

Cambios precoces inducidos sobre el metabolismo fosfocálcico tras la administración IV de 1,25(OH)₂ Vit. D₃ en pacientes con insuficiencia renal crónica e hiperparatiroidismo secundario

J. A. Sánchez Tomero, A. Díaz *, B. Rincón, C. Villanueva *, E. Gruss, J. L. Montellón, C. Bernis, G. Barril, T. Naya y J. A. Traver

* Servicios de Nefrología y Bioquímica Clínica. Hospital de la Princesa. Universidad Autónoma. Madrid

Introducción

La administración repetida de calcitriol por vía intravenosa a pacientes con IRC e hiperparatiroidismo secundario disminuye los niveles de PTH séricos y puede hacer innecesaria la paratiroidectomía. Experimentalmente se ha demostrado la presencia de receptores citosólicos y nucleares para el calcitriol a nivel de las paratiroides¹. La 1,25 actúa sobre la transcripción genética y síntesis del RNAm y de la pre-pro, PTH². El efecto del calcitriol es dosis dependiente y se produce en 1-2 horas, aunque su expresión clínica puede retardarse 12-24 horas³. El descenso de PTH se produce a través de su acción directa sobre las paratiroides, pero también por el desplazamiento de la curva sigmoidal Ca/PTH hacia abajo y hacia la izquierda, precisándose niveles más bajos de iCa para inhibir la secreción de PTH, así como una mayor sensibilidad de las paratiroides a las variaciones en el iCa. Hay un incremento del iCa que se observa a partir de la tercera semana de tratamiento y que contribuye a frenar la secreción de PTH⁴.

El objetivo del presente trabajo es estudiar las variaciones en el metabolismo fosfocálcico inducidas tras la administración de calcitriol, durante un período de 24 horas, e intentar deslindar la influencia de los diversos factores sobre los niveles de PTH.

Material y métodos

Se estudiaron dos grupos. Grupo A: 5 voluntarios sanos con edad media de 44,2 ± 9,09 años (rango, 31 a 55).

Grupo B: 9 pacientes con IRC avanzada (CCr <10 ml/min), previo a su inclusión en programa de diálisis, con edad media de 47,33 ± 16,37 años (rango, 23-67). Se administró 1 µg de calcitriol (Calcijex, Abbott Lab.) intravenoso en bolo. Se extrajeron muestras de sangre previas y a los 5 minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas, 6 horas, 12 horas y 24 horas. En cada muestra se determinó: calcio iónico (iCa) por electrodos selectivos (Coming), calcio total (TCa) por complexometría directa, fósforo (P) por colorimetría directa, magnesio (Mg) por espectrofotometría de absorción atómica y PTH intacta (iPTH) por análisis radioinmuno-métrico (Alegro, Nichols Institute).

Resultados

El calcitriol indujo un descenso significativo del iCa en ambos grupos, más precoz en el grupo B (30 minutos), pero menos duradero (1 hora). En el grupo A, el descenso fue algo más tardío, pero se mantuvo hasta las 12 horas (p <0,05). A las 24 horas, el iCa era similar al basal en ambos grupos. El iCa basal y a los 5 minutos, 30 minutos, 1 y 2 horas era más elevado en el grupo A (p <0,05), pero esta diferencia desapareció a partir de las 6 horas.

No se encontraron diferencias significativas en el TCa en ninguno de los grupos.

El grupo B presentaba niveles más elevados de fósforo que el A en todos los tiempos, excepto a las 6 horas. El P tuvo un comportamiento diferente en ambos grupos. Aumentó en el grupo A a las 6 horas (p <0,05), volviendo a la basal a las 24 horas. En el grupo B descendía a los 5 minutos y se mantenía así hasta las 12 horas, volviendo a la basal a las 24 horas.

No se observaron cambios en el Mg sérico.

La iPTH del grupo B era significativamente más elevada en todos los tiempos. Tras la administración de calcitriol se produce un comportamiento similar en ambos grupos,

Correspondencia: Dr. J. A. Sánchez Tomero.
Servicio de Nefrología.
Hospital de la Princesa.
Madrid.

Tabla I. Valores de calcio iónico (iCa), PTH intacta (iPTH) y fósforo sérico, basales y tras la administración intravenosa de 1 µg de calcitriol

	iCa mmol/l		iPTH pg/ml		P mg/dl	
	Control	IRC	Control	IRC	Control	IRC
0'	1,23 ± 0,07	1,14 ± 0,09	25 ± 9	267 ± 294	2,94 ± 0,4	4,86 ± 1,7
5'	1,21 ± 0,10	1,13 ± 0,06	27 ± 12	245 ± 265	2,90 ± 0,4	4,81 ± 1,7 *
30'	1,22 ± 0,09	1,05 ± 0,16 *	23 ± 10	209 ± 211	2,76 ± 0,4	4,67 ± 1,7 **
1 h	1,17 ± 0,05 *	1,04 ± 0,12 *	17 ± 8 *	192 ± 183 *	2,66 ± 0,6	4,50 ± 1,8 **
2 h	1,17 ± 0,04 *	1,11 ± 0,10	19 ± 8	227 ± 264	2,74 ± 0,6	4,31 ± 1,6 **
6 h	1,15 ± 0,02 *	1,10 ± 0,10	26 ± 11	262 ± 273	3,80 ± 0,7 *	4,40 ± 1,8 *
12 h	1,15 ± 0,09 *	1,12 ± 0,11	26 ± 11	277 ± 295	3,50 ± 0,8	4,32 ± 1,6 **
24 h	1,20 ± 0,06	1,17 ± 0,14	21 ± 7	226 ± 233	3,02 ± 0,5	4,72 ± 1,5

* p < 0,05.

** p < 0,01 (respecto a basal).

bajando a la primera hora (p < 0,05) y con tendencia al descenso en el grupo B a las 24 horas, aunque de forma no significativa (fig. 1).

Discusión

En nuestro estudio, la administración i.v. de calcitriol da lugar a un descenso precoz y poco sostenido de la PTH, que recupera rápidamente los niveles basales. Se ha podido demostrar experimentalmente la presencia de 1,25 Vit. D en el núcleo de células paratiroides, intestinales y del túbulo distal 30 minutos después de su administración i.v.⁵. Sin embargo, los efectos clínicos de la unión a los receptores nucleares no se evidencian hasta 12-24 horas después³. El descenso precoz de la PTH que nosotros hemos observado podría estar en relación con

un bloqueo en la liberación de la PTH preformada, ya que el resultado de la unión a receptores nucleares tardaría más tiempo en ponerse de manifiesto.

El calcitriol aumenta la absorción de calcio en 5 minutos en un órgano perfundido *in vitro* e incrementa la captación de calcio en hepatocitos, osteoblastos, etc.^{6,7}. Este rápido incremento de la captación de calcio podría explicar el descenso observado del iCa. Aunque las variaciones de iCa pueden modificar en 2 a 3 minutos la liberación de PTH³, en los dos grupos estudiados el descenso observado del iCa debería haber estimulado la liberación de PTH y no lo contrario.

No sabemos en qué forma puede haber influido la variación de fósforo sérico sobre los cambios en la PTH. Se sabe que el descenso del fósforo sérico puede inhibir la PTH de forma independiente a los cambios en la 1,25 Vit. D₃ cuando se consigue mantener el iCa estable en condiciones experimentales³. No obstante, resulta difícil delimitar la influencia del fósforo en nuestros grupos, ya que habitualmente sus cambios van unidos a cambios en el calcio sérico.

El calcio total no se comporta como un parámetro sensible, hallazgo que concuerda con las observaciones de otros autores^{4,8}.

En resumen, el calcitriol administrado por vía intravenosa produce un descenso precoz de los niveles de PTH, que podría estar mediado por acción directa sobre la liberación de PTH, ya que no nos es posible explicarlo por los cambios observados en el iCa.

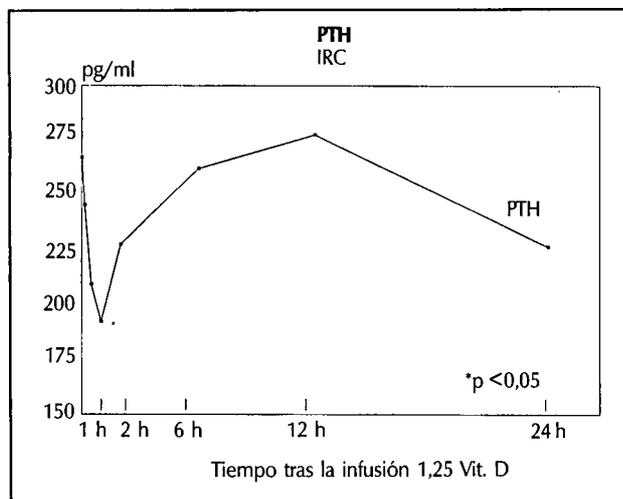


Fig. 1.

Bibliografía

1. Brumbaugh PF, Hughes MR, Haussler MR: «Cytoplasmic and nuclear binding components for 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ in chick parathyroid gland». *Proc Natl Acad Sci Usa* 72:4871-4875, 1975.
2. Okazaki T, Igarashi T, Kranenberg H: «5' Flanking region of the parathyroid hormone gene mediated negative regulation by 1,25(OH)₂ Vitamin D₃». *J Biol Chem* 263:2203-2207, 1988.

3. Slatopolsky E, Lopez-Hilker SL, Delmez J, Dusso A, Brown A, Martin JK: «The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure». *Kidney Int* 38 (Suppl. 29):S41-S47, 1990.
4. Slatopolsky E, Lopez-Hilker S, Dusso A, Brown A, Delmez J, Martin K: «Renal suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-Dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients». *J Clin Invest* 74:2136-2143, 1984.
5. DeLuca HF, Krisinger J, Darwish H: «The vitamin F system: 1990». *Kidney Int* 38 (Suppl. 29):S2-S8, 1990.
6. Norman DT, Putkey JA, Nemere I: «Intestinal calcium transport: pleiotropic effects mediated by vitamin D». *Fed Proc* 41:78-83, 1982.
7. Baran DT, Sorensen AM, Honeyman TW, Ray R, Holick MF: «Rapid actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on Ca²⁺ and phospholipids in isolated rat liver nuclei». *FEBS Lett* 259:205-208.
8. Salusky IB, Goodman WG, Horst R, Segre GV, Kim L, Norris KC, Adams JS, Holloway M, Fine RN, Coburn JW: «Pharmacokinetics of Calcitriol in Continuous Ambulatory and Cycling Peritoneal Dialysis Patients». *Am J Kidney Dis* 16:126-132, 1990.