

Efecto independiente del calcitriol intravenoso en los niveles séricos de PTH y en el «set point»

E. Fernández, A. Betriu, M. L. Amoedo, M. Borrás, G. Cao *, C. Rivas * y J. Montoliu

Servicio de Nefrología. *Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Arnau de Vilanova y Facultad de Medicina, Universidad de Lleida. Lleida.

Introducción

Durante los últimos años, numerosos trabajos clínico-experimentales¹⁻⁴ han probado que el calcitriol (CTR) intravenoso (IV) disminuye los niveles séricos de PTH basales y los alcanzados tras la máxima estimulación e inhibición inducidas por modificaciones del calcio. Sin embargo, existen datos contradictorios sobre si este efecto se asocia siempre a una disminución del «set point» para el calcio^{5,6}. Este parámetro, definido como la concentración de calcio sérico en la que la secreción de PTH está reducida un 50 %, se ha interpretado como una medida de la sensibilidad de la glándula paratiroides a los estímulos del calcio y se encuentra elevado en los pacientes con hiperparatiroidismo secundario⁷.

Por otro lado, queda por establecer la dosis adecuada en pacientes con hiperparatiroidismo severo y si existen pacientes en los que la paratiroidectomía es inevitable.

El objetivo de este estudio es valorar en pacientes seleccionados con hiperparatiroidismo severo: primero, la efectividad de CTR (2 mcg IV) sobre los niveles de PTH intacta (PTH_i), y segundo, si el descenso en los niveles de PTH_i inducida por el CTR se acompaña siempre de una disminución del «set point».

Material y métodos

Seleccionamos 6 pacientes con hiperparatiroidismo severo, cinco mujeres y un hombre, con edades comprendidas entre 26 y 65 años (media: 49 años), con un tiempo medio de estancia en hemodiálisis de 103 meses (rango: 24 a 168 meses). La PTH_i basal fue superior a 500 pg/ml en todos los pacientes en tres determinaciones seriadas.

La concentración de calcio en el líquido de diálisis era de 2,5 mEq/l en cuatro pacientes y de 3,5 mEq/l en un paciente con niveles de calcio sérico inferiores a 9 mg/dl.

Dos semanas antes del inicio del estudio se suspendió el CTR oral y se mantuvo la dosis habitual de carbonato cálcico como quelante del fósforo.

Se evaluó la función paratiroidea obteniendo la curva sigmoidal Ca-PTH basal y después de 3 meses de tratamiento con CTR IV a dosis de 2 mcg después de cada sesión de hemodiálisis. Para ello se indujo hipocalcemia e hipercalcemia según el método descrito por Felsenfeld y cols.⁸. Se recogieron muestras simultáneas de sangre de la línea arterial para determinación de calcio iónico y PTH intacta a los 0, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos.

Los parámetros obtenidos de la relación sigmoidal Ca-PTH utilizados en este estudio para evaluar la función de la glándula paratiroides son los siguientes: 1) PTH máxima (PTH máx) es el valor máximo de PTH obtenido tras la estimulación con hipocalcemia. 2) PTH mínima (PTH mín) es el valor mínimo de PTH conseguido tras la inhibición con hipercalcemia. 3) PTH basal (PTH bas) es el valor de PTH a los 0 minutos de la primera diálisis del estudio. 4) Calcio sérico con el que se consigue la máxima estimulación de PTH (Ca EM). 5) Calcio sérico con el que se consigue la máxima inhibición de PTH (Ca IM). 6) Cociente PTH bas/PTH mín. 7) «Set point» del calcio definido como la concentración de calcio sérico en la que la secreción máxima de PTH está reducida un 50 % (se calculó sobre la curva obtenida con datos anteriores).

Se valoró la respuesta al tratamiento teniendo en cuenta las modificaciones en los valores de PTH máx, PTH mín y PTH basal.

La PTH intacta se determinó por inmunoquimioluminiscencia (Magic Lite Intact PTH Immunoassay, Ciba-Corning Diagnostics Corp., Medfield, MA). El rango de normalidad es de 11 a 54 pg/ml. Para la determinación del calcio iónico se utilizó un autoanalizador Ciba Corning 634.

Las curvas se realizaron con soporte informático y los datos se expresaron en medias \pm ES.

Resultados

En la tabla I se muestran los valores obtenidos en los 6 pacientes estudiados. Están representados los valores medios basales y después del tratamiento, diferenciando

Correspondencia: Dr. J. Montoliu.
Servicio de Nefrología.
Hospital Arnau de Vilanova.
Lleida.

Tabla I. Parámetros de la curva sigmoideal Ca-PTH, basales y después de 3 meses de tratamiento con CTR IV

	Pacientes que responden (n = 3)		Pacientes que no responden (n = 3)	
	Basal	Postratamiento	Basal	Postratamiento
PTH basal (pg/ml)	730 ± 100	260 ± 80	1.130 ± 100	1.660 ± 53
PTH máx (pg/ml)	2.500 ± 837	1.590 ± 671	4.140 ± 1.110	5.410 ± 1.550
PTH mín (pg/ml)	310 ± 180	130 ± 40	460 ± 66	330 ± 170
«Set point» del Ca (mmol/l)	1,17	1,20	1,19	1,24
PTH bas/PTH mín	3,7 ± 1,4	2 ± 0,6	2,9 ± 0,3	4,3 ± 0,92
Ca bas (mmol/l)	1,17	1,37 ± 0,15	1,2	1,1 ± 0,15
Ca EM (mmol/l)	1,04	1,19	1,01	1,05
Ca IM (mmol/l)	1,35	1,36	1,35	1,32

Los valores están expresados en medias ± ES.

dos grupos según se obtuviera o no respuesta después de tres meses de tratamiento con CTR IV.

Se consideró que no respondieron al CTR IV tres pacientes que presentaban valores de PTHi iguales o superiores a los de la valoración inicial. Los tres pacientes que no respondieron partían de unos niveles de PTHi superiores a la de los pacientes en los que sí se obtuvo respuesta.

El calcio iónico sérico basal se incrementó en todos los pacientes (tabla II), excepto en el paciente 2, que presentó paralelamente un aumento importante del fósforo sérico.

El Ca EM aumentó en todos los pacientes, pero el incremento fue más pronunciado en los pacientes que respondieron al tratamiento.

El «set point» para el calcio aumentó en los tres pacientes que no respondieron al tratamiento. También se incrementó en dos pacientes en los que sí se obtuvo respuesta.

La figura 1 corresponde a un paciente representativo del grupo en el que se obtuvo respuesta al CTR IV. Está representada la curva sigmoideal Ca-PTH basal y después de tres meses de tratamiento. Puede observarse cómo el incremento de los valores de calcio sérico inducido por el calcitriol provoca un desplazamiento de la curva hacia la derecha, que se acompaña de un incremento paralelo del «set point».

Tabla II. Datos bioquímicos basales y después de 3 meses de tratamiento con CTR i.v.

Pacientes	Calcio iónico plasmático (mmol/l)		Fósforo plasmático (mg/dl)	
	Basal	Postratamiento	Basal	Postratamiento
1 *	1,24	1,26	7	6,8
2 *	1,02	0,84	9,2	15
3 *	1,28	1,34	7,3	7,08
4	1,19	1,34	6,8	7
5	1,00	1,13	8,0	7,9
6	1,34	1,66	5,8	4,4

* Pacientes que no respondieron al tratamiento.

El cociente PTH bas/PTH mín se acercó a la unidad en los pacientes que respondieron al tratamiento (tabla I), indicando que la PTH basal se aproximó al nivel de máxima inhibición de PTH en la curva sigmoideal calcio-PTH, como puede observarse en el paciente representativo de la figura 1.

Fue necesario aumentar la dosis de quelantes para controlar el fósforo sérico en todos los pacientes. A pesar de ello, el paciente 2 (tabla II) experimentó un llamativo incremento.

Discusión

Hemos comprobado que existen pacientes con un grado severo de hiperparatiroidismo que no responden después de 3 meses de tratamiento con CTR administrado por vía intravenosa a dosis de 2 mcg tras cada sesión de

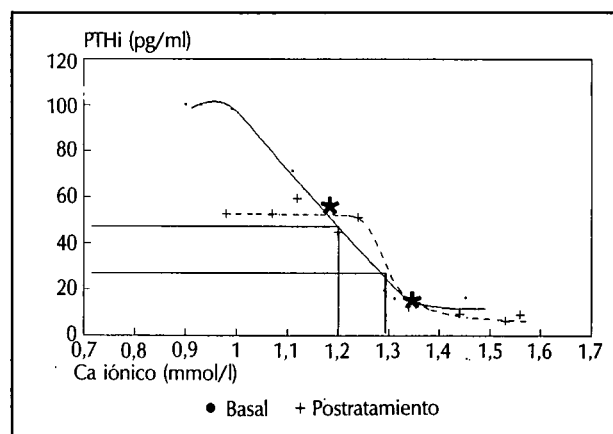


Fig. 1.—La figura representa el efecto del CTR IV sobre la curva sigmoideal calcio-PTH en un paciente representativo que respondió al tratamiento. Las líneas de puntos señalan el «set point» para las dos curvas. Existe un desplazamiento de la curva hacia la derecha provocado por los valores más elevados de calcio sérico y, como consecuencia, un incremento del «set point». La PTH basal * se acerca al nivel de máxima inhibición junto con aumento del calcio iónico basal.

hemodiálisis. Aunque es una serie escasa de pacientes para extraer conclusiones definitivas, el análisis de posibles causas nos permite atribuir el fallo del tratamiento al marcado hiperparatiroidismo. Los pacientes que no respondieron partían de valores de PTH basales y, después de la estimulación e inhibición inducidas por modificaciones del calcio sérico, superiores al resto de pacientes.

En un paciente, la ausencia de respuesta al tratamiento probablemente estuvo motivada por el drástico aumento de la fosforemia, que se acompañó de un descenso paralelo del calcio sérico a pesar de utilizar un dializado con una concentración de calcio de 3,5 mEq/l. El fósforo sérico no pudo controlarse a pesar de aumentar la prescripción de quelantes y la eficacia de diálisis. Probablemente, como sugieren los resultados obtenidos por Rodríguez y cols.⁹ en ratas con insuficiencia renal avanzada, la hiperfosfatemia podría disminuir por un mecanismo independiente del CTR la respuesta hipercalcémica del hueso a la acción de la PTH, condicionando así la respuesta al tratamiento. Existe un incremento del calcio sérico basal en todos los casos, excepto en el paciente con hiperfosforemia severa. Es probable que este efecto se deba a que el CTR mejora la respuesta hipercalcémica del hueso a la acción de la PTH. El aumento de la calcemia fue inferior en los pacientes que no respondieron al tratamiento y que partían de niveles más elevados de PTH y nula en el paciente con marcada hiperfosforemia. Este efecto apoya la observación experimental⁹ sobre la influencia de los valores de PTH y fósforo en la respuesta del hueso a la acción de la parathormona.

En nuestra serie de pacientes, el «set point» no sólo no disminuye, sino que experimenta un incremento independientemente de la respuesta al tratamiento. Aunque sería lógico pensar que el CTR podría mejorar la sensibilidad de la glándula a los estímulos del calcio, no ocurre siempre así^{5,6}. En nuestros pacientes esta aparente contradicción se explica porque existe un desplazamiento de la curva hacia la derecha provocado por los niveles de calcio más elevados inducidos por el CTR. Aunque la interpretación de estos resultados es compleja, nos permite cuestionar la validez del «set point» como un buen marcador de la sensibilidad de la glándula y de la respuesta al tratamiento.

La disminución del cociente PTH bas/PTH mín en los pacientes que responden al tratamiento refleja que la PTH basal se acerca a niveles cercanos a la inhibición máxima (fig. 1). Ello ocurre con valores de calcio basales superiores a los de la valoración inicial. Este hecho pone de manifiesto la contribución del incremento de los niveles de calcio en la respuesta al tratamiento con CTR iv.

En conclusión, este trabajo preliminar sugiere que el CTR a dosis de 2 mcg iv postdiálisis es insuficiente para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario severo. Quizás los casos refractarios precisen dosis más elevadas. En segundo lugar, la disminución de los valores de PTHi no se acompaña necesariamente de una disminución del «set point», por lo que la utilidad clínica de este parámetro en la valoración de la respuesta al tratamiento está por determinar. Por último, no podemos descartar el incremento del calcio sérico como factor condicionante de la respuesta al tratamiento.

Agradecimientos

Este trabajo ha recibido la ayuda de la beca FIS 89/3043 y SM 90-0003 de la DGICYT.

Los autores agradecen la colaboración de la Sra. M.^a Teresa Plana en la preparación del manuscrito.

Bibliografía

1. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ: «Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-Dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients». *J Clin Invest* 74:2136-2143, 1984.
2. Dunlay R, Rodríguez M, Felsenfeld AJ, Llach F: «Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis». *Kidney Int* 16:1093-1098, 1989.
3. Slatopolsky E, López-Hilker S, Delmez J, Dusso A, Brown A, Martin KJ: «The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure». *Kidney Int* 38 (Suppl. 29):41-47, 1990.
4. Andress DL, Norris KC, Coburn JW, Slatopolsky E, Sherrard DJ: «Intravenous calcitriol in the treatment of refractory osteitis fibrosa of chronic renal failure». *N Engl J Med* 321:274-279, 1989.
5. Rodríguez M, Felsenfeld AJ, Williams C, Pederson JA y Llach F: «The effect of long-term intravenous calcitriol administration on parathyroid function in hemodialysis patients». *J Am Soc Nephrol* 2:1014-1020, 1991.
6. Malberti F, Surian M, Cosci P: «Effect of chronic intravenous calcitriol on parathyroid function and set point of calcium in dialysis patients with refractory secondary hyperparathyroidism». *Nephrol Dial Transplant* 7:822-828, 1992.
7. Slatopolsky E, Martin KJ: *Hormona paratiroidea. Metabolismo normal y en la insuficiencia renal crónica. De insuficiencia renal crónica. Diálisis y trasplante renal*. Ediciones Doyma, p. 192, Madrid, 1989.
8. Felsenfeld AJ, Rodríguez M, Dunlay R, Llach F: «A comparison of parathyroid gland function in hemodialysis patients with different forms of renal osteodystrophy». *Nephrol Dial Transplant* 6:244-251, 1991.
9. Rodríguez M, Martín-Malo A, Martínez ME, Torres A, Felsenfeld AJ, Llach F: «Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: Role of phosphorus and its effect on calcitriol». *Kidney Int* 40:1055-1062, 1991.