

# Efecto de la concentración de bicarbonato en la enfermedad ósea en pacientes en hemodiálisis

M. Goicoechea, C. Caramelo\*, M. P. Manrique\* y P. de Sequera.

Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo y \*Fundación Jiménez Díaz.

## RESUMEN

Las causas de la alta prevalencia de enfermedad ósea adinámica en pacientes en diálisis no están aún completamente establecidas. Planteamos la hipótesis de que el cambio de diálisis de acetato a bicarbonato, con el consiguiente aumento de bicarbonato plasmático implicaría una reducción en el recambio óseo. Para valorar esta hipótesis, analizamos retrospectivamente las historias de 18 pacientes que, tras haber sido dializados con un baño de acetato, cambiaron a un baño de bicarbonato. Sólo fueron incluidos individuos con un mínimo de seguimiento de dos años con cada tipo de concentrado. Los pacientes con gamma glutamil transferasa elevada fueron excluidos del estudio para dar especificidad a la fosfatasa alcalina (FA) como marcador de actividad ósea. Todos los pacientes incluidos en diálisis después de 1991 fueron dializados con bicarbonato, por lo que no pudimos contar con un grupo control. Se recogieron los valores medios de FA, PTH, bicarbonato, calcio, fósforo y aluminio durante los dos años de diálisis con acetato, seguidos consecutivamente de los dos años de bicarbonato. La concentración de bicarbonato plasmático prediálisis fue significativamente más baja en el período de acetato frente al período de bicarbonato ( $17,8 \pm 0,5$  frente a  $20,3 \pm 0,4$  mmol/l;  $p < 0,01$ ). Los valores de FA y la relación FA/PTH (cociente entre ambos parámetros) fueron significativamente más elevados en el período de acetato comparado con el de bicarbonato (FA:  $136,4 \pm 20,8$  frente a  $94,4 \pm 14,2$  U/l; FA/PTH:  $0,45 \pm 0,2$  frente a  $0,29 \pm 0,18$ , ambos  $p < 0,05$ ). Además encontramos una relación inversa significativa entre la relación FA/PTH y los valores de bicarbonato plasmático ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,03$ ).

Estos resultados apoyan la idea de que el aumento de bicarbonato plasmático, al cambiar de acetato a bicarbonato en el líquido de diálisis, favorecería una disminución del recambio óseo y una respuesta disminuida a la acción de la PTH.

Palabras clave: **Hemodiálisis-acetato. Hemodiálisis-bicarbonato. Remodelado óseo. Acidosis. Fosfatasa alcalina. Paratohormona.**

Recibido: 30-V-97.

En versión definitiva: 10-XII-97.

Aceptado: 3-I-98.

Correspondencia: Dr. C. Caramelo.

Servicio de Nefrología.

Fundación Jiménez Díaz.

Avda. Reyes Católicos, 2.

28040 Madrid.

## EFFECT OF ACETATE TO BICARBONATE DIALYSATE SHIFTING IN THE REGULATION OF BONE TURNOVER

### SUMMARY

*The role of acidosis in increasing bone turnover appears to be a well established feature in chronic dialysis patients. The counterpart is that an increase in plasma bicarbonate concentration may decrease bone mobilization. Accordingly, a change from acetate to bicarbonate dialysate could cause a reduction in bone turnover through an increase in plasma bicarbonate. To test this hypothesis we analyzed retrospectively the records of 18 patients who were on dialysis at the time when the dialysis concentrate was changed from acetate to bicarbonate. The results showed that the patients had significantly higher values of alkaline phosphatase ( $136.4 \pm 20.8$  vs  $94.4 \pm 14.2$  U/l,  $p < 0.05$ ) and alkaline phosphatase/parathormone ratio ( $0.45 \pm 0.2$  vs  $0.2 \pm 0.18$ ,  $p < 0.05$ ) in the acetate than the bicarbonate period. The finding of a significant inverse relationship between the alkaline phosphatase/parathormone ratio and plasma bicarbonate values ( $r = 0.42$ ,  $p < 0.03$ ) further suggested a meaningful interaction between these two variables.*

*Our results suggest that the increase in plasma bicarbonate produced by shifting from acetate to bicarbonate hemodialysis decreases bone turnover and may partly explain the increasing incidence of adynamic bone disease in the last decade.*

**Key words: Acetate Hemodialysis. Bicarbonate hemodialysis. Acidosis. Bone turnover. Alkaline phosphatase. Parathormone.**

### INTRODUCCION

En los últimos años, la prevalencia de enfermedad ósea adinámica (EOA) ha aumentado considerablemente entre la población en diálisis<sup>1-4</sup>. Las razones de este aumento permanecen aún sin aclarar. Los factores patogénicos que se han relacionado con la EOA son la uremia «per se», la existencia de un hipoparatiroidismo relativo, la sobrecarga aluminica y el tratamiento con calcitriol. Además se ha visto que la incidencia de esta entidad es mayor entre personas de edad avanzada, diabéticos, paratiroidectomizados, pacientes tratados con dosis masivas de calcio y vitamina D y pacientes en diálisis peritoneal<sup>1-6</sup>. Entre los enfermos en hemodiálisis la prevalencia de la EOA supone un 32% y puede alcanzar hasta un 62% entre los pacientes en DPCA<sup>3,5</sup>. En muchos de los casos, no está claro el mecanismo por el que estos pacientes tienen una mayor incidencia de enfermedad de bajo remodelado.

La acidosis estimula la reabsorción ósea por los osteoclastos, por lo que se puede considerar uno de los factores, que junto al exceso de la PTH, estimula el recambio óseo durante la uremia. Por lo tanto una buena corrección de la acidosis con la administración de bicarbonato mejoraría el grado de hiperparatiroidismo secundario<sup>7-10</sup>.

La concentración media de bicarbonato plasmático es diferente según la técnica de diálisis empleada, variando desde 17,2 mEq/l en pacientes hemodializados con acetato, 21,4 mEq/l en hemodializados con bicarbonato y 26,3 mEq/l en pacientes en diálisis peritoneal<sup>11</sup>. Estas concentraciones guardan un paralelismo con la mencionada prevalencia de EOA.

Nos planteamos la hipótesis de que el cambio de tampón en las diálisis de acetato a bicarbonato con el consiguiente aumento de la concentración media de bicarbonato plasmático, favorecería una disminución en la reabsorción ósea, pudiendo ser éste un mecanismo relevante en la patogénesis de la EOA. Este mecanismo justificaría en parte el aumento de prevalencia de la EOA entre los pacientes en diálisis peritoneal.

Sin embargo, intentar validar esta hipótesis es una empresa difícil, puesto que todos nuestros pacientes en el momento actual se dializan con bicarbonato, como en la mayor parte de las unidades de Europa y EE.UU. Además, el hacer un estudio prospectivo y con cambios en la modalidad de diálisis, con los efectos secundarios conocidos que conlleva la diálisis con acetato, podría no estar justificado en términos éticos. Por ello, decidimos realizar un análisis retrospectivo de los pacientes que habían sido

dializados inicialmente con acetato, y luego fueron cambiados a bicarbonato, valorando si los cambios en la modalidad de diálisis aumentando la concentración de bicarbonato supondrían cambios en el recambio óseo.

## PACIENTES Y METODOS

Para homogeneizar la población estudiada aplicamos unos criterios de inclusión restrictivos:

1) Sólo fueron incluidos los pacientes que habían sido dializados durante un período mínimo de dos años con acetato, y un período mínimo de dos años con bicarbonato.

2) Fueron excluidos los pacientes que habían cambiado a lo largo del período estudiado su modalidad de diálisis: técnica, dializador o concentración del calcio en el líquido de diálisis.

3) Se excluyeron todos los pacientes paratiroidectomizados; en tratamiento con calcitriol intravenoso o calcitriol oral en dosis superiores a 0,75 µg/semanales y los pacientes diabéticos.

4) Se excluyeron los pacientes con GGT elevada para dar validez y especificidad a la fosfatasa alcalina como marcador de recambio óseo. En estudios previos, una vez excluidos los pacientes con hepatopatía (GGT elevada) se ha encontrado una correlación excelente entre la fosfatasa alcalina total y la isoenzima ósea<sup>12</sup>.

Después de aplicar estos criterios de selección a 108 pacientes en hemodiálisis, analizamos 18 pacientes (12 H y 6 M) con una edad media de  $52,3 \pm 3,4$  (media  $\pm$  EEM) y un tiempo medio en hemodiálisis de  $91,2 \pm 10,1$  meses. La etiología de la IRC fue: 6 glomerulonefritis, 5 nefropatía intersticial, 4 otras causas y 3 pacientes nefropatía no filiada. Todos los pacientes se dializaban con bicarbonato, 3 veces /semana, con membranas de cuprofan en 13 enfermos y polisulfona en 5, manteniendo unos parámetros dialíticos medios de KT/V de  $1,04 \pm 0,3$  y PCR de  $0,9 \pm 0,4$ . Dieciocho pacientes recibían tratamiento con suplementos cálcicos y 14 con vitamina D oral a dosis no superiores a 0,75 µg/semana. Ningún paciente recibió tratamiento con quelantes de fósforo conteniendo aluminio durante el período de seguimiento, aunque la mayor parte de ellos habían usado estos fármacos previamente. Durante los dos períodos observados el calcio en el baño de diálisis no varió, siendo de 1,75 mmol/l. Los diferentes patrones radiológicos mostrados en los mapas óseos fueron: signos de reabsorción subperiosteal en 8 pacientes, sin signos de osteodistrofia renal en 2, y varios patrones radiológicos incluyen-

do osteopenia en 8 enfermos. Sólo 2 enfermos presentaron calcificaciones vasculares y una calcificación extraósea.

Se recogieron los valores medios de fosfatasa alcalina (FA), PTH, bicarbonato, calcio, fósforo y aluminio durante los dos años de diálisis con acetato seguidos consecutivamente de los dos años de bicarbonato. Las muestras se obtuvieron mensualmente, a excepción de la PTH (molécula intacta) que se midió dos veces al año mediante radioinmunometría (Instituto Allegro Nichols) y el aluminio, que se midió anualmente por espectrometría de absorción atómica en cámara de grafito<sup>13</sup>.

Se definió el índice FA/PTH (cociente entre valores medios de FA y PTH) como expresión de la acción de la PTH sobre la actividad osteoblástica ósea.

## ANALISIS ESTADISTICO

Los valores se expresan como media  $\pm$  EEM. Se usó la prueba t de Student para analizar las diferencias entre los valores medios del período de acetato y bicarbonato. Cada paciente, por lo tanto, fue considerado como su propio control. Se usó un análisis de regresión lineal para correlación de dos variables numéricas. Se consideró como estadísticamente significativa una  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Los valores medios de calcio, fósforo, PTH, FA, bicarbonato e índice PTH/FA se expresan en la [tabla I](#). El índice FA/PTH se empleó para relacionar posibles aumentos o descensos de la FA con la actividad paratiroidea. Al cambiar de tampón de acetato a bicarbonato, aumentó la concentración de bicarbonato plasmático ( $17,8 \pm 0,5$  frente a  $20,3 \pm 0,4$ ;  $p < 0,01$ ). Además, observamos una disminución significativa de los valores de FA ( $136,4 \pm 20,8$  frente a  $94,4 \pm 14,2$ ;  $p < 0,05$ ), mientras que no hubo cambios en los valores de PTH en ambos períodos ([tabla I](#)).

**Tabla I.** Diferencias estadísticas entre las variables bioquímicas de ambos períodos.

	Acetato	Bicarbonato	p
Calcio (mg/dl)	$9,7 \pm 1,6$	$9,7 \pm 0,6$	NS
Fósforo (mg/dl)	$5,9 \pm 1,5$	$6,4 \pm 1,5$	NS
CO <sub>2</sub> -H-(meq/l)	$17,8 \pm 0,5$	$20,3 \pm 0,4$	$p < 0,01$
FA (U/l)	$136,4 \pm 20,8$	$94,4 \pm 14,2$	$p < 0,05$
PTH (pg/ml)	$299,3 \pm 87,3$	$315,5 \pm 77,3$	NS
Índice FA/PTH	$0,45 \pm 0,2$	$0,29 \pm 0,18$	$p < 0,02$

La correlación entre los valores de FA y bicarbonato alcanzó valores en el margen de la significación estadística ( $r = 0,187$ ,  $p < 0,055$ ). Sin embargo, encontramos una correlación inversa significativa entre la concentración plasmática de bicarbonato y la relación FA/PTH ( $r = 0,301$ ,  $p = 0,03$ ) (fig. 1).

El índice FA/PTH fue significativamente más bajo entre los pacientes dializados con bicarbonato respecto al período de diálisis con acetato ( $0,29 \pm 0,18$  frente a  $0,45 \pm 0,2$ ;  $p < 0,05$ ) (tabla I).

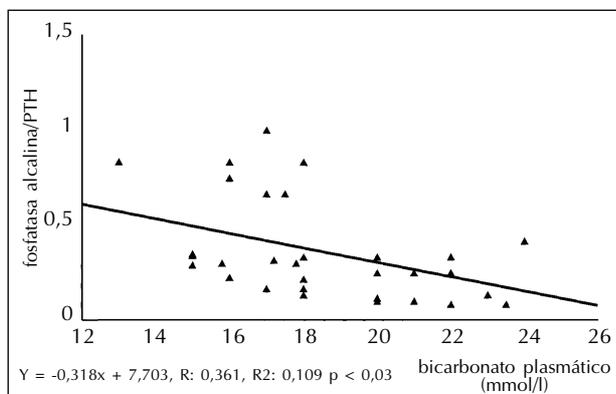


Fig. 1.—Correlación entre las concentraciones plasmáticas de bicarbonato y el índice fosfatasa alcalina/PTH.

## DISCUSION

La ausencia de una interpretación válida para explicar el aumento progresivo del número de pacientes que presentan EOA y el papel reconocido de los cambios del pH en el remodelado óseo, hacen que merezca la pena un intento de clarificar el posible papel del tipo de líquido de diálisis en la patogenia de la EOA.

Los pacientes en diálisis peritoneal que se caracterizan por una concentración media de bicarbonato plasmático superior a otras técnicas dialíticas, presentan una mayor prevalencia de EOA y además tienen un mayor grado de calcificaciones vasculares<sup>14,15</sup>.

Como ya han demostrado otros autores, nuestros datos confirman el predecible aumento de concentración plasmática de bicarbonato al cambiar el baño de acetato a bicarbonato<sup>11,16-18</sup>. Pero además, observamos que la FA es significativamente más baja durante el período de bicarbonato que el de acetato, sin cambios en los niveles de PTH, por lo que el índice FA/PTH también desciende durante el período de bicarbonato. El hallazgo de una correlación

inversa significativa entre el índice FA/PTH y la concentración de bicarbonato refuerza la idea de que las dos variables puedan estar relacionadas. El hecho de que no encontremos una correlación del mismo nivel entre la FA y la concentración de bicarbonato plasmático es también predecible, puesto que los valores de FA dependen estrechamente de los cambios de la PTH plasmática.

Como ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentaba una GGT elevada como signo de hepatopatía, la fosfatasa alcalina total refleja de forma más fiable el remodelado óseo. Estudios previos han demostrado que existe una elevada correlación entre la fosfatasa alcalina total y su isoenzima ósea una vez descartados los pacientes con hepatopatía ( $r = 0,95$ ,  $p < 0,001$ )<sup>12</sup>. Por lo tanto, nuestros resultados apoyan la hipótesis de que el uso de bicarbonato como tampón favorece la disminución de la movilización ósea medida por la actividad de la FA, independientemente del grado de estimulación para la secreción de PTH.

La literatura provee varias referencias para ilustrar el papel del grado de tamponamiento en la actividad de remodelado óseo. Los resultados del presente trabajo coinciden con los datos de Coen y cols.<sup>19</sup> presentados previamente. Estos autores demostraron que los pacientes que estaban más acidóticos en prediálisis tenían niveles más altos de PTH, fosfatasa alcalina y osteocalcina. Además, observaron que la EOA aparecía con más frecuencia en las biopsias óseas de los pacientes con equilibrio ácido-base más normal. En un estudio reciente, Stern y cols.<sup>20</sup> evalúan la repercusión del control de la acidosis en el estado nutricional. Cuando los pacientes estaban en situación de acidosis, los valores de FA eran significativamente más altos que cuando estaban en alcalosis sin variar los niveles de PTH. Sin embargo, existen otros estudios que irían en contra de esta idea. Así, Krieger y cols.<sup>21</sup> demostraron que la acidosis *in vitro*, además de aumentar la actividad osteoclástica, disminuye la actividad osteoblástica. Lefebvre y cols.<sup>22</sup> observaron que en los pacientes con enfermedad de alto remodelado, la corrección de la acidosis frenaría la progresión del hiperparatiroidismo secundario, mientras que en los pacientes con bajo remodelado, estimularía el recambio óseo.

Además, Précigout y cols.<sup>23</sup> mostraron que la corrección de la acidosis mediante la técnica dialítica de AFB no varía los niveles de PTH, FA ni osteocalcina. Sin embargo, la duración de esta observación es corta para poder demostrar cambios en la actividad ósea que pueden requerir de más tiempo.

El estímulo de la actividad osteoclástica por la acidosis metabólica implicaría que el paso a un pH más alcalino y una concentración más alta de bicarbo-

nato pueda determinar cambios significativos tanto en la neoformación como en la reabsorción ósea.

Teniendo en cuenta que la concentración de bicarbonato en el líquido de diálisis se ha elegido sobre una base considerablemente empírica, nuestro propósito es resaltar la importancia de establecer observaciones en gran escala que aseguren que la concentración que empleamos sea la más adecuada. El cambio de tampón en el líquido de diálisis de acetato a bicarbonato podría favorecer la resistencia ósea a la acción de la PTH. Nuestros resultados deben, sin embargo, considerarse dentro de sus limitaciones: se trata de un estudio retrospectivo, en un número pequeño de enfermos y sin datos histológicos; además, el período de bicarbonato es siempre posterior al de acetato. Al ser la osteodistrofia renal un proceso multirregulado es necesario que se realice un estudio más amplio y con marcadores de diagnóstico óseo más precisos.

## BIBLIOGRAFIA

- Andress DC, Maloney NA, Endres DB, Sherrard DJ: Aluminum associated bone disease in chronic renal failure: high prevalence in a long-term dialysis population. *J Bone Miner Res* 1: 391-398, 1986.
- Fournier A, Moriniere PL, Cohen-Solal ME: Adynamic bone disease in uremia: May it be idiopathic? Is it an actual disease? *Nephron* 58: 1-12, 1991.
- Sherrard DJ, Horcz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Fenton SS, Segre GV: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure. An evolving disorder. *Kidney Int* 43: 436-444, 1993.
- Moriniere P, Cohen-Solal M, Belbrik S, Boudailliez B, Marie A, Westeel PF, Renaud H, Fievet P, Lalau JD, Sebert JL, Fournier A: Disappearance of aluminic bone disease in a long term asymptomatic dialysis population restricting A1 (OH) 3 intake: emergence of an idiopathic adynamic bone disease not related to aluminum. *Nephron* 53: 93-101, 1989.
- Kaye M: Bone disease. In Daugirdas ST, Ing TS. Handbook of dialysis. Little Brown, Boston, 503-521, 1994.
- Fournier A, Moriniere PH, Marié A: Adynamic bone disease-it is actually a disease? *Nephrol Dial Transplant* 9: 454-457, 1995.
- Lemann J Jr, Litzow JR, Lennon EJ: The effects of chronic acid loads in normal man: Further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest* 45: 1608-1614, 1966.
- Green J, Kleeman CR: Role of bone in regulation of systemic acid-base balance. *Kidney Int* 39: 9-26, 1991.
- Bushinsky DA: The contribution of acidosis to renal osteodystrophy. *Kidney Int* 47: 1816-1832, 1995.
- Bushinsky DA, Lechleider RJ: Mechanism of proton-induced bone calcium release. Calcium carbonate dissolution. *Am J Physiol (Renal fluid Electrolyte Physiol)* 22: F998-F1005, 1987.
- Gennari FJ, Rimmens JM: Acid-base disorders in end-stage renal disease. *Semin Dial* 3: 81-85, 1990.
- Pérez-García R, Goicoechea M, Dall'Anese C, Rengel MA, Lazareno N, Anaya F, Verde E, Valderrábano F: Bone alkaline phosphatase (BAP) compared to total alkaline phosphatase (TAP) and PTH in the diagnosis and follow-up of secondary hyperparathyroidism. Proc of the Satellite Symposium to the XIIIth International Congress of Nephrology. Renal bone disease, parathyroid hormone, and vitamin D. Sevilla, July: 63, 1995 (Abstract).
- Caramelo C, Cannata JB, Rodeles MR, Fernández-Martín JL, Mosquera JR, Monzu B, Blum B, Andrea C, López Farre AJ, Acuña G, Casado S, Hernando L: Mechanisms of aluminum-induced microcytosis: lessons from accidental aluminum intoxication. *Kidney Int* 47: 164-168, 1995.
- lbels LS: The pathogenesis of metastatic calcification in uremia. *Prof Biochem Pharmacol* 17: 242-250, 1980.
- Kawabuchi Y: Shaded areas of CAPD. *Blood Purif* 10: 30-34, 1992.
- Hakim RM: Effects of acetate and bicarbonate dialysate in stable chronic dialysis patients. *Kidney Int* 28: 535-543, 1985.
- Hakim RM, Lazarus JM: Biochemical parameters in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 11: 238-243, 1988.
- Ward RA: Effects of long-term bicarbonate hemodialysis on acid-base balance status. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 28: 295-299, 1982.
- Coen G, Manni M, Addari O, Ballanti P, Pasquali M, Chicca S, Mazzaferro S, Napoletano I, Sardella D, Bonucci E: Metabolic acidosis and osteodystrophic bone disease in predialysis chronic renal failure: effect of calcitriol treatment. *Miner Electrolyte Metab* 21: 375-382, 1995.
- Stern A, Moorhouse J, Iles-Smith H, Baker F, Johnstone J, James G, Troughton J, Bircher J, Walls J: Role of an improvement in acid-base status and nutrition in CAPD patients. *Kidney Int* 52: 1079-1085, 1997.
- Krieger NS, Sessler NE, Bushinsky DA: Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. *Am J Physiol* 262: F442-F448, 1992.
- Lefebvre A, De Vernejoul MC, Guéris J, Goldfarb B, Graulet AM, Morieux C: Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int* 36: 1112-1128, 1989.
- De Précigout V, Combe C, Blanchetier V, Larroumet A, Pommereau A, Potaux L, Aparicio M: Correction of chronic metabolic acidosis in haemodialyzed patients by acetate-free biofiltration does not influence parathyroid function. *Nephrol Dial Transplant* 10: 821-824, 1995.