

RITMO CIRCADIANO DE LA FOSFOREMIA EN DIÁLISIS PERITONEAL

Ana María Reyero López, Belen Marrón, Rosa Gazapo, Carlos Caramelo, Alberto Ortiz.

Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La patología cardiovascular es la principal causa de muerte en diálisis peritoneal (DP)(1). Los pacientes en DP presentan múltiples factores de riesgo cardiovascular, algunos de los cuales no están presentes en la población general, como la hiperfosforemia (2). La hiperfosforemia es un factor determinante de la calcificación vascular y un factor pronóstico independiente de mortalidad (3). En los pacientes en DP se suele estudiar la fosforemia a primera hora de la mañana. Sin embargo, en la población general existe un ritmo circadiano de la fosforemia, con un valle matutino, un pico por la tarde y otro, más alto, nocturno, un 40% más alto que el valle (4). En pacientes en hemodiálisis la fosforemia viene matizada por la naturaleza intermitente de la técnica de depuración y se observa un ascenso progresivo entre sesiones de hemodiálisis (5). Sin embargo existen valles que podrían tener relación con el ritmo circadiano (5). En la actualidad se desconoce si existe un ritmo circadiano de la fosforemia en DP. Esta es una cuestión de gran importancia práctica, puesto que si existiera un ritmo circadiano, los análisis rutinarios podrían no estar detectando picos de hiperfosforemia nocturnos. Por ejemplo, si la fosforemia nocturna aumentara un 40%, como en la población general, una fosforemia matutina de 5.8 mg/dl podría estar asociada a fosforemia de >8 mg/dl por la noche (Figura 1). De hecho, en los análisis rutinarios del efluente peritoneal realizados en nuestra unidad hemos detectado, en algunos pacientes, niveles de fósforo superiores a los medidos en la muestra matutina de sangre ese mismo día. Puesto que el fósforo del efluente peritoneal difunde desde la sangre, esto implicaría que esos pacientes presentaban hiperfosforemia superior a la objetivada en los análisis sanguíneos de rutina. Preocupados por esta posibilidad propusimos la monitorización de la fosforemia de 24 horas a los pacientes con sospecha de hiperfosforemia no detectada.

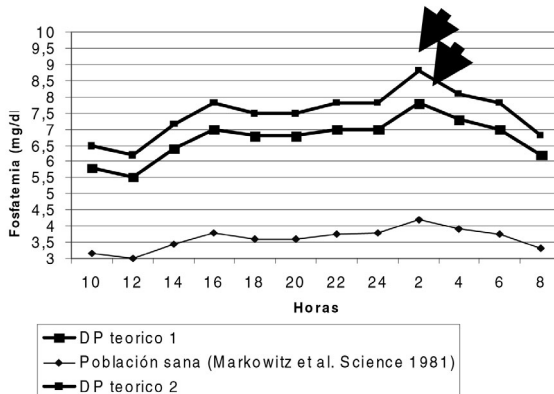


Figura 1. Predicción de la fosforemia de 24 horas en pacientes en DP con distintos niveles de fosforemia objetivada en los análisis de rutina (10:00 horas), asumiendo un ritmo circadiano similar a la población general. Obsérvese que podrían existir picos nocturnos (flechas) de hiperfosforemia grave, cuando estamos midiendo hiperfosforemias leves-moderadas matutinas. DP teórico 1: cálculo de fosforemia de 24h a partir de fosforemia basal de 5,8 mg/dL. DP teórico 2: a partir de fosforemia basal de 6,6 mg/dL.

El objetivo de este trabajo es evaluar si la fosforemia matutina informa sobre la fosforemia media de las 24 horas y si existe hiperfosforemia nocturna no detectada en pacientes en DP.

MATERIAL Y METODOLOGÍA

El ritmo circadiano de la fosforemia se estudió en 8 pacientes en DP, de una edad media de 53+17 años, 7 de ellos varones. Cuatro estaban en diálisis peritoneal continua con cicladora (DPCC) y 4 en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). La PTH media era 363+247 pg/ml con fosfatasa alcalina en el rango normal, y el KTV/urea semanal >2.1. Tres pacientes no tenían función renal residual. Los pacientes fueron informados del objetivo del estudio y dieron su consentimiento.

Para el estudio los pacientes ingresaron durante 24 horas en 2 grupos de 4, separados por una semana. Durante este periodo de tiempo pudieron deambular libremente por el hospital y realizaron una dieta similar a la domiciliaria, que trajeron de casa. Sin embargo, la primera extracción se realizó en ayunas, como se hace rutinariamente en el seguimiento clínico de estos pacientes. El tratamiento con quelantes del fósforo y otra medicación no fue modificado durante el ingreso. Todos los pacientes recibían carbonato cálcico y/o hidróxido de aluminio como quelantes. La pauta de diálisis peritoneal fue la misma que mantenían de forma ambulatoria y los pacientes con cicladora trajeron su cicladora del domicilio.

Durante el ingreso se les colocó una vía periférica, de donde se extrajeron muestras de 2 ml de sangre cada 2 horas. Las muestras fueron centrifugadas inmediatamente, separadas y guardadas a 4°C hasta su análisis, que se produjo a la mañana siguiente. La misma enfermera extrajo y procesó todas las muestras a fin de minimizar la variabilidad. En cada muestra se midió la concentración de calcio y fósforo mediante un automatizador Dax72 (Bayer). Este aparato utiliza el método del fosfomolibdato para medir fósforo inorgánico. Al comienzo y al final de la prueba se midió también la fosfatasa alcalina mediante el automatizador y la PTH intacta (Allegro Intact PTH Immunoassay, Nichols Institute, San Juan Capistrano, California, USA).

No fue preciso una segunda venopunción en ningún paciente, no hubo trombosis venosas y el hematocrito en la siguiente revisión no difirió del basal.

Los datos se expresan como media+desviación estandar de la media. Las diferencias entre dos variables cuantitativas se establecieron a un nivel de significación <0.05 mediante el test t de Student para muestras pareadas (SigmaStat statistical software, Jandel, San Rafael, CA).

RESULTADOS

La concentración sérica de fósforo varió un 36+6% a lo largo del día (rango 25-40%), pero en el conjunto de los pacientes en DP no se observó el ritmo circadiano del fósforo sérico descrito en la población general (Figura 2). No obstante, en 4 pacientes se pudo

observar un ritmo circadiano de la fosforemia conservado, aunque la acrofase del pico nocturno está retrasada respecto a la población general (Figura 3). En este grupo existió una diferencia significativa entre la fosforemia a las 12 de la mañana (valle) con respecto a la fosforemia a las 16 horas y a las 4 horas de la madrugada (4.2 ± 0.4 vs 4.8 ± 0.3 , $p=0.04$ y vs 5.0 ± 0.2 mg/dl, $p=0.002$). Esta significación no existió en el grupo sin ritmo circadiano de la fosforemia.

Los pacientes con ritmo circadiano conservado tenían unas cifras de PTH en un rango intermedio (160-360 pg/ml). Sin embargo, existían datos de hipoparatiroidismo o hiperparatiroidismo manifiesto (PTH <20 ó >400 pg/ml) en los 4 pacientes sin ritmo circadiano.

La fosforemia media de 24 horas fue significativamente mayor en los pacientes sin ritmo circadiano (5.4 ± 0.6 vs 4.8 ± 0.4 mg/dl, $p<0.0001$). No se observaron diferencias entre pacientes con y sin ritmo circadiano del fósforo en la edad (55 ± 18 vs 51 ± 20 años), pauta de diálisis, fosfatasa alcalina (92 ± 32 vs 89 ± 25 U/L), calcemia basal (9.9 ± 0.4 vs 10.2 ± 0.7 mg/dl) y eliminación peritoneal diaria de fósforo (438 ± 132 vs 477 ± 238 mg/día).

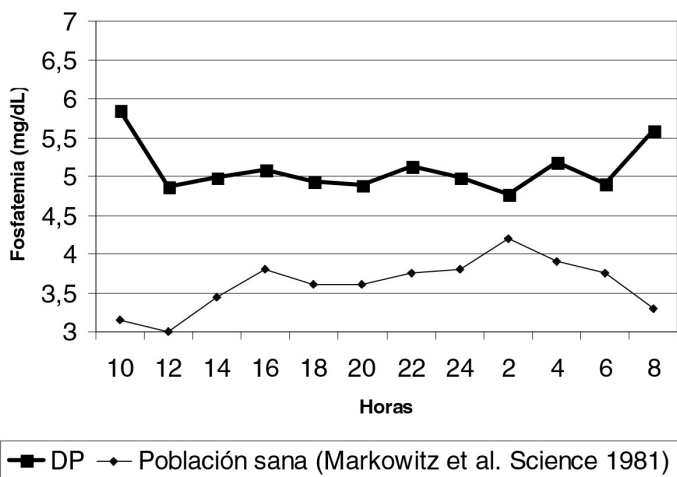


Figura 2. Ritmo circadiano de la fosforemia en el conjunto de pacientes estudiados.

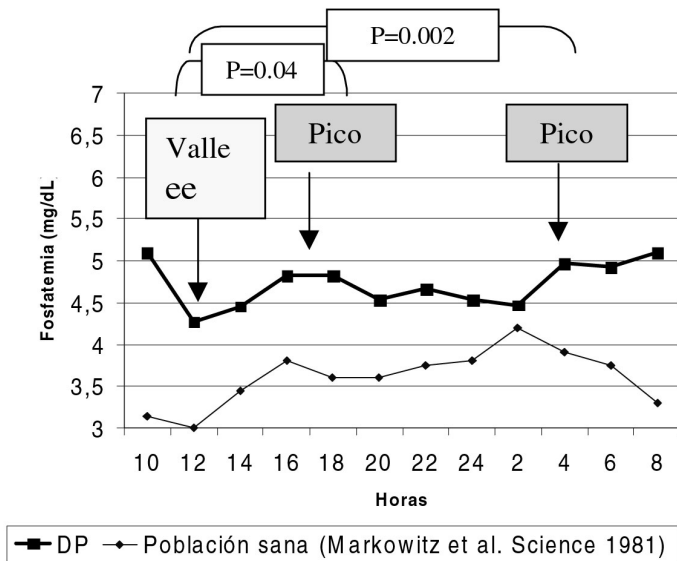
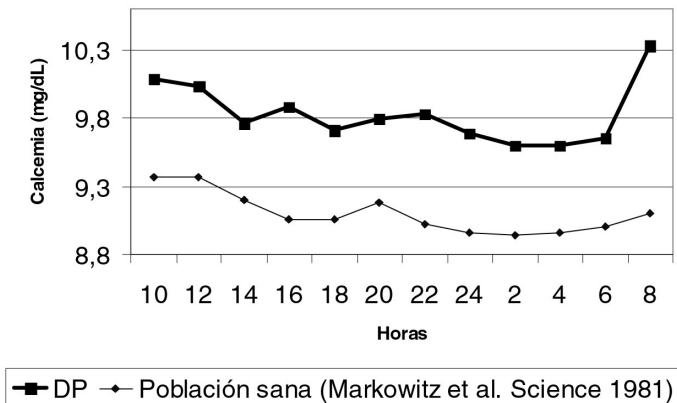


Figura 3. Ritmo circadiano de la fosforemia en el grupo de pacientes en los que está conservado.

Observamos también que el fósforo sérico matutino estima adecuadamente la presencia de hiperfosforemia durante las 24 horas del día. Esto se debe a la ausencia de ritmo circadiano o a que el retraso de la acrofase nocturna tiene como consecuencia que persisten los valores elevados a la hora de las extracciones rutinarias de sangre. La fosforemia a las 8 ó 10 h de la mañana (5.6 ± 0.7 y 5.8 ± 0.8 mg/dl) fue incluso superior a la fosforemia media de 24 horas: (5.1 ± 0.6 mg/dl, $P < 0.05$).

El ritmo circadiano de la calcemia estuvo conservado en el conjunto de pacientes en DP (Figura 4). Al igual que en la población sana, en DP se observaron variaciones circa-



dianas en la concentración de calcio total de <10%, con cifras más bajas durante la madrugada (9.6+0.5mg/dl) que a las 8 de la mañana (10.1+0.6 mg/dl, p=0.002).

Figura 4. Ritmo circadiano de la calcemia en el conjunto de pacientes estudiados: obsérvese que el ritmo circadiano de la calcemia está conservado. La significación está establecida entre el valle nocturno y la calcemia matutina.

DISCUSIÓN

En este trabajo describimos por primera vez el ritmo circadiano de la fosforemia en pacientes en DP. Si bien el objetivo del trabajo es eminentemente práctico (descartar la existencia de hiperfosforemia nocturna no detectada por los análisis de rutina), los resultados pueden contribuir a la mejor comprensión de los mecanismos de la regulación de la fosforemia y de la patogenia de la osteodistrofia renal.

Hemos observado una heterogeneidad en el ritmo circadiano de la fosforemia, que está relacionada con las cifras de PTH séricas. En la uremia existe una resistencia a la acción de la PTH, por lo que se ha sugerido que las cifras óptimas de PTH se encuentran entre 100 y 260 pg/ml (6). Los pacientes en DP con cifras de PTH en este rango tiene un ritmo circadiano de la fosforemia conservado. Sin embargo, el exceso o defecto de PTH se asocia a una pérdida del ritmo circadiano de la fosforemia. Estos datos son consistentes, con la salvedad del distinto rango de valores de PTH y de fosforemia, con información procedente de pacientes no urémicos con enfermedades metabólicas óseas (7,8). De hecho en mujeres no urémicas postmenopáusicas con osteoporosis, se pierde el ritmo circadiano de la fosforemia y esto coincide con valores más bajos de PTH (7). De forma similar, en el hiperparatiroidismo primario se ha observado una atenuación del ritmo circadiano de la fosforemia (8). Estos datos sugieren que en los dos extremos del espectro de concentraciones de PTH, tanto la insuficiente (hipoparatiroidismo) como la excesiva (hiperparatiroidismo) actividad de recambio óseo impide la regulación normal de la fosforemia.

En la población general existen otros factores, todavía mal caracterizados que influyen sobre el ritmo circadiano de la fosforemia. Así, el ayuno prologado atenúa el ritmo circadiano de la fosforemia y la baja ingesta de fósforo hace desaparecer el pico diurno y retrasa el nocturno (9,10). Desde este punto de vista, es posible que la utilización de quelantes orales del fósforo en DP haya contribuido al retraso del pico nocturno observado en este estudio. Por el contrario, la vitamina D no modifica el ritmo circadiano del fósforo (11).

El defecto del ritmo circadiano en DP parece específico de la fosforemia, puesto que el ritmo circadiano de la calcemia está conservado. Este hecho permite, además descartar posibles problemas con la obtención o procesamiento de las muestras.

CONCLUSIONES

Como conclusión, el ritmo circadiano del fósforo no causa elevaciones patológicas no detectadas del producto calcio-fósforo durante la noche entre los pacientes en DP. El hecho de que en un subgrupo de estos pacientes exista un trastorno del ritmo circadiano de la fosforemia, ofrece la oportunidad de estudiar los factores que regulan la fosforemia. Estos estudios pueden aportar claves para comprender mejor la patogenia de la osteodistrofia renal y de la calcificación vascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. FOLEY RN, PARFREY PS, SARNAK MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(Suppl):S16-23
2. CARAMELO C, GOICOECHEA M, ALBALATE M et al. Cambios estructurales y calcificaciones vasculares en la uremia. *Nefrologia* 2001; 21:538-547
3. BLOCK GA, HULBERT-SHEARON TE, LEVIN NW, PORT FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-17
4. MARKOWITZ M, ROTKIN L, ROSEN JF. Circadian rhythms of blood minerals in humans. *Science* 1981 7;213:672-4
5. RING T, SANDEN AK, HANSEN HH et al. Ultradian variation in serum phosphate concentration in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:59-63
6. TORRES A, LORENZO V et al. Bone disease in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 1995;47:1434-42
7. FRASER WD, LOGUE FC, CHRISTIE JP et al. Alteration of the circadian rhythm of intact parathyroid hormone and serum phosphate in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1998;8:121-6
8. LOGUE FC, FRASER WD, GALLACHER SJ et al. The loss of circadian rhythm for intact parathyroid hormone and nephrogenous cyclic AMP in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;32:475-83
9. FRASER WD, LOGUE FC, CHRISTIE JP et al. Alteration of the circadian rhythm of intact parathyroid hormone following a 96-hour fast. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:523-8
10. PORTALE AA, HALLORAN BP, MORRIS RC Jr. Dietary intake of phosphorus modulates the circadian rhythm in serum concentration of phosphorus. Implications for the renal production of 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest* 1987;80:1147-54
11. MARKOWITZ ME, ROSEN JF, MIZRUCHI M. Effects of 1,25 dihydroxyvitamin D3 administration on circadian mineral rhythms in humans. *Calcif Tissue Int* 1985;37:351-6