

Calcitonina e hiperparatiroidismo en diálisis y después del trasplante renal

R. Pérez García, M. A. Alvarez de Lara, M. Sánchez, J. Luño, A. Figuerero, E. Junco y F. Valderrábano
Servicio de Nefrología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

El papel de la calcitonina (CT) en la osteodistrofia renal no está claramente establecido ni su efecto protector frente al hiperparatiroidismo (HPT). Se ha estudiado este aspecto en pacientes en diálisis (D) y después de un trasplante renal (TR), en los que se determinó semestralmente niveles séricos de: PTH (RIA 35-84), CT RIA, Ca, Ca⁺⁺, P y fosfatasa alcalina. Se estudian 100 pacientes en D durante un tiempo medio de cinco años y seis meses, entre dos y dieciséis años, con edades entre quince y sesenta y nueve años. Se comprueba la progresión del HPT en 71 de ellos en hemodiálisis (HD) durante dos años sin tratamiento con vitamina D; al mismo tiempo, la CT, elevada en el 80% de los pacientes, disminuye discretamente, con lo que el índice PTH/CT pasa de 0,8 a 1,86. En 59 pacientes en HD tratados con 1,25 (OH)₂D₃ (1,25 D) durante dos años, los niveles medios de PTH se mantienen y la CT media aumenta significativamente, $p < 0,01$. Los pacientes que desarrollaron hipercalcemia con el 1,25 D apenas modificaron su índice PTH/CT, mientras que éste disminuyó significativamente en los que se mantuvieron normocalcémicos. En ocho pacientes en DPCA, los niveles de CT no aumentaron con el 1,25 D, manteniéndose normales, significativamente más bajos que los de HD.

En 35 pacientes con un TR funcionando y Cr. $p < 1,2$ mg/dl. durante más de seis meses, seis a ciento dos meses, y de dieciséis a sesenta y un años de edad, la CT post-TR se normaliza antes que la PTH, que a veces se mantiene elevada varios años. No hemos encontrado correlación entre la CT y la HPT o la hipofosfatemia post-TR, pero sí entre la PTH y la calcemia, y mejor entre PTH/CT y la calcemia (directa, $p < 0,01$). Los HPT post-TR con hipercalcemia tenían CT más baja que los normocalcémicos, $p < 0,05$.

El 1,25 D incrementa los niveles de CT en los pacientes en HD; no así en DPCA, donde existen niveles más bajos. La CT cumple un papel en el mantenimiento de la calcemia pre y post-TR, existiendo casos con posible secreción insuficiente.

Palabras clave: **Calcitonina. Parathormona. Hemodiálisis. Diálisis peritoneal crónica ambulatoria. Trasplante renal.**

Recibido: 2-II-1987.
Versión definitiva: 8-V-1987.
Aceptado: 17-V-1987.

Correspondencia: Dr. R. Pérez García.
Servicio de Nefrología.
Hospital General Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

CALCITONIN AND HYPERPARATHYROIDISM IN DIALYSIS AND AFTER RENAL TRANSPLANTATION

SUMMARY

The relevance of Calcitonin (CT) in renal osteodystrophy is uncertain, although it has been suggested that CT may serve to protect skeletal tissue from hyperparathyroidism (HPT). To assess the possible influence of CT on Calcium (Ca) metabolism patients on dialysis and renal transplant recipients CT (RIA-IRE), PTH (35-84 RIA), Ca, Ca^{++} , P and Alkaline Phosphatase were measured twice a year.

One hundred patients on dialysis, aged between 15 and 69 years (mean: 44,3 years) were studied. In 71 patients on hemodialysis (HD) during the first 2 years, without any treatment with Vit D, progression of HPT was found and CT decreased significantly, so PTH/CT ratio increased from 0,8 to 1.86. Long-term treatment (2 years) with 1,25 (OH) 2D3 (1,25 D) in 59 patients on HD prevented the progression of HPT and increased CT levels, $p < 0.01$. Those patients who developed hypercalcemia in relation to 1,25 D treatment did not modify their PTH/CT ratio while this ratio decreased significantly in those who remained normocalcemic. In contrast with HD patients the mean serum level of CT in 8 patients on CAPD was normal and did not change with 1,25 D treatment. Thirty five RT recipients with normal renal function for more than 6 months (6 to 102 m.) aged between 16 and 61 y were also studied. CT levels post-RT normalized before PTH, which remained elevated in some cases for several years. We have not found a significant correlation between Ca and PTH, CT or P post-RT but there were a significant correlation between Ca and PTH ($n = 57$, $r = 0,38$) and better for Ca and PTH/CT ratio ($n = 47$, $r = 0,47$). (figure 5). Hypercalcemic patients with HPT post-RT had lower CT serum levels than those normocalcemic with similar PTH, $p < 0.05$.

CT serum levels are high in HD patients, increasing with 1,25 D treatment, in CAPD CT are lower and do not change. CT may have a role in maintaining Ca levels pre and post RT. Inappropriately low levels of CT could represent a failure of secretion by the cells in some patients.

Key words: Calcitonin. Parathyroid hormone. Hemodialysis. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. Kidney transplantation.

Introducción

La función de la calcitonina (CT) en el hombre no está claramente definida¹. En comparación con la parathormona (PTH) y la vitamina D, la CT ha quedado devaluada en cuanto a brindar explicaciones sobre el metabolismo calcio-fósforo y óseo², tal vez porque no existe un síndrome clínico llamativo asociado a su déficit o exceso como para las otras dos hormonas. Esta situación se puede aplicar también a la insuficiencia renal; el posible papel de la CT en la osteodistrofia renal es atendido marginalmente y está muy controvertido³, así como su posible aplicación en su tratamiento, existiendo defensores⁴ y una mayoría de detractores⁵. A pesar de lo anterior, existen datos para pensar que esta hormona podría jugar un papel en el mantenimiento del balance cálcico a largo plazo⁶, sobre todo en situaciones de estrés cálcico o de demandas extras de calcio, como pueden ser la gestación y la lactancia^{7, 8}, y podría

ser el hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal.

En la mayoría de los pacientes con insuficiencia renal, estando o no en tratamiento con diálisis, existen niveles séricos elevados de CT⁹⁻¹⁴, pero sigue sin estar claro si únicamente es por una disminución en su catabolismo¹⁵⁻¹⁷ o si también hay un aumento de su secreción y de qué factores depende.

En este trabajo se intenta valorar el papel de la CT en el mantenimiento de la calcemia en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis y después de un trasplante renal, en busca de su posible función en el metabolismo calcio-fósforo en estas situaciones.

Material y métodos

Se estudian retrospectivamente las determinaciones analíticas realizadas semestralmente a 100 pa-

cientes con insuficiencia renal crónica en diálisis durante más de dos años y a 42 trasplantados renales con más de seis meses de evolución con injerto funcionante. Las determinaciones estudiadas son: iPTH, iCT, calcio total (Ca t), calcio iónico (Ca^{++}), fósforo (P), fosfatasa alcalina (FA).

Pacientes

Diálisis (D): Cien pacientes adultos en D durante $66,1 \pm 3,48$ meses de media \pm error estándar (dos a dieciséis años). Edad media, $44,3 \pm 1,3$ años, entre quince y sesenta y nueve años; 61 hombres y 39 mujeres; comprende 92 pacientes en hemodiálisis (HD) y ocho en diálisis peritoneal crónica ambulatoria (DPCA).

Hemodiálisis: Noventa y dos pacientes en HD; edad, $44,0 \pm 1,3$ años; 56 hombres y 36 mujeres sometidos a diversas pautas de HD; nueve a quince horas semanales, con dializadores de cuprofan y poli-acrilonitrilo y líquido de HD con acetato o bicarbonato. Seis de los pacientes recibían propranolol, 50 a 225 mg/d., y otros seis eran diabéticos insulino-dependientes. De todos los pacientes en HD, 13 tenían niveles séricos de aluminio (Al) por encima de 200 ng/ml. En los pacientes en HD se estudian dos grupos:

Grupo control, formado por 71 pacientes en HD con seguimiento durante $25 \pm 2,2$ meses, sin tratamiento con vitamina D, sólo con hidróxido de aluminio para mantener la fosfatemia entre 4,5 y 5,5 mg/dl., sin suplementos de calcio oral y con un Ca de 3,25 mEq/l. en el líquido de HD.

Grupo 1,25 (OH)₂D₃ (1,25 D), formado por 59 pacientes de los anteriores, que a continuación recibieron 1,25 D durante $24,4 \pm 1,6$ meses, en dosis entre 0,75 y 5,25 μg /semana, profilaxis con 0,75-1,75 μg /semana y tratamiento hasta con 5,25 μg /semana hasta normalizar la FA; las dosis se disminuían o suprimían ante prurito intenso, hipercalcemia o aparición o aumento de calcificaciones metastásicas. Al tiempo recibían hidróxido de aluminio igual que en el grupo control.

DPCA: Ocho pacientes en DPCA estándar, con una edad media de $47,6 \pm 5,3$ años, cinco hombres y tres mujeres. Los ocho pacientes recibieron tratamiento con 1,25 D e hidróxido de aluminio con los mismos criterios que los de HD.

Trasplante: Cuarenta y dos pacientes trasplantados renales, 24 hombres y 18 mujeres, con injerto funcionante más de seis meses, 27,9 meses de media, entre seis y ciento dos meses. Pauta de inmunosupresión: prednisona, 2,5 mg/kg/día inicial a 0,2 mg/kg/día a los seis meses; azatioprina, 4 mg/kg/día cuatro días y 2 mg/kg. día después. Suplementos de fosfato disódico ante fosfatemias inferiores a 2,5 mg/dl.

Grupo 1.º Treinta y cinco pacientes con función

renal normal, creatinina plasmática (Crp) $< 1,2$ mg/dl. durante el tiempo aquí controlados (seis a cincuenta meses).

Grupo 2.º Siete pacientes con pérdida progresiva de la función renal por rechazo crónico del injerto. Seguimiento de ocho a ochenta y cinco meses.

Metodología

PTH: Radioinmunoanálisis-IRE Fleurus Bélgica: 34-84, molécula media y carboxi terminal. Valores normales: 1,8-4,2 mUI/ml., $n = 36$. Sensibilidad: ± 1 mUI/ml. Coeficiente de variación intraensayo, 23,6 %², e interensayo, 9,4 %³. Un mUI equivalente a 20 pg.

Calcitonina: Radioinmunoanálisis-IRE Fleurus Bélgica. Preincubación, seis días. Valores normales: 0-15 μU /ml. $n = 36$. Sensibilidad, 8 μU /ml. Coeficiente de variación intraensayo, 9,6 %², e interensayo, 9,2 % para 14 μU /ml. y 4,2 % para 23,6 μU /ml. Un μU equivalente a 8 pg.

Calcio total (Cat): Absorción atómica, espectrofotómetro Perkin Elmer 750. Valores normales (VN): 9,5-10,5 mg/dl. Calcio iónico (Ca^{++}): electrodos selectivos Orion SS20, VN: 1,97-2,27 mEq/l. Fósforo (P): autoanalizador, VN: 3,5-4,5 mg/dl. Fosfatasa alcalina (FA): autoanalizador, VN: 100-280 U/l. Aluminio (Al): espectrofotometría de absorción atómica con cámara de grafito.

Todas las determinaciones se realizaron en ayunas, de 8,30 a 9,30 horas de la mañana, el día de la HD o al acabar el intercambio nocturno en DPCA. Las muestras se procesaron en el momento o se mantuvieron a -20° (RIA).

Estadística

Los valores son expresados como la media \pm el error estándar de la media (EE), salvo cuando se especifica desviación estándar (DE). Se ha buscado la significación estadística o bien mediante la χ^2 para proporciones o mediante la t pareada para valores evolutivos y en una ocasión análisis de varianza; también regresión lineal para buscar correlaciones significativas.

Resultados

Diálisis

Hemodiálisis: Al comenzar el tratamiento en HD, el 80 % de los pacientes tenían niveles elevados de CT. Al cabo de dos años ese porcentaje descendió al 72 % (tabla I). Los niveles de CT en los seis pacientes con propranolol eran semejantes a los del resto. En los seis pacientes diabéticos en HD, los niveles me-

Tabla I. Setenta y un pacientes en hemodiálisis durante dos años sin tratamiento con vitamina D

	Comienzo en HD	25 ± 1,83 meses después	
CT μ UI/ml.	18,0 ± 0,82	14,8 ± 1,06	p < 0,05
PTH mU/ml.	13,6 ± 0,68	16,5 ± 0,88	p < 0,01
PTH/CT mU/ μ UI	0,8 ± 0,05	1,86 ± 0,33	p < 0,01
Ca t. mg/dl.	9,4 ± 0,11	9,3 ± 0,09	NS

CT: calcitonina; PTH: parathormona; Ca t.: calcio total; NS: no significativo.

dios de PTH eran de $11,6 \pm 2,45$ mU/ml., niveles inferiores a los del resto, y los de CT eran de $19,7 \pm 5,9$ μ UI/ml., semejantes. Los niveles de PTH y CT, pre y postratamiento con 1,25 D, de los 13 pacientes con Al sérico > 200 ng/ml., eran semejantes a los del resto de pacientes en HD.

Grupo control: En los 71 pacientes en HD sin tratamiento con vitamina D, seguidos durante dos años, se comprueba el progreso del hiperparatiroidismo (tabla I), al tiempo que los niveles de CT disminuyen, como que el índice PTH/CT pasa de 0,8 a 1,86.

Grupo 1,25 (OH)₂D₃ (1,25 D): En los 59 pacientes tratados con 1,25 D durante dos años, los niveles medios de PTH se mantienen y la CT media aumenta significativamente, p < 0,01 (tabla II). Los 24 pacientes que desarrollaron hipercalcemia con el 1,25 D apenas modificaron su índice PTH/CT; de $1,65 \pm 0,29$ pasó a $1,46 \pm 0,23$, mientras que éste disminuyó significativamente en los 35, que se mantuvieron normocalcémicos; de $1,43 \pm 0,21$ pasó a $0,84 \pm 0,09$, p < 0,05.

En siete de los pacientes en tratamiento con 1,25 D, después de la respuesta inicial aparecieron complicaciones que obligaron a suspenderlo definitivamente, con lo que la CT pasó de $28,0 \pm 7,4$ a $19,7 \pm 7,3$ μ UI/ml., y la PTH, de $16,5 \pm 4,3$ a $20,9 \pm 5,2$ mU/ml.

DPCA: Los niveles medios de PTH en ocho pacientes en DPCA eran de $16,7 \pm 3,8$ mU/ml., y los de CT, $7,8 \pm 1,77$ μ UI/ml., éstos significativamente inferiores, p < 0,05, a los de los pacientes en HD; cinco de los ocho pacientes tenían niveles normales de CT y los tres restantes elevados. Con el tratamiento a largo plazo, un año, con 1,25 D, ni la PTH ni la CT apenas variaron, PTH $16,5 \pm 4,09$ y CT $7,9 \pm 1,78$ postratamiento. Sólo tres de los pacientes con 1,25 D elevan sus niveles de CT y cinco de ellos presentaron hipercalcemia.

Trasplante

Grupo 1.º En los 35 pacientes con buena función renal después del trasplante, la PTH y la CT tienden a

Tabla II. Cincuenta y nueve pacientes en hemodiálisis en tratamiento con 1,25 (OH)₂D₃ durante dos años

	Antes inicio tratamiento	24,4 ± 1,59 meses después	
CT μ UI/ml.	14,7 ± 1,54	24,1 ± 2,23	p < 0,01
PTH mU/ml.	16,8 ± 1,22	18,0 ± 1,8	NS
PTH/CT mU/ μ UI	1,81 ± 0,24	1,2 ± 0,18	p < 0,05
Ca t. mg/dl.	9,3 ± 0,12	9,8 ± 0,1	p < 0,05

CT: calcitonina; PTH: parathormona; Ca t.: calcio total; NS: no significativo.

normalizarse (figs. 1 y 2). Pretrasplante todos los pacientes tienen niveles elevados de PTH, a los seis meses el 50 %, porcentaje que desciende lentamente. Así, cuatro de los 10 pacientes con más de treinta y seis meses de seguimiento mantenían PTH elevada. Un paciente normalizó la PTH a partir del 38.º mes y otro del 68.º La CT se normaliza en un porcentaje mayor en menos tiempo; así, a los seis meses sólo el 19 % la mantienen elevada y el 11 % a los veinticuatro meses; a los treinta y seis meses, los 10 pacientes la mantenían normal.

En la figura 3 se observa la evolución del Ca, P y FA postrasplante. Un 31 % de los pacientes en su evolución presentan hipercalcemia, Cat > 10,6 mg/dl., que en dos casos llegó a ser de 13 mg/dl. durante un corto período de tiempo; no tuvo repercusiones clínicas que obligasen a indicar paratiroidectomía. No se objetivó disociación entre los niveles de Cat y Ca⁺⁺ en estos pacientes. Diecinueve de los 35 pacientes, 54 %, presentaron cifras de fosfatemia bajas, inferiores a 3,5 mg/dl.; sólo en ocho estuvieron por debajo de 2,5 mg/dl.

De 18 pacientes con PTH elevada postrasplante y buena función renal, 10 estaban hipercalcémicos y ocho normocalcémicos (fig. 4). Entre estos dos grupos, los niveles de PTH eran semejantes, pero los de CT eran significativamente más altos en los normocalcémicos, p < 0,05. No hemos encontrado correlación entre la CT y la PTH o la hipofosfatemia, pero sí existía entre la PTH y la calcemia, n = 47, r = 0,38, y = 9,42X + 0,13 y mejor entre PTH/CT y la calcemia, n = 47, r = 0,47, y = 0,44X + 10,35 o y = 10,1X + 0,19, p < 0,01 (fig. 5).

Grupo 2.º En los siete pacientes con evolución progresiva a la insuficiencia renal postrasplante, los niveles medios de CT son normales, con Crp < 3 mg/dl., $10,3 \pm 2,1$ μ UI/ml.; con Crp > 3 mg/dl. están elevados, $15,7 \pm 3,2$. No existía correlación entre los niveles de Crp y de CT en este grupo.

Discusión

A pesar de la abundante investigación sobre CT en

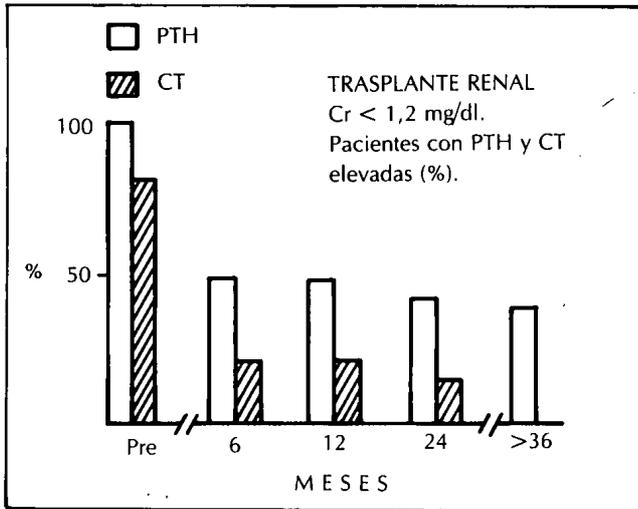


Fig. 1.—Porcentajes de pacientes con PTH o CT elevadas pre y postrasplante normofuncionante.

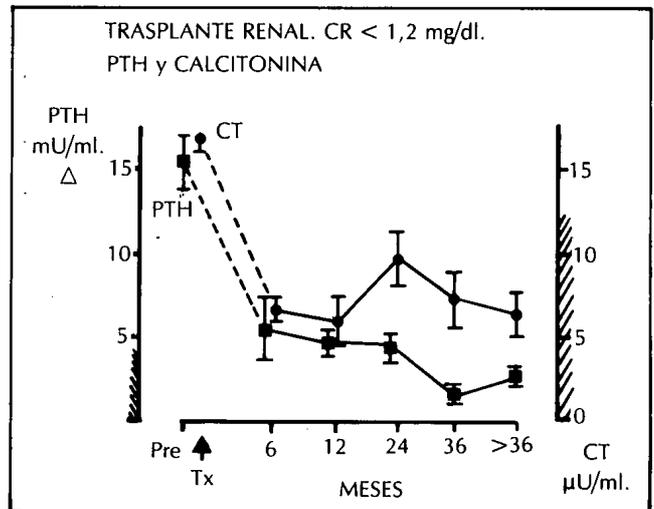


Fig. 2.—Evolución de la PTH y CT medias; pre y postrasplante normofuncionante.

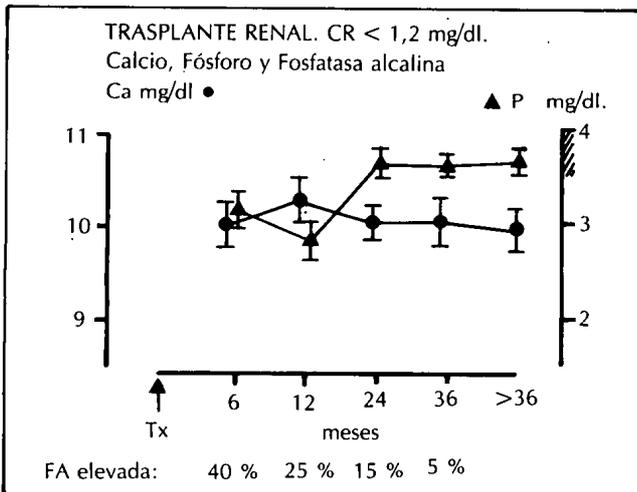


Fig. 3.—Evolución del calcio, fósforo y fosfatasa alcalina medios pre y postrasplante normofuncionante.

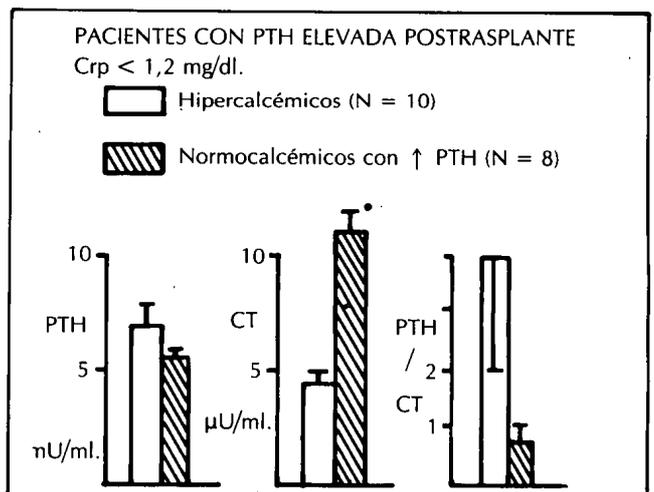


Fig. 4.—Comparación de la calcitonina sérica media entre los pacientes normo e hipercalcémicos con hiperparatiroidismo persistente postrasplante.

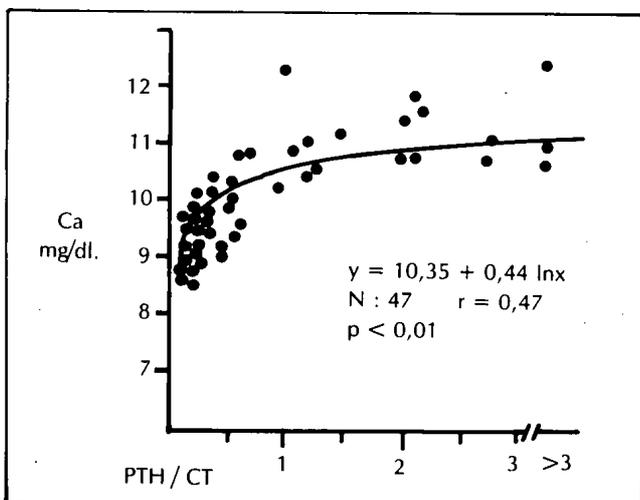


Fig. 5.—Correlación entre la calcemia y el índice PTH/CT en pacientes trasplantados normofuncionantes.

los veinticuatro años que han pasado desde que se descubrió, y aunque se conocen varias de sus acciones, falta por precisar su función en el hombre, habiéndose incluso sugerido que se trataría de una hormona vestigial¹. La principal acción de la CT es reducir la resorción ósea, disminuyendo de forma intensa la actividad osteoclástica¹⁸. En este sentido sería un antagonista de la PTH, impidiendo el efecto hipercalcemiante de ésta. Se ha sugerido que esta hormona sería la protectora del esqueleto ante la existencia de una demanda extra de Ca, como la que se da en la gestación⁷ y lactancia⁸. Su relación con la otra hormona protectora, el 1,25 (OH)₂D₃ (1,25 D), es clara, pues la CT estimula selectivamente la 1- α -hidroxilasa del 25(OH)D₃; esta acción se produce en el túbulo contorneado proximal¹⁹; al mismo

tiempo, como se observa en este y en otros trabajos previos¹⁴, el 1- α -(OH)D₃ y el 1,25 (OH)D₂D₃ son capaces de elevar los niveles de CT.

Estas acciones y relaciones podrían ser consecuentes con una función de control del balance del Ca, del estilo de la que hipotetizan Talmage y cols.⁶. El resto de las funciones que se han atribuido a la CT están muy controvertidas en el hombre, como muy bien discuten Austin y Heath¹.

Uno de los problemas que han contribuido a la difícil evaluación de sus funciones han sido las dificultades en la determinación de sus niveles en sangre. Algunas de las diferencias en los resultados existentes entre este y otros trabajos posiblemente dependen del tipo de RIA utilizando y su sensibilidad. Actualmente existen RIA, como el aquí utilizado, capaces de detectar en plasma concentraciones tan bajas como de 10 a 25 pg/ml.²¹, que corresponden a los niveles basales normales en adultos.

Otro factor a tener en cuenta son las posibles diferencias en los niveles determinados en plasma y en suero¹, tal vez en relación con la existencia de un factor plasmático termolábil capaz de degradar la calcitonina²⁰; aquí las determinaciones se realizaron en suero. Otros aspectos a tener en cuenta en la valoración de los niveles normales de la CT son: su discreta diferencia según el sexo, menores niveles en mujeres y su disminución con la edad²¹; también se debe tener en cuenta el efecto de algunos fármacos, como el propranolol, que puede disminuir sus niveles por bloqueo β -adrenérgico²², efecto semejante al producido sobre la PTH^{22, 23}. La ingesta, sobre todo de alcohol, estimula la secreción de CT²⁴. En este trabajo, las determinaciones se realizaron en ayunas y sólo seis pacientes recibieron propranolol, sin que sus niveles de CT fuesen significativamente más bajos que los del resto.

En los pacientes en insuficiencia renal (IR) existen niveles plasmáticos elevados de CT, tanto en IR aguda²⁵ como en IR crónica en HD⁹⁻¹⁴. Entre estos últimos pacientes, la mayoría tienen niveles elevados y sólo menos del 20 % los mantienen normales, 5 %⁹, 17 %¹¹, 20 % aquí. En DPCA se han descrito niveles más bajos¹¹, aunque persistiendo un 79 % con niveles elevados. Este porcentaje es superior al del 37 % aquí encontrado, diferencia que se podría explicar o bien por la sensibilidad del RIA utilizado o por el menor número de pacientes, ocho *versus* 31, aquí seguidos; lo que está claro es que estos pacientes tienen niveles más bajos, probablemente por pérdida de CT por el peritoneo¹¹, lo que impide objetivar su incremento ante el estímulo del 1,25 D en seis de los ocho pacientes. Habría que tener este dato en cuenta para explicar algunas de las diferencias encontradas en el metabolismo Ca-P en los pacientes en DPCA respecto a los de HD.

Con el tiempo en HD hemos encontrado una disminución de la media de los niveles de CT en el grupo de pacientes aquí estudiados, a pesar del progreso

del hiperparatiroidismo; una disminución semejante, aunque en un plazo más corto, se ha encontrado en IR aguda, independiente de la recuperación de la función renal²⁵.

Existen dos mecanismos elementales que pueden explicar los niveles elevados de CT en IR: 1) disminución de su aclaramiento metabólico, y 2) aumento de su secreción.

Respecto al primero se sabe que el riñón es el órgano fundamental en la metabolización de la CT, por lo que su pérdida de función *per se* puede explicar los niveles elevados en IR¹⁵⁻¹⁷. Se ha encontrado una relación inversa entre el filtrado glomerular y los niveles plasmáticos de CT²⁶. Esto, de todas formas, no explica los casos en los que, a pesar de mantener un grado semejante de IR, mantienen niveles normales o los pacientes que en el postrasplante funcionando mantienen durante un cierto tiempo niveles elevados. Esto implicaría la existencia asociada del otro mecanismo, la hipersecreción en ciertas circunstancias.

Repasando los estímulos conocidos de la secreción de CT, tenemos:

1.º El Ca. La relación entre el Ca y la CT no está claramente definida; el hombre sin tiroidectomía es capaz de mantener la calcemia normal¹. En personas normales en situación basal no existe correlación entre los niveles de CT y la calcemia, pero en pacientes con hipercalcemia, sin IR, un tercio tienen la CT elevada²⁷. Se ha descrito que la infusión de Ca en HD produce un aumento de la CT en dos pacientes⁹ y que durante la HD con líquido de diálisis con Ca = 3,5 mEq/l. y Mg = 1,5 mEq/l. se produce un aumento de la calcemia y de la CT, existiendo una correlación significativa entre las dos¹³; por el contrario, en otro trabajo¹² con infusión de Ca pre-HD, que en controles normales duplica la concentración de CT, ésta no varía. Puede que la diferencia en los resultados radique en el grado del estímulo y en el tiempo mantenido. La CT jugaría escaso papel en situaciones basales, y sólo ante hipercalcemias o déficit de Ca, y más bien a medio-largo plazo, aparecería su función. La relación habitual directa entre Ca y CT se mantiene en los pacientes con IR crónica, pero cuando llevan más tiempo y pasan a HD esta relación pasa a ser inversa^{9, 10, 26, 28}, uniendo esto a la teoría de Munson²⁹ de que niveles elevados de CT pueden ayudar a prevenir la hipercalcemia secundaria a la hipersecreción paratiroidea; se podría avanzar la teoría de que los casos con hiperparatiroidismo e hipercalcemia con CT relativamente baja podrían implicar una insuficiente secreción de esta hormona, lo cual explicaría la mencionada relación inversa, como la encontrada aquí tanto en HD como entre los trasplantados con hiperparatiroidismo persistente.

2.º Una posible relación de los niveles de CT con la fosfatemia es dudosa, aunque la infusión de CT disminuye tanto los niveles de Ca como los de P.

Algún autor ³⁰ ha encontrado esta relación, mientras que otros no ¹¹.

3.º A pesar de que las hormonas gastrointestinales, en particular la gastrina, se mantienen en niveles elevados en IR, no parece existir relación entre sus niveles y los de CT ⁹.

4.º Queda claramente establecido en pacientes en HD que el 1,25 D eleva los niveles séricos de CT, probablemente a través de un estímulo de su secreción. También aquí podemos teorizar que los casos que elevan su CT adecuadamente no desarrollan hipercalcemia; estos cambios en la CT incluso aparecen con mayor regularidad que el descenso de la PTH. La disminución de la FA con el 1,25 D también se relaciona muy bien con el aumento de la CT. La idea de un déficit relativo de CT ante el hiperparatiroidismo secundario de algunos pacientes en HD ha sugerido el tratamiento con CT para disminuir el «turn-over» óseo aumentado; los resultados han sido dispares ^{4, 5}; tal vez sea necesaria su asociación al 1,25 D en algunos casos, fundamentalmente en los que desarrollan hipercalcemia, para evitar las recidivas y los efectos indeseables del 1,25 D.

Especial relevancia tienen los resultados en trasplantados con función renal normal sobre la evolución de la CT. Los niveles séricos de CT elevados en HD generalmente se normalizan después de un trasplante renal funcionante ⁹. En nuestra serie, el 80 % a los seis meses y el 90 % al año. El intervalo entre la normalización de los niveles de CT podría tener el mismo significado que para la PTH, aunque ésta se mantiene elevada en el 50 % y durante más tiempo, dependiendo del grado de hiperplasia paratiroidea ³¹, manteniéndose una secreción inadecuadamente elevada durante algún tiempo; otra explicación para estas hipercalcitoninemias relativas y temporales sería su dependencia del mencionado hiperparatiroidismo.

El porcentaje de pacientes hipercalcémicos posttrasplante aquí encontrado es elevado, pero semejante al de otras series ^{32, 33}, casi siempre en relación con el mantenimiento del hiperparatiroidismo. El único paciente de los aquí estudiados con hipercalcemia y PTH normal podría corresponder a la situación de secreción o niveles inadecuados de PTH descrita por Vezzoli y cols. ³⁴, que llegan a encontrar un 66 % de pacientes con Ca^{++} elevado.

En esta situación posttrasplante funcionante volvemos a encontrar una relación inversa entre calcemia y calcitoninemia, si tenemos en cuenta a la hormona fundamental en el mantenimiento de la calcemia, que es la PTH. ¿Por qué con un grado semejante de hiperparatiroidismo posttrasplante los pacientes que desarrollan hipercalcemia tienen niveles más bajos de CT? De nuevo aparece ese posible déficit de la hormona protectora del esqueleto, la CT. Otro factor que podría explicar esta diferencia podrían ser los niveles de 1,25 (OH)₂D₃, relacionados directamente con los de CT, como hemos visto.

De los pacientes aquí estudiados, el 23 % presentaron hipofosfatemia menor de 2,5 mg/dl. en algún momento de su evolución; a pesar del efecto fosfático de la CT no hemos encontrado que sus niveles se relacionen con la hipofosfatemia postrasplante, que sí guarda relación con el hiperparatiroidismo.

Podríamos concluir que la calcitonina sí parece jugar un papel en el mantenimiento de la calcemia pre y postrasplante renal, existiendo casos con posible secreción insuficiente. Sus niveles elevados en insuficiencia renal no sólo se deberían a una disminución de su catabolismo renal, sino también a un aumento de su secreción, que se estimularía por el 1,25 (OH)₂D₃.

Bibliografía

1. Austin LA y Heath III H: Calcitonin. Physiology and Pathophysiology. *N Engl J Med* 304:269-278, 1981.
2. Habener JF y Schiller AL: Pathogenesis of renal osteodystrophy: a role for Calcitonin? *N Engl J Med* 296:1112-1114, 1977.
3. Hakim RM y Lazarus JM: Medical aspects of hemodialysis. Cap. 42 in *The Kidney*, ed. por Brenner y Rector. Saunders Co. Philadelphia, pág. 1816, 1986.
4. Feletti C y Bonomini V: Effect of calcitonin on bone lesions in chronic renal patients. *Nephron* 24:85-88, 1979.
5. Buccianti G, Valenti G, Miradoli R, Bianchi ML, Vigo PL, Elli A y Polli EE: Treatment of ureic osteodystrophy: A clinical trial with Calcitonin, 25-Hydroxycholecalciferol and 1,25 Dihydroxycholecalciferol. *Dial Trans* 10:523-528, 1981.
6. Talmage RV, Grubb SA, Norimatsu H y Vander Wiel CJ: Evidence for an important physiological role for calcitonin. *Proc Natl Acad Sci USA* 77:609-613, 1980.
7. Whitehead M, Lane G, Young O, Campbell S, Abeyasekera G, Hillyard CJ, MacIntyre I, Guek Phang K y Stevenson JC: Interrelations of calcium regulating hormones during normal pregnancy. *Br Med J* 283:10-12, 1981.
8. Becker DJ, Toverud SU, Ontjes DA y Cooper CW: Circulating calcitonin in lactating women. *J Endocrinol Invest* 2:159-164, 1979.
9. Silva OL, Becker KL, Shalhoub RJ, Snider RH, Bivins LE y Moore ChF: Calcitonin levels in chronic renal disease. *Nephron* 19:12-18, 1977.
10. Shainkin-Kestenbaum R, Lerman R, Reuben A y Berlyne GM: Plasma calcitonin in chronic renal failure: relation to other factors of importance in bivalent ion metabolism. *Clin Sci Mol Med* 52:577-583, 1977.
11. Martínez ME, Miguel JL, Gómez P, Selgas R, Salinas M, Gentil M, Mateos F, Montero JL y Sánchez Sicilia L: Plasma calcitonin concentration in patients treated with chronic dialysis: differences between hemodialysis and CAPD. *Clin Nephrol* 19:250-253, 1983.
12. Isaac R, Nivez P, Piamba G, Fillastre JP y Ardaillou R: Influence of calcium infusion on calcitonin and parathyroid hormone concentrations in normal and hemodialyzed subjects. *Clin Nephrol* 3:14-17, 1975.
13. Garancini S, Ballada L, Roncari G y Gastaldi L: Calcitonin in chronic renal failure. *Nephron* 34:224-227, 1983.
14. Junco E, Pérez-García R, Alonso S, Caballero A, Vascónez F, Del Castillo A y Valderrábano F: Estudio de la calcitonina en pacientes en hemodiálisis crónica y su evolución en el trasplante renal. *Nefrología* 1 supl 1:53, 1981.
15. Clark MB, Williams CC, Nathanson BM, Horton RE, Glass HI y Foster GV: Metabolic fate of human calcitonin in dog. *J Endocr* 61:199-210, 1974.
16. De Luise M, Martin TJ, Greenberg PB y Michelangeli V: Me-

- tabolism of porcine, human and salmon calcitonin in the rat. *J Endocr* 53:475-482, 1972.
17. Ardaillou R: Kidney and calcitonin. *Nephron* 15:250-260, 1975.
 18. Holtrop ME, Raisz LG y Simmons HA: The effects of parathyroid hormone colchicine and calcitonin on ultrastructure and the activity of osteoclasts in organ culture. *J Cell Biol* 60:346-350, 1974.
 19. Kawashima H, Torikai S y Kurokawa K: Calcitonin selectively stimulates 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -Hydroxylase in proximal straight tubule of rat kidney. *Nature* 291:327-329, 1981.
 20. Baylin SB, Bailey AL, Hsu TH y Foster GV: Degradation of human calcitonin in human plasma. *Metabolism* 26:1345-1354, 1977.
 21. Heath H III y Sizemore GW: Plasma calcitonin in normal man: differences between men and women. *J Clin Invest* 60:1135-1140, 1977.
 22. Coevoet B, Desplan C, Sebert JL, Makdassi R, Andrejak M, Gheerbrant JD, Tolani M, Calmette C, Moukhtar MS y Fournier A: Effect of propranolol and metoprolol on parathyroid hormone and calcitonin secretions in uraemic patients. *Br Med J* 2:1344-1346, 1980.
 23. Pérez-García R, Jofre R, Vascónez F, Caballero A y Valderrábano F: Estudio prospectivo del efecto del propranolol sobre el metabolismo Ca-P en la insuficiencia renal crónica. *Rev Clin Esp* 164:159-162, 1982.
 24. Cohen SL, MacIntyre I, Grahame-Smith D y Walker JG: Alcohol-stimulated calcitonin release in medullary carcinoma of the thyroid. *Lancet* 2:1172-1174, 1973.
 25. Ardaillou R, Beaufiles M, Nivez M-P, Isaac R, Mayaud C y Sraer JD: Increased plasma calcitonin in early acute renal failure. *Clin Sci Mol Med* 49:301-304, 1975.
 26. Nielsen HE, Christensen CK y Olsen KJ: Serum calcitonin in patients with chronic renal disease. *Acta Med Scand* 205:615-618, 1979.
 27. Silva OL, Snider RH y Becker KL: Radioimmunoassay of human calcitonin. *Clin Chem* 20:337-339, 1974.
 28. Heynen G y Franchimont P: Human calcitonin radioimmunoassay in normal and pathological conditions. *Eur J Clin Invest* 3:213-222, 1974.
 29. Munson PL: Thyrocalcitonin: physiological importance and significance in renal failure. *Am J Med Sci* 262:310-319, 1971.
 30. Silva OL, Becker KL, Selaway HP, Snider RH, Moore CF, Bivins LE y Shalhoub RJ: Human calcitonin and serum phosphates. *Lancet* 1:1055, 1974.
 31. McCarron DA, Lenfesty B, Vetto M, Barry J y Bennet M: Total parathyroidectomy for posttransplantation hyperparathyroidism. *Transplantation* 40:266-269, 1985.
 32. David DS, Sakai S, Brennan L, Riggio RA, Cheigh J, Stenzel KH, Rubin AL y Sherwood LM: Hypercalcemia after renal transplantation. Long term follow-up data. *N Engl J Med* 289:398-401, 1973.
 33. Chatterjee SN, Friedler RM, Berne TV, Oldham SB, Singer FR y Massry SG: Persistent Hypercalcemia after successful renal transplantation. *Nephron* 17:1-7, 1976.
 34. Vezzoli G, Elli A, Palazzi P, Bertoni T, Scabini M, Quarto di Paolo F y Bianchi G: High plasma ionized calcium with normal PTH and total calcium levels in normal-function kidney transplant recipients. *Nephron* 42:290-294, 1986.