

# Influencia del tipo de diálisis en algunos parámetros bioquímicos del metabolismo fosfocálcico

M. E. Martínez \*, G. Balaguer \*, J. L. Miguel, A. R. Carmona, P. Catalán \*, L. Sánchez Sicilia y R. Selgas

Servicios de \* Bioquímica y Nefrología. C. S. S. S. La Paz. Madrid.

## RESUMEN

Se han cuantificado los niveles séricos de 25 hidroxicolecalciferol [25(OH)D], calcio total (Ca), calcio iónico ( $Ca^{++}$ ), hormona paratiroidea (PTH) y fósforo (P) en un grupo de 13 pacientes en hemodiálisis (HD) y 20 pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) durante el mismo período del año (abril-mayo). Los mismos parámetros se midieron en 25 sujetos sanos que constituyeron el grupo control (CN).

El grupo de DPCA mostró niveles inferiores de Ca,  $Ca^{++}$  y 25(OH)D comparado con el grupo control, no existiendo diferencias significativas con el grupo de HD ni entre estos pacientes y CN. Los niveles de P y PTH fueron semejantes en ambos grupos (HD y DPCA) y superiores a los de CN.

La DPCA produce un descenso en los niveles séricos de 25(OH)D y calcio a pesar de los suplementos orales del catión.

Palabras clave: **DPCA. Calcio iónico. 25(OH)D.**

## INFLUENCE OF THE TYPE OF DIALYSIS ON SOME BIOCHEMICAL INDICATORS OF PHOSPHO-CALCIUM METABOLISM

### SUMMARY

A group of 13 patients on hemodialysis (HD) and 20 patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), undergoing treatment for 1-3 years, were studied to evaluate serum 25-hydroxycholecalciferol levels (25-OH,D) during the same period of the year (April-May). We also evaluated total calcium (Ca), ionized calcium ( $Ca^{++}$ ), PTH and P levels in serum. The same values were measured in 25 normal subjects.

The CAPD group displayed lower levels, as compared with the control group of 25-OH,D, Ca and  $Ca^{++}$ . These levels did not differ from those of the hemodialysis group. Moreover there was no difference between the control and the HD group. P and PTH levels were higher in the two groups undergoing dialysis as compared with the control group.

It is concluded that CAPD treatment produces a decrease in 25-OH,D. and calcium levels even though these patients received oral supplements of calcium.

Key words: **Hemodialysis, CAPD, ionized calcium, 25(OH)D.**

Correspondencia: Dra. M. E. Martínez.  
San Francisco de Sales, 23, 16 A.  
28003 Madrid

Recibido: 9-VII-85.  
En forma definitiva: 5-XI-85.  
Aceptado: 29-XI-85.

## Introducción

Desde hace pocos años, la diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) constituye una modalidad más de tratamiento de la IRC<sup>1</sup>. La utilidad del peritoneo como membrana biológica para diálisis determina diferencias con respecto a las clásicas de cuprofán en la hemodiálisis (HD). Una de ellas es la mayor pérdida de moléculas medias (500-5.000 D) y de proteínas de mayor peso molecular<sup>2, 3</sup> frente a la HD. Se han descrito efectos distintos sobre el metabolismo fosfocálcico y sobre algunos de los factores que lo regulan, como la vitamina D y la PTH, en los pacientes en DPCA y HD<sup>2, 4, 5</sup>. Sin embargo, los hallazgos no son siempre concordantes<sup>6, 7</sup>.

El objeto de este trabajo ha sido estudiar los niveles de calcio total (Ca), calcio iónico ( $\text{Ca}^{++}$ ), pH, fósforo (P), parathormona (PTH) y 25 hidroxicolecalciferol [25(OH)D] en dos grupos de pacientes (DPCA y HD) con similar tiempo de tratamiento y durante la misma época del año, comparando los resultados con un grupo control (CN).

## Material y métodos

### Protocolo de estudio

Se incluyeron pacientes con un tiempo de permanencia en diálisis entre uno y tres años. En el grupo de HD, las muestras de sangre se recogieron en ayunas y antes de una sesión de diálisis (tras cuarenta y ocho horas de la anterior), y en el grupo de DPCA también en ayunas, después del intercambio nocturno y antes del primero de la mañana, durante el que se recogió líquido de diálisis para cuantificar el 25(OH)D. En todos los casos, el período de estudio fue el mismo (abril-mayo) para obviar la influencia de la irradiación solar sobre los niveles de 25(OH)D<sup>8</sup>.

### Sujetos estudiados

El grupo de HD estaba constituido por 13 pacientes (cinco mujeres y ocho hombres) con una edad media de  $48 \pm 14$  años y un tiempo medio de permanencia en diálisis de  $28 \pm 8$  meses. Todos se dializaban tres veces por semana durante cinco horas, con una concentración de Ca en el líquido de diálisis de 7 mg/dl., y todos recibían hidróxido de aluminio. Ninguno estaba en tratamiento con metabolitos activos de la vitamina D.

El grupo de DPCA estaba formado por 20 pacientes (12 mujeres y ocho hombres), con una edad media de  $45 \pm 15$  años y un tiempo medio de permanencia en diálisis de  $24 \pm 8$  meses. Por regla general, realizaban al día tres intercambios de cinco horas y uno de ocho horas, con un contenido de Ca en el

líquido de diálisis de 7 mg/dl. y un 1,5 % de glucosa. Se usaron ocasionalmente intercambios hipertónicos (4,25 %) en los pacientes que lo necesitaban para regular su balance hídrico. Ninguno estuvo sometido a restricción proteica, 16 recibían suplementos orales de Ca (0,5-1,5 g/día) y los cuatro restantes tomaban una dosis diaria de 0,25 µg. de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . El fósforo sérico se controlaba con hidróxido de aluminio en dosis semejantes a las de los pacientes en HD a fin de mantener la fosforemia.

Veinticinco sujetos sanos sin historia de enfermedad renal ni ósea constituyeron el grupo control.

### Determinaciones analíticas

En todos los grupos se cuantificó Ca,  $\text{Ca}^{++}$ , pH, P, PTH y 25(OH)D. El Ca se valoró por espectrofotometría de absorción atómica.  $\text{Ca}^{++}$ , pH se determinaron en sangre total y en estrictas condiciones de anaerobiosis mediante electrodos selectivos en un calcímetro iónico (ICA-1, Radiometer-Copenhagen), que además calcula mediante una ecuación matemática los niveles de  $\text{Ca}^{++}$  corregidos a pH 7,4 ( $\text{Ca}^{++}_{7,4}$ ). El P se valoró mediante la técnica de Fiske-Subarrow; la PTH por RIA, con un antisuero específico para la región 35-84 de la molécula mediante un método comercializado por IRE (Bélgica); el 25(OH)D en suero y en líquido de diálisis se cuantificó por competición proteica (Bühlman) previa extracción y purificación por HPLC<sup>9</sup>.

### Métodos estadísticos

Los valores medios de las variables cuantitativas se compararon mediante el test de la «t» de Student para muestras no apareadas; los cálculos se realizaron mediante el programa BMD serie «P» en un computador IBM.

## Resultados

El Ca sérico total fue inferior en el grupo de DPCA que en los CN, no existiendo diferencia significativa entre DPCA y HD ni entre HD y CN (tabla I).

Los pacientes en DPCA mostraron también niveles de  $\text{Ca}^{++}$  inferiores al grupo control, pero no hubo diferencias con el grupo de HD (tabla I).

En el grupo de DPCA, el pH fue ligeramente superior al grupo control y al grupo de HD, pero las diferencias no fueron significativas (tabla I).

El  $\text{Ca}^{++}_{7,4}$  no mostró diferencias en los grupos estudiados (tabla I).

Los niveles de P fueron superiores en los grupos de HD y DPCA que en CN (tabla I).

La PTH plasmática fue similar en los dos grupos de pacientes y superior a los CN (tabla I).

Los niveles de 25(OH)D fueron semejantes en CN y grupo de HD, mientras que el grupo de DPCA tuvo

**Tabla I.** Niveles medios de los parámetros estudiados en todos los grupos. Los valores señalados con \* ( $p < 0,025$ ), \*\* ( $p < 0,01$ ) y \*\*\* ( $p < 0,001$ ) muestran diferencia significativa respecto a los controles (CN).

		DPCA	HD	CN	
		n 20	n 13	n 25	
mg/dl.	Ca <sub>T</sub>	$\bar{X}$	8,5 *	8,7	8,9
		SD	0,6	0,7	0,5
	Ca <sup>++</sup>	$\bar{X}$	4,81 **	4,94	4,98
		SD	0,26	0,30	0,14
	Ca <sub>7,4</sub> <sup>++</sup>	$\bar{X}$	4,76	4,87	4,88
		SD	0,27	0,29	0,14
P	$\bar{X}$	4,50 ***	5,23 ***	3,20	
	SD	1,02	1,43	0,45	
ng/ml. m. Uj/ml.	pH	$\bar{X}$	7,38	7,36	7,36
		SD	0,04	0,04	0,02
	PTH	$\bar{X}$	22,2 ***	22,1 ***	3,2
		SD	10,2	9,2	0,62
	25 OH D	n	22 **	13	20
		$\bar{X}$	14,6	20,18	21,3
	SD	7,1	11,4	5,7	

valores significativamente inferiores respecto a CN. El 40 % de los pacientes en DPCA estaba con niveles del metabolito por debajo del límite inferior de la normalidad ( $< 10$  ng/ml.), y en el grupo de HD la proporción fue tan sólo del 10 % (tabla I) (fig. 1).

La pérdida peritoneal media de 25(OH)D en el grupo de DPCA fue de  $0,43 \pm 0,3$  ng/ml.; la saturación media,  $6,2 \pm 3,8$  %, y la pérdida media por intercambio,  $1,18 \pm 0,75$   $\mu$ g.

### Discusión

Los niveles de Ca sérico total fueron semejantes en los controles y en el grupo de HD, mientras que el grupo de DPCA mostró niveles inferiores que los normales (diferencia significativa). Desde la introducción de la DPCA se conocen las considerables pérdidas proteicas a través del peritoneo de estos pacientes<sup>2, 10</sup>, que a largo plazo pueden producir un descenso en las proteínas séricas<sup>11</sup>, lo que podría justificar los niveles más bajos de Ca total. Sin embargo, también se ha descrito que el Ca corregido por las proteínas es inferior en los pacientes en DPCA que en los sujetos normales<sup>4</sup>. En el presente estudio objetivamos que el grupo de DPCA presenta niveles de Ca<sup>++</sup> inferiores a los controles, contrariamente a lo descrito por Delmez<sup>2</sup>, mientras que los pacientes en HD tienen valores semejantes a los normales. Cuando los niveles de Ca<sup>++</sup> se corrigen a pH 7,4, ambos grupos de pacientes presentan cifras que no

difieren de los controles. Esta diferencia en el grupo de DPCA entre el Ca<sup>++</sup> al pH real de la muestra y el Ca<sup>++</sup> corregido a pH 7,4 parece deberse a la cierta tendencia a la alcalosis que presentan, con un pH ligeramente superior, lo que ocasionaría un descenso en el Ca<sup>++</sup>. La influencia del pH de la muestra sobre el Ca<sup>++</sup><sup>13, 14</sup> podría ser una de las razones de los datos discrepantes que sobre sus niveles aparecen en la literatura, ya que si no se maneja la muestra de sangre en estrictas condiciones de anaerobiosis, el Ca<sup>++</sup> se modifica de forma notable, desvirtuándose los verdaderos niveles de los pacientes.

Puesto que el grupo de HD presenta valores de Ca y Ca<sup>++</sup> semejantes a los controles, los niveles descendidos en DPCA nos sugieren que se produce en estos pacientes una mayor tendencia a la hipocalcemia, que no es compensada suficientemente por la

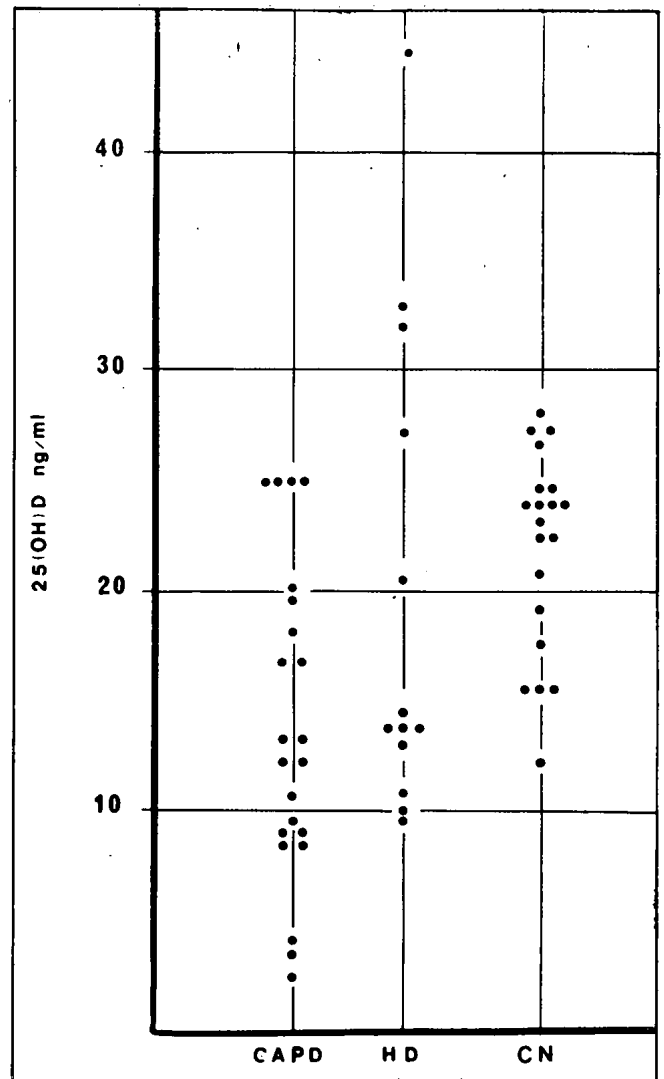


Fig. 1.—Niveles séricos individuales de 25(OH)D para todos los grupos estudiados. DPCA (diálisis peritoneal continua ambulatoria). CN (sujetos control). HD (hemodiálisis).

utilización en el líquido de diálisis de 7 mg/dl. de  $\text{Ca}^{11}$  ni de suplementos orales del catión recomendados por distintos autores<sup>10, 15, 16</sup>.

La existencia de un  $\text{Ca}^{+}$  sérico inferior en DPCA podría ocasionar un mayor grado de hiperparatiroidismo secundario y, por tanto, una mayor tasa plasmática de PTH. La DPCA produce un gran aclaramiento de esta hormona<sup>2, 3</sup>, y se ha observado que los pacientes en HD incluidos posteriormente en programa de DPCA tienen un descenso en los niveles de PTH, y viceversa, los que pasan de DPCA a HD muestran un incremento en sus cifras<sup>17</sup>. Por el mayor aclaramiento de esta hormona en DPCA, el encontrar en nuestro estudio niveles semejantes en los dos grupos de diálisis nos lleva a pensar que en DPCA la secreción de PTH sea ligeramente superior.

Frecuentemente se ha descrito que en DPCA se pierden importantes cantidades de moléculas de medio y bajo peso molecular<sup>2</sup> a través del líquido de diálisis, y se ha sugerido que, al igual que ocurre en el síndrome nefrótico<sup>7, 18, 19</sup>, se eliminan cifras considerables de 25(OH)D junto a su proteína transportadora. Concordando con esto, encontramos niveles apreciables de este metabolito en el líquido de diálisis, al igual que otros autores<sup>7</sup>, si bien son muy variables las concentraciones de un paciente a otro.

El 40 % de los pacientes en DPCA presentan niveles de 25(OH)D en sangre por debajo del rango de la normalidad (< 10 ng/ml.), y como grupo muestran valores inferiores a los controles. Pensamos que esto se debe al tipo de diálisis y no al estado urémico «per se», ya que el grupo de HD tiene niveles de este metabolito normales y tan sólo un 10 % de estos pacientes presentan valores por debajo del límite de la normalidad. No se ha estudiado la posible pérdida de 25(OH)D a través de la membrana de diálisis en HD. El hecho de que en DPCA su pérdida parezca depender del paso de su proteína transportadora hace poco probable que en HD sea cuantiosa y que la depleción en el 10 % de los hemodializados esté en relación con un déficit de síntesis por escasa exposición solar y por la mala nutrición que muchos de estos pacientes padecen.

Estos resultados son discordantes con los encontrados por Delmez et al.<sup>2</sup>, que refieren valores normales de 25(OH)D en HD y DPCA, y coinciden con los de Aloni et al.<sup>7</sup> en cuanto a niveles inferiores en DPCA respecto a HD.

Las discrepancias que hay en la literatura pueden deberse a dos factores que influyen en los niveles de 25(OH)D: el tiempo de permanencia en diálisis, mayor en nuestro estudio que en otros trabajos referidos anteriormente y semejante en HD y DPCA, y la época del año, otro factor importante y que en este caso es la misma para HD, DPCA y controles.

Se ha descrito que los pacientes urémicos con niveles bajos de 25(OH)D tienen una mayor tendencia

a la osteomalacia<sup>20</sup> y que en el mejoramiento de estas lesiones óseas es más efectivo el tratamiento con 25(OH)D que con 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Los niveles bajos de este metabolito obtenidos en nuestro estudio pueden, por tanto, contribuir a las alteraciones óseas y a una mayor tendencia a la hipocalcemia en los pacientes en DPCA frente a los de HD.

## Bibliografía

1. Moncrieff JW y Popovich RP: Continuous ambulatory peritoneal dialysis. World-Wide experience. In *Peritoneal dialysis*. Nolph KD eds. Martinus Nijhoff Publishers 178-212. The Hague, 1981.
2. Delmez JA, Slatopolsky E, Martin KJ, Gearing BN y Harter H: Minerals, Vitamin D and parathyroid hormone in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 21:862-867, 1982.
3. Carmona AR, Selgas R, Martínez ME, Ortiz F, Miguel JL, Salinas M y Sánchez Sicilia L: Characteristics of the peritoneal mass transfer coefficient of parathormone in patients under CAPD therapy. *Nephron* 37:21-24, 1984.
4. Martínez ME, Miguel JL, Gómez P, Selgas R, Salinas M, Gentil M, Mateos F, Montero JL y Sánchez Sicilia L: Plasma calcitonin in patients treated with chronic dialysis: differences between hemodialysis and CAPD. *Clin Nephrol* 19:250-253, 1983.
5. Digenis G, Khanna R, Pierratos A, Meema HE, Rabinovich S, Pettit J y Oreopoulos DG: Renal osteodystrophy in patients maintained on CAPD for more than three years. *Perit Dial Bull* 3:81-86, 1983.
6. Gokal R, Ramos JM, Ellis HA, Parkinson I, Sweetman V, Dewar J, Ward M y Keer D: Histological and renal osteodystrophy and aluminol levels in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 23:15-21, 1983.
7. Aloni Y, Shany S y Chaimovitz C: Losses of 25 hydroxyvitamin D in peritoneal fluid: possible mechanism for bone disease in uremic patients treated with chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Mineral Electrolyte Metab* 23:82-86, 1983.
8. Martínez ME, Miguel JL, Selgas R, Balaguer G, Catalán P, Carmona AR y Sánchez Sicilia L: Compensation by solar irradiation of depletion of 25(OH)D in CAPD patients. *Nephron* (in press).
9. Traba ML, Quesada M, Marín A, De la Piedra C, Babe M y Navarro F: Determinación de 25 hidroxicolecalciferol en suero. *Rev Esp Fisiol* 40:69-76, 1984.
10. Blumenkrantz MJ y Schmidt RW: Managing the nutritional concerns of the patient undergoing peritoneal dialysis, in *Peritoneal dialysis*. Nolph KD eds. Martinus Nijhoff Publishers, pp. 257-308. The Hague, 1981.
11. Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Moran JK y Coburn JW: Metabolic balance studies in dietary protein requirement in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 21:849-861, 1982.
12. Fabris A, Biasoli S, Chiaramonte C, Feriani M, Pisani E, Ronco C, Gantarella G y De la Greca G: Buffer metabolism in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): Relationship with respiratory dynamics. *Trans Am Soc Artif Organs* 28:270-273, 1982.
13. Thode J, Fogh-Andersen N, Wimberley PD, Wimberley A, Moller Sorensen O y Siggaard-Andersen: Relation between pH and ionized calcium in vitro and in vivo in man. *Scan J Clin Lab Invest* 43:79-81, 1983.
14. Hermida JM, Martínez ME, Herranz L, Catalán P y Pallardo LF: Effects of Furosemide administration on ionized calcium in normal subjects. *Nephron* (in press).
15. Gokal R, Ramos JM, Ellis HA, Parkinson I, Sweetman V, Ward M y Kerr DN: Improvement in secondary hyperpara-

INFLUENCIA DEL TIPO DE DIALISIS  
EN ALGUNOS PARAMETROS BIOQUIMICOS  
DEL METABOLISMO FOSFOCALCICO

- thyroidism in patients on CAPD. In *Advances in peritoneal dialysis*. Gahl GM, Kessel M y Nolph KD eds. Excerpta Medica, pp 461-466. Amsterdam, 1981.
16. Parker A y Nolph KD: Magnesium and calcium mass transfer during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 26:83-101, 1980.
  17. Miguel JL, Martínez ME, Selgas R, Gentil M, Salinas M, Mateos F y Sánchez Sicilia L: Evolución de los parámetros bioquímicos de la osteodistrofia renal en los pacientes en DPCA. *Nefrología* 2:107-110, 1982.
  18. Goldstein DA, Haldem B, Sherman L, Norman A y Massry SG: Vitamin D metabolites and calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *J Clin Endocrinol Metab* 52:116-121, 1981.
  19. Tessitore N, Bonucci E, D'Angelo A, Lund B, Corgnati A, Lund B, Valvo E, Lupo A, Loschiavo C, Fabris A y Maschio G: Bone histology and calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome and normal or reduced renal function. *Nephron* 37:153-159, 1984.
  20. Eastwood JB, Stamp CB, Harris E y Wardener HE: Vitamin D deficiency in the osteomalacia of chronic renal failure. *Lancet* ii:1209-1211, 1976.
  21. Fournier A, Bordier P, Guerin J, Sebert JL, Marie P, Ferrière C, Bedrossian J y De Luca MF: Comparison of 1 alfa-hydroxy-vitamin D<sub>3</sub> and 25 hydroxy-vitamin D<sub>3</sub> in the treatment of renal osteodistrophy. Greater effect of 25 hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in mineralizing bone. *Kidney Int* 15:196-205, 1979.