

EFFECTO DE DIFERENTES CONCENTRACIONES DE CALCIO DEL LIQUIDO DE DIALISIS SOBRE LA TENSION ARTERIAL Y HORMONAS VASORREGULADORAS

*D. Lucero, M. Garofano, M. Moreno, C. Jurado,
A. Rocco, J. García, F. Caravaca*

Sección de Nefrología. Hospital del S.A.S. Jerez de la Frontera. Cádiz

INTRODUCCION

Son muchos los factores implicados en la hipotensión dialítica. El mecanismo común por el que todos ellos promueven hipotensión es el bloqueo de la respuesta compensadora normal a la depleción dialítica. Esta respuesta consiste en una redistribución central del volumen sanguíneo atribuible a cambios de las resistencias periféricas con un papel relativamente pequeño de las modificaciones de la frecuencia y contractilidad cardíaca (1). La disfunción autonómica, los efectos cardiodepresores y vasorrelajantes del acetato, la distribución esplácnica de la sangre por la ingesta de alimentos y la redistribución cutánea por la temperatura corporal constituyen las causas más frecuentes de la hipotensión dialítica. Además del acetato otros componentes del líquido de diálisis influyen sobre la TA dialítica. Así, una baja concentración de Na disminuye la tasa de relleno plasmático que debe compensar la ultrafiltración de la diálisis (1).

El líquido de diálisis también contiene calcio cuya concentración (3-3.5 mEq/l) debe ser suficiente para conseguir un balance positivo de calcio durante la diálisis. Hay, sin embargo, situaciones en las que es necesario reducir de calcio el líquido de diálisis debido a hipercalcemia: Hiperparatiroidismo secundario severo, enfermedad ósea por aluminio y utilización de carbonato cálcico como quelante del fósforo constituyen algunas de estas situaciones (2).

Considerando el papel fundamental del calcio en el proceso de excitación-contracción de la fibra vascular lisa y miocárdica y, consecuentemente en las resistencias periféricas y función cardíaca, es de esperar que cambios de la concentración del calcio condicionen alteraciones hemodinámicas durante la hemodiálisis.

OBJETIVOS

1. Valorar la repercusión sobre la TA de dos concentraciones de calcio diferentes del líquido de diálisis, una baja en calcio (0.5 mmol/l) y otra alta en calcio (2 mmol/l), manteniendo constantes los otros componentes del líquido de diálisis.

2. Estudiar el efecto de estas diferentes concentraciones de calcio sobre hormonas con acción vasorreguladora: renina, catecolaminas y parathormona (PTH).

MATERIAL Y METODOS

Estudiamos seis enfermos de una edad media de 41.8 \pm 11.5 años (rango 27-60), varones, con insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis (HD) durante 38 \pm 6 meses. Cada paciente fue sometido a dos HD con un intervalo de 48 h.. El estudio se realizó en ayunas y las condiciones de las dos HD (flujo sanguíneo, flujo de líquido de diálisis, temperatura de líquido de diálisis y ambiental, filtro utilizado y monitor) fueron idénticas. La tasa de ultrafiltración fue la necesaria para

conseguir el peso seco teórico. La composición del líquido de diálisis se refleja en la tabla I. La única diferencia entre las dos sesiones de HD fue la concentración de calcio. En una el líquido de diálisis (LD) tenía un calcio de 0.5 mmol/l. (calcio bajo) y en otra 2 mmol/l. (calcio alto). El estudio tuvo un diseño doble ciego cruzado, haciéndose la elección del primer concentrado de forma randomizada por serie de números aleatorios. Antes de iniciar la diálisis, se estableció un reposo de 1/2 hora tras colocación de agujas para HD. A las 0-1-2 y 3 horas de HD se hizo toma de TA con esfigmomanómetro de mercurio (siempre por la misma persona y utilizando el mismo aparataje). Antes de comenzar la HD, en el punto intermedio (1 1/2 h.) y al final de cada HD, se tomaron muestras de sangre para determinación de hemograma, gasometría, iones, magnesio, calcio iónico, urea, creatinina, renina, catecolaminas y PTH.

La determinación de calcio iónico se realizó mediante electrodo selectivo, la PTH (intacta) por radioinmunoanálisis y la de catecolaminas por cromatografía líquida de alta resolución-radioisotópica. Los otros parámetros se midieron por métodos habituales.

Para el estudio estadístico se utilizó la T de Student de datos pareados previa comprobación de la distribución. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS

No se observaron diferencias significativas en la ultrafiltración entre las dos diálisis (HD baja en calcio 2.33 ± 0.96 l., HD alta en calcio 2.55 ± 1.2 l.).

Los cambios de la TA en las dos diálisis se expresan en la tabla H. No existieron diferencias significativas en la TA inicial entre las dos diálisis. Durante la HD con calcio bajo, se observó un descenso significativo ($p < 0.05$) de la TA sistólica (170 ± 11 vs 137.5 ± 18 mmHg.) con una variación porcentual de 19 ± 9.3 %. La TA diastólica con el concentrado bajo en calcio también descendió significativamente (91.6 ± 7.5 vs 78.3 ± 4 mmHg., $p < 0.05$) con un cambio porcentual de 14 ± 8.3 %. Durante la HD con calcio alto no se observaron modificaciones de la TA sistólica (171.6 ± 16 vs 166.6 ± 35 mmHg., 2.1 %) ni diastólica (89.1 ± 9 vs 81.6 ± 7 mmHg.), Existieron diferencias significativas en la variación porcentual de la TA entre las dos HD. Los valores de K, Mg, Bicarbonato, Urea, Creat. fueron similares en las dos HD. En la HD baja en calcio, el calcio iónico descendió de forma significativa (4.4 ± 0.4 vs 3.7 ± 0.3 mg/cl. $p < 0.05$), mientras que en la HD con concentración alta de calcio se observó un aumento significativo del calcio iónico (4.49 ± 0.7 vs 5.57 ± 0.5 mg/dl.). Los valores de actividad renina plasmática aumentaron en cuantía similar en el transcurso de las dos HD (31.5 ± 35 % vs 47.5 ± 69 %) (tabla III). De igual modo no existieron diferencias significativas en la variación porcentual de catecolaminas entre los dos concentrados de calcio (13.3 ± 45 vs 15.9 ± 34 %). Durante la HD baja en calcio se objetivó un incremento significativo de la PTH (166.6 ± 121 vs 305.5 ± 206 pg/ml.). También se observaron cambios significativos, pero en dirección contraria de la PTH en el transcurso de la HD con calcio alto (147.7 ± 105 vs 51.5 ± 53 pg/ml.) (tabla III). No se demostraron correlaciones entre las variaciones de las hormonas estudiadas y los cambios de TA.

DISCUSION

Nuestro estudio demuestra que la HD con un concentrado bajo en calcio (0.5 mmol/l.) disminuye la TA. Dado que los otros factores que pueden modificar la TA (buffer, Na, K, ultrafiltración y temperatura) fueron idénticos, es lógico pensar que son las variaciones del calcio iónico los responsables de los cambios de TA. Los mecanismos por el que la concentración de calcio influyen en la TA no están aclarados. Teóricamente tal efecto puede ser mediado por cambios primarios en el gasto cardíaco o resistencias periféricas, o ambos, o a través de alteraciones en la liberación o acción, o ambos de sustancias vasopresoras.

Efectos sobre el corazón

El calcio juega un papel muy importante en el acoplamiento excitación-contracción de la fibra muscular cardíaca, permitiendo la formación del complejo actina-miosina. Se ha demostrado que la contractilidad cardíaca varía directamente con la concentración de calcio iónico (3). En un trabajo reciente, utilizando una concentración del calcio en el líquido de diálisis similar a la empleada en nuestro estudio, se constató que la diálisis baja en calcio produce un descenso del gasto cardíaco (4). En ausencia de datos ecocardiográficos no podemos descartar que el efecto de la hipocalcemia sobre la TA sea atribuible a modificaciones de la función cardíaca.

Cambios de resistencias periféricas

Una de las funciones fisiológicas más importantes del calcio iónico es iniciar y mantener la contracción del músculo vascular liso condicionando por tanto la resistencia periférica. La liberación de este activador puede hacerse a través de canales de membrana receptor o potencial dependiente, y a través de liberación a partir de lugares de almacenamiento intracelular (5).

Son varios los mecanismos por los que el calcio puede aumentar las resistencias periféricas: A) Efecto directo. Mecanismo puramente miogénico de la presión de distensión que estaría en función del nivel del calcio iónico. Existen experimentos in vitro que evidencian que cuando se aumenta la presión de perfusión y se reduce el calcio iónico del baño hay sólo dilatación pasiva del hecho vascular y no contracción activa (5). B) Alteraciones de la secreción de renina. El calcio participa en el camino final común de mecanismos de acoplamiento entre estímulos-secreción de renina. Hay evidencia de que el calcio iónico intracelular inhibe la secreción de renina de las células yuxtaglomerulares (6). La administración crónica o aguda de calcio puede inhibir la secreción de renina (7). Es presumible por tanto, que una disminución del calcio iónico promueva aumento de secreción de renina. En el presente estudio la actividad de renina aumentó de forma significativa en el transcurso de las dos HD, posiblemente atribuible a la ultrafiltración dialítica, y no observamos diferencias significativas en la variación porcentual con los dos concentrados de calcio. Si bien los cambios del calcio iónico extracelular no tienen que producir cambios paralelos del calcio iónico intracelular sino direccionalmente similares, nuestras observaciones indican que los cambios de TA observados no son explicables por las modificaciones de la actividad renina. C) Cambios de catecolaminas. La liberación de catecolaminas es también calcio-dependiente (8). Cambios de la concentración de calcio iónico podrían inducir modificaciones de estas sustancias presoras. La ausencia de diferencias significativas en los niveles y en la variación porcentual de catecolaminas con las dos concentraciones de calcio, hace poco probable que aquellas sean las responsables de los cambios hemodinámicos observados. D) Modificaciones de la PTH. En la HD con los dos concentrados de calcio observamos un cambio significativo y opuesto en la concentración de parathormona. Dado que hay evidencia de que la PTH puede ser vasodilatadora (9), cabe la posibilidad de que los cambios de TA en el concentrado bajo en calcio sean debidos a un aumento de la PTH. Sin embargo, la ausencia de correlación entre PTH y TA, y la constatación de que el descenso de la PTH observado en la diálisis con calcio alto no se acompaña de incrementos tensionales sugieren que son otros los mecanismos por los que la hipocalcemia disminuye la TA.

En resumen nuestros hallazgos demuestran que una concentración de calcio de líquido de diálisis de 0.5 mmol/l. produce un descenso de la TA intradialítica que no parece estar mediado por modificaciones de las hormonas vasorreguladoras.

CONCLUSIONES

1. Una concentración de calcio del líquido de diálisis de 0.5 mmol/l produce un descenso de la TA intradialisis.
2. Los cambios de tensión arterial intradialisis inducidos por una baja concentración de calcio

no parecen estar relacionados con las modificaciones de los niveles de renina, catecolaminas y parathormona.

Los autores agradecen la ayuda del Dr. Pablo Gómez Fernández y de la Srta. Rosa María Rodríguez Carrasco en la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Editorial: Dialysis Hypotensión: A hemodynamic analysis. *Kidney Int.* 39: 233-246, 1991.
- (2) Sherrard D.J., Otts, Andress D.I. Pseudohyperparathyroidism A syndrome associated with aluminum intoxication in chronic renal failure. *Am. J. Med.* 79: 127, 1985.
- (3) Lang R.M., Feliner S.K. Neumann A: Left ventricular contractility varies directly with blood ionized calcium. *Ann. Intern. Med.* 108: 524-529, 1988.
- (4) Feliner S.K., Lang R.M., Neumann A., Spenser K.T., Bushinky D.A., Borow K.M. Physiological Mechanisms for calcium-induced changes in systemic arterial pressure in stable dialysis patients. *Hypertension* 13: 213-218. 1989.
- (5) Khalil R.A., Lodge N.J., Gelband C.H., van Breemen C.: Calcium mobilization in vascular smooth muscle and its relevance to the etiology of hypertension. En Laragh-Brenner: *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and management*, pag. 547-563, Raven Press. New York, 1990.
- (6) Churchill P.G.: First and second messengers in renin secretion. En: Laragh-Brenner: *Hypertension: Pathophysiology, diagnosis and management* pag. 1233-1246, Raven 1-Press, New York, 1990.
- (7) Kotchen T.A., Mauli K.A., Luke R., Rees D., Flamenbaum W.: Effect of acute and chronic calcium administration on plasma renin. *J. Clin. Invest.* 54: 1279-1286, 1974.
- (8) Rubin R.P.: The role of calcium in the release of neurotransmitter substances and hormones. *Pharmac. Rev.* 22: 289-428, 1970.
- (9) Ellison D.H., Mc. Carron D.A.: Structural prerequisites for the hypotensive action of parathyroid hormone. *Am.J. Physiol.* F. 246: 551-556, 1984.

T A B L A I

COMPOSICION DE LOS CONCENTRADOS DE DIALISIS UTILIZADOS

EN EL ESTUDIO

| | CALCIO BAJO | CALCIO ALTO |
|-----------------------------|-------------|-------------|
| Na+ (mmol/l.) | 138 | 138 |
| K+ (mmol/l.) | 3 | 3 |
| Ca++ (mmol/l.) | 0,5 | 2 |
| Mg++ (mmol/l.) | 0,75 | 0,75 |
| C1-(mmol/l.) | 103,5 | 106,5 |
| Acetato (mmol/l.) | 40 | 40 |
| Glucosa (g/l.) | 3 | 3 |
| Osmolalidad (mosm/l.) | 302 | 309 |

TABLA I
COMPOSICION DE LOS CONCENTRADOS DE DIALISIS
UTILIZADOS EN EL ESTUDIO.

| | CALCIO BAJO | CALCIO ALTO |
|---------------------|-------------|-------------|
| Na+ (mmol/l) | 138 | 138 |
| K+(mmol/l) | 3 | 3 |
| Ca++(mmol/l) | 0.5 | 2 |
| Mg++(mmol/l) | 0.75 | 0.75 |
| Cl-(mmol/l) | 103.5 | 106.5 |
| Acetatto(mmol/l) | 40 | 40 |
| Glucosa(mmol/l) | 3 | 3 |
| Osmolalidad(mmol/l) | 302 | 309 |

TABLA II
VARIACIONES DE LA TA (mmHg) DURANTE LA HEMODIALISIS (X[±].SD)

| | PRE-HD | 1 H. | 2H. | POST-HD |
|---------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| TA sistólica | 170 [±] .11 | 148 [±] .7 | 145 [±] .5 | 137 [±] .18 * |
| TA diastólica | 91 [±] .7 | 75 [±] .5 | 80 [±] .6 | 78 [±] .4 * |
| TA sistólica | 171 [±] .16 | 164 [±] .20 | 160 [±] .13 | 166 [±] .35 |
| TA diastólica | 89 [±] .9 | 81 [±] .5 | 81 [±] .6 | 86 [±] .8 |

*Diferencia significativa con relacion a TA prediálisis

TABLA III
CONCENTRACION DE CALCIO IONICO Y DE HORMONAS DURANTE LA HEMODIALISIS.

| | PRE-HD | 1 ^{1/2} H | POST-HD |
|-----------------------|------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Ca** (mg/dl) | 4.43 [±] .0.4 | 3.87 [±] .0.4 | 3.71 [±] .0.3* |
| Renina (ng/ml/h.) | 3.88 [±] .3 | 4.10 [±] .3.6 | 5.40 [±] .4.8* |
| Catecolaminas(pg/ml) | 547 [±] .490 | 1.099 [±] .1.800 | 339 [±] .93 |
| PTH (pg /ml) | 166 [±] .121 | 298 [±] .206 | 305 [±] .206* |
| Ca** (mg/dl) | 4.49 [±] .0.7 | 4.99 [±] .0.9 | 5.57 [±] .0.5* |
| Renina (ng/ml/h) | 3.80 [±] .1.9 | 4.40 [±] .3.2 | 5.89 [±] .5 * |
| Catecolaminas (pg/ml) | 732 [±] .274 | 623 [±] .317 | 566 [±] .212 |
| PTH (pg/ml) | 147 [±] .105 | 55 [±] .56 | 51 [±] .53 |

*Diferencia significativa con relacion a pre-HD