

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

**INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO FARMACOTERAPEUTICO EN LA
EVOLUCION DE LA FUNCION PARATIROIDEA EN PACIENTES EN
DIALISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA CON LIQUIDO DE
DIALISIS DE 1.75 mmol/l DE CALCIO**

**Trabajo que presenta la Licenciada en Farmacia Mónica Ausejo Segura, para optar al
"Grado de Doctor"**

Madrid, Febrero 1995

Doña M^ª Eugenia Martínez Gómez, Adjunta al Servicio de Bioquímica y Don Rafael Selgas Gutiérrez, Adjunto al Servicio de Nefrología del Hospital "La Paz" de Madrid,

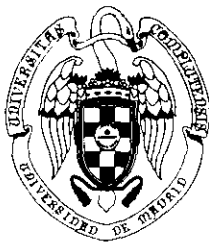
CERTIFICAN:

Que los trabajos de investigación realizados por Doña Mónica Ausejo Segura, Licenciada en Farmacia, para optar al grado de Doctora y relativos a: "INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO FARMACOTERAPEUTICO EN LA EVOLUCION DE LA FUNCION PARATIROIDEA EN PACIENTES EN DPCA CON LIQUIDO DE DIALISIS DE 1.75 mmol/l DE CALCIO", han sido llevados a cabo bajo nuestra dirección, haciendo constar así mismo que una vez realizada la presente memoria, la encuentran apta para su defensa ante Tribunal.

Madrid 22 de Febrero de 1995

Dra. M^ª Eugenia Martínez

Dr. Rafael Selgas Gutierrez



FACULTAD DE FARMACIA

D. BENITO DEL CASTILLO GARCIA, CATEDRATICO DE TECNICAS INSTRUMENTALES DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA U.C.M.,

INFORMA:

En su calidad de TUTOR, de la Licenciada en Farmacia Dña. Mónica Ausejo Segura, para la realización del trabajo de investigación "INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO FARMACOTERAPEUTICO EN LA EVOLUCCION DE LA FUNCION PARATIROIDEA EN PACIENTES EN DPCA CON LIQUIDO DE DIALISIS DE 1.75 mmol./l DE CALCIO" dirigida por los Dres. Dña. M^a Eugenia Martínez Gómez y D. Rafael Selgas Gutiérrez, ha alcanzado, a mi juicio, los objetivos previstos, y por tanto considero que se pueden iniciar los trámites administrativos oportunos para proceder posteriormente a su defensa y lectura.

Madrid, 6 de marzo de 1995

Una firma manuscrita en tinta negra, que parece ser "B. del Castillo", con una línea horizontal que cruza la firma.

Fdo. B. del Castillo García

A Carmen, Mónica y Antonio por su ilusión e impulso para la terminación de este trabajo

A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional

A toda mi familia por su estímulo

AGRADECIMIENTOS

A la Doctora M^a Eugenia Martínez Gómez, del Servicio de Bioquímica del Hospital "La Paz" de Madrid, a quien le debo muchas enseñanzas, tanto científicas como humanas en todos los años que ha durado este estudio.

Al Doctor Rafael Selgas Gutierrez, del Servicio de Nefrología del Hospital "La Paz" de Madrid, por su agradable y amable disposición tanto a la hora de recogida de información de las historias clínicas en la Unidad de Diálisis Peritoneal Continua y Ambulatoria, como en el momento del análisis y discusión de este trabajo de investigación.

Al Doctor Benito del Castillo García, Catedrático de Técnicas Instrumentales de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, quien me acogió e inició en la investigación y posibilitó la realización de este estudio.

A todos los profesionales de los Departamentos de Bioquímica y de la Unidad de Diálisis Peritoneal Continua y Ambulatoria del Hospital La Paz, por su colaboración desinteresada en distintos momentos de este trabajo.

A todos los profesionales de Técnicas Instrumentales, por su colaboración y ayuda siempre que la necesité.

A M^a Jesús Sánchez-Cabezudo por su amistad y ayuda en tiempos difíciles.

Al Doctor Agustín Gómez de la Cámara de la Unidad de Investigación del Area 11 de Madrid, por sus consejos en el análisis estadístico.

A todos mis compañeros de Atención Primaria del Area 11 de Madrid, por su amistad, apoyo y colaboración en todo momento.

Al Doctor Antonio Sáenz Calvo por su constante estímulo en "no tirar la toalla" cuando las fuerzas flaquean.

INDICE

CAPITULO I: INTRODUCCION	1
1. Osteodistrofia Renal	2
1.1. Concepto	2
1.2. Etiopatogenia de la Osteodistrofia Renal	2
1.2.1. Alteraciones en la secreción de Paratohormona.	3
1.2.2. Hiperparatiroidismo secundario	4
1.2.2.a. Retención de fosfatos	6
1.2.2.b. Alteración del metabolismo de la vitamina D	7
1.2.2.c. Resistencia del esqueleto a la acción calcémica de la Paratohormona	10
1.3. Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA)	13
1.3.1. Generalidades	13
1.3.2. Mecánica	13
1.4. Osteodistrofia Renal y Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria	14
1.4.1. Tratamiento con derivados de la vitamina D	16
1.4.2. Crisis Hipercalcémicas	19
1.4.3. Osteodistrofia y aluminio	22
CAPITULO II: JUSTIFICACION Y OBJETIVOS	24
2.1. Justificación del trabajo	25
2.2. Objetivos	27
CAPITULO III: SUJETOS Y METODOS	28
3.1. Pacientes estudiados	29
3.2. Características del estudio	34

3.3. Protocolo de estudio	34
3.3.1. Estudio bioquímico	34
3.3.2. Estudio de la pauta farmacoterapéutica	35
3.3.3. Paratiroidectomías	35
3.4. Determinaciones analíticas séricas	36
3.4.1. Determinación de PTH-C terminal	36
3.4.2. Determinación de PTH-Intacta	36
3.4.3. Determinación de Calcio iónico	37
3.4.4. Determinación de Calcio total	37
3.4.5. Determinación de Fósforo	37
3.5. Análisis estadístico	38
CAPITULO IV: RESULTADOS	39
4.1. Análisis comparativo de determinaciones de paratohormona cuantificadas por el método de PTH Carboxiterminal o PTH Intacta.	40
4.2. Determinaciones analíticas y dosis de medicamentos en el grupo 1 (1980) y grupo 2 (1987). Análisis comparativo de su evolución.	42
4.3. Determinaciones analíticas y dosis de medicamentos en el grupo 2a (1987) y grupo 2b (1990). Análisis comparativo de su evolución.	50
4.4. Determinaciones analíticas y dosis de medicamentos en el grupo 2a (1987) y grupo 2b (1990) con PTH basal > 250 pg/ml. Análisis comparativo de su evolución.	59
4.5. Determinaciones analíticas y dosis de medicamentos en el grupo 2a (1987) y grupo 2b(1990) con PTH basal 250 pg/ml. Análisis comparativo de su evolución.	73
4.6. Determinaciones analíticas y dosis de medicamentos en pacientes que no reciben tratamiento con calcitriol en el grupo 2a (1987). Análisis comparativo frente a los que reciben calcitriol.	77
4.7. Determinaciones analíticas y dosis de medicamentos en pacientes que no reciben tratamiento con calcitriol en el grupo 2b (1990). Análisis comparativo frente a los que reciben calcitriol.	93
4.8. Descripción de las crisis hipercalcémicas.	99
4.9. Crisis hipercalcémicas en pacientes con Pielonefritis crónica y nefritis intersticial en el Grupo 2.	104
4.10. Crisis hipercalcémicas en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II.	105
4.11. Relación hidróxido de aluminio y crisis hipercalcémicas.	106
4.12. Pacientes que no logran control de PTH en el grupo 2.	110
4.13. Análisis de las paratiroidectomías	112

CAPITULO V: DISCUSION	113
5.1. Problemática actual de la Osteodistrofia Renal y DPCA	114
5.2. Experiencia previa en el abordaje de la Osteodistrofia Renal	116
5.3. Diferencias en la cuantificación de PTH	117
5.4. Evolución de la Osteodistrofia Renal en el Grupo 1 y en el Grupo 2	118
5.5. Evolución de la Osteodistrofia Renal en el Grupo 2a y 2b.	121
5.6. Pautas de tratamiento de la Osteodistrofia Renal según niveles de PTH basal	123
5.7. Evolución de la Osteodistrofia renal en pacientes que no reciben tratamiento con calcitriol	127
5.8. Hipercalcemia	129
5.9. Hipercalcemia y nefropatía de base	131
5.10. Evolución de las paratiroidectomías	133
5.11. Hidróxido de aluminio y crisis hipercalcémicas	134
5.12. Evolución de la Osteodistrofia renal en pacientes que no controlan PTH	136
CAPITULO VI: CONCLUSIONES	137
CAPITULO VII: BIBLIOGRAFIA	140

ABREVIATURAS

Al	Aluminio oral
Ca	Calcio sérico
Ca + +	Calcio iónico sérico
Ca oral	Calcio oral
CAPD	Diálisis Peritoneal Contínua Ambulatoria
DPCA	Diálisis Peritoneal Contínua Ambulatoria
HD	Hemodiálisis
HPT2	Hiperparatiroidismo secundario
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
ODR	Osteodistrofia Renal
P	Fósforo sérico
PNC-NI	Pileonefritis crónica-Nefritis Intersticial
PTH	Paratohormona sérica
PTHB < 250	PTH en basal inferiores a 250 pg/ml
PTHB > 250	PTH en basal superiores a 250 pg/ml
PTH-C	PTH fragmento carboxiterminal
PTH-I	PTH molécula intacta

CAPITULO I. INTRODUCCION

INTRODUCCION

Aunque la patogénesis de la Osteodistrofia renal es una de las alteraciones generalizadas del esqueleto más conocidas, es todavía responsable de una morbilidad considerable de pacientes en diálisis.

1. OSTEODISTROFIA RENAL

1.1. CONCEPTO

La aparición en los años 60 de la técnica de diálisis y su desarrollo y perfeccionamiento posteriores han permitido prolongar notablemente la supervivencia de los pacientes afectos de insuficiencia renal terminal, a la par que ha propiciado un mejor conocimiento de las complicaciones que surgen en la historia natural de la enfermedad urémica, destacando entre ellas las lesiones esqueléticas que se agrupan bajo la denominación de "**Osteodistrofia Renal**".

El término de osteodistrofia renal se utiliza para designar todos los desórdenes esqueléticos que ocurren en los pacientes con insuficiencia renal, incluye la enfermedad de alto remodelado (osteitis fibrosa) y de bajo remodelado (osteomalacia, enfermedad ósea adinámica)(1).

1.2. ETIOPATOGENIA DE LA OSTEODISTROFIA RENAL

El riñón es un órgano fundamental en el mantenimiento de la homeostasis del calcio, fósforo, magnesio y bicarbonato, entre otros iones a la vez que actúa como sistema efector y receptor de mecanismos endocrinos relacionados íntimamente con dicha homeostasis mineral, por ello no debe extrañar que **el déficit funcional renal origine alteraciones importantes en el metabolismo fosfo-cálcico** y en los órganos y sistemas que intervienen en el mismo, sobre todo el hueso.

La principales alteraciones descritas son:

- Hipocalcemia
- Hiperfosfatemia
- Hiperparatiroidismo secundario
- Trastornos en la absorción intestinal del calcio
- Alteraciones en el metabolismo de la vitamina D
- Enfermedad ósea: Osteodistrofia renal
- Calcificación de tejidos blandos
- Prurito
- Miopatía proximal
- Ulceraciones cutáneas y necrosis de tejidos blandos (calcifilaxis)

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), presentan habitualmente en mayor o menor grado, hiperplasia de las glándulas paratiroides, lo que se traduce en una elevación de los niveles de PTH en sangre (Hiperparatiroidismo secundario). Existen diversos factores que contribuyen a su desarrollo, entre ellos los más importantes son la hiperfosforemia, la hipocalcemia y las concentraciones inadecuadas de vitamina D.

1.2.1. ALTERACIONES EN LA SECRECIÓN DE PARATHORMONA

La Hormona paratiroidea (PTH), es un péptido de 9.500 Daltons. Secretada como hormona intacta (PTH-I), se divide posteriormente en fragmentos carboxi-terminales (PTH-C) y molécula media (PTH-MM) que son biológicamente inactivos (2) y un fragmento N-terminal constituido por 34 aminoácidos, que es biológicamente activo.

La eliminación de estos fragmentos, es principalmente dependiente de la función renal, y sus niveles sanguíneos se incrementan en mayor grado que los de la hormona intacta, en pacientes en insuficiencia renal crónica debido al reducido aclaramiento renal de los mismos.

El aclaramiento de la PTH, es significativamente distinto en hemodiálisis que en Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA), ya que en esta última existe un transporte de fragmentos hacia el líquido peritoneal (3,4), hecho no descrito para hemodiálisis.

De hecho nuestro grupo de trabajo (5), encontró el cociente PTH-MM/PTH-I significativamente mayor para pacientes en hemodiálisis, que para pacientes en DPCA.

En hemodiálisis tanto la PTH-MM y PTH-C guardan una buena correlación con los resultados de histología ósea (6,7), sin embargo en pacientes en DPCA parece que la correlación PTH-MM e histología ósea es menor (8), comparada con estudios que utilizan la PTH-I (9).

1.2.2. HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

El hiperparatiroidismo en pacientes en diálisis, es secundario al estímulo de una **hipocalcemia** mantenida, que se establece en el curso de la evolución de la enfermedad renal y para cuya patogenia se han brindado clásicamente tres explicaciones diferentes no excluyentes entre si (Figura 1):

- a. Retención de fosfatos en sangre (10,11,12)
- b. Alteración del metabolismo de la vitamina D. Disminución de la producción renal de calcitriol (13)
- c. Resistencia del esqueleto a la acción calcémica de la PTH (14).

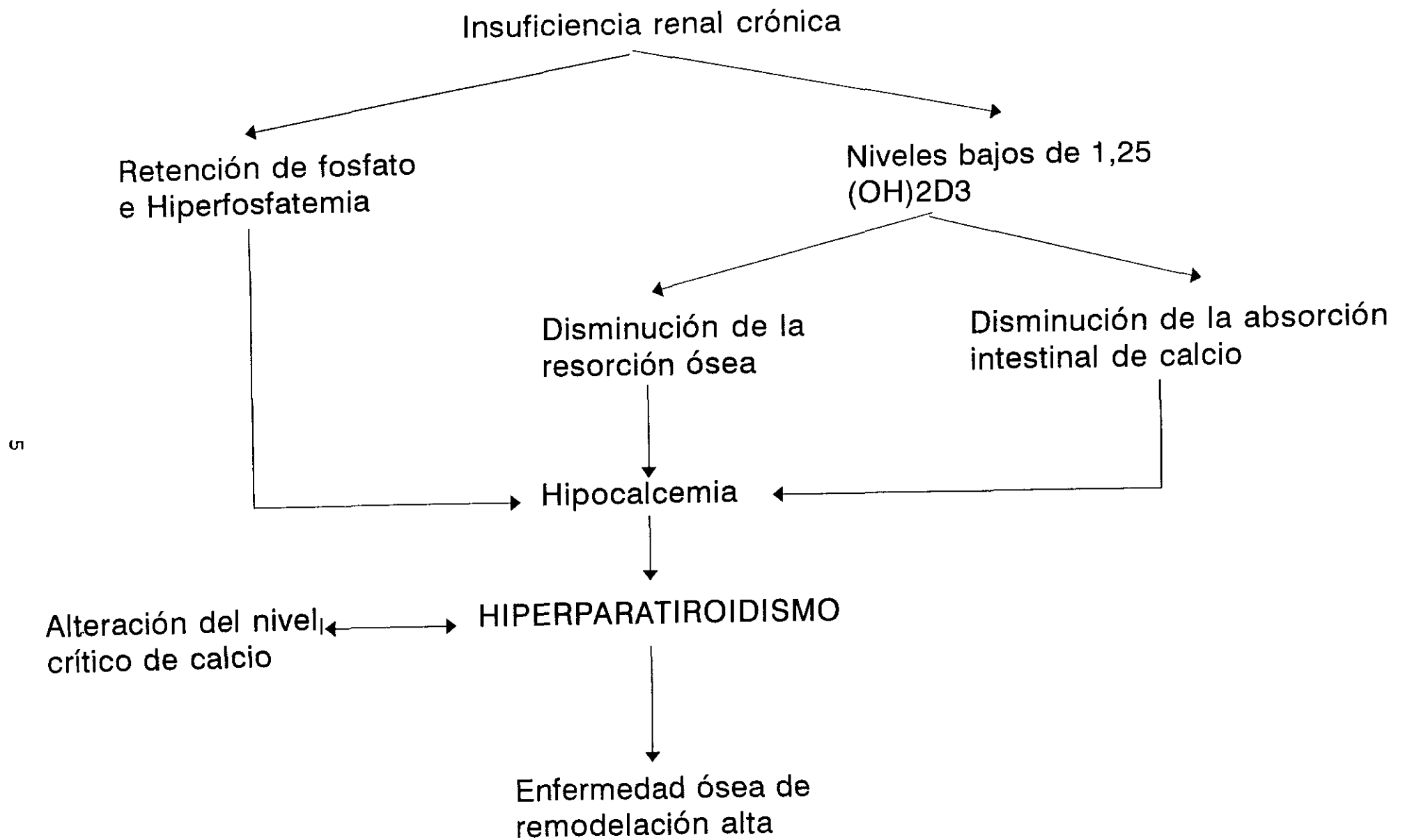


Figura 1. Factores que contribuyen al Hiperparatiroidismo

1.2.2.a. RETENCION DE FOSFATOS

El papel de la retención de fosfatos, en la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario, quedó establecido por Slatopolsky y Bricker en 1973 (15). Esta teoría conocida como "Trade-off hipótesis", postula que con el descenso escalonado de la función renal tienen lugar retenciones transitorias de fosfato sérico. Esto, conduciría por equilibrio iónico a una disminución del calcio iónico en sangre, que a su vez estimularía la secreción de PTH. Esta, reestablecería el equilibrio de los iones divalentes a través del incremento en la excreción fraccional de fosfatos.

Estudios posteriores, pusieron en entredicho esta teoría, al demostrar que en etapas precoces de insuficiencia renal, los niveles de fósforo y calcio eran más bajos que en sujetos normales (16,17,18,19), llevando a sugerir la existencia de otros mecanismos diferentes para el desarrollo del Hiperparatiroidismo secundario, uno para los estadios precoces y otro para los estadios avanzados de insuficiencia renal crónica, en donde el **calcio iónico, el fósforo y el 1,25(OH)2D3**, juegan un papel preponderante en ambas situaciones (20).

En estadios precoces, el descenso del filtrado glomerular provocaría una retención de fosfatos primeramente intracelular, lo que disminuiría el calcio iónico y la actividad de la 1 alfa hidroxilasa. Este hecho, vendría contrarrestado por un aumento en la secreción de PTH, que a su vez estimularía la actividad de la enzima 1 alfa hidroxilasa, aumentando la síntesis y liberación de 1,25(OH)2D3. Por otra parte, una disminución del aclaramiento renal del 1,25(OH)2D3 mantendría unos niveles sanguíneos cercanos a la normalidad (14), suprimiendo parcialmente el incremento en la secreción de PTH producida por la disminución del calcio iónico.

Sin embargo, en etapas avanzadas de la insuficiencia renal, sería la retención de fosfatos intra y extracelular la que provocaría una disminución del calcio iónico y la actividad 1 alfa hidroxilasa, dando como resultado un déficit plasmático de 1,25(OH)2D3, que conduciría a la hipocalcemia a través de:

- 1) Disminución de la absorción intestinal de calcio (21)
- 2) Resistencia esquelética a la acción calcemiente de la PTH (22,13)
- 3) Alteración del "set point" de calcio (se precisan niveles más altos de calcio para suprimir la secreción de PTH) (23).

La hipocalcemia, los niveles bajos de 1,25(OH)2D3 y por tanto su disminuida eficacia como inhibidor en la secreción de PTH (24,25) serían los responsables del desarrollo del hiperparatiroidismo secundario.

1.2.2.b. ALTERACION DEL METABOLISMO DE LA VITAMINA D. DISMINUCION DE LA PRODUCCION RENAL DE CALCITRIOL

En pacientes con insuficiencia renal leve, el incremento de PTH parece ser el responsable del mantenimiento de los niveles normales de 1-25 (OH)2D3 a través del estímulo de la 1 alfa hidroxilasa (26), mientras que en aquellos pacientes con insuficiencia renal avanzada, a consecuencia del fallo de la 1 alfa hidroxilasa renal lleva a una disminución de la absorción intestinal de calcio y fósforo contribuyendo al hiperparatiroidismo secundario.

Por otra parte, el 1-25 (OH)2D3 frena directamente la secreción de PTH, inhibiendo la transcripción del DNA (27) y establece el "set point" de calcio (28) ya que en ausencia de 1-25(OH)2D3, se necesitan niveles más altos de calcio para suprimir la PTH.

Ciertos estudios han sugerido que también el 24-25 (OH)2D3 inhibe la secreción de PTH (29) sin embargo, recientes observaciones han establecido su escasa eficacia en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (30).

El calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D), forma final activa de la vitamina D, es mucho más potente que sus precursores, la vitamina D₂ ó D₃, ó la 25(OH) vitamina D calcidiol. El calcitriol se produce principalmente en la mitocondria del túbulo renal proximal. En adultos es necesario proporcionar diariamente de 2,5 a 10 mcg de vitamina D a través de la dieta, o sintetizados a través de la acción de la luz ultravioleta en los precursores de la vitamina D de la piel.

La vitamina D, es hidroxilada en la posición 25 en el hígado, formando calcidiol y a partir de este, principal forma circulante de la vitamina D, los riñones producen de 1 a 2 mcg de calcitriol por una ajustada hidroxilación [25(OH)D₃-1alfa-hidroxilasa]. Los factores que incrementan la producción de calcitriol incluyen a la PTH, la hipofosfatemia y la hipocalcemia, mientras que los factores que inhiben su producción son la disminución de los niveles de PTH, el incremento de los niveles de fosfato y el calcitriol per se. El calcitriol tiene una semivida plasmática corta, de 5-8 horas, y la concentración normal plasmática es de 35-150 pg/ml.

Aunque inicialmente se creía que el riñón era la única fuente de calcitriol, ahora se conoce que existen otros tejidos que pueden convertir el calcidiol en calcitriol, incluyendo las células óseas, la placenta, queratinocitos y macrófagos activados. A diferencia de la producción renal, esta producción extrarenal de calcitriol no está estrechamente controlada. La producción extrarenal, no puede reemplazar a la producción renal normal de calcitriol, en pacientes con insuficiencia renal.

Durante muchos años, se ha conocido que los pacientes con insuficiencia renal, pueden tener manifestaciones de deficiencia de vitamina D, que incluyen: malabsorción de calcio, hipocalcemia, osteomalacia e hiperparatiroidismo secundario y que estas condiciones puedan ser mejoradas por la administración de dosis altas de vitamina D o análogos.

Se ha demostrado, que los niveles plasmáticos de calcitriol disminuyen relativamente pronto en la progresión del fracaso renal crónico, por ejemplo cuando el filtrado glomerular es de 50 a 80 ml/min.

Otros investigadores, han observado niveles normales hasta que el filtrado glomerular es menor de 30 ml/min. Se podría esperar, que distintos factores que tienen lugar en el fracaso renal, influyeran en los niveles de calcitriol, como la pérdida de masa renal y la hiperfosfatemia (que podría disminuir la producción de calcitriol), el hiperparatiroidismo secundario, hipocalcemia y bajos niveles de calcitriol (que podrían estimular la producción).

A pesar de que el nivel de calcitriol está disminuido, la osteomalacia solamente tiene lugar en una fracción de pacientes con fallo renal (en estos pacientes generalmente se les atribuye otros factores como la acumulación de aluminio) y es refractaria a la administración de calcitriol. Se ha sugerido que la hiperfosfatemia pueda proteger frente al desarrollo de la osteomalacia en estas condiciones. Sin embargo la hipocalcemia es frecuente y el hiperparatiroidismo secundario, es casi universal en el fracaso renal progresivo, y ambos hechos responden generalmente, a la administración de calcitriol.

Otro factor que puede influir en los niveles de calcitriol y/o manifestaciones clínicas de deficiencia de vitamina D, son los suplementos de calcidiol. La osteomalacia, se produce con más frecuencia, en regiones del mundo en donde la deficiencia nutricional del vitamina D, es muy común como por ejemplo Europa (31). Así la terapia con calcidiol ó con Vitamina D, puede mejorar la enfermedad ósea y el hiperparatiroidismo secundario, de la insuficiencia renal. Lo que todavía parece incierto, es si el calcidiol tiene un efecto directo en el hueso, o si sus efectos son el resultado de cambios en los niveles de calcitriol y consecuentemente cambios en los niveles de calcio y fósforo séricos.

La administración de calcidiol a humanos anéfricos, ha demostrado que es capaz de aumentar los niveles de calcitriol, indicando que se produce una conversión sustancial extrarenal, del calcidiol a calcitriol en el fracaso renal, en respuesta a un abundante suplemento de este, aunque sea por un mecanismo de control pobre (32).

Aunque la vitamina D o el calcidiol, puedan ayudar a corregir la deficiencia de calcitriol, y así colaborar a mejorar el hiperparatiroidismo secundario y la enfermedad ósea, existen ventajas en utilizar derivados como el calcitriol o el 1-alfa-hidroxivitamina D en esta terapia. Aunque su coste es un poco más elevado, presentan la ventaja de que administrados a dosis fisiológicas de 0.25 a 0.50 mcg/día, son incapaces de producir intoxicación por vitamina D (hipercalcemia), y si ésta ocurriera pasaría prácticamente inadvertida, debido a que sus metabolitos tiene una vida media muy corta.

1.2.2.c. RESISTENCIA DEL ESQUELETO A LA ACCION CALCEMICA DE LA PTH

Es muy frecuente encontrar hipocalcemia, en pacientes que padecen insuficiencia renal leve o moderada, a pesar de mantener niveles elevados de PTH, lo que sugiere una cierta "resistencia" del tejido óseo a la acción hipercalcemiante de la hormona paratiroidea (22).

De forma similar podemos observar esta situación, en pacientes con insuficiencia renal avanzada, en pacientes en hemodiálisis e incluso en aquellos pacientes que recibieron un trasplante renal.

También está descrita la hipocalcemia, en pacientes con insuficiencia renal aguda, donde se acompaña de niveles elevados de PTH y concentraciones normales o incluso un poco bajas de fosfato, lo que demuestra que la hiperfosfatemia "per se" no es el único factor determinante de la hipocalcemia.

Esta "resistencia" no parece mejorar con hemodiálisis (es decir que no se debe posiblemente a la presencia de toxinas urémicas) (33), sino que más bien parece que al menos en parte, esta resistencia funcional depende del déficit de calcitriol y dihidroxicolecalciferol (13).

El lugar principal de acción de la vitamina D, es el intestino, el hueso y el riñón. Durante muchos años también se ha postulado, el que la vitamina D tuviera un gran

efecto regulador en el hueso, pero recientemente se ha demostrado que el calcitriol suprime rápidamente el RNA mensajero hormonal de la pre-pro-PTH a nivel tisular, sin alteración de los niveles de calcio (34). Además el calcitriol intravenoso, ha demostrado disminuir los niveles de PTH en insuficiencia renal, antes de que se detectara una elevación en los niveles de calcio iónico (35).

Estos datos indican que el calcitriol, podría disminuir directamente la síntesis de PTH, y sugiere que niveles bajos de calcitriol pueden aumentar directamente la producción de PTH. La deficiencia de calcitriol, puede ser una causa directa de hiperparatiroidismo secundario en insuficiencia renal, incluso en ausencia de hipocalcemia.

La presencia de receptores de calcitriol en las células paratiroides se confirmó inicialmente por Kokor (36) y más tarde por Merke y Brown (37,38), los cuales postulan que en la uremia el número de receptores está disminuido. La reducción del número de receptores, podría producir un fallo en la supresión normal de la síntesis de PTH por un nivel dado de calcitriol plasmático, que podría explicar el desarrollo del hiperparatiroidismo, en el momento que los niveles séricos de calcio y de calcitriol están en rango normal.

Si este es el caso, suplementos pequeños de calcitriol, podrían ayudar a prevenir el desarrollo de hiperparatiroidismo en fallo renal moderado. En un estudio prospectivo, randomizado, doble ciego con calcitriol, se ha demostrado (39) que tras un año de terapia con dosis de 0.25 a 0.50 mcg/día, se produjo una mejora y evidencia histológica de la enfermedad paratiroidea ósea, sin deterioro de la función renal. Esto es algo que concierne al uso rutinario de calcitriol para la supresión del hiperparatiroidismo secundario en fallo renal moderado.

Respecto a la supresión de un hiperparatiroidismo establecido en fallo renal avanzado, la administración oral de calcitriol tiende a producir hipercalcemia, especialmente en pacientes con intoxicación por aluminio.

El calcitriol intravenoso puede tener un efecto relativamente más directo, en las paratiroides que en el intestino, y ha demostrado ser eficaz en dosis de 1 a 3 mcg intravenosos después de cada sesión de diálisis (35). La mejoría en la histología ósea, se ha demostrado en este tipo de terapia (40), pero los niveles de calcio sérico, necesitan ser monitorizados y las dosis de calcitriol ajustadas. No está todavía claro, si el tratamiento con calcitriol intravenoso, debería continuar indefinidamente, (quizá intermitentemente), para evitar la recurrencia de hiperparatiroidismo secundario y de esta manera poder ser una "paratiroidectomía médica" o una alternativa a la paratiroidectomía, en estos pacientes.

Dunlay y Delmez (41,42) han demostrado que es necesaria la administración parenteral de calcitriol, en pacientes que tienen el "set point" alterado, así como en aquellos que tienen un menor nivel de calcio iónico sérico, para producir supresión de la secreción paratiroidea. Estos mismos autores sugirieron, que las glándulas pueden ser más sensibles a la supresión de calcitriol, en el hiperparatiroidismo leve que en el hiperparatiroidismo secundario severo. Aunque esta acción es probablemente, el resultado principal de una baja regulación del calcitriol por el gen pre-pro PTH, sintetizándose así menos PTH, siendo posible que el efecto pudiera ser ejercido a nivel de cambios en los receptores del calcitriol, en la glándula PTH o cambios en el efecto del calcitriol en las concentraciones de calcio intracelular del paratiroides (43) o proliferación celular del paratiroides.

Parece ser que el calcitriol oral, en dosis bastante altas administrado de forma intermitente pueda alcanzar el mismo resultado (76). El desarrollo de análogos de la vitamina D, que son capaces de suprimir directamente la secreción de PTH, pero con ausencia de efecto hipercalcémico, podrían ser un avance significativo en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario. Brown et al (44) han comunicado recientemente estudios iniciales, con el análogo 22 oxacalcitriol.

1.3. DIÁLISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA (DPCA)

1.3.1. GENERALIDADES

El concepto de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA ó CAPD en el mundo anglosajón), fue descrita originalmente por Popovich y Moncrief en 1976 (45), está basada en la infusión de una solución de diálisis en la cavidad peritoneal. Los derivados nitrogenados retenidos, atraviesan el peritoneo desde la sangre hacia la solución de diálisis.

En 1978, Oreopoulos en Canadá introdujo una modificación esencial en la técnica, que fue la de utilizar envases de plástico en lugar de cristal, que servían tanto para infundir como para recoger el líquido de diálisis drenando, sin precisar desconexión del sistema (46). Este paso supuso una simplificación de la técnica y disminución del número de peritonitis.

La introducción de esta modalidad en nuestro país se produjo a finales de 1979, y su desarrollo ha sido paralelo al de algunos países de nuestro entorno, aunque claramente inferior al alcanzado en Inglaterra, Canadá, Estados Unidos y países Escandinavos. La utilización de esta técnica es de un 9% en España frente al 30-50% en otros países, de todos los pacientes en diálisis.

Por ello la experiencia de DPCA está limitada por sus 15 años de experiencia, mientras que la hemodiálisis (HD), terapia ya consolidada viene realizándose, desde hace 30 años y con un número superior de pacientes en estudio.

1.3.2. MECANICA

Esta modalidad se realiza mediante el uso de un sistema cerrado: cavidad peritoneal-catéter peritoneal-sistema de conexión- línea de transferencia y bolsa de plástico que contiene la solución de diálisis.

Generalmente se infunden 2 litros de solución, siguiendo la siguiente sistemática:

1. Infusión por caída libre, del líquido de diálisis desde la bolsa al peritoneo, a través del catéter.
2. Estancia en el peritoneo, del líquido de diálisis para realizar intercambio (tiempo de intercambio) de 4 a 8 horas.
3. Eliminación, por caída libre del líquido dializado, desde el peritoneo a la bolsa a través del catéter.

Cada ciclo de este tipo se repite de 3 a 5 veces al día.

El líquido de diálisis, contiene concentraciones variables de glucosa, que es la que actúa como agente osmótico. La concentración más utilizada es la de 1.5% que al tener mayor osmolaridad que el plasma urémico, genera un régimen de 4 intercambios de 2 litros al día.

Los contenidos actuales de calcio en los líquidos de diálisis son de 1.75 mmol/l y de 1.25 mmol/l y la tendencia es utilizar más estos últimos para evitar las crisis hipercalcémicas. Se han propuesto utilizar los llamados líquidos bajos en calcio, con concentraciones de calcio de 1.25 mmol/l y 0.75 mmol/l.

1.4. OSTEODISTROFIA RENAL Y DIÁLISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA

Alguno de los factores que afectan al metabolismo de los iones divalentes en la IRC, son más fáciles de controlar en aquellos pacientes que siguen tratamiento con DPCA que en los que siguen con HD, sin embargo con otros ocurre lo contrario.

Las concentraciones de calcio en el líquido peritoneal, son de vital importancia en el mantenimiento de un balance positivo de calcio en los pacientes en DPCA (3-47), recomendándose en los primeros 10 años una concentración de 7 mg/dl en las bolsas de diálisis.

La transferencia peritoneal de calcio depende del calcio sérico, de la intensidad de la ultrafiltración peritoneal y del contenido en calcio del líquido de diálisis. (48,49,75).

La hiperfosforemia, generalmente se controla mejor en la DPCA que en la HD, y por ello los pacientes suelen necesitar menores dosis de quelantes de fósforo (3,50).

En DPCA parece existir un control mejor, de la hiperactividad paratiroidea y de la secreción de PTH que en HD, ya que en esta última existen oscilaciones constantes de los niveles plasmáticos de calcio y fósforo (51,52). Según Delmez y cols, los niveles de PTH están más bajos debido a su aclaramiento peritoneal (3).

Uno de los factores potencialmente responsables de la osteodistrofia renal en DPCA, es la alteración del metabolismo de la vitamina D (53), Gokal y cols (54) encuentran niveles reducidos de calcidiol en sangre a los 12 y a los 48 meses de tratamiento con DPCA, achacándolo a una pérdida por el efluente peritoneal confirmadas posteriormente por Aloni (55).

En un trabajo posterior, Rapoport (56) estudió las pérdidas de 1-25(OH)2D3 por el líquido peritoneal, encontrando niveles considerablemente más altos 6-8% del pool plasmático diario.

Al ser el contenido de aluminio del líquido de diálisis menor de 10 mcg/l, la fuente de intoxicación parece estar más en relación con la ingesta de aluminio recibida para quelar el fósforo.

1.4.1. TRATAMIENTO DE LA OSTEODISTROFIA RENAL CON DERIVADOS DE LA VITAMINA D EN PACIENTES EN DIÁLISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA

Parece claro que la retención de fósforo y la deficiencia de secreción de calcitriol, en insuficiencia renal, son los mecanismos patogénicos principales, en la presencia de hiperparatiroidismo en estos pacientes.

Así la terapia inicial se dirigió hacia estos puntos, controlar la ingesta de fósforo e intentar quelar el fósforo con antiácidos y corregir el déficit de calcitriol mediante su administración.

Sin embargo el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario, en pacientes en insuficiencia renal terminal, está bajo revisiones continuas. El uso de carbonato cálcico (57) o derivados de la vitamina D (58) solos o en combinación con quelantes del fósforo, no ha resultado todo lo satisfactorio que se pensaba, ya que no produce una supresión adecuada de la PTH.

El calcitriol oral se ha asociado ocasionalmente con hipercalcemia, lo cual limita su uso (59), postulándose que el calcitriol oral ejerce un efecto en los receptores intestinales, estimulando la absorción intestinal de calcio y produciendo hipercalcemia (58). En pacientes con niveles séricos de calcio superiores a la normalidad o cuando la terapia con calcitriol oral ha producido hipercalcemia, se puede intentar la administración de calcitriol parenteral, de hecho se ha probado la administración intravenosa, que no produce hipercalcemia (60), y la intraperitoneal (49) con éxito en ambos casos. Debido a las dificultades que tiene el administrar medicamentos de forma intravenosa a estos pacientes a diferencia de hemodiálisis, nuestro grupo de trabajo estudió la posibilidad de administración subcutánea, obteniendo resultados favorables a corto plazo (77).

Cuando se administra calcitriol parenteral se ejerce menos acción sobre la absorción intestinal de calcio. Se alcanzan picos séricos más altos de $1,25(OH)2D3$ debido a que no sufre inactivación intestinal. Las concentraciones plasmáticas de calcitriol alcanzadas son muy elevadas, y pueden ser las responsables de la inhibición de la síntesis de pre-pro-PTH (58).

Tabla 1. Comparación de la administración de calcitriol oral y parenteral (61)

	PARENTERAL	ORAL
Efecto calcémico	Menor	Mayor
Concentración Plasmática	Mayor	Menor
Efecto en la absorción intestinal de calcio	Menor	Mayor
Inhibición de la secreción de PTH	Mayor	Menor

La condición que tienen los pacientes en DPCA de ser ambulatorios excluye prácticamente de la rutina, que estos pacientes puedan utilizar la vía intravenosa, y la vía peritoneal supone una manipulación del circuito de diálisis, con los consiguientes riesgos de producir peritonitis y efectos desconocidos del calcitriol en las células peritoneales.

En pacientes en DPCA en los cuales el hiperparatiroidismo secundario, no se suprime de forma adecuada con la administración de calcio solo, puede ser útil la administración de dosis pulsátiles de calcitriol (62) o la administración en dosis única nocturna (63), ya que supone un riesgo menor de hipercalcemia.

Coburn (64) revisa los efectos de DPCA y HD en el metabolismo mineral y en la enfermedad ósea renal, y realiza una serie de recomendaciones, entre las que están que los niveles de PTH deben ser determinados al menos 4 veces al año, así

cada dato puede proporcionar una guía para el tratamiento con esteroides activos de la vitamina D como el calcitriol o el alfa calcidol.

Si los niveles séricos de PTH intacta son menores que dos veces los valores normales no es necesario el tratamiento con esteroides; Si los valores son de 6-8 veces los valores normales, probablemente el calcitriol estará indicado y si además este se administra de forma intermitente y pulsátil, será tolerado con menor incidencia de hipercalcemia.

En esta misma revisión Coburn añade, que si se produce una situación de hipercalcemia, a pesar de utilizar líquidos de diálisis con una concentración de calcio de 2.5 meq/l y se produce una elevación notable de la PTH se debe intentar utilizar dosis pulsátiles de calcitriol.

Respecto al papel de 24,25(OH)₂D en la osteodistrofia renal, no hay evidencias definitivas de que utilizado solo, o en combinación con calcitriol tenga un valor profiláctico o terapéutico en osteodistrofia renal (65). Recientemente un análogo del calcitriol (22-oxacalcitriol) (44) demostró disminuir la secreción de PTH y la absorción de fósforo, con poco o ningún efecto en el hueso. Por ello, este compuesto podría ser de utilidad en el hiperparatiroidismo secundario, sin embargo el uso prolongado puede producir enfermedad ósea adinámica, debido a la reducción del efecto activador de la PTH y del calcitriol en el hueso.

Aunque la DPCA lleva utilizándose más de 15 años y muchos pacientes con insuficiencia renal terminal han sobrevivido más de 5 años, es poco lo que conocemos de ellos a largo plazo. Dombros (66), describe en detalle el seguimiento de 10 pacientes en DPCA en una media de permanencia de 9.4 años, entre otros aspectos estudia la osteodistrofia renal, de la cual indica que la ingesta de aluminio disminuye significativamente de 4.2 ± 0.8 g/día/paciente a 1.9 ± 0.4 g/día paciente. Los niveles de calcio permanecen sin cambios dentro de los límites normales, el fósforo que inicialmente es superior a los límites normales, sufre un descenso significativo, la fosfatasa alcalina y el magnesio permanecen sin cambios en el

límite superior de la normalidad.

En este estudio la PTH es contabilizada como número de veces que supera a los límites normales, ya que para la determinación de esta se han utilizado diversos métodos durante los años de estudio. No presenta diferencias significativas, aunque 2 pacientes con hiperparatiroidismo severo tuvieron que ser paratiroidectomizados. La conclusión de los autores fue, que aunque los pacientes tienen un hiperparatiroidismo moderado, esta complicación puede deberse en parte al descenso en la utilización de calcitriol, ya que los niveles de calcio se controlan con carbonato cálcico únicamente. El uso de líquidos de diálisis bajos en calcio, permiten el uso de carbonato de calcio como quelante para controlar la fosforemia, y calcitriol para mantener los niveles de calcio normales e inhibir la secreción de PTH.

1.4.2. CRISIS HIPERCALCEMICAS EN PACIENTES EN DIÁLISIS PERITONEAL CONTINUA AMBULATORIA

La hiperfosforemia resulta ser el problema universal en los pacientes con insuficiencia renal avanzada. La retención de fósforo juega un papel crítico en el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario, como ya indicábamos anteriormente. Aunque existe controversia respecto al mecanismo exacto por el cual se produce este hecho, está claro que disminuyendo la hiperfosfatemia, el hiperparatiroidismo secundario se puede prevenir (67).

En los últimos 30 años, se han utilizado como quelantes de fosfato sales de aluminio. El problema principal de estas sustancias, es la capacidad de producir efectos deletéreos como osteomalacia en pacientes en diálisis, provocados por acumulación de aluminio a nivel óseo en pacientes en diálisis, lo cual ha llevado a intentar utilizar otros agentes quelantes, con menos efectos adversos.

De esta manera ha comenzado a utilizarse sales de carbonato de calcio como quelantes del fósforo en lugar de hidróxido de aluminio (68). Las dosis a utilizar de

carbonato cálcico son bastante variables ya que entre otros factores, depende de la ingesta oral de fósforo.

Aproximadamente el 30% de los pacientes recibe una dieta rica en fósforo y necesitan dosis altas de calcio oral, llevando con frecuencia a los pacientes a situaciones de hipercalcemia. Por ello es necesario realizar un cuidadoso equilibrio, entre las dosis de calcio y de aluminio, administradas a estos pacientes para controlar esta situación.

Además a este problema se le añade otro fundamental, y es que un gran número de pacientes reciben tratamiento con derivados de la vitamina D, concretamente calcitriol para el tratamiento de su hiperparatiroidismo secundario. La combinación de un potente metabolito de la vitamina D y la ingesta de calcio oral, suministrada generalmente durante un largo período, llevan a potenciar el riesgo de hipercalcemia (71).

Para paliar todos estos efectos son distintas las acciones que se están tomando desde varios frentes, por una parte la utilización de quelántes de calcio con bajo contenido en el mismo como el acetato cálcico, por otra parte la reducción de calcio en el líquido de diálisis (líquidos bajos en calcio), también se ha recurrido a nuevos análogos del calcitriol (oxacalcitriol) que parece ser no incrementa los niveles de calcio al administrarlo de forma concomitante con carbonato calcio y finalmente se recurre a la administración parenteral de calcitriol o a la administración oral de calcitriol en forma pulsátil (44,61,69,70,76).

La hipercalcemia es más común en pacientes con niveles normales de PTH que en pacientes con niveles elevados (65% frente al 25% $p < 0.01$) (71).

La terapia con derivados de la vitamina D, lleva a una reducción de los niveles de PTH (49,72,73), aunque el efecto común en todos ellos es la aparición de hipercalcemia. Con la gran utilización de carbonato cálcico, se han encontrado reducciones significativas de los niveles de PTH (54), alcanzando niveles de

normalidad de PTH a costa de provocar crisis hipercalcémicas.

Los estudios actuales utilizan principalmente líquido de diálisis de 1.75 mmol/l de calcio, encontrando niveles de calcio iónico normales o superiores a la media en casi todos los pacientes, la mayoría de éstos recibían suplementos de calcio oral y algunos, recibían derivados de la vitamina D. El incremento de la incidencia de hipercalcemia, definido particularmente por el calcio iónico, es un hecho a destacar.

Morton y Hercz observaron 2.14 episodios de hipercalcemia por año, con una determinación mensual de calcio iónico en 34 pacientes que utilizaban líquido de diálisis de 1.75 mmol/litro. La hipercalcemia era más frecuente en los pacientes en DPCA que en pacientes en HD. Observaron que el 62% de los pacientes tienen al menos un episodio de hipercalcemia en el año de estudio (74). Pirano et al (75), encontraron niveles de calcio iónico sobre 2.7 mEq/litro en el 29%, de 42 medidas en 17 pacientes.

En Inglaterra, Davenport (71), puntualizó la dificultad de utilizar solamente carbonato cálcico, como agente quelante en pacientes que utilizaban líquido de diálisis de concentración de 1.75 mmol/litro. También encontró que la hipercalcemia era más común en pacientes con terapia de carbonato cálcico y niveles normales de PTH que en aquellos con niveles más altos de PTH. Así niveles bajos de PTH y el consecuente bajo estado de remodelado óseo, se puede añadir al riesgo de hipercalcemia.

Morton y Hercz (74) comparan varios métodos para la determinación de calcio, como indicador de hipercalcemia en pacientes en DPCA y HD y llegan a la conclusión de que la medida del calcio total sola, es inadecuada para tomar decisiones terapéuticas, como la administración de calcitriol, que está sumamente marcada por el metabolismo mineral del ión. La medida directa del calcio iónico es la preferible, y en casos que no se pueda disponer de ella, se utilizará la fórmula de calcio corregida. Los niveles considerados por estos autores como hipercalcemia, son cuando el calcio iónico es superior a 1.35 mmol/l.

1.4.3. OSTEODISTROFIA Y ALUMINIO

La osteodistrofia producida por la ingesta de aluminio, es frecuente en pacientes en diálisis, pero es más frecuente en pacientes que presentan enfermedad renal antes de iniciarla. Esta forma de osteodistrofia, representa la enfermedad ósea más importante producida, por el manejo de la enfermedad renal en su estado final.

El aluminio se encuentra en nuestro organismo en cantidades traza, se excreta principalmente por los riñones, por ello en los pacientes con insuficiencia renal su concentración es más elevada de lo normal. La ingesta de aluminio, por antiácidos etc, puede no incrementar el aluminio plasmático total y no presentar efectos tóxicos ni si quiera en enfermos renales.

Pero los pacientes renales, están sometidos a una mayor exposición a aluminio, concretamente los pacientes en DPCA, por la utilización de quelantes del fósforo en forma de sales de aluminio, que previenen la absorción del fósforo del tracto gastrointestinal. Actualmente se conoce que el aluminio puede ser absorbido en el tracto gastrointestinal (84).

El aluminio se deposita de forma preferente en la superficie del hueso, médula ósea, cerebro y glándulas paratiroides. Las manifestaciones de un acúmulo de aluminio son: osteodistrofia, anemia microcítica, demencia de diálisis y disminución de la respuesta de la PTH a estímulos de hipocalcemia (84).

La hiperaluminemia es frecuente en pacientes en diálisis, incluso no es necesario que el agua de diálisis esté contaminada para encontrar una alteración ósea. Los metabolitos de la vitamina D, pueden incrementar el aluminio plasmático indirectamente, por aumento de las necesidades de aluminio para controlar la hiperfosforemia (85).

En pacientes con alteraciones óseas producidas relacionadas con aluminio, la PTH-I es más baja que lo esperado, las teorías para dar respuesta a este hecho son varias: a) un efecto tóxico directo del aluminio en las glándulas paratiroides b) concentraciones elevadas de calcio (hipercalcemia), provocadas porque el aluminio produce un bloqueo de la entrada de calcio en el hueso. También hay evidencias de que concentraciones elevadas de aluminio pueden inhibir directamente la PTH-I (88).

CAPITULO II. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

2.1. JUSIFICACION DEL TRABAJO

Al introducirse la diálisis como tratamiento de la insuficiencia renal crónica terminal en los años 60, se observó que las lesiones esqueléticas que se producían en la uremia, no desaparecían sino que incluso en la mayoría de los casos progresaban.

La patogenia de la llamada osteodistrofia renal, es multifactorial siendo responsable de una variada sintomatología como dolores óseos, prurito, fracturas espontáneas y ocasionalmente impotencia funcional severa.

La **retención de fósforo** y la **deficiencia de secreción de calcitriol** en insuficiencia renal, son los mecanismos patogénicos principales en la presencia de hiperparatiroidismo en estos pacientes.

Así la terapia inicial se dirigió hacia estos puntos, controlar la ingesta de fósforo e intentar quelar el fósforo con antiácidos y corregir el déficit de calcitriol, administrando calcitriol.

A medida que se abren nuevas vías en el conocimiento de esta alteración, se han introducido progresivamente nuevas pautas terapéuticas utilizándose actualmente de forma simple o combinada principalmente: quelantes del fósforo (principalmente hidróxido de aluminio y sales de calcio) y diferentes metabolitos de la vitamina D (calcitriol).

El tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes en insuficiencia renal terminal, está bajo revisiones continuas. El uso de carbonato cálcico, derivados de la vitamina D solos o en combinación con otros quelantes del fósforo no ha resultado todo lo satisfactorio que se pensaba ya que no produce la supresión adecuada de la PTH.

Además la administración de calcitriol oral, calcio y el aluminio se han asociado con producción de hipercalcemia (59,71,88). Este hecho hace que no sea posible la utilización indiscriminada de estos compuestos y limitan su uso .

La membrana peritoneal posee unas características muy especiales en cuanto a su permeabilidad, ya que es más permeable para las moléculas medianas y grandes, produciendo un aclaramiento peritoneal significativo de PTH inmunoreactiva así como de 25(OH)D3 y de su proteína fijadora. También se produce un aclaramiento de aluminio y de toxinas urémicas inhibitoras de la mineralización ósea (incluso más que en HD). Esta particularidad nos da una idea, de la influencia tan importante que las propiedades de la membrana peritoneal, en el control de metabolismo fosfocalcico.

Aunque la DPCA lleva utilizándose más de 15 años y muchos pacientes han sobrevivido más de 5 años, son pocos los estudios sobre la evolución de la Osteodistrofia renal en DPCA a largo plazo. Dombros (66), describe en detalle el seguimiento de 10 pacientes en DPCA en una media de permanencia de 9.4 años y entre otros aspectos estudia la osteodistrofia renal.

Actualmente la DPCA es una forma útil de diálisis. En nuestro medio, Hospital "La Paz" de Madrid, un 35% de los pacientes escogen esta opción terapéutica. Así un total de 300 pacientes han pasado por este programa desde 1.980, con tiempos de observación de hasta 14 años.

El interés de este trabajo se basa, en la escasez de estudios bioquímicos que analicen series amplias de pacientes en DPCA y su evolución a largo plazo.

2.2. OBJETIVOS

1. Comparar la evolución de los parámetros bioquímicos, relacionados con el metabolismo fosfocálcico, según se monitorizara a los pacientes mediante la determinación de PTH-C terminal ó PTH-Intacta.
2. Describir la evolución del hiperparatiroidismo secundario, mediante parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo fosfocálcico de estos pacientes y relacionarlos con las dosis administradas de calcitriol, calcio y aluminio.
3. Analizar la incidencia de crisis hipercalcémicas como acontecimiento adverso, relacionado con la administración de calcitriol, calcio y aluminio.

CAPITULO III. SUJETOS Y METODOS

3.1. PACIENTES ESTUDIADOS

Se han estudiado un total de **191 pacientes**, incluidos en el programa de Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA) del Servicio de Nefrología del Hospital "La Paz" de Madrid (Figura 2).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con una estancia mínima de 12 meses en DPCA y al menos 3 determinaciones analíticas a lo largo de un año. En todos los casos el **líquido de diálisis de los pacientes presentaba un contenido en calcio de 1.75 mmol/l.**

El período estudio abarca desde el año 1980 hasta el año 1993. La patología basal de los pacientes estudiados se describe en la Tabla II.

TABLA II. Patología basal de los pacientes

	nº casos	%
Diabetes Mellitus I	35	18
Diabetes Mellitus II	25	13
Nefroesclerosis	28	15
Glomerulonef Crónica	32	17
Pielonefritis Crónica	26	14
Poliquistosis Renal	12	6
Desconocida	8	4
Otras	25	13
TOTAL	191	100%

La edad media de los pacientes fue de 50 ± 15 años. Noventa eran varones (47%) y 101 mujeres (53%).

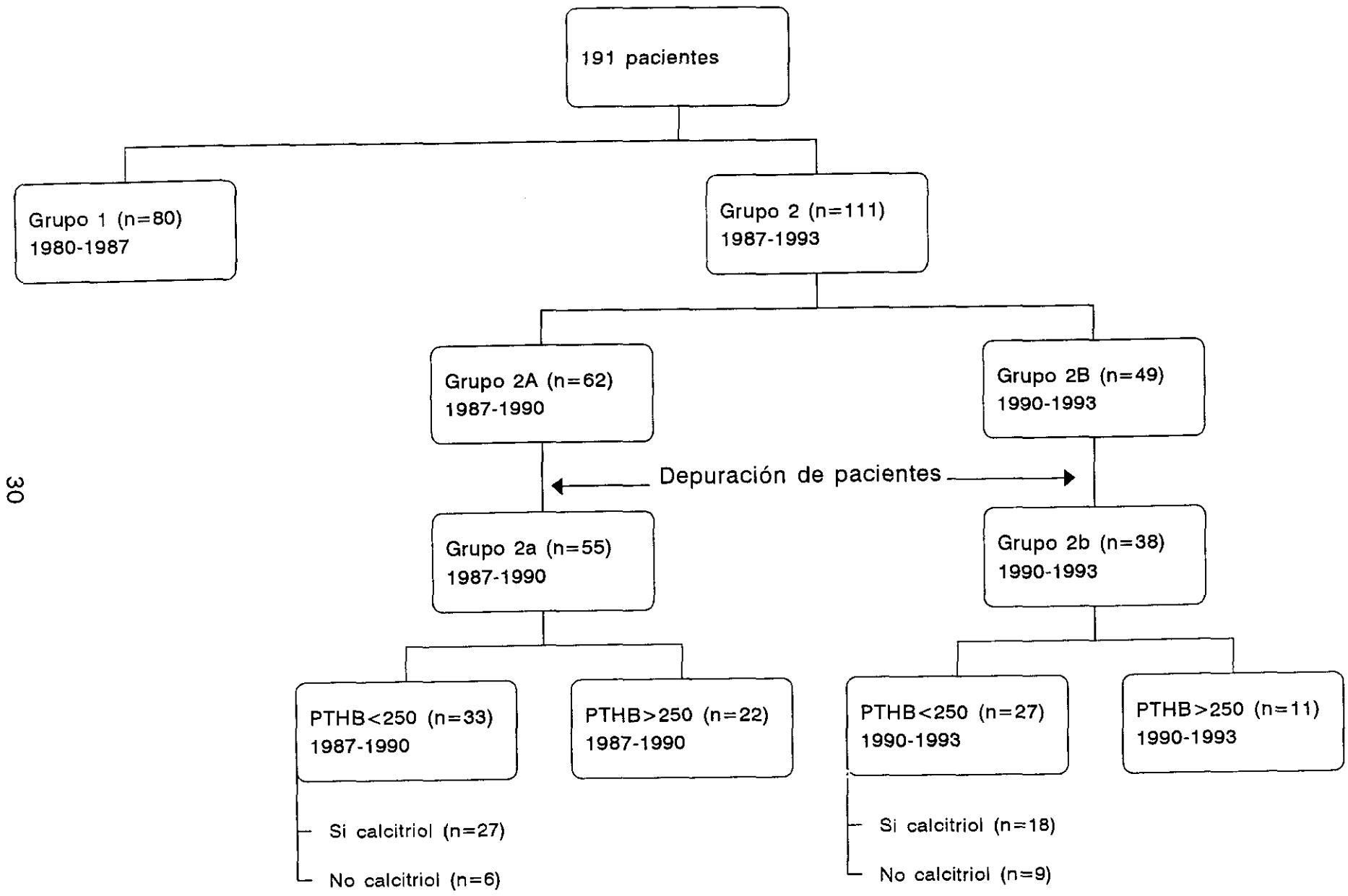


Figura 2. Pacientes estudiados.

De los 191 pacientes, 15 provenían de unidades de hemodiálisis (7.8%), y el resto de tratamiento conservador directamente.

Hasta el año 1987, se evaluaba bioquímicamente el grado de hiperparatiroidismo (HPT) a través de la cuantificación de la PTH-C terminal. A partir de esa fecha se emplea la PTH-Intacta. Por ello dividimos a los pacientes en dos grandes grupos:

Grupo 1: 80 pacientes (1980-1986) (PTH-C)

Grupo 2: 111 pacientes (1987-1993) (PTH-I)

La patología basal de los pacientes de estos grupos está descrita en la Tabla III, la procedencia de hemodiálisis en la Tabla IV y la distribución por edad y sexo, en la Tabla V.

TABLA III. Patología de base de los pacientes en el Grupo 1 (1980) y en el Grupo 2 (1987)

	Grupo 1		Grupo 2	
	nº casos	%	nº casos	%
Diabetes Mellitus I	14	18	21	19
Diabetes Mellitus II	9	11	16	14
Nefroesclerosis	10	13	18	16
Glomerulonef Crónica	17	21	15	14
Pielonefritis Crónica	11	14	15	14
Poliquistosis Renal	5	6	7	6
Desconocida	5	6	3	3
Otras	9	11	16	14
TOTAL	80	100%	111	100%

Tabla IV. Pacientes Provenientes de Unidades de Hemodiálisis Grupo 1 (1980) y Grupo 2 (1987)

	Grupo 1	Grupo 2	Total
Nº pacientes	11/80 (14%)	4/111(4%)	15/191 (8%)

TABLA V. Distribución de los pacientes por edad y sexo: Grupos 1 y 2

	GRUPO 1 (1980)	GRUPO 2 (1987)
Edad	46 ± 16	53 ± 15
Varones	36 (45%)	54 (49%)
Mujeres	44 (55%)	57 (51%)

Con el objetivo de evaluar si existían diferencias en las tendencias del tratamiento, así como la evolución de los parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo fosfocálcico en los pacientes del Grupo 2 a lo largo de estos 6 últimos años (1987-1993), se dividieron a los pacientes en dos grupos de 3 años de evolución cada uno:

Grupo 2A: 62 pacientes (1987-1990)

Grupo 2B: 49 pacientes (1990-1993)

En el Grupo 2, se realizó un análisis específico de aquellos pacientes que al entrar en DPCA, no lograban el control de la PTH en el período de un año. Fueron estudiados a parte como grupo de excepciones. Estos pacientes eran un total de 18 de 111 (16%). De estos pacientes, 11 habían comenzado en DPCA con niveles de PTH > 250 pg/ml (y son superiores a 500 pg/ml en el período de un año), mientras que 7 pacientes habían comenzado con niveles inferiores a 250 pg/ml (y son superiores a 300 pg/ml en el período de un año).

De esta forma denominaremos a los grupos depurados (que son los que analizaremos exhaustivamente) con las siglas minúsculas:

Grupo 2a: 55 pacientes (1987-1990)

Grupo 2b: 38 pacientes (1990-1993)

En los Grupos 2a y 2b se analizó la evolución global en el período de estudio y agrupándolos por sus niveles basales de PTH. En los pacientes que presentaban niveles de PTH basales menores a 250 pg/ml, se analizó la evolución distinguiendo entre pacientes que recibieran tratamiento ó no con calcitriol. Fueron considerados niveles altos de PTH aquellos valores de PTH 6 veces superiores al límite de normalidad, es decir 250 pg/ml (64). (Figura 2).

El número de pacientes que provenían de unidades de hemodiálisis se encuentran registrados en la tabla VI.

TABLA VI. Pacientes provenientes de Hemodiálisis en los Grupos 1, 2A y 2B

	Grupo 1	Grupo 2A	Grupo 2B	Total
nº pacientes	11/80	1/62	3/49	15/191 (8%)

La distribución de pacientes por edad y sexo de los grupos 1, 2A y 2B se encuentran registradas en la tabla VII.

TABLA VII. Distribución de los pacientes por edad y sexo de los Grupos 1, 2A y 2B

	Grupo 1	Grupo 2A	Grupo 2B
Edad	46 ± 16	50 ± 15	55 ± 14
Varones	36 (45%)	27 (44%)	27 (55%)
Mujeres	44 (55%)	35 (56%)	22 (45%)

3.2. CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO

Estudio observacional, longitudinal, de cohortes, histórico, en la unidad de DPCA del Servicio de Nefrología del Hospital "La Paz" de Madrid.

3.3. PROTOCOLO DE ESTUDIO

3.3.1. ESTUDIO BIOQUIMICO

Se realizó una extracción de sangre en ayunas después del intercambio nocturno y antes del primero de la mañana, cuantificándose en estas muestras los siguientes parámetros bioquímicos:

- ▶ PTH carboxiterminal (en las determinaciones realizadas hasta 1987)
- ▶ PTH intacta (en las determinaciones realizadas a partir de 1987)
- ▶ Calcio total
- ▶ Calcio iónico
- ▶ Fósforo

Para el análisis de estos parámetros, se calcularon las medias de todas las determinaciones bioquímicas disponibles de cada paciente en cada cuatrimestre y se estudió la evolución de la media de los tres valores anuales, durante un período de 36 meses (9 cuatrimestres).

Se realizó un estudio comparativo de la cuantificación de PTH por el método PTH-C frente a PTH-I, en 26 pacientes que en un período inferior a 6 meses disponían de determinaciones realizadas por ambos métodos.

Para determinar crisis de hipercalcemia, se recogieron aquellos pacientes que en sus determinaciones medias cuatrimestrales, tuvieran medias de calcio iónico igual o superior a 1.35 mmol/l ó valores de calcio total igual o superior a 11

mg/dl (69, 74, 79), considerando a estos pacientes con crisis hipercalcémicas.

Las crisis de hipercalcemia se analizaron en pacientes del Grupo 2 y se estudió la evolución en una media de 2 años de estudio. En estos mismos pacientes se han relacionado las crisis con el tipo de Nefropatía basal.

Se han recogido en el Grupo 2, la suma de las medias de las dosis de aluminio recibidas por los pacientes, tanto en el grupo 2a como en el 2b y se han separado en tres grupos: el primero de ellos es el que no recibió aluminio, el segundo es el que recibió menos de 6 gramos y el tercero el que superó esta cifra.

3.3.2. ESTUDIO DE LA PAUTA FARMACOTERAPEUTICA

Así mismo se registraron los medicamentos que recibían los pacientes, relacionados con el metabolismo fosfocálcico. Estos eran: calcio, aluminio y calcitriol. Las dosis de calcitriol, calcio y aluminio han sido calculadas como la media de la dosis/día, en cada cuatrimestre. Para el calcitriol se expresa en forma de mcg/día; para el calcio y aluminio se ha calculado la cantidad de calcio y aluminio elemento/día expresada en forma de g/día.

3.3.3. PARATIROIDECTOMIAS

Se registraron las paratiroidectomías realizadas tanto a los pacientes pertenecientes al Grupo 1 como al Grupo 2.

3.4. DETERMINACIONES ANALITICAS SERICAS

3.4.1. DETERMINACION DE PTH-C TERMINAL

La determinación cuantitativa de los niveles de PTH-C terminal se realizó mediante radioinmunoanálisis, con un antisuero específico para la secuencia de la molécula 35-84. IRE (Bélgica).

Una cantidad fija de standard de PTH ó PTH circulante endógena, competirá con un marcador radiactivo para unirse a un anticuerpo con un número limitado de sitios de unión. Posteriormente, existe otra fase de incubación a la que se añade cierta cantidad de PTH marcada. En una tercera incubación se añade un inmunoabsorbente. Tras estos procesos se habrá producido una precipitación específica del complejo antígeno anticuerpo con otro anticuerpo.

Finalmente se lee la radiactividad del precipitado.

Rango normal 190-350 pmol/l. 2-4 m.U.I./ml

3.4.2. DETERMINACION DE PTH-INTACTA

La determinación cuantitativa de los niveles de PTH-Intacta (PTH-I) humana en suero, se ha realizado mediante la técnica de inmunoanálisis (Inmunoanálisis Nichols Institute. S Juan de Capistrano).

Se trata de un ensayo inmunoradiométrico de doble lugar, para la medida de la cadena de 84 aminoácidos de PTH biológicamente intacta.

Posee dos anticuerpos policlonales específicos purificados para regiones bien definidas de la molécula de PTH.

Se utiliza un anticuerpo específico de la región media y carboxiterminal (PTH-39-84), que es inmovilizado en un soporte esférico de plástico y el otro anticuerpo que es específico para la región N-terminal (PTH 1-34), que está marcado radioactivamente para su detección.

La muestra que contiene PTH, se incuba simultáneamente con un soporte esférico rodeado con el anticuerpo y el anticuerpo marcado (^{125}I). La PTH-I que está presente en la muestra es unida por ambos anticuerpos, e inmovilizada formando un complejo tipo "sandwich".

La formación de este complejo, solamente ocurre en presencia de la molécula intacta, siendo la radioactividad del complejo unido a la molécula directamente proporcional a la cantidad de PTH-I que contiene la muestra.

El rango normal es de 10-50 pg/ml.

3.4.3. DETERMINACION DE CALCIO IONICO

Determinación por electrodo selectivo ICA 1. Radiometer. Copennague hasta 1991 y a partir de ese año Ciba Corning . El rango normal es de 1.15-1.30 mmol/l.

3.4.4. DETERMINACION DE CALCIO TOTAL

Determinación por autoanalizador. El rango normal es de 8-10 mg/dl.

3.4.5. DETERMINACION DE FOSFORO

Determinación por autoanalizador. El rango normal es de 3-5 mg/dl.

3.5. ANALISIS ESTADISTICO

El método que se planificó para realizar la explotación estadística de las variables numéricas fue la media y la desviación standard (PTH, Calcio, Calcio iónico, Fósforo, Calcitriol, Calcio oral y Aluminio) y para su comparación, en los distintos estratos del estudio, la t de Student.

Para el análisis de la evolución de las variables cuantitativas en el período de estudio, se utilizó el análisis de la varianza. Este test proporcionó un contraste global de la significación estadística, de las diferencias existentes entre las medias de las variables cuantitativas, en el período de observación.

El análisis de las variables cualitativas se realizó mediante la distribución de frecuencias globales (distribución de patologías y sexo de los pacientes según el grupo al que pertenecían) y para sus comparaciones la prueba de χ^2 (comparación de PTH cuantificada por dos métodos distintos) y comparación de frecuencias (comparación de PTH cuantificada por dos métodos distintos; comparación de administración de calcitriol o calcio, en dos grupos diferentes; comparación de las crisis hipercalcémicas según la PTH basal y el grupo de estudio; porcentaje de pacientes con crisis hipercalcémicas).

Para conocer la fuerza de asociación entre las crisis hipercalcémicas y las patologías de los pacientes, se ha calculado el valor de Odds ratio (razón de ventajas) y sus intervalos de confianza del 95%.

CAPITULO IV. RESULTADOS

4.1. ANALISIS COMPARATIVO DE DETERMINACIONES DE PARATOHORMONA CUANTIFICADAS POR EL METODO DE PTH-CARBOXITERMINAL O PTH-INTACTA.

Estudiamos un total de 26 pacientes que en un período inferior a 6 meses disponían de determinaciones de PTH por el método de PTH-C terminal y PTH-Intacta (Figura 3) y los resultados fueron los siguientes:

PTH-C	n	%	PTH-I	n	%
< 4 (Normal)	1	4	< 40	4	15
4-40 (Intermedio)	22	85	40-100	9	35
> 40 (alto)	3	11	> 100	13	50

En el análisis estadístico, la prueba de chi cuadrado = 13.50, con una probabilidad de 0.00116, el resultado es significativo $p < 0.01$.

Realizando un estudio de comparación de proporciones, no muestra diferencias significativas para los pacientes con valores de PTH por debajo del rango normal, pero para los pacientes con rango intermedio y elevado $p < 0.001$.

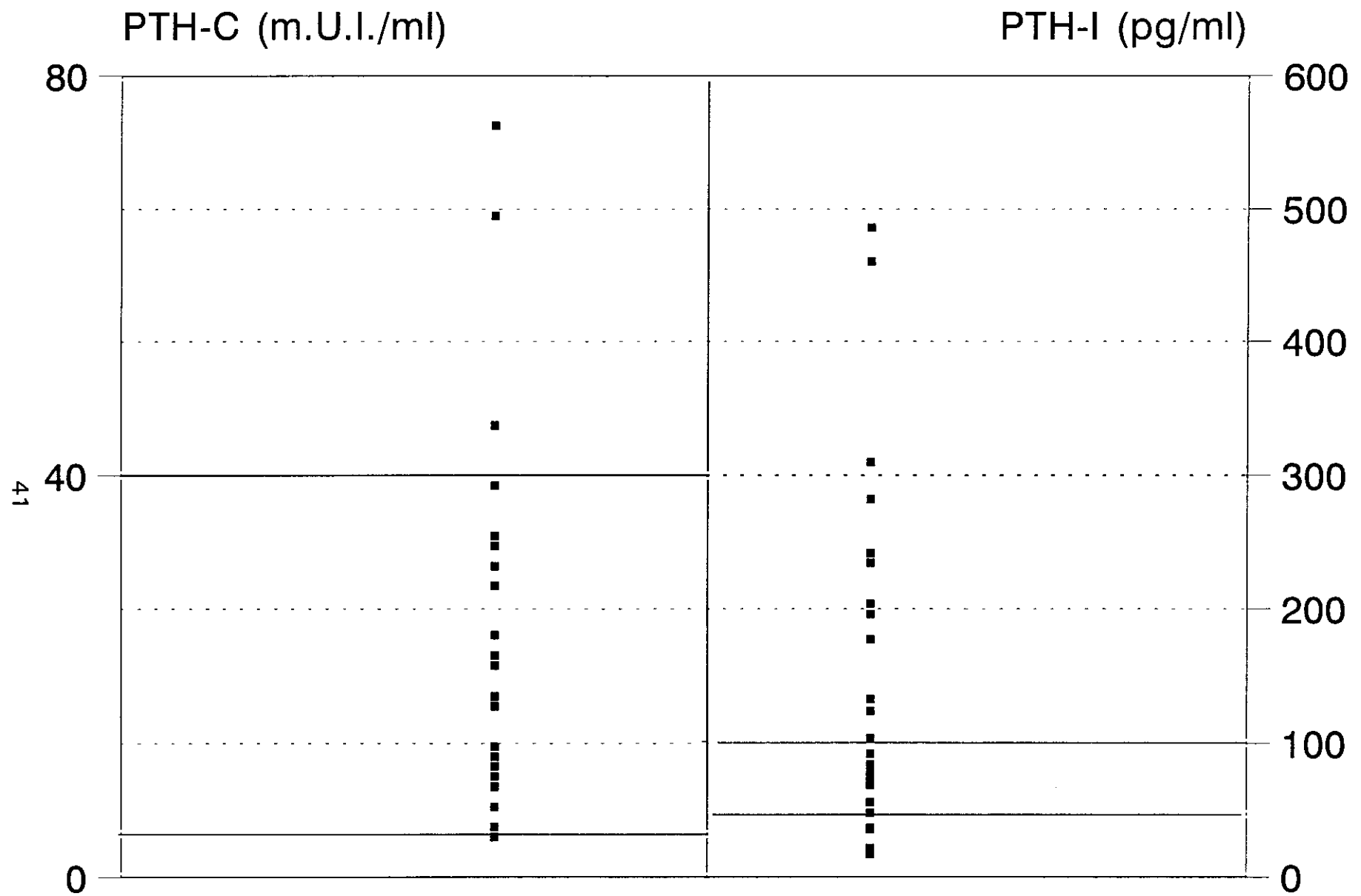


Figura 3. Comparación PTH-C vs PTH-I en 26 pacientes. El análisis comparativo por chi2 muestra diferencias significativas en la cuantificación de PTH por ambos métodos $p < 0.001$.

4.2. DETERMINACIONES ANALITICAS Y DOSIS DE MEDICAMENTOS EN EL GRUPO 1 (1980) Y GRUPO 2 (1987). ANALISIS COMPARATIVO DE SU EVOLUCION.

Las medias iniciales, finales y globales de las determinaciones bioquímicas y de la medicación administrada en el Grupo 1(1980) y Grupo 2 (1987) así como la comparación entre ambos se encuentran reflejadas en las Tablas VIII y IX.

En las figuras 4 a la 9 se recoge, desglosado por cuatrimestres las evoluciones de estos parámetros en cada grupo.

TABLA VIII. Determinaciones Bioquímicas Grupo 1 (1980) y Grupo 2 (1987)

	Grupo 1 [1980-1986]		Grupo 2 [1987-1993]		Diferencias intergrupales	
	(n=80)		(n=93)		media inicial	media global
	media inicial	media global	media inicial	media global		
	media final		media final		media final	
PTH	27.38 ± 34.25 n=68 27.23 ± 15.21 n=19	27.28 ± 21.77 n=323	185 ± 143 n=92 84 ± 62 n=14	131 ± 109 n=463	-----	-----
Ca	8.35 ± 0.68 n=66 8.76 ± 0.63 n=17	8.55 ± 0.75 n=304	9.10 ± 0.81 n=93 9.88 ± 1.11 n=14	9.48 ± 0.85 n=476	p < 0.001 p < 0.01	p < 0.001
Ca + +	1.24 ± 0.09 n=31 1.23 ± 0.06 n=12	1.23 ± 0.09 n=153	1.23 ± 0.11 n=86 1.27 ± 0.06 n=14	1.26 ± 0.10 n=440	NS NS	p < 0.01
P	4.43 ± 1.40 n=63 4.41 ± 1.21 n=17	4.47 ± 1.24 n=291	5.34 ± 1.32 n=92 5.38 ± 1.24 n=14	5.56 ± 1.24 n=472	p < 0.001 p < 0.05	p < 0.001

Tabla IX. Dosis de calcitriol, calcio y aluminio oral en el Grupo 1 (1980) y 2 (1987).

	Grupo 1 (n=80)		Grupo 2 (n=93)		Diferencias intergrupales	
	media inicial media final	media global	media inicial media final	media global	media inicial media final	media global
Calcitriol	0.03 ± 0.06 n=80 0.08 ± 0.10 n=23	0.06 ± 0.09 n=446	0.10 ± 0.13 n=93 0.16 ± 0.19 n=14	0.15 ± 0.16 n=490	p < 0.001 NS	p < 0.001
Ca oral	1.45 ± 1.61 n=80 0.59 ± 0.97 n=23	1.02 ± 1.36 n=446	2.74 ± 2.18 n=93 1.60 ± 1.66 n=14	2.01 ± 2.06 n=490	p < 0.001 NS	p < 0.001
Al	1.86 ± 1.23 n=80 2.30 ± 1.73 n=23	1.94 ± 1.27 n=442	1.02 ± 1.18 n=93 1.40 ± 1.15 n=14	1.28 ± 1.30 n=490	p < 0.001 NS	p < 0.01

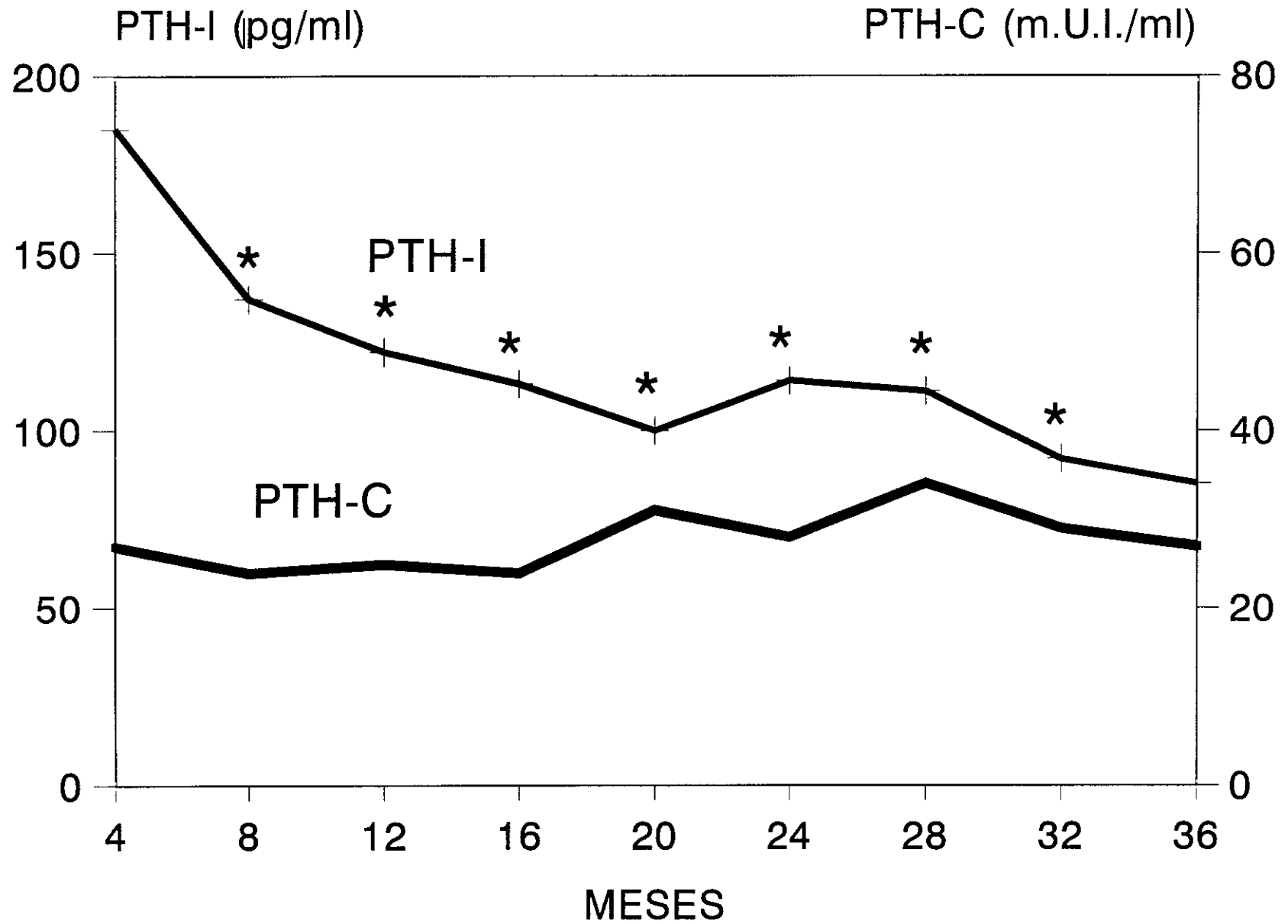


Figura 4. Comparación PTH-C (Grupo 1-1980) PTH-I (Grupo 2-1987). Los valores señalados con * muestran diferencias significativas respecto a la basal del mismo grupo.

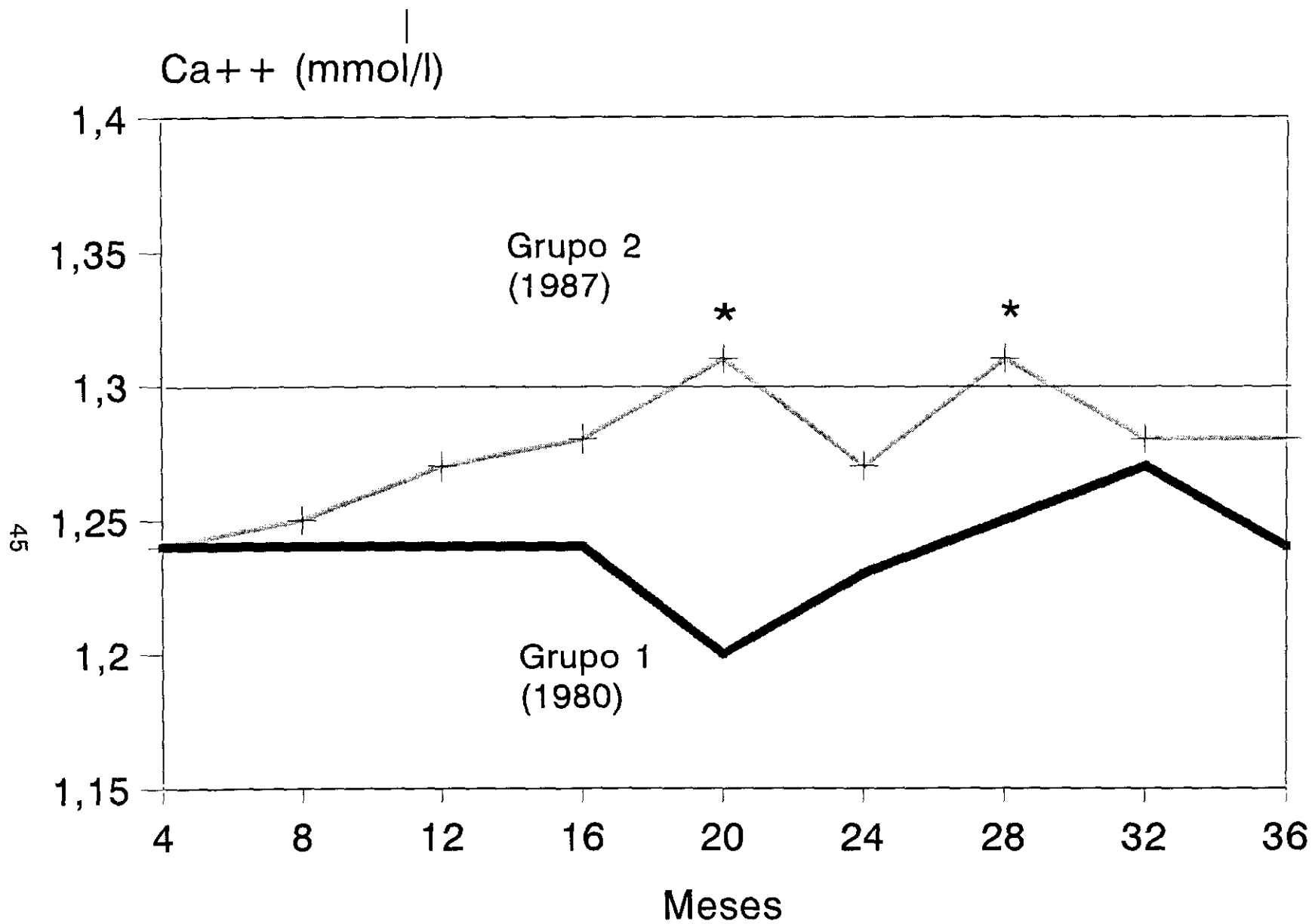


Figura 5. Comparación Calcio iónico Grupo 1 (1980) Grupo 2 (1987). Los valores señalados con * muestran diferencias significativas respecto a la basal del mismo grupo. La media global de ambos grupos presenta diferencias significativas $p < 0.001$.

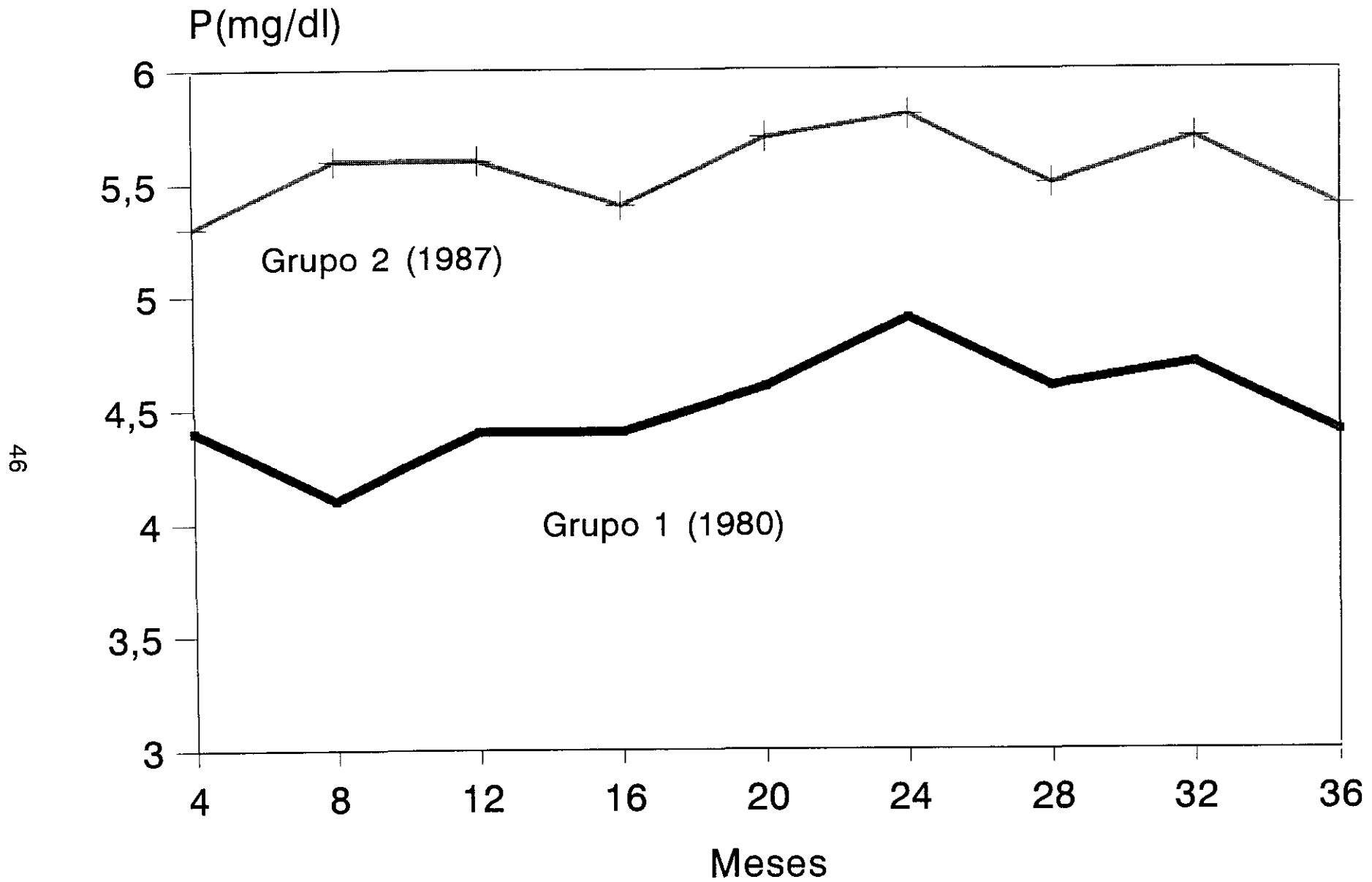


Figura 6. Comparación fósforo Grupo 1 (1980) Grupo 2 (1987). La media global de ambos grupos presenta diferencias significativas $p < 0.001$

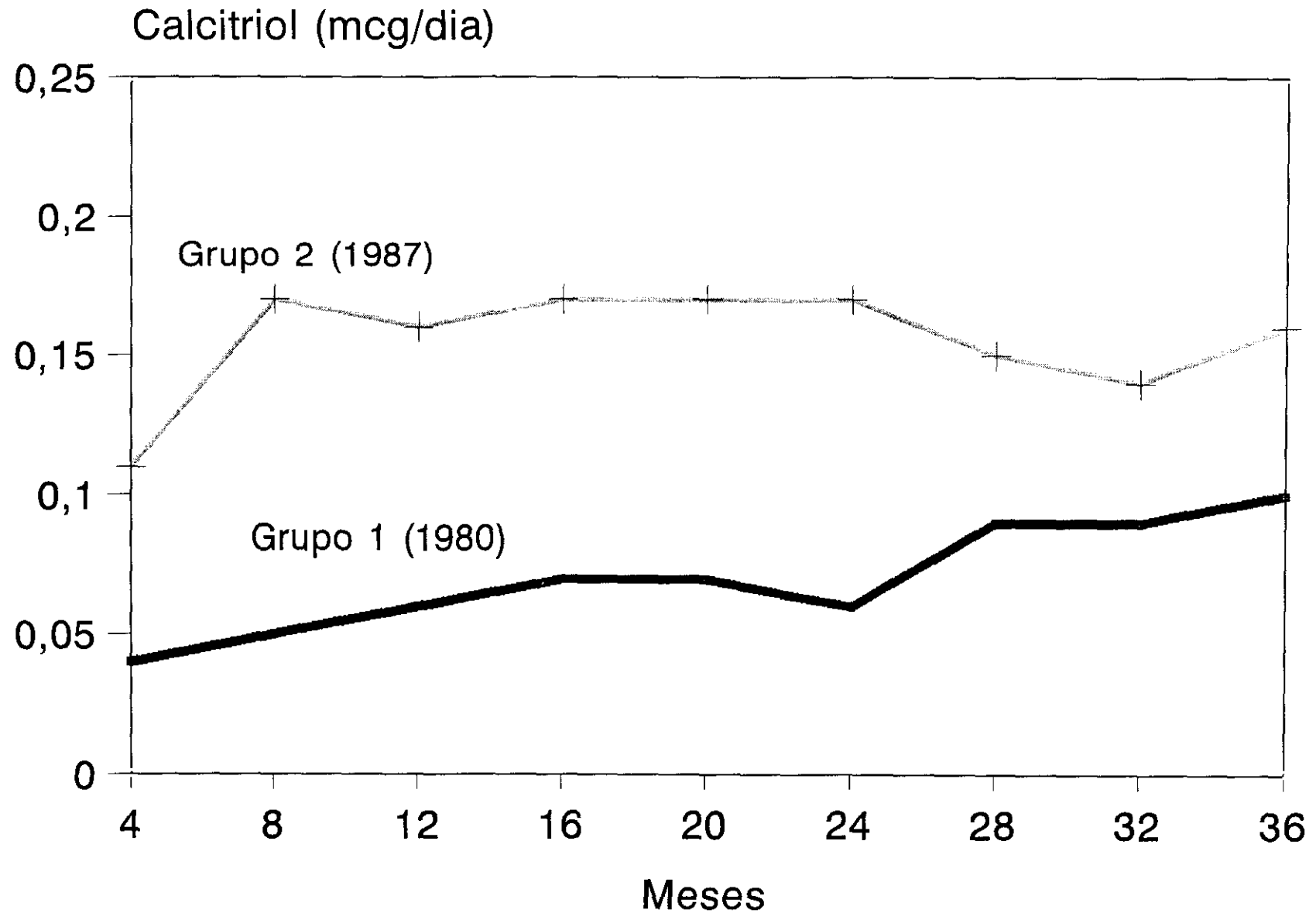


Figura 7. Comparación calcitriol Grupo 1 (1980) Grupo 2 (1987).
La media global de ambos grupos muestra diferencias significativas $p < 0.001$

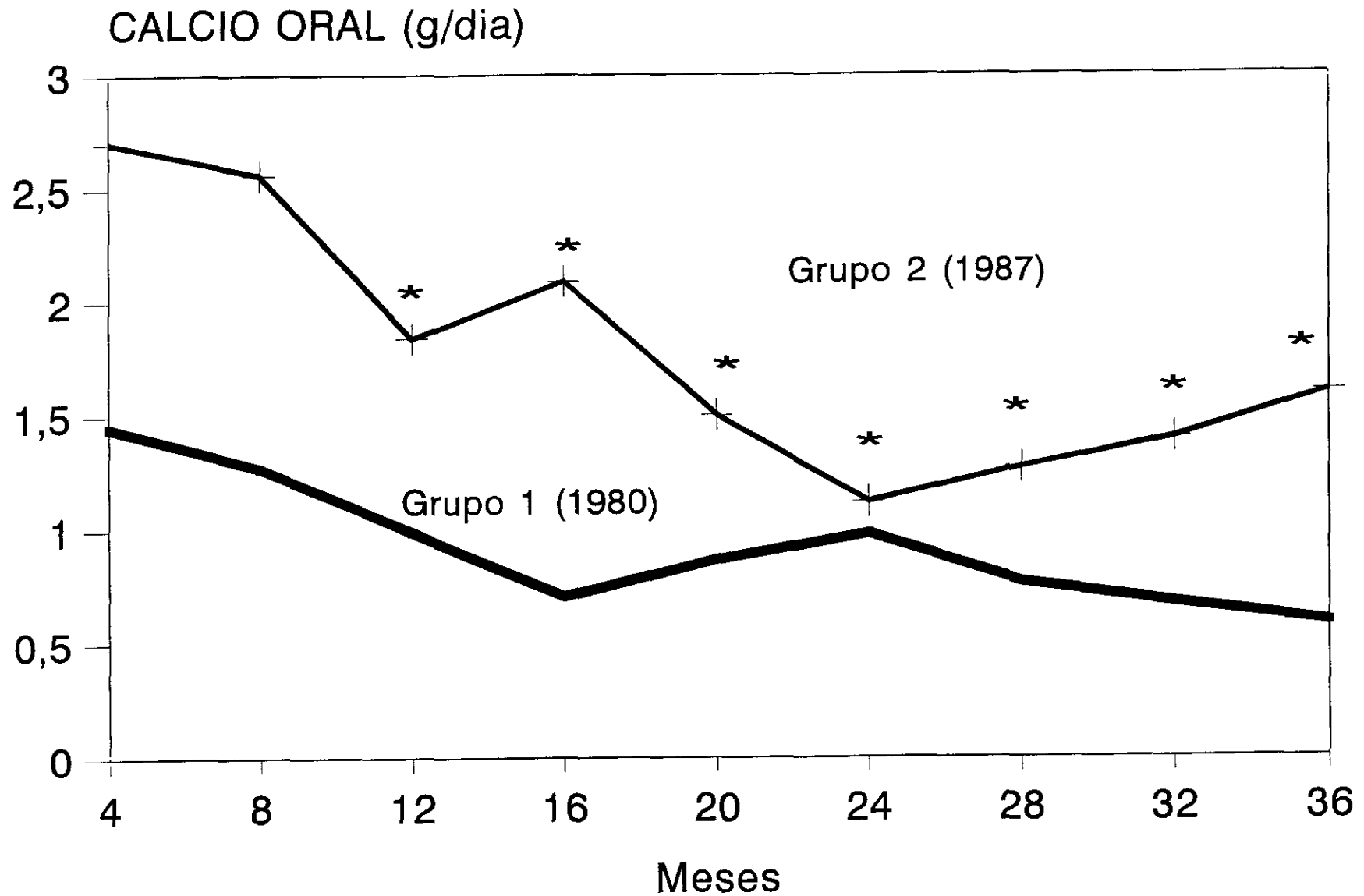


Figura 8. Comparación calcio oral Grupo 1 (1980) Grupo 2 (1987). Los valores señalados con * presentan diferencias significativas respecto a la basal. Las medias globales de ambos grupos presentan diferencias significativas $p < 0.001$

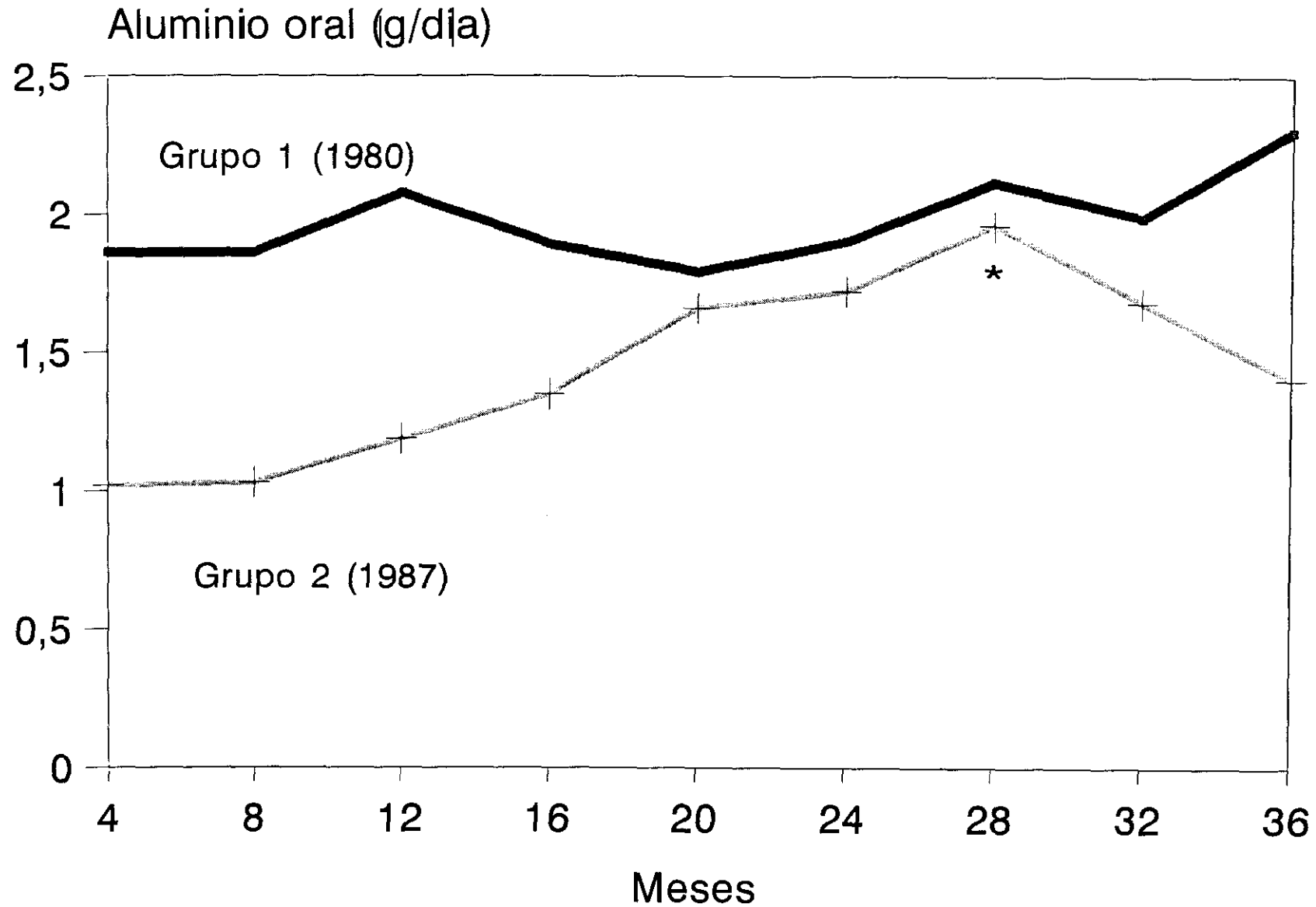


Figura 9. Comparación Aluminio oral Grupo 1 (1980) Grupo 2 (1987). Los valores señalados con * muestran diferencias significativas respecto a la basal. Las medias globales de ambos grupos presentan diferencias significativas $p < 0.01$

4.3. DETERMINACIONES ANALITICAS Y DOSIS DE MEDICAMENTOS EN EL GRUPO 2a (1987) y GRUPO 2b (1990). ANALISIS COMPARATIVO DE SU EVOLUCION.

En las figuras 10-16 se recoge desglosado por cuatrimestres la evolución de las determinaciones analíticas y de las dosis de medicamentos de los Grupos 2a y 2b.

DETERMINACIONES ANALITICAS Y DOSIS DE MEDICAMENTOS DEL GRUPO 2a (1987)

En el estudio de análisis de la varianza han resultado significativos, en 4 años de estudio de estos pacientes: PTH (207-128 pg/ml; $p < 0.001$), Calcio (8.9-9.9 mg/dl; $p < 0.001$), Calcio iónico (1.24-1.32 mmol/l; $p < 0.05$), calcio oral (2.60-1.30 g/día; $p < 0.05$), Aluminio (1-2.5 g/día; $p < 0.001$). Calcitriol no significativo (0.130-0.176 mcg/día)

DETERMINACIONES ANALITICAS Y DOSIS DE MEDICAMENTOS DEL GRUPO 2b (1990)

En el estudio de análisis de la varianza NO han resultado significativos, en 4 años de estudio de estos pacientes: PTH (154-82 pg/ml), Calcio (9.3-10 mg/dl), Calcio iónico (1.23-1.28 mmol/l), Calcitriol (0.07-0.04 mcg/día), Aluminio (0.8-0.3 g/día), Fósforo (5.4-5.2 mg/dl).

Siendo significativo el descenso de calcio oral (2.9-0.8 g/día; $p < 0.01$)

COMPARACION GRUPO 2a Y GRUPO 2b (1987 vs 1990)

La comparación mediante el test de comparación de muestras independientes ha demostrado hay diferencias significativas entre los niveles basales de PTH (mayor para el grupo 2a $p < 0.05$) mientras que la evolución cuatrimestral de la PTH se mantiene sin diferencias (Fig 10). Por el contrario calcio total es significativamente

superior en el grupo 2b en basal ($p < 0.05$) y la evolución cuatrimestral no lo es. Los niveles de fósforo son similares 5.3 mg/dl (Fig 12). Las dosis de calcitriol son casi significativas en basal y muestran diferencias a partir del primer trimestre ya que en el grupo 2a hay tendencia al incremento y en el grupo 2b hay tendencia al descenso (Fig 13). Las dosis de calcio oral no presentan diferencias en ambos grupos (Fig 14). Las dosis de aluminio son significativamente mayores para el grupo 2a a partir del primer año (Figura 15).

La comparación de los tratamientos en ambos grupos se refleja en la Tabla X y en la Figura 16.

Tabla X. Comparación de los pacientes que reciben tratamiento con calcitriol ó calcio en los Grupos 2a y 2b

	Calcitriol	Calcio	Aluminio
Grupo 2a	48/55 = 87%	42/55 = 76%	52/55 = 94%
Grupo 2b	28/38 = 74%	35/38 = 92%	21/38 = 55%
Diferencia estadística	NS	$p < 0.05$	$p < 0.001$

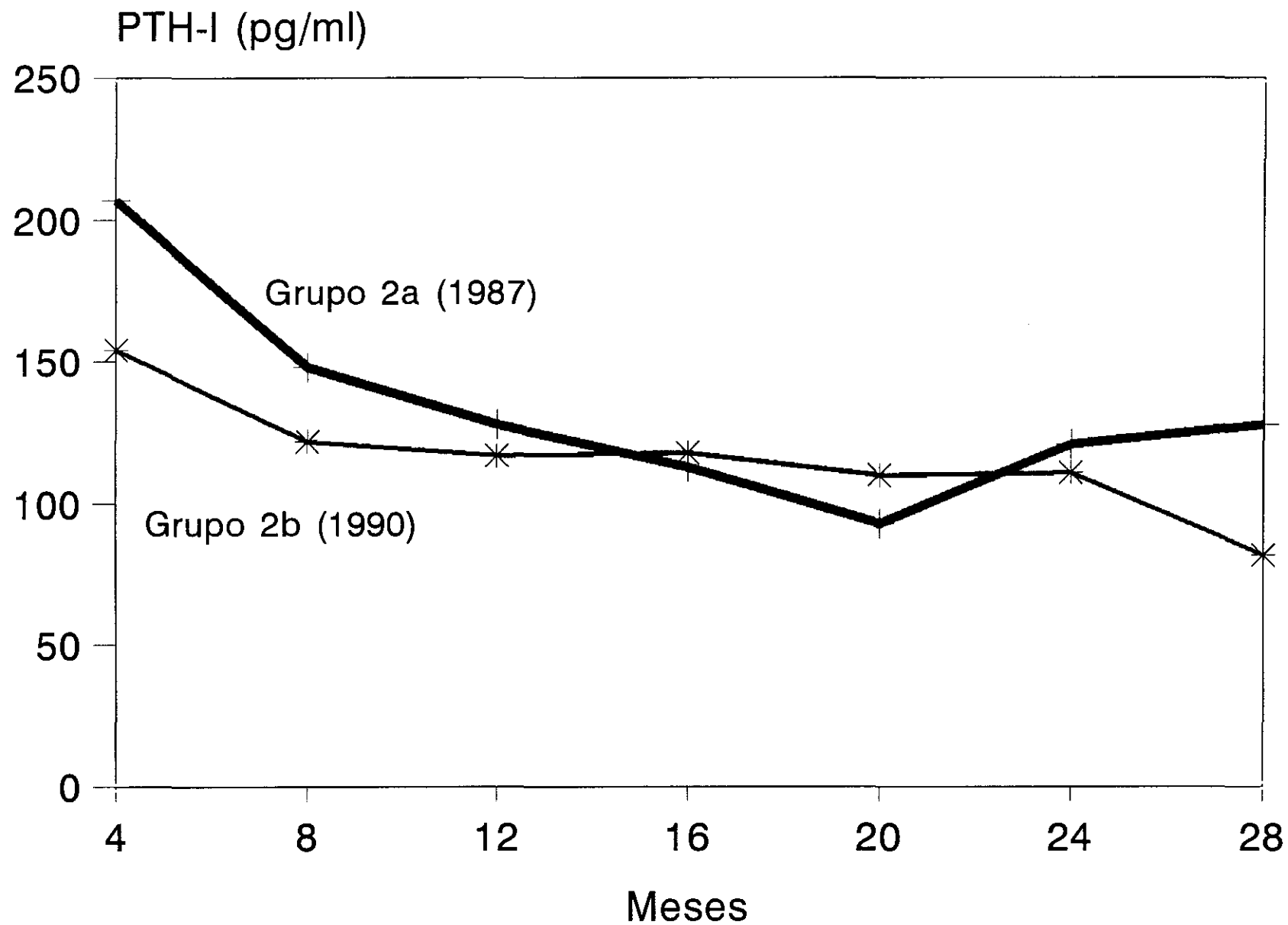


Figura 10. Comparación PTH-I Grupo 2a (1987) Grupo 2b (1990). Excepto el valor basal, el resto no muestran diferencias significativas intergrupales.

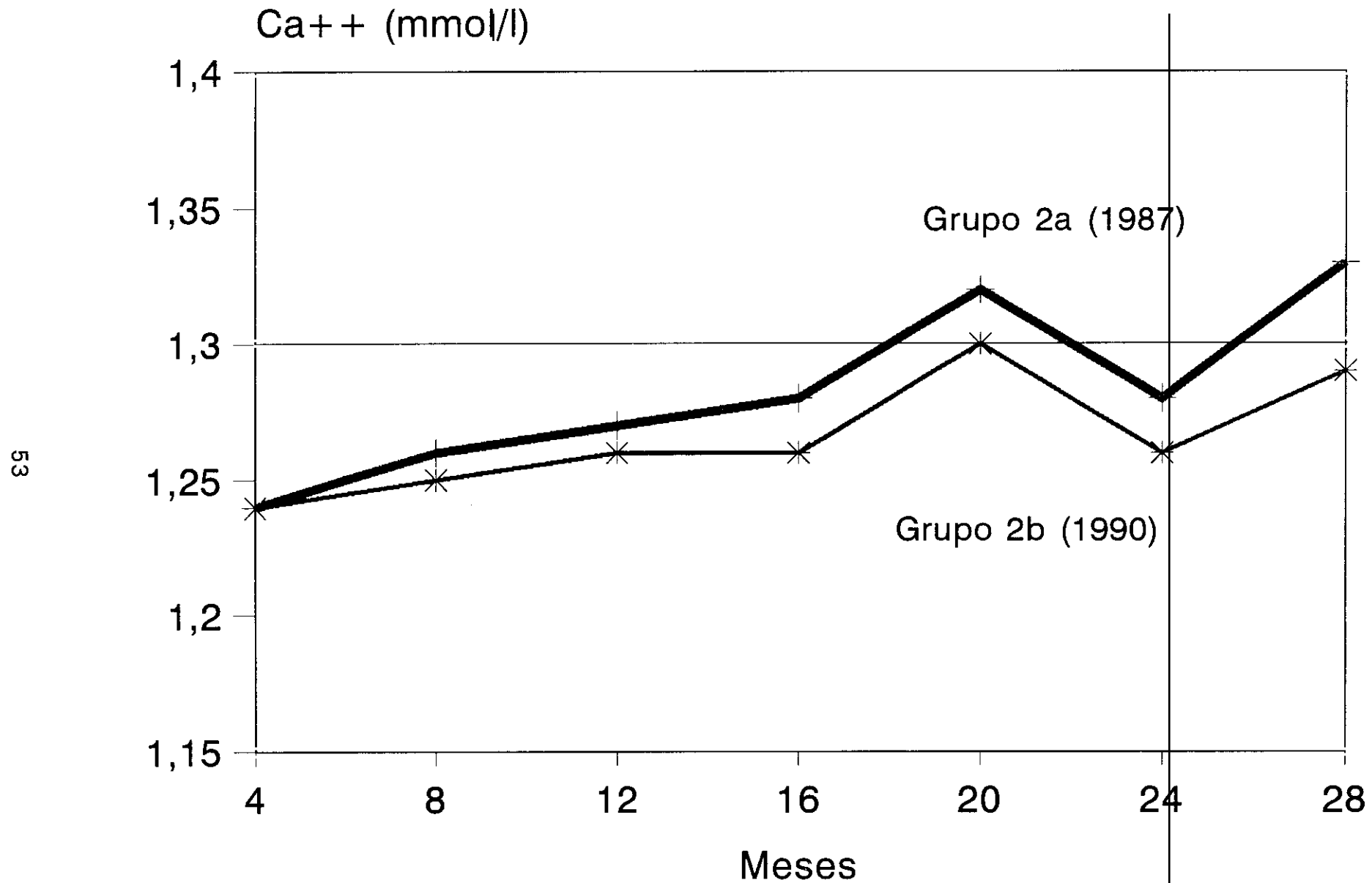


Figura 11. Comparación calcio iónico Grupo 2a (1987) Grupo 2b (1990). La media global no muestra diferencias significativas entre ambos grupos.

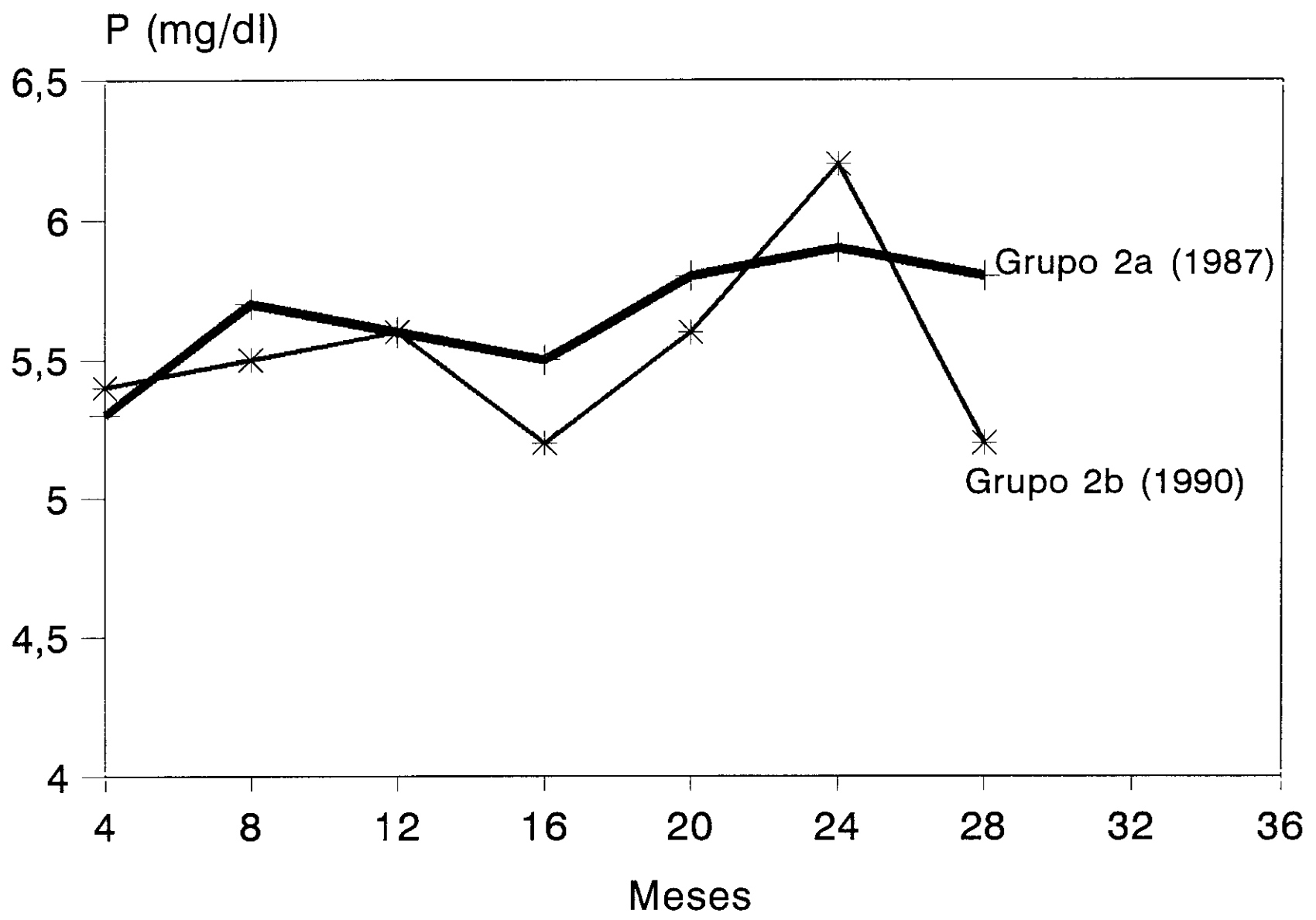


Figura 12. Comparación fósforo Grupo 2a (1987) Grupo 2b (1990). No existen diferencias intergrupales.

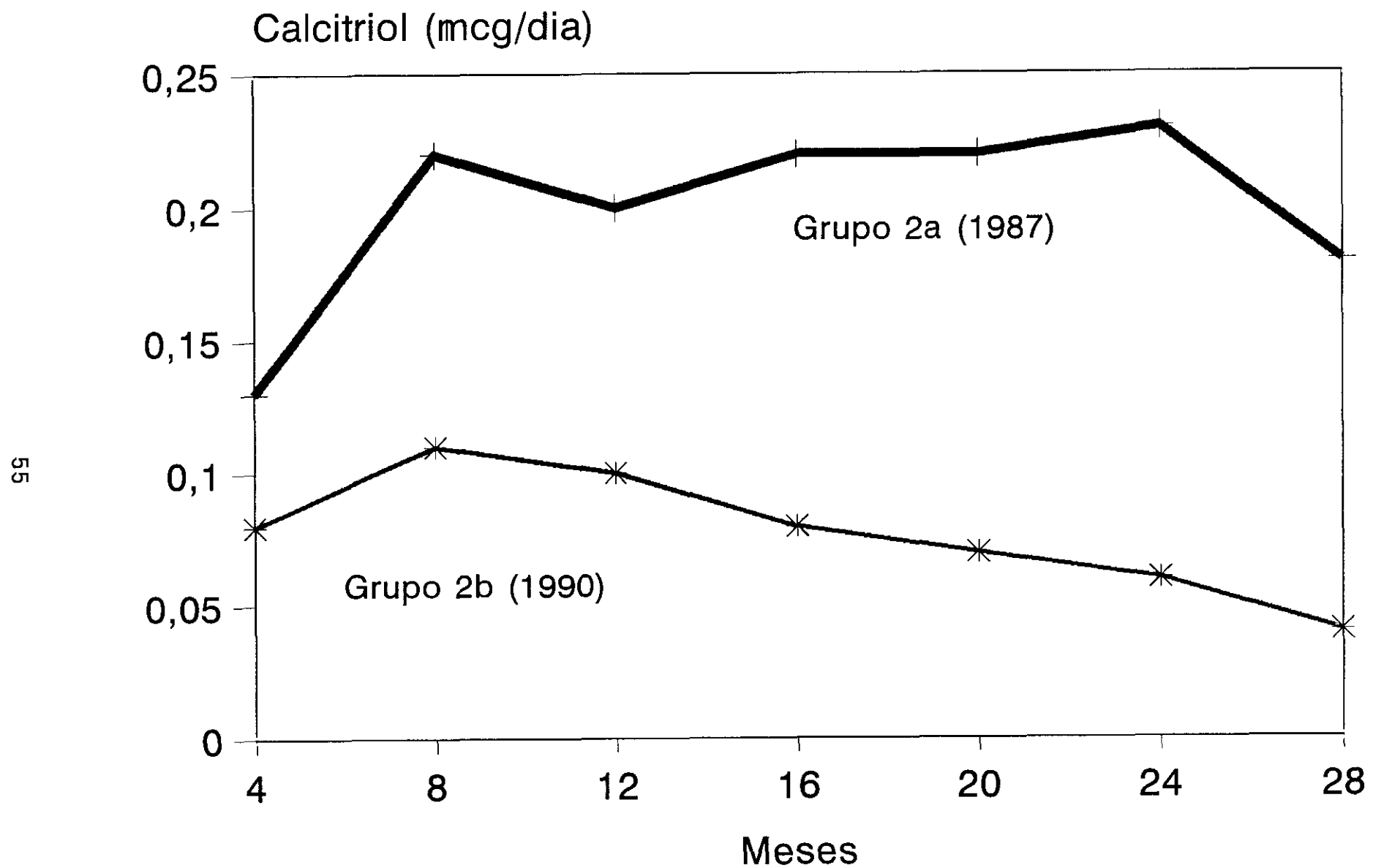


Figura 13. Comparación calcitriol Grupo 2a (1987) Grupo 2b (1990).
Existe diferencia significativa intergrupar a partir del primer cuatrimestre $p < 0.01$.

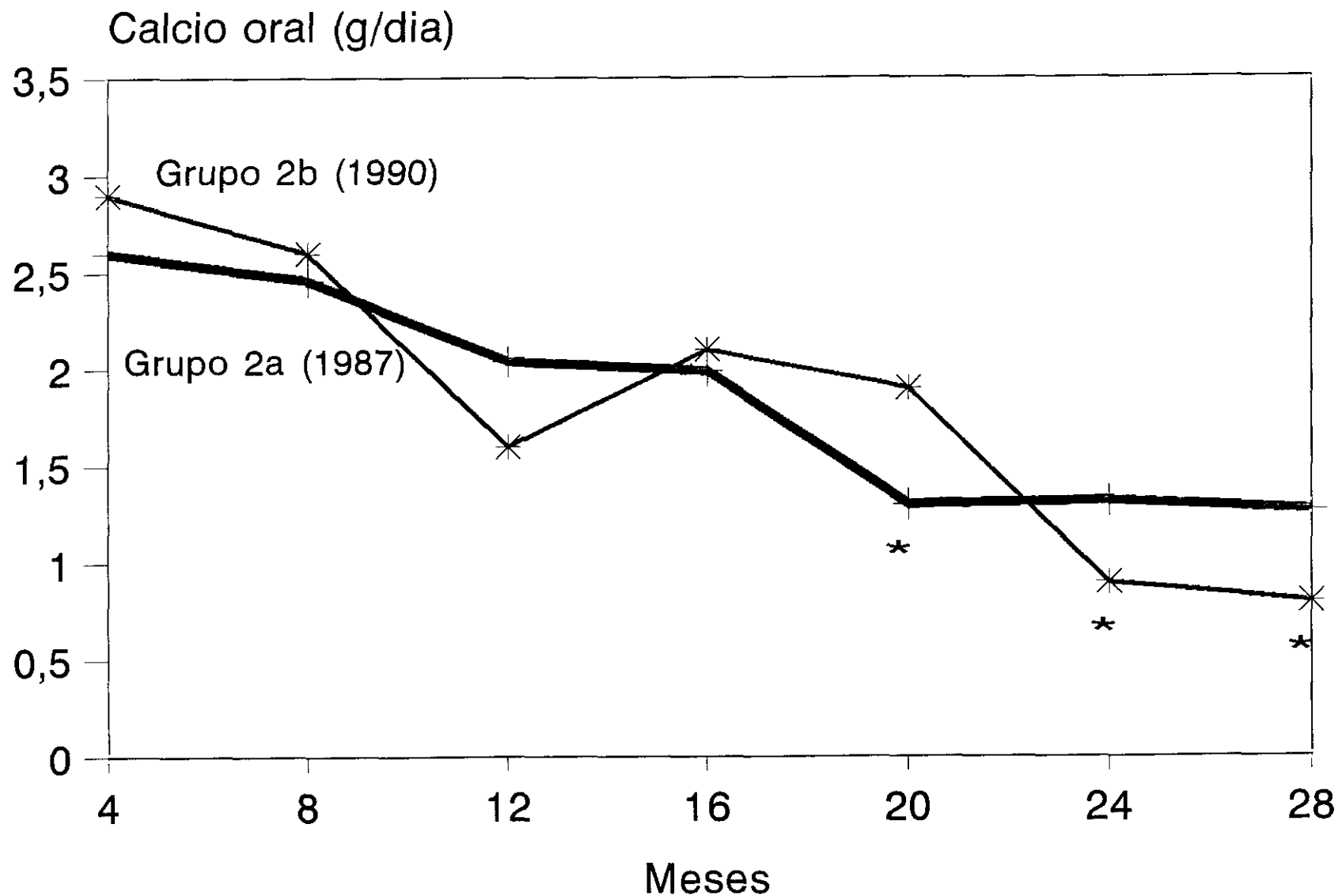


Figura 14. Comparación calcio oral Grupo 2a (1987) Grupo 2b (1990).
Los valores señalados con * muestran diferencias significativas respecto a la basal.
No existen diferencias significativas intergrupales.

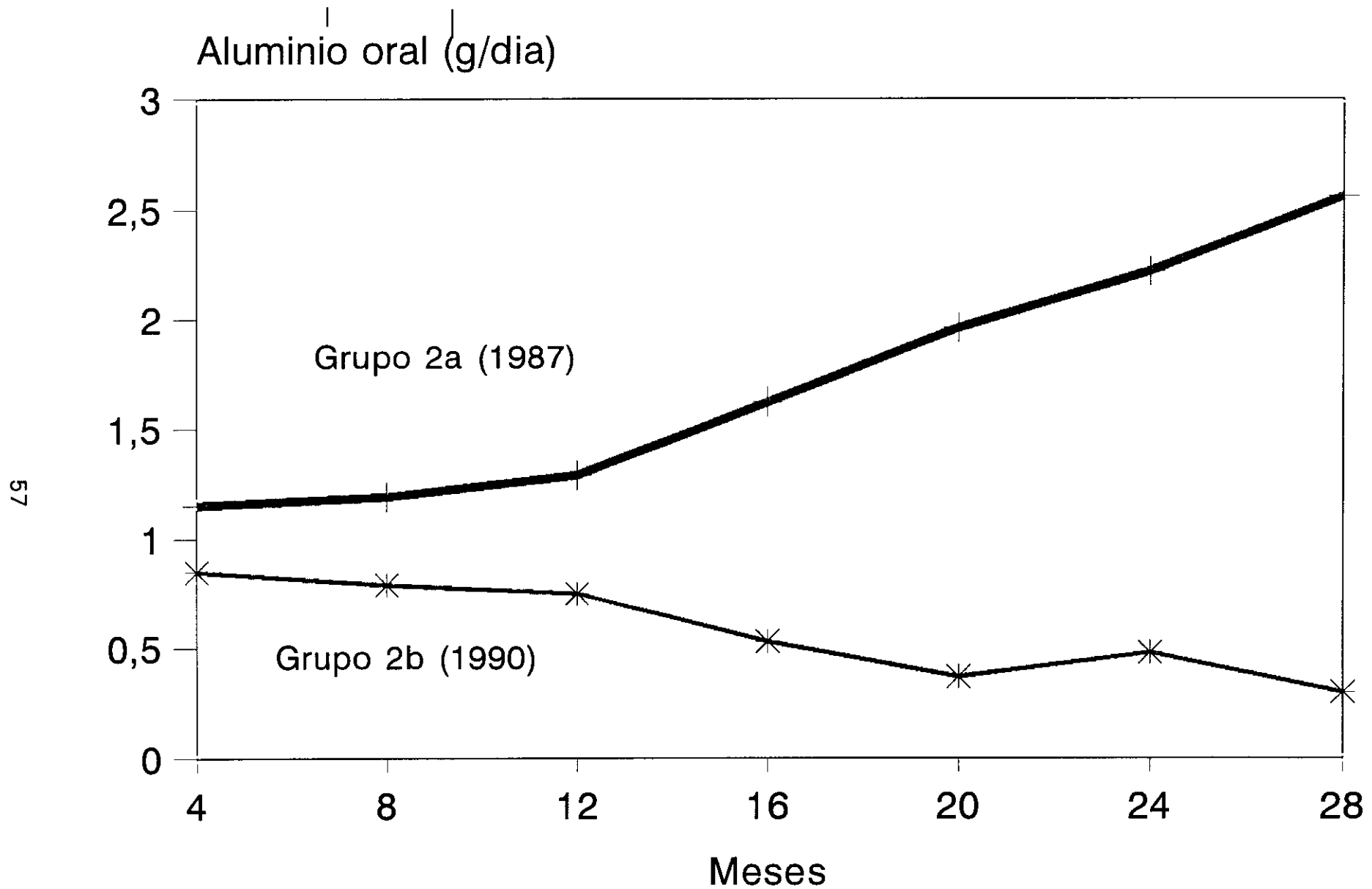


Figura 15. Comparación Aluminio oral Grupo 2a (1987) Grupo 2b (1990). Las diferencias intergrupales son significativas a partir del primer año $p < 0.001$

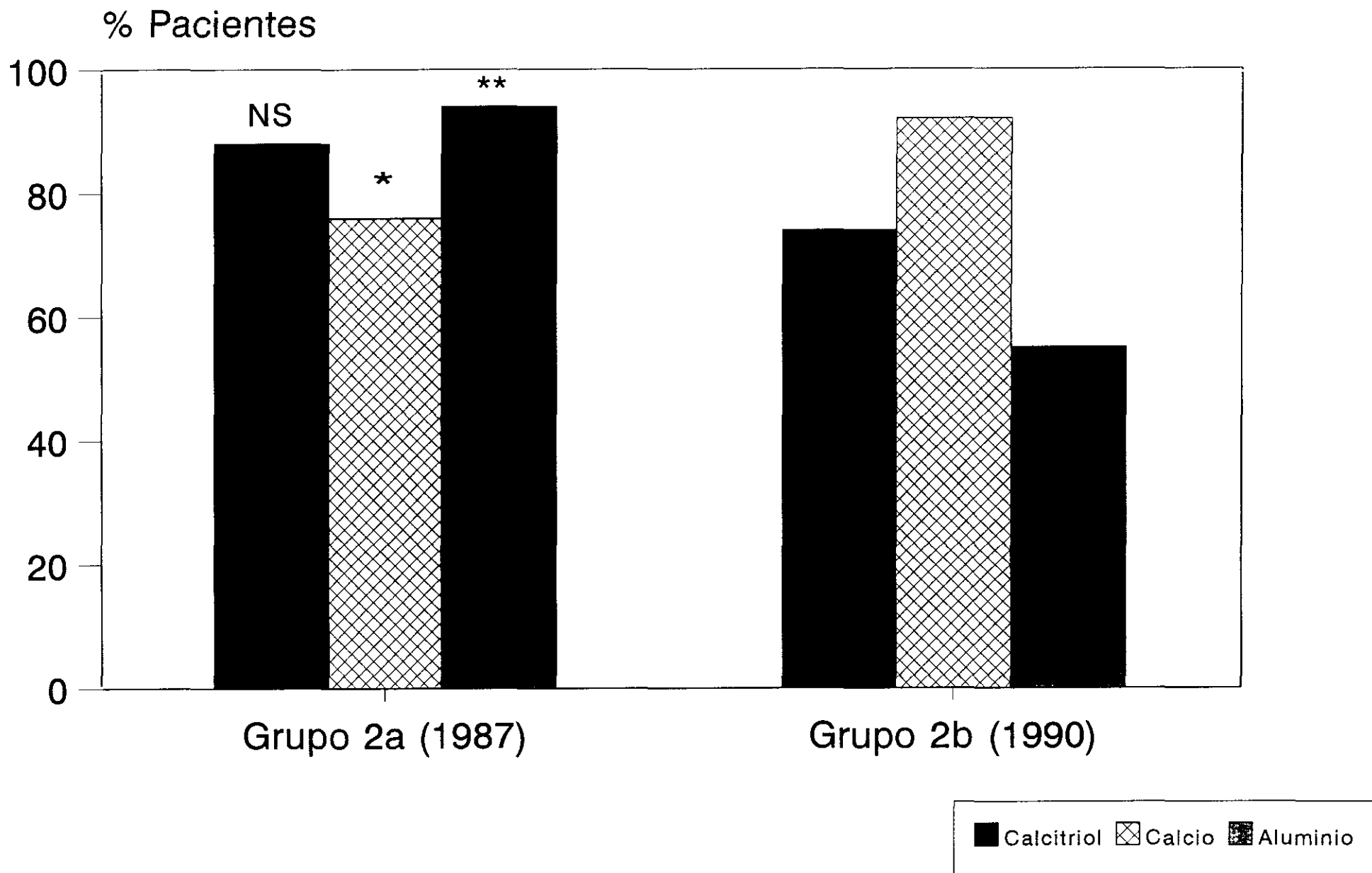


Figura 16. Comparación tendencias de tratamiento Grupo 2a (1987) Grupo 2b (1990).
* p<0.05; ** p<0.001

4.4. DETERMINACIONES ANALITICAS Y DOSIS DE MEDICAMENTOS EN EL GRUPO 2a y GRUPO 2b CON PTH BASAL > 250 pg/ml. ANALISIS COMPARATIVO DE SU EVOLUCION.

Grupo 2a PTHB > 250 (1987)

Los datos referentes a los parámetros bioquímicos y dosis de medicamentos de este grupo se encuentran en las Tablas XI y XII.

El análisis de la varianza para los 22 pacientes muestra que la PTH sufre un descenso significativo respecto al valor basal a lo largo de todo el estudio ($p < 0.001$), partiendo de niveles medios de 365 ± 101 pg/ml, llegando el primer año a 183 ± 130 pg/ml y el segundo año a 146 ± 75 pg/ml (Figura 17).

El calcio total muestra un ascenso significativo ($p < 0.001$) partiendo de 8.7 ± 0.8 mg/dl y el primer año 9.4 ± 0.7 mg/dl, segundo 9.7 ± 0.6 mg/dl (Figura 18). De forma similar ocurre con el calcio iónico que sufre incrementos desde 1.18 ± 0.13 mmol/l hasta 1.30 ± 0.08 mmol/l ($p < 0.05$). Un 61 % de los pacientes sufren crisis hipercalcémicas. (Figura 20).

Los niveles de fósforo sufren un ligero ascenso no significativo (desde 5.7 ± 1.4 mg/dl hasta 5.9 ± 0.9 mg/dl) (figura 19).

Las dosis medias de calcitriol se mantienen a lo largo del período de estudio entre 0.17-0.36 mcg/día, la media es de 0.27 mcg/día. El porcentaje de pacientes que toman calcitriol se incrementa del 68% en basal y llega al 90% el primer y segundo año. (Figuras 21 y 22).

Las dosis de calcio oral sufren un descenso importante a lo largo del estudio aunque resulta ser no significativo (2.8 ± 1.9 g/día hasta 1.6 ± 1.9 g/día), el porcentaje de pacientes que toma calcio disminuye desde el 82% al inicio al 67% el primer año y al 50% el segundo año. (Figuras 23 y 24).

Las dosis de hidróxido de aluminio se incrementan a lo largo del período de estudio de forma significativa ($p < 0.001$) desde 1.13 ± 1.23 g/día hasta 1.29 ± 1.06 g/día el primer año, 2.43 ± 1.3 g/día el segundo año. El porcentaje de pacientes que recibe hidróxido de aluminio se incrementa del 68% en basal, a 76% el primer año y el 90% el segundo año. (Figuras 25 y 26).

GRUPO 2b PTHB > 250 (1990)

Los datos referentes a los parámetros bioquímicos y dosis de medicamentos de este grupo se encuentran en las Tablas XI y XII.

El análisis de la varianza para los **11 pacientes** muestra que la PTH sufre un descenso significativo respecto al valor basal a lo largo de todo el estudio ($p < 0.05$), partiendo de niveles medios de 333 ± 56 pg/ml, llegando el primer año a 183 ± 98 pg/ml y el segundo año a 182 ± 100 pg/ml. (Figura 17)

El calcio total muestra un ligero ascenso no significativo (8.9 a 9.9 mg/dl) y de forma similar ocurre con el calcio iónico que sufre incrementos desde 1.18 ± 0.11 mmol/l hasta 1.30 ± 0.07 mmol/l. Un 25% de los pacientes sufren crisis hipercalcémicas. (Figura 18, 20).

Los niveles de fósforo se mantienen en niveles inferiores a 6 mg/dl.

Las dosis medias de calcitriol se mantienen a lo largo del período de estudio entre 0.125-0.25 mcg/día. El porcentaje de pacientes en tratamiento con calcitriol es oscilante superando siempre el 70% (Figuras 21 y 22).

Las dosis de calcio oral sufren un descenso importante a lo largo del estudio aunque resulta ser no significativo (3.2 ± 3.2 g/día hasta 0.7 ± 1.19 g/día). El porcentaje de pacientes en tratamiento con calcio oral desciende del 91% en basal al 70% a final del segundo año (Figuras 23 y 24).

Las dosis de hidróxido de aluminio disminuye de 1.23 a 0.45 g/día y el porcentaje de pacientes que está en tratamiento con aluminio disminuye del 64% en basal al 25% al final del segundo año (Figuras 25 y 26).

COMPARACION GRUPO 2a GRUPO 2b PTHB > 250 (1987 vs 1990)

La comparación mediante el test de comparación de muestras independientes ha demostrado que no hay diferencias significativas entre los niveles basales de PTH (365 pg/ml) y la evolución cuatrimestral. En ambos grupos se logra en el segundo año niveles de PTH alrededor de 150-180 pg/ml (Figura 17). El calcio total basal es similar (8.9 mg/dl) elevándose a valores de 9.9 mg/dl en el segundo año, el calcio iónico también sufre un incremento similar de 1.18 a 1.30 mmol/l (Figuras 18 y 20).

El calcitriol no es significativamente distinto (Figura 21) pero existe una tendencia a utilizar dosis entre 0.25-0.50 mcg/día y administrarlo casi en el 90% de los pacientes del Grupo 2a, mientras que en el Grupo 2b las dosis son (la mitad) más próximas a 0.125-0.25 mcg/día y administrarlo en el 80% de los pacientes (Figura 22).

Las dosis de Calcio con tendencia al descenso en ambos grupos pero las dosis de partida del Grupo 2b son más altas(3.2-0.7 g/día) que en el Grupo 2a (2.7-0.8 g/día), aunque sin significado estadístico (Figura 23). El porcentaje de pacientes en tratamiento con calcio oral disminuye en ambos grupos (Figura 24).

El Hidróxido de aluminio, tiene una tendencia a utilizarse más y en más pacientes en el Grupo 2a (1.1-2.9 g/día y pasar del 70 al 100% de los pacientes) que en el Grupo 2b (1.23-0.45 g/día y pasar del 65% al 25%). Esta diferencia es significativa a partir del primer año por incrementarse en el Grupo 2a y disminuir en el Grupo 2b. (Figuras 25 y 26).

El estudio de las medias globales muestra que el calcio iónico, calcitriol y aluminio es significativamente mayor en el Grupo 2a.

Tabla XI. Parámetros Bioquímicos de los Grupos 2a y 2b PTHB > 250 pg/ml

	Grupo 2a media global	Grupo 2b media global	Comparación media global
PTH	241 ± 174 n=165	215 ± 107 n=53	NS
Ca	9.51 ± 0.92 n=172	9.45 ± 0.85 n=53	NS
Ca + +	1.27 ± 0.12 n=156	1.23 ± 0.09 n=53	p < 0.05
P	5.94 ± 1.14 n=169	5.77 ± 1.15 n=53	NS

Tabla XII. Dosis de medicamentos Grupos 2a y 2b PTHB > 250 pg/ml

	Grupo 2a (media global)	Grupo 2b (media global)	comparación
Calcitriol	0.29 ± 0.22 n=173	0.17 ± 0.15 n=53	p < 0.001
Calcio oral	1.98 ± 2.22 n=173	2.10 ± 2.13 n=53	NS
Aluminio oral	1.61 ± 1.29 n=173	0.98 ± 1.16 n=53	p < 0.01

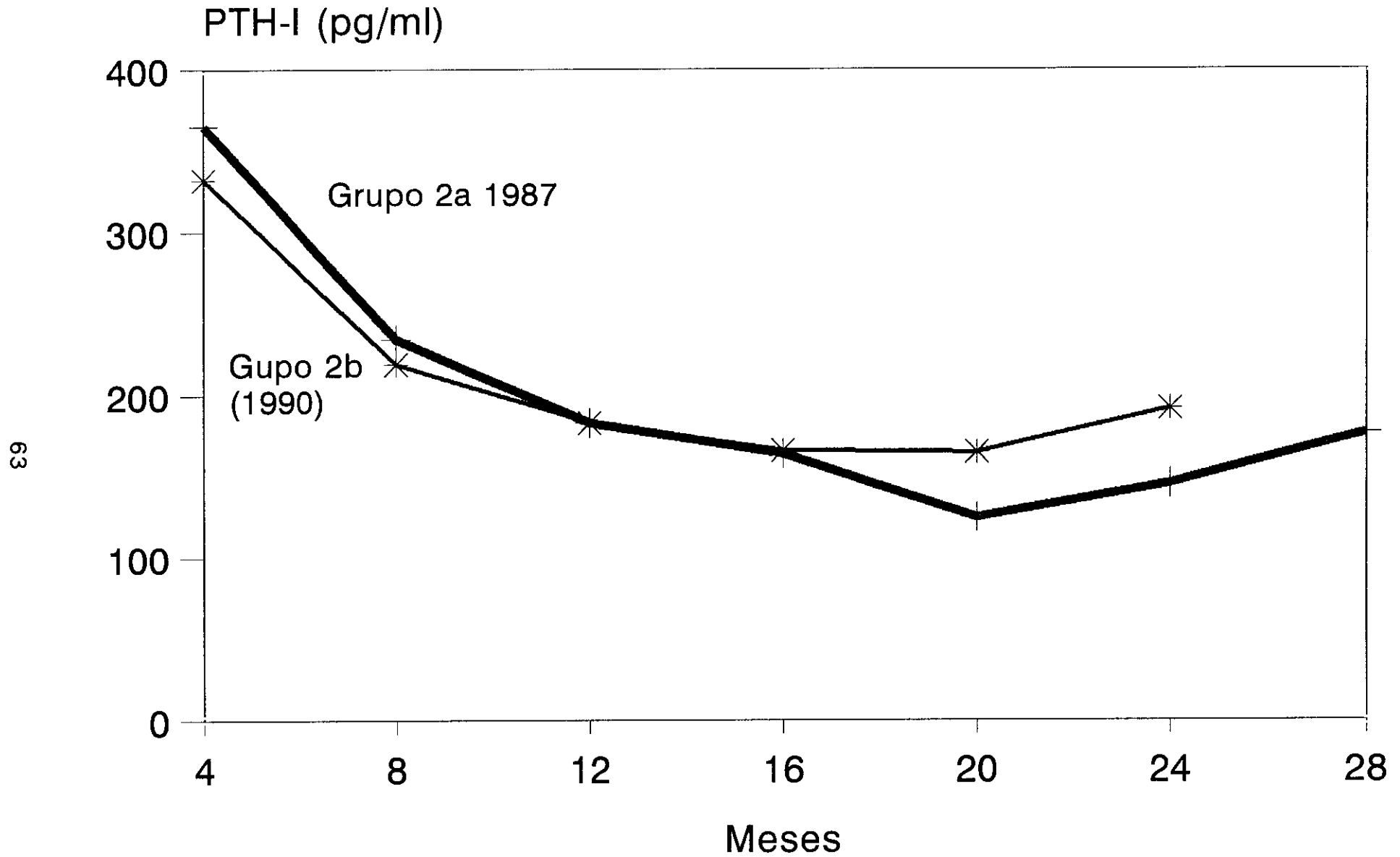


Figura 17. Comparación PTH-I Grupo 2a PTHB>250 (1987) Grupo 2b PTHB>250 (1990)
No existen diferencias significativas

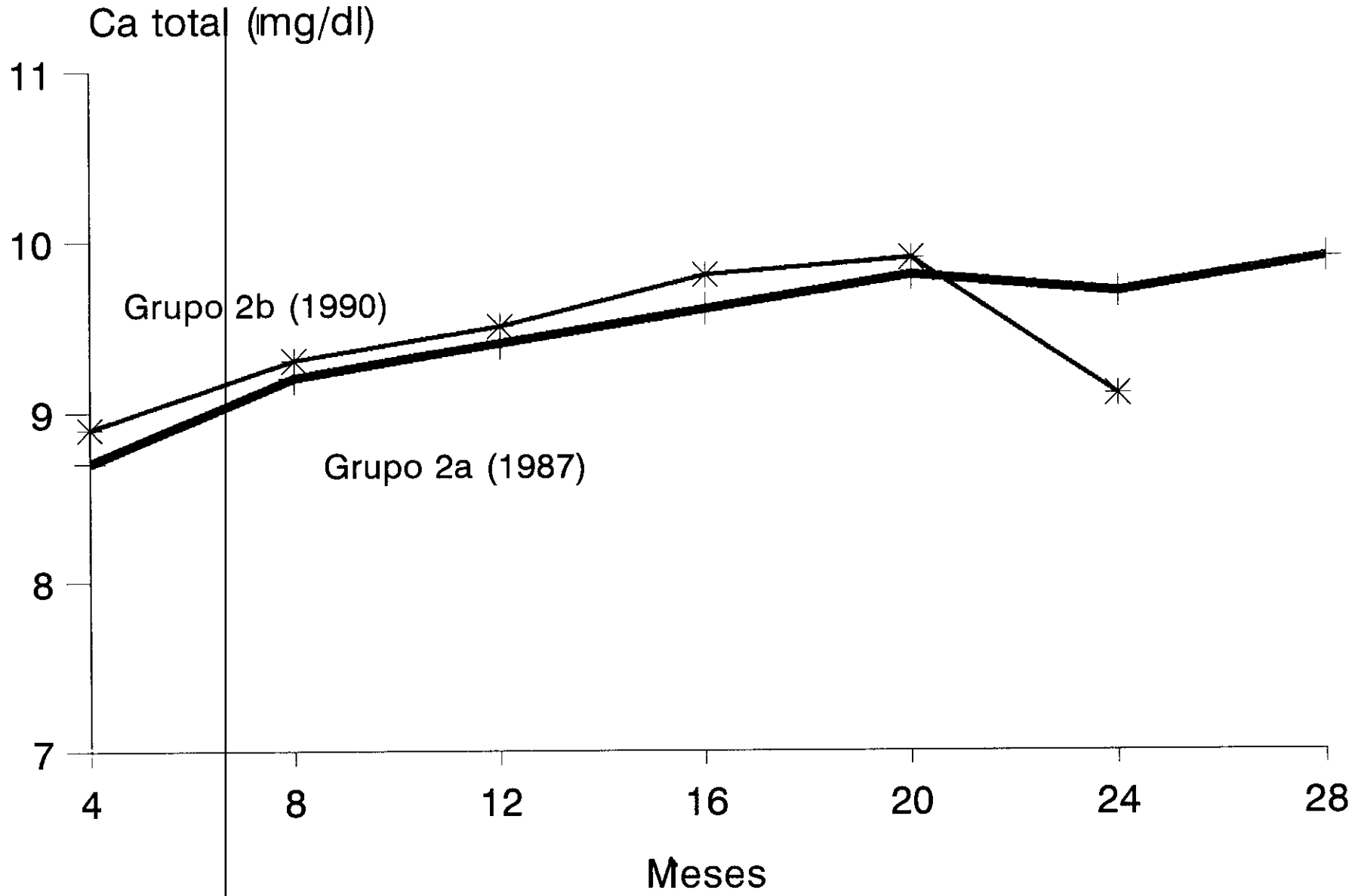


Figura 18. Comparación calcio total Grupo 2a PTHB>250 (1987) Grupo 2b PTHB>250 (1990). Sin diferencias significativas.

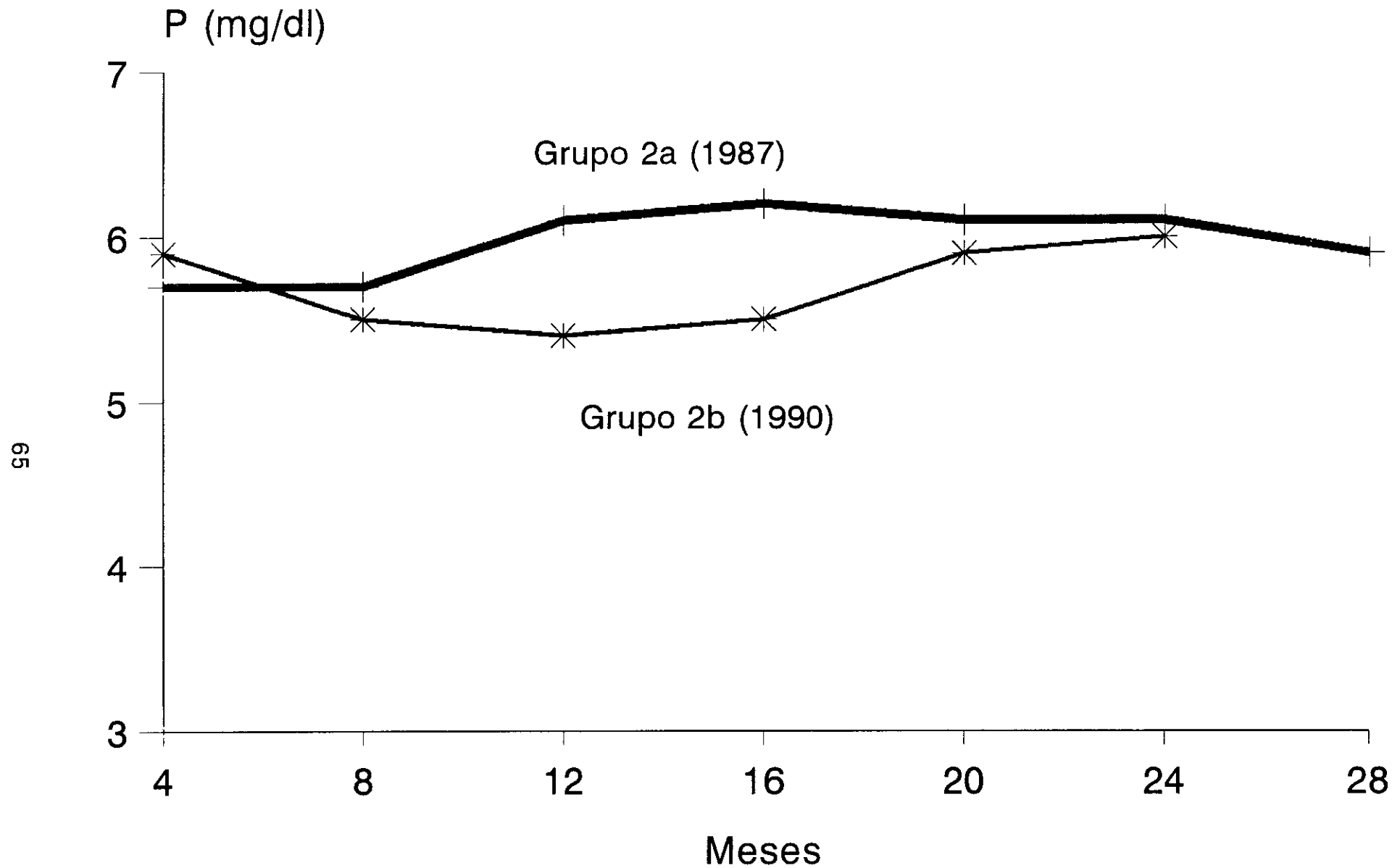


Figura 19. Comparación fósforo sérico Grupo 2a PTHB>250 (1987) Grupo 2b PTHB>250 (1990). Sin diferencias significativas.

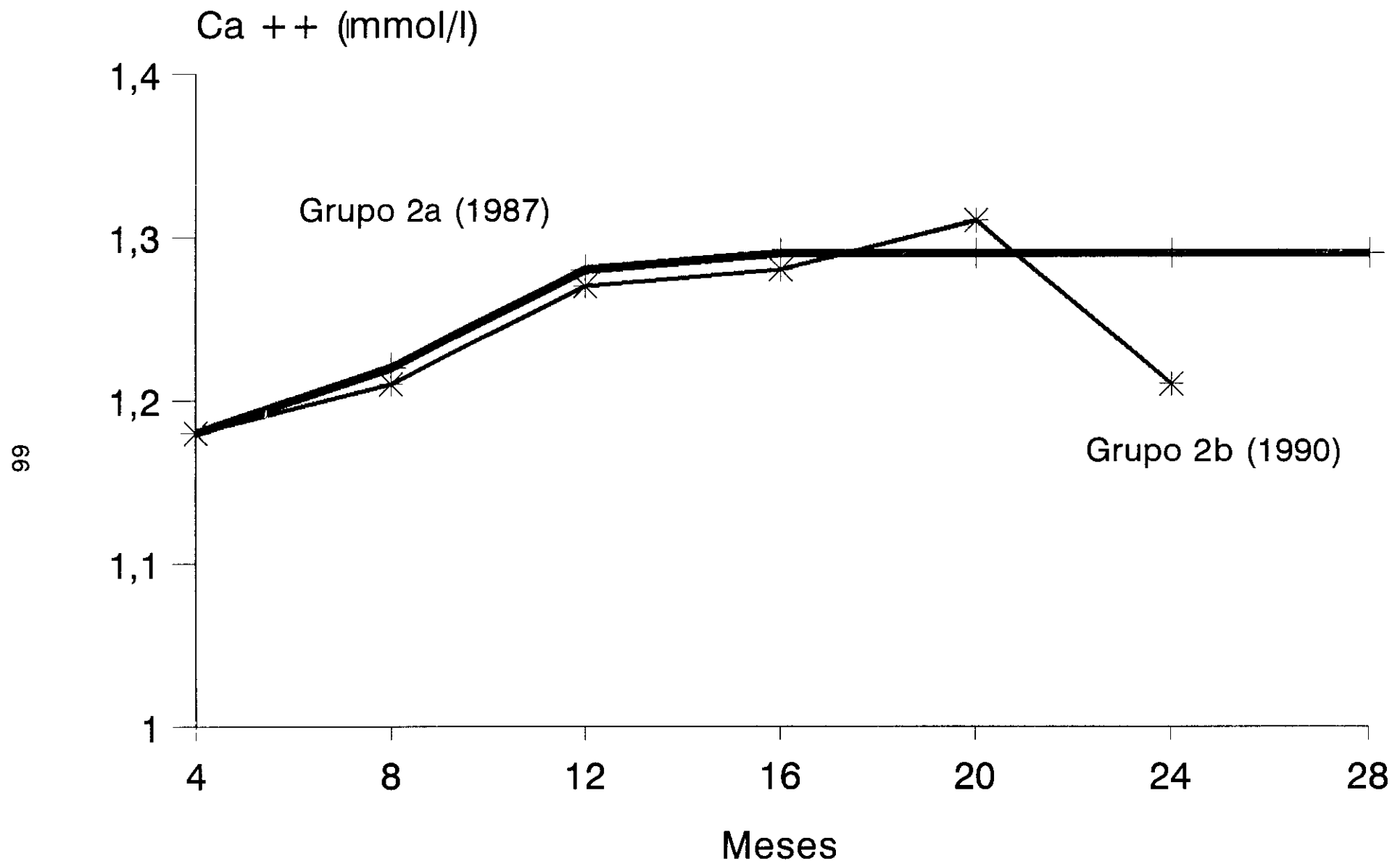


Figura 20. Comparación Calcio iónico Grupo 2a PTHB>250 (1987) Grupo 2b PTHB>250 (1990). Sin diferencias significativas

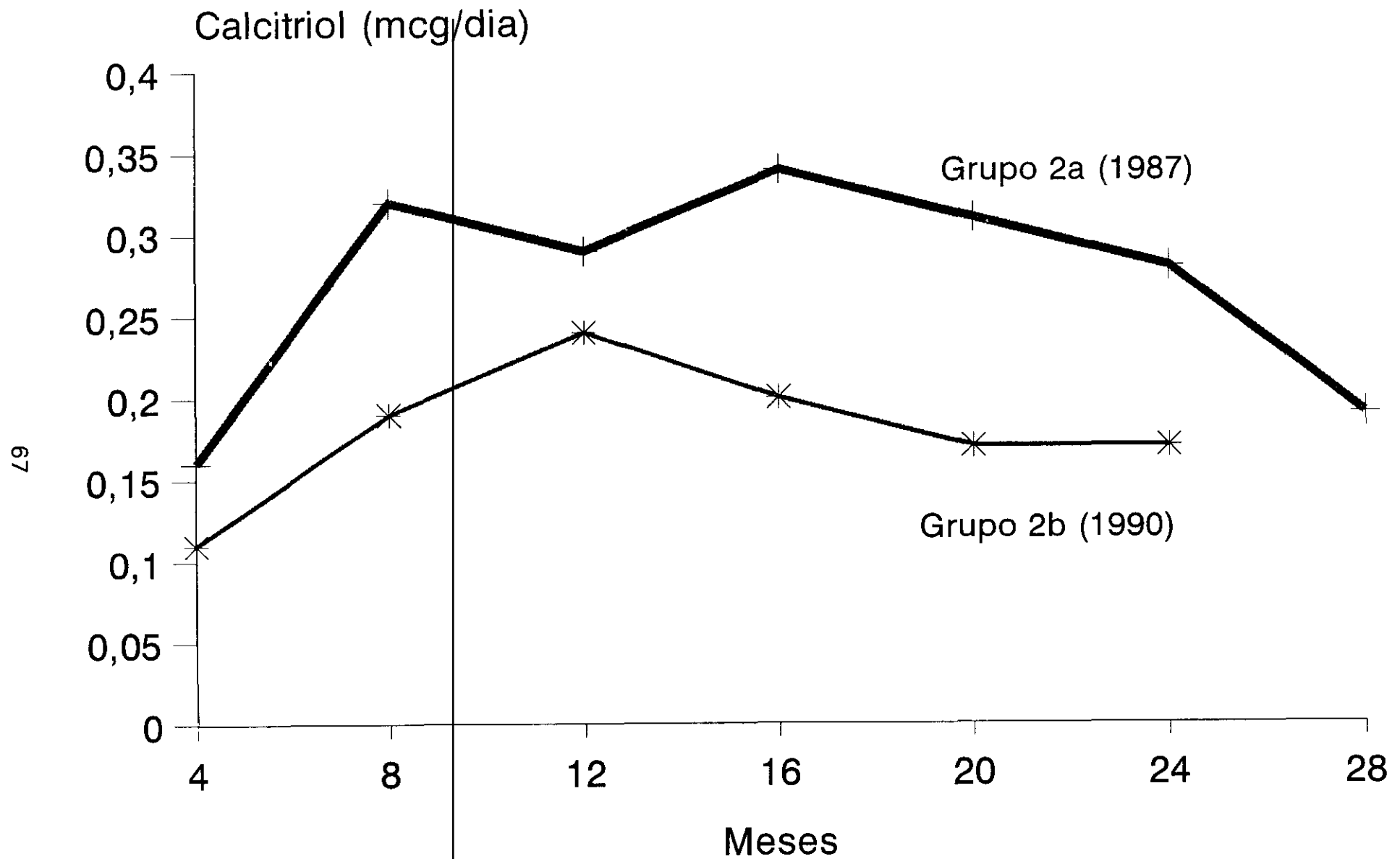


Figura 21. Comparación calcitriol oral Grupo 2a PTHB>250 (1987) Grupo 2b PTHB>250 (1990)
Sin diferencias significativas.

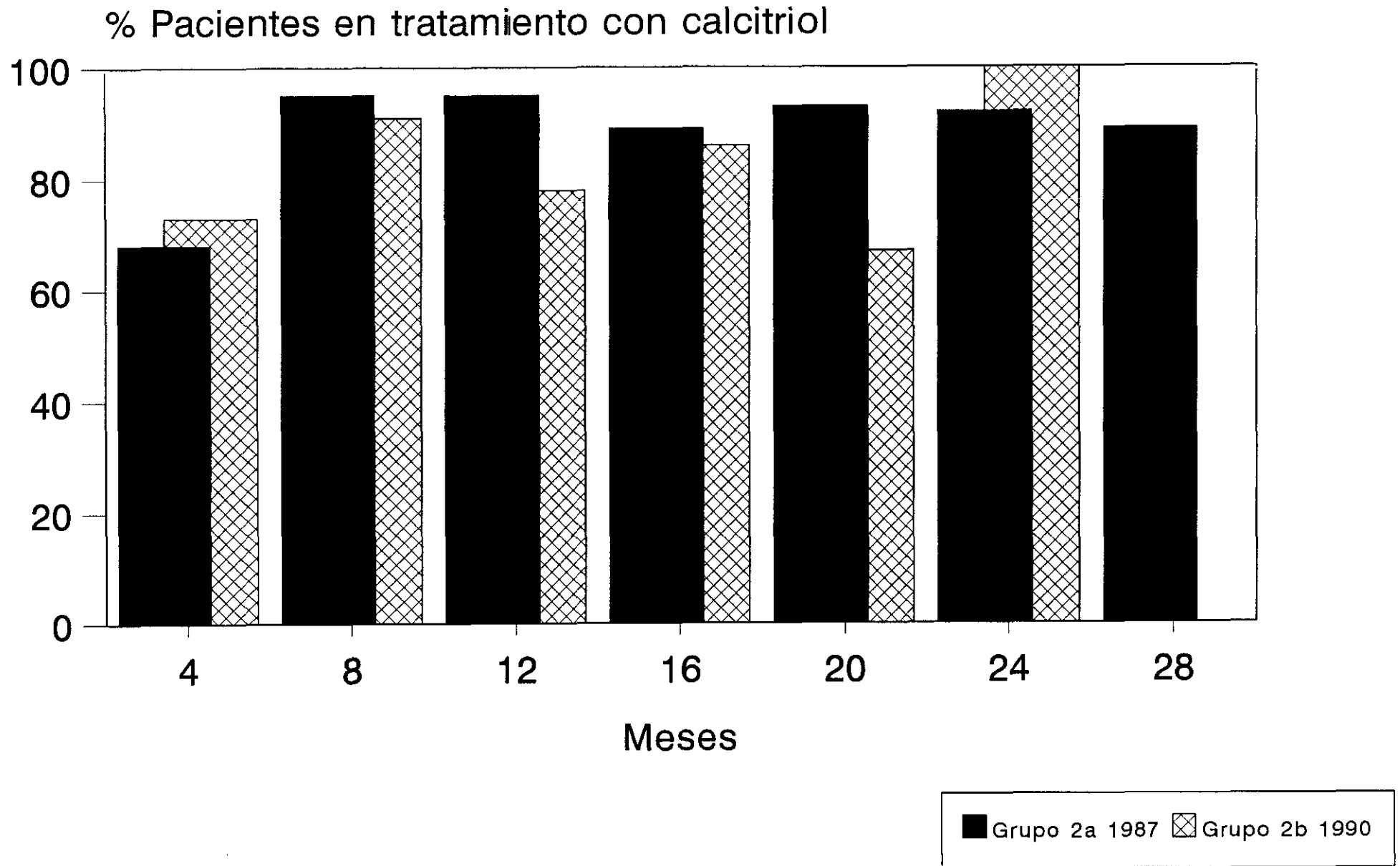


Figura 22. Comparación porcentaje de pacientes en tratamiento con calcitriol en el Grupo 2a PTHB>250 (1987) y Grupo 2b PTHB>250 (1990)

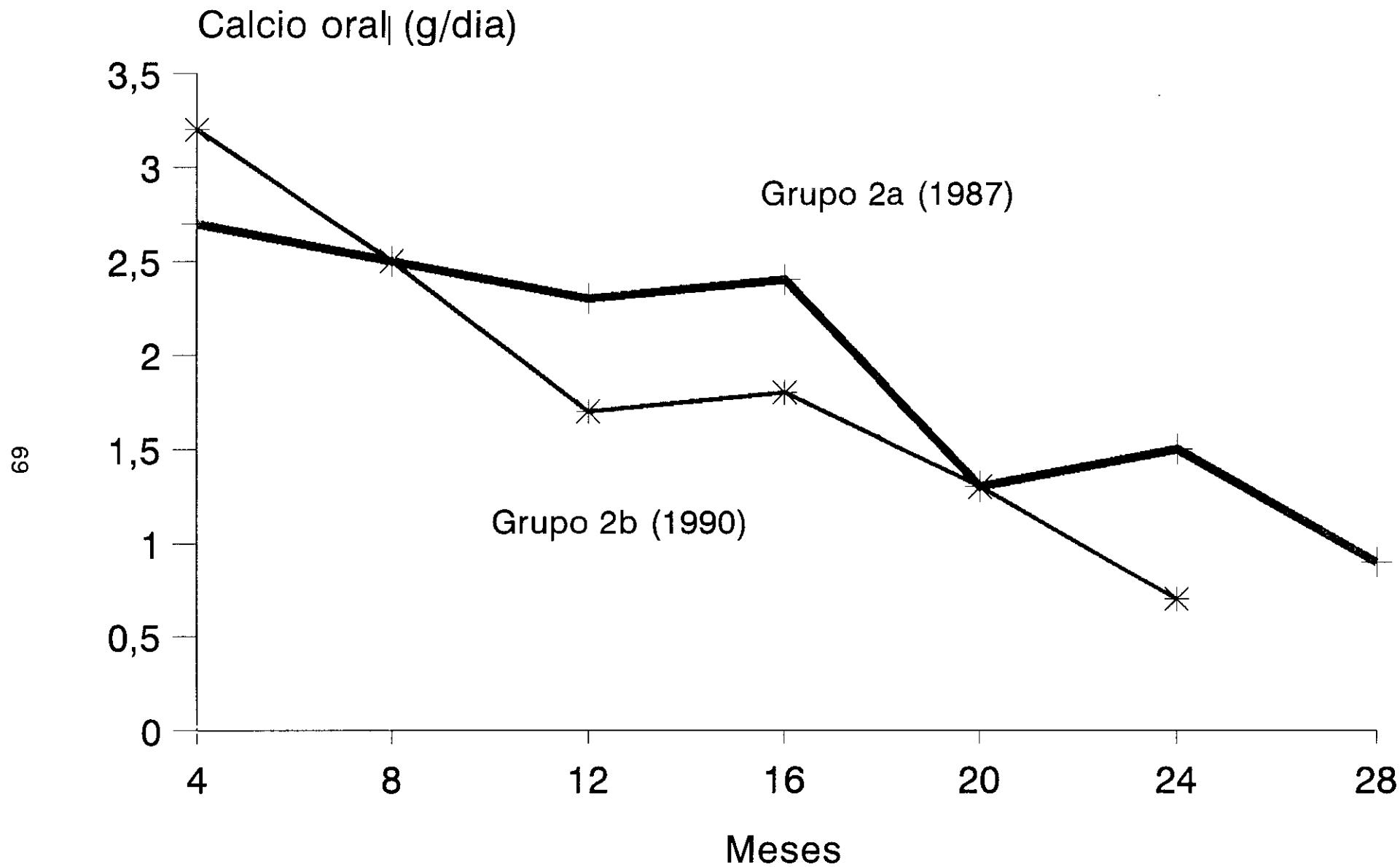


Figura 23. Comparación Calcio oral Grupo 2a PTHB > 250 (1987) Grupo 2b PTHB > 250 (1990)
Sin diferencias significativas

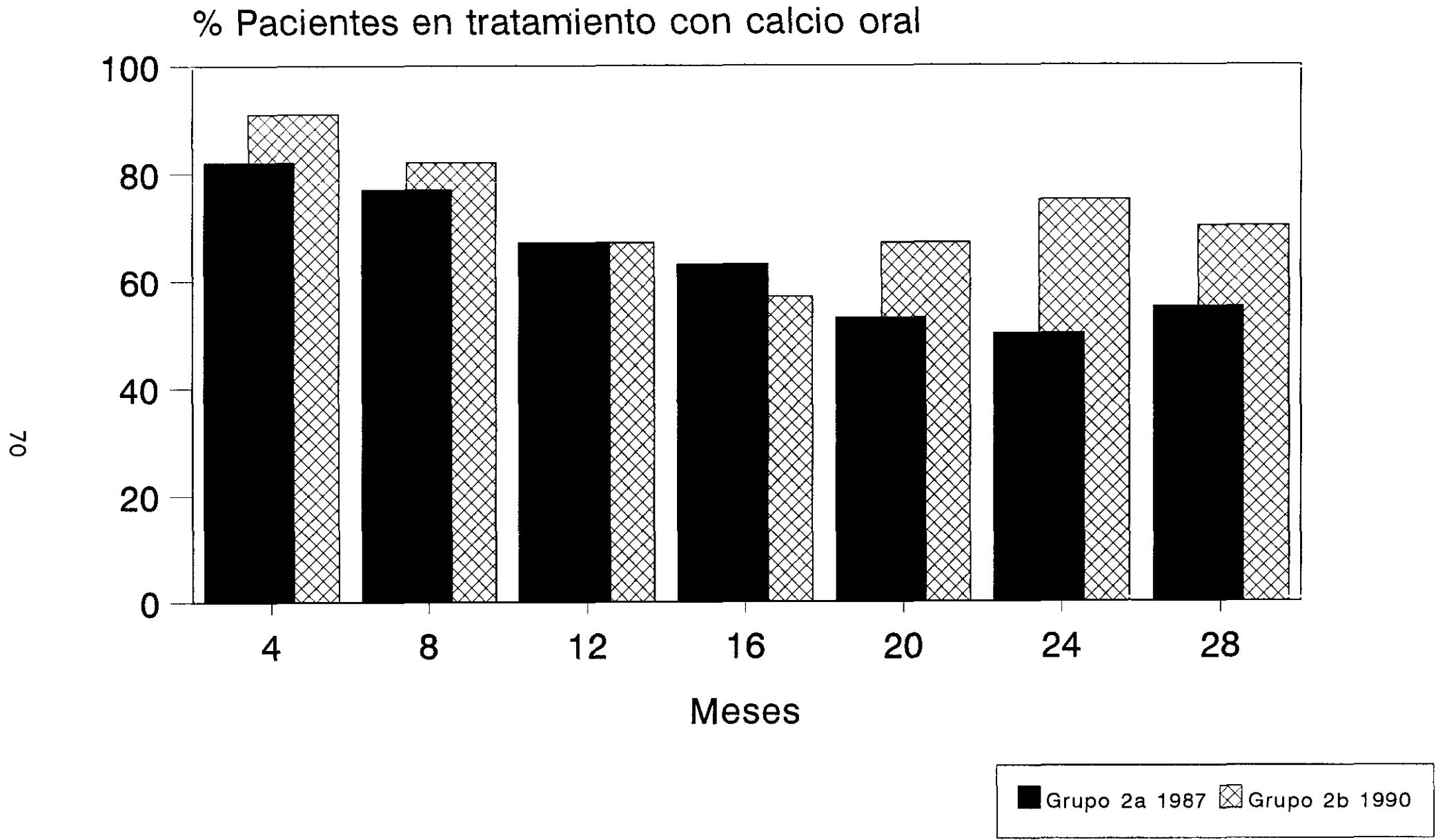


Figura 24. Comparación poccentaje de pacientes en tratamiento con calcio oral
 Grupo 2a PTHB>250 (1987) Grupo 2b PTHB>250 (1990)

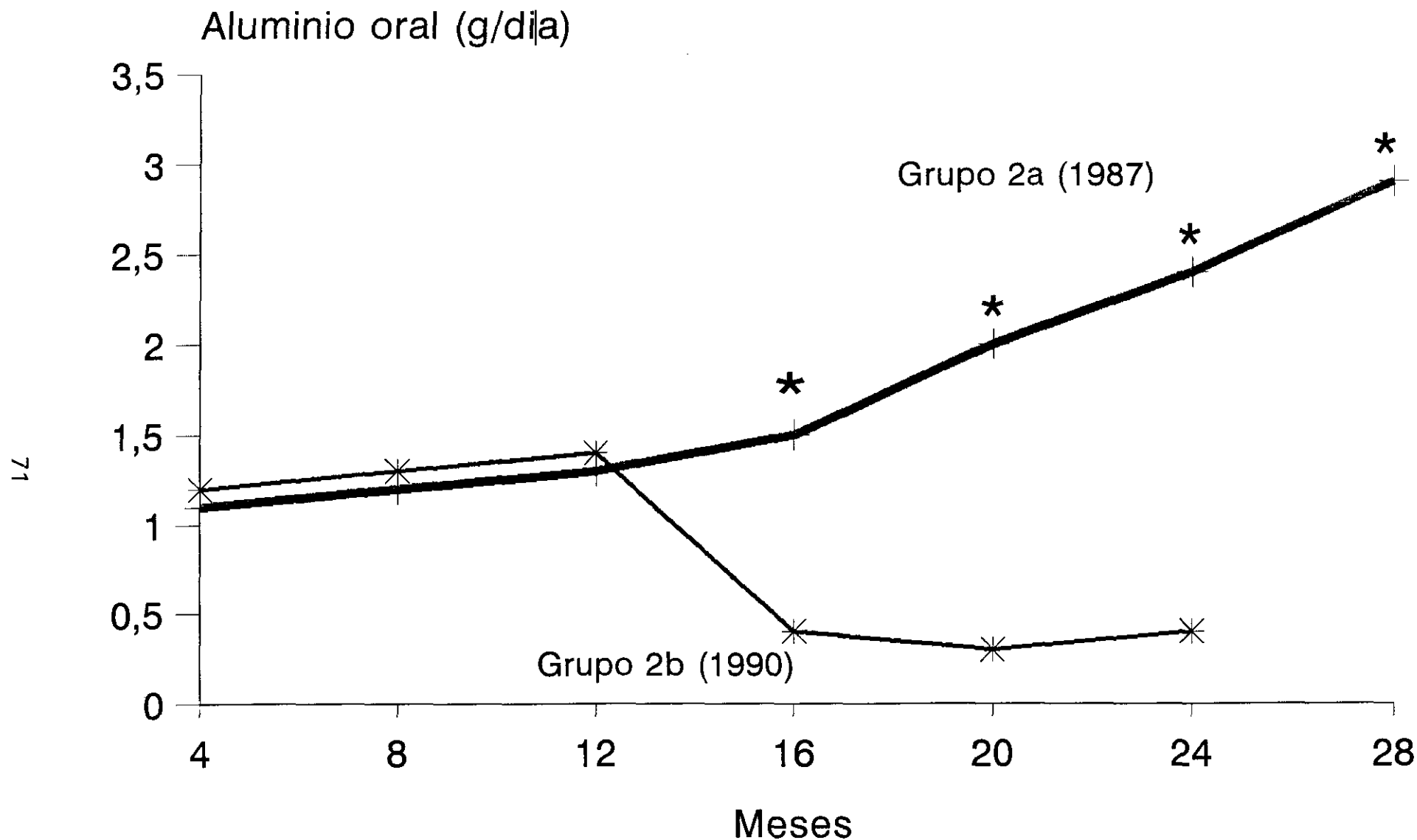


Figura 25. Comparación Aluminio oral Grupo 1 PTHB>250 (1987) Grupo 2 PTHB>250 (1990)
 Los valores señalados con * muestran diferencias significativas respecto a la basal.
 Existen diferencias intergrupales a partir del primer año $p < 0.01$

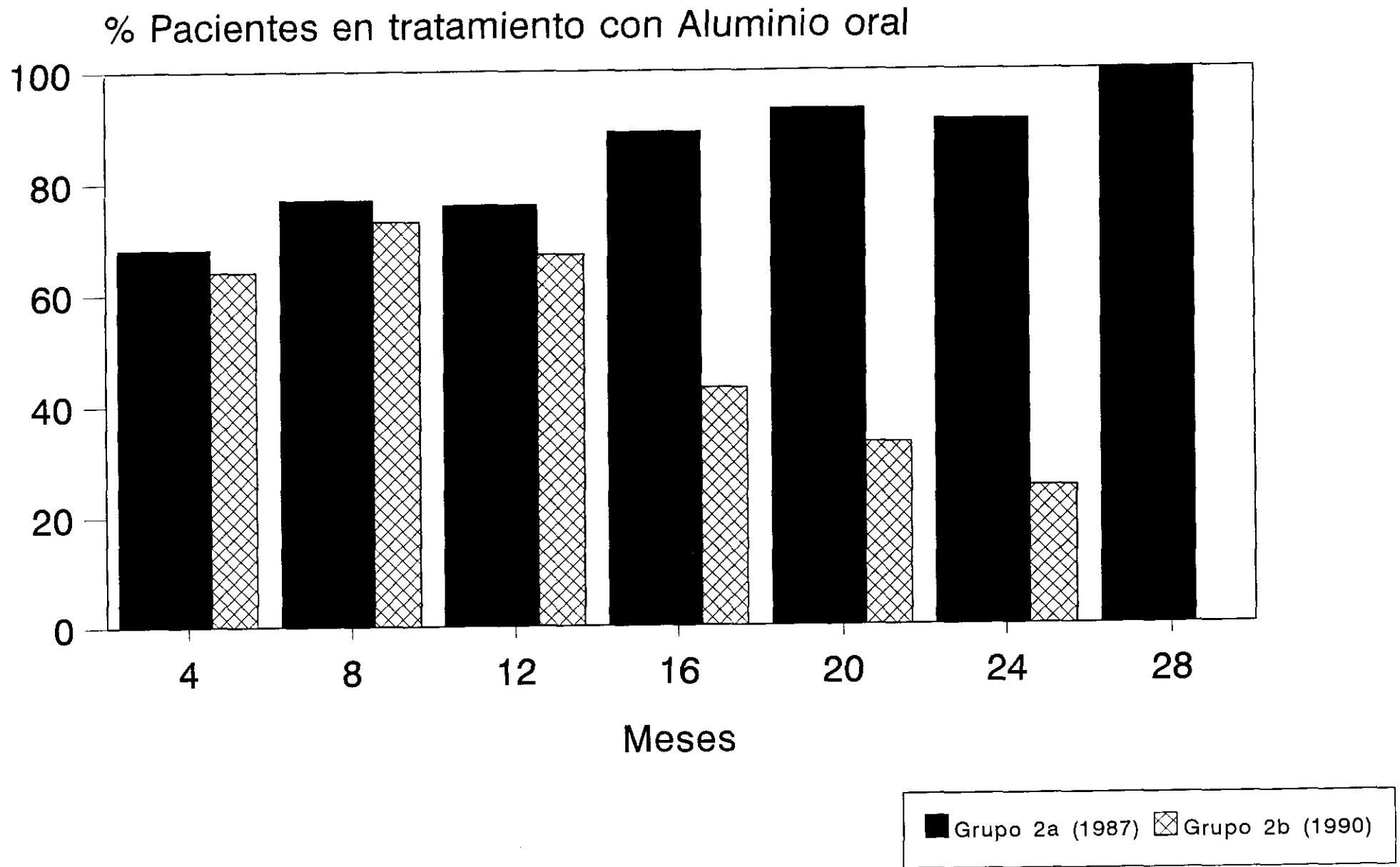


Figura 26. Comparación porcentaje de pacientes tratados con aluminio oral
Grupo 2a PTHB > 250 (1987) Grupo 2b PTHB > 250 (1990)

4.5. DETERMINACIONES ANALITICAS Y DOSIS DE MEDICAMENTOS EN EL GRUPO 2a Y GRUPO 2b CON PTH BASAL < 250 pg/ml. ANALISIS COMPARATIVO DE SU EVOLUCION.

Los datos referentes a los parámetros bioquímicos y dosis de medicamentos de este grupo se encuentran en las Tablas XIII y XIV.

Grupo 2a y PTHB < 250 (1987)

El análisis de la varianza para la PTH en los 33 pacientes estudiados muestra una estabilización de los niveles de PTH alrededor de 100 pg/ml, con tendencia a disminuir hacia 70-80 pg/ml (Figura 27).

El calcio total muestra un ascenso significativo ($p < 0.05$) partiendo de 9.1 ± 0.7 mg/dl y el primer año 9.4 ± 0.6 mg/dl y el segundo 9.6 ± 0.6 mg/dl. De forma similar ocurre con el calcio iónico que sufre incrementos desde 1.27 ± 0.08 mmol/l hasta 1.30 ± 0.08 mmol/l. Un 73% de los pacientes sufren crisis hipercalcémicas (Figuras 28 y 29).

Los niveles de fósforo se mantienen en 5.3 mg/dl (Figura 30).

Las dosis medias de calcitriol se mantienen en 0.15 mcg/día a lo largo del período de estudio entre 0.12-0.18 mcg/día. El porcentaje inicial de pacientes que toman calcitriol, es del 70% incrementándose hasta el 100% a finales del segundo año de estudio (Figuras 31 y 32).

Las dosis de calcio oral sufren un descenso importante a lo largo del estudio aunque resulta ser no significativo (2.5 ± 2.2 g/día hasta 1.1 ± 1.3 g/día), El porcentaje inicial de pacientes que toman calcio es del 73% disminuyendo el primer y segundo año al 50% (Figuras 33 y 34).

Las dosis de hidróxido de aluminio se incrementan a lo largo del período de estudio desde 1.1 ± 1.2 g/día hasta 1.3 ± 1.1 g/día el primer año, 2.0 ± 1.1 g/día el segundo año. El porcentaje de pacientes se incrementa del 70% en basal y el primer año, al 100% el segundo año (Figuras 35 y 36).

Grupo 2b y PTHB < 250 (1990)

El análisis de la varianza para los **27 pacientes estudiados** muestra que la PTH se mantiene a lo largo de todo el estudio, partiendo de niveles medios de 81 ± 46 pg/ml, llegando el primer año a 90 ± 63 y el segundo año a 71 ± 53 pg/ml (Figura 27).

El calcio total muestra un ligero ascenso no significativo ($9.4-9.8$ mg/dl) y de forma similar ocurre con el calcio iónico que sufre incrementos desde 1.26 ± 0.09 mmol/l hasta 1.29 ± 0.12 mmol/l. Un 45% de los pacientes sufren crisis hipercalcémicas (Figuras 28 y 29).

Los niveles de fósforo sufren un ligero ascenso no significativo desde 5.2 hasta 6.3 mg/dl (Figura 30).

Las dosis medias de calcitriol disminuyen desde 0.0625 hasta 0 mcg/día, al igual que el porcentaje de pacientes en tratamiento con calcitriol que pasan del 50% al 0% (Figuras 31 y 32).

Las dosis de calcio oral se mantienen entre 2-3 g/día así como el porcentaje de pacientes que reciben calcio oral que es del 80%. Un 41% de los pacientes sufren crisis hipercalcémicas (Figuras 33 y 34).

Las dosis de hidróxido de aluminio se mantienen a lo largo del período de estudio con una media de 0.6 g/día (entre 0-4), el porcentaje de pacientes que recibe aluminio es del 35% de forma mantenida (Figuras 35 y 36).

COMPARACION GRUPO 2a-2b PTHB < 250 (1987 vs 1990)

Los datos referentes a los parámetros bioquímicos y dosis de medicamentos de este grupo se encuentran en las Tablas XIII y XIV.

La comparación mediante el test de comparación de muestras independientes, ha demostrado que no hay diferencias significativas, entre los niveles basales de PTH y su evolución (80-100 pg/ml) (Figura 27).

El calcio total basal es similar y el ascenso para ambos grupos también lo es de 9.4-9.8 mg/dl y para el calcio iónico de 1.25 a 1.30 mmol/l (Figuras 28 y 29).

El calcitriol es significativamente distinto (T2 $p < 0.05$; T3 $p < 0.01$; T4, T5 $p < 0.001$), existiendo una tendencia a mantener las dosis utilizadas en el Grupo 2a PTHB < 250 en 0.15 mcg/día (en el 70% de los pacientes e incrementándose hasta el 100%) y a descender en el Grupo 2b PTHB < 250 de 0.0625 hasta 0 mcg/día (disminuyendo el % de pacientes que reciben este tratamiento del 50% al 0%) (Figuras 31 y 32).

Las dosis de Calcio con tendencia al descenso en el Grupo 2a PTHB < 250 tanto las dosis (2-1 g/día) como el porcentaje de pacientes (70-50%), mientras que los del Grupo 2b PTHB < 250 mantienen dosis entre 2.3 g/día y el porcentaje de pacientes que reciben 80% (Figuras 33 y 34).

Las dosis de Aluminio se incrementan en el Grupo 2a PTHB < 250 (1-2 g/día) así como el porcentaje de pacientes (70-100%), mientras que en el Grupo 2b PTHB < 250 las dosis se mantienen en 0.6 g/día y el porcentaje de pacientes que reciben aluminio en el 35%. La diferencia de las dosis de aluminio resulta ser significativa a partir del dato basal y se mantiene durante todo el período de estudio. (T2 $p < 0.05$; T3 $p < 0.01$; T4 $p < 0.01$, T5 $p < 0.001$, T6 $p < 0.01$) (Figuras 35 y 36).

Tabla XIII. Parámetros Bioquímicos de los Grupos 2a y 2b PTHB < 250 pg/ml

	Grupo 2a media global	Grupo 2b media global	Comparación media global
PTH	89 ± 67 n = 179	82 ± 53 n = 118	NS
Ca	9.52 ± 0.83 n = 182	9.63 ± 0.74 n = 118	NS
Ca + +	1.28 ± 0.08 n = 165	1.26 ± 0.09 n = 117	p < 0.05
P	5.35 ± 1.16 n = 181	5.43 ± 1.24 n = 118	NS

Tabla XIV. Dosis de Medicamentos Grupo 2a y 2b PTHB < 250 pg/ml

	Grupo 2a (media global)	Grupo 2b (media global)	comparación
Calcitriol	0.15 ± 0.15 n = 189	0.04 ± 0.08 n = 118	p < 0.001
Calcio oral	1.95 ± 2.05 n = 189	2.10 ± 1.74 n = 118	NS
Aluminio oral	1.55 ± 1.31 n = 189	0.51 ± 0.92 n = 118	p < 0.001

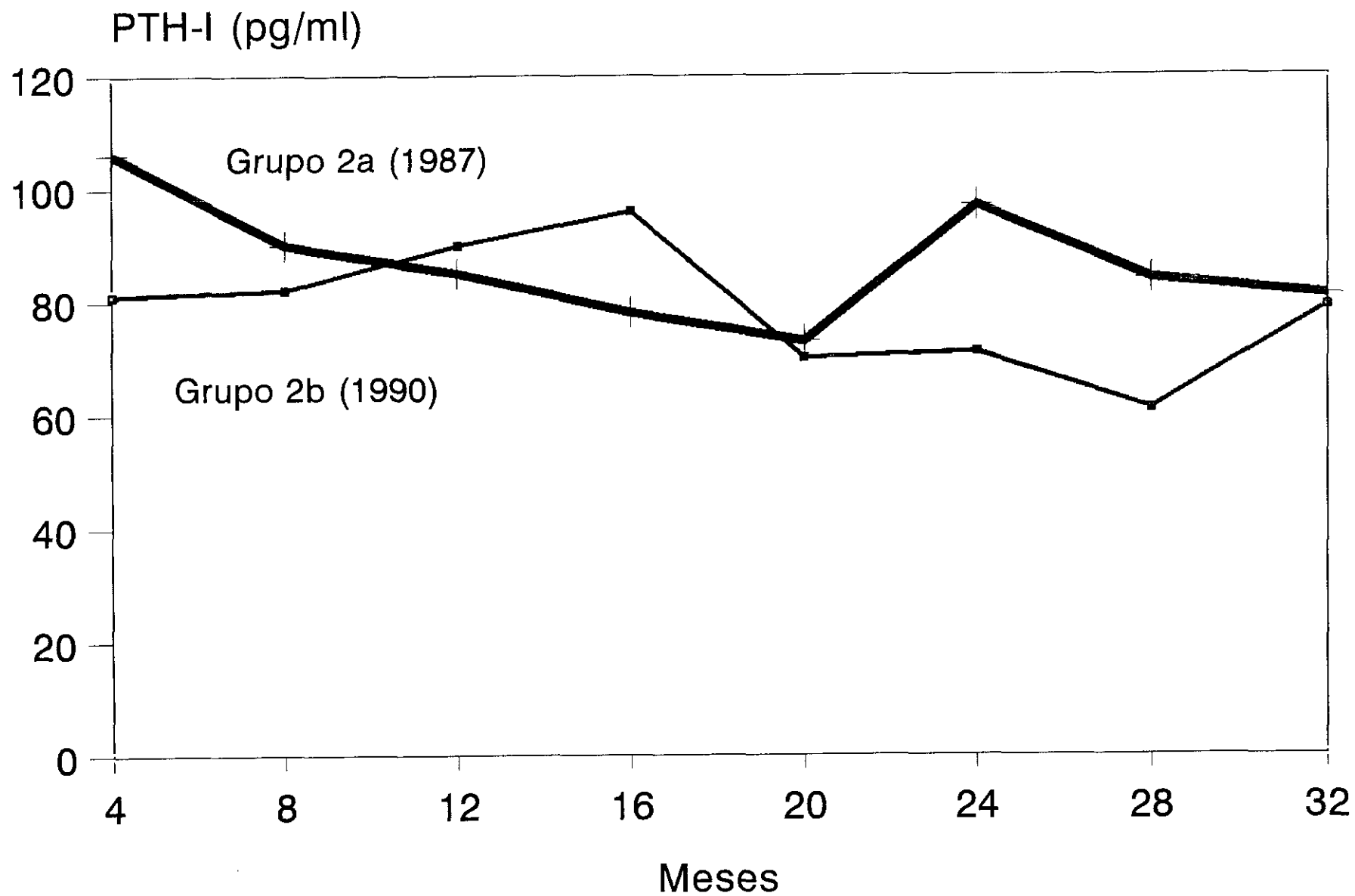


Figura 27. Comparación PTH-I Grupo 2a PTHB<250 (1987) Grupo 2b PTHB<250 (1990)
Sin diferencias significativas

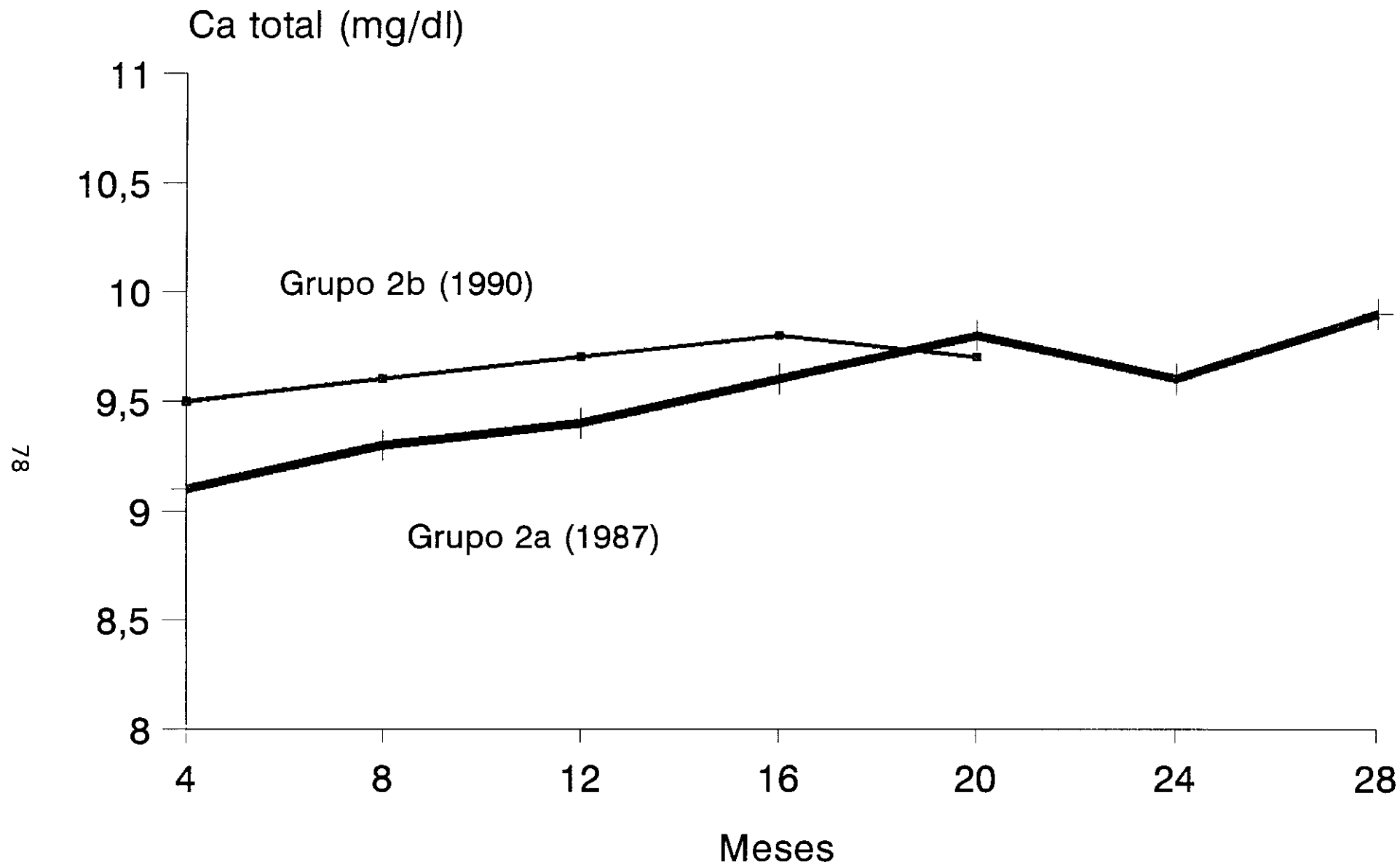


Figura 28. Comparación Calcio total Grupo 2a PTHB<250 (1987) Grupo 2b PTHB<250 (1990)
Sin diferencias significativas

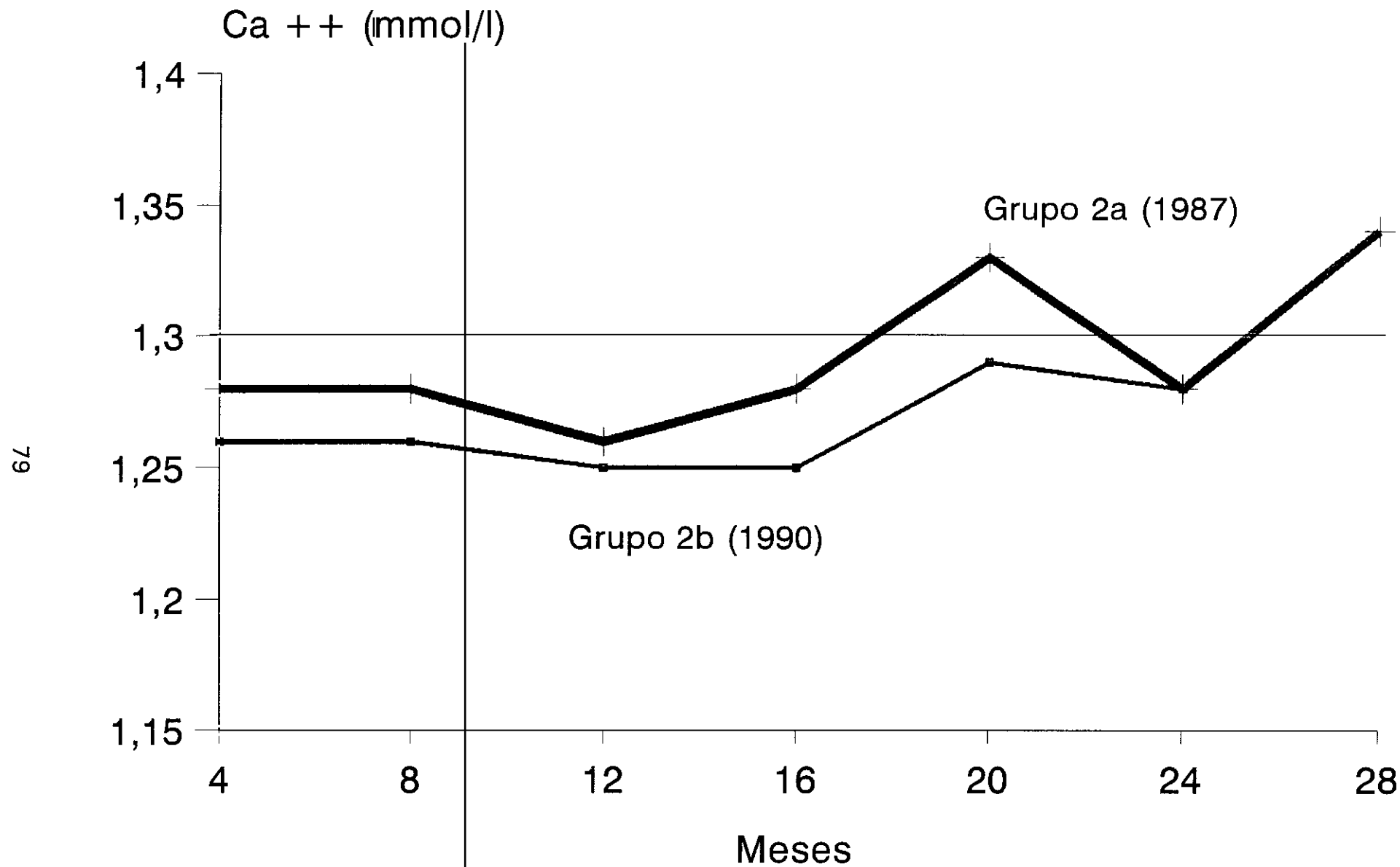


Figura 29. Comparación Calcio iónico Grupo 2a PTHB<250 (1987) Grupo 2b PTHB<250 (1990)
La media global de ambos grupos presenta diferencias significativas $p < 0.05$

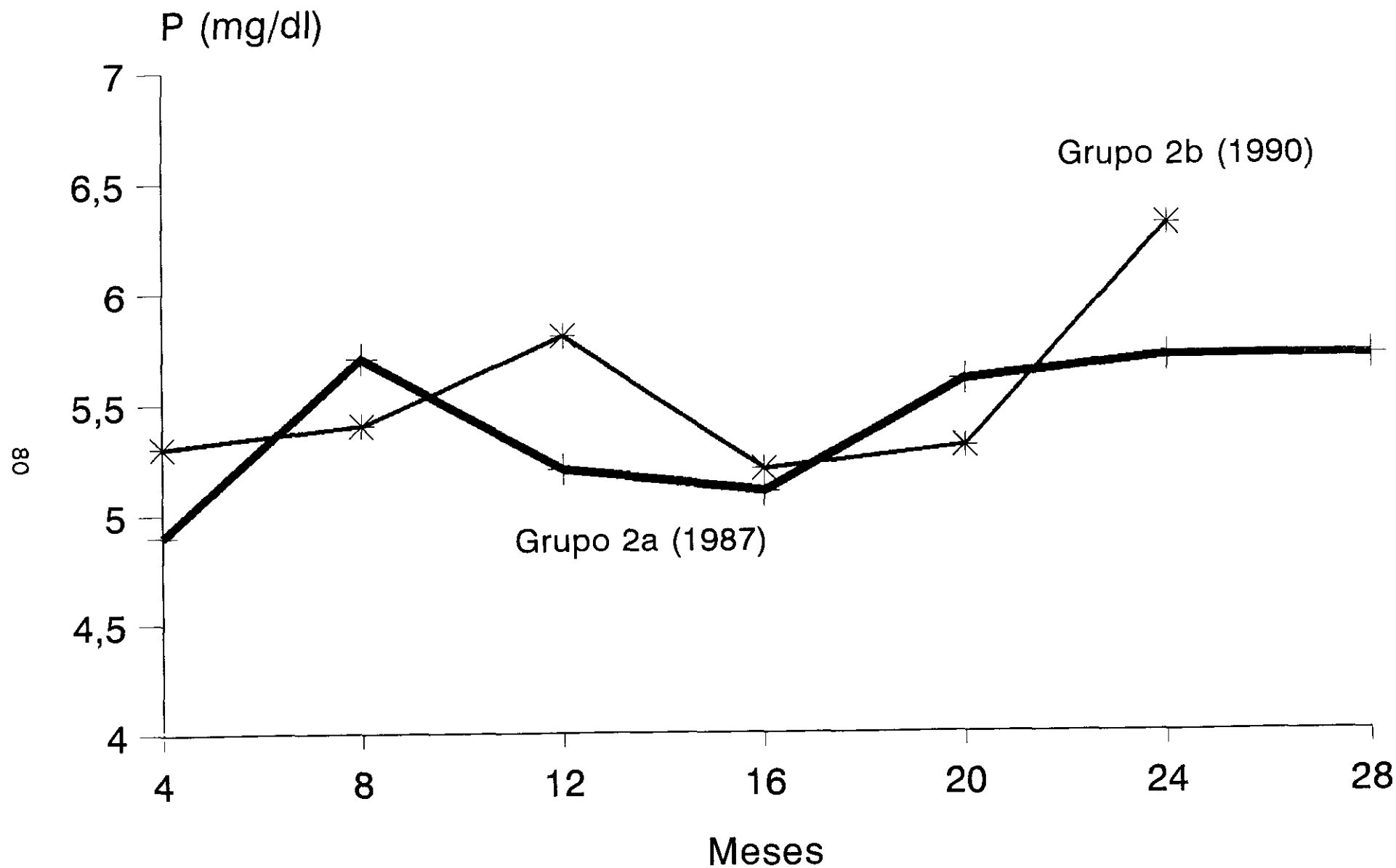


Figura 30. Comparación fósforo sérico Grupo 2a PTHB<250 (1987) Grupo 2b PTHB<250 (1990). Sin diferencias significativas

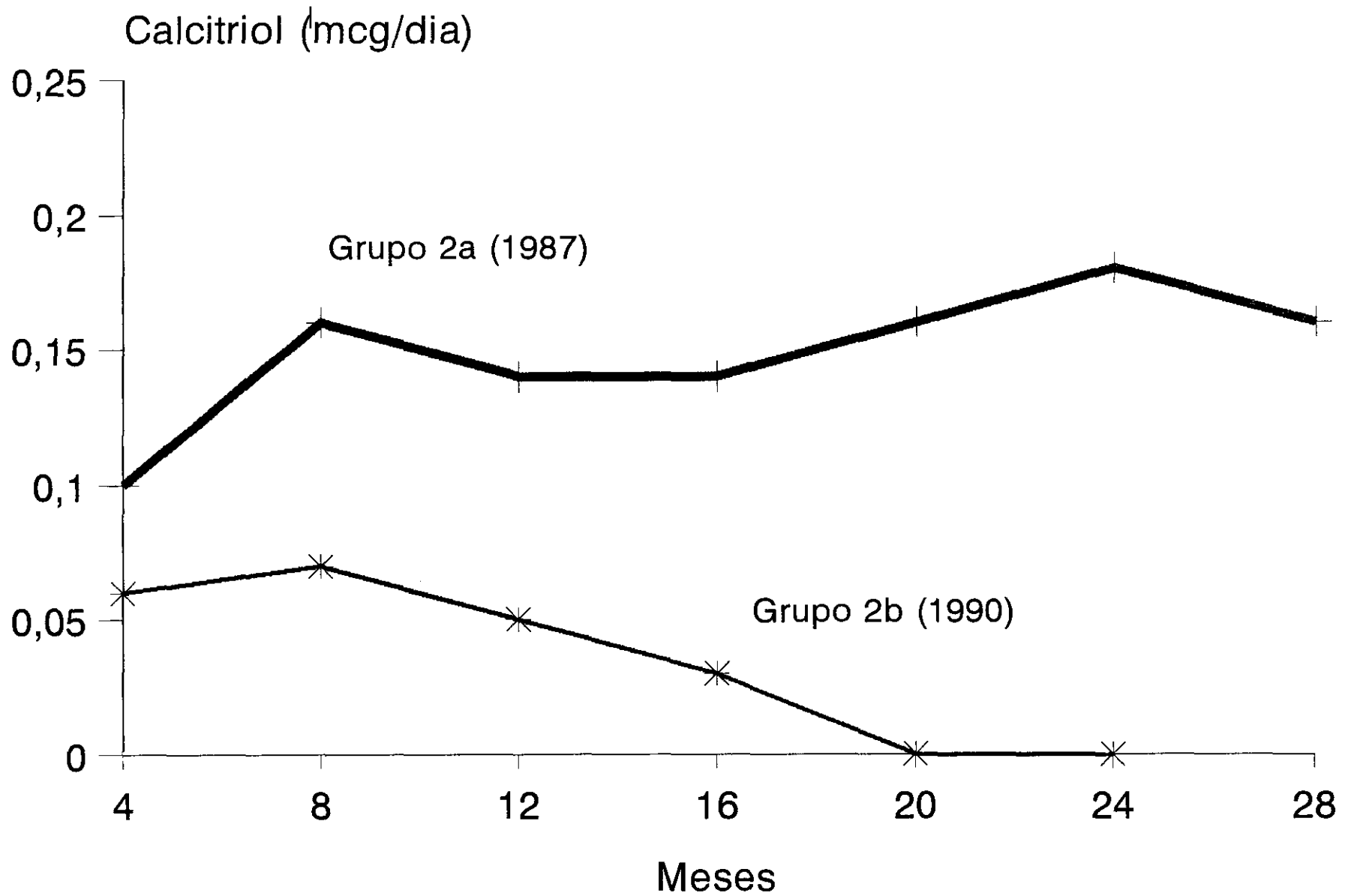


Figura 31. Comparación Calcitriol Grupo 2a PTHB<250 (1987) Grupo 2b PTHB<250 (1990)
La media global muestra diferencias significativas intergrupales $p < 0.001$

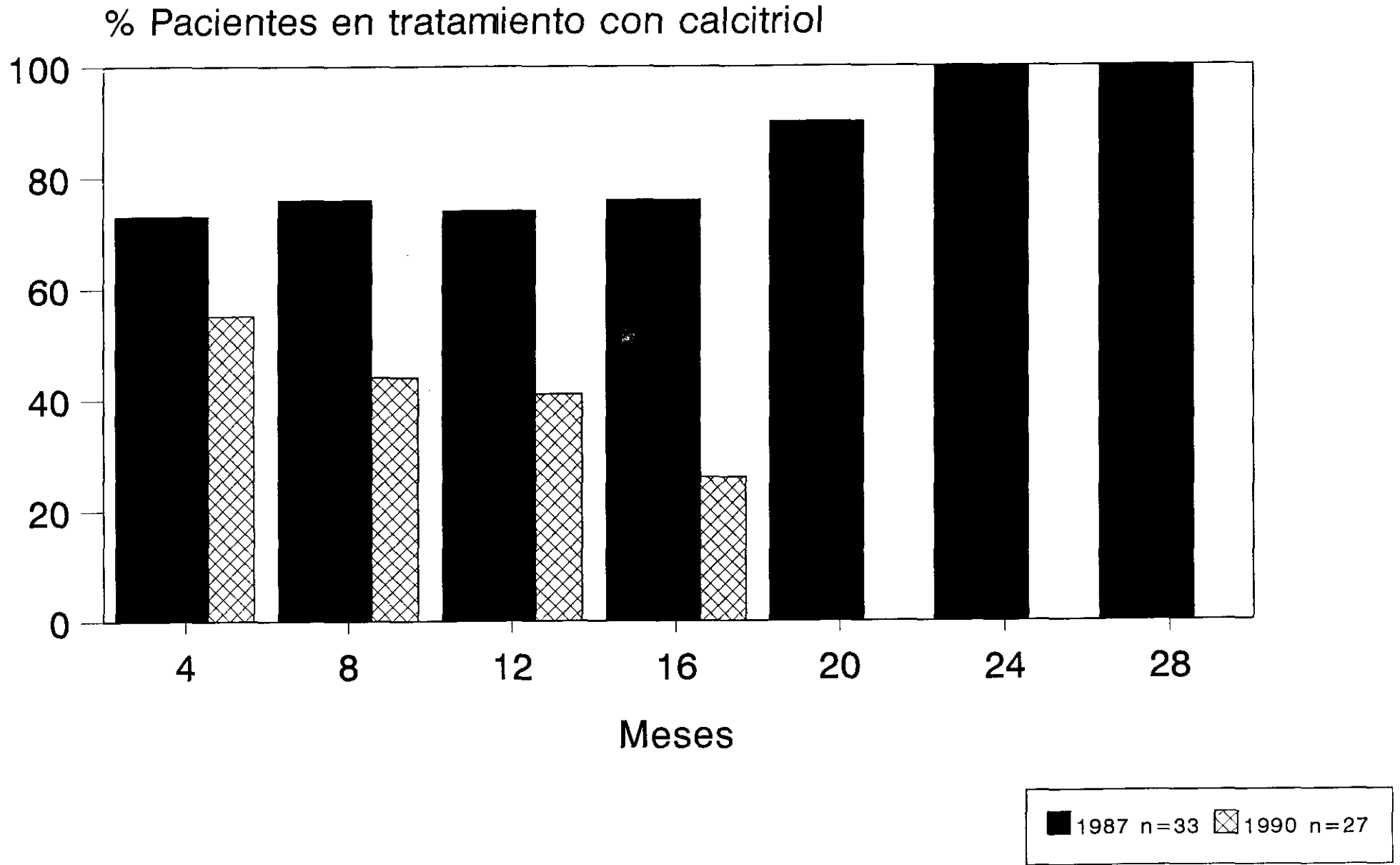


Figura 32. Comparación porcentaje de pacientes en tratamiento con calcitriol en el Grupo 2a PTHB<250 (1987) y Grupo 2b PTHB<250 (1990)

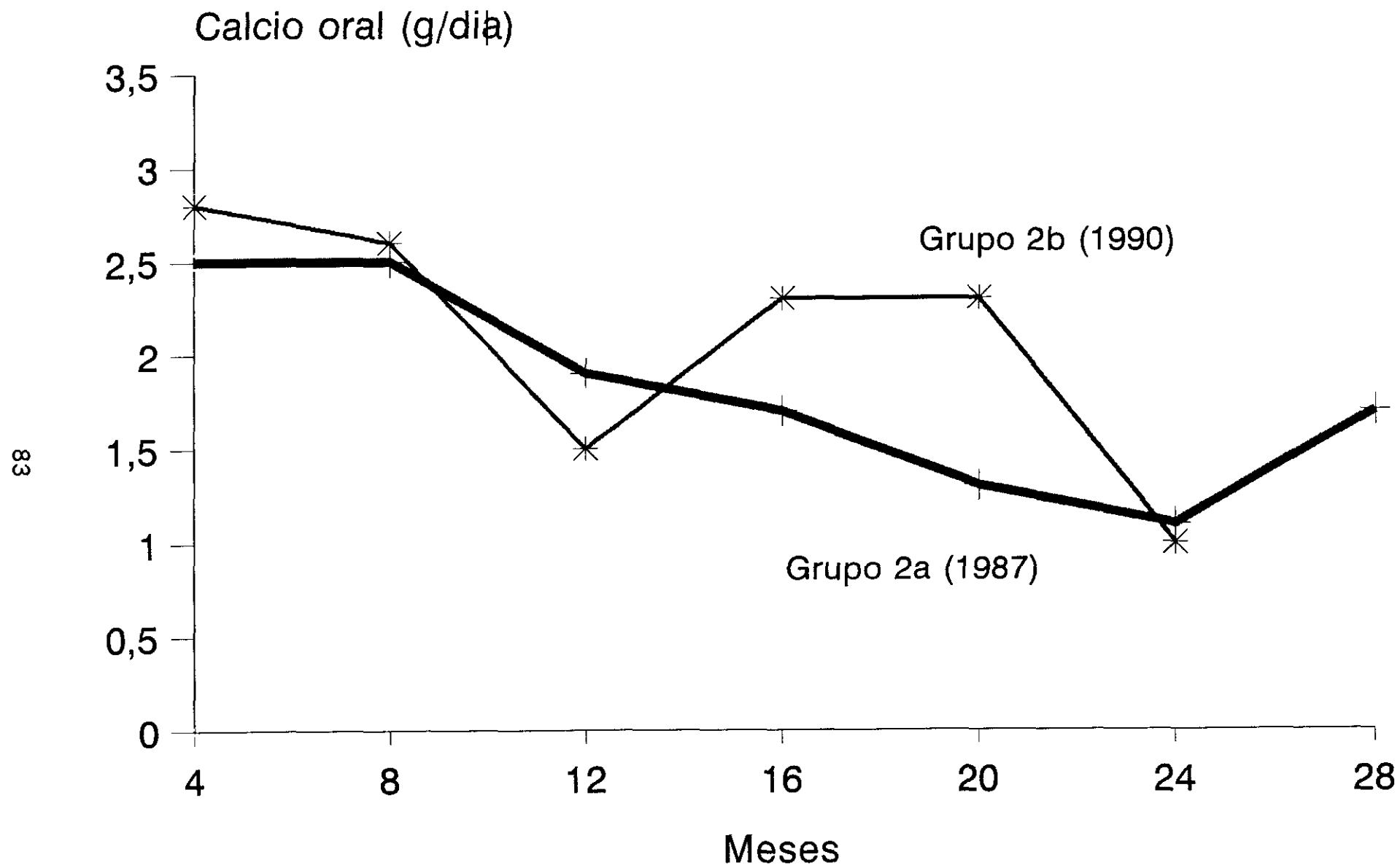


Figura 33. Comparación Calcio oral Grupo 2a PTHB<250 (1987) Grupo 2b PTHB<250 (1990)
Sin diferencia significativas

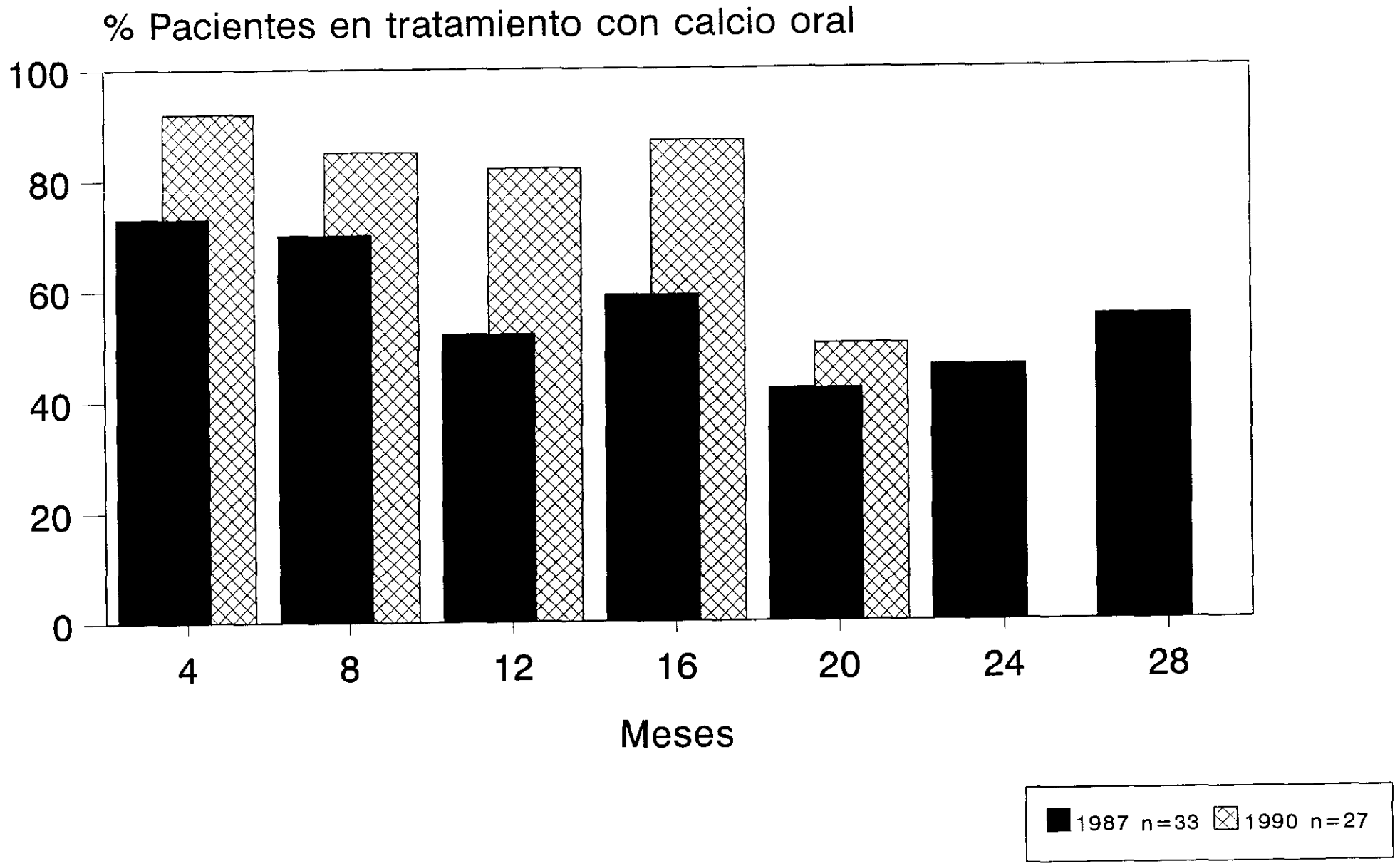


Figura 34. Comparación porcentaje de pacientes en tratamiento con calcio oral
Grupo 2a PTHB<250 (1987) Grupo 2b PTHB<250 (1990)

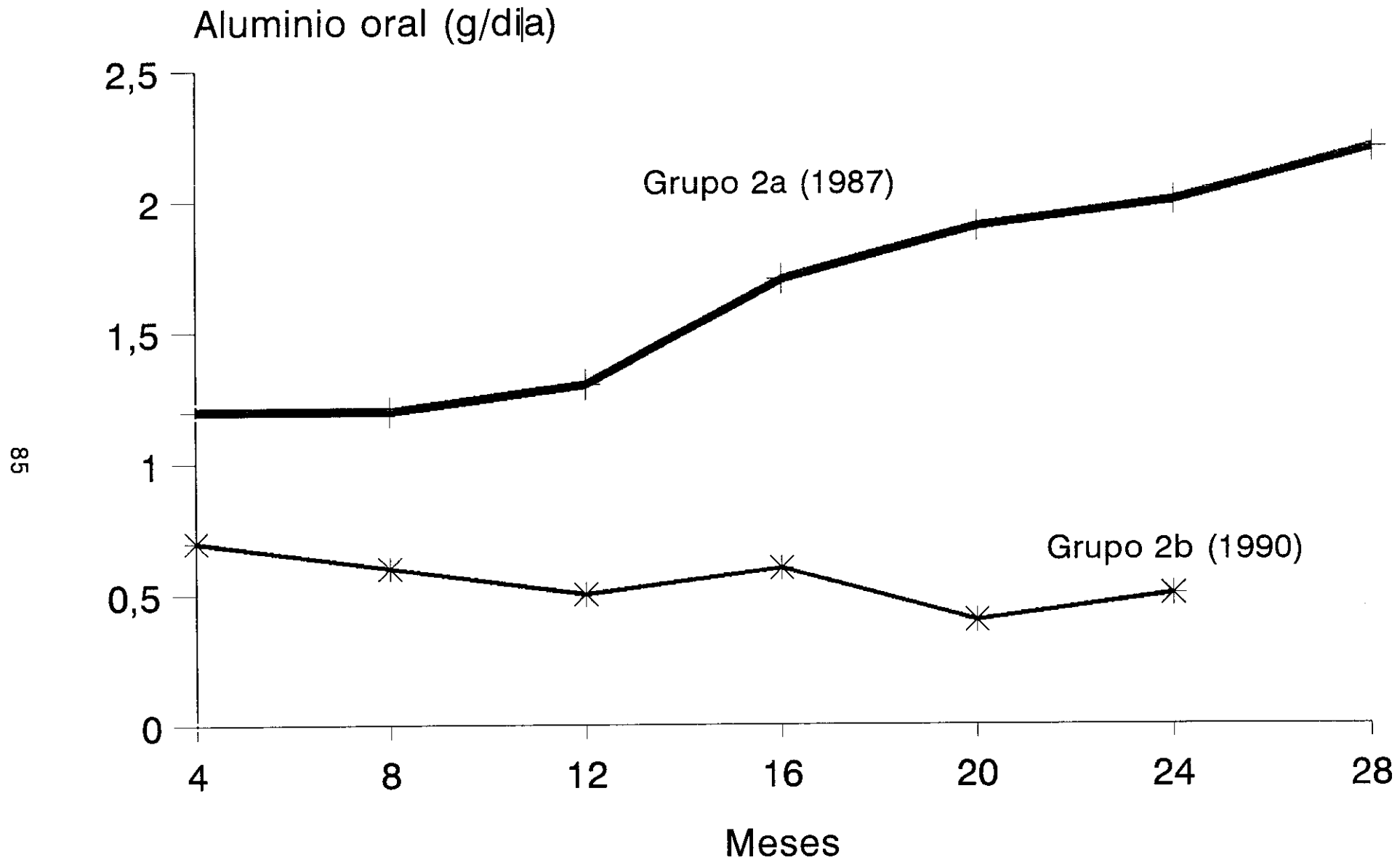


Figura 35. Comparación Aluminio oral Grupo 2a PTHB<250 (1987) Grupo 2b PTHB<250 (1990)
 La media global de ambos grupos presenta diferencias significativas $p < 0.001$

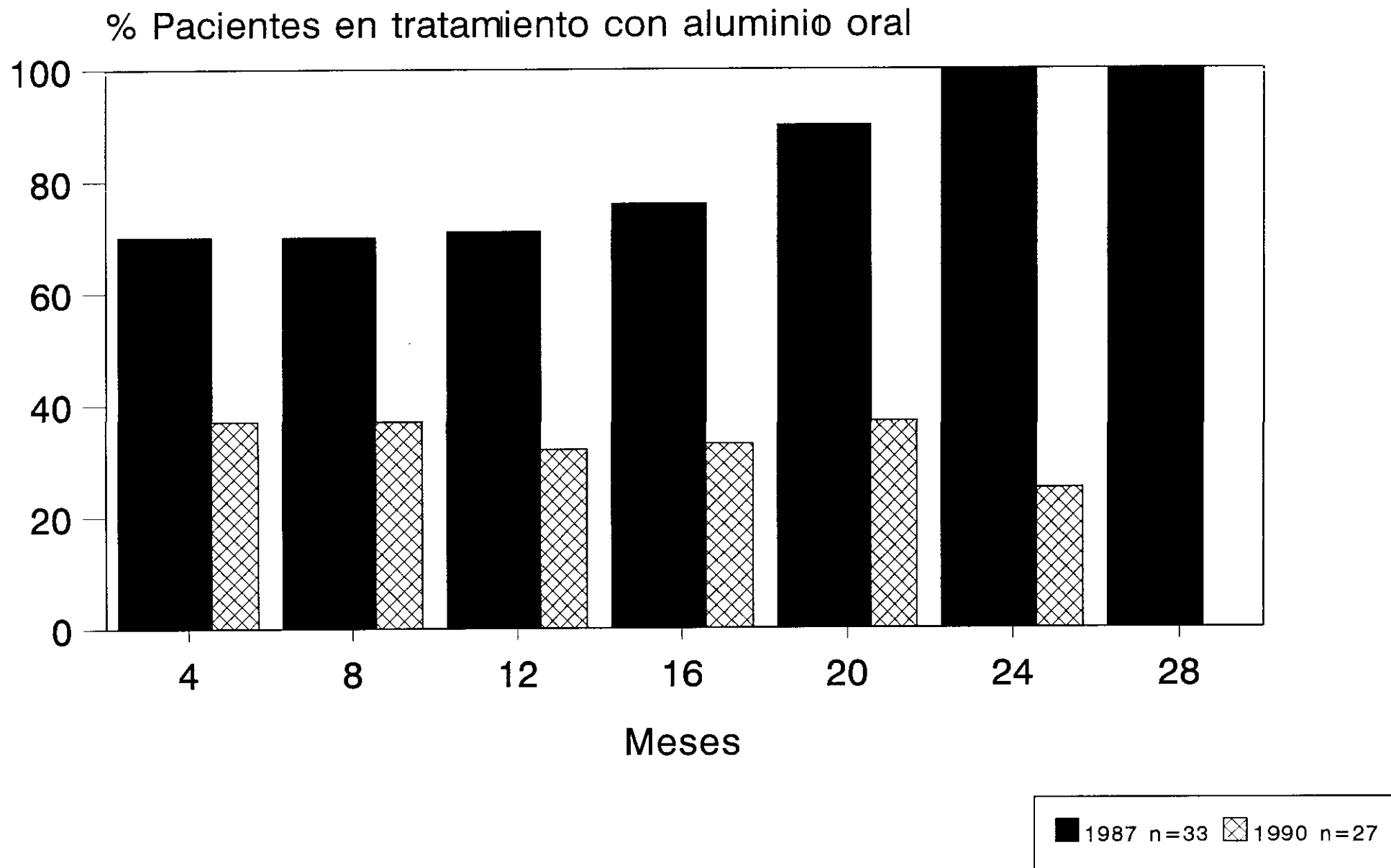


Figura 36. Comparación porcentaje de pacientes en tratamiento con aluminio oral.
Grupo 2a PTHB<250 (1987) Grupo 2b PTHB<250 (1990)

4.6. DETERMINACIONES ANALITICAS Y DOSIS DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES QUE NO RECIBEN TRATAMIENTO CON CALCITRIOL EN EL GRUPO 2a. ANALISIS COMPARATIVO FRENTE A LOS QUE RECIBEN CALCITRIOL.

GRUPO 2a PTHB < 250 NO CALCITRIOL (1987)

Se ha estudiado la evolución de 6 pacientes que no toman calcitriol. No hay variaciones a lo largo de 2 años respecto a los niveles de PTH que se mantienen en una media de 50 pg/ml (Figura 37), los niveles de fósforo también se mantienen en 4.9 mg/dl, el calcio iónico en 1.29 mmol/l (Figura 38), el calcio total en 9.7 mg/dl. Las dosis de calcio oral y de hidróxido de aluminio son fluctuantes sin presentar diferencias significativas en el período de estudio. Para el calcio las dosis media es de 2 g/día y para el aluminio de 0.7 g/día (Figuras 39 y 40).

La diferencia con los que toman calcitriol (n = 27) es:

PTH: La media global es significativamente mayor en los que toman calcitriol respecto a los que no lo toman ($p < 0.001$) (Figura 37).

El valor basal es significativamente mayor para los que si toman calcitriol (121 ± 68 pg/ml) que para los que no los toman (37.6 ± 19.4) ($p < 0.001$) . El resto de los valores no muestran diferencias significativas.

CALCIO: La media global es superior en el grupo que no toma calcitriol sin resultar significativo. En los que toman calcitriol es de 9.0-9.8 mg/dl y para los que no lo toman 9.6-10 mg/dl en los que toman calcitriol (9.8 ± 0.8 mg/dl)

CALCIO IONICO: La media global es superior en el grupo que no toma calcitriol sin resultar significativo. En los que toman calcitriol es de 1.26-1.33 mmol/l y para los que no lo toman 1.34-1.25 mmol/l. (Figura 38).

FOSFORO: La media global es significativamente mayor en los que toman calcitriol (5.4 ± 1.2 mg/dl) respecto a los que no lo toman (4.8 ± 0.8 mg/dl) ($p < 0.05$).

Los valores basales no muestran diferencias significativas y el resto tampoco.

Las dosis medias de calcio oral son similares en ambos grupos la media es de 1.94/g/día en los que si toman calcitriol y de 1.99 g/día para los que no lo toman. Las dosis medias de aluminio son significativamente mayores en el grupo que toma calcitriol (1.68 vs 0.75 g/día;p<0.001) (Figuras 39 y 40).

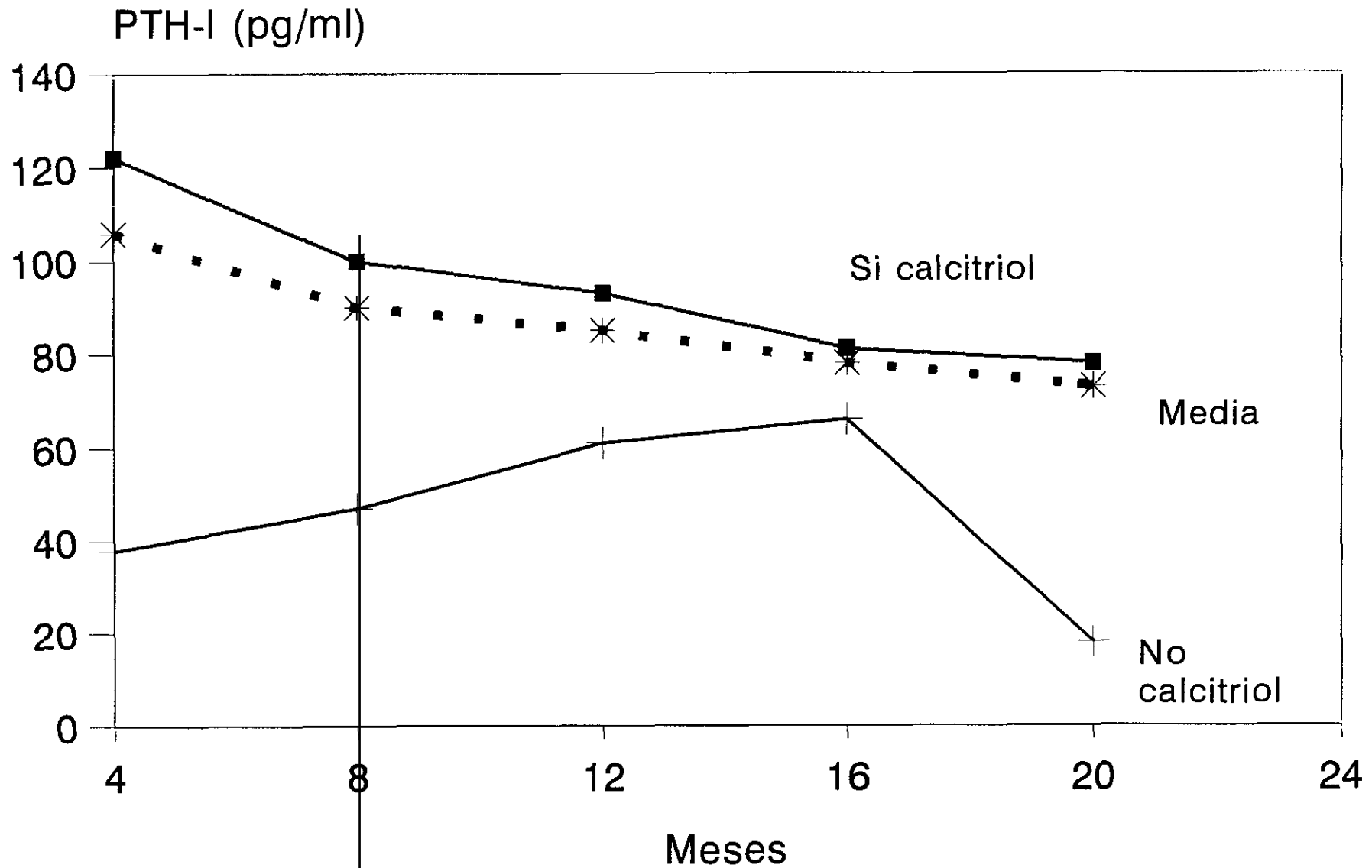


Figura 37. Comparación niveles de PTH-I en pacientes del Grupo 2a PTHB<250 (1987) según reciban o no calcitriol. La media global es significativamente mayor en los que reciben calcitriol $p<0.001$

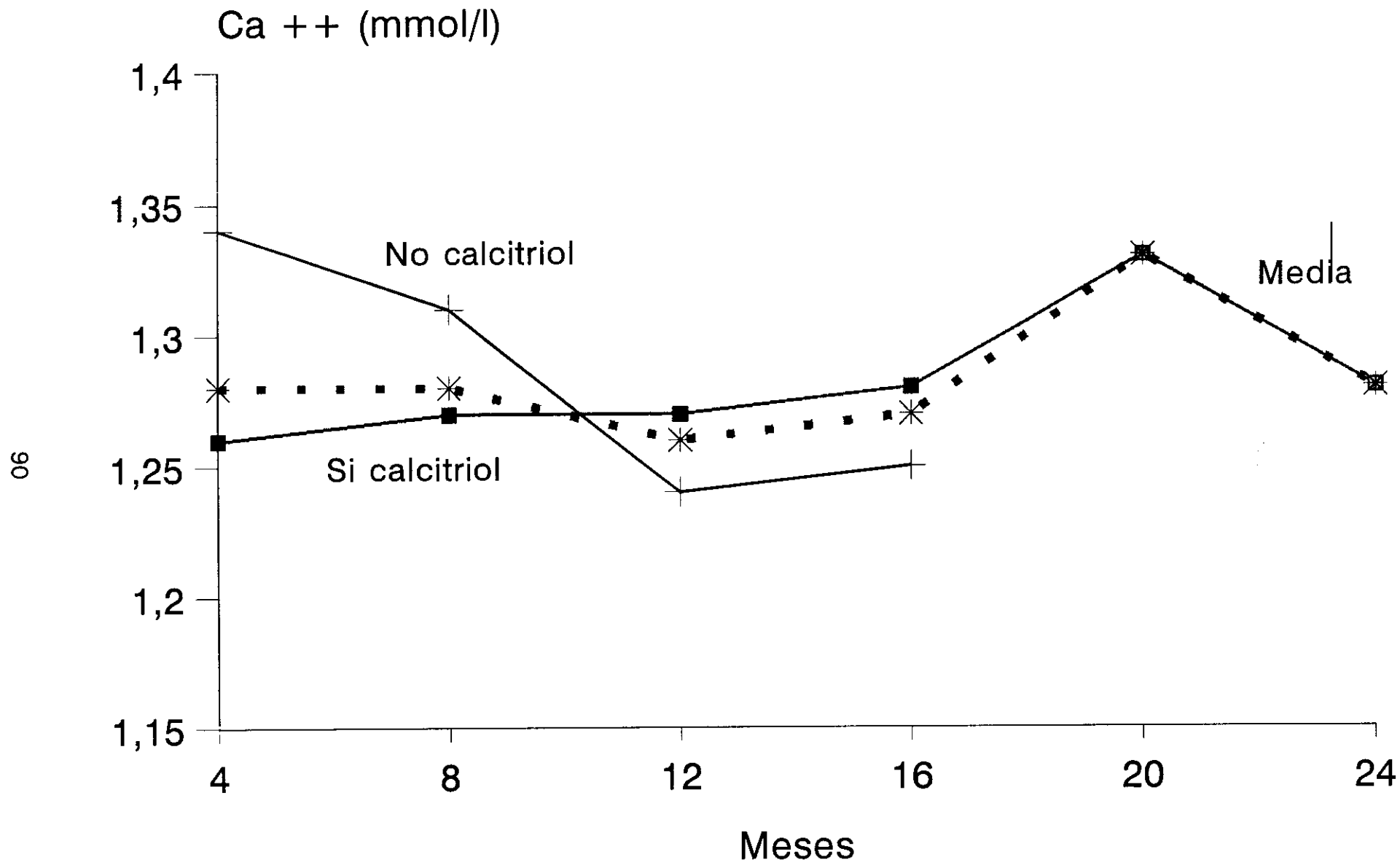


Figura 38. Comparación Calcio iónico Grupo 2a PTHB<250 (1987) entre pacientes que reciben o no calcitriol. Sin diferencias significativas.

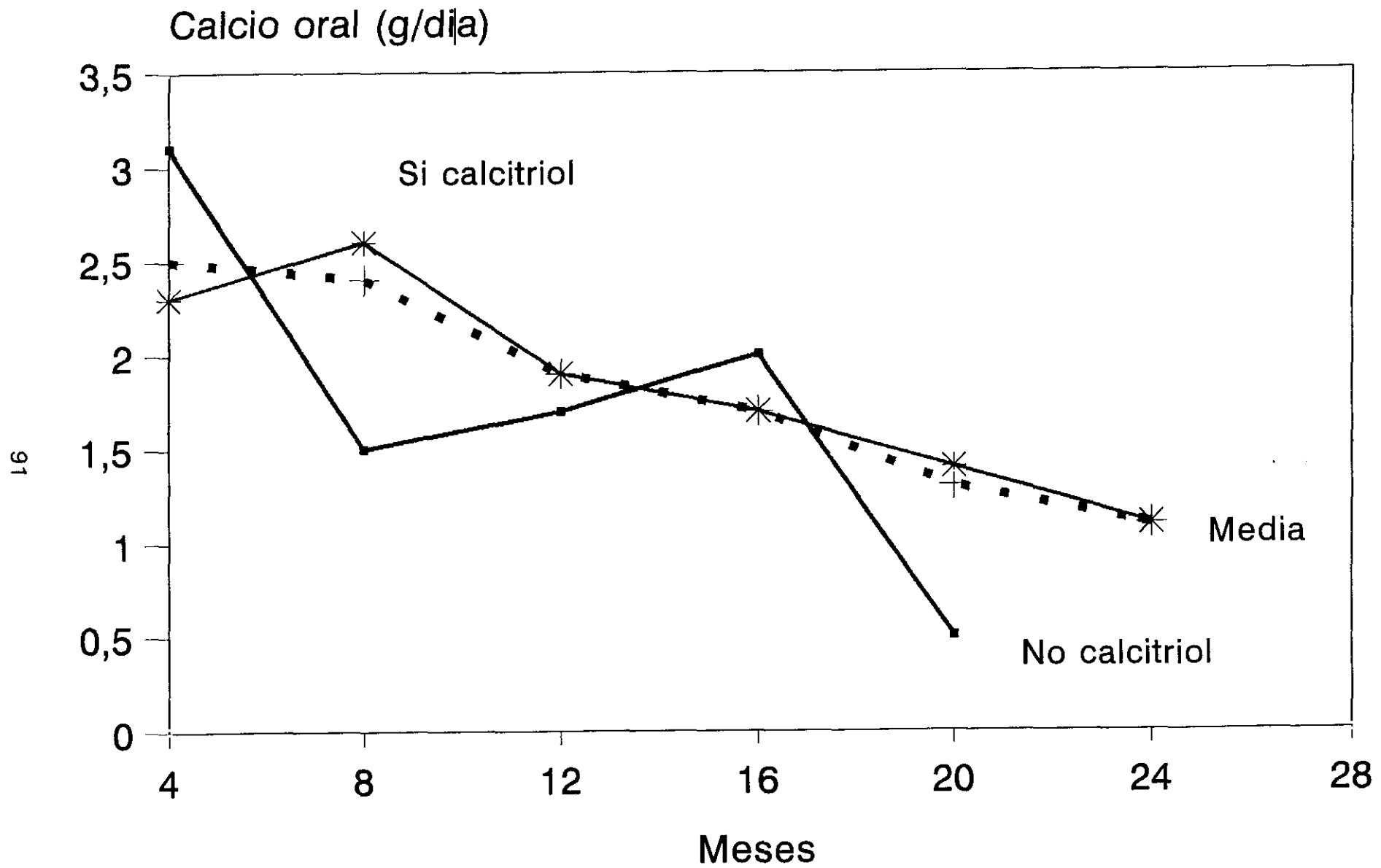


Figura 39. Comparación Calcio oral Grupo 2a PTHB<250 (1987) entre pacientes que reciben o no calcitriol. Sin diferencias significativas.

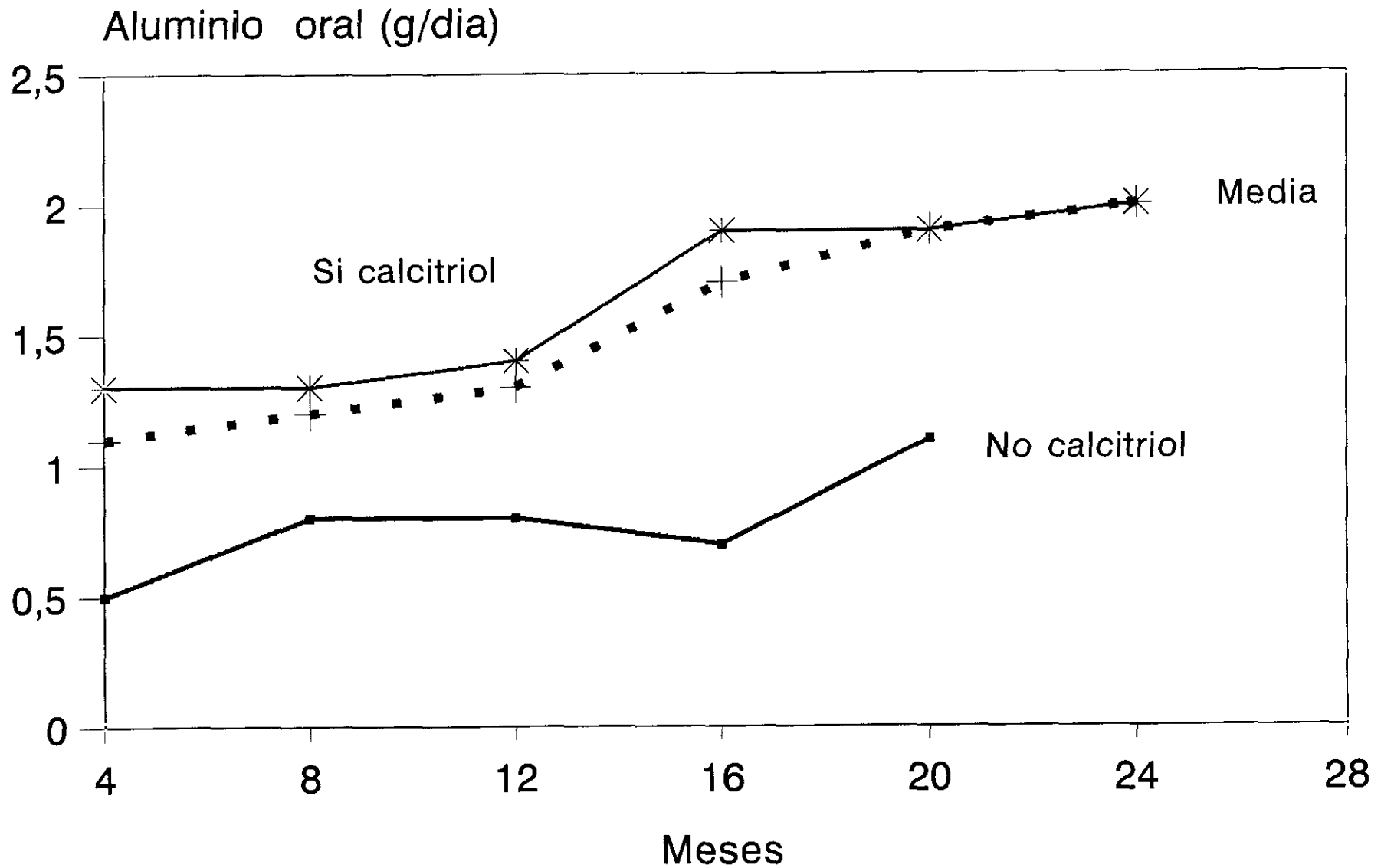


Figura 40. Comparación Aluminio oral Grupo 2a PTHB < 250 (1987) entre pacientes que reciban o no calcitriol. La media global es significativamente mayor para los que reciben calcitriol $p < 0.001$

4.7. DETERMINACIONES ANALITICAS Y DOSIS DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES QUE NO RECIBEN TRATAMIENTO CON CALCITRIOL EN EL GRUPO 2b. ANALISIS COMPARATIVO FRENTE A LOS QUE RECIBEN CALCITRIOL.

Grupo 2b PTH < 250 NO CALCITRIOL (1990)

Se ha estudiado la evolución de 9 pacientes que no toman calcitriol. No hay variaciones a lo largo de 2 años respecto a los niveles de PTH que se mantienen en una media de 70 pg/ml (Figura 41), los niveles de fósforo también se mantienen en 5.1 mg/dl, el calcio iónico basal es de 1.23 mmol/l (Figura 42) y también se mantiene, el calcio total oscila entre 9-10 mg/dl. Las dosis de calcio oral (Figura 43) y de hidróxido de aluminio (Figura 44) son fluctuantes sin presentar diferencias significativas en el período de estudio. Para el calcio las dosis medias oscilan entre 1.5-3.4 g/día y para el aluminio entre 0.1-0.5 g/día.

La diferencia con los que toman calcitriol (n = 18) es:

PTH: La media global es significativamente mayor en los que toman calcitriol (90.1 ± 56.7 pg/ml) respecto a los que no lo toman (68.7 ± 44.9 pg/ml) ($p < 0.05$). Ni los valores basales ni la evolución muestran diferencias significativas. (Figura 41)

CALCIO: La media global es significativamente mayor en los que toman calcitriol (9.8 ± 0.8 mg/dl) respecto a los que no lo toman (9.4 ± 0.7 mg/dl) ($p < 0.01$). Los valores basales muestran diferencias significativas $p < 0.05$ y ninguno más. (9.7 ± 0.7 vs 9.0 ± 0.4 mg/dl)

CALCIO IONICO: La media global es significativamente mayor en los que toman calcitriol (1.28 ± 0.09 mmol/l) respecto a los que no lo toman (1.23 ± 0.07 mmol/l) ($p < 0.01$). Los valores basales muestran diferencias significativas ($p < 0.05$), pero el resto no. (Figura 42).

FOSFORO: La media global es significativamente mayor en los que toman calcitriol

(5.6 ± 1.2 mg/dl) respecto a los que no lo toman (5.1 ± 1.1 mg/dl) ($p < 0.05$).

Los valores basales no muestran diferencias significativas y el resto tampoco.

Las dosis de calcio oral son similares en ambos grupos (2.1 ± 1.7 g/día) y las dosis de aluminio son significativamente mayores en el grupo que toma calcitriol (0.065 ± 1.0 vs 0.26 ± 0.5 g/día; $p < 0.05$). (Figuras 43 y 44).

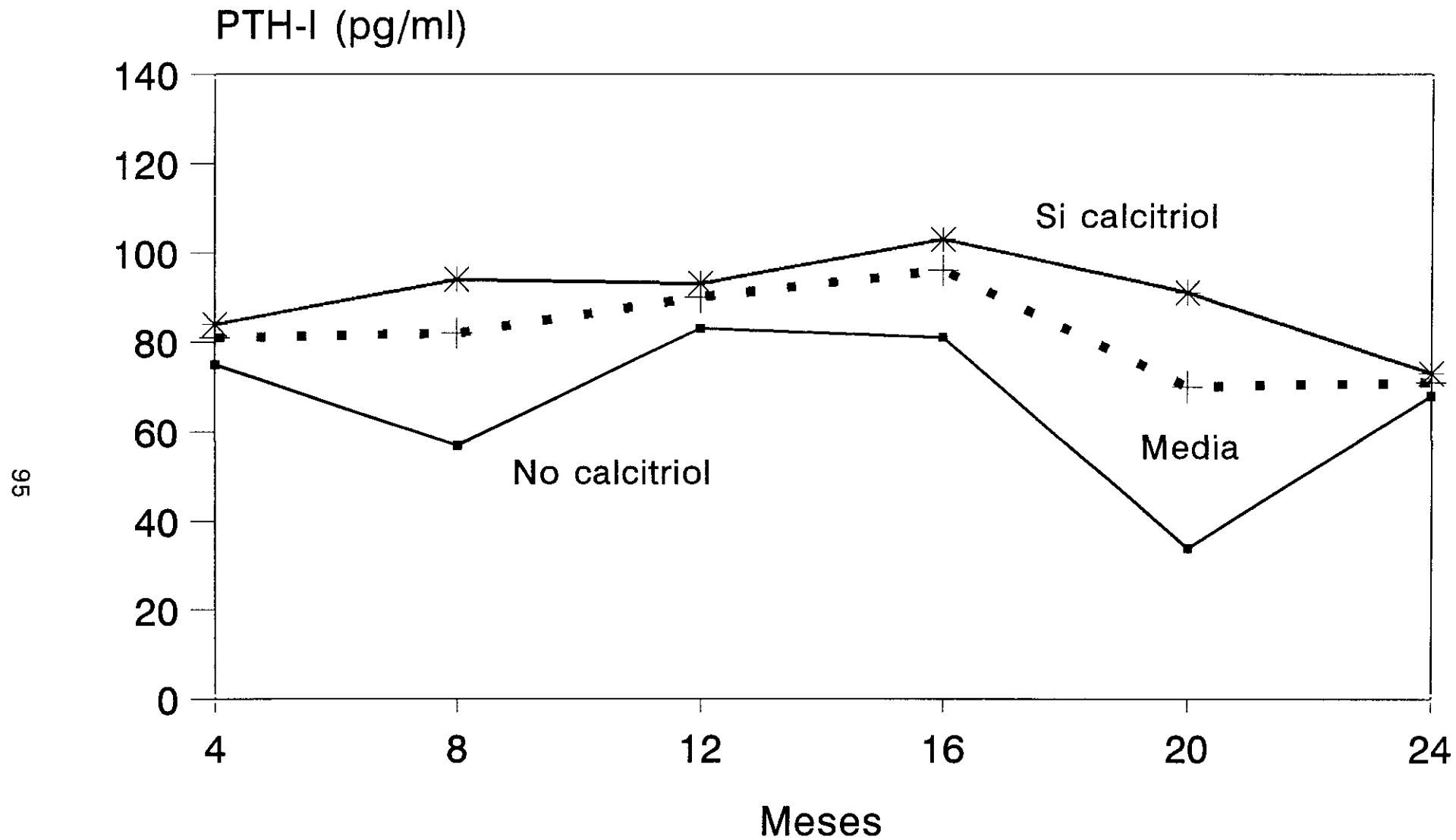


Figura 41. Comparación PTH-I Grupo 2b PTHB<250 (1990) entre pacientes que reciben o no calcitriol. La media global es significativamente mayor en los que reciben calcitriol $p < 0.05$

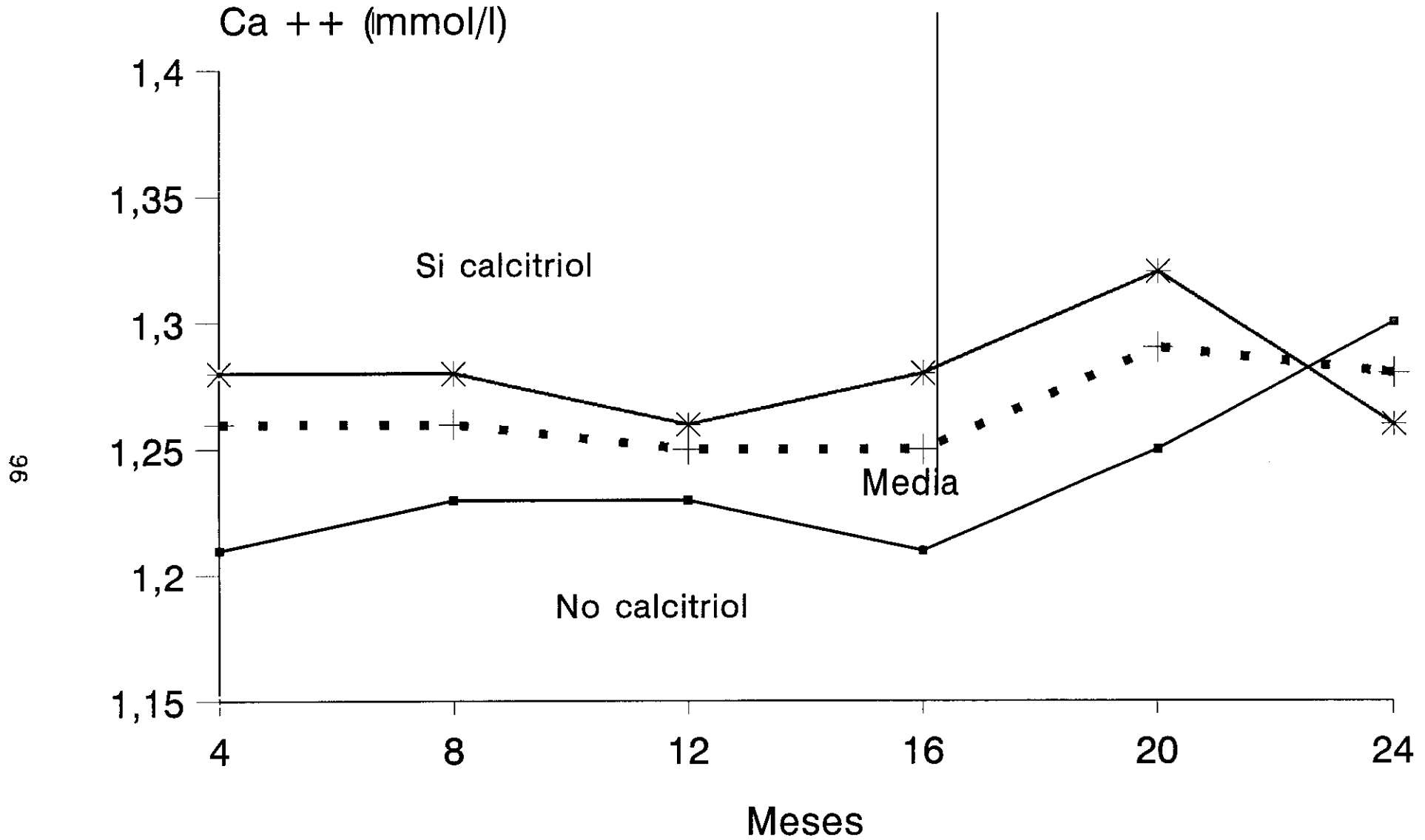


Figura 42. Comparación Calcio iónico Grupo 2b PTHB<250 (1990) entre pacientes que reciben o no calcitriol. La media global es significativamente mayor en los que reciben calcitriol $p < 0.01$.

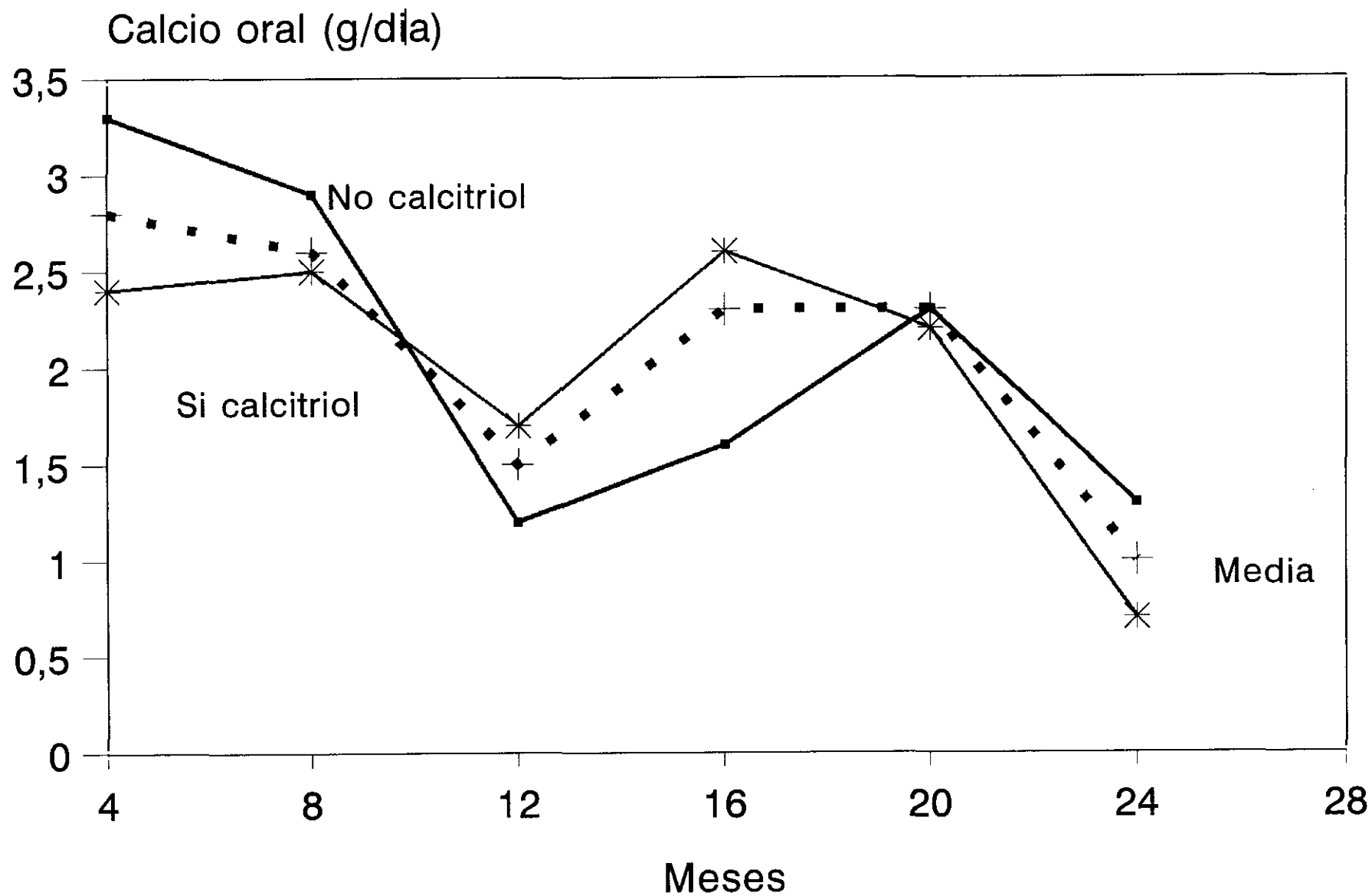


Figura 43. Comparación calcio oral Grupo 2b PTHB < 250 (1990) entre pacientes que reciben o no calcitriol. Sin diferencias significativas.

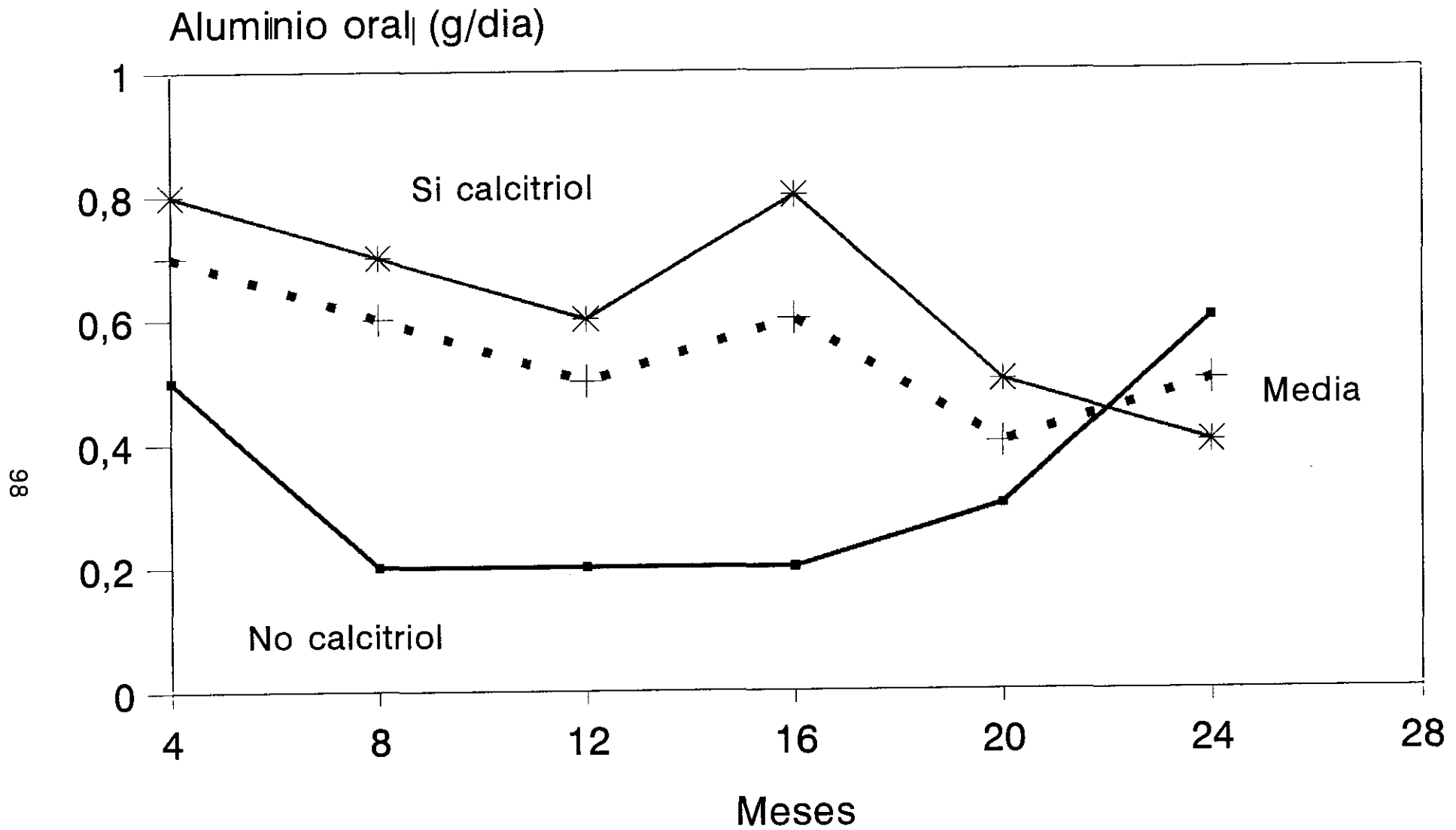


Figura 44. Comparación Aluminio oral Grupo 2b PTHB<250 (1990) entre pacientes que toman o no calcitriol. La media global es significativamente mayor para los que toman calcitriol $p < 0.05$

4.8. DESCRIPCION DE LAS CRISIS HIPERCALCEMICAS EN PACIENTES PERTENECIENTES AL GRUPO 2A y GRUPO 2B.

De todos los pacientes estudiados un 52% presentan crisis hipercalcémicas, El porcentaje de pacientes con crisis hipercalcémicas en el Grupo 2A fue del 63% (39/62) y en Grupo 2B del 39% (19/49), resultando ser significativamente menor en este último ($p < 0.01$). (Tabla XV).

Tabla XV. Crisis hipercalcémicas en los Grupos 2A y 2B

	PTHB < 250	PTHB > 250
GRUPO 2A	65% pacientes con crisis (22/34) 18% crisis del total determinaciones ca + + 1.8 crisis/paciente Supervivencia: 23.4 meses 1 paciente no control PTH no crisis	61% pacientes con crisis (17/28) 24% crisis del total determinaciones ca + + 2.5 crisis/paciente Supervivencia: 23.5 meses 6 pacientes no control PTH 4 de ellos con crisis
GRUPO 2B	45% pacientes con crisis (15/33) 23% crisis del total determinaciones ca + + 2.4 crisis/paciente Supervivencia: 19 meses 6 pacientes no control PTH 4 de ellos con crisis	25% pacientes con crisis (4/16) 15% crisis del total determinaciones ca + + 2.5 crisis/paciente Supervivencia: 16 meses 5 pacientes no control PTH 1 de ellos con crisis hipercalcemicas

Dentro de un mismo grupo tanto en el 2A (1987) como en el 2B (1990), no existen diferencias significativas de las crisis hipercalcémicas presentadas entre los que tienen PTHB mayor o menor de 250 pg/ml.

Pero en la comparación de frecuencias de pacientes con crisis hipercalcémicas en 2A y 2B con PTHB > 250 también resultó ser significativamente mayor ($p < 0.05$) para los pacientes de 2A 61%, frente al 2B 25%.

El mismo resultado se obtuvo en la comparación de frecuencias de pacientes con crisis hipercalcémicas, en 2A y 2B con PTHB < 250, que resultó ser significativamente mayor ($p < 0.05$), para los pacientes de 2A (65%), frente al 45% del 2B. Los parámetros bioquímicos y las dosis de medicamentos de los pacientes con crisis hipercalcémicas con PTHB < 250 se encuentran en las tablas XVI y XVII y los de los pacientes con PTHB > 250 en las tablas XVIII y XIX.

Tabla XVI. Parámetros Bioquímicos Grupo 2a y Grupo 2b PTHB < 250 pg/ml en Pacientes con Crisis Hipercalcémicas

	Grupo 2a	Grupo 2b
PTH	72 ± 68 n = 41	95 ± 96 n = 36
Ca	10.20 ± 0.86 n = 42	10.5 ± 0.64 n = 36
Ca + +	1.39 ± 0.06 n = 41	1.39 ± 0.04 n = 36
P	5.32 ± 1.10 n = 42	5.42 ± 1.12 n = 36

Tabla XVII. Dosis de medicamentos Grupo 2a y Grupo 2b PTHB < 250pg/ml en Pacientes con Crisis Hipercalcémicas

	Grupo 2a	Grupo 2b
Calcitriol	0.158 ± 0.166 n = 42	0.05 ± 0.07 n = 36
Calcio oral	1.71 ± 1.85 n = 42	1.70 ± 1.72 n = 36
Aluminio oral	2.01 ± 1.61 n = 42	0.81 ± 1.16 n = 36

Al comparar estos datos con su grupo de referencia (2b PTHB < 250) solamente resultaron ser en este grupo significativamente mayores, los datos referentes a calcio y calcio iónico ($p < 0.001$)

Tabla XVIII. Parámetros Bioquímicos Grupo 2a Y Grupo 2b PTHB > 250 pg/ml en Pacientes con Crisis Hipercalcémicas

	Grupo 2a	Grupo 2b
PTH	236 ± 182 n = 41	229 ± 104 n = 10
CA	10.35 ± 0.87 n = 42	10.56 ± 0.53 n = 10
CA + +	1.42 ± 0.06 n = 42	1.38 ± 0.03 n = 10
P	6.15 ± 0.88 n = 41	5.17 ± 1.28 n = 10

Tabla XIX. Dosis de Medicamentos Grupo 2a Y Grupo 2b PTHB > 250pg/ml en Pacientes con Crisis Hipercalcémicas

	Grupo 2a	Grupo 2b
Calcitriol	0.363 ± 0.258 n = 42	0.276 ± 0.256 n = 10
Calcio oral	0.86 ± 1.23 n = 42	1.70 ± 1.72 n = 36
Aluminio oral	1.99 ± 1.48 n = 42	1.45 ± 1.30 n = 10

Al comparar estos datos con su grupo de referencia (2b PTHB > 250) resultaron ser significativamente mayores en este grupo, los datos referentes a calcio y calcio iónico ($p < 0.001$).

Las características basales de todos los pacientes con crisis hipercalcémicas no muestran diferencias significativas con sus grupos de referencia respectivos.

De los 3 de los 4 pacientes de los que provenían de HD, presentan crisis hipercalcémicas.

La relación de los pacientes que reciben calcitriol y presentan crisis hipercalcémicas se expresa en tabla XX.

Tabla XX. Crisis hipercalcémicas y calcitriol

	GRUPO 2a	GRUPO 2b	TOTAL
NO CALCITRIOL	3/6 = 50%	2/9 = 22%	5/15 = 33%
SI CALCITRIOL	20/27 = 75%	9/18 = 50%	29/45 = 64%
TOTAL	23/33 = 69%	11/27 = 40%	

El número de pacientes con crisis hipercalcémicas en el Grupo que no recibe calcitriol (33%) es significativamente menor que el que reciben calcitriol (64%) $p < 0.05$ y las crisis hipercalcémicas en el 2a son mayores que en el 2b.

Las patologías basales de los pacientes con crisis hipercalcémicas se describen en la tabla XXI.

Tabla XXI. Patología de los pacientes con crisis hipercalcémicas

	PTHB < 250	PTHB > 250
GRUPO 2A	PNC-NI..5 DM1.....7 DM2.....2 DESC....1 PQR.....2 OTRAS...2 NEFROSC.1 GNC.....2 total.....22	PNC-NI..4 DM1.....4 DM2.....0 DESC....1 PQR.....2 OTRAS...1 NEFROSC.5 GNC.....0 total.....17
GRUPO 2B	PNC-NI..4 DM1.....2 DM2.....2 DESC....0 PQR.....0 OTRAS...3 NEFROSC.1 GNC.....3 total.....15	PNC-NI..0 DM1.....0 DM2.....0 DESC....0 PQR.....0 OTRAS...2 NEFROSC.2 GNC.....0 total.....4

La asociación entre crisis hipercalcémicas y patologías se describe en la Tabla XXII.

Tabla XXII. Asociación crisis hipercalcémicas y Nefropatía basal en el Grupo 2 (1987-1993)

PATOLOGIA	SI CRISIS	NO CRISIS	ODDS RATIO (IC 95%)
DM I	13	8	NS
DMII	4	12	0.25 (0.06-0.93) p<0.05
NEFROESCLEROSIS	9	9	NS
GLOMER CRÓNICA	5	10	NS
POLQUISTOSIS	4	3	NS
PIELONEFR CRO	13	2	7.37 (1.46-50.11) p<0.01
DESCONOCIDA	2	1	NS
OTRAS	8	8	NS
TOTAL	58	53	

4.9. PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE PIELONEFRITIS CRÓNICA Y NEFRITIS INTERSTICIAL EN EL GRUPO 2. ANALISIS COMPARATIVO FRENTE A OTROS DIAGNOSTICOS.

La descripción de los parámetros bioquímicos basales y globales de los pacientes diagnosticados de pielonefritis crónica y nefritis intersticial en el Grupo 2, están descritas en la Tabla XXIII y las dosis de medicamentos en la Tabla XXIV.

Tabla XXIII. Parámetros bioquímicos

	PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE PIELONEFRITIS CRÓNICA-NEFRITIS INTERSTICIAL		PACIENTES CON OTROS DIAGNOSTICO		Diferencia intergruppal	
	media inicial	media global	media inicial	media global	media inicial	media global
PTH	80 ± 98 n=9	101 ± 96 n=54	192 ± 137 n=82	137 ± 109 n=383	p<0.05	p<0.05
Ca	9.8 ± 0.6 n=9	10.1 ± 0.6 n=56	9.03 ± 0.79 n=83	9.38 ± 0.83 n=394	p<0.01	p<0.001
Ca + +	1.35 ± 0.07 n=9	1.35 ± 0.09 n=54	1.22 ± 0.10 n=76	1.25 ± 0.09 n=344	p<0.001	p<0.001
P	4.93 ± 0.84 n=9	5.58 ± 1.06 n=56	5.41 ± 1.35 n=82	5.56 ± 1.27 n=371	NS	NS

Tabla XXIV. Dosis de medicamentos

	PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE PIELONEFRITIS CRÓNICA-NEFRITIS INTERSTICIAL		PACIENTES CON OTROS DIAGNOSTICO		Diferencia intergruppal	
	media inicial	media global	media inicial	media global	media inicial	media global
Calcitriol	0.156 ± 0.09 n=9	0.168 ± 0.16 7 n=57	0.09 ± 0.11 n=83	0.14 ± 0.1 6 n=385	NS	p<0.05
Calcio	3.03 ± 2.12 n=9	1.74 ± 1.90 n=57	2.71 ± 2.21 n=83	2.14 ± 2.1 3 n=385	NS	NS
Aluminio	0.33 ± 0.54 n=9	1.31 ± 1.51 n=57	1.10 ± 1.22 n=83	1.23 ± 1.2 7 n=385	p<0.01	NS

4.10. PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE DIABETES MELLITUS II EN EL GRUPO 2. ANALISIS COMPARATIVO FRENTE A OTROS DIAGNOSTICOS.

La descripción de los parámetros bioquímicos basales y globales de los pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus tipo II en el Grupo 2, están descritas en la Tabla XXV y las dosis de medicamentos en la Tabla XXVI.

Tabla XXV. Parámetros bioquímicos

	PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE DIABETES MELLITUS II		PACIENTES CON OTROS DIAGNOSTICO		Diferencias intergrupales	
	media inicial	media global	media inicial	media global	media inicial	media global
PTH	128 ± 91 n = 15	102 ± 70 n = 60	196 ± 149 n = 77	135 ± 113 n = 403	p < 0.05	p < 0.01
Ca	8.9 ± 0.6 n = 15	9.2 ± 0.7 n = 61	9.13 ± 0.84 n = 78	9.53 ± 0.85 n = 415	NS	p < 0.01
Ca + +	1.22 ± 0.05 n = 13	1.23 ± 0.08 n = 55	1.24 ± 0.11 n = 73	1.27 ± 0.10 n = 385	NS	p < 0.01
P	5.32 ± 1.49 n = 15	5.11 ± 1.43 n = 61	5.34 ± 1.30 n = 77	5.62 ± 1.20 n = 411	NS	p < 0.05

Tabla XXVI. Dosis de medicamentos

	PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE DIABETES MELLITUS II		PACIENTES CON OTROS DIAGNOSTICO		Diferencias intergrupales	
	media inicial	media global	media inicial	media global	media inicial	media global
Calcitriol	0.07 ± 0.08 n = 15	0.06 ± 0.08 n = 64	0.11 ± 0.14 n = 78	0.16 ± 0.17 n = 426	NS	p < 0.001
Calcio	2.94 ± 2.01 n = 15	2.23 ± 2.06 n = 64	2.70 ± 2.22 n = 78	1.97 ± 2.07 n = 426	NS	NS
Aluminio	0.92 ± 1.38 n = 15	0.81 ± 1.21 n = 643	1.04 ± 1.15 n = 78	1.36 ± 1.30 n = 426	NS	p < 0.01

4.11. RELACION HIDROXIDO DE ALUMINIO- CRISIS HIPERCALCEMICAS

Al analizar la dosis media de aluminio, que estaban recibiendo los pacientes en DPCA, se obtuvo una media de 1.29 ± 1.29 g/día en un total de 504 registros. Los pacientes presentaron una supervivencia media de 27.5 ± 13.7 meses.

Así mismo se había registrado la dosis media acumulativa de aluminio recibido por los pacientes en el período de estudio. Se dividió a los pacientes en 3 grupos: pacientes que no habían recibido aluminio, pacientes que recibieron entre 0-6 gramos y pacientes que habían recibido más de 6 gramos.

Los resultados en el período de estudio para el Grupo 2a se describe en las tablas XXVII a la XXXII.

Tabla XXVII. Evolución PTH en sangre Grupo 2a (pg/ml)

Dosis de aluminio	T1	T2	T3	T4	T5	T6
0	61	144	77	72	10	
0-6 g	231	153	156	147	111	103
>6 g	211	145	112	98	95	117

Tabla XXVIII. Evolución calcio iónico en sangre Grupo 2a (mmol/l)

Dosis de aluminio	T1	T2	T3	T4	T5	T6
0	1.29	1.20	1.17	1.18	1.46	
0-6 g	1.24	1.25	1.22	1.22	1.33	1.25
>6 g	1.23	1.26	1.29	1.32	1.30	1.28

Tabla XXIX. Evolución dosis de calcitriol Grupo 2a (mcg/día)

Dosis de aluminio	T1	T2	T3	T4	T5	T6
0	0.06	0.07	0.08	0.06	0.01	
0-6 g	0.11	0.21	0.19	0.24	0.25	0.25
>6 g	0.13	0.21	0.20	0.19	0.19	0.20

Tabla XXX. Evolución dosis de calcio oral Grupo 2a (g/día)

Dosis de aluminio	T1	T2	T3	T4	T5	T6
0	0.3	1.3	2	3.7	6	
0-6 g	3	2.6	2.6	3.3	1.8	2.0
>6 g	2.5	2.3	1.7	1.3	1.0	1.0

Tabla XXXI. Evolución dosis de aluminio oral Grupo 2a (g/día)

Dosis de aluminio	T1	T2	T3	T4	T5	T6
0-6 g	0.81	0.77	0.75	0.8	1	1.15
>6 g	1.37	1.45	1.65	2.14	2.34	2.39

Tabla XXXII. Crisis hipercalcémicas Grupo 2a

Dosis de aluminio	Pacientes con crisis/pacientes totales	%
0	1/3	33
0-6 g	8/17	47
>6 g	30/34	88

72% crisis hipercalcémicas

Los resultados en el período de estudio, para el grupo 2b se describe en las tablas XXXIII a la XXXVIII.

Tabla XXXIII. Evolución PTH en sangre Grupo 2b (pg/ml)

Dosis de aluminio	T1	T2	T3	T4	T5	T6
0	231	137	196	123	135	97
0-6 g	220	169	173	139	187	129
>6 g	176	128	97	163	138	94

Tabla XXXIV. Evolución calcio iónico en sangre Grupo 2b (mmol/l)

Dosis de aluminio	T1	T2	T3	T4	T5	T6
0	1.21	1.26	1.25	1.24	1.26	1.28
0-6 g	1.23	1.26	1.25	1.24	1.26	1.28
>6 g	1.26	1.25	1.30	1.31	1.29	1.23

Tabla XXXV. Evolución dosis de Calcitriol Grupo 2b (mcg/día)

Dosis de aluminio	T1	T2	T3	T4	T5	T6
0	0.09	0.09	0.06	0.02	0	0
0-6 g	0.11	0.18	0.13	0.15	0.09	0.11
>6 g	0.11	0.14	0.15	0.08	0.08	0.07

Tabla XXXVI. Evolución dosis de calcio oral Grupo 2b (g/día)

Dosis de aluminio	T1	T2	T3	T4	T5	T6
0	3.06	2.90	1.62	2.74	3.16	1.75
0-6 g	3.8	2.4	1.77	1.43	2.70	0.69
>6 g	2.4	1.8	1.6	1.6	2.4	0.94

Tabla XXXVII. Evolución dosis de aluminio oral Grupo 2b (g/día)

Dosis de aluminio	T1	T2	T3	T4	T5	T6
0-6 g	0.94	0.79	0.77	0.44	0	0.25
>6 g	2.57	2.55	2.15	1.6	1.18	1.38

Tabla XXXVIII. Crisis hipercalcémicas Grupo 2b

Dosis de aluminio	Pacientes con crisis/pacientes totales	%
0	6/22	27
0-6 g	5/16	31
>6 g	8/11	72

39% crisis hipercalcémicas

La relación entre las crisis hipercalcémicas y las dosis de aluminio en el Grupo 2 la tabla XXXIX, la relación de pacientes que recibe aluminio está descrita en la tabla XL.

Tabla XXXIX. Relación crisis hipercalcémicas- dosis de aluminio. Grupo 2 (1987-1993)

Dosis de aluminio	Pacientes con crisis/pacientes totales	%
0	7/25	28
0-6 g	13/33	39
>6 g	38/45	84

Tabla XL. Relación de pacientes que reciben aluminio

Dosis de aluminio	% en el grupo 2a	% en el grupo 2b
0	6	45
0-6 g	31	33
>6 g	63	22

4.12. DETERMINACIONES ANALITICAS Y DOSIS DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES QUE NO LOGRAN UN CONTROL DE PTH EN EL GRUPO 2 (1987-1993)

Se trata de 18 pacientes (16% del total), de estos pacientes, 11 habían entrado en DPCA con niveles de PTH > 250 pg/ml, mientras que 7 pacientes habían entrado con niveles inferiores a 250 pg/ml.

PACIENTES CON PTHB > 250 pg/ml

Se trata de 11 pacientes con una edad media de 45 años, 3 de ellos son varones y 8 mujeres. (6 de estos pacientes comenzaron diálisis en 1987 y 5 en 1990). La patología de base es:

DMII.....1
Nefrosclerosis....4
GNC.....1
PNC-NI.....2
PQR.....2
Otras.....1

El 100% de estos pacientes fue tratado con calcitriol.

Comienzan con niveles de PTH próximos a 600 pg/ml y descienden hasta 308 pg/ml el segundo año; la media es significativamente diferente a la de PTHB > 250 del grupo global ($p < 0.001$). El calcio iónico basal era de 1.18 mmol/l y se incrementa hasta 1.36 mmol/l. Las dosis de calcitriol para estos pacientes son de 0.35 mcg/día, las de calcio oral de 3 g/día. Un 45% de estos pacientes presentan crisis hipercalcémicas.

Respecto a su grupo de referencia, resulta significativamente más alta la PTH y significativamente más bajo el fósforo ($p < 0.05$).

PACIENTES CON PTHB < 250 pg/ml

Se trata de 7 pacientes con una edad media de 45 años, 4 de ellos son varones y 3 mujeres. (1 de estos pacientes comenzó diálisis en 1987 y 6 en 1990). La patología de base es:

GNC.....3
PNC-NI.....2
Otras.....2

Todos menos 1 paciente fue tratado con calcitriol.

Comienzan con niveles de PTH de 198 pg/ml y se incrementa hasta los 300 pg/ml. El calcio iónico se mantiene próximo a 1.30 mmol/l; las dosis de calcitriol fueron de 0.11 mcg/día, el calcio oral de 2.7 g/día. Un 57% presentan crisis hipercalcémicas.

Respecto a su grupo de referencia resulta más elevado la PTH, el fósforo y el calcio oral ($p < 0.05$).

4.13. ANALISIS DE LAS PARATIROIDECTOMIAS REALIZADAS EN EL GRUPO 1 (1980-1986) Y EN EL GRUPO 2 (1987-1993)

Las paratiroidectomías realizadas en cada grupo de estudio se describen en la Tabla XLI.

Tabla XLI. Paratiroidectomías

GRUPO 1	GRUPO 2A	GRUPO 2B	TOTAL
3/80(3.7%)	1/62 (1.6%)	0/49	4/191 (2%)

El paciente que sufre paratiroidectomía en el grupo 2A, provenía de una unidad de hemodiálisis y su nivel basal en DPCA fue de 320 pg/ml y calcio iónico de 1.41 mmol/l. También existe otro paciente pre paratiroidectomía con PTH en el primer año de 258 pg/ml y Calcio iónico de 1.56 mmol/l.

Se ha encontrado 3 pacientes del grupo 2b que entran en DPCA con niveles de PTH superiores a 200 pg/ml y calcio iónico superior a 1.4 mmol/l y que pertenecen a los pacientes que no son capaces de controlar el hiperparatiroidismo.

CAPITULO V. DISCUSION

5.1. PROBLEMATICA ACTUAL DE LA OSTEODISTROFIA RENAL Y DPCA

La sustitución de la función excretora del riñón por la diálisis ha prolongado la vida, pero también ha revelado la importancia de la función endocrina de este órgano. La osteodistrofia renal, está relacionada con un déficit de calcitriol.

Existen principalmente dos tipos de enfermedad ósea que se producen durante la Insuficiencia Renal Crónica (IRC): un estado de elevado remodelado óseo (osteitis fibrosa) y otro de bajo remodelado (osteomalacia/ enfermedad ósea adinámica). La PTH es el principal factor endocrino conocido que produce elevado remodelado en la IRC, aunque otros factores como la acidosis lo pueden alterar.

Los niveles de PTH se utilizan como principal marcador bioquímico para valorar el hiperparatiroidismo secundario que presenta un paciente, niveles elevados de PTH se asocian con osteitis fibrosa y niveles demasiado bajos de PTH producen la denominada "enfermedad ósea adinámica" (64).

Aunque la PTH es muy útil como marcador bioquímico del grado de hiperparatiroidismo secundario, actualmente no existe ningún método no invasivo que distinga con gran sensibilidad y especificidad que tipo de alteración ósea presenta un paciente. Por ello en general el elevado remodelado se asocia con un aumento de la PTH, sin embargo otros parámetros bioquímicos como la hipercalcemia, se produce tanto en pacientes con alto como bajo remodelado.

Marie (80) en 1989 demostró que existía una correlación significativa, en pacientes en diálisis, entre parámetros histológicos y bioquímicos de formación ósea y parámetros in vitro de replicación de células óseas. El hueso responde normalmente y de forma similar a la PTH y al calcitriol tanto en pacientes con bajo ó normal remodelado óseo. Las células óseas de pacientes con osteitis fibrosa producen una replicación más elevada de lo normal en los cultivos, en acuerdo con el incremento de la formación ósea y los elevados niveles séricos de la PTH. Por el contrario las células óseas de pacientes con enfermedad ósea adinámica tenían una síntesis por

debajo de lo normal in vitro, asociada con baja formación ósea y bajos niveles de PTH intacta. Los parámetros de replicación celular ósea no guardaban relación con la deposición de aluminio, indicando que otros factores, incluidos la secreción inapropiada de PTH podrían contribuir a reducir la proliferación celular precursora de osteoblastos en estos pacientes.

El hiperparatiroidismo secundario (HPT2), es una situación habitual en los pacientes sometidos a diálisis. El aumento de la PTH, a través de su acción a nivel óseo mediado por osteoblastos intenta mantener una calcemia en niveles normales. Pero a veces esta calcemia no puede ser mantenida en los límites deseados y la PTH se eleva. El "set-point" de estos pacientes está anormalmente elevado, esto significa, que se necesitan niveles más elevados de calcemia que en el resto de la población para suprimir la acción de la PTH. Por ello el tratamiento con metabolitos activos de la vitamina D está limitado, para que no se produzca dicha hipercalcemia.

Las dos piezas claves en el tratamiento de la osteodistrofia renal son, prevenir la hiperfosfatemia y mantener la calcemia en valores normales. Para prevenir la hiperfosfatemia se indica restricción de fósforo en la dieta ó administrar quelantes del fósforo y para mantener la calcemia se recomienda suplementos de calcio, utilización de líquidos de diálisis con concentraciones variables de calcio y la administración de calcitriol. Sin embargo el uso de calcitriol produce un aumento del calcio sérico, una disminución de fosfatasa alcalina y aunque se ha observado una mejoría en la histología ósea mediante el control del hiperparatiroidismo secundario, se produce de forma adversa hipercalcemia con una incidencia del 20-30% (79).

El déficit de calcitriol podría contribuir en el desarrollo y mantenimiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes urémicos. La glándula paratiroides presenta abundantes receptores de calcitriol, por ello cuando se administra calcitriol, además del efecto indirecto supresor de la secreción de PTH, mediante un aumento de calcio sérico producido por una mayor absorción de éste a nivel intestinal, la síntesis de PTH se frena por el efecto inhibitorio directo del calcitriol

en la síntesis de esta hormona. Ambos factores serán de importancia en la regulación de la actividad de la glándula paratiroide (20).

El interés de este trabajo se basa en la escasez de estudios bioquímicos que analicen series amplias de pacientes en DPCA y su evolución a largo plazo.

5.2. EXPERIENCIA PREVIA EN EL ABORDAJE DE LA OSTEODISTROFIA RENAL

En un primer estudio (81) llevado a cabo por nuestro grupo de trabajo, desde enero de 1980 a diciembre de 1987, se incluyeron en el programa de DPCA 140 pacientes, de los que se seleccionaron 85, atendiendo a una permanencia ininterrumpida en programa superior a 24 meses.

Los resultados obtenidos confirmaban que la calcemia, la fosforemia, la PTH-C y la fosfatasa alcalina permanecían estables a lo largo del tratamiento en DPCA. Para conseguirlo era necesario, un incremento del balance cálcico mediante suplementos de calcio o calcitriol. No obstante, en aquellos pacientes que presentaban un marcado hiperparatiroidismo secundario al inicio de DPCA, progresaría obligando a la realización de paratiroidectomía.

Ese mismo año la técnica para la determinación de la PTH sufrió un cambio ya que se presentó en el mercado un nuevo kit, capaz de determinar la molécula intacta de PTH y no el fragmento C-terminal que es el que se cuantificaba hasta entonces.

En 1987 realizamos un estudio (5) comparativo entre 4 tipos distintos de determinaciones analíticas de PTH, en dos grupos de pacientes con características similares en HD (29 pacientes) y DPCA (29 pacientes), con niveles de calcio y fósforo sérico similar. Observamos que el cociente PTH-MM/PTH-I y el cociente PTH-C/PTH-I en ambos casos era significativamente mayor para los pacientes en HD que para los pacientes en DPCA, lo cual nos llevó a la conclusión de que la determinación de la molécula intacta es un indicador más real del estado hiperparatiroideo (la secreción de PTH) de estos pacientes que otros fragmentos,

ya que existe pérdida peritoneal de fragmentos de bajo peso molecular, que llevarían a minusvalorar el hiperparatiroidismo secundario de estos pacientes.

5.3. DIFERENCIAS EN LA CUANTIFICACION DE PTH POR EL METODO PTH-C TERMINAL FRENTE A PTH INTACTA

En el presente estudio, al analizar de los valores de PTH, en los 26 pacientes en los que fue posible realizar determinaciones de este parámetro por ambos métodos de valoración de PTH (PTH-C y PTH-I) (fig. 3), se observaron diferencias significativas en cuanto a la proporción de pacientes con valores de PTH con rango intermedio y elevado ($p < 0.001$).

Esto significa que al cuantificar la PTH por el método de PTH-C, considerábamos que presentaban niveles moderadamente elevados de PTH y estos pacientes eran considerados con hiperparatiroidismo moderado, pero al cuantificarlo mediante el método IRMA-PTH-Intacta observamos que presentaban valores elevados de PTH. El hiperparatiroidismo secundario elevado se consideró para el método PTH-C cuando sus valores superaban los 40 m.U.I/ml (92) y para PTH-I cuando superaban los 100 pg/ml (82).

Aproximadamente en un 39% de estos pacientes se estaba minusvalorando el hiperparatiroidismo secundario si se utilizaba el método de PTH-C, (en 4 de cada 10 pacientes), por ello no parece justificado como realizan algunos autores (66) cuando se dispone de una serie larga de pacientes con determinaciones de PTH por ambos métodos analizarlos en conjunto y considerar el grado de HPT2 por el número de veces de superación de los límites de normalidad de la PTH cuando esta se determina por varios métodos distintos (intacta y fragmentos). En nuestra opinión es muy posible que el análisis global esté distorsionado por la diferencia en cuanto a la minusvaloración del grado hiperparatiroideo. Esta es la justificación principal por la que hemos realizado un análisis desde el año 80 al año 87 (PTH-C terminal; Grupo 1) y otro desde el año 87 al 93 (PTH-I; Grupo 2).

Solal y cols en 1991 publicaron un trabajo (82) sobre el valor predictivo de 3 Radio inmuno análisis (PTH intacta; PTH carboxi terminal y PTH molécula media) para el diagnóstico histológico del tipo de enfermedad ósea en 24 pacientes asintomáticos en hemodiálisis sin intoxicación por aluminio, se les realizaba biopsia ósea. Los resultados obtenidos demostraron que la PTH intacta era superior a las otras para predecir el tipo histológico de enfermedad ósea .

En nuestro país, Rodríguez (91), encontró que la PTH-I es el parámetro bioquímico que proporciona más información sobre las lesiones óseas subyacentes, presentando una especificidad y valor predictivo del 100% para la Osteitis Fibrosa.

5.4. EVOLUCION DE LA OSTEODISTROFIA RENAL EN EL GRUPO 1 (1980) Y EN EL GRUPO 2 (1987)

EVOLUCION DE LA OSTEODISTROFIA RENAL EN EL GRUPO 1 (1980)

En la figura 4 se observa como la PTH-C, permanece constante el los 3 años de estudio, para ello se administraron dosis bastante bajas de calcitriol (fig 7), lográndose niveles de fósforo (fig 6) menores de 6 mg/dl y utilizando dosis elevadas de aluminio en torno a los 2 g/día. El calcio iónico permanece constante (fig 5) y las dosis de calcio oral se mantienen en torno a 1 g/día (fig 8).

EVOLUCION DE LA OSTEODISTROFIA RENAL EN EL GRUPO 2 (1987)

En las figuras 4 a la 9, se recoge la evolución bioquímica y de la medicación administrada a estos pacientes. Observamos que la PTH-I disminuye significativamente respecto a la basal y que se logra mantener en niveles en torno a los 125 pg/ml, considerados como buen control del HPT2. Para ello se han utilizado dosis de calcitriol constantes en torno a los 0.15 mcg/día, que obligaron a incrementar las necesidades de hidróxido de aluminio y a disminuir las dosis de calcio oral, ya que el calcio iónico aumenta significativamente a partir del primer año respecto a la basal y supera los 1.30 mmol/l, niveles que favorecen la aparición

de crisis hipercalcémicas.

EVOLUCION DE LA OSTEODISTROFIA RENAL EN EL GRUPO 1 Y EN EL GRUPO 2 (1980 vs 1987)

En la gráfica 4 se refleja que la PTH en el Grupo 1 (1980) permanece estable a lo largo del período de estudio, mientras que en el grupo 2 (1987) esta disminuye significativamente respecto al nivel basal.

A priori, podríamos pensar que al recibir los pacientes del grupo 1 dosis muy bajas de calcitriol, presentan niveles estables de PTH, por un buen control del HPT2, y que este hecho es debido fundamentalmente a que la DPCA "per se" controlara el HPT2. Sin embargo, como indicábamos anteriormente si la determinación de PTH se realiza por el método PTH-C, se está minusvalorando el HPT2 en un 40% de estos pacientes, y por ello, el hecho de presentar valores normales ponen en duda que la DPCA por si misma controle el HPT2.

En los primeros estudios, llevados a cabo sobre DPCA y hueso en los años 1.985 y 1.986 se apoyaba la idea de que la DPCA ejercía un efecto beneficioso en la evolución de la osteodistrofia renal (51, 83), aunque también otros concluían en que la DPCA sola, no era capaz de controlar la evolución de la osteodistrofia renal (89).

Los pacientes del Grupo 2 (1987), consiguen mantener, en todo el período de estudio, niveles significativamente menores de PTH, respecto a la situación basal y dichos valores se mantienen en torno a 150 pg/ml. Podríamos pensar de nuevo en que la DPCA controla el HPT2, pero como sabemos existen muchos factores, además del tipo de diálisis, que influyen en el control del HPT2 y que son necesarios analizar. Entre ellos es fundamental el tratamiento farmacológico con calcitriol, calcio y aluminio que reciben los pacientes en DPCA.

Los pacientes del grupo 2 (1987) reciben dosis de calcitriol y de calcio oral mayores que los pacientes del grupo 1 (Fig 7 y 8) y por el contrario menores dosis de aluminio (fig 9). En el grupo 2 (1987) las dosis de calcitriol que se administran son las mismas durante todo el período de estudio, sin embargo cada vez se incrementa más el nivel de calcio iónico, lo que obliga a una disminución de la administración de calcio oral y a administrar mayores dosis de aluminio como quelante del fósforo para no incrementar la fosforemia. Este hecho nos hace plantear la duda de si el calcitriol pudiera tener un efecto acumulativo, ya que con dosis constantes se observa un incremento paulatino de la calcemia.

También podríamos considerar al aluminio, como agente causante del incremento de la calcemia, ya que como indicábamos anteriormente las dosis de aluminio se incrementaron. Sin embargo el grupo 1 (1980) recibió dosis mayores de aluminio y no presentaron este incremento de la calcemia como la del grupo 2. La diferencia fundamental podría estar en que el grupo 2 (1987) recibió dosis mayores de calcitriol que el grupo 1 (1980).

Además de la medicación, también habría que considerar otros factores como la situación en la que los pacientes llegan a DPCA, ya que será un condicionante en su evolución, y esta es realmente variable al menos en la práctica clínica.

Todo ello parece indicar que la DPCA "per se" no es capaz de controlar el HPT2, sino que tanto la situación basal del paciente como el tratamiento farmacológico instaurado en la unidad de DPCA son responsables de la evolución del HPT2.

Las pautas de tratamiento de calcitriol y calcio en los Grupos 1 (1980) y 2 (1987) son claramente distintas (Tabla IX), siendo en el grupo 2 (1987) significativamente mayores. Se observa que prácticamente las dosis con las que finalizan los pacientes del Grupo 1 de calcitriol (1980) son las de comienzo del Grupo 2 (1987) (fig 7). Este hecho nos hace considerar que al principio de los años 80 se desconocían los efectos adversos de la administración a largo plazo de calcitriol en este tipo de pacientes y por ello este fármaco era utilizado con cautela.

Teniendo en cuenta que la DPCA se practica desde hace solamente 15 años de forma internacional, los resultados que se van encontrando de las investigaciones realizadas en las unidades de DPCA en todo el mundo, son los que ayudan a los clínicos en la interpretación de resultados y reorientaciones de la terapia. Así cuando cambió el método de determinación de la PTH (finales de 1986), surge una reconsideración de cuales eran en realidad pacientes hiperparatiroides.

5.5. EVOLUCION DE LA OSTEODISTROFIA RENAL EN EL GRUPO 2a Y EN EL GRUPO 2b (1987 vs 1990)

Al analizar en el grupo 2 los subgrupos 2a (1987) y 2b (1990), se observó que aunque los pacientes del grupo 2a (1987) iniciaron el tratamiento en DPCA con niveles más elevados de PTH que los del 2b (1990) (fig. 10), durante el primer año se igualan y logran mantener de forma similar durante todo el período de estudio en valores de PTH en torno a 150 pg/ml.

Sin embargo se observa, que para obtener ambos grupos los mismos resultados en el control del hiperparatiroidismo secundario, se han seguido dos estrategias de tratamiento farmacológico un tanto diferentes, ya que aunque el número de pacientes que recibe calcitriol en los dos grupos es el mismo (fig 16), las dosis administradas de calcitriol son significativamente mayores en el grupo 2a que en el 2b (fig 13). El fenómeno contrario tiene lugar con el calcio oral, ya que en este caso las dosis de calcio oral son similares en ambos grupos (fig 14), mientras que el porcentaje de pacientes que lo recibe es significativamente mayor en el grupo 2b (fig. 16). Es decir, se observa que el número de pacientes que recibe calcitriol es igual en el grupo 2a (1987) que en el 2b(1990), pero las dosis son mucho mayores en 1987 (grupo 2a), mientras que el calcio oral sigue la misma pauta en ambos grupos pero se utiliza en más pacientes del grupo 2b (1990).

Las dosis de aluminio oral son similares para ambos grupos el primer año y a partir de esta fecha son significativamente mayores en el grupo 2a, que son los que reciben más dosis de calcitriol (fig.15). También se observa que casi el 100% de

los pacientes del grupo 2a (1987) han recibido aluminio mientras que en el grupo 2b (1990) solamente el 50% (fig 16).

Esta diferencia de estrategias terapéutica se podría resumir en :

- ▶ calcitriol: igual porcentaje de pacientes y diferentes dosis
- ▶ calcio: distinto porcentaje de pacientes e igual dosis
- ▶ aluminio: distinto porcentaje y dosis

Parece paradójico que administrándose en el grupo 2a (1987), dosis mayores de calcitriol que en el 2b (1990) y manteniendo niveles de calcio iónico próximos a 1.30 mmol/l, no encontremos un descenso más acentuado de la PTH que en el grupo 2b (1990). En ambos grupos se mantienen niveles similares de PTH en torno a 150 pg/ml y en ambos grupos el porcentaje de pacientes que recibía calcitriol era similar, y la diferencia fundamental eran las dosis. Apoyándonos en los estudios de Kokor, Merke y Brown (36,37,38), los receptores de calcitriol en las células paratiroides están disminuidos en pacientes urémicos, así pequeños suplementos de calcitriol son suficientes para controlar el HPT2. Por ello parece que existiera un fenómeno de saturación.

Siguiendo con esta teoría, el hecho de que el grupo 2a (1987) presente más crisis hipercalcémicas que el grupo 2b (63% vs 39%), pudiera ser debido a la unión de dos fenómenos, por una parte las mayores dosis de calcitriol (fenómeno de saturación) y por el aluminio. Probablemente la administración de aluminio a casi todos los pacientes, provoca que se acumulen depósitos en el hueso, impidiendo el correcto remodelado del mismo y favoreciendo que el calcio no se deposite en el hueso dando lugar a una hipercalcemia favorecida por la administración de dosis elevadas de calcitriol (88). Esta observación coincide con trabajos de otros autores que describen que la administración de calcitriol en pacientes por intoxicación por aluminio produce hipercalcemia. (31)

Los estudios de la evolución de la osteodistrofia renal a largo plazo son escasos. **Dombros (66)** publicó en 1993 la experiencia en DPCA durante 7 años en 174 pacientes. Describió que en los primeros 4 ó 5 años de estudio utilizaban aluminio como quelante del fósforo y calcitriol para mantener la calcemia, pero que posteriormente se reemplaza el aluminio por carbonato cálcico como quelante y también para controlar la calcemia, el uso de calcitriol disminuyó marcadamente ya que la calcemia se mantenía de esta manera. Este hecho es el que se produce en nuestros pacientes del grupo 2a y del grupo 2b. Nuestros pacientes del grupo 2a utilizaban aluminio y calcitriol, mientras que los del grupo 2b utilizan más carbonato cálcico y menos aluminio y calcitriol, por ello se disminuyen las crisis hipercalcémicas en el grupo 2b. Probablemente en el grupo 2a existía un abuso de aluminio y calcitriol o un uso indiscriminado.

Otros autores (91) ya indicaron que el tratamiento profiláctico con dosis bajas de vitamina D de forma indiscriminada, no aportaba beneficios en la evolución bioquímica ni histológica de la osteodistrofia renal, por lo que su uso rutinario no está justificado.

5.6. PAUTAS DE TRATAMIENTO DE LA OSTEODISTROFIA RENAL SEGUN NIVELES DE PTH BASAL

Como indicábamos anteriormente, la situación basal de los pacientes al inicio de DPCA, puede ser un condicionante fundamental en la evolución de la ODR. Por ello es necesario analizar el grado de HPT2 basal de los pacientes al inicio de DPCA y su evolución.

Algunos autores consideran que cuando los niveles basales de PTH son superiores a 250 pg/ml, se presenta osteitis fibrosa a nivel histológico, por ello probablemente las pautas de tratamiento y valoración de los pacientes con valores basales de PTH superiores o inferiores a 250 pg/ml también serán diferentes.

Al analizar las pautas de tratamiento en los grupos 2a (1987) y 2b (1990), según fueran los niveles basales de PTH, observamos que los de PTHB > 250 pg/ml (fig. 17), comienzan con niveles muy similares de PTH en ambos grupos (próximos a 400 pg/ml) y se consigue reducirlos hasta la mitad administrando dosis de calcitriol de 0.15 mcg/día (fig 21) en el grupo 2b (1990) y 0.25 mcg/día en el grupo 2a (1987) (sin diferencias significativas), en prácticamente el 100% de los pacientes (fig 22). Las dosis de calcio en ambos grupos tienden a disminuir respecto a la basal desde 3 a 1.5 g/día (fig. 23 y 24). En el grupo 2a (1987) las dosis de aluminio se elevan significativamente a partir del primer año (fig. 25 y 26) y son significativamente mayores que las del grupo 2b (1990), probablemente debido a que es necesario utilizar más quelante para quién recibe más calcitriol que es el grupo 2a, ya que este metabolito favorece la absorción de fósforo (1987).

La calcemia es similar en ambos grupos, entre 1.2-1.3 mmol/l (fig 21), sin embargo un porcentaje más elevado de pacientes del Grupo 2A presentan crisis hipercalcémicas, (61% vs 25%), este hecho podría estar asociado con la mayor utilización de calcitriol y aluminio en el grupo 2A.

Parece que los pacientes que inician con niveles altos de PTH, podrían controlar el HPT2 con niveles de PTH en torno a 150-200 pg/ml, administrando dosis de calcitriol utilizadas en el grupo 2b (1990), ya que se consigue el mismo control del hiperparatiroidismo secundario con menores efectos adversos. Este hecho parece de nuevo favorecer la teoría de Kokor y que volviéramos a estar frente a un fenómeno de saturación de los receptores de calcitriol paratiroideos. Así, con dosis medias de calcitriol de 0.20 mcg/día los pacientes en DPCA que inician diálisis con valores elevados de PTH, pueden controlar el HPT2 con una menor incidencia de crisis hipercalcémicas

De nuevo observamos que las dosis más elevadas de calcitriol y aluminio están relacionadas con crisis hipercalcémicas en un mayor porcentaje de pacientes.

En pacientes con niveles basales de **PTH > 250 pg/ml** observamos un descenso paulatino en los niveles de PTH al administrar calcitriol, junto con un mantenimiento de la calcemia en rango normal y baja incidencia de crisis hipercalcémicas. Parece que en este mantenimiento de la calcemia, influye el hecho de que en la situación basal de estos sujetos, tiende a hipocalcemia y que la administración de calcio y calcitriol producen un aumento de la calcemia, acompañado de un descenso paralelo de la PTH. Es decir, que observamos un comportamiento fisiológico de regulación de PTH sin presentación de alteraciones significativas en el denominado "set-point".

El grupo de pacientes que comienzan con niveles de **PTH < 250 pg/ml**, presentan valores similares de PTH durante todo el período de estudio (fig. 27). El calcio iónico desde la situación basal está próximo a 1.3 mmol/l (frente a los de **PTH > 250** que presentaban un calcio iónico en basal en torno a 1.25 mmol/l) y de este hecho seguramente dependa el que los pacientes con **PTH < 250** tengan de forma significativa más crisis hipercalcémicas que los de **PTH > 250**. Es decir que las crisis hipercalcémicas además de poder estar relacionadas con las dosis de aluminio y calcitriol, podrían estarlo con la calcemia basal de los pacientes. La calcemia basal de los pacientes seguramente dependerá de la nefropatía basal y del tratamiento pre-diálisis. Por ello la recogida de información pre-diálisis es fundamental, siempre que se pueda disponer de ella.

Una de las medidas más importantes para poder detectar estos casos, es la de realizar determinaciones conjuntas de PTH-I y Calcio iónico desde el momento de entrada del paciente en DPCA, ya que permiten la detección precoz del HPT2 (90).

En este grupo, **PTH < 250 pg/ml**, sí que existen diferencias significativas en el tratamiento. Los pacientes del grupo 2a son tratados con más calcitriol y en más pacientes que los del grupo 2b (fig. 31 y 32), y el porcentaje de pacientes que presentan crisis hipercalcémicas también es mayor (63% vs 45%), no existiendo diferencias respecto al nº de pacientes derivados de HD a cada grupo.

Obviamente, como venimos observando en todos los resultados, las dosis de quelante de aluminio utilizadas fueron mayores en el grupo 2a que en el 2b (fig. 35 y 36) debido a la mayor utilización de calcitriol. Delmez ha sugerido que las glándulas paratiroides son más sensibles al calcitriol en el hiperparatiroidismo secundario leve, que en el severo.

El hecho de que para controlar de forma similar el HPT2 en ambos grupos, en el 2b se hayan utilizado dosis mínimas de calcitriol, significa que como indicaba Coburn (64), si los niveles de PTH son menores que dos veces la normalidad no es necesario el uso de esteroides de la vitamina D. En este caso además, si se hubiera tenido en cuenta el calcio iónico basal de forma conjunta con la PTH-I, probablemente la no utilización de calcitriol hubiera sido la mejor opción terapéutica, ya que se hubiera controlado el HPT2 y se hubiera evitado que un elevado porcentaje de pacientes presentaran crisis hipercalcémicas.

Al observar la fig 32 podríamos preguntarnos si existió un abuso de calcitriol en el grupo 2a (1987) o una infrautilización en el grupo 2b (1990). Con ambos tratamientos se logra el mismo control del HPT2, pero en el caso de mayor dosis de calcitriol se observa un mayor porcentaje de crisis hipercalcémicas (Tabla XV). Probablemente existió un abuso en el grupo 2a, ya que se demuestra que es posible controlar la PTH en los pacientes que comienzan DPCA con niveles bajos con dosis muy bajas ó incluso sin administrar calcitriol y menos aluminio, y además induce a una menor incidencia de crisis hipercalcémicas.

La respuesta de la PTH tras la administración de calcitriol, en los pacientes de **PTHB < 250** pg/ml parece estar **alterada**. Administrar calcitriol a pacientes con PTH en torno a 100 pg/ml, y calcemia en el límite alto, induce a largo plazo a una mayor incidencia de crisis hipercalcémica y a una alteración del "set-point", ya que se producen crisis hipercalcémicas con niveles normales de PTH. Recientemente Kurz y cols (93) han descrito estos mismos resultados, en pacientes con bajo remodelado óseo tienen tendencia a hipercalcemia y ésta se incrementa si se administra calcitriol y/o calcio.

5.7. EVOLUCION DE LA OSTEODISTROFIA RENAL EN PACIENTES QUE NO RECIBEN TRATAMIENTO CON CALCITRIOL

Los resultados anteriores parecen mostrar que existe una relación entre calcitriol e hipercalcemia. Pero para poder analizar esta asociación analizamos tanto en el grupo 2a (1987) como en el 2b (1990) a los pacientes que recibían calcitriol de los que no recibían en ningún momento calcitriol. Este estudio se llevó a cabo solamente en pacientes con niveles de PTH basal menores a 250 pg/ml, dado que era el único grupo en donde podíamos encontrar a pacientes sin tratamiento con calcitriol.

Al analizar la evolución de los parámetros bioquímicos en los pacientes que no han recibido calcitriol en dos años de seguimiento, observamos que en el grupo 2a (1987 PTHB < 250 pg/ml), no se administraba calcitriol cuando los niveles de PTH (fig 35 a 38) estaban en el rango normal (40 pg/ml), presentaban niveles elevados de calcio iónico basal (superiores a 1.30 mmol/l). Estos pacientes comienzan recibiendo dosis altas de calcio (3g/día) que van disminuyendo progresivamente (fig 39), las dosis de hidróxido de aluminio son bajas (fig 40), pero todavía un 50% de estos pacientes presentan crisis hipercalcémicas. La fosforemia es normal.

Es importante señalar que esta serie de pacientes es muy baja, ya que solamente 6 pacientes no reciben tratamiento y de ellos 3 logran regular la calcemia.

En el grupo 2b (1990 PTHB < 250pg/ml), los pacientes que no reciben calcitriol, los niveles de PTH eran 2 veces el límite normal (fig 41), con niveles del calcio iónico en rango normal (fig 42). Las dosis de calcio oral disminuyen de forma similar al grupo anterior (fig 43) y las dosis de aluminio administradas son muy bajas. Un 25% de estos pacientes presentan crisis hipercalcémicas. La fosforemia es normal.

Estos hechos parecen indicar que pacientes con niveles de PTH en torno a los 80-100 pg/ml son capaces de controlar el HPT2 sin administrar calcitriol, pero también nos alertan de que el calcio oral podría ocasionar crisis hipercalcémicas en estos

pacientes.

Probablemente otros factores como la situación de entrada en DPCA sea de importancia para el control de las crisis hipercalcémicas. Esto significa que el tratamiento farmacológico previo antes del inicio del programa de DPCA, con hidróxido de aluminio u otros medicamentos, puede influir en el control de la PTH en DPCA. El diseño de este estudio ha limitado el no poder relacionar características prediálisis de los pacientes con los niveles de calcemia, PTH etc.

En el grupo 2a (1987), los pacientes que reciben calcitriol mantienen la PTH en torno a 100 pg/ml (fig 37) con dosis de calcitriol de 0.17 mcg/día, su calcemia se incrementa (fig 38) presentando crisis hipercalcémicas un 75% de los pacientes. Utilizan dosis altas de aluminio en torno a los 2 g/día (fig 40) y las dosis de calcio oral descienden desde 2.5 g/día (fig 39). Este resultado concuerda con diversos estudios en los que se demuestra que la hipercalcemia es el principal efecto adverso de los pacientes que recibe tratamiento con derivados de la vitamina D para reducir los niveles de PTH (49, 72, 73).

En el grupo 2b (1990), los pacientes que reciben calcitriol mantienen la PTH en torno a 80-100 pg/ml (fig 41) con dosis muy bajas de calcitriol de 0.08 mcg/día, paradójicamente se administra calcitriol a los pacientes con mayor calcio iónico (fig 42). La fosforemia se mantiene en límites normales y tanto el aluminio como el calcio oral disminuyen desde sus valores basales (fig 43 y 44).

De forma comparativa en ambos grupos (2a y 2b) observamos que no existen diferencias en cuanto a los parámetros bioquímicos entre los que reciben o no calcitriol. Por ello como indicábamos anteriormente en pacientes con PTH basal menor a 250 pg/ml, puede cuestionarse la necesidad de administrar dosis muy bajas de calcitriol, pero cuando parece no estar indicada la administración de calcitriol es cuando los niveles de PTH son menores a 120pg/ml. Es decir en niveles de PTH-I inferiores a 3 veces el límite normal no parece indicada la administración de calcitriol.

Y además en estos pacientes será necesario cuestionar si administrar dosis bajas de calcio oral o aluminio, ya que aunque son capaces de controlar la hiperfosforemia, pueden potenciar la aparición de crisis hipercalcémicas.

Davenport (71) apuntaba la dificultad de utilizar carbonato cálcico, como único quelante del fosfato ya que la hipercalcemia es más común cuando se administra carbonato cálcico en pacientes con niveles normales de PTH que en aquellos con niveles elevados de PTH. Ya que con niveles bajos de PTH y en consecuencia con bajo remodelado óseo, al administrar calcio oral no se deposita en el hueso y da lugar a un incremento de riesgo de hipercalcemias.

Kurz (93) también indica que la enfermedad ósea adinámica, se caracteriza porque el hueso tiene una capacidad muy disminuida para el control de la calcemia y resalta la relevancia que tiene este hecho ya que en la práctica clínica, estos pacientes reciben derivados de la vitamina D y sales de calcio.

Probablemente estos hechos nos hagan reflexionar sobre dos cuestiones básicas, la primera es no forzar la PTH hacia valores demasiado bajos que tiendan a producir enfermedad ósea adinámica y no administrar de forma rutinaria a estos pacientes derivados de la vitamina D y sales de calcio, que favorecen la aparición de crisis hipercalcémicas. Y en segundo lugar destacar la importancia de los parámetros bioquímicos basales de los pacientes al inicio en DPCA. Un aspecto fundamental a tener en cuenta es que el clínico al realizar la lectura de la PTH, debería siempre realizarla de forma conjunta con el calcio iónico ya que como se desprende de los resultados obtenidos ambos parámetros ofrecen una información más completa si se analizan conjuntamente (90).

5.8. HIPERCALCEMIA

Morton (74) describe hipercalcemia en un 62% de los pacientes en DPCA, realizando determinaciones mensuales de calcio iónico durante un año. La hipercalcemia descrita en general por otros autores entre un 20-40% (71,74,75)

parece subestimada cuando se cuantifica mediante la determinación de calcio iónico, ya que Morton describe que se produce en el 44% y que es superior en DPCA 62% frente a HD 25%.

En nuestra serie de 111 pacientes, al evaluar las crisis hipercalcémicas por la determinación de calcio iónico, hemos encontrado crisis hipercalcémicas en un 52%, similar a Morton, pero con una distribución peculiar que analizaremos a continuación.

En líneas generales presentan más incidencia de crisis hipercalcémicas los del grupo 2A (1987) frente a los del 2B (1990). Parece por lo tanto que los últimos abordajes terapéuticos que utilizan menos calcitriol y requieren menos hidróxido de aluminio son menos hipercalcemiantes.

Además presentan más crisis hipercalcémicas aquellos pacientes que inician DPCA con niveles de PTHB < 250 pg/ml, ya que como anteriormente resaltábamos estos pacientes probablemente presentan alteraciones en el "set-point". Parece ser que niveles bajos de PTH y en consecuencia bajo remodelado, es un riesgo para producir hipercalcemia (64). Estos pacientes inician DPCA con niveles de calcio iónico muy próximos a 1.30 mmol/l. Por lo que además del tratamiento con aluminio, calcio, calcitriol y otros factores como la calcemia basal pueda influir en la presentación de crisis hipercalcémicas.

Esta relación entre bajo remodelado y tendencia a hipercalcemia, que se potencia con la administración de calcitriol y sales de calcio, ya ha sido constatada por otros autores (93).

En varios estudios en pacientes en hemodiálisis a los que se les administraba calcio, en las formas de sales de carbonato y acetato, se han observado menor incidencia de crisis hipercalcémicas en aquellos pacientes que recibían acetato frente a los que recibían carbonato (86,87).

Parece conveniente para disminuir las crisis hipercalcémicas utilizar acetato cálcico en lugar de carbonato cálcico, ya que la acción quelante de ambas sales es la misma, pero la aportación de calcio elemento es menor con el acetato que con el carbonato cálcico.

Analizadas las características de los pacientes que presentaban crisis hipercalcémicas, y compararlas con sus grupos similares de referencia en cuanto a período de estudio y niveles de PTH que no presentaban crisis hipercalcémicas (2a y 2b), no observamos diferencias significativas en los parámetros bioquímicos, excepto obviamente en el calcio total y en el calcio iónico que eran mayores en los que presentaban más crisis hipercalcémicas.

Como hemos indicado en múltiples ocasiones el tratamiento previo antes de DPCA es importante. De hecho La influencia del paso de pacientes por una unidad de Hemodiálisis antes de DPCA, se pone de manifiesto cuando observamos que pacientes con los mismos parámetros bioquímicos que el resto del grupo, 3 de los 4 pacientes que previamente habían sido mantenidos durante largo tiempo en tratamiento en HD presentaron crisis hipercalcémicas.

Actualmente ya se disponen de otros medios más para hacer frente a las crisis hipercalcémicas y son los líquidos de diálisis de bajo contenido en calcio y las sales de calcio con menor aportación de calcio elemento e igual capacidad como quelante.

5.9. HIPERCALCEMIA Y NEFROPATIA DE BASE

Respecto a la patología de base de la insuficiencia renal, observamos que los pacientes con Pielonefritis crónica- nefritis intersticial (PNC-NI), presentaban significativamente más crisis hipercalcémicas con riesgo relativo de 1.85 veces. Realmente este hecho nos ha sorprendido y por ello hemos analizado las características basales de este grupo (Grupo 2, 1987) comparándose la evolución con los pacientes que presentaban otras patologías de base.

Los resultados obtenidos muestran que los pacientes con PNC-NI comienzan el tratamiento en DPCA con niveles de PTH más bajos significativamente que el resto (80 vs 192 pg/ml) y por el contrario niveles basales de calcio y calcio iónico significativamente más altos, mayores que en los pacientes que no presentan esta patología de base. La calcemia global también sigue este patrón. Paradójicamente las dosis de calcitriol administradas a los paciente con PNC-NI son mayores, hecho que acentúa más la aparición de crisis hipercalcémicas en estos pacientes.

De nuevo apuntamos que sería recomendable tener en cuenta la situación bioquímica basal de los pacientes a la entrada en programa de DPCA, ya que los que presentan PNC-NI son los responsables de un 22% de todas las crisis hipercalcémicas.

A priori no se ha demostrado que las patologías de base de los pacientes sean las responsables de desencadenar o proteger crisis hipercalcémicas, sino que el tratamiento previo de los pacientes al iniciar programa de DPCA, es el que puede influir en la evolución bioquímica y en la aparición de crisis hipercalcémicas. Quizá se ha considerado que los pacientes con PNC-NI presentan niveles muy bajos de 1,25 (OH)2D3 y por ello necesitan siempre calcitriol (91). Esta consideración empírica lleva a administrar más calcitriol y a producir más crisis hipercalcémicas

Al contrario de lo que sucede con los pacientes cuya nefropatía basal es PNC-NI, los pacientes con Diabetes Mellitus II presentan menos crisis hipercalcémicas que el resto (91). Probablemente sean necesarios más estudios que relacionen la ODR en DPCA con la situación pre-diálisis.

5.10. EVOLUCION DE LAS PARATIROIDECTOMIAS.

Cuando con el tratamiento farmacológico no se puede llegar a un control del hiperparatiroidismo secundario, se produce una hiperplasia glandular y no se controla la hipercalcemia con niveles altos de PTH, en estos casos se recurre a la cirugía y se realiza una paratiroidectomía.

Observando el número de pacientes en los que fue necesario realizar paratiroidectomías en el período de estudio, encontramos que ha disminuido drásticamente desde el inicio de esta unidad de DPCA, debido probablemente al buen control del metabolismo fosfocálcico con los derivados de la vitamina D, principalmente calcitriol. Sin embargo todavía en algunos pacientes sea necesario la mirada hacia el calcio iónico ya que podemos disminuir la PTH a costa de provocar normocalcemias mantenidas que posteriormente interfieran en el control de la PTH y obligue a Paratiroidectomías.

Debemos tener en cuenta que estamos ante un abordaje terapéutico muy nuevo, y el hecho de que estos pacientes sean sometidos a una vigilancia muy estrecha y a controles muy frecuentes, ha supuesto posiblemente que el número de paratiroidectomías haya disminuido de 4 de 80 en el grupo 1, a 1 de 62 en el grupo 2A y 0 de 49 en el grupo 2B.

A este hecho se le puede imputar el que a medida que se tiene más experiencia, el calcitriol se utiliza de forma más racional y cada vez se trata más adecuadamente el HPT2 en los pacientes con Insuficiencia renal, antes de comenzar diálisis.

La utilización de vías de administración del calcitriol alternativas a la vía oral, como la oral pulsátil, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea (44,61,69,70,76), para el tratamiento de los casos severos de HPT2 pueda ayudar a controlarlo, evitando paratiroidectomías en estos pacientes.

5.11. INFLUENCIA DEL LA ADMINISTRACION DE HIDROXIDO DE ALUMINIO EN LAS CRISIS HIPERCALCEMICAS

La osteodistrofia producida por aluminio representa la enfermedad ósea más importante producida por el manejo de la enfermedad renal en su estado final.

Los pacientes renales están sometidos a una mayor exposición a aluminio, concretamente los pacientes en DPCA, por la utilización de quelantes del fósforo en forma de sales de aluminio, que previenen la absorción del fósforo del tracto gastrointestinal. Las manifestaciones de un acúmulo de aluminio son: osteodistrofia, anemia microcítica, demencia de diálisis y disminución de la respuesta de la PTH a estímulos de hipocalcemia (84).

El porcentaje de pacientes que recibe aluminio en el grupo 2a (94%) es significativamente mayor que en el 2b (55%). Sin embargo permanece el porcentaje de pacientes que reciben dosis de aluminio entre 0-6 g/día acumulados y la diferencia fundamental entre estos dos grupos se manifiesta en los que reciben dosis altas de aluminio, que descienden del 63% en el grupo 2a al 22% en el grupo 2b. Este hecho confirma de nuevo las dos tendencias terapéuticas en los grupos 2a y 2b.

En el grupo que no recibe aluminio, la PTH permanece estable en niveles próximos a 100 pg/ml, este hecho se manifiesta fundamentalmente en el grupo 2b y no puede ser analizado objetivamente en el 2a por contar en este grupo con un número de pacientes escaso (3 pacientes). Por el contrario, en los pacientes que reciben aluminio, la PTH disminuye de niveles basales de 200 a niveles de 100 pg/ml, este descenso es independiente de las dosis de aluminio que recibida (mayor o menor de 6g).

El calcio iónico se mantiene en los pacientes que no reciben aluminio, incrementándose ligeramente al final del último año y de forma similar ocurre en los que reciben bajas dosis de aluminio, mientras que los que reciben dosis más altas

de aluminio, a finales del primer año ya presentan cifras de calcio iónico en torno a 1.30 mmol/l.

Respecto a las dosis de calcitriol administradas, fueron muy bajas en los pacientes que no recibieron aluminio, mientras que para los que si fueron tratados recibieron dosis de 0.20 mcg/día en el grupo 2a y 0.12 mcg/día en el 2b, pero sin diferencias intergrupales, entre los que recibían dosis de aluminio altas o bajas.

Lógicamente las mayores dosis de calcio administradas han sido para los pacientes que no reciben aluminio en ambos grupos y descienden a lo largo del período de estudio respecto a las dosis basales, ya que se utiliza al calcio como quelante del fósforo el lugar del aluminio. Probablemente como ya habíamos descrito no varían las dosis medias, sino el porcentaje de pacientes a que se le suministra calcio, que es superior en el grupo 2b.

La utilización de dosis elevadas de calcitriol, llevan consigo un aumento de las necesidades de hidróxido de aluminio como quelante.

Parece por tanto que los pacientes que más crisis hipercalcémicas presentan, son los que reciben dosis más altas de aluminio (88% de los pacientes que reciben dosis altas de aluminio presentan crisis hipercalcémicas). Además en los dos grupos de pacientes que recibían dosis distintas de aluminio, las dosis de calcitriol y de calcio oral eran similares. Así pues parece que el aluminio podría estar implicado de forma importante en la incidencia de crisis hipercalcémicas (88).

Este hecho se podría constatar por otra observación, ya que el número de pacientes que recibe aluminio disminuyó significativamente del grupo 2a al 2b y las crisis hipercalcémicas también descendieron.

Sin embargo el aluminio no es el único agente implicado, ya que un 28% de pacientes que no recibieron aluminio presentaron crisis hipercalcémicas. Estos pacientes son los que reciben dosis más altas de calcio oral, probablemente debido

a que es el único quelante administrado. Pero como ya hemos señalado en varias ocasiones, otros factores como la patología de base, el calcitriol y la historia pre-DPCA pueden estar involucrados.

5.12. PACIENTES QUE NO LOGRAN UN CONTROL DE PTH EN EL GRUPO 2

No se han observado características especiales en estos pacientes que no son capaces de controlar el hiperparatiroidismo secundario en el primer año de estudio y que han seguido un tratamiento similar al de sus series y no presentan diferencias en cuanto a nefropatías basales, edad ni sexo.

CAPITULO VI. CONCLUSIONES

1. La determinación de la PTH-C minusvalora el hiperparatiroidismo secundario de los pacientes en DPCA, por lo que la monitorización de la función paratiroidea debe realizarse mediante la determinación de PTH- Intacta (PTH-I).
2. Para una interpretación más correcta del hiperparatiroidismo secundario en pacientes en DPCA, la determinación de la PTH-I, debe realizarse e interpretarse conjuntamente con los niveles de calcio iónico.
3. La DPCA "per se" con líquido de diálisis de 1.75 mmol/l no controla el hiperparatiroidismo secundario.
4. El mantenimiento de los pacientes en DPCA aún con dosis bajas de calcitriol, durante más de dos años, induce riesgo de crisis hipercalcémicas en diferente proporción, dependiendo de los niveles previos de PTH.
5. Los pacientes que inician DPCA con niveles de PTH superiores a 250 pg/ml, tienen menor riesgo de padecer crisis hipercalcémicas en tratamiento con calcitriol, que los que presentan niveles basales de PTH inferiores a 250 pg/ml.
6. Independientemente de los niveles séricos de PTH, aquellos pacientes que reciben calcitriol, presentan más crisis que aquellos que no lo reciben.
7. Con dosis similares de calcitriol y calcio oral, la administración de aluminio aumenta el riesgo de aparición de crisis hipercalcémicas con una relación dosis-dependiente.
8. Si la PTH basal de los pacientes oscila entre 250-600 pg/ml, se puede conseguir un control de la función paratiroidea con dosis medias de calcitriol

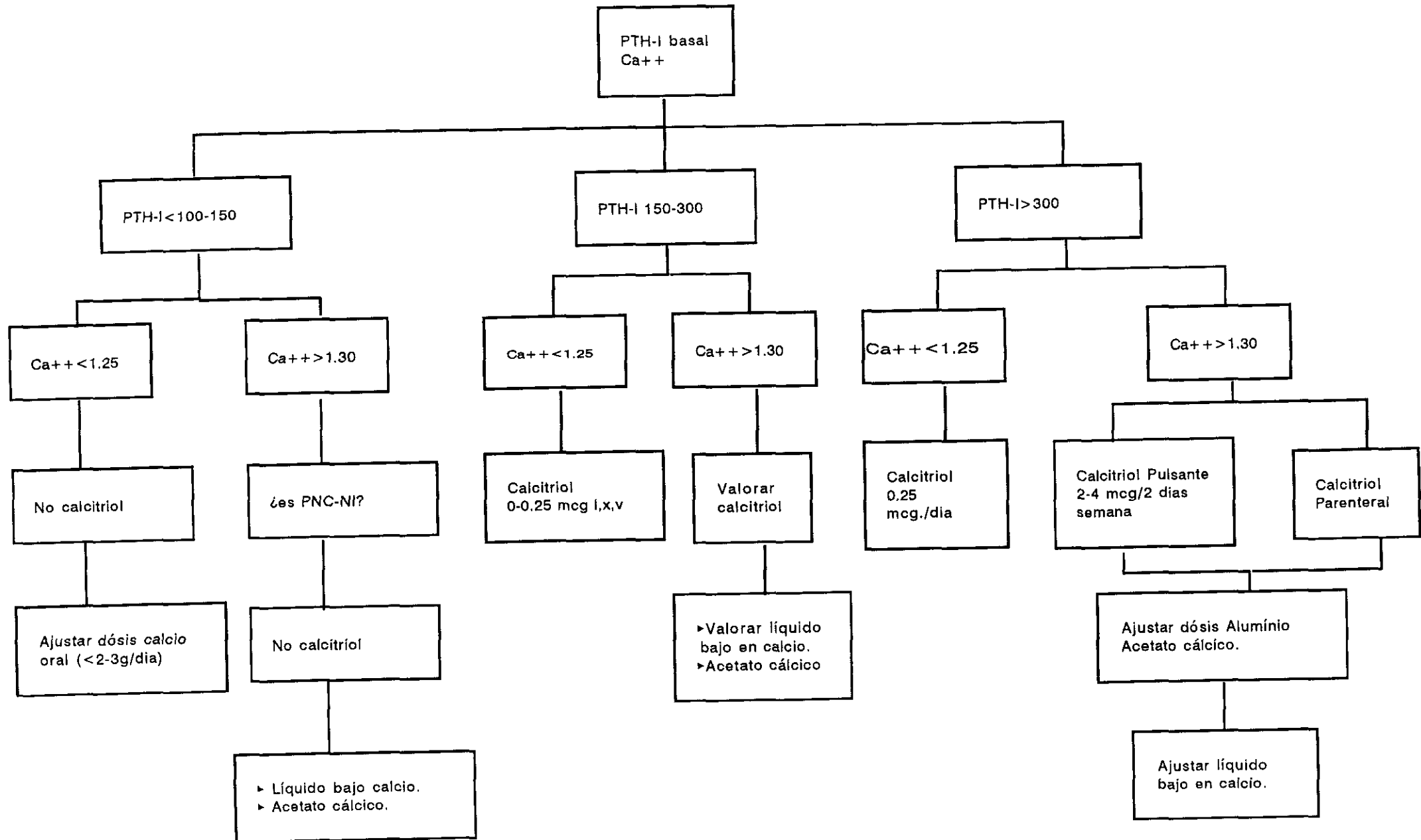
menores a 0.15 mcg/día, siempre que la calcemia basal esté en torno a 1,25 mmol/l, sin gran riesgo de crisis hipercalcémicas.

9. Si la PTH basal de los pacientes oscila entre 100-250 pg/ml, se puede conseguir un control de la función paratiroidea con dosis medias de calcitriol menores a 0.05 mcg/día, siempre que la calcemia basal esté en torno a 1,25 mmol/l, sin riesgo de crisis hipercalcémicas.
10. Si la PTH basal de los pacientes es menor a 100-150 pg/ml, se puede conseguir un control de la función paratiroidea sin administrar calcitriol, pero se debe vigilar que la administración de calcio oral no supere los 2-3 g/día ya que incrementa el riesgo de crisis hipercalcémicas.
11. Los pacientes que tienen mayor riesgo de presentar crisis hipercalcémicas, son los que inician el programa de DPCA con niveles séricos de PTH menores a 250 pg/ml, calcio iónico superior a 1.30 mmol/l, en tratamiento con calcitriol, provienen de unidades de hemodiálisis y nefropatía basal Pielonefritis crónica-nefritis intersticial.
12. Parece que el tratamiento continuado con calcitriol, es efectivo en el control de la función paratiroidea ya que lo corrobora la disminución de la necesidad de paratiroidectomías.

CONCLUSION FINAL

Los niveles de PTH-I previos, así como el tratamiento instaurado en DPCA determinan el control o el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario. Así el tratamiento de los pacientes debe realizarse de forma individualizada, para considerar según los niveles de PTH-I y calcio iónico sérico la necesidad de administración de calcio, aluminio y calcitriol. Por lo que se propone un algoritmo de decisión.

LIQUIDO DE DIALISIS 1.75 mmol/l



CAPITULO VII. BIBLIOGRAFIA

1. Coburn J, Slatopolsky E: Vitamin D, Parathyroid Hormone and renal osteodystrophy, en : Brenner B y Rector F, eds. The Kidney. Philadelphia: Saunders, 1657-1729, 1986.
2. Martin KJ, Hruska KA, Freitag JJ, Klahr S, Slatopolsky E. The peripheral metabolism of parathyroid hormone. *N Eng J Med* 1979;301:1092-1098.
3. Delmez JA, Slatopolsky E, Martin KJ, Gearing BN, Harter HR. Minerals, vitamin D and parathyroid hormone in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1982;21:862-867.
4. Rodriguez-Carmona A, Selgas R, Martinez ME, Orti F, Miguel JL, Salinas M et al. Characteristics of peritoneal mass transfer of parathormone in patients under continuous peritoneal dialysis therapy. *Nephron* 1984;37:21-24.
5. Martinez ME, Ausejo M, Miguel JL, Gonzalez ML, Balaguer G, Catalan P, Selgas R. Comparative study between intact PTH and fragments of PTH in patients on hemodialysis and CAPD. *Perit Dial Int* 1991;11:137-140.
6. Hruska KA, Teitelbaum SL, Kopelman R, Richardson CA, Miller P, Debman J, Martin K, Slatopolsky E. The predictability of the histological features in uremic bone disease by non-invasive techniques. *Metab Bone Dis Relat Res* 1978;1:39-44.
7. Andress DL, Endres DB, Maloney NA, Kopp JB, Coburn JW, Sherrard DJ. Comparison of parathyroid hormone assays with bone histomorphometry in renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol* 1986;63:1163-1169.
8. Salusky IB, Coburn JW, Brill J, Foley J Slatopolsky E, Fine RN, Goodman WG. Bone disease in pediatric patients undergoing dialysis with CAPD or CCPD. *Kidney Int* 1988;33:975-982
9. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, Sherrard D, Segre G, Manuel A, Saiphoo C, Fenton S. Non-invasive prediction of aluminium bone disease in hemo-and peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1992;41:1374-1382.
10. Slatopolsky E, Robson A, Elhan I, Bricker N. Control Phosphate excretion in uremic man. *J Clin Invest* 1968;47:1865-1874.
11. Slatopolsky E, Caglar S, Pennell J, Taggart D, Canterbury J, Reiss E, Bricker N. On the pathogenesis of Hyperparathyroidism in chronic experimental insufficiency in the dog. *J Clin Invest* 1971;50:492-499.
12. Slatopolsky E, Caglar S, Gradowski L, Canterbury J, Reiss E, Bricker N. On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using proportional reduction of dietary phosphorous intake. *Kidney Int* 1972;2:147-151.
13. Massry S, Stein R, Garty J, Arief A, Norman A, Coburn J, Friedler R: Skeletal Resistance to the calcemic action of PTH in uremia: Role of 1,25(OH)₂ D₃. *Kidney Int.* 1973;4:141-143.

14. Slatopolsky E, Gray R, Asams N, Lewis J, Hruska K, Martin K, Klahr S, De Luca H, Lemann J. The pathogenesis of secondary Hyperparathyroidism in early renal failure en: Norman A ed. Vitamin D: Basic Research and its clinical application. Berlin: W de Gruyter, 1209-1215,1979.
15. Slatopolsky E, Bricker N. The role of phosphorous restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1973;41:339-345.
16. LLach F, Massry S, Singer F, Kurokawa K, Koye J, Coburn L. Skeletal resistance to endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure. A possible cause for secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:339-345.
17. Coburn J, Koppel M, Brickman A, Massry S. Study of intestinal absorption of calcium in patients with renal failure. *Kidney Int* 1973;3:264-272.
18. Llach F, Massry S, Koffler A, Malluche H, Singer F, Brickman A, Kurokawa K. Secondary hyperparathyroidism in early renal failure: role of phosphate retention. *Kidney Int* 1977; 12 (abst):459.
19. Wilson L, Felsenfeld A, Dresner M, Llach F. Altered divalent ion metabolism in early renal failure: role of 1,25(OH)₂ D₃. *Kidney Int* 1985;27:565-573.
20. Feinfeld D, Sherwood L. Parathyroid hormone and 1,25(OH)₂D₃ in chronic renal failure. *Kidney Int* 1988;33:1049-1058.
21. Coburn J, Hartenbower D, Massry S. Intestinal absorption of calcium and the effect of renal insufficiency. *Kidney Int* 1973;4:96-101.
22. Massry S, Coburn J, Lee D, Jowsey J, Kleeman C. Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure. Study in 105 human subjects. *Ann Inter Med* 1973;78:357-364.
23. Brown E, Wilson R, Eastman R, Pallote J, Marynick S. Abnormal regulation of parathyroid hormone release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:172-179.
24. Chertow B, Baylink D, Wergedal J, Su M, Norman A. Decrease in serum immunoreactive parathyroid hormone in rats and in parathyroid hormone in vitro secretion by 1,25-dihydroxy-cholecalciferol. *J Clin Invest* 1975;56:668-678.
25. Tanaka Y, De Luca H, Ghazarian J, Hargis G, Williams G. Effect of vitamin D and its metabolites on serum parathyroid hormone levels in the rat. *Mineral Electrolyte Metab* 1979;2:20-25.
26. Coburn J. Renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1980;17:677-693.
27. Russell J, Lettieri D, Sherwood L. Suppression by 1,25(OH)₂ D₃ of transcription of the parathyroid hormone gene. *Endocrinology* 1986;119:2864-2866.

28. Sherrard D, Ratazzi T, Ott S. Calcium and phosphate .-disorders en: Gonick H ed. Renal Osteodistrophy. Current Nephrology vol 5 New York: Wiley, 57-77,1982.
29. Goden P, Mazey R, Greenwalt A. Vitamin D: a direct effect on parathyroid gland?. *Mineral Electrolite Metab* 1979;2:1-6.
30. Olgaard K, Finco D, Schwartz J, Arbelaez M, Teitelbaum S, Avioli L, Klahr S, Slatopolsky E. Effect of 24,25-dihydroxy-vitamin D3 on PTH levels and bone histology in dogs with chronic uremia. *Kidney Int* 1984;26:791-797.
31. Sutton RAL, Cameron EC. Renal osteodystrophy: patophysiology. *Sem Nephrol* 1992;12:91-100.
32. Dusso A, Lopez-Hilker S, Rapp N. Extra-renal production of calcitriol. *Kidney Int* 1988;34:368-375.
33. Wills M, Jenkins M. The effect of uremic metabolites on parathyroid extract induced bone resorption in vitro. *Clin Chim Acta* 1976;73:121-126.
34. Silver J, Naveh-Many T, Mayer H. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene in vivo by the rat. *J Clin Invest.* 1986;78:1296-1301.
35. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest.* 1984;74:2136-2143.
36. Kokor AB. Reduced binding of (3H)1,25-dihydroxy vitamin D3 in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N Eng J Med.* 1987;316:1573-1577.
37. Merke J, Hugel U, Zlotkowski A. Diminished parathyroid 1,25(OH)2D3 receptors in experimental uremia. *Kidney Int.* 1987;32:350-353.
38. Brown A, Dusso A, Lopez-Hilker S. Decreased receptors for 1,25(OH)2D in parathyroid glands of uremic dogs. *Kidney Int.* 1980;33:335A.
39. Baker LRI, Abrams SML, Roe CJ. 1,25(OH)2D3 administration in moderate renal failure: A prospective double blind trial. *Kidney Int.* 1989;35:661-669.
40. Andress DL, Norris KC, Coburn JW. Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure. *N Eng J Med.* 1989;321:274-279.
41. Dunlay R, Rodriguez M, Felsenfeld AJ. Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis. *Kidney Int.* 1989;36:1093-1098.
42. Delmez JA, Tindira C, Grooms P. Parathyroid hormone suppression by intravenous 1,25-Dihydroxyvitamin D. A Role for increased sensitivity to calcium. *J Clin Invest.* 1989;83:1349-1355.

43. Sugimoto T, Ritter C, Ried I. Effect of 1,25(OH)₂D₃ on cytosolic calcium dispersed bovine parathyroid cells. *Kidney Int.* 1988;33:850-854.
44. Brown AJ, Ritter CR, Finch JL. The noncalcemic analogue of vitamin D, 22-Oxacalcitriol, suppresses parathyroid hormone synthesis and secretion. *J Clin Invest* 1989;84: 728-732.
45. Popovich R, Moncrief J, Dechard J, Bomnar J, Pyle W. The definition of a novel portable-wearable equilibrium dialysis technique. *ASAIO* 1976, Trans 5 (supl):64.
46. Oreopoulos D, Robson M, Izatt S, Clayton S, de Veber G. A simple and safe technique for continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *ASAIO Trans* 24:484-489,1978.
47. Panerello G, Schinella P, Quaia P, Tesio F. Calcium peritoneal mass transfer in CAPD en: Maher J, Winchester J, eds. *Frontiers in peritoneal dialysis*. New York: Field, Rich and Ass, 117-121,1986.
48. Lupo A, Bedogna V, Panebianco R, Fabris A, Maschio G. Transporto peritoneale di calcio in CAPD, en: Giangrande A, ed. *Dialisi Peritoneale*. Milano: Wichting, 257-263,1987.
49. Delmez J, Dougan C, Gearing B, Rothstein M, Windus D, Rapp N, Slatopolsky E. The effect of intraperitoneal calcitriol on calcium and parathyroid hormone 1987;31:795-799.
50. Zuchelli P, Catizone L, Casanova S, Fusaroli M, Fabbri L, Ferrari G. Renal osteodystrophy in CAPD patients. *Mineral Electrolyte metab*, 1984;10:326-332.
51. Cassidy M, Owen J, Ellis S, Dewars J, Robinson C, Wilkinson R, Ward M, Kerr DN. Renal osteodystrophy and metastatic calcification in long term CAPD. *Q J Med* 1985;54:29-48.
52. Coburn J, Hartenbower D, Brickman A, Massry S, Kopple J. Intestinal Absorption of calcium, magnesium and Ophosphorous in chronic renal insufficiency. En: David D, ed. *Calcium metabolism in renal failure and nephrolithiasis*. New York: Wiley 77-109,1977.
53. Rapoport J, Shany S, Chaimovitz C. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and vitamin D. *Nephron* 1988;48:1-3.
54. Gokal R, Ramos J, Ellis H, Parkinson I, Sweetman V, Dewar J, Ward M, Kerr DN. Histological renal osteodystrophy and 25(OH)₂D₃ and aluminium levels in patients on CAPD 1983;23:15-21.
55. Aloni Y, Shany S, Chaimovitz C. Losses of 25-hydroxy vitamin D in peritoneal fluid: Possible mechanism for bone disease in uremic patients treated with chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Mineral Electrolyte Metab* 1983;9:82-86.

56. Shany S, Rapoport J, Goligorsky M, Yankowitz N, Zulli I, Chaimovitz C. Losses of 1,25 and 24,25 dihydroxy cholecalciferol in the peritoneal fluid of patients treated with CAPD. *Nephron* 1984;36:111-113.
57. Slatopolsky E, Weerts C, Lopez-Hilker S, et al. Calcium carbonate as a phosphate binder in patients with chronic renal failure. *N Eng J Med* 1986;315:157-161
58. Coburn JW. Use of oral and parenteral calcitriol in the treatment of renal osteodistrophy. *Kidney Int* 1990;28(suppl):S54-61.
59. Quarles LD, Davidai GA, Schwab SJ, Bartholomay DW, Lobaugh B. Oral calcitriol and calcium: efficient therapy for uremic hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1988;24:840-4.
60. Slatopolsky E, Weerts C, Thieland J, Horst R, Hartes H, Martin KJ. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1-25(OH)₂D in uremic patients. *J Clin Invest* 1984;74:2136-43.
61. Sakhaee K. Management of renal osteodistrophy. *Semin Nephrol* 1992;12:101-108.
62. Martin KJ, Ballal HS, Domoto DT, Blalock S, Weindel M. Pulse oral calcitriol for the treatment of hyperparathyroidism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: preliminary observations. *Am J Kidney Dis* 1992;19:540-545.
63. Schaefer K, Umlauf E, Herrath D. Reduced risk of hypercalcemia for hemodialysis patients by administering calcitriol at night. *Am J Kid Dis* 1992;19:460-464.
64. Coburn JW. Mineral metabolism and renal bone disease: effects of CAPD versus hemodialysis. *Kidney Int* 1993;43 (Suppl 40):S92-100.
65. Hodsman AB, Wong EGC, Sherrard DJ et al. Preliminary trials with 24,25-dihydroxy cholecalciferol D in dialysis osteomalacia. *Am J Med* 1983;74:407-414.
66. Dombros NV, Digenis GE, Balaskas EV, Sombolos K, Abraham G, Oreopoulos DG. Long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1993;39:70-74.
67. Fournier A, Moriniere PH, Coevoet B. Prevention and medical treatment of hyperparathyroidism secondary to renal failure. *Adv Nephrol* 1982;11:241-249.
68. Clarkson EM, McDonald SJ, DeWardener HE. The effects of high intake of calcium carbonate in normal subjects and patients with chronic renal failure. *Clin Sci* 1986;30:425-438.
69. Slatopolsky E, Weerts C, Norwood K, Giles K, Fryer P, Finch J, Widus D, Delmez J. Long-term effects of calcium carbonate and 2.5 Meq/liter calcium dialysate on mineral metabolism. *Kidney Int* 1989;36:897-903.

70. Parsons V, Baldwin D, Moniz C, Marsden J, Ball E, Rifkin I. Successful control of hyperparathyroidism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis using magnesium carbonate and calcium carbonate as phosphate binders. *Nephron* 1993;63:379-383.
71. Davenport A, Goel S, Mackenzie JC. Audit of the use of calcium carbonate as a phosphate binder in 100 patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:632-635.
72. Salusky IB, Fine RN, Kangarloo H, Gold R, Paunier L, Goodman WG, Brill J, Gilli G, Slatopolsky E, Coburn JW. "High-dose" calcitriol for control of renal osteodystrophy in children on CAPD. *Kidney Int* 1987;32:89-95.
73. Shutterman NH, Wasserstein AG, Morrison G, Audet P, Fallon MD, Kaplan F. Controlled study of renal osteodystrophy in patients undergoing dialysis. Improved response to continuous ambulatory peritoneal dialysis compared with hemodialysis. *Am J Med* 1987;82:1145-1156.
74. Morton AR, Hercz G. Hypercalcemia in dialysis patients: comparison of diagnostic methods. *Dial Transplant* 1991;20:661-667.
75. Piraino B, Bernardini J, Holley J, Johnston JR, Perlmutter JA, Martis L. Calcium mass transfer in peritoneal dialysis patients using 2.5 Meq/liter calcium dialysate. *Clin Nephrol* 1992;37:48-51.
76. Martin KJ, Ballal S, Domoto DT, Blalock S, Weindel M. Pulse oral calcitriol for the treatment of hyperparathyroidism in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: preliminary observations. *Am J Kidney Dis* 1992;19:540-545.
77. Selgas R, Martinez ME, Miranda B, Bajo MA, Romero M, Ausejo M, Sánchez-Cabezudo MJ, Lopez-Revuelta K, Sánchez-Sicilia L. The Pharmacokinetics of a single dose of calcitriol administered subcutaneously in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1993;13:122-125.
78. Slatopolsky E, Lopez-Hilker S, Delmez J, Dusso A, Brown A, Martin KJ. The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure. *Kidney International* 1990;38(suppl 29):S41-S47)
79. Llach F. Renal bone disease. *Nefrología* 1990;10(supl 3):114-119
80. Marie PJ, Lomri A, Vernejoul MC, Morieux C, Graulet AM, Guéris J, Llach F. Relationships between histomorphometric features of bone formation and bone cell characteristics in vitro in renal osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1166-1172.
81. Miguel JL, Martinez ME, Ausejo M, Riñón MC, Catalán P, Selgas R. Metabolismo mineral y hormonas reguladoras en pacientes en DPCA. Evolución a largo plazo. *Nefrología* 1988;8(Suppl):132-137)
82. Solala MEC, Sebert JL, Boudaille B, Marie A, Morniere P, Guéris J, Bouillon R, Rournier A. Comparison of intact, midregion and carboxy terminal assays of parathyroid hormone for the diagnosis of bone disease in hemoialyzed patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:516-524.

83. Delmez JA, Fallon MD, Bergfeld MA, Gearing BK, Dougan CS, Teitelbaum SL. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1986;30:379-384.
84. Sherrard DJ, Andress DL. Aluminium-related osteodystrophy. *Adv Intern Med* 1989;34:307-324.
85. Fournier A, Moriniere PH, Sebert JL: Renal osteodystrophy: General concepts and current issues, in *Nephrology*, edited by Robinson R. New York. Springer Verlag 1984:1357-1373.
86. Schaefer K, Scheer J, Asmuss G, Umlauf , Hagemann J, Von Herrath D. The treatment of uraemic hyperphosphatemia with calcium acetate and calcium carbonate: a comparative study. *Hephrol Dial Transplant* 1991;6:170-175.
87. Caravaca F, Santos I, Cubero JJ, Espárrago JF, Arrobas M, Pizarro JL et al. Calcium carbonate as a phosphate binders in hemodiasysis patients. *Nephron* 1992;60:423-427.
88. Nebeker HG, Coburn JW. Aluminium and renal osteodystrophy. *Ann Rev Med* 1986;37:79-95.
89. Buccianti G, Bianchi ML, Valenti G. Progress of renal osteodystrophy during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clinical Nephrology* 1984;22:279-283.
90. Pietillä K, Mörsky P, Pasternack A, Mustonen J, Koivula T. Intact Parathyroid Hormone, Ionized Calcium and Calcium Infusion Test in the Evaluation of Hyperparathyroidism in Chronic Renal Failure. *Nephron* 1987;47:284-289.
91. Rodríguez JC. Evolución de la Osteodistrofia renal en Diálisis Peritoneal Contínua Ambulatoria. : Análisis Clínico, Bioquímico, Radiológico e histomorfométrico [tesis doctoral]. La Laguna: Universidad de La Laguna, 1990.
92. Gleed JH, Hendy GN, Nussbaum SR; Rosenblatt, O'Riordan. Development and application of a mid-region specific assay for human parathyroid hormone. *Clin Endocrinol* 1986;24:365-373.
93. Kurz P, Mornier-Faugere MC, Bognar B, Werner E, Roth P, Vlachojannis J, Mallouche HH. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease. *Kidney Int* 1994;46:855-861.

Presidentes: Reunido, en el día de hoy, el Tribunal que al
Dr. ESPERANZA TORIJA JIADA ordena de expresa, para juzgar esta tesis doctoral,

Vocales: acordó por UNANIMIDAD calificarla
Dr. PILAR GONZALEZ GONZALEZ de APTO CUM LAUDE

Dr. LUIS FANCHEZ DE CILIA Madrid, 23 de junio de 1995

Dr. GUILLELMO BARBERA SALVA El Secretario del Tribunal:

Secretarios:
Dr. CARMEN MARTIN GOMEZ

[Handwritten signature]