

# La fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR) en el hiperparatiroidismo secundario de pacientes en hemodiálisis y en diálisis peritoneal: ¿Marcador de reabsorción ósea?

F. J. Borrego, J. L. Miguel, R. Selgas, M. Daimiel\*, C. Jiménez y M. E. Martínez\*

Servicio de Nefrología. \* Servicio de Bioquímica. Hospital de la S. S. La Paz. Madrid.

## RESUMEN

Estudiamos la relación entre FATR y parámetros del metabolismo óseo como parathormona (PTH), osteocalcina (OC), fosfatasa alcalina (FALC) y tratamiento recibido en 68 pacientes en hemodiálisis (HD) y 54 en diálisis peritoneal (DPCA). La edad media fue  $54 \pm 14$  años en HD y  $53 \pm 14$  años en DPCA. El tiempo en diálisis fue de  $70 \pm 67$  meses en HD y  $34 \pm 25$  meses en DPCA ( $p < 0,01$ ). El 50 % en HD y 52 % en DPCA eran varones. El 11,7 % en HD y el 29,6 % en DPCA eran diabéticos ( $p < 0,05$ ). El 19,1 % en HD y el 5,6 % en DPCA ( $p < 0,05$ ) presentaban signos ecográficos de hepatopatía crónica.

Todos los pacientes en HD y todos, salvo uno, en DPCA presentaron niveles elevados de FATR. Los valores de FATR en HD fueron superiores a los de DPCA ( $8,2 \pm 2$  vs  $6,9 \pm 1,5$  UI/l,  $p < 0,001$ ), así como los de PTH ( $343 \pm 431$  vs  $129 \pm 109$ ,  $p < 0,05$ ) y de OC ( $37,3 \pm 24,9$  vs  $14,6 \pm 7,9$  ng/ml,  $p < 0,001$ ). La FATR guardó correlación en HD con PTH ( $r = 0,37$ ), FALC ( $r = 0,26$ ) y OC ( $r = 0,44$ ) especialmente para PTH superiores a 300 pg/ml. Por el contrario, en DPCA, FATR se correlacionó con la creatinina sérica ( $r = 0,61$ ). Los pacientes en HD bajo tratamiento con antagonistas del calcio mostraron cifras de FATR inferiores (si  $7,3 \pm 1,5$  vs; no  $8,7 \pm 2$  UI/l,  $p < 0,05$ ), sin diferencias en edad, sexo, tiempo en diálisis, PTH ni de las dosis prescritas de carbonato cálcico, hidróxido de aluminio o calcitriol. La presencia de diabetes mellitus y el grado de hepatopatía crónica no influyeron sobre FATR. En cuatro pacientes paratiroidectomizados se observó un descenso del 16-75 % dentro de 10 días tras la intervención, mientras que la FALC lo hizo más lentamente. En el paciente con menor descenso se demostró posteriormente que la paratiroidectomía había sido infructuosa.

Concluimos que las cifras de FATR se encuentran elevadas prácticamente en la totalidad de los pacientes en diálisis, siendo el hiperparatiroidismo secundario su principal causante en HD. En la población en DPCA, la FATR se ve también influida por los niveles de creatinina.

Palabras clave: **Fosfatasa ácida tartrato resistente. Hemodiálisis. DPCA. Hiperparatiroidismo secundario.**

Recibido: 27-VII-92.  
En versión definitiva: 4-I-93.  
Aceptado: 5-I-93.

Correspondencia: Dr. Francisco José Borrego Utiel.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital del SAS «Ciudad de Jaén».  
Avda. Ejército Español, s/n.  
23007 Jaén.

**TARTRATE-RESISTANT ACID PHOSPHATASE (TRAP) IN SECONDARY  
HYPERPARATHYROIDISM: IS IT A MARKER OF BONE RESORPTION IN PATIENTS ON  
HAEMO- AND PERITONEAL DIALYSIS?**

**SUMMARY**

We have studied the relationship between tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) and other parameters of bone metabolism, such as intact PTH, osteocalcin (OC) and alkaline phosphatase (AP) in 68 patients treated on hemodialysis and 54 on CAPD. The average age was  $54 \pm 14$  years for HD and  $53 \pm 14$  for CAPD patients. The mean time on dialysis was  $70 \pm 67$  months on HD and  $34 \pm 25$  on CAPD ( $p < 0.01$ ). Fifty per cent of patients on HD and 52 % on CAPD were males. The prevalence of Diabetes Mellitus was 11.7 % on HD and 29.6 % on CAPD ( $p < 0.05$ ). Echographic signs of chronic hepatopathy were present among 19.1 % on HD and 5.6 % on CAPD ( $p < 0.05$ ).

Serum levels of TRAP were elevated in every patient on HD and all except one, on CAPD. Serum TRAP levels among HD patients were higher than those on CAPD ( $8.2 \pm 2$  vs  $6.9 \pm 1.5$  UI/l,  $p < 0.001$ ). Plasma PTH and OC levels were also higher in HD patients ( $343 \pm 431$  vs  $129 \pm 109$ ,  $p < 0.05$  and  $37.3 \pm 24.9$  vs  $14.6 \pm 7.9$  ng/ml,  $p < 0.001$  respectively). TRAP serum levels showed the following significant correlations among HD patients: PTH ( $r = 0.37$ ), AP ( $r = 0.26$ ) and OC ( $r = 0.44$ ). On the contrary, on CAPD patients TRAP only correlated significantly with serum creatinine ( $r = 0.61$ ). Gender, dialysis membrane or dialysate did not influence these relationships. When different degrees of hyperparathyroidism were considered, for patients with PTH lower than 350 pg/ml the correlation between TRAP and OC was the only one maintained; correlations between TRAP and PTH and AP were lost. Patients on HD taking calcium channel blockers showed lower values of serum TRAP ( $7.3 \pm 1.5$  vs  $8.7 \pm 2$  UI/l,  $p < 0.05$ ). No differences related to age, sex, time on dialysis, plasma PTH or doses of calcium carbonate, aluminum hydroxide or calcitriol were found. Diabetes Mellitus or chronic hepatopathy did not influence TRAP levels. Among 4 patients, after parathyroidectomy we observed a decrease of 16-75 % in the previous TRAP levels in the first 10 days. However, AP also diminished after the procedure, but in a slower manner. In the patient who showed the lowest decrease of TRAP levels, this was a consequence of incomplete parathyroidectomy.

We conclude that TRAP serum levels are elevated among almost all dialysis patients. Secondary hyperparathyroidism is the main reason for this increase in HD patients. On CAPD patients serum creatinine also showed a direct influence on TRAP levels, the origin of which remains to be determined. From our point of view, TRAP serum levels constitute a new tool for the interpretation of the phenomena related to renal osteodystrophy.

**Key words:** Tartrate-resistant acid phosphatase. Haemodialysis. CAPD. Secondary hyperparathyroidism.

**Introducción**

La fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR) es una hidrolasa ácida todavía no bien tipificada<sup>1,4</sup>, presente en plaquetas, hematíes<sup>1,3</sup> y fundamentalmente en osteoclastos<sup>5-7</sup>. Es liberada al medio circundante por el osteoclasto durante la reabsorción ósea, encargándose de romper los enlaces pirofosfóricos en presencia de un medio ácido<sup>8-10</sup>. La FATR sérica es sobre todo de origen óseo, encontrándose elevada en procesos con reabsorción ósea incrementada: enfermedad de Paget<sup>1,3,11</sup>, osteoporosis postmenopáusica<sup>12,13</sup>, cánceres metastásicos como los de mama y próstata<sup>3,14,15</sup> y en el hiperparatiroidismo prima-

rio o secundario<sup>3,16-18</sup>. Sus niveles guardan correlación con la hidroxiprolinuria en la enfermedad de Paget y descienden con el tratamiento con difosfonatos<sup>11,19</sup>. Las pacientes ovariectomizadas muestran cifras elevadas de FATR, que descienden hacia la normalidad tras iniciar tratamiento con estrógenos<sup>12</sup>.

La biopsia ósea sigue siendo el «estándar de oro» para el diagnóstico histológico de osteodistrofia renal<sup>20,21</sup>. Para Coburn<sup>22</sup>, valores de parathormona (PTH) superiores a 10-15 veces la normalidad en pacientes en HD suelen indicar la presencia de osteítis fibrosa. Mazzaferro<sup>23</sup> sugiere que la presencia de valores de PTH superior a 15 veces la normalidad, asociado con incremento del aluminio sé-

rico tras desferrioxamina inferiores a 150 µg/l, permiten excluir la presencia de osteomalacia por aluminio. Recientemente, Pei<sup>24</sup> señala que pacientes con cifras de PTH intacta inferiores a 200 pg/ml, junto con incrementos de aluminio tras desferrioxamina superiores a 150 µg/l, poseen una alta probabilidad de presentar enfermedad ósea por aluminio, siempre que no haya cesado el consumo de hidróxido de aluminio hace más de seis meses. Un marcador sérico de reabsorción ósea como la FATR podría aportar algún dato extra que permitiera reducir el uso de la biopsia ósea.

Este trabajo estudia la relación existente entre la FATR y los marcadores tradicionales de remodelado óseo como la PTH, FALC y osteocalcina (OC) en pacientes en hemodiálisis (HD) y en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA).

## Material y métodos

Se incluyeron inicialmente en el estudio 69 pacientes en programa de hemodiálisis (HD) periódica y 54 en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), no seleccionados, con situación clínica estable y sin patología neoplásica conocida. Posteriormente decidimos excluir del análisis estadístico un paciente en HD, que será analizado aparte, con hiperparatiroidismo (HPT) severo (PTH, 7.794 pg/ml), ya que generaba desviaciones estándar importantes, sin aportar información. En la tabla I se indican los datos epidemiológicos más importantes, el tratamiento recibido y la proporción de pacientes con signos ecográficos de hepatopatía crónica (hepatosplenomegalia e hipertensión portal), en general con escasa repercusión bioquímica o clínica, salvo en dos pacientes en HD y uno en DPCA, que presentaban ascitis. El 39,7 % de los pacientes HD y 64,8 % de DPCA tomaban carbonato cálcico ( $p < 0,05$ ); el 45,6 % de HD y 37 % de DPCA tomaban calcitriol, y el 73,5 % de HD y 61,1 % de DPCA tomaban hidróxido de aluminio.

Los pacientes en HD estaban sometidos a tres sesiones semanales de diálisis de tres-cuatro horas de duración, siendo dializados con membrana de cuprofán 37 (54,4 %); poliácilonitrilo, 27 (39,7 %), y polisulfona, 4 (5,9 %). El dializado era acetato en 18 (26,5 %), bicarbonato en 42 (61,8 %) y con sistema AFB en 8 (11,8 %), con 1,75 mM de calcio en el baño. Los pacientes en DPCA eran sometidos a tres-cuatro intercambios diarios de 2-2,5 l de Dianeal<sup>®</sup>, con concentraciones de glucosa 1,5-4,25 % según necesidades de ultrafiltración.

Las muestras de sangre fueron obtenidas en el tramo arterial del acceso vascular en los pacientes en HD y por flebotomía convencional en los pacientes en DPCA. Las muestras se dejaron coagular a temperatura ambiente durante una-dos horas, separando posteriormente los sueros mediante centrifugación durante 10 minutos a 3.000 rpm. Se determinaron en ellos la actividad FALC, FAC y FATR, calcio, fósforo, albúmina, urea y creatinina

mediante un autoanalizador HITACHI 717 (Hitachi Ltd., Tokyo, Japón). El calcio iónico fue medido con un calcímetro radiómetro (ICA-1, Copenhague).

La actividad FAC total en suero fue medida a 37° C según el método modificado de Hillman<sup>25</sup> en un autoanalizador HITACHI 717 (Hitachi Ltd., Tokyo, Japón). El sustrato utilizado fue naftil-fosfato 10 mM en una solución buffer de citrato 80 mM (pH 5,2) y sal TR Fast red 2,5 mM como marcador colorimétrico. Las muestras de suero fueron estabilizadas añadiendo 40 µl de ácido acético a 3 mM a 20 µl de suero. Una muestra de 20 µl de suero se mezcló con 350 µl de solución sustrato y se dejó incubar, tras lo cual se midió la absorbancia a 405 nm. La actividad FATR fue medida de igual manera, pero añadiendo a la solución sustrato tartrato sódico 135 mM. Los sueros no estaban hemolizados ni eran ictericos. Se aceptaron como valores normales para FAC total inferiores a 7 UI/l y de FATR inferiores a 4 UI/l.

La osteocalcina fue cuantificada por RIA (INCSTAR Minnesota) con rango de normalidad 2-4 ng/ml en 34 pacientes en HD y en 18 en DPCA. La PTH fue medida en todos los pacientes con método inmunoradiométrico (Instituto Nichols, California, USA) con valores normales 10-50 pg/ml.

Los resultados son expresados como la media ± una desviación estándar. El estudio estadístico fue realizado con un programa para ordenador personal, procediendo a la comparación de medias no pareadas con el test de Mann-Whitney y el análisis de la varianza mediante el test de Kruskal-Wallis, eligiendo como significativos valores de  $p < 0,05$ . Se calcularon los coeficientes de correlación lineal mediante el análisis de regresión lineal.

## Resultados

### FATR y factores epidemiológicos

El tiempo en diálisis fue superior en HD, así como la proporción de pacientes con signos de hepatopatía crónica, mientras que fue mayor la proporción de diabéticos en DPCA (tabla I). El sexo no influyó sobre las cifras de FATR, PTH, FALC o de OC en HD ni en DPCA.

La edad y el tiempo en diálisis presentaron correlaciones pobres con FATR. La edad avanzada se asoció con valores más bajos de FATR en DPCA (edad < 55 años,  $7,1 \pm 1,4$ ; edad < 65 años,  $6,2 \pm 1,4$  UI/l,  $p < 0,05$ ), con cifras similares de PTH. Observamos en HD un incremento con el tiempo en diálisis de PTH, OC, de la dosis prescritas de hidróxido de aluminio (fig. 1, izquierda) y de FATR ( $FATR = 7,6 + 0,008 \cdot T$ ,  $r = 0,27$ ,  $p < 0,05$ ). Las cifras de calcio total, calcio iónico y de albúmina en HD también ascendieron con el tiempo en diálisis, mientras que en DPCA solamente lo hicieron el calcio sérico y el hidróxido de aluminio (fig. 1, derecha).

Los niveles de FATR no fueron diferentes en diabéticos o en pacientes con hepatopatía crónica. El tipo de mem-

**Tabla I.** Características epidemiológicas, parámetros bioquímicos y tratamiento recibido en la población estudiada (entre paréntesis se reseñan los rangos y las frecuencias relativas).

Parámetro	HD (n = 68)		DPCA (n = 54)		p *
Edad (años) .....	55±14	(25-77)	54±14	(27-81)	NS
Sexo (varones) .....	50 %		52 %		NS
Tiempo en diálisis (meses) .....	72±67	(1-252)	34±25	(1-120)	0,01
Diabéticos .....	9	(12,9 %)	15	(28,8 %)	0,05
Hepatopatía crónica .....	13	(18,6 %)	3	(5,8 %)	0,05
PTH (pg/ml) .....	343±431	(2-2.400)	129±109	(8-465)	0,001
F. alcalina (UI/l) .....	277±262	(86-1.615)	212±151	(75-920)	NS
FAC total (UI/l) .....	9,2±2	(5,9-17,2)	7,8±1,5	(4,5-12,5)	0,001
FATR (UI/l) .....	8,2±2	(4,6-14,8)	6,9±1,5	(3-11,9)	0,001
Osteocalcina (ng/ml) .....	37,3±24,9	(5,1-98)	14,6±7,9	(5,6-33)	0,001
Calcio (mg/dl) .....	9,9±0,9	(7,9-13,5)	10±0,8	(8,1-11,7)	NS
Ca <sup>++</sup> (mmol/l) .....	1,25±0,13	(1,1-1,64)	1,28±0,10	(1,04-1,54)	0,05
Fósforo (mg/dl) .....	6,6±1,9	(3,2-12,7)	5,9±1,4	(3,4-9,7)	NS
CaxP .....	64±18	(32-113)	59±14	(31-89)	NS
Urea (mg/dl) .....	174±47	(94-324)	158±42	(69-260)	0,05
Creatinina (mg/dl) .....	9,8±2,3	(3,29-15,4)	9,9±2,8	(4,1-17,6)	NS
Ac. úrico (mg/dl) .....	6,8±1,6	(3,6-10,4)	6,4±1,3	(3,9-9,8)	NS
Albumina (g/dl) .....	4,2±0,5	(1,9-5,2)	3,9±0,5	(2,4-4,7)	0,001
Hemoglobina (g/dl) .....	10,2±1,7	(6,3-15,1)	11±2	(7,7-17,6)	0,05
Carbonato Ca. (g/día) .....	1,23±1,98	(0-8)	2,06±1,97	(0-8)	0,01
Hidróxido Al. (g/día) .....	1,80±1,58	(0-6)	1,17±1,18	(0-3,6)	0,05
Calcitriol oral (µg/día) .....	0,12±0,21	(0-1)	0,07±0,12	(0-0,5)	NS
Antagonistas del Ca .....	29	(42,6 %)	18	(33 %)	NS
r-HuEPO .....	41	(60,3 %)	35	(64,8 %)	NS

\* Test de Mann-Whitney.

brana o el de dializado empleado en HD no influyó sobre las cifras de FATR.

*FATR y parámetros bioquímicos*

Todos los pacientes en HD y todos, salvo uno, en DPCA presentaron niveles elevados de FATR (fig. 2). Los valores

de FATR, PTH y OC fueron superiores en HD. Con el fin de homogeneizar ambas poblaciones comparamos pacientes en HD y DPCA con cifras de PTH comprendidas entre 50-300 pg/ml, encontrando en HD valores superiores de OC (HD, 23,9 ± 10,7 vs DPCA 15,6 ± 7 ng/ml, p < 0,05) y de FATR (HD, 7,6 ± 1,9 vs DPCA 6,9 ± 1,3 UI/l, p < 0,05) y dosis de carbonato cálcico superiores en DPCA

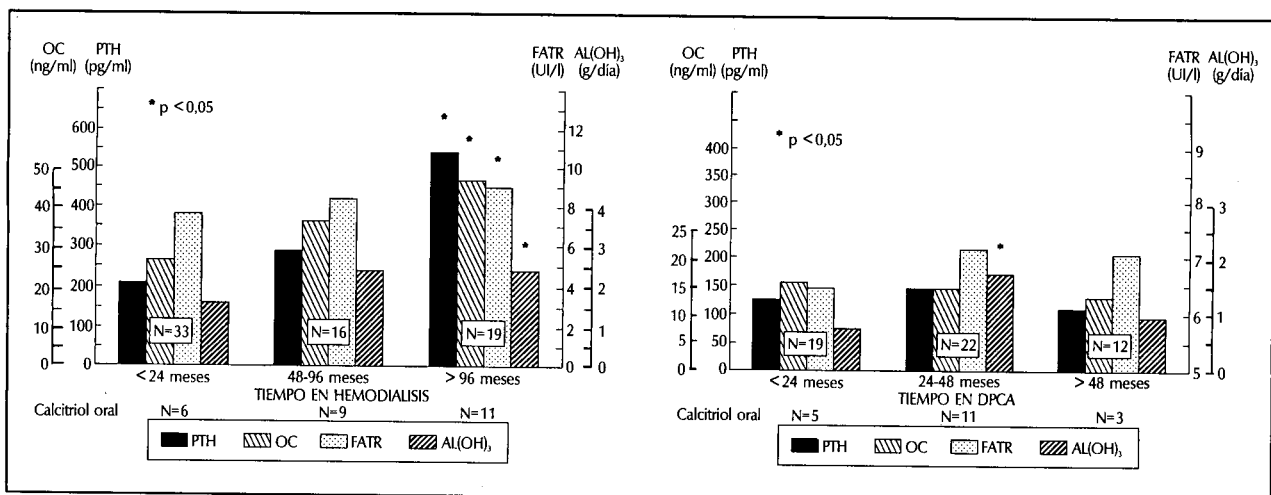


Fig. 1.—Efecto del tiempo en diálisis sobre las cifras de paratormona (PTH), osteocalcina (OC), fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR) y dosis prescritas de hidróxido de aluminio (Al(OH)<sub>3</sub>) en hemodiálisis (izquierda) y en diálisis peritoneal (derecha). Se reseñan también el número de pacientes en cada grupo y los que tomaban calcitriol (\* respecto al grupo <48 meses y 24 meses, respectivamente).

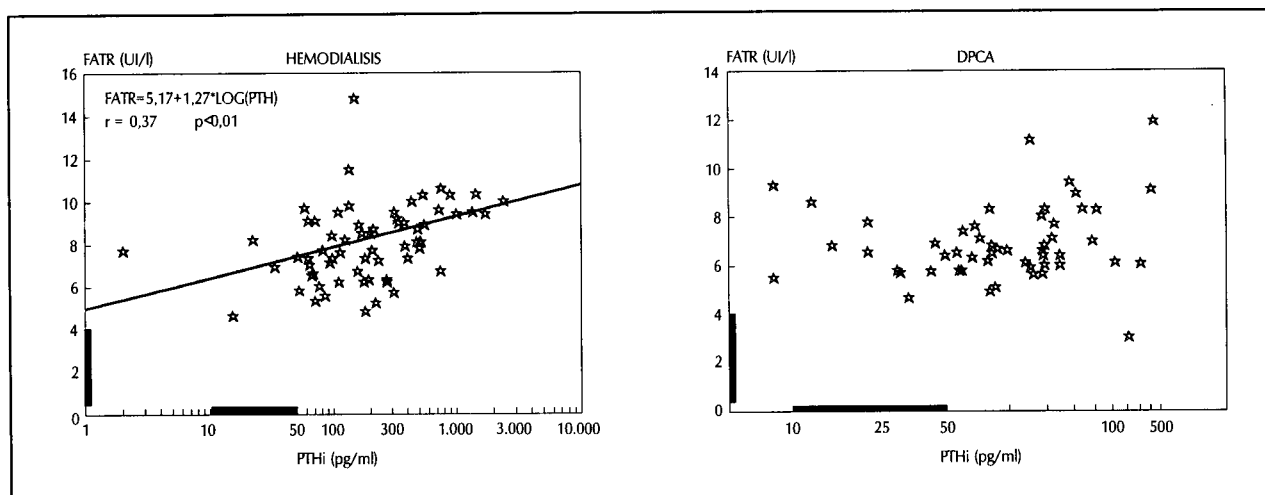


Fig. 2.—Correlación entre parathormona (PTH) y fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR) en hemodiálisis (izquierda) y en diálisis peritoneal (derecha). Las bandas negras sobre los ejes indican el rango de normalidad. El eje de abscisas se representa con escala logarítmica.

(DPCA,  $1,97 \pm 1,67$  vs HD  $1 \pm 1,67$  g/día,  $p < 0,05$ ), sin diferencias en PTH (HD,  $131 \pm 64$  vs DPCA  $126 \pm 54$  pg/ml). El tiempo en diálisis era ligeramente superior en HD ( $52 \pm 55$  vs  $34 \pm 18$  meses,  $p = 0,07$ ).

FATR en HD guardó correlación con PTH ( $FATR = 5,17 + 1,27 \cdot \log PTH$ ,  $r = 0,37$ ,  $p < 0,01$ ), con OC y con FAC total (tabla II). En DPCA, las correlaciones fueron más pobres, salvo entre las mujeres ( $FATR = 2,35 + 2,24 \cdot \log PTH$ ,  $r = 0,58$ ,  $p < 0,01$ ), con OC ( $r = 0,48$ ) y FALC ( $r = 0,60$ ), con PTH discretamente más elevada que los varones ( $152 \pm 120$  vs  $106 \pm 99$  pg/ml,  $p = 0,07$ ). Al estratificar la población en HD observamos

que se mantenían solamente para PTH superiores a 300 pg/ml, ganando en significación estadística (FATR con PTH  $r = 0,42$ ; con OC  $r = 0,77$ ; con FALC  $0,37$ ). Para valores inferiores a 300 pg/ml sólo se mantuvo la correlación entre FATR y OC. Los valores más altos de FATR (21,3 UI/l) y OC (76,3 ng/ml) los presentó la paciente en HD excluida del estudio con HPT severo (PTH, 5.000-7.794 pg/ml, reabsorción superiostica e intracortical en falanges, acrosteolisis, osteopenia severa y dos «quistes pardos» en falanges).

FATR se correlacionó significativamente con la creatinina sérica (fig. 3), sobre todo entre los varones en DPCA ( $FATR = 2,8 + 0,39 \cdot Cr$ ,  $r = 0,79$ ,  $N = 28$ ,  $p < 0,01$ ), sin hacerlo PTH ni OC. FATR se correlacionó con la albúmina en HD ( $FATR = 1,81 + 1,5 \cdot ALB$ ,  $r = 0,39$ ,  $p < 0,01$ ).

Al estratificar la población según FATR encontramos cifras más elevadas de PTH, OC, FALC, dosis de hidróxido de aluminio, creatinina y albúmina entre aquellos con valores más altos de FATR (figs. 4 y 5). La edad en DPCA fue menor entre pacientes con cifras más altas de FATR (fig. 5, derecha).

**Tabla II.** Coeficientes de correlación lineal entre FATR y parámetros del metabolismo fosfocálcico en pacientes en hemodiálisis y en diálisis peritoneal continua ambulatoria.

	PTH	FALC	OC	FAC tot.	FATR
1) Hemodiálisis					
PTH .....		0,55 *	0,66 *	0,30 *	0,37 *
FALC .....	0,55 *		0,48 *	0,14	0,26
OC .....	0,66 *	0,48 *		0,40 *	0,44 *
FAC tot. ....	0,30 *	0,14	0,40 *		0,94 *
FATR .....	0,37 *	0,26	0,44 *	0,94 *	
2) Diálisis peritoneal					
PTH .....		0,58 *	0,49	0,30 *	0,26
FALC .....	0,58 *		0,003	0,34 *	0,41 *
OC .....	0,49	0,003		0,08	0,04
FAC tot. ....	0,30 *	0,34 *	0,08		0,91 *
FATR .....	0,26	0,41 *	0,04	0,91 *	

\*  $p < 0,05$ .

#### FATR y tratamiento farmacológico

Los pacientes bajo tratamiento con carbonato cálcico y/o calcitriol no mostraron diferencias en FATR o PTH tanto en HD como en DPCA. En la figura 6 (izquierda) presentamos la evolución de FATR en una paciente en HD transferida a DPCA y tratada con calcitriol oral.

Pacientes en HD bajo tratamiento con antagonistas del calcio mostraron niveles de FATR inferiores (si  $7,7 \pm 1,6$  vs no  $8,7 \pm 2$  UI/l,  $p < 0,05$ ), sin diferencias en la edad, tampoco en diálisis, PTH, FALC, OC, calcio o fósforo. Pacientes en tratamiento con r-HuEPO no diferían en PTH o FATR.

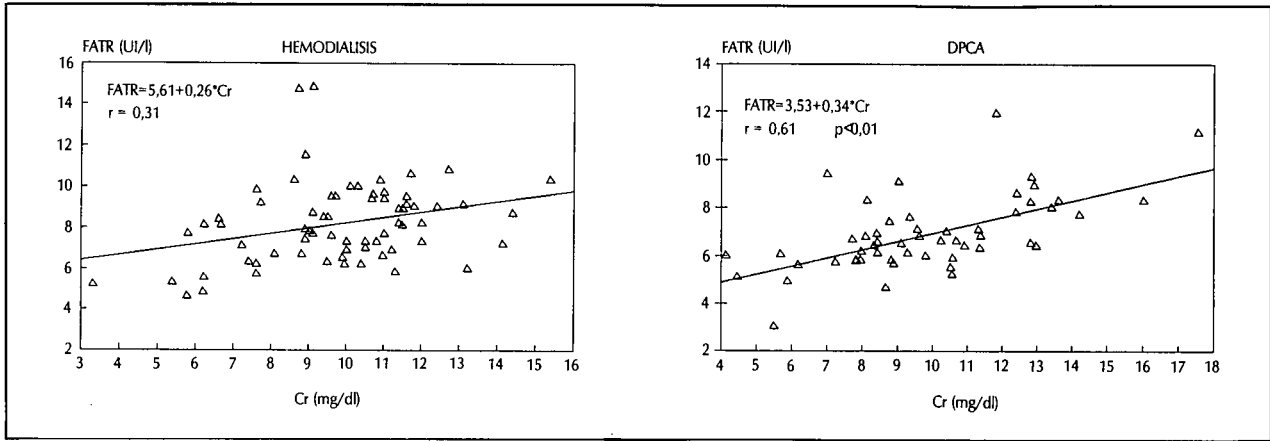


Fig. 3.—Correlación entre creatinina sérica (Cr) y fosfatasa ácida tartrato-resistente (FATR) en hemodiálisis (izquierda) y en diálisis peritoneal (derecha) ( $p < 0,01$ ).

**FATR y paratiroidectomía**

En cuatro pacientes paratiroidectomizados estudiamos la evolución de FATR (tres en HD y uno en DPCA). Todos ellos mostraron un descenso de FATR tras la intervención (75, 33, 27 y 16 %), alcanzando sus niveles más bajos dentro de los 10 primeros días. Solamente un paciente (fig. 6, derecha) alcanzó transitoriamente cifras dentro de la normalidad (3,5 UI/l), iniciando posteriormente un nuevo ascenso a pesar de mantenerse controlada la PTH. Dicho paciente presentaba un HPT severo (PTH, 1.588-1.931 pg/ml; FALC, 858-945 UI/l; FATR, 9,8-11,6 UI/l; marcados signos radiológicos de reabsorción subperióstica), con hipocalcemia e hipofosforemia severas tras la intervención y con desarrollo de brote osteoblástico a juz-

gar por el brusco incremento de FALC. En el paciente que menos descendió la FATR se descubrió posteriormente una glándula paratiroidea ectópica retrosternal, que fue la causante del insuficiente descenso de la PTH (de 2.010 a 1.000-1.200 pg/ml).

**Regresión lineal múltiple**

Se incluyeron en el análisis el sexo, el modo de diálisis, edad, tiempo en diálisis, PTH, creatinina y albúmina. En la población conjunta, los factores más importantes fueron el tiempo en diálisis, PTH, creatinina y albúmina ( $r = 0,64$ ,  $p < 0,01$ ). Separando según el modo de diálisis, PTH y albúmina fueron los factores más significativos ( $r = 0,58$ ) en HD y creatinina en DPCA ( $r = 0,61$ ).

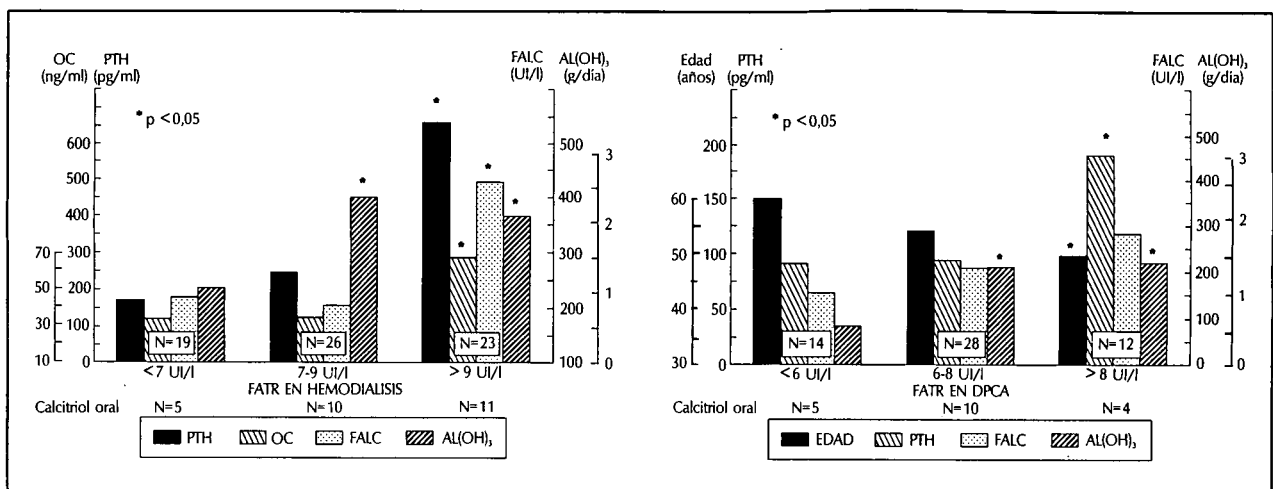


Fig. 4.—Valores de parathormona (PTH), osteocalcina (OC), fosfatasa alcalina (FALC), edad y dosis prescritas de hidróxido de aluminio ( $Al(OH)_3$ ) según las cifras de fosfatasa ácida tartrato-resistente (FATR), en hemodiálisis (izquierda) y en diálisis peritoneal (derecha). Se reseña el número de pacientes en cada grupo, así como los que tomaban calcitriol (\* respecto al grupo  $< 7$  UI/l y  $< 6$  UI/l, respectivamente).

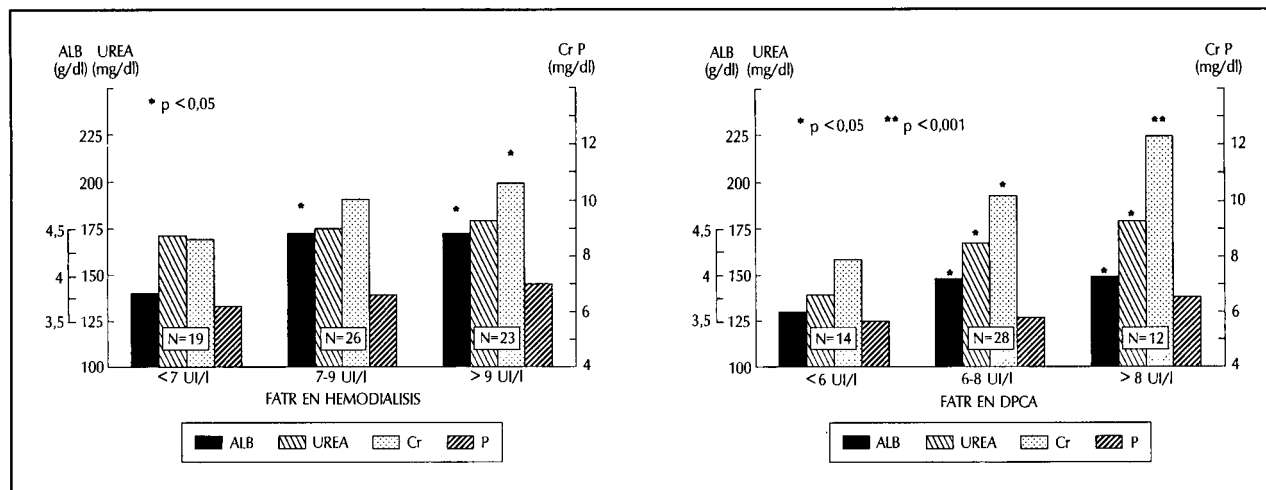


Fig. 5.—Valores de albúmina (ALB), urea, creatinina (Cr) y fósforo (P) según las cifras de fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR), en hemodiálisis (izquierda) y en diálisis peritoneal (derecha) (\* respecto al grupo <7 UI/l y <6 UI/l, respectivamente).

### Discusión

Son escasos los trabajos publicados investigando la utilidad de FATR como marcador de reabsorción en pacientes con insuficiencia renal crónica<sup>16-18, 26-29</sup>. Stepan<sup>16, 17</sup>, Maruyama<sup>18</sup> y Riancho<sup>27</sup> encuentran elevada FATR en pacientes con HPT secundario asociado a IRC avanzada o en programa de diálisis. FATR suele guardar correlación con PTH, FALC ósea, OC, con la severidad radiológica de la afectación ósea<sup>16, 18</sup>, la hidroxiprolinuria<sup>16</sup> y con los niveles del fragmento carboxiterminal I del colágeno<sup>29</sup>. Malluche<sup>26</sup> estudió las biopsias óseas de 19 pacientes en HD, encontrando una mejor correlación entre el grado de

reabsorción osteoclástica y FATR que con PTH u OC. Estos dos últimos se correlacionaron mejor con la formación ósea. Concluyen que FATR sérica sería mejor marcador de reabsorción ósea que PTH. FATR ha sido identificada en biopsias óseas de pacientes en diálisis como enzima asociada solamente a osteoclastos y células mononucleares, probablemente preosteoclastos<sup>7, 30</sup>.

En nuestra población hemos encontrado FATR elevada prácticamente en todos los pacientes estudiados, siendo superiores en HD que en DPCA, condicionado por el mayor grado de HPT entre los primeros. En HD, FATR guardó aceptable correlación con PTH, FALC y OC, mientras que en DPCA solamente se mantenía con PTH entre las

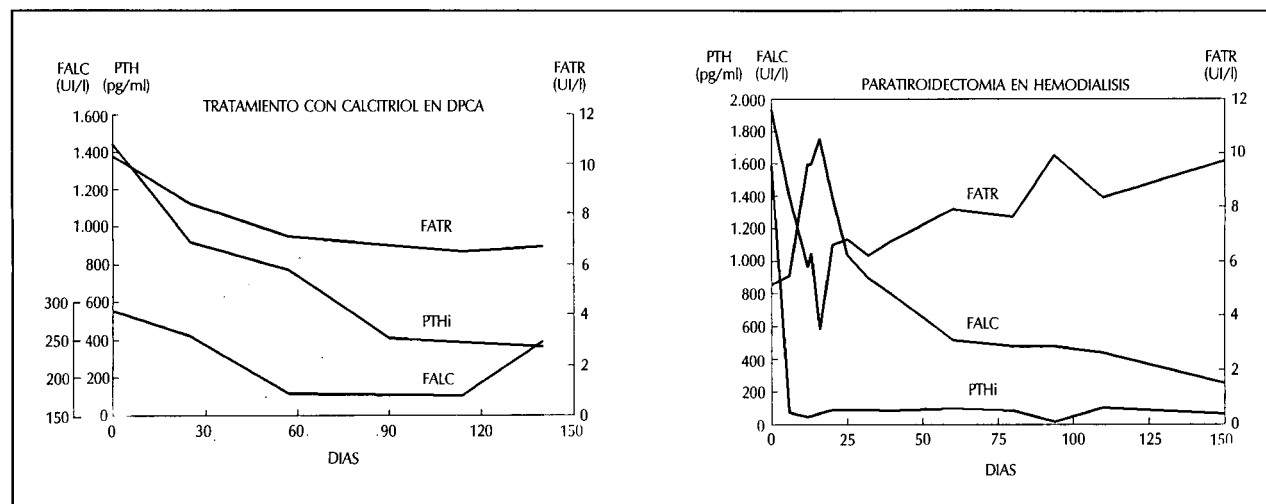


Fig. 6.—Evolución de fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR), parathormona (PTH) y fosfatasa alcalina (FALC) en paciente en DPCA con hiperparatiroidismo tratado con calcitriol oral (izquierda). Evolución de los mismos parámetros en paciente en HD tras la paratiroidectomía.

mujeres. Otros autores encuentran correlaciones superiores en relación probablemente con un mayor grado de HPT o por no estar en tratamiento con calcitriol o carbonato cálcico<sup>16, 18</sup>. El descenso de FATR en pacientes con más de 65 años en DPCA coincide con trabajos que comunican un descenso de FATR con la edad en sujetos normales<sup>31-33</sup>, una disminución de la síntesis de la matriz ósea<sup>34, 35</sup>, de la actividad osteoblástica<sup>34, 36</sup> y del reclutamiento y actividad osteoclasticas<sup>37, 38</sup>. En pacientes en diálisis se ha descrito un menor grado de reabsorción subperióstica al ir aumentando la edad<sup>39</sup>.

Stepan<sup>16</sup> describe en pacientes con HPT primario un descenso de FATR tras la paratiroidectomía hasta la normalidad, con un descenso acompañante de la hidroxiprolinuria y sin apenas modificaciones de la FALC durante el seguimiento. Tras la paratiroidectomía de pacientes en HD, al igual que otros autores<sup>40</sup>, hemos observado una rápida caída de FATR, sin una total normalización de sus cifras al menos durante el tiempo de seguimiento. Esto podría ser compatible con la persistencia de cierta actividad reabsortiva por las poblaciones osteoclasticas, que suelen observarse todavía incrementadas en biopsias óseas realizadas al cabo de 6-12 meses tras la paratiroidectomía<sup>41</sup>. El importante y rápido ascenso de FATR que hemos observado en el paciente de la figura 6 (derecha) es un fenómeno sorprendente de significado incierto. Podría traducir un incremento de la actividad osteoclastica estimulada por el brote osteoblástico previo, en virtud del acoplamiento existente osteoblasto-osteoclasto ya descrito en otros trabajos<sup>42</sup>.

Un resultado inesperado fue la correlación encontrada entre FATR y creatinina. En DPCA, FATR también se correlacionó inversamente con el aclaramiento de creatinina residual ( $r = -0,38$ ), si bien la correlación con la creatinina sérica se mantuvo al considerar sólo aquellos pacientes sin función renal residual. El metabolismo de FATR es hepático, por lo que no es explicable tal relación por simple retención renal. Cifras más altas de creatinina o urea han sido descritas coincidiendo con un mayor grado de HPT y reabsorción osteoclastica<sup>43, 44</sup>. Podrían ser un reflejo de diálisis inadecuada y/o mayor ingesta proteica, con la consiguiente sobrecarga de fósforo dietético. FATR no se correlacionó con el fósforo. La actividad reabsortiva ósea sí parece ser influenciada por la ingesta proteica<sup>45</sup>, de modo que las cifras más altas de albúmina y creatinina podrían estar traduciendo un mejor estado nutricional y condicionar una mejor respuesta reabsortiva ósea para un mismo grado de HPT.

¿Qué otros factores pueden influir sobre FATR? La administración de calcitriol incrementa el número de osteoclastos<sup>46, 47</sup>, induce la liberación de enzimas lisosómicas y la actividad FATR *in vitro*<sup>48, 49</sup> y eleva FATR en humanos<sup>50</sup>. No hemos encontrado influencia alguna del calcitriol en nuestro estudio, si bien las dosis prescritas fueron pequeñas. El aluminio es capaz de inhibir la actividad reabsortiva y FATR estimuladas con calcitriol o PTH *in vitro* a concentraciones superiores a 50  $\mu\text{g}/\text{c}^{51}$ . No hay trabajos que

examinen FATR de acuerdo con el grado de sobrecarga aluminica estimada a través de biopsias óseas o a partir de niveles séricos de aluminio.

En conclusión, la actividad reabsortiva se encuentra incrementada en casi todos los pacientes en diálisis, tanto en HD como en DPCA. Dicha reabsorción es debida fundamentalmente al HPT secundario, si bien viene influenciada por la edad y el tiempo en diálisis. FATR podría tratarse de un adecuado marcador de reabsorción para HPT moderados-severos, pero desconocemos por qué sus niveles se encuentran tan elevados en algunos casos de HPT leves. Otros factores, quizás el aluminio o el estado nutricional, modifiquen la sensibilidad del hueso para un mismo grado de HPT, explicando la aparente discrepancia entre valores de FATR y de PTH para HPT leves-moderados. ¿Sería FATR un mejor marcador del grado de repercusión ósea del HPT que la PTH? ¿Podría ser FATR un marcador de osteítis fibrosa a pesar de tener niveles de PTH discretamente elevadas? Queda también por esclarecer la relación entre FATR y enfermedad ósea de bajo turnover. La monitorización de FATR tras la paratiroidectomía permitiría de manera temprana la verificación del éxito de la intervención, sin la demora habitual que supone la determinación de PTH. Un estudio longitudinal que analice las modificaciones de FATR en pacientes con HPT secundario en tratamiento, y el examen de biopsias óseas, podrán arrojar algo de luz sobre la utilidad práctica de este marcador de reabsorción ósea.

## Bibliografía

- Li CHY, Chuda RA, Lam WKW y Yam LT: Acid phosphatases in human plasma. *J Lab Clin Med*, 82:446-460, 1973.
- Yam LT: Clinical significance of the human acid phosphatases. A review. *Am J Med*, 56:604-616, 1974.
- Lau KHW, Onishi T, Wergedal JE, Singer FR y Baylink DJ: Characterization and assay of tartrate-resistant acid phosphatase activity in serum: potential use to assess bone resorption. *Clin Chem*, 33:458-462, 1987.
- Borrego F: La fosfatasa ácida tartrato resistente: ¿un marcador de reabsorción ósea potencialmente útil en la osteodistrofia renal? *Nefrología* (en este mismo número).
- Bianco P, Ballanti P y Bonucci E: Tartrate-resistant acid phosphatase activity in rat osteoblasts and osteocytes. *Calcif Tissue Int*, 43:167-171, 1988.
- Hammarstrom LE, Hamker JS y Toverud SU: Cellular differences in acid phosphatase isoenzymes in bone and teeth. *Clin Orthop Rel Res*, 78:151-167, 1971.
- Kaye M y Henderson J: Nature of mononuclear cells positive for acid phosphatase activity in bone marrow of patients with renal osteodystrophy. *J Clin Pathol*, 41(3):277-279, 1988.
- Vaes G: On the mechanisms of bone resorption. The action of parathyroid hormone on the excretion and synthesis of lysosomal enzymes and on the extracellular release of acid by bone cells. *J Cell Biol*, 39:676-697, 1968.
- Susi FR, Goldhaber P y Jennings JM: Histochemical and biochemical study of acid phosphatase in resorbing bone in culture. *Am J Physiol*, 211:959-962, 1966.
- Marks SC y Popoff SN: Bone cell biology: the regulation of development, structure and function in the skeleton. *Am J Anat*, 183:1-44, 1988.
- Torres R, De la Piedra C y Rapado A: Clinical usefulness of serum tartrate-resistant acid phosphatase in Paget's disease of bone: co-



- relation with other biochemical markers of bone remodelling. *Calcif Tissue Int*, 49:14-16, 1991.
12. Stepan J, Pospichal J, Schreiber V, Kanka J, Hensik J, Presl J y Pacovsky V: The application of plasma tartrate-resistant acid phosphatase to assess changes in bone resorption in response to artificial menopause and its treatment with estrogen or norethisterone. *Calcif Tissue Int*, 45:273-280, 1989.
  13. De la Piedra C, Torres R, Rapado A, Diaz Curiel M y Castro N: Serum tartrate-resistant acid phosphatase and bone mineral content in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, 45: 58-60, 1989.
  14. Nguyen M, Bonnetterre J, Hecquet B, Desoize B y Demaille A: Plasma acid and alkaline phosphatase in patients with breast cancer. *Anticancer-Res*, 11(2):831-833, 1991.
  15. Desoize B, Pourny C, Amico S, Larbre H y Jardillier JC: Evaluation of two serum isoenzyme phosphatases as bone metastasis markers. *Bull Cancer (Paris)*, 77(12):1211-1221, 1990.
  16. Stepan JJ, Silinkova-Malkova E, Havranek T, Formankova J, Zichova M, Lachmanova J, Strakova M, Broulik P y Pacovsky V: Relationship of plasma tartrate resistant acid phosphatase to the bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase in hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta*, 133:189-200, 1983.
  17. Stepan JJ, Lachmanova J, Strakova M y Pacovsky V: Serum osteocalcin, bone alkaline phosphatase isoenzyme and plasma tartrate resistant acid phosphatase in patients on chronic maintenance hemodialysis. *Bone and Mineral*, 3:177-183, 1987.
  18. Maruyama Y, Arai K, Yodhida K, Motomiya Y, Kaneko Y, Hirao Y y Okajima E: Study of tartrate resistant acid phosphatase in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*, 33 (4):397-402, 1991.
  19. Fleisch H, Russell RGG y Francis HD: Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science*, 165:1262-1263, 1969.
  20. Chan YL, Furlong J, Cornish CJ y Posen S: Dialysis osteodystrophy. A study involving 94 patients. *Medicine*, 64(5):296-309, 1985.
  21. Heaf JG, Joffe P, Pydenphant J y Andersen JR: Noninvasive diagnosis of uremic osteodystrophy: uses and limitations. *Am J Nephrol*, 7:203-211, 1987.
  22. Coburn JW y Norris KC: Diagnosis of aluminum-related bone disease and treatment of aluminum toxicity with desferoxamine. *Semin Nephrol*, 6 (suppl. 1):12-21, 1986.
  23. Mazzaferro S, Coen G, Ballanti P, Costantini S, Bondatt F, Giordano R, Mani M, Pasquali M, Perruzza I, Sardella D y Bonucci E: Desferoxamine test and PTH serum levels are useful not to recognize but to exclude aluminum-related bone disease. *Nephron*, 61(2):151-157, 1992.
  24. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, Sherrard D, Segre G, Manuel A, Saiphoo C y Fenton S: Non-invasive prediction of aluminum bone disease in hemo- and peritoneal dialysis patients. *Kidney Int*, 41:1374-1382, 1992.
  25. Hillmann G: Fortlaufende photometrische messung der sauren Phosphatase aktivität. *J Clin Chem Clin Biochem*, 9:273-274, 1971.
  26. Malluche HH, Juvin R, Allen SH y Fangere MC: Serum tartrate-resistant acid phosphatase reflects osteoclastic resorption better than PTH in dialyzed patients. 24. Reunión Anual de la Sociedad Americana de Nefrología. Baltimore, noviembre 1991. *JASN*, 2(3):337, 1991.
  27. Riancho JA, De Francisco ALM, Olmos J, Amado JA, Airas M y González Macías J: Tartrate resistant acid phosphatase in chronic renal failure. *Biomed Res (India)*, 2:71-77, 1991.
  28. Borrego F, Miguel JL, Selgas R, Daimiel M, Martínez ME y Jiménez C: Utilidad de la fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR) como marcador de resorción ósea en el estudio del hiperparatiroidismo secundario (HPT) de pacientes en hemodiálisis y en DPCA. *Nefrología*, XII (suppl. 2):106, 1992 (abstract).
  29. González Parra E, López Gavilanes E, De la Piedra C, Rapado A y Caramelo C: Fosfatasa ácida tartrato resistente sérica (FATR) y péptido carboxiterminal de colágeno (PICP) en la insuficiencia renal crónica (IRC). *Nefrología*, XII (suppl. 2):38, 1992 (abstract).
  30. Bianco P y Bonucci E: Endosteal surfaces in hyperparathyroidism: an enzyme cytochemical study on low-temperature-processed, glycol-methacrylate-embedded bone biopsies. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 419(5):425-431, 1991.
  31. Stepan JJ, Tesarova A, Havranek T, Jodl J, Formankova J y Pacovsky V: Age and sex dependency of the biochemical indices of bone remodelling. *Clin Chim Acta*, 151:273-283, 1985.
  32. Chen J, Yam LT, Janckila AJ, Li CY y Lam WKW: Significance of «high» acid phosphatase activity in the serum of normal children. *Clin Chem*, 25:719-722, 1979.
  33. Schiele F, Artur Y, Floc'h AY y Slest G: Total, tartrate-resistant, and tartrate-inhibited acid phosphatases in serum: Biological variations and reference limits. *Clin Chem*, 34:685-690, 1988.
  34. Vanderschueren D, Gevers G, Raymaekers G, Devos P y Dequeker J: Sex and age-related changes in bone and serum osteocalcin. *Calcif Tissue Int*, 46(3):179-182, 1990.
  35. Dickson JR y Bagga MK: Changes with age in the noncollagenous proteins of human bone. *Connect Tissue Res*, 14:77-85, 1985.
  36. Bar-Shira-Maymon B, Coleman R, Steinhagen-Thiessen E y Silbermann M: Correlation between alkaline and acid phosphatase activities and age-related osteopenia in murine vertebrae. *Calcif Tissue Int*, 44:99-107, 1989.
  37. Groessner-Schreiber B, Krukowski M, Hertweck D y Osdoby Ph: Osteoclast formation is related to bone matrix age. *Calcif Tissue Int*, 48:335-340, 1991.
  38. Croucher PI, Mellish RWE, Vedi Sh, Garrahan NJ y Compston JE: The relationship between resorption depth and mean interstitial bone thickness: age-related changes in man. *Calcif Tissue Int*, 45:15-19, 1989.
  39. Meema HE, Oreopoulos DG y Uldall PR: The influence of age and sex on bone resorption of secondary hyperparathyroidism in renal osteodystrophy. *Calcif Tissue Int*, 36:25-30, 1984.
  40. González Parra E, López Gavilanes E, De la Piedra C, San Román E, Caramelo C y Rapado A: Evolución de la fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP) tras la paratiroidectomía en el hiperparatiroidismo secundario (HPS). *Nefrología*, XII (suppl. 2):43, 1992 (abstract).
  41. De Francisco AM, Ellis HA, Owen JP, Cassidy MJD, Farndon JR, Ward MK y Kerr DNS: Parathyroidectomy in chronic renal failure. *Quart J Med*, 55:289-315, 1985.
  42. Vaes Gilbert: Cellular biology and biochemical mechanism of bone resorption. *Clin Orthop Rel Res*, 231:237-271, 1988.
  43. Dunstan CR, Hills E, Norman AW, Bishop JE, Mayer E, Wong SYP, Johnson JR, George CRP, Collett P, Kalowski S, Wyndham R, Lawrence JR y Evans RA: The pathogenesis of renal osteodystrophy: role of vitamin D, aluminum, parathyroid hormone, calcium and phosphorus. *Q J Med*, 55(217):127-144, 1985.
  44. Turner MW, Ardila M, Hutchinson T, Prichard S, Barre PE, Breauvais J y Kaye M: Sporadic aluminum osteomalacia: identification of patients at risk. *Am J Kidney Dis*, XI(1):51-56, 1988.
  45. Matsui T, Harumoto T, Yano H y Kawashima R: Protein deficiency suppresses bone resorption in sheep based on a short-term in vivo bone model. *J Nutr*, 121(9):1355-1359, 1991.
  46. Pharoah MJ y Heersche JNM: 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> causes an increase in the number of osteoclast-like cells in cat bone marrow cultures. *Calcif Tissue Int*, 37:276-281, 1985.
  47. Reynolds JJ, Pavlovitch J y Balsam S: 1,25-Dihydroxycholecalciferol increases bone resorption in thyroparathyroid-ectomized mice. *Calcif Tissue Res*, 21:207-212, 1976.
  48. Minkin Cedric: Bone acid phosphatase: tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of osteoclast function. *Calcif Tissue Int*, 34:285-290, 1982.
  49. Lieberherr M, Grosse B, Cournot-Witmer G, Thil CL y Balsam S: In vitro effects of aluminum on bone phosphatases: a possible interaction with bPTH and vitamin D<sub>3</sub> metabolites. *Calcif Tissue Int*, 34:280-284, 1982.
  50. Bollerslev J, Gram J, Nielsen HK, Brixen K, Storm T, Larsen HF y Mossekilde L: Effect of a short course of 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on biochemical markers of bone remodeling in adult male volunteers. *Bone*, 12:339-343, 1991.
  51. Lieberherr M, Grosse B, Cournot-Witmer G, Thil CL y Balsam S: In vitro effects of aluminum on bone phosphatases: a possible interaction with bPTH and vitamin D<sub>3</sub> metabolites. *Calcif Tissue Int*, 34:280-284, 1982.