



# Tratamiento precoz del hiperparatiroidismo secundario en insuficiencia renal moderada: dieta baja en fósforo frente a carbonato cálcico

N. Aresté, J. Amor, T. Cambil\*, M. Salgueira, R. Sánchez-Palencia, C. Páez, O. Gómez y A. Palma

Servicio de Nefrología y \*Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## RESUMEN

*El déficit de calcitriol y la retención de fósforo son mecanismos implicados en la etiología del hiperparatiroidismo secundario. El objetivo de este trabajo fue comparar el efecto sobre los niveles de calcitriol y PTH de una dieta baja en fósforo frente al tratamiento con carbonato cálcico en pacientes con insuficiencia renal moderada durante un mes.*

*Se estudiaron dos grupos de pacientes. Grupo I: 21 pacientes (14H/7M) con una edad media de 61 años y un filtrado glomerular medio de 51 ml/min a los que se sometió a una dieta con 700 mg/día de fósforo. Grupo II: 30 pacientes (21H/9M) con una edad media de 58 años y un filtrado glomerular de 56 ml/min, a los que se trató con 2,5 g/día de carbonato cálcico (18 pacientes) y 5 g/día (12 pacientes). Se midieron niveles de PTH, calcitriol, 25(OH)D<sub>3</sub>, calcio y fósforo séricos e índices urinarios fósforo/creatinina, calcio/creatinina y reabsorción tubular de fosfato de forma basal y al mes.*

*En el grupo tratado con dieta baja en fósforo hubo disminución de las cifras de PTH ( $81,3 \pm 35$  vs  $71 \pm 39$  pg/ml,  $p < 0,05$ ) y aumento de las cifras de calcitriol ( $22,4 \pm 4,4$  vs  $33,4 \pm 7,5$  pg/ml,  $p < 0,05$ ). En los grupos tratados con carbonato cálcico no hubo cambios en las cifras de PTH ni calcitriol.*

*En ningún grupo se modificaron las cifras de calcio, fósforo sérico ni 25(OH)D<sub>3</sub>.*

*Nuestros pacientes con insuficiencia renal moderada muestran cifras elevadas de PTH y valores de calcitriol en los límites inferiores de la normalidad. La dieta baja en fósforo se muestra efectiva al elevar los niveles de calcitriol y disminuir la PTH. El tratamiento con carbonato cálcico no modifica los valores de calcitriol y PTH en nuestros pacientes.*

**Palabras clave:** *Hormona paratiroidea. Calcitriol. Fósforo. Dieta. Carbonato cálcico. Insuficiencia renal moderada.*

**EARLY TREATMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM IN MODERATE RENAL FAILURE: A LOW PHOSPHORUS DIET VERSUS CALCIUM CARBONATE**

**SUMMARY**

*Calcitriol deficiency and phosphorus retention are mechanisms involved in the pathogenesis of renal hyperparathyroidism.*

*The aim of this study was to evaluate the effect of dietary phosphorus restriction versus calcium carbonate treatment for one month on PTH and calcitriol levels in patients with mild renal failure.*

*We studied two groups of patients: Group I: 21 patients (14M/7F); mean age 61 years old; mean glomerular filtration rate 51 ml/min. Their diet contained phosphorus 700 mg/day. Group II: 30 patients (21M/9F); mean age 58; mean glomerular rate 56 ml/min. They were divided in two subgroups: 18 patients treated with calcium carbonate 2.5 g/day and 12 patients with 5 g/day. Serum PTH, calcitriol, 25(OH)D<sub>3</sub>, calcium, phosphorus and urinary excretion of calcium and phosphorus were measured before and after a 30 day period.*

*The low phosphorus diet (Group I) resulted in a significant decrease in PTH levels (81.3 ± 35 vs 71 ± 39 pg/ml, p < 0.05) and significant increase in calcitriol levels (22.4 ± 4.4 vs 33.4 ± 7.5 pg/ml, p < 0.05). In our study calcium carbonate treatment (Group II) had no effect on PTH and calcitriol levels.*

**Key words: Parathyroid hormone. Calcitriol. Phosphorus. Diet. Calcium carbonate. Moderate renal failure.**

**INTRODUCCIÓN**

El hiperparatiroidismo aparece en estadios iniciales de la insuficiencia renal crónica<sup>1</sup>.

El déficit de calcitriol y los trastornos del metabolismo calcio-fósforo son factores conocidos en la génesis de éste<sup>2</sup>.

Los niveles de calcitriol son normales en estadios iniciales del fallo renal. Sin embargo, hay estudios que demuestran como estos niveles son inferiores comparándolos con sujetos sanos<sup>3</sup>. Además dado que la PTH es un estímulo para la producción de calcitriol, puede considerarse que en la insuficiencia renal moderada existe ya un déficit relativo<sup>4</sup>.

El papel del fósforo en la patogénesis del hiperparatiroidismo se ha puesto de manifiesto en estudios experimentales y en humanos<sup>5-7</sup>. El fósforo tiene un doble efecto sobre la síntesis de PTH, uno indirecto disminuyendo la síntesis renal de calcitriol y otro directo sobre la glándula paratiroides<sup>8,9</sup>.

En estudios previos se ha demostrado como una dieta baja en fósforo aumenta los niveles de calcitriol y como el tratamiento con carbonato cálcico puede disminuir los niveles de PTH en la insuficiencia renal leve<sup>7,10,11</sup>.

Parece lógico que se deba actuar en fases iniciales de la insuficiencia renal. El tratamiento precoz debe tender a evitar la excesiva secreción hormonal y la hiperplasia glandular paratiroidea y a disminuir

el riesgo de mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal<sup>13</sup>.

El objetivo de este trabajo fue analizar el efecto sobre los niveles de PTH y calcitriol de una dieta baja en fósforo frente al tratamiento con carbonato cálcico usado como quelante del fósforo en pacientes con insuficiencia renal moderada.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

Los pacientes se seleccionaron de forma aleatoria de la consulta general de Nefrología según el filtrado glomerular (30 a 75 ml/min). Se excluyeron pacientes con diabetes mellitus, hepatopatía, síndrome nefrótico y en tratamiento con anticonvulsivantes, corticoides o derivados de la vitamina D.

Se estudiaron dos grupos de pacientes: *Grupo I:* 21 pacientes (14 H y 7 M).

La etiología de la insuficiencia renal era nefropatía intersticial 9, glomerulonefritis crónica 7 y nefroangioesclerosis 5 pacientes. La edad media era de 62 ± 15 años y el filtrado glomerular medio de 51 ± 14 ml/min. Estos pacientes tomaron una dieta baja en fósforo durante 30 días. La dieta contenía aproximadamente 700 mg de fósforo, 600 mg de calcio y 0,7 g/kg/24 h de proteínas con un aporte calórico de unas 1.700 kcal/día.

**Grupo II:** 30 pacientes (21 H y 9 M). La etiología de la insuficiencia renal era glomerulonefritis crónica 10, nefropatía intersticial crónica 11 y nefroangioesclerosis 9 pacientes. La edad media era de 58,5 ± 15 años y el filtrado glomerular medio de 56 ± 22 ml/min. A estos pacientes se les trató con carbonato cálcico oral durante 30 días separándolos en dos subgrupos: 18 pacientes tomaron 2,5 g/día lo que supuso un aporte de calcio elemento de 1 g/día y 12 pacientes tomaron 5 g/día con un aporte de calcio elemento de 2 g/día.

Antes del estudio y a los 30 días se determinaron en suero los valores de calcio, fósforo, creatinina mediante autoanalizador y de 25(OH)D<sub>3</sub>, calcitriol y PTH. En orina de 24 horas se determinaron calciuria, fosfaturia y creatinina mediante técnicas rutinarias.

Calculamos los índices urinarios fósforo/creatinina, calcio/creatinina y reabsorción tubular de fosfato (RTP).

Los niveles de 25(OH)D<sub>3</sub> se realizaron por radioinmunoanálisis (RIA) (Inmunonuclear Corporation, Stillwater, Minnesota USA. Rango normal de 9 a 45 ng/ml). Los niveles de PTH intacta se determinaron por RIA mediante un ensayo inmunoradiométrico (anticuerpo Allegro; Nichols Institute, San Juan Capistrano CA, USA. Coeficiente de variación intra e interensayo fue inferior al 10%. Rango normal de 10 a 65 pg/ml) El calcitriol se determinó por RIA mediante el método IDS-Gamma B (Baldon, Tyne and Wear, UK. Coeficiente de variación intra e interensayo del 6% y del 9%, respectivamente. Rango normal de 20 a 45 pg/ml).

Para el análisis estadístico de los datos se ha usado el programa estadístico SPSS.

Los resultados de las distintas variables se expresan como mediana ± rango intercuartílico. Se han usado test no paramétricos (Wilcoxon) para la comparación de resultados antes y después de la actuación terapéutica.

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos respecto a PTH, calcitriol y 25(OH)D<sub>3</sub> de los diferentes grupos de pacientes se muestran en la tabla I. La PTH descendió y el calcitriol aumentó de forma significativa en los pacientes sometidos a dieta. No hubo cambios en los pacientes tratados con carbonato cálcico.

Los resultados de calcemia, fosforemia e índices urinarios antes y después del estudio están representados en la tabla II. El filtrado glomerular no se modificó de forma significativa en ningún grupo. El índice fósforo/creatinina urinario fue utilizado para

**Tabla I.** Resultados de los niveles de PTH, calcitriol y 25(OH)D<sub>3</sub> en los distintos grupos

	Grupo I	Grupo IIa	Grupo IIb
PTH basal (pg/ml)	78 (50)	46 (29)	79 (76)
PTH al mes "	59 (43)*	54 (50)	82,6 (90)
Calcitriol basal (pg/ml)	22 (6)	31,6 (10)	25 (9,8)
Calcitriol al mes "	33 (12)*	28,3 (11)	21 (8)
25(OH)D <sub>3</sub> basal (ng/ml)	17,9 (11)	39 (14)	35 (14)
25(OH)D <sub>3</sub> al mes "	17,1 (6)	35,7 (15)	29,9 (14)

\* p < 0,05 mediana (rango intercuartílico).

valorar el cumplimiento de la dieta en el grupo I, mostrando una disminución significativa tras ésta. El grupo tratado con 5 g de carbonato cálcico (IIb) también presentó niveles más bajos al final del estudio. El índice calcio/creatinina urinario, útil para medir el cumplimiento del tratamiento con carbonato cálcico, aumentó en todos los grupos. La RTP aumentó tras la dieta baja en fósforo y no se modificó en el grupo tratado con carbonato cálcico.

## DISCUSIÓN

Nuestros pacientes con insuficiencia renal moderada muestran un nivel de PTH elevado con niveles medios de calcitriol en el límite inferior de la normalidad. Los niveles séricos de fósforo y calcio se encuentran dentro del rango normal en todos estos pacientes.

**Tabla II.** Resultados de calcemia, fosforemia e índices urinarios en los distintos grupos

	Grupo I	Grupo IIa	Grupo IIb
Calcio sérico basal (mg/dl)	9,6 (0,5)	9,8 (0,6)	9,7 (0,3)
Calcio sérico al mes "	9,6 (0,4)	9,8 (0,59)	9,8 (0,6)
Fósforo sérico basal (mg/dl)	3,3 (0,5)	3,2 (0,59)	3,3 (0,3)
Fósforo sérico al mes "	3,3 (0,5)	3,2 (0,56)	3,2 (0,4)
P/Cr urinario basal	0,7 (0,21)	0,54 (0,2)	0,56 (0,14)
P/Cr al mes	0,56 (0,15)*	0,63 (0,26)	0,46 (0,15)*
Ca/Cr urinario basal	0,06 (0,04)	0,07 (0,07)	0,05 (0,03)
Ca/Cr al mes	0,07 (0,04)*	0,09 (0,08)*	0,09 (0,05)*
RTP basal (%)	58,7 (15)	66,5 (15,9)	69,4 (10,5)
RTP al mes	63,1 (14,7)*	60,5 (18,2)	74,7 (7)

Ca/Cr: índice calcio/creatinina; P/Cr: índice fósforo/creatinina; RTP: reabsorción tubular de fosfato.

\* p < 0,05 mediana (rango intercuartílico).

Tras la restricción del fósforo en la dieta observamos una elevación significativa de los niveles de calcitriol como se había descrito en estudios previos acercándose a los niveles descritos en sujetos sanos<sup>3,10</sup>. Observamos también como los niveles de PTH descendieron significativamente. En estudios previos también se ha descrito un descenso significativo de la PTH<sup>14</sup>. Este descenso debe explicarse por mecanismos indirectos y directos sobre la glándula paratiroides<sup>6</sup>. Entre los mecanismos indirectos el aumento de la síntesis de calcitriol es importante. El calcitriol inhibe la transcripción genética de la hormona paratiroides y aumenta la expresión del receptor nuclear para la vitamina D en la célula paratiroides<sup>15,16</sup>.

Al analizar los pacientes del grupo IIa, con tratamiento con 2,5 g de carbonato cálcico, llama la atención los valores basales más bajos de PTH quizá como consecuencia de unos más altos de calcitriol. Esto no se explica por diferencias en la época estacional en que se hizo el estudio. En ninguno de los dos grupos de pacientes tratados con carbonato cálcico se producen cambios significativos en las cifras de calcitriol. En estudios previos también se demuestra esto<sup>12</sup>. Probablemente el aporte de calcio elemento suprime la síntesis de calcitriol contrarrestando el efecto positivo del menor aporte de fósforo.

Se ha descrito como el tratamiento con carbonato cálcico puede normalizar niveles elevados de calcitriol en pacientes no dializados<sup>17</sup>. Los niveles de PTH tampoco muestran cambios significativos en estos pacientes. En estudios previos la administración de 3 g de carbonato cálcico oral diario durante 6 meses indujo una disminución de los niveles de PTH, efecto que desapareció al dejar el tratamiento<sup>12</sup>. Posiblemente en nuestros pacientes el período de tratamiento puede haber sido insuficiente para obtener cambios en los niveles de calcitriol y PTH.

En todos los pacientes los niveles de 25(OH)D<sub>3</sub> se encontraban en el rango normal y no sufrieron variación durante el estudio. No mostraron correlación con los niveles de 1,25(OH)D<sub>3</sub>. En otros estudios se ha mostrado una buena correlación entre ambos, indicando que los niveles de calcitriol dependen del sustrato 25(OH)D<sub>3</sub><sup>18</sup>.

La calciuria aumentó en todos los grupos. En aquellos tratados con carbonato cálcico indicó una buena adherencia al tratamiento. En los pacientes sometidos a dieta baja en fósforo, el aumento de calciuria podría explicarse por cambios en la absorción intestinal de calcio<sup>19</sup>. En los pacientes sometidos a dieta se produjo una disminución de la fosfatúria así como un aumento de la reabsorción tubular de fos-

fato. En la IR leve existe una disminución de la RTP en parte como resultado del aumento de PTH existente y por otros factores. Se ha observado en algunos estudios en animales como una disminución en el aporte de fósforo incrementa su transporte en el túbulo proximal<sup>20</sup>.

En los pacientes tratados con carbonato cálcico la fosfatúria disminuyó solo en aquellos tratados con mayores dosis demostrando un efecto quelante efectivo. La RTP no mostró cambios tras el tratamiento.

El tratamiento precoz con una dieta baja en fósforo es una maniobra terapéutica sencilla que muestra buenos resultados en cuanto al control del hiperparatiroidismo secundario en nuestros pacientes. La elevación de las cifras de calcitriol que se consigue además de favorecer la disminución de la PTH, tendría otras ventajas adicionales conocidas como efecto antiproliferativo renal, mejoría del metabolismo lipídico, mejoría en la secreción de insulina, etc.

El tratamiento con carbonato cálcico no ha mostrado ventajas respecto a la dieta en nuestros pacientes. Es posible que una dosis superior y/o más prolongada hubiera sido efectiva.

La diferencia principal entre ambas medidas es el aporte de calcio elemento, que está disminuido en la dieta baja en fósforo. Al tratar con carbonato cálcico estamos aportando más del doble de calcio que en los pacientes sometidos a dieta. Aunque el calcio es el principal y más potente inhibidor de la secreción de PTH, en la insuficiencia renal moderada deben de estar jugando un papel importante los niveles de calcitriol.

Pensamos que la realización de nuevos estudios con quelantes del fósforo sin calcio podrían aportar más datos sobre estos mecanismos.

## Agradecimientos

Este estudio ha sido subvencionado con dos Becas de Investigación de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (referencias: 193/96 y 15/00). Queremos expresar nuestro agradecimiento al Dr. Mariano Rodríguez, coordinador de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba por su labor de orientación en la realización de este estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Coburn J: Renal osteodystrophy. *Kidney Int* 17: 677-693, 1980.
2. Rodríguez M: Etiopatogenia del hiperparatiroidismo secundario: factores que afectan a la secreción de PTH. *Nefrología* 15 (Supl. 1): 25-30, 1995.

3. Wilson L, Felsenfeld A, Drezner MK, Llach F: Altered divalent ion metabolism in early renal failure: Role of 1,25(OH)<sub>2</sub>D. *Kidney Int* 27: 565-573, 1985.
4. Tallón S, Berdud I, Hernández A, Concepción MT, Almadén Y, Torres A, Martín-Malo A, Felsenfeld A, Aljama P, Rodríguez M: Relative effects of PTH and dietary phosphorus on calcitriol production in normal and azotemic rats. *Kidney Int* 49: 1441-1446, 1996.
5. Denda M, Finch J, Slatopolsky E: Phosphorus accelerates the development of parathyroid hyperplasia and secondary hyperparathyroidism in rats with renal failure. *Am J Kidney Dis* 28: 596-602, 1996.
6. Almadén Y, Canalejo A, Hernández A, Ballesteros E, García-Navarro S, Torres A, Rodríguez M: Direct effect of phosphorus parathyroid hormone secretion from whole rat parathyroid glands *in vitro*. *J Bone Miner Res* 11: 970-976, 1996.
7. Martínez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F: The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 29: 496-502, 1997.
8. Tanaka Y, DeLuca HF: The control of 25-dihydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. *Arch Biochem Biophys* 159: 566-70, 1973.
9. Tatsumi S, Segawa H, Morita K, Haga H, Kouda T, Yamamoto H, Inoue Y, Nii T, Katai K, Taketani Y, Miyamoto KI, Takeda E: Molecular cloning and hormonal regulation of PiT-1, a sodium-dependent phosphate cotransporter from rat parathyroid glands. *Endocrinology* 139: 1692-1699, 1998.
10. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC Jr: Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25 dihydroxy vitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 73: 1580-89, 1984.
11. Amor J, Aresté N, Cambil T, De la Prada F, Jarava C, Salgueira M, Páez MC, Sánchez-Palencia R, Palma A: Efectos de una restricción de fósforo dietético en la producción de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (calcitriol) en pacientes con insuficiencia renal moderada. *Nefrología* 20: 158-163, 2000.
12. Tsukamoto Y, Moriya R, Magaba Y, Morishita T, Izumida I, Okubo M: Effect of administering calcium carbonate to treat secondary hyperparathyroidism in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 25: 879-866, 1995.
13. Block G, Hulbert-Shearon T, Levin N, Port F: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31: 607-17, 1998.
14. López-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS, Martin KJ, Slatopolsky E: Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol* 250: F432-F437, 1990.
15. Silver J, Moallen E, Kilav R, Epstein E, Sela A, Naveh-Many T: New insights into regulation of parathyroid hormone synthesis and secretion in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 2-5, 1996.
16. Kumar R: Abnormalities of the vitamin D receptor in uremia. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl 3): 6-10, 1996.
17. Okada K, Takahashi S, Nagura Y, Hatano M: Prescription of calcium carbonate to nondialyzed patients with a supranormal serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> concentration. *Nephron* 59: 683-684, 1991.
18. Locascio V, Adani S, Galvanini G, Ferrari M, Cominacini L, Tartarotti D: Substrate product relation of 1-hydroxylase activity in primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 313: 1123-1125, 1985.
19. Imanishi Y, Koyaman H, Inaba M, Okuno S, Nishizawa Y, Morii H, Otani S: Phosphorus intake regulates intestinal function on polyamine metabolism in uremia. *Kidney Int* 49: 499-505, 1996.
20. Lötscher M, Wilson P, Nguyen S, Kaissling B, Biber J, Murer H, Levi M: New aspects of adaptation of rat renal Na-Pi cotransporter to alterations in dietary phosphate. *Kidney Int* 49: 1012-1018, 1996.