

Sistema beta-adrenérgico y secreción de parathormona:

Efecto del bloqueo beta-adrenérgico sobre la secreción de PTH en enfermos renales y en enfermos con infarto agudo de miocardio

P. Gómez-Fernández, S. Sandoval*, J. Payán, M. Alcalá, G. Silgado, G. Velasco, J. M. San Pedro, A. I. Esteban**, D. Torán, R. Pérez Mijares, M. Ramos y M. Almaraz

* Servicio de Farmacia. Hospital de Algeciras. Servicio de Nefrología y ** Sección de Estadística. Hospital del SAS. Jerez

RESUMEN

El calcio, el calcitriol y el fósforo son los factores más importantes que controlan la secreción de parathormona (PTH). Hay alguna evidencia de la participación del sistema beta-adrenérgico en la misma. Estudios *in vitro* han demostrado receptores beta-adrenérgicos y sistema adenil-ciclasa en células paratiroides y, en algunos, se han comprobado cambios de la concentración de PTH tras la administración de agonistas y bloqueantes beta-adrenérgicos. El efecto de los bloqueantes beta-adrenérgicos sobre la dinámica de secreción de PTH en enfermos renales no ha sido estudiado. Por ello hemos analizado la curva PTH-calcio en nueve enfermos con IRC en tratamiento con hemodiálisis (HD) antes y tras 30 días de la administración de propranolol oral. Hemos estudiado también el efecto de la administración endovenosa de propranolol sobre los niveles de PTH en una situación de aumento de catecolaminas endógenas como es el infarto agudo de miocardio (IAM).

En los enfermos en HD después de la administración de propranolol se obtuvieron unos valores séricos propranolol de $1,93 \pm 0,3$ mcg/ml ($x \pm ES$). La presión arterial media y frecuencia cardíaca disminuyeron de forma significativa. Los valores de PTH basal después de propranolol (588 ± 111 pg/ml) fueron inferiores a los valores basales pre-propranolol (658 ± 123 pg/ml), sin alcanzar significación estadística. Los valores basales sanguíneos de Ca^{++} , calcio total, albúmina, bicarbonato, fósforo, magnesio, hematócrito y $1,25 (OH)2D3$ fueron similares en las dos fases. Tampoco se observaron diferencias significativas en los parámetros de la curva PTH-calcio indicadores de la capacidad secretora funcional, supresibilidad paratiroidea ni sensibilidad de la célula paratiroidea al calcio. Así, los valores de la PTH máxima (1.614 ± 240 vs 1.549 ± 340 pg/ml), la relación PTH basal/PTH máxima ($39,64 \pm 3,62$ vs $41,16 \pm 4,3$ %), la PTH mínima (254 ± 76 vs 263 ± 79 pg/ml), la relación PTH mínima/PTH máxima ($14,32 \pm 3$ vs $16,05 \pm 2,6$ %), el set point de calcio ($4,59 \pm 0,14$ vs $4,64 \pm 0,10$ mg/dl) y la pendiente de la curva ($-1,33 \pm 0,19$ vs $-1,54 \pm 0,35$) fueron similares en las dos fases.

En los enfermos con IAM se observaron unos niveles basales séricos del PTH elevados ($72,5 \pm 11,1$ pg/ml) con valores normales de Ca^{++} . Tras 15 y 30 minutos de perfusión de propranolol los niveles de PTH disminuyeron, aunque no significa-

tivamente (54 ± 7 y $60,2 \pm 7,7$ pg/ml, respectivamente), sin cambios en la concentración sérica de Ca^{++} , fósforo ni Mg.

La falta de un efecto del bloqueo beta-adrenérgico sobre los niveles basales de PTH y sobre la curva PTH-calcio sugiere que en los enfermos urémicos en HD la secreción de PTH no está influenciada por un efecto tónico beta-adrenérgico y que en la respuesta de la PTH a la hipo e hipercalcemia agudas no interviene el sistema beta-adrenérgico. Por otra parte, en situaciones de aumento de catecolaminas endógenas, como el IAM, existe un aumento de la secreción de PTH no modificable, al menos sustancialmente, por la administración de propranolol.

Palabras clave: Parathormona. Sistema beta-adrenérgico. Propranolol.

BETA-ADRENERGIC SYSTEM AND PARATHYROID HORMONE SECRETION: EFFECT OF BETA-ADRENERGIC BLOCKING UPON PTH SECRETION IN UREMIC PATIENTS AND IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

SUMMARY

Calcium, calcitriol and phosphorus are the most important factors regulating PTH secretion. There is evidence of β -adrenergic influence in parathyroid cells function. In vitro studies have shown the existence of β -adrenergic receptors and adenylyl-cyclase system in parathyroid cells and some of those studies have verified changes in PTH levels after administration of β -adrenergic blockers and β -adrenergic agonists. The effect of β -adrenergic blockers on the PTH secretion in uremic patients has not been studied.

We have analyzed the PTH/calcium curve in nine patients with CRF, undergoing HD treatment, before and after 30 days on oral propranolol. We also studied the effect of intravenous propranolol on PTH levels in state with increased levels of catecholamines, such as acute myocardial infarction.

In patients undergoing HD, the serum levels of propranolol were $1,93 \pm 3$ mcg/ml after propranolol intake. Mean arterial pressure and heart rate decreased significantly. Values of basal PTH after propranolol (588 ± 111 pg/ml) were less than basal values before it (658 ± 123 pg/ml), although the difference was not significant. Basal blood values of ionic calcium, total calcium, albumin, bicarbonate, phosphorus, magnesium, hematocrit and $1,25(OH)2D3$ were similar before and during treatment. We did not observe significant differences in the PTH/calcium curve that would indicate changes in the functional secretory capacity, parathyroid suppressibility or sensitivity of parathyroid cell to calcium. Thus, values of maximum PTH (1614 ± 240 vs 1549 ± 340 pg/ml), the basal PTH/maximum PTH ratio ($39,64 \pm 3,62$ vs $41,16 \pm 4,3$ %) minimum PTH (254 ± 76 vs 263 ± 79 pg/ml), the minimum PTH/maximum PTH ratio ($14,32 \pm 3$ vs $16,05 \pm 2,6$ %), set point ($4,59 \pm 0,14$ vs $4,64 \pm 0,1$ mg/dl) and slope ($-1,33 \pm 0,19$ vs $-1,54 \pm 0,35$) were similar before and during propranolol therapy.

In patients with acute myocardial infarction we observed increased basal levels of serum PTH ($72,5 \pm 11,1$ pg/ml) with normal values of ionic calcium. After 15 and 30 minutes of intravenous administration of propranolol, PTH levels decrease, although not significantly (54 ± 7 and $60,2 \pm 7,7$), and with no changes in levels of ionic calcium, phosphorus or magnesium.

The absence of β -adrenergic blocking effect on basal levels of PTH and on the PTH-calcium curve suggests that in uremic patients undergoing HD treatment, the PTH secretion is not under the tonic influence of adrenergic system and it does not take part in the response of PTH to acute hypo- and hypercalcemia. On the other hand, in situations with increased levels of catecholamines, such as acute myocardial infarction, there is an increase of PTH secretion, that is not modified by propranolol administration.

Key word: Parathyroid hormone. Beta-adrenergic system. Propranolol.

INTRODUCCION

En la génesis del hiperparatiroidismo secundario de la insuficiencia renal crónica (IRC) participan, fundamentalmente, la hipocalcemia, el déficit de calcitriol y de sus receptores en las células paratiroides, la hiperfosforemia y la resistencia esquelética a la acción de la parathormona (PTH)¹⁻⁶. Otros factores como Mg y aluminio pueden modificar también la secreción de PTH^{7,8}.

La concentración de calcio sérico es el principal regulador de la secreción de PTH. La relación existente entre ambos es inversa y adopta la forma de curva sigmoidal⁹. Estudios de la relación PTH-calcio en enfermos con IRC han demostrado que en la uremia existe una mayor secreción de PTH y una alteración de la sensibilidad de las paratiroides al calcio¹⁰. La administración de calcitriol a estos enfermos modifica la relación PTH-calcio, demostrando un efecto inhibitor del calcitriol sobre la secreción de PTH independiente de los cambios del calcio sérico¹¹.

Estudios *in vitro* han demostrado la existencia de receptores beta-adrenérgicos en células paratiroides. Su estimulación por agonistas beta-adrenérgicos provoca aumento del cAMP y de la secreción de PTH, efectos que son bloqueado por la adición de un antagonista beta-adrenérgico^{12,13}. Estudios en animales y seres humanos han demostrado también un aumento de los niveles de PTH tras la administración de agonistas beta-adrenérgicos^{14,15}.

Son escasos los estudios realizados sobre el efecto del bloqueo beta-adrenérgico sobre la secreción de PTH en enfermos con IRC. Los resultados no son concluyentes y, en nuestro conocimiento, ninguno analiza el efecto de aquéllos sobre la dinámica de secreción de PTH ante cambios de la concentración de calcio¹⁶⁻¹⁸. Con el propósito de analizar el efecto del bloqueo beta-adrenérgico sobre la secreción de PTH hemos estudiado la curva PTH-calcio antes y después de la administración de propranolol oral durante 30 días a enfermos con IRC en tratamiento con HD. Para estudiar el efecto del bloqueo beta-adrenérgico en situaciones de aumento endógeno de catecolaminas, hemos analizado el efecto de la administración intravenosa de propranolol sobre la PTH en enfermos con infarto agudo de miocardio (IAM).

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron en el estudio nueve enfermos, cinco hombres y cuatro mujeres, de una edad de $57,2 \pm 2,2$ años ($x \pm ES$), en tratamiento con hemodiálisis (HD) durante $34,2 \pm 12,4$ meses. La causa de la IRC era: nefropatía IgA 4, glomeruloesclerosis focal y segmentaria 1, glomerulonefritis extracapilar 1, pielonefritis crónica 1, causa desconocida 2. Ninguno de los

enfermos tenía diabetes ni otras enfermedades sistémicas, y en todos los casos el test de desferroxamina para el aluminio fue negativo. Tres enfermos recibían tratamiento con calcitriol que se mantuvo, sin modificación de la dosis, durante el estudio. Todos los enfermos recibían tratamiento con carbonato cálcico como quelante del fósforo. Otra medicación incluía: eritropoyetina y gluconato férrico en tres casos y antihipertensivos (inhibidores de ECA) en dos casos. La medicación antihipertensiva fue suspendida 14 días antes de iniciar el estudio.

Para el estudio de la curva PTH-calcio se realizó una HD de tres horas con calcio bajo (1 mEq/litro) en el líquido de diálisis. Transcurrida una semana, se realizó otra HD de tres horas con calcio alto (4 mEq/litro). En ambos casos, con intervalos de treinta minutos, se extraía sangre para determinación de Ca^{++} , calcio total y PTH. Finalizadas las tres horas se prolongaba la HD 1 hora más con un calcio de 6 mg/litro para normalizar la calcemia. Después de esta primera fase (fase prepropranolol), se prescribía propranolol a una dosis inicial de 120 mg/día, vía oral, ajustando la dosis durante los primeros diez días para conseguir una frecuencia cardíaca de 60 l/minuto. Al cabo de treinta días de tratamiento con propranolol se realizó una nueva curva PTH-calcio (fase postpropranolol) con la misma metodología que en la fase previa. Se procuró que la ultrafiltración en las diálisis en las que se realizó la curva fuese similar en las dos fases y se instó a los enfermos a que mantuviesen la misma dieta a lo largo del estudio. Al inicio y al final de cada HD, se registraba la frecuencia cardíaca y la presión arterial, y se extraía sangre para determinación de calcio total, Ca^{++} , fósforo, magnesio, PTH, albúmina, CO_3H y hematocrito. Los niveles de 1,25-dihidroxicolecalciferol y propranolol se determinaron únicamente al inicio de la primera HD de la curva PTH-calcio de cada fase. A partir de las curvas obtenidas durante la hipocalcemia e hipercalcemia inducidas por la HD, se confeccionó la curva individual PTH-calcio, convirtiendo la PTH en valores porcentuales a partir de los valores absolutos. De las curvas individuales se obtuvo la curva del grupo antes y después del propranolol. En aquellos casos en los que los valores porcentuales de PTH obtenidos no incluían el 50 % del valor máximo (que define el *set point*) u otros utilizados para confeccionar la curva, se obtuvieron aquéllos a partir de la fórmula que define la curva sigmoidal teórica¹⁹. Brevemente, tal curva es definida por la ecuación: $Y = A-D/1 + (X/C)^\beta + D$, donde Y = la variable de respuesta genérica, A = asíntota superior, D = asíntota inferior, X = variable independiente expresada en escala log, C = valor en el punto medio, β = pendiente. Mediante transformaciones logarítmicas se obtiene la siguiente ecuación de regresión lineal: $Y' = \beta \log C - \beta X'$. A partir de esta

fórmula, se puede calcular la concentración de Ca^{++} a los diferentes porcentajes de la PTH máxima utilizando las siguientes identidades: Y = PTH expresada como fracción de PTH máxima; A = PTH máxima; D = PTH mínima como fracción de PTH máxima; X = concentración de Ca^{++} ; C = concentración de Ca^{++} correspondiente al 50 % PTH. Los valores observados y los calculados fueron comparados mediante regresión lineal, obteniéndose muy buena correlación en todos los casos ($r: 0,934$ $p < 0,0001$). A partir de esta fórmula también se obtuvo la pendiente de la curva sigmoideal PTH-calcio que pasa por el punto del 50 % de la PTH máxima (tangente de la curva en dicho punto).

Para el análisis de la curva PTH-calcio se utilizaron los siguientes términos⁹: *PTH basal*: concentración de PTH a niveles basales calcio; *PTH máxima*: la PTH máxima obtenida en respuesta a la hipocalcemia; *PTH mínima*: la PTH más baja obtenida en respuesta a la hipercalcemia; *set point de calcio*: nivel de calcemia en el que la estimulación máxima de PTH es reducida en un 50 %.

Para estudiar la respuesta de las paratiroides al bloqueo beta-adrenérgico en una situación de aumento agudo de catecolaminas endógenas, en un grupo de ocho enfermos con infarto agudo de miocardio (IAM), incluidos en un protocolo de cuidados intensivos de terapia con beta-bloqueantes en perfusión endovenosa en la isquemia cardíaca aguda, analizamos los niveles de PTH, Ca^{++} , fósforo y magnesio antes de la administración endovenosa de propranolol y a los quince y treinta minutos de iniciada la misma. En cinco de estos casos también se determinaron niveles séricos de propranolol. La edad de estos enfermos fue de $59,6 \pm 2$ años. Tras una dosis inicial de 0,5 mg, se administraban cada cinco minutos bolus de 1 mg, hasta conseguir una frecuencia cardíaca de 65 l/min., momento en el que se iniciaba una perfusión continua a una dosis de 3 mg/hora.

En nueve enfermos con insuficiencia renal crónica en terapia con HD y con características similares a los enfermos que recibieron propranolol, se determinaron niveles de PTH con intervalo de un mes. Estos enfermos sirvieron de grupo control para analizar las modificaciones de la PTH basal.

La PTH intacta se determinó por RIA (Allegro, Nichols Institute, San Juan Capistrano, Calif., EE.UU.), los niveles séricos del 25(OH)2D3 por radiorreceptores (H RRA Kit, Incstar Corporation, Stillwater, Minn., EE.UU.), el Ca^{++} por electrodo específico (ICA, Radiometer, Denmark), y el calcio total, fósforo y Mg por autoanalizador (Hitachi-717, Boehringer-Mannheim, Alemania). La determinación de propranolol en suero se hizo por HPLC. Para la extracción del propranolol se utilizó una columna RP-18 absorbed (Merck), con un rendimiento medio

de 84,5 %. Se utilizó un cromatógrafo L-6000 (Hitachi). Para la separación se empleó una columna analítica RP-18 250 de 7 micras de tamaño de partícula. La determinación se realizó con un detector de UV programado a una longitud de onda de 215 nm (fig. 1).

Para el estudio estadístico se utilizó el test de Wilcoxon para la comparación de los datos pareados y el análisis de la varianza (ANOVA) para las medidas repetidas, con la prueba de Newman-Keuls para comparaciones múltiples, la t de Student de datos no apareados para comparación con el grupo control, y el coeficiente de correlación. Los datos se expresan como $x \pm ES$, siendo considerados significativos valores de $p < 0,05$.

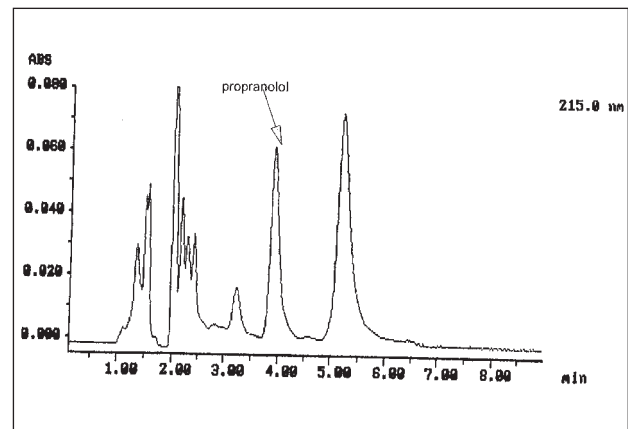


Fig. 1.—Cromatograma de un enfermo que recibió propranolol oral en el que se observa el pico correspondiente al propranolol.

RESULTADOS

En los enfermos en HD la dosis de propranolol fue de 168 ± 14 mg/día. Tras 30 días de la administración oral se alcanzaron unos niveles séricos de propranolol de $1,93 \pm 0,3$ mcg/ml. La presión arterial media (PAM) y la frecuencia cardíaca (FC) disminuyeron significativamente ($95,9 \pm 12,3$ mm Hg y $88 \pm 6,6$ l/minuto *versus* $108,7 \pm 13,2$ mm Hg [$p < 0,01$] y 60 ± 3 l/minuto [$p < 0,001$], respectivamente). No se observaron diferencias significativas en los valores basales sanguíneos de Ca^{++} , calcio total, fósforo, Mg, 1,25(OH)2D3, bicarbonato, albúmina y hematócrito entre las dos fases (tabla I).

Los valores de la PTH basal después del propranolol (588 ± 111 pg/ml, rango 161-1072) fueron menores que los valores basales prepropranolol (658 ± 123 pg/ml, rango 205-1150), sin alcanzar signifi-

Tabla I. Datos analíticos basales antes y después del tratamiento en los enfermos en hemodiálisis (X ± ES)

	Prepropranolol	Postpropranolol	p
Calcio total (mg/dl)	9,51 ± 0,30	9,48 ± 0,28	ns
Ca ⁺⁺ (mg/dl)	4,80 ± 0,12	4,68 ± 0,11	ns
Fósforo (mg/dl)	6,50 ± 0,19	6,72 ± 0,13	ns
Mg (mg/dl)	2,30 ± 0,10	2,53 ± 0,50	ns
1,25 (OH) 2D3 (pg/ml)	14,07 ± 2,17	15,57 ± 2,90	ns
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	19,80 ± 0,90	19,70 ± 1,00	ns
Albúmina (g/l)	4,02 ± 0,10	4,01 ± 0,08	ns
Hto. (%)	28,80 ± 1,50	29,50 ± 1,50	ns
Propranolol (mcg/ml)	0	1,93 ± 0,30	
PTH (pg/ml)	658 ± 123	588 ± 111	ns

ción estadística (fig. 2). La variación porcentual de la PTH basal en los enfermos que recibieron propranolol (-7 ± 9 %) fue similar a la observada en los nueve enfermos sin tratamiento con propranolol (-5 ± 6 %). No se observaron correlaciones entre el descenso de la PTH basal postpropranolol y los niveles basales de PTH ni la reserva paratiroidea (PTH basal/PTH máxima) antes del propranolol. La curva sigmoidal PTH-calcio fue similar en las dos fases (fig. 3). No se observaron diferencias significativas en los parámetros de la curva indicadores de la capacidad secretora funcional paratiroidea, supresibilidad paratiroidea ni sensibilidad de la célula paratiroidea al calcio, entre las dos fases. Así, la PTH máxima, la relación PTH basal/PTH máxima, la PTH mínima, la relación PTH mínima/PTH máxima, el *set point* de calcio y la pendiente de la curva PTH-calcio fueron similares antes y después del propranolol (tabla II).

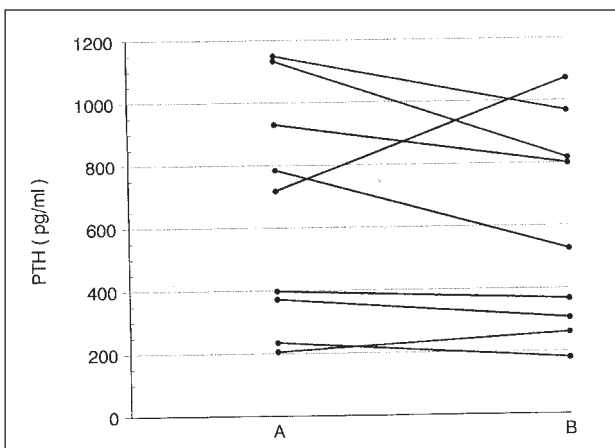


Fig. 2.—Niveles séricos de PTH basal en los enfermos en hemodiálisis antes (A) y después (B) de 30 días de terapia con propranolol.

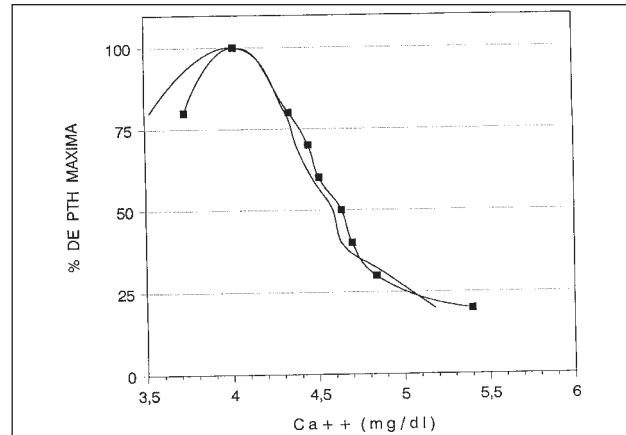


Fig. 3.—Curva sigmoidal PTH-calcio de los enfermos en hemodiálisis antes (—) y después (■) de recibir tratamiento con propranolol.

Tabla II. Parámetros de función paratiroidea antes y después del tratamiento con propranolol en los enfermos en hemodiálisis (X ± ES)

	Prepropranolol	Postpropranolol	p
PTH máxima (pg/ml)	1.614 ± 240	1.549 ± 340	ns
PTH mínima (pg/ml)	254 ± 76	263 ± 79	ns
PTH basal/PTH máxima (%)	39,64 ± 3,62	41,16 ± 4,3	ns
PTH mínima/PTH máxima (%)	14,32 ± 3,03	16,05 ± 2,62	ns
Set point Ca ⁺⁺ (mg/dl)	4,59 ± 0,14	4,64 ± 0,10	ns
Pendiente de la curva	-1,33 ± 0,19	-1,54 ± 0,35	ns

En los ocho enfermos con IAM en los que se administró propranolol intravenoso no se evidenciaron diferencias significativas en los niveles de Ca⁺⁺, fósforo y Mg antes y después de 15 y 30 minutos de la administración de propranolol (tabla III). Los niveles de propranolol fueron similares a los quince y treinta minutos (0,10 ± 0,02 y 0,13 ± 0,04 mcg/ml, respectivamente). Los niveles de PTH estaban elevados en relación con la calcemia en la mayoría de los enfermos (tabla IV). Sólo dos enfermos tenían valores de Ca⁺⁺ inferiores a 4 mg/dl. El valor medio de la PTH antes de la administración del propranolol (72,5 ± 11,1 pg/ml) estaba elevado (límite máximo de normalidad: 60 pg/ml). A los 15 y 30 minutos de la administración de propranolol se observó una disminución importante, pero no significativa, de la PTH (54 ± 7,1 y 60,2 ± 7,7 pg/ml, respectivamente) (fig. 4).

DISCUSION

Diversos hechos establecen una relación entre sistema adrenérgico y paratiroides. Se ha demostrado la existencia de un sistema adenil-ciclase en las parati-

Tabla III. Valores séricos antes (0') y a los 15' y 30' de la infusión de propranolol en los enfermos con infarto agudo de miocardio ($\bar{X} \pm ES$)

	0'	15'	30'
Ca ⁺⁺ (mg/dl)	4,07 ± 0,13	4,09 ± 0,10	4,23 ± 0,13
Fósforo (mg/dl)	2,69 ± 0,18	2,88 ± 0,13	2,88 ± 0,22
Mg (mg/dl)	1,95 ± 0,10	1,82 ± 0,03	1,86 ± 0,06
Propranolol sérico	0	0,11 ± 0,02	0,13 ± 0,04

Tabla IV. Niveles séricos de PTH (pg/ml) y Ca⁺⁺ (mg/dl) antes (0') y a los 15' y 30' de la infusión de propranolol en enfermos con infarto agudo de miocardio

Enfermo	0'		15'		30'	
	PTH	Ca ⁺⁺	PTH	Ca ⁺⁺	PTH	Ca ⁺⁺
1	92	3,82	82	3,91	90	3,86
2	93	4	61	4,2	68	3,79
3	114	4,36	35	4,22	50	4,57
4	95	3,53	65	3,46	90	3,58
5	69	4,4	48	4,4	56	4,48
6	48	4,2	67	4,28	60	4,25
7	20	4,6	18	4,1	30	4,4
8	49	4,3	56	4,2	38	4,15

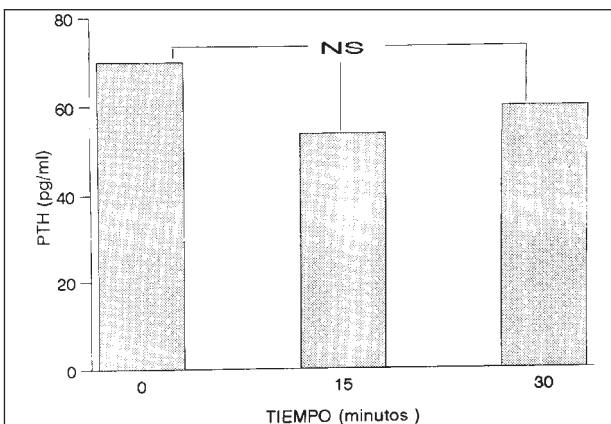


Fig. 4.—Valores de PTH sérica en los enfermos con infarto agudo de miocardio antes (0') y a los 15' y 30' de la administración endovenosa de propranolol (x).

roides y los agentes que aumentan el cAMP en células paratiroides promueven la secreción de PTH¹³. Hay, además, receptores beta-adrenérgicos en las células paratiroides cuya estimulación provoca un aumento de cAMP y secreción de PTH¹².

Varios estudios en animales y humanos han comprobado que los agentes beta-adrenérgicos estimulan la secreción de PTH mientras que los beta-bloquean-

tes la disminuyen^{14,15}. Los estudios de la relación entre sistema adrenérgico y PTH en enfermos con hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal son escasos y se limitan a cuantificar niveles de PTH tras administración de agonistas o antagonistas betaadrenérgicos¹⁶⁻¹⁸. En el presente trabajo hemos utilizado la curva PTH-calcio confeccionada a partir de hemodiálisis con diferentes concentraciones de calcio, para analizar la influencia del bloqueo beta-adrenérgico en la dinámica de la secreción de PTH en enfermos urémicos. En nuestro conocimiento, no existen estudios previos que hayan analizado este aspecto.

Nuestros resultados demuestran que la administración de un bloqueante adrenérgico beta 1 y beta 2 durante 30 días a enfermos con insuficiencia renal crónica, no modifica los niveles basales de PTH ni la respuesta de ésta a diferentes concentraciones de calcio.

La existencia de un bloqueo beta eficaz logrado con el propranolol se evidencia en el descenso de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca respecto a los valores basales, y en los niveles plasmáticos de propranolol.

El tratamiento con propranolol promovió, en los enfermos en hemodiálisis, una disminución de los niveles de PTH que, sin embargo, no fue significativa. Estos resultados contrastan con otros obtenidos en enfermos urémicos y en pacientes alérgicos tratados con agonistas adrenérgicos en los que el propranolol inducía una disminución significativa de los niveles de PTH^{15,18}. Además de diferencias en la metodología, otros hechos pueden explicar estos distintos resultados.

En nuestro estudio, ninguno de los factores importantes que regulan la secreción de PTH como Ca⁺⁺, fósforo y 1,25(OH)2D3 se modificó tras el propranolol. Dado que estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado un efecto beta-adrenérgico sobre la secreción de PTH independiente de los niveles de calcio^{13,15,20}, debemos recurrir a otros argumentos para explicar la falta de efecto del bloqueo beta-adrenérgico sobre la secreción de PTH.

La evidencia de los estudios existentes sustenta un papel de propranolol como bloqueante de la secreción de PTH estimulada por agonistas beta-adrenérgicos¹³⁻¹⁵. Así, sólo se evidenciaría un efecto supresor del propranolol si previamente existe una estimulación beta-adrenérgica. Pese a que en este estudio no determinamos catecolaminas, se ha demostrado que en la uremia hay un aumento de la concentración de mediadores adrenérgicos con capacidad potencial de aumentar la secreción de PTH^{21,22}. En este caso ¿por qué la falta de efecto del propranolol para disminuir la secreción basal de PTH? Son posibles varias explicaciones. La catecolamina predominante en los enfermos urémicos es la noradrenalina. Este agente adrenérgico, comparado con adrenalina e isoprotere-

nol, tiene una menor capacidad para inducir liberación de cAMP y PTH del tejido paratiroideo¹³. Por otra parte, hay alguna evidencia de que la estimulación alfa-adrenérgica inhibe la secreción de PTH inducida por agonistas beta²³ por lo que puede ser que el efecto alfa de la noradrenalina neutralice el efecto beta sobre la secreción de PTH. En estas circunstancias no se podría evidenciar el efecto del propranolol sobre los niveles basales de parathormona. Es posible también que, igual que ocurre con los receptores del 1,25(OH)2D3, el número o sensibilidad de los receptores beta-adrenérgicos estén alterados en glándulas paratiroides hiperplásicas⁵. En células paratiroides humanas de glándulas hiperplásicas o adenomatosas se ha demostrado gran variación en su respuesta de cAMP tras isoproterenol²⁴. En nuestro estudio no observamos diferencia en la respuesta de la PTH basal tras propranolol entre los que tenían niveles basales más altos (más masa paratiroidea) y los que tenían menos masa glandular. Tampoco evidenciamos correlación entre la variación porcentual de la PTH basal tras propranolol con la PTH basal prepropranolol ni la masa funcional reflejada por la reserva paratiroidea (PTH basal/PTH máxima).

En ausencia de un estado hiperadrenérgico sostenido, podría observarse un efecto del propranolol si existiesen situaciones transitorias y repetitivas de estimulación adrenérgicas con aumentos episódicos de la secreción de PTH. En este caso, probablemente se requiera un tratamiento más prolongado con propranolol (superior a los 30 días de nuestro estudio) para demostrar el descenso de los niveles basales de PTH. Se ha demostrado una variación circadiana y existencia de pulsos de secreción de la PTH²⁵. El posible papel de las catecolaminas en este fenómeno no ha sido estudiado.

Pese a que estudios *in vitro* han demostrado concluyentemente una relación entre sistema adrenérgico y secreción de PTH, en los enfermos urémicos e *in vivo*, esta relación es compleja, siendo difícil precisar el papel del sistema adrenérgico en la secreción basal de PTH. La falta de un efecto evidente del bloqueo beta-adrenérgico sobre los niveles basales de PTH sugiere que en los enfermos urémicos la secreción de PTH no está influenciada, en circunstancias normales, por un efecto tónico beta-adrenérgico, o que el efecto es tan pequeño que no puede ser medido.

En el infarto agudo de miocardio existe un aumento de la concentración plasmática de catecolaminas²⁶. Pese a que la función y masa paratiroidea en estos enfermos con función renal normal no es comparable con la de los enfermos con hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal, esta situación clínica puede servir para analizar el comportamiento de la PTH en situación de estimulación adrenérgica endógena y su respuesta al bloqueo beta-adrenérgico.

En nuestros enfermos con IAM los niveles séricos de Ca⁺⁺, fósforo y Mg no se modificaron tras el propranolol. Los niveles de PTH antes de la administración de propranolol eran superiores a los normales lo que, en presencia de concentraciones normales de Ca⁺⁺, refleja hiperfunción paratiroidea calcio-independiente. Los niveles de PTH tras la administración de propranolol disminuyeron de forma importante pese a no alcanzar significación estadística. Puede ser que el pequeño número de casos limite la significación estadística. Por otra parte, el tiempo de evolución del IAM en nuestros enfermos, aunque no cuantificado, fue variable y es posible que una estimulación adrenérgica mantenida, previa al propranolol, agotase el *pool* de PTH movilizable por beta-agonistas en cuyo caso sería difícil evidenciar el efecto del beta-bloqueante o bien que se produjese un fenómeno de disminución de receptores. Estas posibilidades se sustentan en la comprobación en animales de un efecto transitorio sobre la secreción de PTH tras la administración de adrenalina e isoproterenol y en la incapacidad de la adrenalina para producir, tras el aumento inicial, posteriores incrementos de la secreción de PTH²⁰.

Dado que los estudios *in vitro* también han demostrado que el efecto beta-adrenérgico sobre la PTH puede ser influenciado por los niveles ambientales de calcio²³, es conveniente analizar la respuesta aguda de las paratiroides a diferentes concentraciones de calcio en ausencia o presencia de bloqueo beta-adrenérgico. Este análisis podemos realizarlo a partir de la curva PTH-calcio obtenida mediante hemodiálisis con diferentes concentraciones de calcio.

Son varios los mecanismos posibles de respuesta paratiroidea a la hipocalcemia aguda: liberación de PTH recién sintetizada y almacenada en un *pool* primario, aumento de la síntesis de la hormona, cambio de su degradación intracelular, reutilización de la hormona degradada intracelularmente y participación de un *pool* secundario de almacenamiento hormonal⁹. Hay datos que sugieren que, mientras la hipocalcemia promueve la liberación de ambos *pools*, la estimulación beta-adrenérgica provoca liberación exclusiva del *pool* secundario²⁷. Cabría esperar, por tanto, que en presencia de bloqueo beta-adrenérgico, disminuyese la participación de este *pool* y la respuesta de la PTH a la hipocalcemia fuese inferior a la esperada. En nuestro estudio, la administración de propranolol no modificó la PTH máxima en respuesta a la hipocalcemia ni la reserva paratiroidea medida por la relación PTH basal/PTH máxima. Estos hallazgos son consistentes con los observados *in vitro*. Hanley y cols. comprobaron perfundiendo tejido paratiroideo bovino que una concentración baja de calcio y la administración de isoproterenol provocaban una estimulación aditiva de la secreción máxima de

PTH, pero la administración de propranolol no reducía la respuesta máxima de la PTH al calcio bajo ni la secreción de PTH no suprimible a concentraciones altas de calcio²⁸. Esto último también se ha constatado en el presente trabajo en el que no observamos modificaciones de la PTH mínima, no suprimible, a concentraciones altas de calcio.

En este trabajo no hemos determinado catecolaminas durante la hemodiálisis. En otros estudios se ha comprobado que la hemodiálisis con concentraciones de calcio iguales a las empleadas en el presente trabajo no produce cambios de la concentración plasmática de las catecolaminas con efecto adrenérgico ni dopaminérgico²⁹. Por otra parte, otro factor que puede modificar la actividad adrenérgica como la ultrafiltración dialítica fue igual en las diálisis de las que se derivó la curva PTH-calcio antes y después del propranolol. Así, el grado de estimulación adrenérgica debió ser igual en las dos fases del estudio. Una consideración adicional podría relacionar, al menos desde un punto de vista teórico, el sistema adrenérgico con la respuesta de la PTH al calcio. La estimulación del recientemente clonado receptor de Ca⁺⁺ de las células paratiroides³⁰ puede promover, como segundos mensajeros, un aumento del inositol trifosfato (IP3) y una disminución del cAMP a través de su acoplamiento a proteínas Gp (estimuladoras de la fosfolipasa C) y Gi (inhibidora de la adenil-ciclasa), respectivamente³¹. Los receptores beta 1 y beta 2 se acoplan a la proteína Gs (estimuladora de adenil-ciclasa)³². Así, el bloqueo beta-adrenérgico, al disminuir la adenil-ciclasa y el cAMP, podría tener un efecto adicional al calcio en la supresión de la PTH. La observación, en nuestro estudio, de que el propranolol no modificó el *set point* ni la pendiente de la curva, parámetro de sensibilidad de la célula paratiroidea al calcio, no apoya esta conjetura.

Igual que ocurre con la secreción basal de PTH, la falta de efecto del propranolol sobre la curva PTH-calcio sugiere que en la respuesta de la PTH a la hipocalcemia aguda inducida por hemodiálisis no interviene el sistema beta-adrenérgico.

Agradecimiento

Los autores agradecen la colaboración del Dr. Mariano Rodríguez por sus sugerencias y revisión de este trabajo.

Bibliografía

1. Llach F y Massry SG: On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 61:601-606, 1985.
2. Massry SG, Ritz E y Verberckmoes R: Role of phosphate in the genesis of secondary hyperparathyroidism of renal failure. *Nephron* 18:77-81, 1977.
3. 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* 259:F432-F437, 1990.
4. Rodríguez M, Felsenfeld AJ, Llach F: Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: Role of calcitriol and the effect of parathyroidectomy. *Kidney Int* 40:1063-1068, 1991.
5. Korkor AB: Reduced binding of (3H)1,25-Dihydroxyvitamin D3 in the parathyroid glands of patients with renal failure. *N Engl J Med* 316:1573-1577, 1987.
6. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horts R, Harter H y 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.
7. Brown EM: Extracellular calcium sensing, regulation of parathyroid cell function and role of calcium and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev* 71:371-411, 1991.
8. Morrissey J, Rothstein M, Mayor G y Slatopolsky E: Suppression of parathyroid hormone secretion by aluminum. *Kidney Int* 23:699-704, 1983.
9. Felsenfeld AJ, Llach F: Parathyroid gland function in chronic renal failure. *Kidney Int* 43:771-789, 1993.
10. Felsenfeld AJ, Rodríguez M, Dunlay R y Llach F: A comparison between parathyroid-gland function in hemodialysis patients with different forms of renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 6:244-251, 1991.
11. Dunlay R, Rodríguez M, Felsenfeld AJ, Llach F: Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis. *Kidney Int* 36:1093-1098, 1989.
12. Brown EM, Hurwitz S, Woodard CJ, Aurbach GD: Direct identification of beta-adrenergic receptors on isolated bovine parathyroid cells. *Endocrinology* 100:1703-1709, 1977.
13. Brown EM, Hurwitz S y Aurbach GD: Beta-adrenergic stimulation of cyclic AMP content and parathyroid hormone release from isolated bovine parathyroid cells. *Endocrinology* 100:1696-1702, 1977.
14. Fisher JA, Blum JW y Biswanger U: Acute parathyroid hormone response to epinephrine in vivo. *J Clin Invest* 52:2434-2440, 1973.
15. Kukreja SC, Hargis GK, Bowser EN, Henderson WJ, Fisheran EW y Williams GA: Role of adrenergic stimuli in parathyroid hormone secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 40:478-481, 1975.
16. Coevoet B, Desplant C, Sebret J, 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 uremic patients. *Brit Med J* 280:1344-1346, 1980.
17. McCarron DA, Muther RS, Plant SB y Krutzik S: Ionized calcium and the in vivo response of normal and hyperplastic parathyroid glands to beta-adrenergic agents. *Nephron* 32:149-154, 1982.
18. Caro JF, Burke JF, Besarab A y Glennon JA: A possible role for propranolol in the treatment of renal osteodystrophy. *Lancet* ii:451-454, 1978.
19. Messa P, Vallone C, Mioni G, Geatti O, Turrin D, Passoni N y Cruciatti A: Directed in vivo assessment of parathyroid hormone-calcium relationship curve in renal patients. *Kidney Int* 46:1713-1720, 1994.
20. Blum JW, Fisher JA, Hunziker WH, Binswager V, Picotti GB, Da Prada M y Guillebeau A: Parathyroid hormone responses to catecholamines and to changes of extracellular calcium in cows. *J Clin Invest* 61:113-1122, 1978.
21. Cuhe KL, Prinseau J, Selz F, Ruget G y Baglin A: Plasma free, sulfo and glucuro-conjugated catecholamines in uremic patients. *Kidney Int* 30:566-572, 1986.

22. Gómez-Fernández P, Almaraz M, Martínez I, De Pedro C y Montero A: Función adrenérgica en pacientes hemodializados. *Nefrología* 7:356-362, 1987.
23. Heath H: Biogenic amines and the secretions of parathyroid hormone and calcitonin. *Endocrine Rev* 1:319-338, 1980.
24. Brown EM, Gardner DG, Windeck RA, Hurwitz S., Brennan MF y Aurbach GD: Beta-adrenergically stimulated 3',5'-monophosphate release from dispersed human parathyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 48:618-626, 1979.
25. Erfarth K, Schmidt-Gayk H, Graf E y Maier A: Circadian rhythm and pulsatility of parathyroid hormone secretion in man. *Clin Endocrinology* 37:511-519, 1992.
26. Kalsber RP, Cryer PE y Roberts R: Serial plasma catecholamines response early in the clinical course of acute myocardial infarction: relationship to infarct extent and mortality. *Am Heart J* 102:24-29, 1981.
27. Morrissey JJ y Cohn DV: Regulation of secretion of parathyroid hormone and secretory protein-1 from separate intracellular pool by calcium dibutyl cyclic AMP and (1)-isoproterenol. *J Cell Biol* 82:93-102, 1979.
28. Hanley DA, Takatsuky K, Birnbaumer ME, Schneider AB y Sherwood LM: In vitro perfusion for the study of parathyroid hormone secretion: the effects of extracellular calcium concentration and beta-adrenergic regulation on bovine parathyroid hormone secretion. *Calcif Tissue Int* 32:19-27, 1980.
29. Gómez-Fernández P, Pérez-Mijares R, Ramos M, Almaraz M, Castro A y Machuca VJ Efectos de la concentración de calcio de líquido de diálisis sobre la presión arterial y hormonas vasorreguladoras durante la hemodiálisis. *Nefrología* 12:340-345, 1992.
30. Brown EM, Gamba G, Riccardi R, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton Jy Hebert J Cloning and characterization of an extracellular Ca⁺⁺-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 366:575-580, 1993.
31. Brown EM: Homeostatic mechanisms regulating extracellular and intracellular calcium metabolism. En Bilezikian JP, Levine M A y Marcus R. *The parathyroids*. Raven Press, Ltd., New York, pp. 15-54, 1994.
32. Landberg L y Young JB: Physiology and pharmacology of the autonomic nervous system. En Wilson JD, Braunwald E, Issalbacher K J Petersdorf R G, Martin JB, Fauci A S y Roa R K. *Harrison's principles of internal medicine*. MacGraw-Hill, Inc. New York, pp. 380-392, 1991.