

Metabolismo mineral y hormonas reguladoras en pacientes en DPCA. Evolución a largo plazo

J. L. Miguel, M.^a E. Martínez *, M. Ausenjo *, M.^a C. Riñón, P. Catalán * y R. Selgas

* Servicios de Nefrología y Bioquímica. Hospital La Paz. Madrid.

RESUMEN

Se ha estudiado la evolución del Ca, Ca iónico, fósforo, magnesio, f. alcalina, PTH, osteocalcina y 25(OH)D en 85 pacientes a lo largo de siete años en tratamiento en DPCA. Se analizó la influencia que sobre los mismos tiene el uso de carbonato cálcico o 1,25(OH)2D.

En conjunto, observamos un adecuado control de dichos parámetros bioquímicos, a excepción de los pacientes con un severo hiperparatiroidismo al inicio del tratamiento. Los pacientes en PCA muestran unos niveles bajos de 25(OH)D y osteocalcina, atribuibles fundamentalmente a la pérdida peritoneal. No obstante, demostramos importantes variaciones estacionales en relación con el diferente grado de exposición solar. Como conclusión podemos decir que la DPCA controla adecuadamente el hiperparatiroidismo secundario, si bien requiere asociarse a un mejor balance cálcico, conseguido con el aporte oral de carbonato cálcico y/o 1,25(OH)2D, si bien este último con la desventaja de que su uso incrementa notablemente las necesidades de hidróxido de aluminio, con el riesgo de desarrollar la patología asociada a la intoxicación crónica por aluminio.

Palabras clave: **DPCA. Osteodistrofia renal. PTH. 25(OH)D. Aluminio.**

MINERAL METABOLISM AND REGULATOR HORMONES IN CAPD LONG-TERM PATIENTS

SUMMARY

We have measured serum calcium, phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase, PTH, osteocalcin and 25(OH)D in 85 CAPD patients during a 7 years period. We have analysed the effect of calcium carbonate or 1,25(OH)2D intakes on these parameters.

As a whole, we have observed an appropriate control of these biochemical values except for those patients who showed severe hyperparathyroidism at the start of CAPD. There was a trend to low levels of 25(OH)D and Osteocalcin, probably related to peritoneal losses. We have demonstrated marked seasonal variations in plasma 25(OH)D levels, according to sun exposure.

As a conclusion, we have found CAPD able to control uremic secondary hyperparathyroidism when appropriate calcium balance is achieved by giving oral calcium carbonate and/or 1,25(OH)D₃. The latter increased aluminum hydroxide requirements with a risk of chronic aluminum intoxication.

Key words: **CAPD. Renal osteodystrophy. PTH. 25(OH)D. Aluminum.**

Correspondencia: Dr. J. L. Miguel.
Servicio de Nefrología.
Hospital La Paz.
Castellana, 261.
28046 Madrid.

Introducción

La osteodistrofia renal permanece aún como un problema no totalmente resuelto en los pacientes sometidos a tratamiento dialítico, generando morbilidad y limitaciones en su rehabilitación. En el caso de los pacientes en DPCA se está empezando a conocer cuál es el comportamiento de su patología ósea¹. No obstante, aún son pocas las unidades de diálisis con una larga experiencia en esta modalidad de tratamiento, por lo que es de interés el estudio de este tema.

Material y métodos

Desde enero de 1980 a diciembre de 1987 se incluyeron en programa de DPCA 140 pacientes, de los que se seleccionaron 85, atendiendo a una permanencia ininterrumpida superior a veinticuatro meses, de ellos 21 habían sido tratados más de cuarenta y ocho meses. La edad media fue de $46,2 \pm 16,6$ años y un 30 % tenían edades superiores a los sesenta años. El 55 % eran mujeres y el 45 % hombres. Solamente un 18 % procedía de la unidad de hemodiálisis, con un tiempo de tratamiento previo variable y el resto recibía por primera vez tratamiento dialítico mediante DPCA. La nefropatía de base queda reflejada en la tabla I. Todos los pacientes pertenecían a la misma área geográfica, con similar grado de exposición solar. El 76 % de ellos llevaban a cabo una actividad física normal.

Tabla I. Etiología de la nefropatía de base

N. diabética	26 %
No filiada	22 %
GNC	16 %
N. tubulointersticial	15 %
Poliquisticos	6 %

El esquema de tratamiento en DPCA no varió notablemente a lo largo del tiempo, a excepción de cambios en el tipo de sistemas y medidas destinadas a prevención de las peritonitis (técnicas especiales de lavado de manos, uso de antisépticos y cámaras ultravioletas). Los pacientes efectuaban tres intercambios/día y uno nocturno. El líquido empleado fue dianeal con 1,36 g/l. de dextrosa, conteniendo 1,75 mMol/l. de Ca y 0,75 mMol/l. de Mg. El ajuste del peso se hacía mediante el uso de uno o más intercambios de líquido hipertónico con 3,86 g/l. de dextrosa. La fosforemia se intentaba mantener en cifras inferiores a 6 mg. % mediante el uso de hidróxido de aluminio, asociado o no a carbonato cálcico oral. Un porcentaje alto de pacientes recibieron, a lo largo de su permanencia en diálisis,

carbonato cálcico, a dosis de 2-4 g/d., asociado o no a 0,25-0,50 microgramos de 1,25(OH)2D, con intención de mejorar su balance cálcico diario. Como grupo comparativo se utilizaron 24 pacientes en HD periódica, con un tiempo de tratamiento similar, dializándose tres veces por semana, con líquido de diálisis con 3,5 mEq/l. y que recibían similar dosis de hidróxido de aluminio.

De las determinaciones analíticas habituales, según protocolo de seguimiento, se seleccionaron para su análisis valores semestrales únicos o expresados como la media de los que disponíamos. La sangre se obtuvo antes del primer intercambio del día. Los parámetros analizados fueron: Ca y Mg en mg. % (espectrofotometría de absorción atómica); Ca iónico, expresado en mMol/l. (calcímetro Radiometer); P mg. % (método de Fiske-Subarrow); f. alcalina en UI, proteínas totales y albúmina en g/l. (mediante autoanalizador); 25(OH)D en ng/ml. (por competición proteica, previa extracción y purificación por PHLC); PTH en mUI/ml. (radioinmunoensayo con antisuero específico para el fragmento 35-84 de la molécula) y osteocalcina en ng/ml. (radioinmunoensayo INC-Minessota). Para valorar la influencia, que en nuestra área tiene la exposición al sol, sobre los niveles plasmáticos de 25(OH)D, éste se cuantificó en épocas de máxima y mínima irradiación solar. Asimismo se determinó en el líquido extraído del intercambio nocturno la pérdida peritoneal de PTH, 25(OH)D y osteocalcina.

Resultados

Las determinaciones analíticas de la totalidad del grupo estudiado, al ser incluidos en DPCA y en el momento actual, quedan reflejadas en la tabla II, mientras que la evolución del Ca, Ca iónico, P, Mg, f. alcalina y PTH se analiza en las figuras 1 y 2. Valorando el grupo en su conjunto, no se aprecian cambios con valor estadísticamente significativo más que en el Mg, ya desde etapas precoces del tratamiento (seis meses) $2,64 \pm 0,40$ vs $2,93 \pm 0,55$ mg. %, con $p < 0,01$. Tanto el Ca, Ca iónico, P y f. alcalina se mantienen sin modificaciones, con significación estadística. Por el contrario, si se analizan por sepa-

Tabla II. Valores al inicio del tratamiento y en el momento del estudio

	Inicio DPCA	Ultimo control
Ca (mg. %)	$7,92 \pm 0,83$	$8,38 \pm 0,65$ *
Ca ⁺⁺ (nmol/ml.)	$1,08 \pm 0,20$	$1,23 \pm 0,10$ *
P (mg. %)	$4,27 \pm 0,89$	$4,35 \pm 1,30$
Mg (mg. %)	$2,20 \pm 0,44$	$2,64 \pm 0,40$ *
F. alc. UI	103 ± 25	116 ± 60

El * indica la diferencia significativa entre valores.

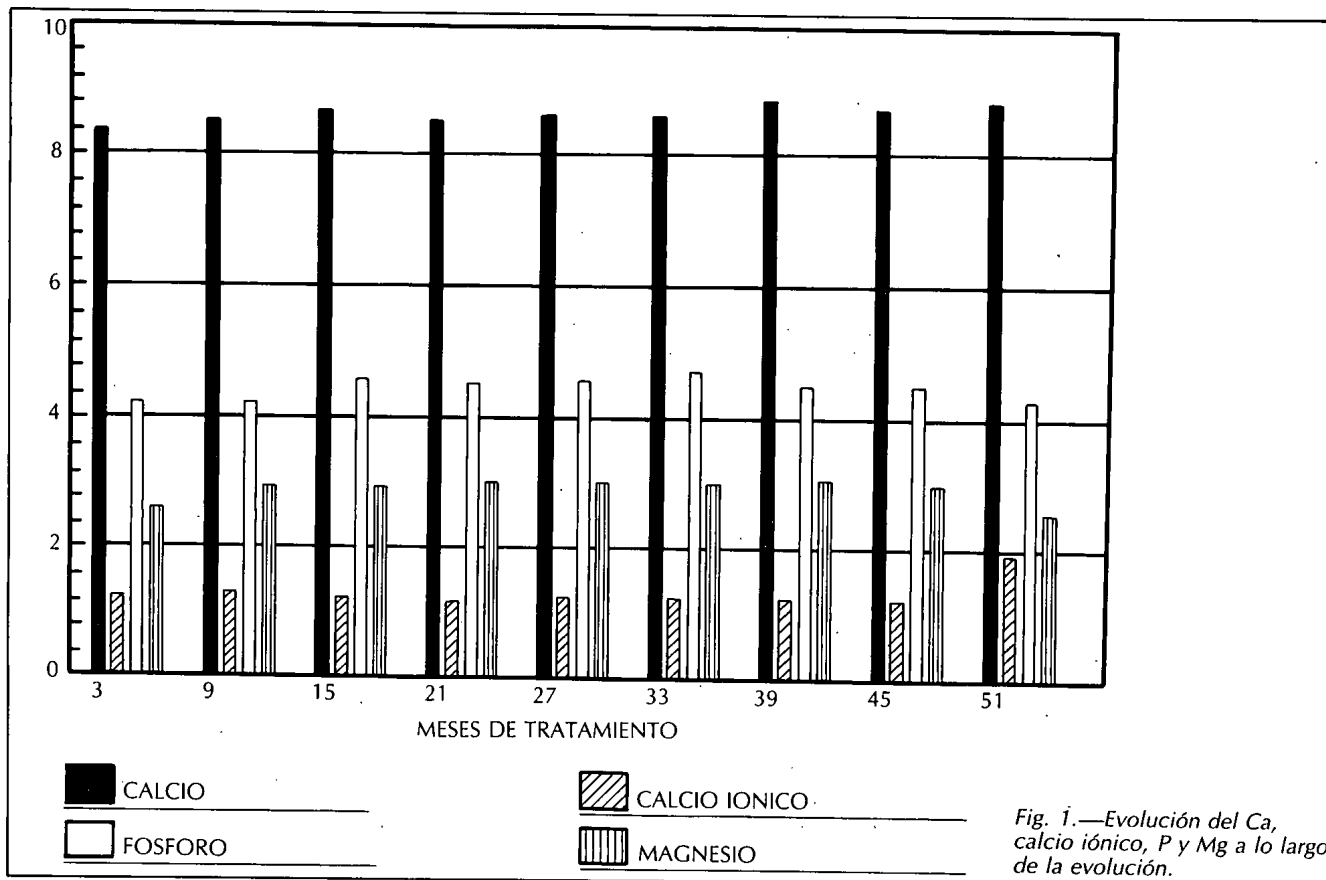


Fig. 1.—Evolución del Ca, calcio iónico, P y Mg a lo largo de la evolución.

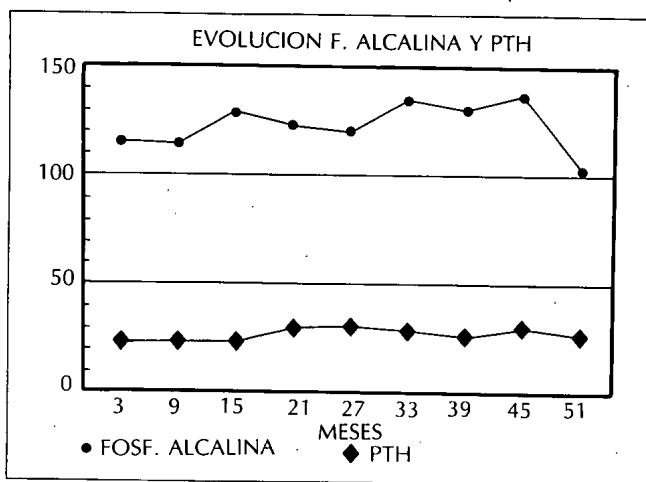


Fig. 2.—Evolución de la fosfatasa alcalina y PTH.

rado aquellos pacientes de los primeros años de puesta en marcha de la DPCA, tratados con incremento de su balance cálcico (mediante aporte de carbonato cálcico y/o 1,25(OH)D2), se aprecia un mejor control bioquímico del metabolismo mineral, con cifras más altas de calcemia y menores de f. alcalina y PTH, que aquellos pacientes que no lo tomaban (tabla III). El análisis diferencial en el segundo grupo, entre los que tomaban carbonato cálcico y a los que se les administró 1,25(OH)D2, evidenció asi-

Tabla III. Efecto del incremento del balance cálcico

	Sin incremento	Con incremento
Ca (mg. %)	8,60 ± 0,49	9,30 ± 0,90 *
P (mg. %)	4,40 ± 0,91	4,76 ± 1,20
F. alc. UI	134 ± 59	81 ± 25 *
PTH (UI)	35 ± 21	22 ± 9 *

* = Diferencia significativa.

mismo un mejor control en estos últimos (fig. 3). El uso, en un gran porcentaje de los casos, de 1,25(OH)D2 (prácticamente el 80 % de los casos a los dos años de tratamiento), supuso, sin embargo, un evidente incremento en las necesidades de hidróxido de aluminio para poder controlar adecuadamente la fosforemia, pasando de 1,5 g/d. al inicio del tratamiento a 2,70 g/d. a los treinta y tres meses de tratamiento, mientras que el grupo de pacientes que no recibieron el metabolismo de la vitamina D mantuvieron estables sus necesidades del quelante de fósforo (fig. 4).

En el escaso número de pacientes (tres casos) que iniciaron su tratamiento en DPCA con marcados signos de hiperparatiroidismo secundario, progresó de modo que hubo que recurrir a paratiroidectomía para su control clínico.

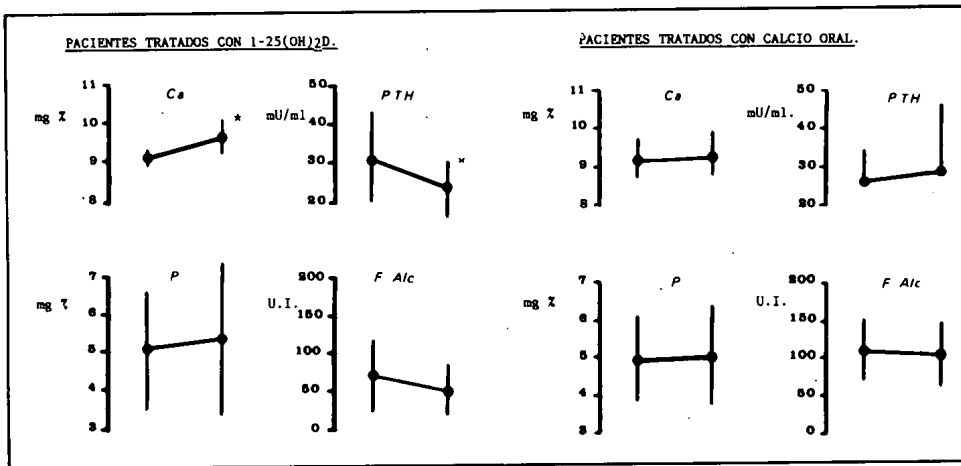


Fig. 3.—Comportamiento del Ca, P, PTH y f. alcalina en los pacientes según tomaran carbonato cálcico o 1,25(OH)₂D. Los * indican diferencias significativas.

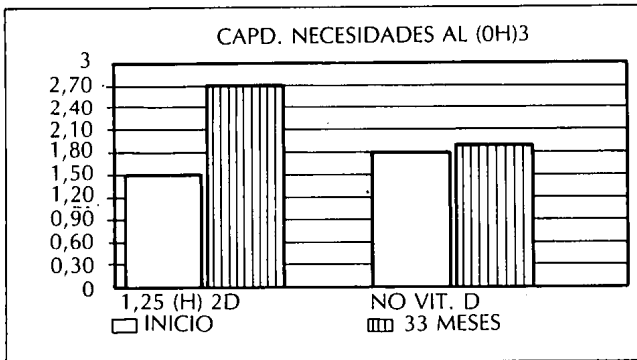


Fig. 4.—Dosis de hidróxido de aluminio (g/día) en los pacientes que recibieron 1,25(OH)₂D y en los que no lo tomaron.

Hormona paratiroidea

La PTH, tras un descenso inicial durante los primeros meses de tratamiento, ocasionado por su aclaramiento peritoneal, se mantuvo sin cambios apreciables en el grupo total (fig. 2). La mejoría del balance cálcico se tradujo en descensos en sus tasas plasmáticas con valor significativo (tabla III y fig. 3). En los casos con un importante hiperparatiroidismo, la PTH aumentó de forma notable. El aclaramiento peritoneal calculado fue de $1,23 \pm 0,27$ ml/ml.

25(OH)D

Los niveles plasmáticos de 25(OH)D están significativamente disminuidos en los pacientes en DPCA

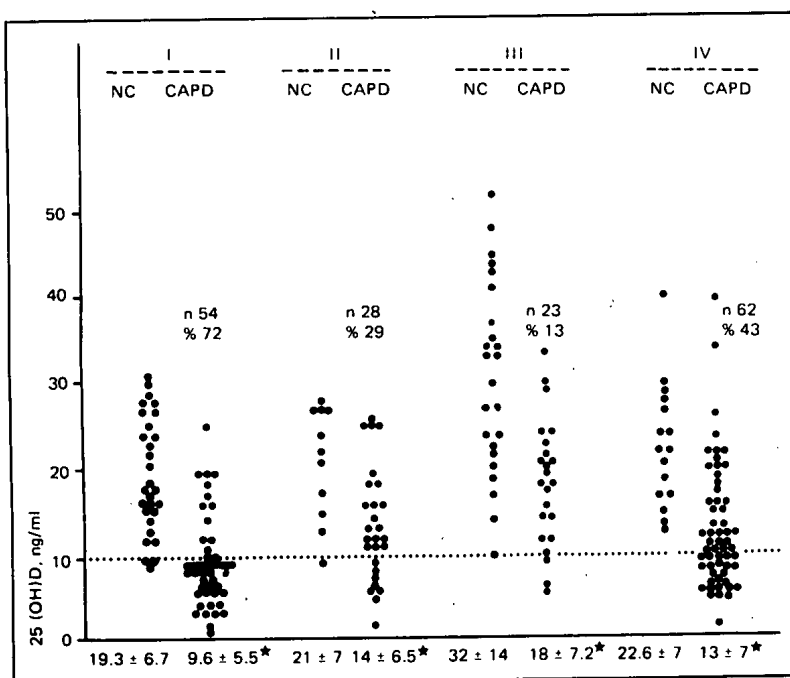


Fig. 5.—Niveles plasmáticos de 25(OH)D en los pacientes en DPCA y en controles sanos, agrupados según el trimestre de su determinación: I = primavera, II = verano, III = otoño, IV = invierno. n = Número de casos. % = Porcentaje de pacientes deplecionados (niveles de 25(OH)D < a 10 ng/ml.). En el pie de figura media \pm DS. El * indica diferencia significativa frente al grupo control (NC).

cuando los comparamos con un grupo de controles sanos o con pacientes en hemodiálisis, con un tiempo de tratamiento similar: DPCA = $23,4 \pm 16,8$; HD = $35,9 \pm 18,8$ ng/ml. La figura 5 muestra los valores de 25(OH)D de los pacientes comparados con controles sanos, agrupados en los cuatro trimestres del año. Asimismo se indica el porcentaje de casos con una depleción de 25(OH)D (niveles inferiores a 10 ng/ml.). Como ocurre con las personas sanas, se aprecian variaciones estacionales importantes, aumentando significativamente sus cifras plasmáticas tras los períodos de mayor irradiación solar, si bien aun en estas épocas del año existe un importante porcentaje de casos con niveles considerados de depleción. El seguimiento más estrecho de un grupo de 25 casos durante dos años evidenció al cabo de este tiempo una disminución de las tasas de 25(OH)D $16,6 \pm 7,8$, frente a $10,33 \pm 4,8$ ng/ml., $p < 0,001$, durante la época de máxima irradiación solar, sin diferencias en las épocas de mínima irradiación solar. Además, al inicio solamente un 30 % presentaba niveles de depleción, frente a un 65 % a los dos años. Los cálculos del índice de saturación y de la pérdida peritoneal fueron de $6,2 \pm 3,8$ % y $0,43 \pm 0,30$ ng/ml., respectivamente.

Osteocalcina

Los niveles de osteocalcina plasmática se mostraron significativamente inferiores a los de pacientes en HD, con un período de tratamiento similar. Es llamativo cómo con igual cifra de PTH la cifra de osteocalcina es inferior en el grupo de pacientes en DPCA: $23,4 \pm 16,8$ vs $35,9 \pm 18,8$ ng/ml. en HD. Encontramos unos valores de saturación peritoneal de $28,2 \pm 9,8$ % y de pérdida peritoneal: $4,92 \pm 1,58$ ng/ml. La osteocalcina permaneció no obstante estable en sus cifras a lo largo del tiempo en DPCA.

Pacientes diabéticos

El seguimiento de los pacientes diabéticos fue menor en el tiempo, siguiendo en general una evolución analítica similar a la de los no diabéticos. La diferencia más notable radicaba en niveles inferiores de 25(OH)D y PTH, ya en el momento de su inclusión en DPCA. Las características analíticas de uno y otro grupo aparecen en las tablas IV y V en el momento de iniciar el tratamiento dialítico.

Comentarios

Nuestros resultados actuales confirman la impresión de trabajos previos² de que la calcemia, fosforemia y f. alcalina permanecen estables a lo largo del tratamiento en DPCA. Para conseguirlo se requiere,

Tabla IV

	Diabéticos (n = 24)	No diabéticos (n = 61)
Ccr (ml/min.)	$5,66 \pm 3,32$ *	$2,84 \pm 2,72$
Ca (mg. %)	$8,28 \pm 0,59$	$8,42 \pm 0,68$
Ca ⁺⁺ (mmol/l.)	$1,24 \pm 0,08$	$1,22 \pm 0,11$
P (mg. %)	$6,18 \pm 0,51$ *	$4,37 \pm 1,43$
Mg (mg. %)	$2,61 \pm 0,36$	$2,66 \pm 0,42$

* = Diferencia significativa.

Tabla V

	Diabéticos (n = 24)	No diabéticos (n = 61)
25(OH)D (ng/ml.):		
Alta irradiación	$9,07 \pm 4,37$ *	$20,83 \pm 8,55$
Baja irradiación	$6,99 \pm 2,39$ *	$9,05 \pm 3,97$
PTH (U)	$17,16 \pm 10,81$ *	$25,32 \pm 16,05$
OC (ng/ml.)	$17,07 \pm 4,46$	$19,0 \pm 16,32$

* = Diferencia significativa.

sin embargo, un incremento del balance cálcico del paciente gracias al uso de suplementos cálcicos orales o mediante el aporte de 1,25(OH)2D. Uno de los efectos indeseables del tratamiento con 1,25(OH)2D es la necesidad de incrementar de forma evidente las necesidades de hidróxido de aluminio para poder mantener controlada la fosforemia, debido a que provoca un aumento en la absorción intestinal del fósforo. Existen ya innumerables evidencias que relacionan los niveles plasmáticos de aluminio con la dosis diaria de hidróxido de aluminio que estos pacientes reciben, así como con el desarrollo de osteomalacia por aluminio, dando más importancia a esto que al probable aporte por el líquido de diálisis³⁻⁶. Esto supone un reto terapéutico y cuestiona el uso exclusivo de ese quelante del fósforo en los pacientes en diálisis. Hay que ser, pues, cauto en el uso generoso del 1,25(OH)2D, reservándolo para aquellos pacientes en los que no se pueda controlar adecuadamente el hiperparatiroidismo mediante el carbonato cálcico. Por otra parte, es preciso el desarrollo de nuevos quelantes del fósforo que permitan una retirada o reducción notable del hidróxido de aluminio.

El Mg plasmático, tras un incremento significativo al inicio del tratamiento, muestra una tendencia a proseguir incrementándose, si bien sin significación estadística. No hemos encontrado diferencia significativa entre el Mg plasmático de los pacientes en DPCA y los de un grupo de pacientes en HD con un tiempo de tratamiento similar.

La PTH en el grupo estudiado se mantiene sin cambios apreciables, tras el descenso inicial durante

los primeros meses de tratamiento, justificado por la pérdida peritoneal^{1, 7-9}. Ello está en relación con el adecuado control de la calcemia que apreciamos y confirma cómo un adecuado balance calcio en general los pacientes mantienen controlado su hiperparatiroidismo. Contrasta con los hallazgos en la primera época de la DPCA, cuando se observó una tendencia a aumentar el hiperparatiroidismo, posiblemente en relación con el uso de bajas concentraciones de Ca en el líquido de diálisis o por la no administración a los pacientes de vitamina D o carbonato cálcico^{1, 10}. No obstante, un marcado hiperparatiroidismo al inicio de la DPCA progresará, lo que obliga a la realización de paratiroidectomía en un pequeño porcentaje de casos. En nuestra serie tres pacientes requirieron dicha intervención.

Es conocido cómo los pacientes en DPCA tienen unos niveles plasmáticos más bajos de 25(OH)D¹⁰⁻¹², si bien algunos autores citan niveles normales^{8, 13}, justificándose por una pérdida peritoneal de la proteína transportadora a través del líquido de diálisis, asociado o no a la menor actividad física de estos pacientes o a factores nutricionales. Como muestra la figura 5, en nuestra área geográfica se producen importantes cambios en las tasas plasmáticas de 25(OH)D tras los meses de mayor irradiación solar, pero aun así un porcentaje alto de pacientes mantienen niveles de depleción. Nuestros pacientes además se van deplecionando a lo largo de su permanencia en DPCA. En ellos, el 76 % mantenía una actividad física normal, con exposición solar adecuada, proporcionalmente no había más ancianos y su dieta alimenticia era normal. Algunos autores encuentran relación entre el grado de depleción de 25(OH)D y el desarrollo de osteomalacia en los pacientes en diálisis¹⁴, si bien estudios posteriores no parecen confirmarlo. Por otra parte, los trabajos con estudios de biopsias óseas en pacientes en DPCA, en distintos momentos de evolución, no muestran un aumento en la incidencia de osteomalacia, a no ser la debida a aluminio¹⁵⁻¹⁶. Incluso hay algunos trabajos que demuestran cómo la osteomalacia pura puede incluso mejorar, aduciendo que tal vez sea debido a la eliminación por el líquido peritoneal de sustancias con capacidad inhibitoria sobre la mineralización ósea.

La osteocalcina, proteína no colágena del hueso, cuyo papel en la fisiología ósea aún no está claro, se encuentra disminuida en los pacientes en DPCA respecto a los pacientes en hemodiálisis, incluso con el mismo grado de hiperparatiroidismo¹⁷. La pérdida peritoneal juega asimismo un papel fundamental en sus niveles plasmáticos, aunque desconocemos cuál puede ser la trascendencia que a largo plazo puede tener sobre el hueso de estos pacientes.

Bibliografía

1. Campese V, Easterling RE, Finkelstein F, Mattern W, Ogen DA, Steiner RW y Oreopoulos DG: Renal osteodystrophy and the status of aluminum and other trace metals in CAPD patients: a Panel review. *Perit Dial Bull* 4:129-136, 1984.
2. Miguel Alonso JL, Martínez M.^a E, Selgas R, Gentil MA, Salinas M, Mateo F y Sánchez Sicilia L: Evolución de los parámetros bioquímicos de la osteodistrofia renal en los pacientes en DPCA. *Nefrología* 2:107-110, 1982.
3. Berlyne GM, Ben-Ari J, Pest D, Weinberger M, Stern GR Gilmore y Levine R: Hyperaluminemia from aluminium resins in renal failure. *Lancet* 2:494-496, 1970.
4. Sorkin MI, Nolph KD, Anderson HO, Morris JS, Kennedy J, Prowant B y Moore H: Aluminum mass transfer during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Peritoneal Dial Bull* 1:91-93, 1981.
5. Wills MR y Savory J: Aluminum poisoning: dialysis encephalopathy, osteomalacia, and anemia. *Lancet* 29-33, 1983.
6. Milliner DS, Malekzadeh M, Lieberman E y Coburn JW: Plasma aluminum levels in pediatric dialysis patients: comparison of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Mayo Clin Proc* 62:269-274, 1987.
7. Miguel Alonso JL, Martínez M.^a E, Selgas R, Casares M, Gómez P y Sánchez Sicilia L: Peritoneal clearance of parathormone. *Kidney Int* (abstract) 22:216, 1982.
8. Delmez JA, Slatopolsky E, Martin KJ, Gearing BN y Harter HR: Minerals, vitamin D, and parathyroid hormone in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 21:862-867, 1982.
9. Carmona AR, Selgas R, Martínez M.^a E, Ortí F, Miguel Alonso JL, Salinas M, Aumente MA y Sánchez Sicilia L: Coeficiente de transferencias de masas (MTC) peritoneal de parathormona (PTH) en pacientes tratados con diálisis continua ambulatoria (DPCA). *Nefrología* 2, supl. 2:31-33, 1982.
10. Digenis G, Khana R, Pierratos A, Meema HE, Rabinovich S, Pettit J y Oreopoulos DG: Renal osteodystrophy in patients maintained on CAPD for more than three years. *Bull Dial Bull* 3:81-86, 1983.
11. Martínez M.^a E, Balaguer G, Miguel JL, Carmona AR, Catalán P, Sánchez Sicilia L y Selgas R: Influencia del tipo de diálisis en algunos parámetros bioquímicos del metabolismo fosfocálcico. *Nefrología* 2:35-39, 1986.
12. 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* 9:82-86, 1983.
13. Rahman R, Heaton A, Goodship THJ, Rodger RSC, Tapson JS, Sellars L, Ellis HA, Wilkinson R y Ward MJ: Renal osteodystrophy in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: A five year study. *Perit Dial Bull* 7:20-26, 1987.
14. Eastwood JB, Stamp CB, Harris E y Wardener HE: Vitamin D deficiency in the osteomalacia of chronic renal failure. *Lancet* ii:1209-1211, 1976.
15. Gokal R, Ramos JM, Ellis HA, Parkinson I, Sweetman V, Dewar J, Ward MK y Keers DNS: Histological renal osteodystrophy and 25-hydroxycholecalciferol and aluminum levels in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 23:15-21, 1983.
16. Delmez J, Fallon MD, Bergfeld MA, Gearing BK, Dougan CS y Teitelbaum SL: Continuous ambulatory peritoneal dialysis and bone. *Kidney Int* 30:379-384, 1986.
17. Martínez M.^a E, Selgas R, De Pedro C, Balaguer G, Escuín F, Sánchez Sicilia L y Miguel Alonso JL: Osteocalcin levels in uremic patients, correlations with others parameters of calcium-phosphorus metabolism. Influence of dialysis type and short term treatment with 1,25 (OH)2D. *Calcified Tissue International* 39 (suppl.) A92, 1986.