNS, A.: «Interrelationship between calcium and aluminium metabolism in dialyzed uremic patients». *Mineral. Electrolyte. Metab.*, 2: 81, 1979.
  32. GOURNOT-WITMER, G.; ZINGRAFF, J.; BOURDON, R.; DRÜEKE, T., y BALSAN, S.: «Aluminium and dialysis bone disease». *Lancet*, 2: 795, 1979.
  33. McDERMOTT, J. R.; SMITH, A. I.; WARD, M. K.; PARKINSON, I. S., y KERR, D. N. S.: «Brain aluminum concentration in dialysis encephalopathy». *Lancet*, 1: 901, 1978.
  34. COURNOT-WITMER, G.; ZINGRAFF, J.; PLACHOT, J.; ESCAIG, F.; LEFEVRE, R.; BOUMATI, P.; BOURDEAU, A.; GARABEDIAN, M.; GALLE, P.; BOURDON, R.; DRÜEKE, T., y BALSAN, S.: «Aluminum localization in bone from hemodialyzed patients: relationship to matrix mineralization». *Kidney Int.*, 20, 375, 1981.
  35. MALONEY, N. A.; OTT, S. M.; ALFREY, A. C.; MILLER, N. L.; COBURN, J. W., y SHERRARD, D. J.: «Histological quantitation of aluminum in iliac bone from patients with renal failure». *J. Lab. Clin. Med.*, 99: 206, 1982.
  36. ROSAS, V. V.; PORT, F. K., y RUTT, W. M.: «Progressive dialysis encephalopathy from dialysate aluminum». *Arch. Intern. Med.*, 138: 1375, 1978.
  37. JACOBS, C.; BRUNNER, F. P.; CHANTLER, C.; DOUCKERWULCKE, R. A.; GURLAND, H. J.; HATHWAY, R. A.; SELWOOD, N. H., y WING, A. J.: «Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe: VII, 1976». *Proc. EDTA*, 14: 3, 1977.
  38. KAEHNY, W. D.; ARLENE, P.; HEGG, A. P., y ALFREY, A. C.: «Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum containing antacids». *N. Engl. J. Med.*, 296, 1389, 1977.
  39. FLEMING, L. W.; STEWART, W. K.; FELL, G. S., y HALLS, D. A.: «The effect of oral aluminium therapy on plasma aluminium levels in patients with chronic renal failure in an area with low water aluminium». *Clin. Nephrol.*, 17: 5, 222, 1982.
  40. BOUKARI, MZ.; ROTTEMBOUG, J.; JAUDON, M. C.; CLAVEL, J. P.; LEGRAIN, M., y CALLI, A.: «Influence de la prise prolongée de gels d'alumine sur les taux sériques d'aluminium chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique». *Nouv. Press. Méd.*, 7: 85, 1978.
  41. ETHERIDGE, W. B., y O'NEILL, W. M.: «The dialysis encephalopathy syndrome without dialysis». *Clin. Nephrol.*, 10: 250, 1978.
  42. MASSELOT, J. P.; ADHERMAR, J. P.; JAUDON, M. C.; KLEINSKNECHT, D., y GALLI, A.: «Reversible dialysis encephalopathy: Role for aluminium containing gels». *Lancet*, 2: 1386, 1978.
  43. MATTERN, W. D.; KRIGMAN, M. R., y BLYTHE, W. B.: «Failure of successful renal transplantation to reverse the dialysis-associated encephalopathy syndrome». *Clin. Nephrol.*, 7: 275, 1977.
  44. MORALES, P.; CALVET, R.; COUREL, M. A.; ARIAS, M., y LLAMAZARES, C.: «Encefalopatía de hemodiálisis y trasplante renal funcional». *Rev. Clin. Esp.*, 152, 495, 1979.
  45. SILKE, B.; FITZGERALD, G. R., y HANSON, S.: «Dialysis dementia and renal transplantation». *Dial. Transplant.*, 7 (5): 486, 1978.
  46. SULLIVAN, P. A.; MURNAGHAN, D. J., y CALLAGHAN, N.: «Dialysis dementia: Recovery after transplantation». *Br. Med. J.*, 1: 740, 1977.
  47. MARTIN DE FRANCISCO, A. L.: «Osteodistrofia renal fracturante en hemodiálisis. Responsabilidad de aluminio y respuesta al tratamiento con 1,25 (OH)<sub>2</sub> colecalciferol». Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Santander, 1981.
  48. OTT, S. M.; MALONEY, N. A.; COBURN, J. W.; ALFREY, A. C., y SHERRARD, D. J.: «The prevalence of bone aluminum deposition in renal osteodystrophy and its relation to the response to calcitriol therapy». *N. Engl. J. Med.*, 307, 709, 1982.
  49. HODGE, K. C.; DAY, J. P.; O'HARA, M.; A. CKRILL, P., y RALSTON, A. J.: «Critical concentrations of aluminum in water used for dialysis». *Lancet*, 2: 802, 1981.
  50. ACKRILL, P.; DAY, J. P.; GARSTAN, G. GM.; HODGE, K. C.; METCKALFE, P.; RALSTON, A. J.; BALL, J., y DENTON, J.: «Treatment of fracturing renal osteodystrophy by desferrioxamine XIX<sup>th</sup> Congr. Eur. Dialysis and Transplant. Ass. Madrid. Septiembre 1982 (Abstracts), p. 2.