

# Evolución de los parámetros bioquímicos de la osteodistrofia renal en los pacientes en DPCA

J. L. MIGUEL ALONSO, M.<sup>a</sup>E. MARTINEZ \*, R. SELGAS, M. A. GENTIL \*\*, M. SALINAS \*, F. MATEO \*, L. SANCHEZ SICILIA

Servicio de Nefrología. Ciudad Sanitaria «La Paz».

\* Laboratorio Central. Ciudad Sanitaria «La Paz».

\*\* Servicio Nefrología. Ciudad Sanitaria Virgen del Rocío. Sevilla. España.

## RESUMEN

Se han estudiado los parámetros bioquímicos y hormonales del metabolismo fosfo-cálcico = Ca, P, f. alcalina, PTH y calcitonina en 41 pacientes en tratamiento mediante DPCA (4 int/día), con una media de tratamiento de  $14,01 \pm 5,2$  meses y un total de 623 pacientes/mes, pertenecientes a dos centros de diálisis. Se establecieron dos grupos de estudio de las mismas características clínicas, diferenciándose únicamente en el uso en uno de ellos de suplementos orales de calcio y/o de 1 alfa (OH) D<sub>3</sub>.

El grupo de pacientes con mejor balance cálcico consiguió mantener mejor controlada su osteodistrofia, con calcemias más elevadas y cifras de f. alcalina y PTH significativamente inferiores respecto al grupo no tratado. En este último se analizó el comportamiento de la PTH plasmática a lo largo del tiempo, observándose un descenso inicial significativamente importante en el 55 % de los pacientes, atribuida a pérdida peritoneal, con aumento ulterior de dichas cifras. Por todo ello concluimos que: a) La DPCA por sí sola, y a pesar del uso de líquido de diálisis con 1,75 mMol/l. de Ca<sup>++</sup> no es capaz de controlar adecuadamente la progresión del hiperparatiroidismo segundo del paciente urémico, siendo necesario mejorar su balance cálcico mediante aporte oral de suplementos de calcio, el uso de metabolitos activos de la vit D y/o aumentar la concentración de calcio del líquido de diálisis. b) La DPCA ocasiona unas pérdidas peritoneales de PTH lo suficientemente importantes como para modificar en la mayor parte de los pacientes su tasa plasmática, sin que ello signifique una mejoría real de su hiperparatiroidismo.

Palabras clave: Osteodistrofia en DPCA. PTH en DPCA.

## SUMMARY

Biochemical and hormonal parameters of calcium-phosphate metabolism (ie: Ca, P, AP, PTH and calcitonin) have been studied in 41 patients undergoing treatment with CAPD (4 exchanges per day). Average duration of treatment was  $14.01 \pm 5.2$  months with a total of 623 patients/month distributed between two dialysis centers. Patients were separated into two study groups with similar clinical characteristics, but in one of them, patients were given oral calcium and/or 1 alfa-(OH)-D<sub>3</sub> supplements.

Osteodystrophy was better controlled in the group of patients with the better calcium balance, calcium levels were higher, and alkaline phosphatase and PTH were significantly lower than in the non-treated group.

In the later group, plasma PTH levels were assayed over a period of time; a significant decrease was initially observed in 55 % of the patients and was attributed to peritoneal loss. Afterwards these levels were found to increase.

All these data lead us to the following conclusions:

a) CAPD alone, in spite of the use of a dialysis fluid containing 1.75 mMol/l. CA<sup>++</sup> is unable to adequately control the progression of secondary hyperparathyroidism in the uremic patient. It is therefore necessary to improve the calcium balance with oral calcium supplements, active vitamin D metabolites and/or increased Ca<sup>++</sup> concentration in the dialysis fluid.

**b) The peritoneal losses of PTH caused by CAPD are sufficient to modify plasma PTH levels in most of the patients without actually improving the hyperparathyroidism.**

**Key words: Osteodystrophy in CAPD. PTH in CAPD.**

**INTRODUCCION**

La osteodistrofia renal (ODR) continúa mostrándose como un problema no totalmente resuelto en pacientes sometidos a terapia dialítica. La aparición de la DPCA como una nueva modalidad terapéutica desde hace unos pocos años<sup>1</sup> hace que todavía desconozcamos sus efectos en este sentido. Por otra parte, son pocos aún los trabajos publicados que analicen este tema<sup>2,3,4</sup>.

El papel que en la evolución de la ODR de estos pacientes juega la pérdida peritoneal de algunas hormonas y otras sustancias que intervienen regulando la fisiología ósea<sup>5,6</sup>, así como los datos contradictorios sobre el exacto balance cálcico de estos pacientes, abre nuevas perspectivas de trabajo.

Nuestro estudio intenta analizar el papel que juega la pérdida peritoneal de PTH y el posible efecto beneficioso de aumentar el balance cálcico mediante el aporte oral de suplementos cálcicos o el uso de 1 alfa (OH)D<sub>3</sub> sobre el desarrollo de la ODR en pacientes en DPCA.

**MATERIAL Y METODOS**

Se incluyeron en el estudio 41 pacientes en DPCA pertenecientes a dos centros de diálisis y con un tiempo de tratamiento superior a 6 meses. Se trataba de 22 varones y 19 hembras, con una media de edad de 44 ± 15 años y extremas de 10 y 71 años. El tiempo medio de tratamiento fue de 14,01 ± 5,2 meses con un total de 623 pacientes/mes. De ellos, el 49 % recibían la DPCA como primer método de diálisis, mientras que de los restantes un 39 % provenían de diálisis peritoneal intermitente por un tiempo superior a 2 meses, y un 12 % habían sido tratados mediante hemodiálisis. El régimen de diálisis fue habitualmente de 4 sesiones diarias con intercambios de 2 litros de líquido Dianeal<sup>®</sup> al 1,36 %, utilizándose en los que lo requerían algún intercambio hipertónico para ajuste del balance hídrico. No estaban sometidos a restricción proteica y el 100 % recibían hidróxido de aluminio para controlar mejor su fosforemia. El 30 % recibía un aporte de preparados de calcio entre 1 y 2 gramos/día y el 32 % 1 alfa (OH)D<sub>3</sub> a dosis entre 0,5 y 1 µg/d.

Se efectuaron controles trimestrales de los siguientes parámetros analíticos: Ca por espectrofotometría de absorción atómica, P por el método de Fiske-Subarof, f. alcalina mediante autoanalizador Technicon SMA-12 y PTH-C y calcitonina mediante técnica de radioinmunoensayo.

El total de pacientes se dividió en dos subgrupos, según hubieran recibido o no tratamiento con calcio y/o 1 alfa(OH)D<sub>3</sub>, utilizando como criterios para ser tratados la existencia de hipocalcemia mantenida y/o aumento de las fosfatasas alcalinas. Las características de cada grupo aparecen en la tabla I.

**RESULTADOS**

La tabla II muestra los valores medios de los paráme-

**TABLA I**

|                  | <b>Grupo A</b> | <b>Grupo B</b> |
|------------------|----------------|----------------|
| Núm. casos       | 23             | 18             |
| Edad (años)      | 47±13          | 41±18          |
| Varones          | 7              | 11             |
| Hembras          | 16             | 7              |
| Procedencia:     |                |                |
| T. cons.         | 57 %           | 39 %           |
| DPI              | 26 %           | 56 %           |
| HD               | 17 %           | 5 %            |
| T.º tratamiento: |                |                |
| Media mes        | 13,8±5,03      | 14,2±5,34      |
| Ptes/mes         | 311            | 312            |
| Tratamiento:     |                |                |
| Diálisis         | 4 int/d.       | 4 int/d.       |
| H. Alum          | 100 %          | 100 %          |
| Calcio           | 0 %            | 65 %           |
| Vit. D           | 0 %            | 55 %           |

tros analizados en cada grupo y tomando únicamente aquellos pacientes con tratamiento ininterrumpido superior a 9 meses. Se aprecia cómo el grupo tratado B mantiene una calcemia superior significativamente, con valores de 9,3 ± 0,90 v.s. 8,6 ± 0,49 mg. % con una p < 0,05, y una cifra de f. alcalina y PTH inferiores: f. alcalina 81 ± 25 v.s. 134 ± 59 mU/ml. y para la PTH de 22,3 ± 9,7 v.s. 35 ± 21 mU/ml., ambas con una p < 0,05. No existió, por el contrario, diferencia significativa respecto al P.

Al analizar la evolución en el tiempo del Ca y P en ambos grupos se vio que no existían diferencias significativas en las calcemias al iniciar el tratamiento dialítico entre uno y otro grupo, pero que, sin embargo, con el transcurso del tiempo se produjo un incremento de la calcemia en el grupo B respecto al A, con significado estadístico desde el primer trimestre, si bien en controles tar-

**TABLA II**

|                    | <b>A (n=17)</b> | <b>B (n=10)</b> | <b>p</b> |
|--------------------|-----------------|-----------------|----------|
| Ca (mg. %)         | 8,6±0,49        | 9,3±0,9         | 0,05     |
| P (mg. %)          | 4,4±0,91        | 4,76±1,2        | n.s.     |
| F. alcal. (mU/ml.) | 134,2±59        | 81,0±25,0       | 0,05     |
| PTH (mU/ml.)       | 35,0±21         | 22,3±9,7        | 0,05     |

díos tiende a desaparecer. En la valoración individual de cada grupo existe un ligero incremento de la calcemia, pero sin significado estadístico (figs. 1 y 2). El fósforo, por el contrario, tras un descenso inicial se mantuvo estable a lo largo del tratamiento, sin que existiesen diferencias entre los dos grupos en ningún momento de su evolución.

Por lo que respecta a las f. alcalinas, analizadas en

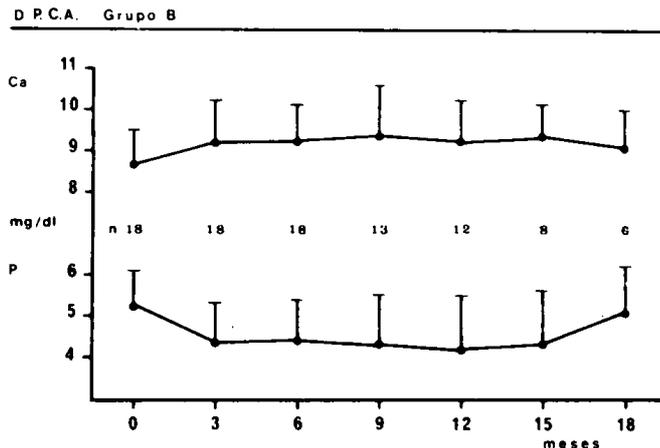
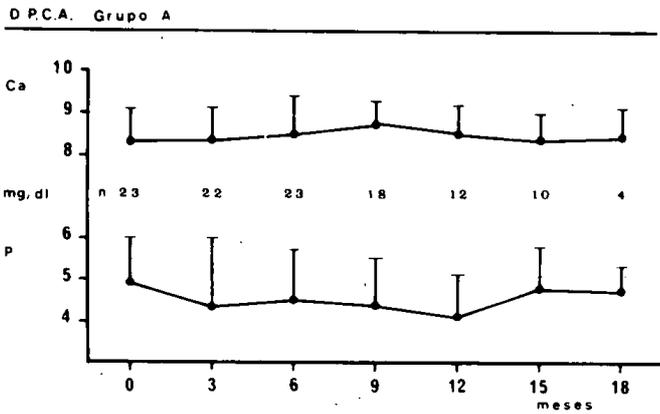


Fig. 1.—Comparación de la evolución de niveles de calcemia y fosforemia en pacientes tratados (grupo B) o no tratados (grupo A) con vitamina D + calcio oral.

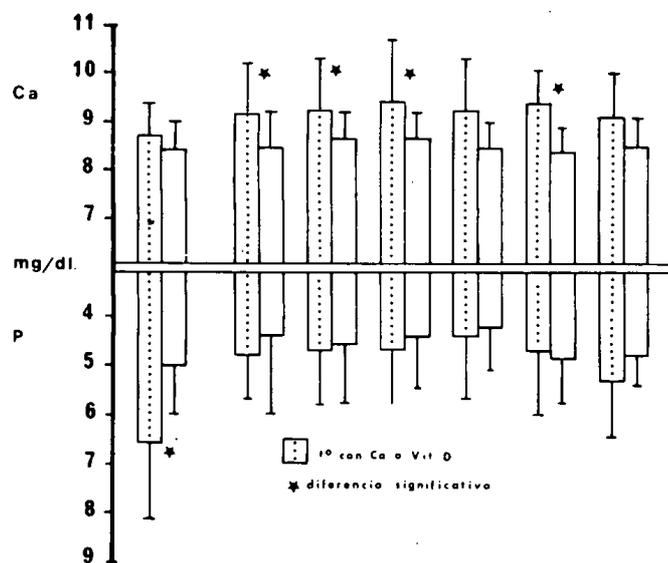


Fig. 2.—Comparación de niveles de calcio y fósforo al comienzo y después de 3, 6, 9, 12, 15, 18 meses de tratamiento con DPCA.

cada grupo, no se objetivó un incremento estadísticamente significativo, si bien individualmente existieron algunos pacientes que lo desarrollaron.

Intentando conocer el comportamiento en el tiempo de la PTH de los pacientes en DPCA, sin que participara la

acción de algún otro agente, se analizó en el grupo A los posibles cambios de la tasa plasmática de dicha hormona, lo que muestra la figura 3. Se observa cómo tras un descenso inicial, que alcanza significado estadístico al año de la PTH, se produce un aumento de la misma en controles ulteriores. Analizando el comportamiento individual de este hecho vemos cómo, en realidad, un alto porcentaje de pacientes experimentan inicialmente un descenso apreciable de sus cifras de PTH (55 %), si bien en diferentes momentos, mientras que un 40 % permanece sin cambios. En estadios ulteriores se observa cómo un total del 60 % del grupo acusan un aumento de sus cifras respecto a la del comienzo y que solamente un 20 % mantienen un descenso sin cambios. Esta evolución es la que quiere explicar la figura 4. Solamente un paciente, con una osteodistrofia muy severa, presentó una elevación progresiva e ininterrumpida de la PTH a lo largo del estudio (5 %).

C. A. P. D.

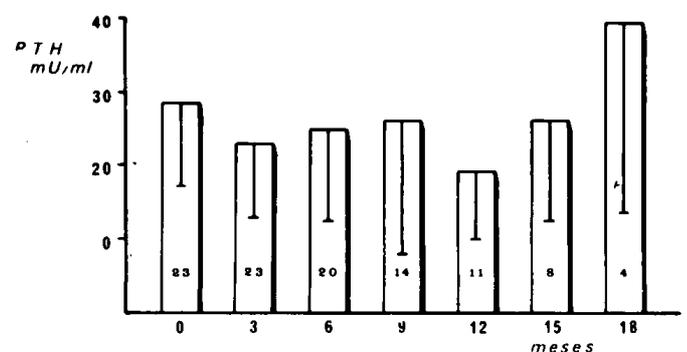


Fig. 3.—Evolución en el tiempo de los niveles de PTH de pacientes en DPCA.

D. P. C. A. Evolucion PTH

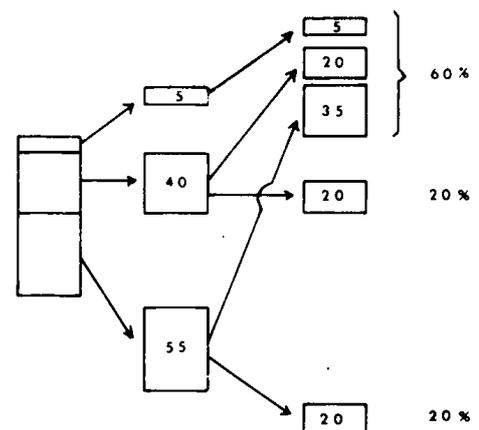


Fig. 4.—Análisis del comportamiento individual de los pacientes con respecto a la PTH: las casillas y números de la parte inferior derecha valores de PTH que descienden. Los situados en la parte media y superior quieren indicar valores ascendentes.

En 5 pacientes, en los que fue necesario retirar del programa de DPCA, se produjo un aumento significativo

de la PTH después de un corto período de tiempo en tratamiento mediante hemodiálisis. Pasaron de cifras de  $19,0 \pm 10,7$  a  $30,6 \pm 10,1$  mU/ml.,  $p < 0,01$ , observándose, además, cómo el aumento fue proporcionalmente constante en todos ellos (fig. 5).

La calcitonina plasmática estaba aumentada en los pacientes, con un valor medio para el grupo total de  $0,14 \pm 0,11$  ng/ml., encontrando una correlación positiva y estadísticamente significativa con la calcemia.

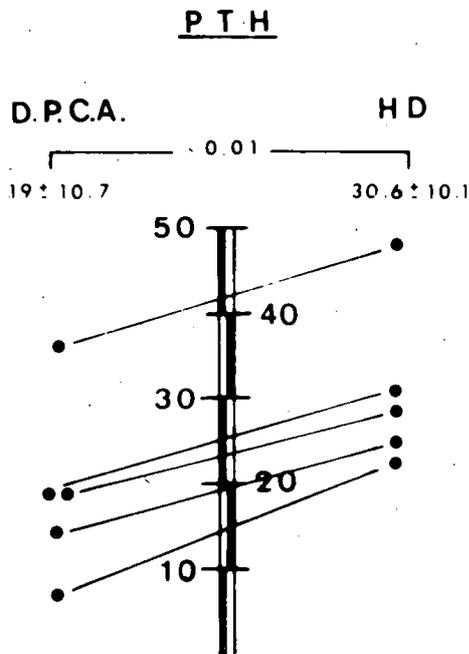


Fig. 5.—Modificación del nivel plasmático de PTH al pasar de DPCA a HD (valores de PTH en mU/ml.).

### COMENTARIOS

La experiencia acumulada en la DPCA ha permitido conocer su efecto beneficioso sobre alguno de los factores determinantes de la ODR, como son un mejor y más constante control de la fosforemia y acidosis. Es conocido cómo los pacientes urémicos tratados o no mediante hemodiálisis tienen un balance negativo de calcio, lo que determina y mantiene el hiperparatiroidismo de estos pacientes y cómo al aumentar su balance cálcico se consigue un cierto freno de tal patología. Trabajos previos de pacientes en DPCA demuestran cómo estos enfermos suelen mantener su calcemia, si bien el trabajo de CALDERARO<sup>7</sup> pone en evidencia de que es a costa del calcio óseo, al demostrar un evidente empeoramiento de la osteitis fibrosa, explicándose por el bajo contenido de calcio empleado en sus pacientes. Nuestro trabajo confirma el perfecto control de la fosforemia mediante la DPCA, con menores necesidades de hidróxido de aluminio que los pacientes hemodializados, mientras que la calcemia se mantuvo en cifras aceptables solamente en el grupo B. Asimismo demostramos cómo aún con el uso de líquido de diálisis conteniendo 1,75 mMol/l. de Ca<sup>++</sup>, no se consigue un balance cálcico adecuado, empeorando

el hiperparatiroidismo, como lo demuestran las cifras más altas de PTH y f. alcalinas en el grupo no tratado que en el que recibió suplemento de calcio o 1 alfa (OH)D<sub>3</sub>.

Existen trabajos donde se demuestra la pérdida por el peritoneo de determinadas sustancias que participan en la regulación del metabolismo del hueso: PTH, metabolitos activos de la vit. D, calcitonina, etc.<sup>5,6</sup>, desconociéndose aún la trascendencia clínica de estos hechos. En la uremia la hiperproducción y acúmulo de la PTH justifica la osteitis fibrosa que presentan estos pacientes. En trabajos previos nuestros<sup>8</sup> hemos encontrado un aclaramiento de PTH en pacientes en DPCA no desdeñable del orden de  $12,4 \pm 3,72$  l/semana/1,72 m<sup>2</sup>. En el trabajo actual, usando el grupo A, en el que no existía ningún otro factor que actuara sobre la producción de PTH, vemos cómo se produce un descenso inicial considerable de la tasa plasmática de PTH en el 55 % de los pacientes, mientras que un 60 % del total experimentan posteriormente un ascenso, hayan o no sufrido un descenso inicial. Será, pues, el adecuado control de la calcemia el que determine el correcto control del hiperparatiroidismo de estos pacientes, mientras que la pérdida peritoneal de fragmentos circulantes de PTH no tenga más efecto que la modificación de su tasa plasmática, sin mayor trascendencia clínica. El papel que juega la pérdida de otras hormonas ya citadas está por aclarar.

La conclusión práctica de nuestro trabajo es la necesidad en los pacientes en DPCA de conseguir un mejor balance cálcico gracias a un suplemento cálcico de la dieta, el uso de metabolitos activos de la vit. D o aumentar la concentración de Ca<sup>++</sup> en el líquido de diálisis por encima de 1,75 mMol/l.

### BIBLIOGRAFIA

1. POPOVICH, R. P.; MONCRIEF, J. W.; DECHERD, J. P.; BOMAR, J. B., y PYLE, W. K.: «The definition of a novel portable wearable equilibrium peritoneal dialysis technique». *Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs. Abstracts.*, 5: 64, 1976.
2. TIELEMANS, CH.; AUBRY, C., y DRATWA, M.: «The effect of continuous ambulatory peritoneal dialysis on renal osteodystrophy». En: *Proceedings of the Second International Symposium on Peritoneal Dialysis*. Berlin, 1981.
3. GOKAL, R.; ELLIS, H. A.; RAMOS, J. M.; DEWAN, J.; SWEETING, V.; WARD, M. K., y KERR, D. N.: «Improvement in secondary hyperparathyroidism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis». (Igual referencia del anterior.)
4. DE FREMONT, J. F.; BATAILLE, P.; MOKINIÈRE, P.; KACZMARECK, P.; FIEVET, P., y FOURNIER, A.: «Metabolic tolerance of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)». (Igual referencia de 2.)
5. DELMER, J.; SLATOPOLSKY, E.; MARTIN, K.; GEARING, B., y HARTER, H. (*Abstracts The Am. Soc. of Nephrology, 13th Annual Meeting*, 1981.)
6. ISODA, K.; NAKAZAWA, R.; SHISHIDO, H.; HACHISU, T.; TAHARA, K.; YATANABE, M., y KIMURA, Y.: «A study on excretion of uremic toxins during continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)». (Igual referencia que 2.)
7. CALDERARO, V.; OREOPOULOS, D. G.; MEEMA, H. E.; OGILVIE, R.; HUDAN, H.; KHANNA, R.; QUINTON, C.; MURRAY, T., y CARMICHAEL, D.: «The evolution of renal osteodystrophy in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)». *Proceeding EDTA*, 17, 1980.
8. MIGUEL, J. L.; MARTINEZ, M. E.; SELGAS, R.; CASARES, M.; GOMEZ, P., y SANCHEZ SICILIA, L.: «Peritoneal clearance of parathormone». *Abstracts of International Congress of Nephrology*. Atenas, 1981.