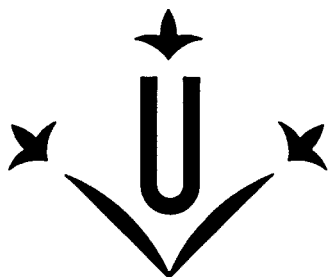


FACULTAT DE MEDICINA
DEPARTAMENT DE MEDICINA I CIRURGIA

BETRIU BARS, ANGELS
Medicina i Cirurgia
28/06/94
93/94 2



Universitat de Lleida

TESI DOCTORAL

**EFFECTE DEL CALCITRIOL INTRAVENÓS SOBRE LA RELACIÓ
SIGMOÏDAL CALCI - PARATHORMONA EN MALALTS EN DIÀLISI
AMB HIPERPARATIROÏDISME GREU**

M. Àngels BETRIU I BARS

Abril 1994

Directors:

Dr. Jesús Montoliu i Duran

Dra. Elvira Fernán

(043) 1955 BET

160048336

BETRIU BARS, ANGELS
Medicina i Cirurgia
28/06/94
93/94 2

DATA	DESCRIPCIO	PREU
28/06/94
29/06/94
30/06/94
01/07/94
02/07/94
03/07/94
04/07/94
05/07/94
06/07/94
07/07/94
08/07/94
09/07/94
10/07/94
11/07/94
12/07/94
13/07/94
14/07/94
15/07/94
16/07/94
17/07/94
18/07/94
19/07/94
20/07/94
21/07/94
22/07/94
23/07/94
24/07/94
25/07/94
26/07/94
27/07/94
28/07/94
29/07/94
30/07/94
31/07/94
01/08/94
02/08/94
03/08/94
04/08/94
05/08/94
06/08/94
07/08/94
08/08/94
09/08/94
10/08/94
11/08/94
12/08/94
13/08/94
14/08/94
15/08/94
16/08/94
17/08/94
18/08/94
19/08/94
20/08/94
21/08/94
22/08/94
23/08/94
24/08/94
25/08/94
26/08/94
27/08/94
28/08/94
29/08/94
30/08/94
31/08/94
01/09/94
02/09/94
03/09/94
04/09/94
05/09/94
06/09/94
07/09/94
08/09/94
09/09/94
10/09/94
11/09/94
12/09/94
13/09/94
14/09/94
15/09/94
16/09/94
17/09/94
18/09/94
19/09/94
20/09/94
21/09/94
22/09/94
23/09/94
24/09/94
25/09/94
26/09/94
27/09/94
28/09/94
29/09/94
30/09/94
01/10/94
02/10/94
03/10/94
04/10/94
05/10/94
06/10/94
07/10/94
08/10/94
09/10/94
10/10/94
11/10/94
12/10/94
13/10/94
14/10/94
15/10/94
16/10/94
17/10/94
18/10/94
19/10/94
20/10/94
21/10/94
22/10/94
23/10/94
24/10/94
25/10/94
26/10/94
27/10/94
28/10/94
29/10/94
30/10/94
31/10/94
01/11/94
02/11/94
03/11/94
04/11/94
05/11/94
06/11/94
07/11/94
08/11/94
09/11/94
10/11/94
11/11/94
12/11/94
13/11/94
14/11/94
15/11/94
16/11/94
17/11/94
18/11/94
19/11/94
20/11/94
21/11/94
22/11/94
23/11/94
24/11/94
25/11/94
26/11/94
27/11/94
28/11/94
29/11/94
30/11/94
01/12/94
02/12/94
03/12/94
04/12/94
05/12/94
06/12/94
07/12/94
08/12/94
09/12/94
10/12/94
11/12/94
12/12/94
13/12/94
14/12/94
15/12/94
16/12/94
17/12/94
18/12/94
19/12/94
20/12/94
21/12/94
22/12/94
23/12/94
24/12/94
25/12/94
26/12/94
27/12/94
28/12/94
29/12/94
30/12/94
31/12/94

ÍNDEX



I. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS.....	1
II. CONCEPTES TEÒRICS.....	6
1. HORMONA PARATIROIÐAL.....	7
1.1. CONCEPTES GENERALS.....	7
1.2. METABOLISME.....	9
1.3. CONTROL DE LA SÍNTESI I SECRECIÓ DE PTH.....	10
1.3.1. Efecte del calci.....	10
1.3.2. Efecte del magnesi.....	13
1.3.3. Efecte de l' AMPc intracel.lular i de les alteracions en l'activitat de les quinases.....	13
1.3.4. Efecte dels metabòlits de la vitamina D.....	14
1.4. FORMES CIRCULANTS D'HORMONA PARATIROIÐAL.....	15
1.5. MECANISME D'ACCIÓ.....	16
2. VITAMINA D.....	17
3. EL CALCI.....	20
4. EL FÒSFOR.....	22
5. OSTEODISTRÒFIA RENAL: HIPERPARATIROIÐISME SECUNDARI.....	24
5.1. HISTÒRIA DE L'HIPERPARATIROIÐISME.....	24
5.2. FISIOPATOLOGIA DE L' HIPERPARATIROIÐISME SECUNDARI.....	27
5.3. DIAGNÒSTIC.....	31
5.3.1. Medició en plasma dels nivells de calci i parathormona.....	31
5.3.2. Diagnòstic per la imatge.....	32
5.3.3. Estudi del funcionalisme glandular.....	37
5.3.4. Biòpsia òssia.....	38
5.3.5. Radiologia òssia.....	39
5.3.6. Densitometria òssia.....	39

5.4. PREVENCIÓ I TRACTAMENT.....	40
5.4.1. Quelants del fòsfor.....	40
5.4.2. Vitamina D3:.....	41
5.4.3. Líquid de diàlisi.....	42
5.4.4. Paratiroidectomia.....	43
III. MATERIAL I MÈTODES.....	45
1. SELECCIÓ DE PACIENTS:	46
2. DISSENY DE L'ESTUDI:	46
2.1. FASES:	47
2.1.1. Fase prèvia:.....	47
2.1.2. Primera fase : valoració de la resposta al tractament amb 2 mcg de calcitriol intravenós.....	48
2.1.3. Segona fase: increment seqüencial de la dosi de calcitriol a 4 i 6 mcg, i valoració de la resposta al tractament amb 6 mcg.....	49
3. ESTUDI COMPARATIU DE DOS MÈTODES DE VALORACIÓ DEL FUNCIONALISME GLANDULAR.....	50
3.1. CORBA SIGMOÏDAL.....	50
3.2. REGRESSIÓ LINEAL SEMILOGARÍTMICA.....	50
4. METODOLOGIA.....	51
4.1. ESTUDI DEL FUNCIONALISME GLANDULAR.....	51
4.1.1. Corba sigmoïdal:	51
4.1.2. Regressió lineal:	53
4.2. DETERMINACIONS BIOQUÍMIQUES	54
4.3. ANÀLISI ESTADÍSTICA.....	55

IV. RESULTATS.....	57
1. AVALUACIÓ DE LA RESPOSTA AL TRACTAMENT.....	58
1.1. EFECTE DE 2 MCG DE CALCITRIOL INTRAVENÓS SOBRE EL FUNCIONALISME DE LES GLÀNDULES PARATIROÏDES.....	58
1.2. ANÀLISI DE LES CAUSES DE FRACÀS: NIVELLS DE PARATHORMONA I HIPERFOSFORÈMIA.....	85
1.3. EFECTE DE 6 MCG DE CALCITRIOL INTRAVENÓS SOBRE EL FUNCIONALISME DE LES GLÀNDULES PARATIROÏDES.....	91
1.4. VALORACIÓ DE LA REPOSTA AMB CALCITRIOL INTRAVENÓS A LLARG TERMINI (18 MESOS).....	97
V. DISCUSSIÓ.....	106
VI. RESUM.....	115
VII. CONCLUSIONS.....	121
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	124

ÍNDIX DE FIGURES

Fig. 1. Síntesi d' hormona paratiroïdal.	8
Fig. 2. Porcions d'hormona paratiroïdal intacta.....	8
Fig. 3. Metabolisme perifèric de la parathormona.	9
Fig. 4. Biosíntesi i secreció de parathormona, i punts possiblement relacionats amb el calci.....	11
Fig. 5. Activació hormonal (simplificat).....	12
Fig. 6. Regulació de la biosíntesi de l'1,25-dihidroxicolecalciferol.	18
Fig. 7. Model de quatre compartiments del calci.....	20
Fig. 8. Metabolisme del calci.	21
Fig. 9. Metabolisme del fòsfor.	23
Fig. 10. Sir Owen.....	24
Fig. 11. Patogènesi de l'hiperparatiroïdisme secundari en la insuficiència renal.	27
Fig. 12. Intervalls de referència per a l'avaluació de diferents nivells de parathormona intacta, respecte als nivells de calci.	31
Fig. 13. Ecografia de coll.....	33
Fig. 14. Gammagrafia de sostracció.....	34
Fig. 15. Ressonància magnètica.	35
Fig. 16. Ressonància magnètica.....	36
Fig. 17. Corba sigmoïdal calci/PTH i paràmetres que s'obtenen sobre la mateixa: PTH màxima, PTH mínima, set-point del calci i, pendent.	38
Fig. 18. Nivells de parathormona i de calci de tota la població estudiada, en el moment de plantejar l'estudi.....	47

Fig. 19. Representació de la recta de regressió lineal semilogarítmica, i dels paràmetres calculats sobre la mateixa.	53
Fig. 20a. Estudi del funcionalisme glandular: corba sigmoïdal (pacient 1).....	60
Fig. 20b. Estudi del funcionalisme glandular: recta de regressió lineal semilogarítmica (pacient 1).....	61
Fig. 21a. Estudi del funcionalisme glandular: corba sigmoïdal (pacient 2).....	62
Fig. 21b. Estudi del funcionalisme glandular: recta de regressió lineal semilogarítmica (pacient 2).....	63
Fig. 22a. Estudi del funcionalisme glandular: corba sigmoïdal (pacient 3).....	64
Fig. 22b. Estudi del funcionalisme glandular: recta de regressió lineal semilogarítmica (pacient 3).....	65
Fig. 23a. Estudi del funcionalisme glandular: corba sigmoïdal (pacient 4).....	66
Fig. 23b. Estudi del funcionalisme glandular: recta de regressió lineal semilogarítmica (pacient 4).....	67
Fig. 24a. Estudi del funcionalisme glandular: corba sigmoïdal (pacient 5).....	68
Fig. 24b. Estudi del funcionalisme glandular: recta de regressió lineal semilogarítmica (pacient 5).....	69
Fig. 25a. Estudi del funcionalisme glandular: corba sigmoïdal (pacient 6).....	70
Fig. 25b. Estudi del funcionalisme glandular: recta de regressió lineal semilogarítmica (pacient 6).....	71
Fig. 26a. Estudi del funcionalisme glandular: corba sigmoïdal (pacient 7).....	72
Fig. 26b. Estudi del funcionalisme glandular: recta de regressió lineal semilogarítmica (pacient 7).....	73

Fig. 27a. Estudi del funcionalisme glandular: corba sigmoïdal (pacient 8).....	74
Fig. 27b. Estudi del funcionalisme glandular: recta de regressió lineal semilogarítmica (pacient 8).....	75
Fig. 28a. Estudi del funcionalisme glandular: corba sigmoïdal (pacient 9).....	76
Fig. 28b. Estudi del funcionalisme glandular: recta de regressió lineal semilogarítmica (pacient 9).....	77
Fig. 29a. Estudi del funcionalisme glandular: corba sigmoïdal (pacient 10).....	78
Fig. 29b. Estudi del funcionalisme glandular: recta de regressió lineal semilogarítmica (pacient 10).....	79
Fig. 30. Evolució de la parathormona en els dos grups: (a) els que responen i (b) els que no responen. (PTHi expressada en percentatges; calci iònic en intervals).....	83
Fig. 31a. Evolució del set-point del calci en el grup dels que responen.....	84
Fig. 31b. Evolució del set-point del calci en els que no responen.....	84
Fig. 32. Nivells de PTHb, PTHmàx i PTHmín (mitjanes) en els dos grups, abans de tractar amb 2 mcg de calcitriol.....	88
Fig. 33. Evolució de les xifres de fòsfor en els dos grups, (a) els que responen, i (b) els que no responen.	89
Fig. 34. Evolució de les xifres de calci basal en els dos grups, en tractar-los amb 2 mcg de calcitriol: (a) grup dels que responen, i (b) grup dels que no responen.	90
Fig. 35. Estudi del funcionalisme glandular: corba sigmoïdal (pacient 1).....	94
Fig. 36. Estudi del funcionalisme glandular: corba sigmoïdal (pacient 4).....	95

Fig. 37. Evolució del funcionalisme glandular després de tractar amb 6 mcg de calcitriol intravenós: Corba sigmoïdal (pacient 8).....	96
Fig. 38. Evolució del set point del calci després del tractament amb 6 mcg de calcitriol.	97
Fig. 39. Evolució dels nivells de PTHb i Ca⁺⁺ al llarg del tractament (pacient 2).....	99
Fig. 40. Evolució dels nivells de PTHb i Ca⁺⁺ al llarg del tractament (pacient 3).....	99
Fig. 41. Evolució dels nivells de PTHb i Ca⁺⁺ al llarg del tractament (pacient 5).....	100
Fig. 42. Evolució dels nivells de PTHb i Ca⁺⁺ al llarg del tractament (pacient 7).....	100
Fig. 43. Evolució dels nivells de PTHb i Ca⁺⁺ al llarg del tractament (pacient 1).....	101
Fig. 44. Evolució dels nivells de PTHb i Ca⁺⁺ al llarg del tractament (pacient 4).....	102
Fig. 45. Evolució dels nivells de PTHb i Ca⁺⁺ al llarg del tractament (pacient 8).....	102
Fig. 46a. Evolució dels nivells de fosfatases alcalines en el grup dels que responen al tractament amb calcitriol intravenós.....	103
Fig. 46b. Evolució dels nivells de fosfatases alcalines als pacients tractats amb 6 mcg de calcitriol.	103
Fig. 47. Esquema dels resultats obtinguts a curt i llarg termini durant el tractament amb diferents dosis de calcitriol intravenós.....	105

ÍNDIX DE TAULES

Taula 1. Fraccions circulants de parathormona.	15
Taula 2. Accions de l'hormona paratiroidal i efectes fisiològics.....	16
Taula 3. Desenvolupament de la cirurgia de paratiroides en l'hiperparatiroidisme secundari.	26
Taula 4. Hipocalcèmia en la insuficiència renal.....	28
Taula 5. Efectes de la retenció de fòsfor sobre els nivells de parathormona.....	29
Taula 6. Dèficit de calcitriol i secreció de PTH.....	30
Taula 7. Valors basals i després de tres mesos de tractament amb 2 mcg de calcitriol intravenós.	59
Taula 8. Valors mitjana \pm desviació estàndard dels quatre pacients que responen a una dosi de 2 mcg.....	81
Taula 9. Valors mitjana \pm desviació estàndard en els responedors i no responedors (basals i posttractament).	86
Taula 10. Valors després de 4 setmanes de tractament amb 6 mcg de calcitriol.	92
Taula 11. Valors mitjana \pm desviació estàndard dels tres pacients tractats amb 6 mcg de calcitriol.	92

I. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS.

Està ben establert que la insuficiència renal crònica s'associa a l'**hiperparatiroidisme secundari** (1,2). La conseqüència de l'excés de secreció d'hormona paratiroïde (PTH) sobre l'os és el desenvolupament d'*osteïtis fibrosa*, caracteritzada per: augment del remodelat ossi amb grans superfícies osteoblàstiques i osteoclàstiques; alteracions en la formació del colagen que es diposita a la superfície trabecular i medullar, donant lloc a fibrosi; augment de les superfícies marcades amb tetraciclins i relatiu descens del temps de mineralització (inferior a 35 dies) (3, 4, 5).

L'augment de secreció de parathormona es produeix per mantenir el balanç de calci i de fòsfor. Quan disminueix el filtrat glomerular per sota de 25 ml/min, es redueix també l'excreció de fòsfor per l'orina i apareix una hiperfosforèmia amb disminució dels nivells de calci i estimulació de la secreció d'hormona paratiroïde (6). Aquest augment de la PTH produeix fosfatúria i normalització de les concentracions plasmàtiques de calci i fòsfor. Així, ja en els primers estadis de la insuficiència renal, es dona un cert grau d'hiperparatiroidisme per poder mantenir l'equilibri fosfo-calci (7, 8, 9).

L'any 1970, *Fraser i Kodicek* van descobrir que a nivell renal es produeix, per acció de l'enzim α -hidroxilasa, la forma activa de la vitamina D: l' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calcitriol) (10), que actua augmentant l'absorció de calci a nivell intestinal (11).

El fòsfor regula l'acció de l' α -hidroxilasa renal, de manera que la hiperfosfatúria que es produeix en els estadis inicials de la insuficiència renal a nivell de les nefrones funcionants (i abans que aparegui hiperfosforèmia, com s'havia dit fins recentment) frena la producció de calcitriol. Per aquest motiu, ja en estadis inicials de la insuficiència renal, abans que hi hagi retenció de fòsfor, disminueix la síntesi de calcitriol, produint malabsorció del calci i hipocalcèmia, que estimulen la secreció de parathormona (1,2,9,12). En fases més avançades, quan les nefrones són incapaces d'eliminar el fòsfor per l'orina, apareix hiperfosforèmia que actua també inhibint la síntesi de calcitriol.

En aquestes primeres fases, la restricció de fòsfor s'associa a augments del calcitriol plasmàtic amb correcció dels nivells de calci i descens dels nivells de parathormona (13-14). En la insuficiència renal avançada s'ha vist que la restricció de fòsfor no s'acompanya d'un augment dels nivells de calcitriol, possiblement a causa de la disminució de la massa renal (15-16), i, per tant, evoluciona cap a l'hiperparatiroidisme secundari.

Així doncs, els malalts amb insuficiència renal avançada, sense aportació de calci o de vitamina D, tenen un balanç negatiu de calci, amb el consegüent augment de la secreció de PTH i de resorció òssia, per mantenir el calci plasmàtic dins de la normalitat.

A més a més, en la insuficiència renal, hi ha una resistència de l'esquelet a l'acció calcemiant de la parathormona, contribuint a la hipocalcèmia i a l'estimulació de la secreció de les paratiroides, en un intent de mantenir els nivells de calci plasmàtic (17-18).

Estudis *in vitro* han demostrat que les glàndules paratiroides dels pacients urèmics són menys sensibles als efectes del calci (19-20) així com a l'existència de receptors específics pel calcitriol a nivell glandular (21-22), que actua sobre la síntesi i secreció de parathormona, disminuint la transcripció genètica del RNAm de la pre-pro-PTH, independentment dels nivells de calci (22-26).

Tot això comporta **hiperplasia glandular** d'importància crítica en el tractament, doncs l'existència d'una secreció de PTH, independent dels nivells de calci plasmàtic ja en condicions normals (27), és encara més difícil de conèixer i controlar en les glàndules hiperplàstiques.

S'han utilitzat en animals i en humans diferents formes actives de la vitamina D₃; principalment l'1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol) per via oral, en dosis variables i en diferents estadis evolutius de la insuficiència renal com a prevenció (13, 28-29) i com a tractament de l'hiperparatiroidisme secundari (30-32).

El mecanisme d'acció seria corregir la hipocalcèmia augmentant la reabsorció intestinal de calci. Aquesta elevació del calci frenaria la secreció de l'hormona. També, encara que amb menor grau, augmentaria la reabsorció intestinal de fòsfor. La hipercalcèmia i la hiperfosforèmia són les principals causes de la suspensió del tractament.

La possibilitat d'utilitzar calcitriol per via endovenosa (32-35), juntament amb la demostració de receptors específics a nivell glandular (21-22), ha obert noves perspectives terapèutiques. Aquesta via d'administració permetria nivells més alts de calcitriol en el plasma i l'acció directa sobre les glàndules i no mitjançant l'augment dels nivells de calci plasmàtic (23-24), que, fins ara, obligaven a suspendre el tractament i a recórrer a la cirurgia.

Amb tot, avui dia encara resten per establir de manera definitiva:

- ◆ la resposta al tractament amb calcitriol intravenós en els pacients amb hiperparatiroidisme secundari sever;
 - ◆ les causes del fracàs del tractament i la necessitat de paratiroidectomia;
 - ◆ la resposta a increments seqüencials en els pacients que no responen a les dosis habituals d'1-2 mcg de calcitriol intravenós;
 - ◆ l'evolució a llarg termini en els malalts tractats amb dosis altes de calcitriol.
-

Per tot això, ens plantejem els següents **OBJECTIUS**:

1.- Valorar l'efecte inhibidor directe del calcitriol intravenós sobre la secreció de parathormona en malalts amb insuficiència renal crònica en tractament amb hemodiàlisi.

2.- Estudiar l'efecte de l'increment seqüencial de dosis elevades de calcitriol en malalts refractaris a dosis més baixes.

3.- Comprovar l'efectivitat del tractament a llarg termini: 18 mesos.

4.- Comparar dos mètodes d'estudi del funcionalisme glandular: la corba sigmoïdal calci / parathormona, i la recta de regressió semilogarítmica calci / ln parathormona.

5.- Analitzar els possibles paràmetres predictius de fracàs del tractament.

6.- Esbrinar l'aparició d'hipercalcèmia i d'hiperfosforèmia com a causes de modificació de la dosi o de suspensió del tractament, el moment d'aparició, la severitat i la relació amb els nivells basals.

7.- Comprovar l'índex de fracàs terapèutic i la necessitat de recórrer a la paratiroidectomia.

II. CONCEPTES TEÒRICS.

1. HORMONA PARATIROÏDAL

1.1. CONCEPTES GENERALS

L'hormona paratiroïdal o paratiroïde és una cadena única polipeptídica de 84 aminoàcids amb un pes molecular de 9500 D, que és sintetitzada en les cèl.lules principals de les glàndules paratiroïdes. En condicions normals, té un ritme circadià amb predomini nocturn. La secreció és pulsàtil a causa del ràpid aclariment de la circulació en tenir una vida mitjana curta (cinc minuts) (36).

Les glàndules paratiroïdes generalment són quatre, però un percentatge important de la població té glàndules supernumeràries i, a més a més, en situació anòmala. Les superiors deriven de la quarta bossa braquial juntament amb la tiroïdes, tenen una mínima migració durant el desenvolupament fetal i es localitzen al costat o al damunt dels lòbuls de la tiroïdes. Les inferiors deriven de la tercera bossa braquial, tenen una important migració durant el creixement del fetus i es poden localitzar a la cara anterior i inferior de la tiroïdes, al tim, al mediastí,...(37).

L'hormona paratiroïdal és sintetitzada a nivell del retícul endoplàsmic rugós en forma d'un llarg precursor: l'hormona pre-pro-paratiroïdal (115 aminoàcids), que, en segons, es transforma en hormona pro-paratiroïdal (90 aminoàcids) i, en minuts, passa a hormona paratiroïdal intacta (84 aminoàcids), o forma definitiva de parathormona (Figura 1) que està guardada en uns grànuls.

La síntesi i secreció són dos processos ben diferenciats. La **síntesi** està regulada pels nivells de magnesi i els metabòlits de la vitamina D₃; la **secreció** ho està pel sistema de l'adenilciclasa, essent el seu principal regulador la concentració de calci extracel.lular.

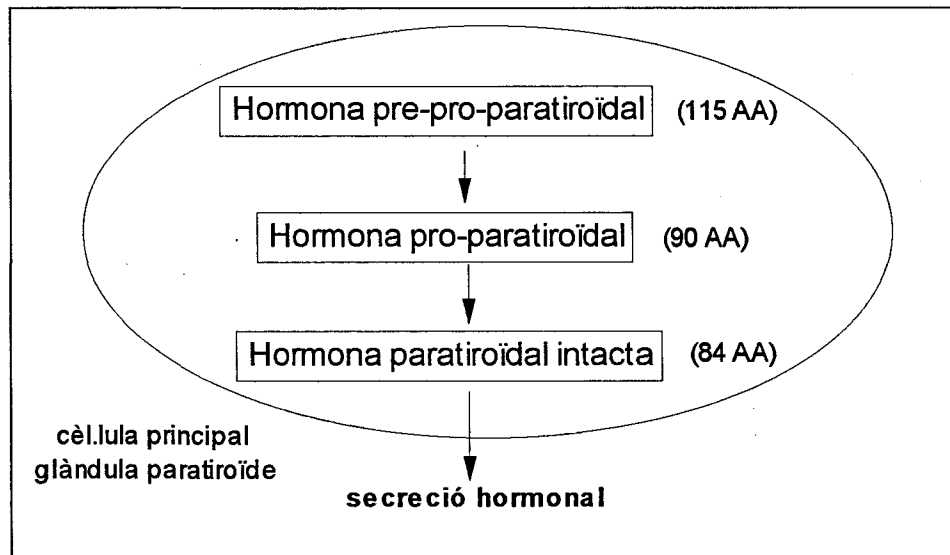


Fig. 1. Síntesi d'hormona paratiroidal.

La cadena definitiva s'anomena **parathormona intacta (PTHi)** o paratiroidina, i té dos extrems: en l'aminoàcid 1, la porció amino terminal (N-terminal); i, en l'aminoàcid 84, la porció carboxiterminal (C-terminal). L'acció biològica de l'hormona paratiroidal (PTH) està en la regió N-terminal (1-34) (Figura 2) (38).

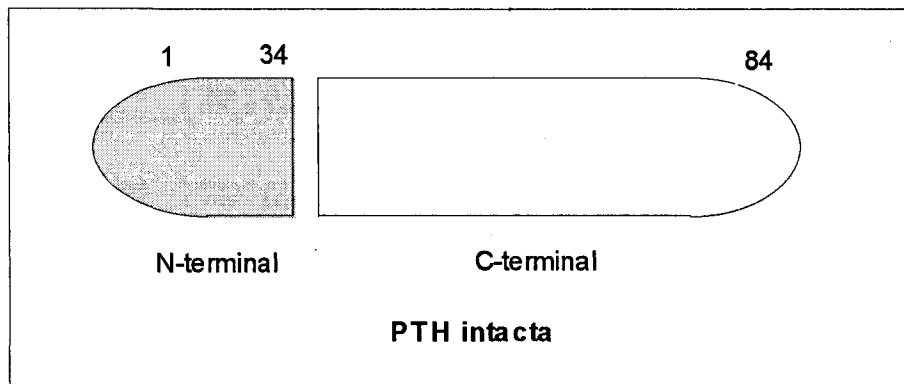


Fig. 2. Porcions d'hormona paratiroidal intacta.

La fragmentació de la parathormona es produeix a nivell glandular i a nivell perifèric, de manera que, en la circulació, es poden trobar els fragments C i N, la forma intacta i petites quantitats dels precursors.

1.2. METABOLISME.

La PTHi és degradada a nivell hepàtic en fragments de pes molecular inferior, i el ronyó és l'encarregat d'eliminar les fraccions N i C terminals (Figura 3). L'aclariment és ràpid per a l'hormona intacta i per als fragments N-terminal, amb una vida mitjana de minuts, i lent per als C-terminal, unes 10 ó 20 vegades més allargat (39).

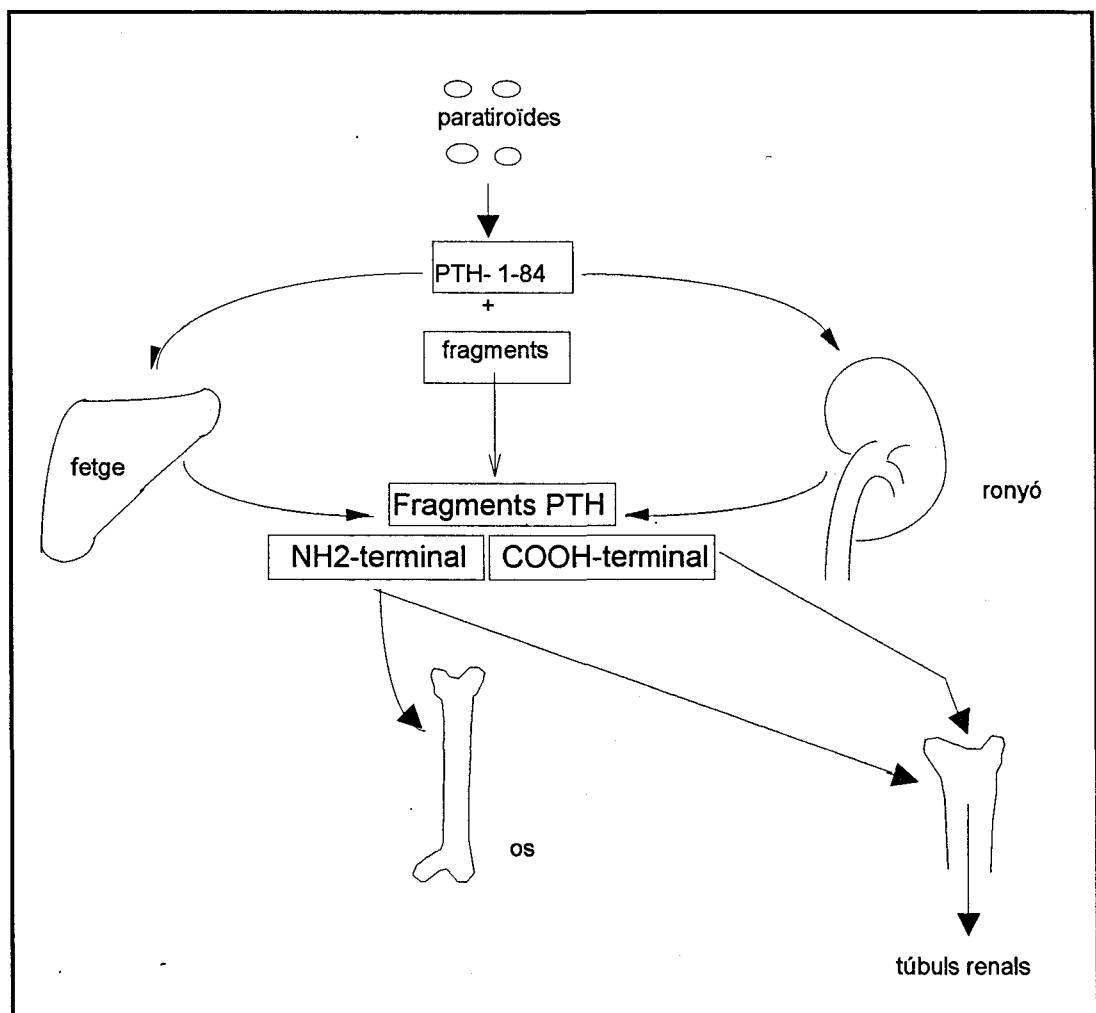


Fig. 3. Metabolisme perifèric de la parathormona.

A nivell hepàtic: Amb tècniques immunològiques, s'ha vist que aproximadament el 60 % de l'aclariment de la parathormona es produeix al fetge. Així, el fetge és el principal òrgan captador de PTH (40).

A nivell renal: Les formes biològicament actives (PTHi i fragment N-terminal) són eliminades per filtració glomerular i posterior captació peritubular. Els fragments C-terminal, biològicament inactius, són eliminats exclusivament per filtració glomerular, el que fa que s'acumulin al plasma en la insuficiència renal (41-42). Al ronyó, hi ha també una fragmentació regulada per la concentració de calci sèric. S'ha vist que la hipercalcèmia accelera el metabolisme de la parathormona i que la hipocalcèmia té l'efecte contrari (43).

A nivell de l'os: La participació de l'esquelet a l'aclariment metabòlic total de la parathormona sembla mínim en relació a la contribució hepàtica i renal (42).

1.3. CONTROL DE LA SÍNTESI I SECRECIÓ DE PTH:

1.3.1. Efecte del calci:

El principal regulador de la secreció d'hormona paratiroidal és la concentració de calci iònic a nivell extracel.lular. Està controlada per un sistema de "feed-back", però, arribat a un nivell d'hipercalcèmia, no queda totalment suprimida, persistint-ne una secreció basal independent dels nivells de calci. (27,44-45).

La resposta secretora a la hipocalcèmia és en segons, suggerint que el calci actua directament sobre la membrana plasmàtica (46). Per contra, la biosíntesi només està lleugerament influenciada per les variacions del calci extracel.lular.

En la biosíntesi de parathormona, a nivell de les cèl.lules principals de la glàndula paratiroïdes, hi ha diferents punts regulats possiblement pel calci (Figura 4): (1) disponibilitat i unió dels aminoàcids per formar la pre-pro-PTH; (2) conversió enzimàtica a pro-PTH; (3) transport i conversió en PTH; (4) secreció de PTH; (5) degradació de la PTH, i (6) degradació de la pro-PTH.

El punt (5), la degradació de l'hormona a nivell cel.lular, podria ser un mecanisme de regulació de la producció hormonal per les mateixes cèl.lules paratiroïdes, ja que, en estudis *in vitro*, s'ha vist que, en presència de concentracions elevades de calci, el 50% d'hormona sintetitzada es degrada i, si la concentració de calci disminueix, només se'n degrada un 10% (47).

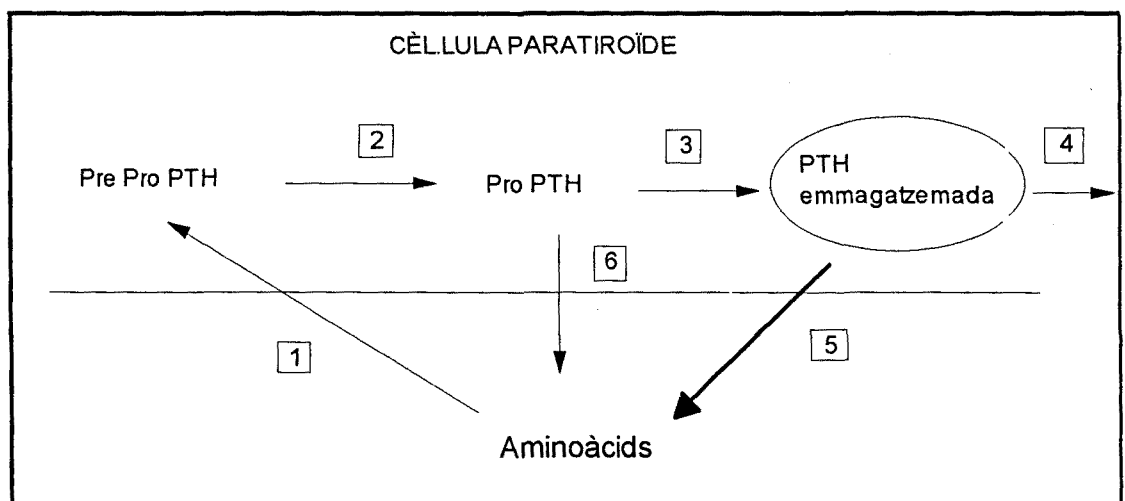


Fig. 4. Biosíntesi i secreció de parathormona, i punts possiblement relacionats amb el calci.

Els mecanismes implicats en la regulació de la secreció (Figura 5) són:

* efecte del calci sobre el potencial de membrana de la cèl.lula paratiroïde;

* acció sobre l'adenilciclasi de la membrana i acumulació d'AMP cíclic (48-49);

* alteració de l'activitat de la proteïno-quinasa C (50);

* el calci modula la degradació intraglandular de l'hormona en fragments biològicament inactius (47).

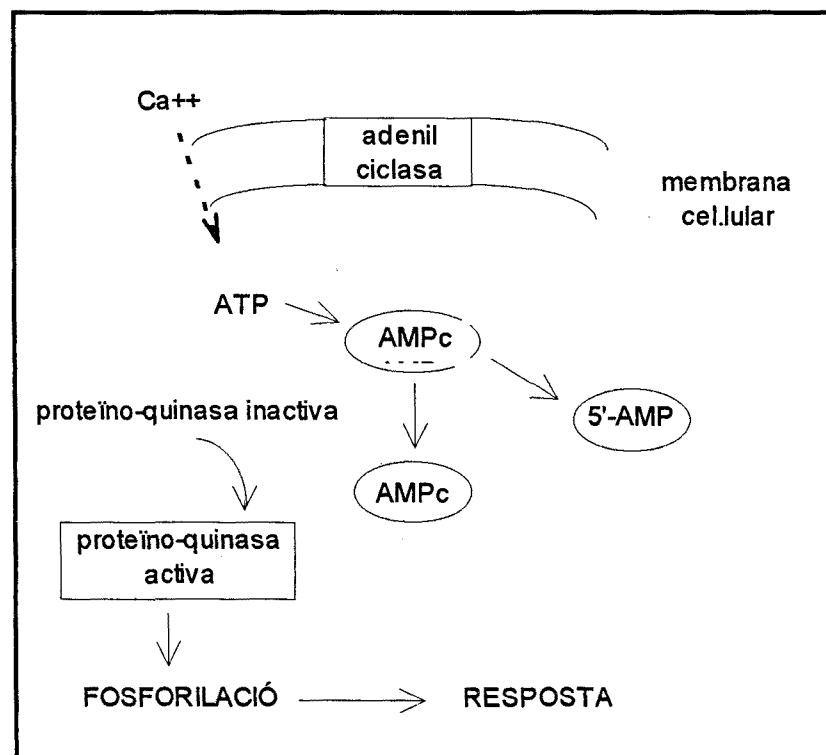


Fig. 5. Activació hormonal (simplificat).

1.3.2. Efecte del magnesi:

La hipermagnesèmia inhibeix la secreció de parathormona, encara que amb menor potència que el calci, i la hipomagnesèmia moderada l'estimula. No existeix, però, un veritable mecanisme de retroalimentació, ja que dèficits severes de magnesi (<1 mg/dl) inhibeixen la secreció i l'acció, provocant un hipoparatiroidisme funcional (51).

1.3.3. Efecte de l' AMPc intracel.lular i de les alteracions en l'activitat de les quinases:

L'AMPc és un dels reguladors més importants de la secreció de moltes hormones. Es forma a partir de l'ATP per acció de l'adenilciclasa.

És el segon missatger de les hormones peptídiques i amines, en l'interior de la cèl.lula.

Actua provocant l'activació de les proteïno-quinases. Existeix una relació lineal entre el contingut d'AMPc i la secreció de PTH *in vitro* ; així, s'ha vist que la inhibició de l'acumulació d'AMPc amb agonistes α -adrenèrgics i prostaglandina $F_{2\alpha}$, s'acompanya d'una disminució de la lliberació de PTH (52) i, al contrari, els agonistes β -adrenèrgics augmenten el contingut d'AMPc de la cèl.lula paratiroides i estimulen la secreció de parathormona (48).

Cada vegada més, s'està assenyalant la importància de la proteïno-quinasa C en la secreció de l'hormona. A més a més, l'activitat d'aquestes quinases està regulada també per calci, diglicèrids i fosfolípids. El calci i l'alumini redueixen els nivells de diglicèrids i, per tant, l'activitat de la proteïno-quinasa C i la secreció d'hormona (50).

1.3.4. Efecte dels metabòlits de la vitamina D:

Els metabòlits de la vitamina D inhibeixen la secreció de parathormona, en afavorir l'absorció de calci a nivell intestinal i en evitar la hipocalcèmia.

El mecanisme d'acció seria a nivell de l'AMPc. La vitamina D₃ augmentaria el transport transcel·lular de calci a nivell de l'epiteli intestinal, amb la consegüent elevació del calci citoplasmàtic i la inhibició de l'activitat de l'adenilciclasa. Això, a nivell de les cèl·lules paratiroidals, impediria la secreció de PTH controlada per l'AMPc (11).

Estudis *in vitro* (22-23,53-54) i en malalts amb insuficiència renal crònica (32,55) han demostrat l'existència de receptors de l'1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol) en les cèl·lules paratiroides, a més a més d'un efecte inhibidor directe, independent del calci, sobre la síntesi de parathormona (23-24, 33).

Els valors del RNAm de la pre-pro-PTH, disminueixen en cultius de cèl·lules paratiroides després de l'exposició al calcitriol en un període de 24 a 48 hores. L'acció és a nivell de la transcripció del gen de la pre-pro-PTH impedit la seva síntesi. (23-24,56)

Aquesta acció sembla que està relacionada amb els nivells plasmàtics dels metabòlits de la vitamina D₃, i té, en l'actualitat, una aplicació terapèutica: l'administració intravenosa d'1,25-dihidroxicolecalciferol, que frena la secreció de parathormona en l'hiperparatiroidisme secundari de la insuficiència renal.

Els diferents metabòlits de la vitamina D₃ actuen amb diferent intensitat sobre la secreció de la parathormona (56). El més actiu és el calcitriol, que es produeix quasi exclusivament a nivell renal, per acció de l'enzim 1- α hidroxilasa.

1.4. FORMES CIRCULANTS D'HORMONA PARATIROÏDAL.

En la Taula 1 queden reflectides les fraccions circulants de parathormona a nivell plasmàtic, la seva vida mitjana i el pes molecular. En estats patològics es troben fragments incomplets d'un pes molecular de 2500, que correspondrien a trossos de les regions N i C terminals.

Taula 1. Fraccions circulants de parathormona.

pre-pro-PTH:	immunoreactivitat del 7%
PTH intacta (1-84 AA):	pes molecular 9500
	vida mitjana 15 minuts
	immunoreactivitat 10-15 %
fragment C-terminal:	pes molecular 7000-7500
	vida mitjana 1,5 hores
	immunoreactivitat 80 %
fragment N-terminal:	pes molecular 4500-5000
	vida mitjana escassa (minuts)

1.5.MECANISME D'ACCIÓ:

Els efectes fisiològics de la parathormona queden reflectits en la Taula 2 (57-58). Els òrgans diana són el ronyó i l'os, on s'activa el sistema de l'adenilciclasa augmentant la concentració intracel.lular de 3'5'AMPc:

* **a nivell renal:** inhibeix la reabsorció tubular de calci, estimula la conversió de 25(OH)D₃ a 1,25(OH)₂D₃ i augmenta l'eliminació de fòsfor.

* **en l'os:** la parathormona augmenta la conversió de cèl.lules mesenquimatoses a osteoclastes, augmentant la resorció òssia i la formació d'os amb un increment del recanvi ossi.

Taula 2. Accions de l'hormona paratiroidal i efectes fisiològics.

ÒRGANS	ACCIONS	EFFECTES
OS	augmenta la resorció	lliberació de Ca i P
RONYÓ	estimula la hidroxilació del 25(OH)D ₃	augmenta l'excreció de fòsfor
	disminueix la reabsorció de fòsfor	augmenta l'excreció de fòsfor
	augmenta la reabsorció de calci	augmenta l'excreció de calci
	disminueix la reabsorció de bicarbonat	acidosi tubular

2. VITAMINA D.

El terme vitamina D inclou la vitamina D₃ o colecalciferol (esterol natural present en els animals) (1940-50) i la vitamina D₂ o ergocalciferol, esteroide generat per irradiació ultraviolada d'un precursor vegetal (aïllada i identificada l'any 1931-32). Són substàncies liposolubles derivades del ciclepentanoperhidrofenantrè, que es troben en la dieta i s'absorveixen a nivell intestinal en presència de la bilis. Només la vitamina D₃ té afinitat per la proteïna plasmàtica (una alfa globulina) que la transporta cap a la circulació (59).

La vitamina D es metabolitza en dues etapes: la primera al fetge, on es converteix en 25-hidroxivitamina D₃ (25 (OH)D₃) que és la forma majoritària en la circulació perifèrica (60), i la segona al ronyó, on es produeix la forma biològicament més activa, l'1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25 (OH)₂D₃) o calcitriol, per acció de l'enzim 1- α hidroxilasa (10) (Figura 6), i que és el principal regulador fisiològic del metabolisme mineral en l'home.

Al ronyó també pot actuar l'enzim 24-hidroxilasa, formant alternativament el 24,25(OH)₂D₃.

Aquesta conversió a nivell renal, està regulada per les necessitats de calci i de fòsfor. És estimulada per la parathormona, la hipofosfatèmia i la hipocalcèmia. També augmenta en alguns estats fisiològics: embaràs, lactància i creixement, en tots ells per un increment de les necessitats de calci.

Aproximadament el 40% de l'1,25 produït es catabolitza; la resta s'excreta a nivell del fetge a través de la bilis com a glucuronats, alguns dels quals s'incorporen a través del cicle entero-hepàtic.

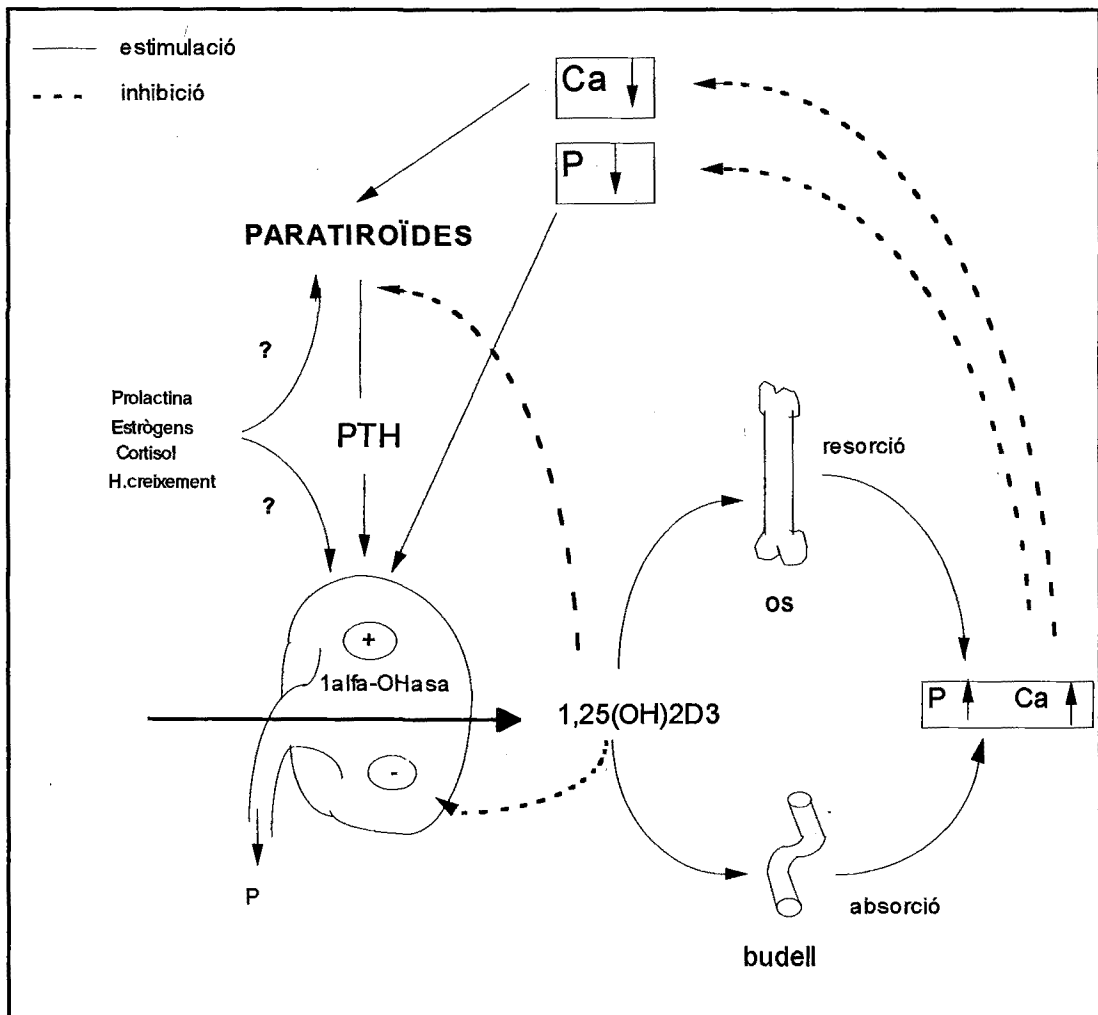


Fig. 6. Regulació de la biosíntesi de l'1,25-dihidroxicolecalciferol.

El calcitriol actua (11,21):

- en el budell: augmenta l'absorció de calci i de fòsfor
- en l'os: mobilitza el calci en presència de parathormona, i estimula la mineralització normal del teixit osteoide
- en les glàndules paratiroides: regula la síntesi i secreció d'hormona paratiroidal, independentment dels nivells de calci circulants
- a nivell del múscle estriat i dels limfòcits B (58);

El mecanisme d'acció cel·lular és similar al model de les hormones esteroides. L'hormona s'uneix al receptor citoplasmàtic des d'on és transferit a la cromatina nuclear de la cèl·lula diana. Una vegada unit a la cromatina el complex hormona-receptor, es produeix l'activació de la síntesi de l'ARN, amb producció d'una proteïna transportadora de calci intracel·lular (calcium binding protein: CaBP). El procés d'absorció és per transport actiu (21,60).

Ja en estadis inicials de la insuficiència renal, quan hi ha una davallada de l'eliminació de fòsfor per l'orina, disminueix la producció renal de calcitriol. El fòsfor intracel·lular, contingut en les cèl·lules corticals del ronyó, és el principal regulador de l'acció de l' α -hidroxilasa renal (61-62), de manera que, quan augmenta, inhibeix la hidroxilació del 25(OH)D o calcidiol. Aquesta inhibició s'ha vist que és reversible en les primeres fases de la insuficiència renal, quan hi ha hiperfosfatúria sense hiperfosforèmia, degut a un augment de l'activitat de les nefrones no danyades, i quan es fa un control dels nivells de fòsfor (15). No és així, però, en la insuficiència renal avançada, on, possiblement per la disminució de la massa renal, es veu limitada la producció de calcitriol. Així, la reducció de calcitriol seria lenta i progressiva en la mesura que minva la filtració glomerular (1,12,61).

S'ha demostrat l'existència de receptors específics per al calcitriol i per a una proteïna que lliga el calci a nivell de les glàndules paratiroides (22, 59). Nombrosos estudis clínics i experimentals han demostrat un efecte supressor directe del calcitriol sobre les glàndules paratiroides, quan s'administra per via endovenosa (63). Silver i col. han demostrat un efecte supressor sobre el RNAm citoplasmàtic, que codifica el pas de pre-pro-hormona paratiroidal a pro-hormona en cultius de cèl·lules paratiroidals de vaques (24,53,56), de diferents formes de la vitamina D₃, en l'ordre: 1,25 > 24,25 > 25 > colecalciferol (23,59).

3. EL CALCI

Està involucrat en diversos processos biològics que requereixen uns nivells constants i precisos. És imprescindible per al funcionament de sistemes enzimàtics, per a la coagulació sanguínia i per a l'acció hormonal. Dels 1000 gr de calci corporal, el 99% es troba a l'os, formant cristalls d'hidroxiapatita, i la resta al múscul i al líquid extracel·lular.

La concentració sèrica normal de calci és de 8.5-10.2 mg/dl. El calci total de la sang té dos fraccions majoritàries: una primera unida a proteïnes (albúmina) i que és el 45 %, i una altra difusible o ultrafiltrable que és el 55 % restant. D'aquesta segona fracció, el 5% està unit a diferents complexos (citrat, fosfat, bicarbonat), i el 50% és lliure o iònic. La forma fisiològicament activa és el **calci iònic** (64-65).

El calci iònic varia independentment del calci total; per exemple, en la hipoalbuminèmia es produeix un descens del calci total, sense afectar la concentració del calci iònic, i en l'alcalosi augmenta la fixació de calci iònic en les proteïnes, disminuint així la proporció de calci lliure circulant. En el primer cas, no hi haurà signes d'hipocalcèmia, malgrat un calci total baix; i, en el segon, sí, malgrat un calci total dins de la normalitat.

Els compartiments del calci queden reflectits en la Figura 7 on s'observa:

- compartiment 1: plasma
- compartiment 2: teixits tous
- compartiment 3: pool ossi intercanviable
- compartiment 4: calci fixada a l'os
- compartiment 5: calci dialitzat (més excreció)
- compartiments 1+2+3: pool total de calci intercanviable (canvi ràpid i possible en totes direccions)

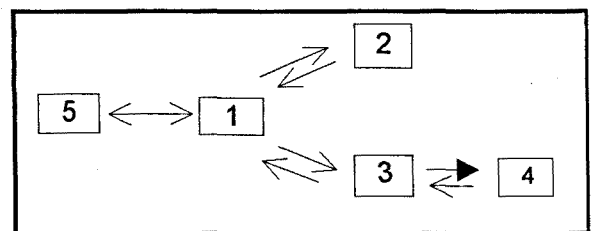


Fig. 7. Model de quatre compartiments del calci.

Els nivells de calci plasmàtic estan regulats per l'equilibri entre absorció-eliminació i aposició a nivell de l'os, que és la principal reserva de calci.

S'absorbeix a nivell del budell prim per dos mecanismes: difusió facilitada i transport actiu. La difusió passiva es produeix quan la concentració de calci a la llum intestinal és tan alta com per produir un gradient positiu. El transport actiu és per proteïnes transportadores sintetitzades per acció del dihidroxicolecalciferol (calcitriol).

L'eliminació és fecal i renal. En el ronyó, el calci es filtra a nivell glomerular i es reabsorbeix a nivell tubular. La parathormona augmenta la reabsorció de calci al túbul renal (Figura 8).

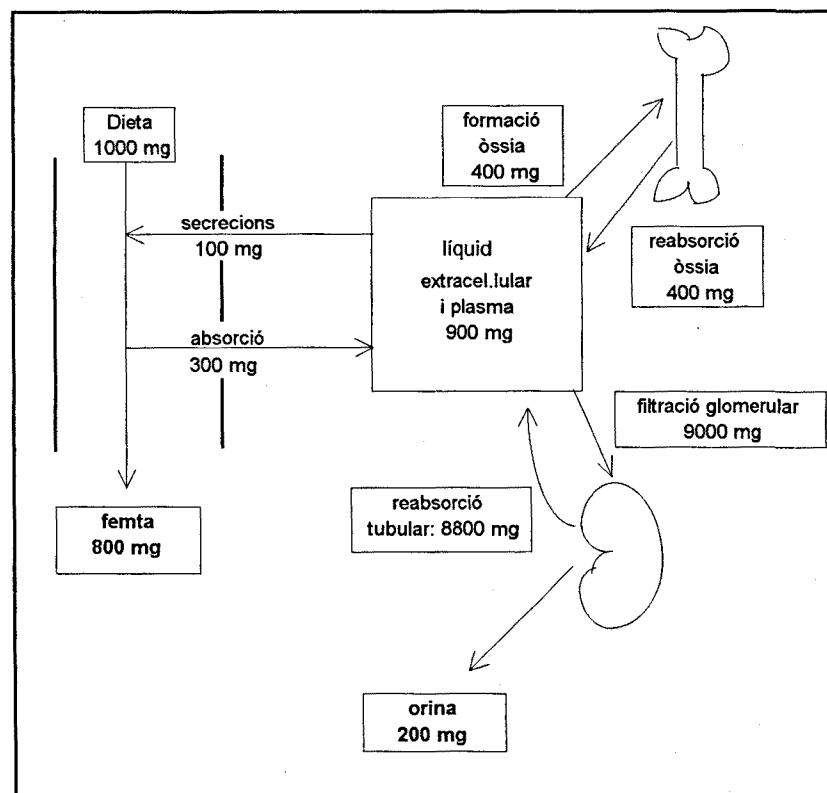


Fig. 8. Metabolisme del calci.

4. EL FÒSFOR

La major part del fòsfor en la sang està en forma de fosfats inorgànics, fosfolípids, fòsfor en substàncies lipídiques i ésters de fosfat inorgànic. Els últims es troben principalment en les cèl.lules, mentre que els primers estan en aquestes i en el plasma en concentracions similars. Les determinacions conegudes com a fòsfor en sang són, en realitat, fòsfor inorgànic i fosfolípids.

La funció del fòsfor és primordial en la mineralització òssia. També actua a nivell metabòlic en la formació d'enllaços "macroèrgics" (ATP), com són els processos de fosforilació anabòlica i catabòlica, així com en altres funcions intracel.lulars regulades pels grups de les fosfatases i cinases; és un important constituent dels fosfolípids de la membrana cel.lular i participa en la regulació del calci intracel.lular mitjançant el control de la captació de calci per part de les mitocòndries.

Els nivells sèrics normals oscil·len de 2.2-4.4 mg/dl, i són regulats principalment pel ronyó. La reabsorció tubular disminueix per acció de la parathormona i en augmentar-ne l'aport amb la dieta.

La distribució plasmàtica del fòsfor és, en una fracció majoritària, de forma orgànica (72%); i d'una altra en forma inorgànica (28%) subdividida en una part minoritària unida a proteïnes (6%), i en una altra en forma lliure iònica (22%).

D'àmplia distribució en els aliments, s'absorbeix a nivell del budell prim per difusió passiva i transport actiu. Aquest últim és similar al del calci, mitjançant una proteïna transportadora estimulada pel calcitriol. L'eliminació és per la femta i per l'orina (Figura 9).

La retenció de fosfats pot produir canvis en la concentració de calci iònic, amb la consegüent estimulació de la secreció de parathormona. A més a més s'acompanya d'un descens de l'absorció intestinal de calci per inhibició de la síntesi d' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, doncs la hiperfosforèmia bloqueja la conversió del $25(\text{OH})\text{D}$ a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, a nivell del ronyó, en inhibir l'acció de l' α -hidroxilasa renal, cara a mantenir el producte fosfo-càlcic.

Ja en les primeres fases de la insuficiència renal (filtrat glomerular al voltant de 25 ml/min), es produeix una disminució de l'eliminació del fòsfor per l'orina, que es veu compensada per un augment de la secreció d'hormona paratiroidal. En l'evolució de la insuficiència, la retenció de fosfats es fa present quan el filtrat glomerular és inferior a 10 ml/min. El control és necessari per prevenir l'aparició d'hiperparatiroidisme secundari i osteodistròfia renal. A més, és un important factor de risc per a l'aparició de calcificacions extraesquelètiques.

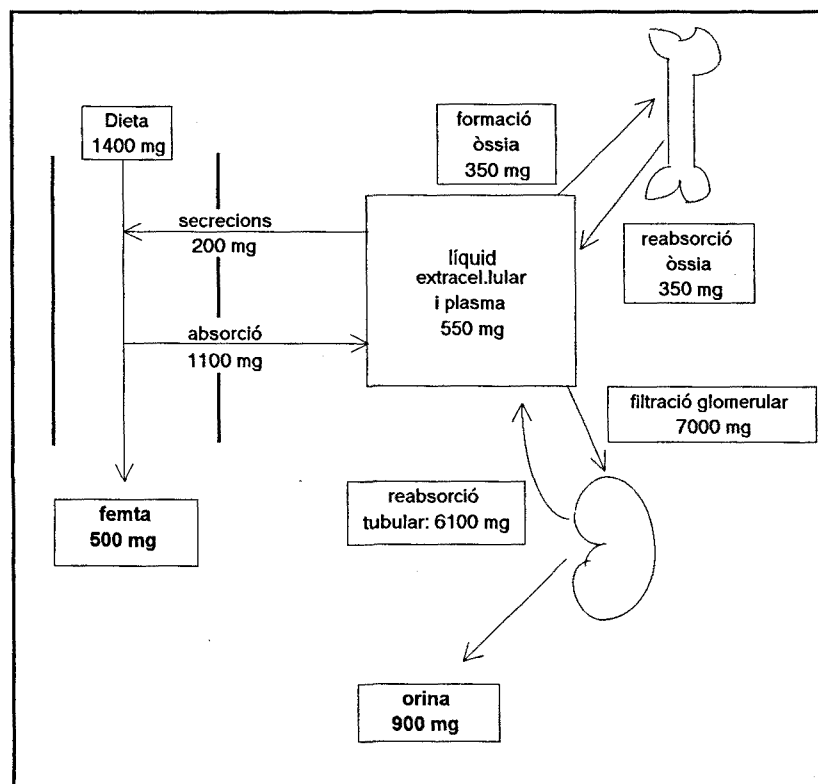


Fig. 9. Metabolisme del fòsfor.

5. OSTEODISTRÒFIA RENAL: HIPERPARATIROÏDISME SECUNDARI.

5.1. HISTÒRIA DE L'HIPERPARATIROÏDISME

Les glàndules paratiroïdes van ser descobertes per primera vegada per OWEN l'any 1849 (Figura 10), en fer la dissecció d'un rinoceront mort al zoo de Londres, i les va descriure com: "petit i compacte cos glandular de color grogós, adherit a la tiroïde".

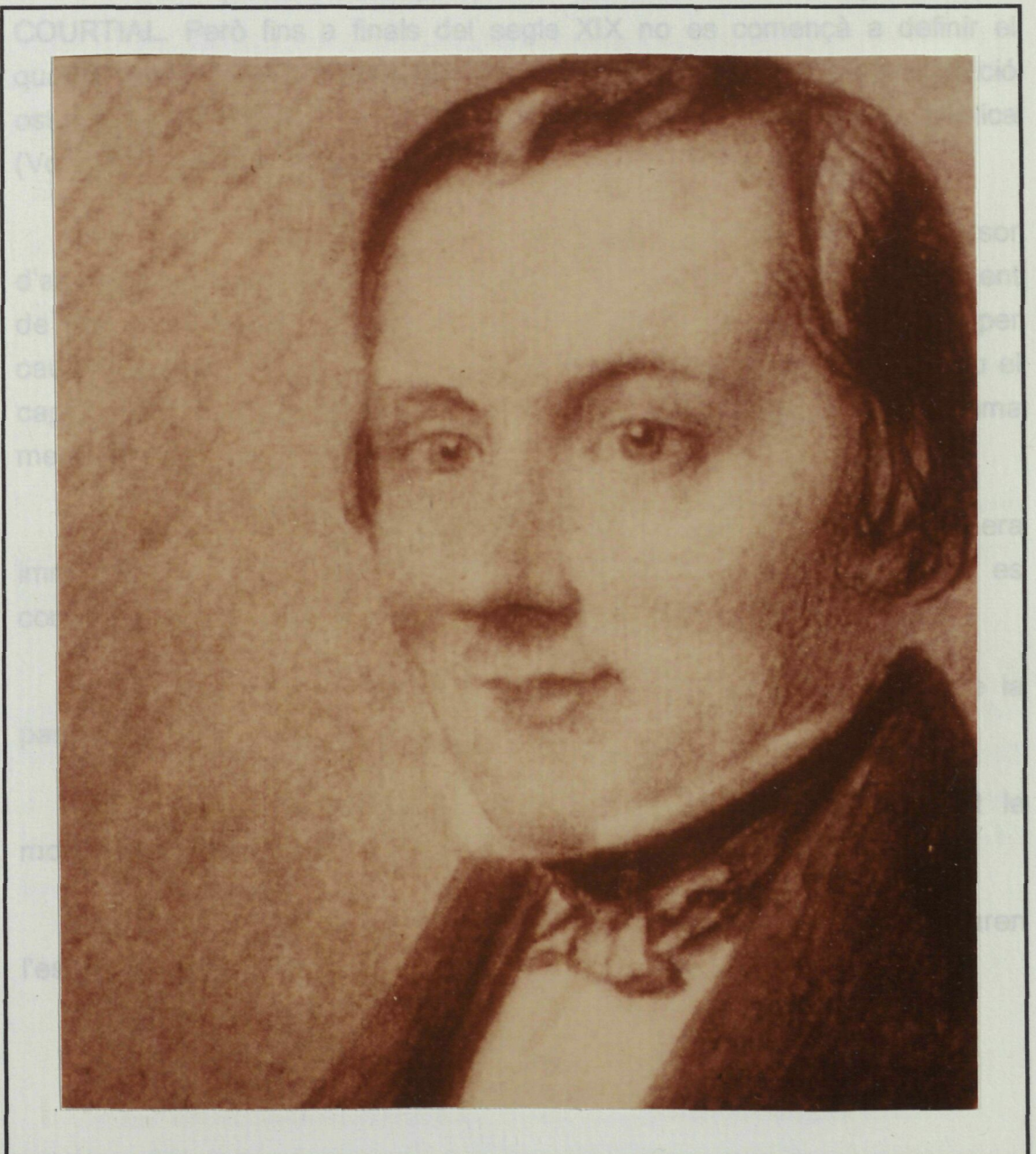


Fig. 10. Sir Owen.

En l'home foren descrites per primera vegada l'any 1880 pel suec SANDSTROM; però la descoberta i tractament de l'hiperparatiroidisme no fou fins l'any 1925, quan el vienès MANDL extirpà per primera vegada un adenoma de paratiroides a un conductor de tramvia amb una història de quatre anys de dolors ossis, astènia progressiva, descalcificació i fractura de fèmur, que millorà espectacularment (66).

Una primera descripció de la malaltia fou feta l'any 1705 per COURTIAL. Però fins a finals del segle XIX no es començà a definir el quadre típic de l'hiperparatiroidisme primari en descriure l'associació osteopatia-nefrolitiasi (DAVIES-COLLEY, 1884) i l'osteïtis fibrosa quística (Von RECKLINGHAUSEN, 1891).

Dins la primera dècada del segle XX, ERDHEIM, professor d'anatomia vienès, establí de forma concloent la relació entre el creixement de les paratiroides i l'afectació òssia, així com la tetània induïda per cauterització de les paratiroides en animals. El primer malalt estudiat fou el capità de marina Charles Martell l'any 1926, a qui s'extirpà un adenoma mediastínic.

L'any 1963 BERSON, YALOW i AURBACH feren la primera immunoanàlisi (RIA) per determinar la parathormona humana i bovina; es començà a utilitzar clínicament a partir de l'any 1966.

Sis anys més tard, l'any 1969, BIJVOET descriví l'acció de la parathormona sobre el fòsfor tubular.

BREWER i RONAN, l'any 1970, descriviren completament la molècula de l'hormona.

L'any 1972 GARABEDIAN, HOLICK i De LUCA demostraren l'estimulació de l' 1- α hidroxilasa renal per la parathormona.

La cirurgia de paratiroides, comentada ja com un tema preocupant al VIII i IX Congressos de Metges de Llengua Catalana dels anys 1934 i 1936 (67-68), també ha variat les seves tècniques al llarg del temps a causa del gran nombre de recidives per l'existència de glàndules ectòpiques o supranumeràries. Les tendències d'intervenció al llarg del temps, s'expressen en la Taula 3 (69).

Taula 3. Desenvolupament de la cirurgia de paratiroides en l'hiperparatiroidisme secundari.

- Stanbury et al	1960	subtotal
- Fordham and Williams	1963	total
- Felts et al	1965	total
- Ogg	1967	total
- Wells et al	1976	total amb autotrasplant

El millor coneixement de la fisiopatologia de l'hiperparatiroidisme que acompanya a la insuficiència renal permet el tractament preventiu amb metabòlits de la vitamina D₃ en els estadis inicials de la malaltia.

La descripció de l'existència de receptors específics per al calcitriol a nivell de les glàndules paratiroides (1977-78), així com de la seva acció directa sobre la síntesi de parathormona (1986) i la recent incorporació a l'arsenal terapèutic de la forma activa de la vitamina D₃ per via intravenosa, ens permetrà el tractament de l'hiperparatiroidisme establert i evitar la paratiroidectomia.

5.2. FISIOPATOLOGIA DE L' HIPERPARATIROIDISME SECUNDARI.

La disminució de la funció renal dóna lloc a unes alteracions metabòliques que s'acompanyen de l'elevació dels nivells de parathormona (PTH). Aquest augment de PTH es detecta en els estadis inicials de la insuficiència renal i és progressiu en la mesura que la funció renal es deteriora (8,70).

Els diferents factors que intervenen en la patogènia de l'hiperparatiroidisme secundari queden representats en la Figura 11, i són: el calci, el fòsfor i el calcitriol.

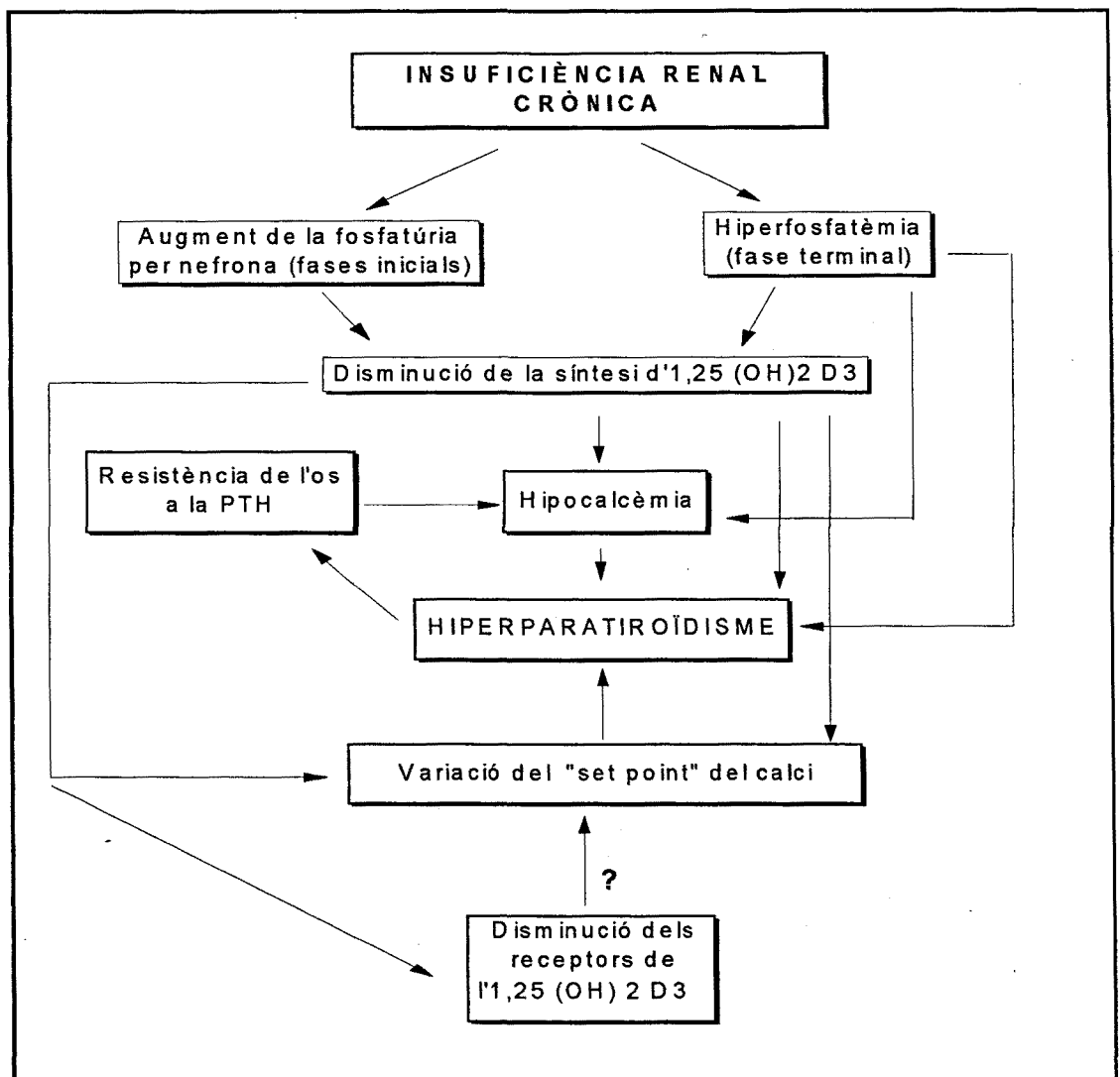


Fig. 11. Patogènesi de l'hiperparatiroidisme secundari en la insuficiència renal.

En la insuficiència renal, la PTH és incapaç de mantenir uns nivells sèrics normals de calci, malgrat estar en concentracions elevades, per això se n'estimula contínuament la secreció. A més, s'ha vist en estudis *in vitro* (19) i en malalts (71) que en l'hiperparatiroïdisme secundari sever es necessiten uns nivells de calci superiors als normals per inhibir la secreció de PTH; les glàndules són menys sensibles al calci.

L' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calcitriol) que, per una banda i independentment del calci, regula la producció de PTH en inhibir la síntesi del RNA missatger de la parathormona (PTH mRNA) a la cèl.lula paratiroïde (23,56) i, per l'altra, protegeix de la hipocalcèmia en afavorir la reabsorció intestinal de calci (24), està disminuït en la insuficiència renal (72-73).

Així doncs, trobem que en la insuficiència renal es dona **hipocalcèmia** que és produïda per: 1) la disminució de l'absorció intestinal de calci secundària al dèficit de calcitriol, i 2) la resistència de l'os a l'acció calcemiant de la PTH (Taula 4).

Taula 4. Hipocalcèmia en la insuficiència renal.
--

1. Disminució de l'absorció intestinal de calci:

a) dèficit de calcitriol

- disminució de la massa renal

- retenció de fòsfor (hiperfosfatúria als estadis inicials, i hiperfosforèmia en la insuficiència renal avançada)

b) dèficit de receptors de calcitriol

2. Disminució de la resposta de l'os a l'acció calcemiant de la PTH:

a) retenció de fòsfor

b) insensibilització de les cèl.lules òssies per nivells persistentment elevats de PTH

c) disminució de calcitriol.

Un altre dels factors claus en la producció de l'hiperparatiroidisme és la **retenció de fòsfor** que es fa palesa en els estadis inicials de la insuficiència renal. La hiperfosforèmia ajuda a l'elevació dels nivells de PTH per diferents mecanismes (Taula 5): afavoreix la hipocalcèmia, inhibeix la producció de calcitriol (62) i estimula possiblement de forma directa la secreció de PTH (61). A més, disminueix la resposta de l'os a l'acció calcemiant de la PTH (74-76), afavorida per la disminució de calcitriol (77) i per una possible desensibilització (*down regulation*) de les cèl.lules de l'os als elevats nivells de parathormona (8).

Taula 5. Efectes de la retenció de fòsfor sobre els nivells de parathormona.

1. Disminueix la síntesi de calcitriol.
2. Afavoreix la hipocalcèmia:
 - a) resistència a l'acció calcemiant de la PTH
 - b) augmenta el producte fosfo-càlcic
3. Augmenta directament la producció de PTH (??)

L'altre dels factors implicats és el **calcitriol**. Es produeix quasi exclusivament a nivell del ronyó (78-79), i, per tant, una disminució de la massa renal s'acompanya d'un descens de la seva producció. Així, ja en els primers estadis de l'evolució de la malaltia renal podem trobar un dèficit de calcitriol, que contribueix al desenvolupament de l'hiperparatiroidisme secundari. Actua (Taula 6): 1) afavorint la hipocalcèmia (per disminució de l'absorció intestinal de calci i de la resposta de l'os a l'acció calcemiant de la PTH) (18, 80) i, 2) per acció directa sobre la síntesi de PTH (9, 25,56,76,81).

Es creu també que el dèficit de calcitriol és responsable de l'augment del "set-point" del calci (definit com a nivell de calci sèric necessari per disminuir en un 50% la secreció màxima de PTH) observat a l'hiperparatiroidisme secundari (19,71).

Estudis *in vitro* en cèl.lules paratiroides d'animals i de l'home han suggerit una disminució del nombre de receptors a nivell cel.lular (26,76,82), que dificultaria encara més la inhibició de la síntesi de PTH.

Amb l'augment del "set-point", hi poden estar relacionats tant l'alteració en els receptors com els baixos nivells de calcitriol circulants.

Taula 6. Dèficit de calcitriol i secreció de PTH.

1. Augmenta el mRNA de la PTH
2. Afavoreix la hipocalcèmia per:
 - a) disminució de l'absorció de calci
 - b) resistència a l'acció calcemiant de la PTH
3. Augmenta el "set point" del calci
4. Descens del nombre de receptors de calcitriol.

5.3. DIAGNÒSTIC

5.3.1. Medició en plasma dels nivells de calci i parathormona:

A causa del metabolisme i de l'eliminació dels diferents fragments d'hormona paratiroidal, la medició de parathormona intacta (PTHi) o paratiroidina és la millor, perquè no és d'eliminació renal i, per tant, no s'acumula quan disminueix el filtrat glomerular (83-84). A més, els nivells de PTHi han demostrat una bona correlació amb la histologia òssia (85-86), de manera que, nivells de PTHi per damunt de 500 pg/ml tenen un alt valor predictiu d'osteïtis fibrosa (87) i per sota de 120 pg/ml s'acompanyen de malaltia de baix remodelat (aplàsia o osteomalàcia) (87-90). Diferents autors han demostrat, també, una bona correlació entre la mida (pes) de les glàndules i els nivells de PTHi (87,91-92).

Tot valor de parathormona ha d'anar acompanyat per un de calci per poder ser interpretat (Figura 12) i descartar falsos nivells d'hipersecretió per hipocalcèmia, hipercalcèmies malignes,...

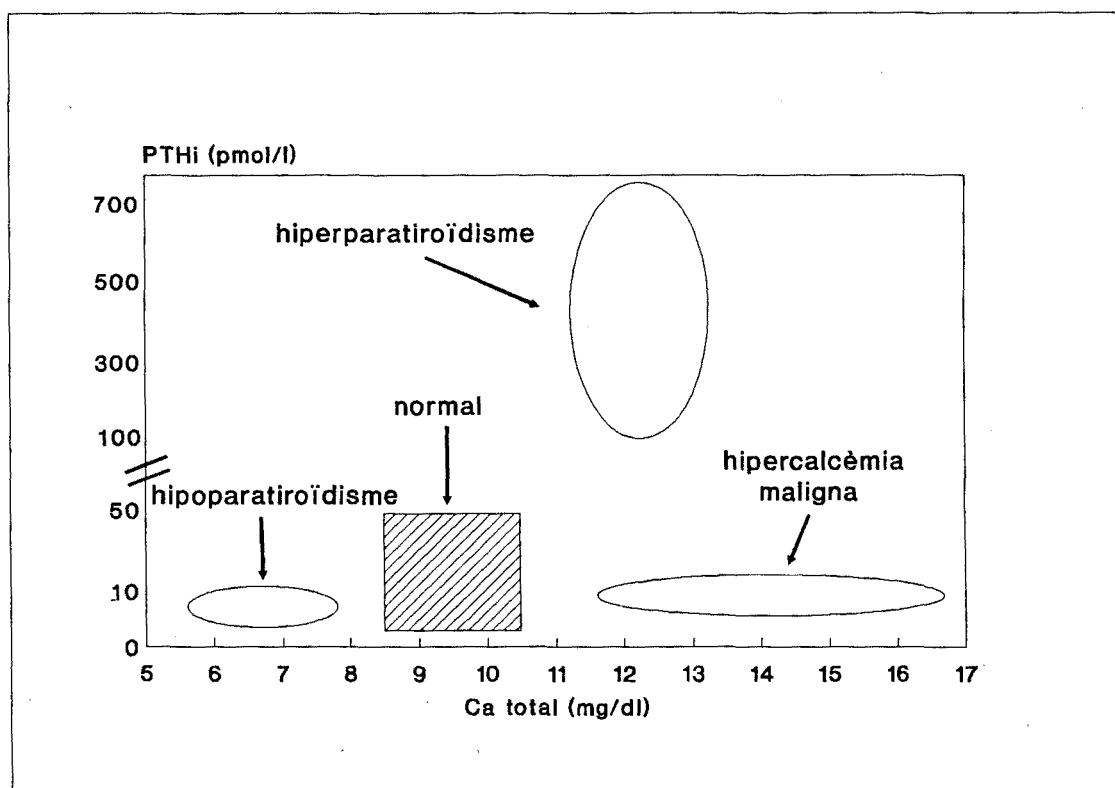


Fig. 12. Interval de referència per a l'avaluació de diferents nivells de parathormona intacta, respecte als nivells de calci.

5.3.2. Diagnòstic per la imatge.

La visualització de les glàndules paratiroides no és tan important per al diagnòstic d'hiperparatiroidisme com per a la localització preoperatòria sol·licitada pel cirurgià i, principalment, en els casos de reintervenció per localitzar possibles glàndules ectòpiques. Qualsevol troballa, per tenir valor, ha d'anar acompanyada de la sospita clínica i analítica, a causa dels nombrosos falsos positius i falsos negatius. Disposem de:

(a) ecografia: (Figura 13) És necessari utilitzar un transductor especial d'alta resolució (7.5-10MHz). Té una bona capacitat per identificar glàndules, però requereix mans expertes; la sensibilitat depèn de la mida de la glàndula i de la localització, i és variable segons les sèries (37,93). Alguns autors l'han utilitzat per tractar recidives post-cirurgia, injectant etilè (94).

(b) TAC: Tècnica útil per identificar glàndules ectòpiques, principalment mediastíniques. Avalua bé els espais retroesofàgic i retrotraqueal. La sensibilitat varia segons les sèries del 50 al 90%.

(c) gammagrafia de sostracció: (Figura 14) Tècnica combinada en la que primer s'administra pertecnetat de tecneci (Tc^{99}), que és captat per la tiroïde, i a continuació tali (Ta^{201}), que és captat per la tiroïde i per les paratiroides. La sostracció de les dues captacions permet d'identificar les paratiroides. No és específica: el Tali també es pot acumular a metastasi de carcinoma, limfoma, Hodgkin i sarcoïdosi.

(d) ressonància magnètica: (Figures 15 i 16) Tècnica més sensible que la TAC; localitza bé les glàndules tant les ortotòpiques com les ectòpiques.

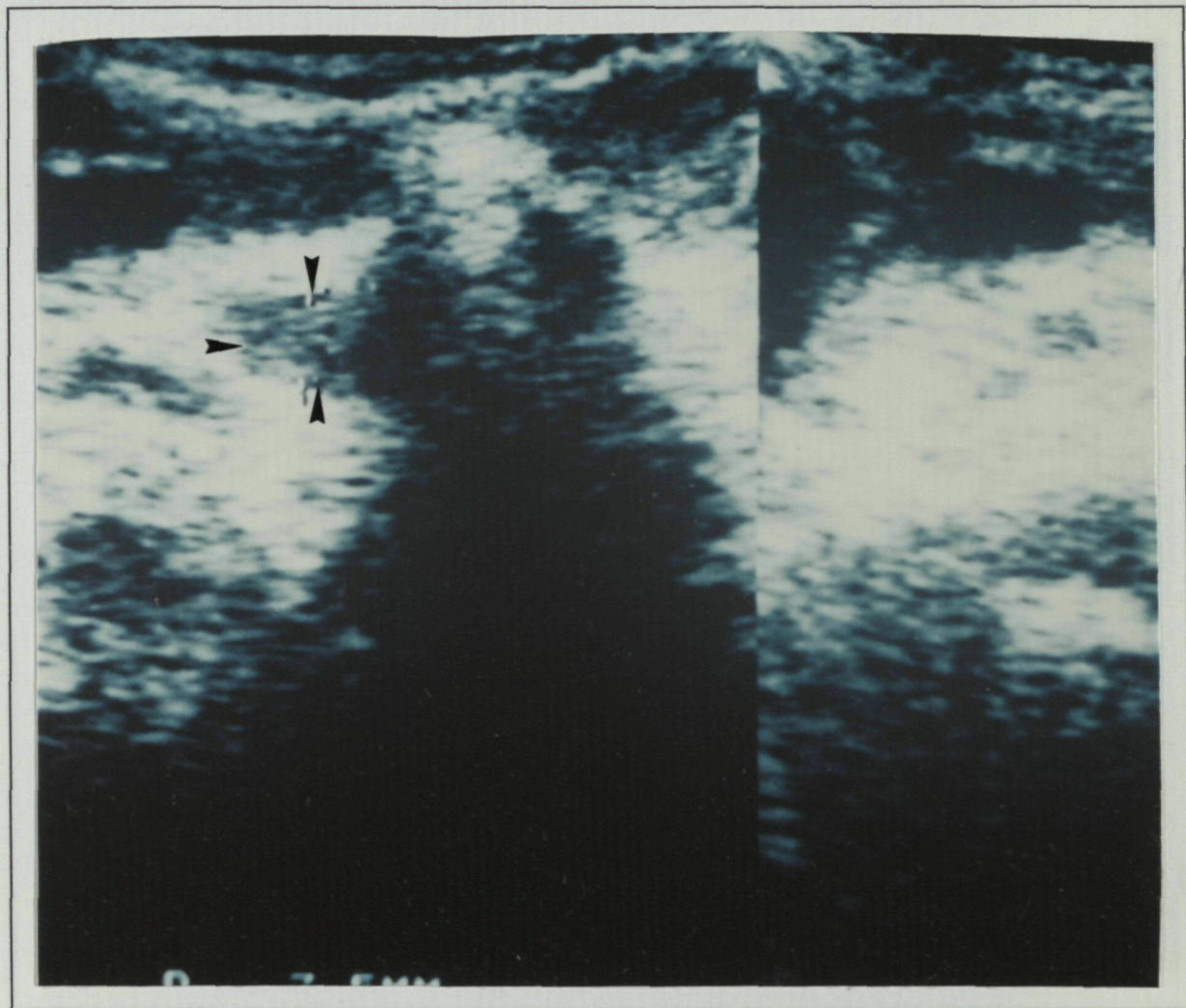


Fig. 13. Ecografia de coll on s'evidencia una glàndula paratiroïde augmentada de tamany.

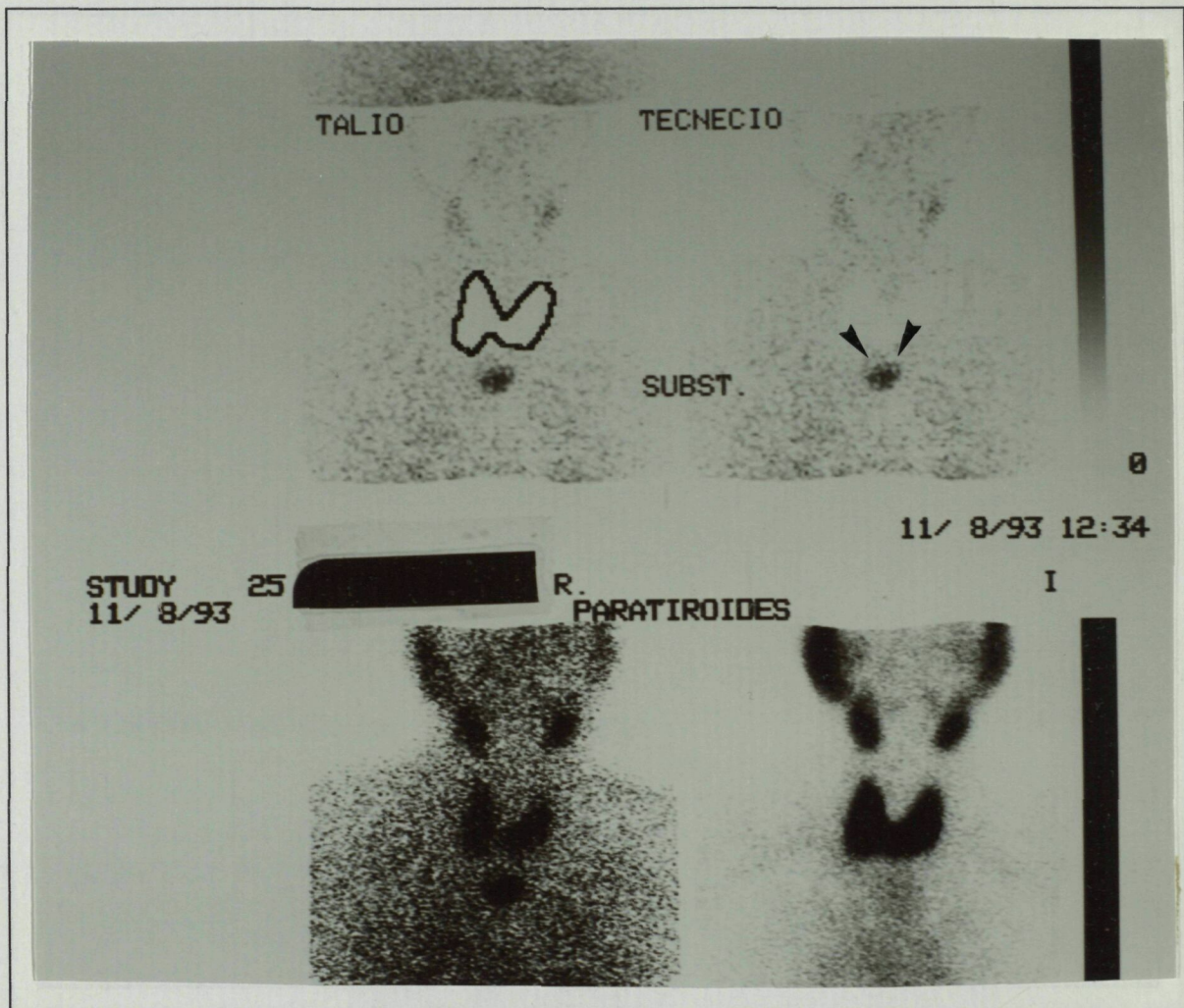


Fig. 14. Gammagrafia de sostracció de paratiroides. S'hi indica amb fletxes, una glàndula augmentada de tamany.

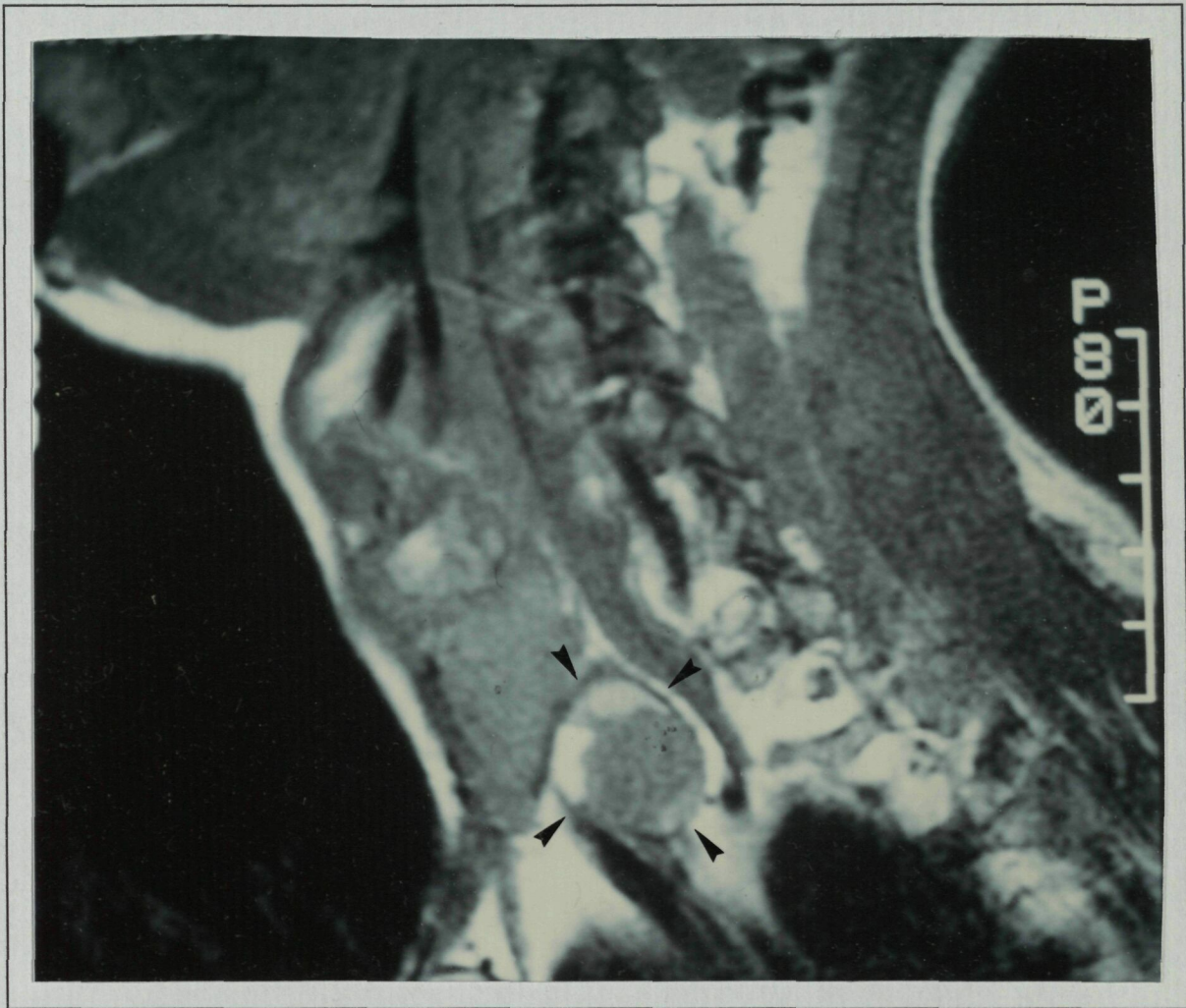


Fig. 15. Ressonància magnètica. Tall sagital a nivell del coll, on queda assenyalada una glàndula paratiroïde.

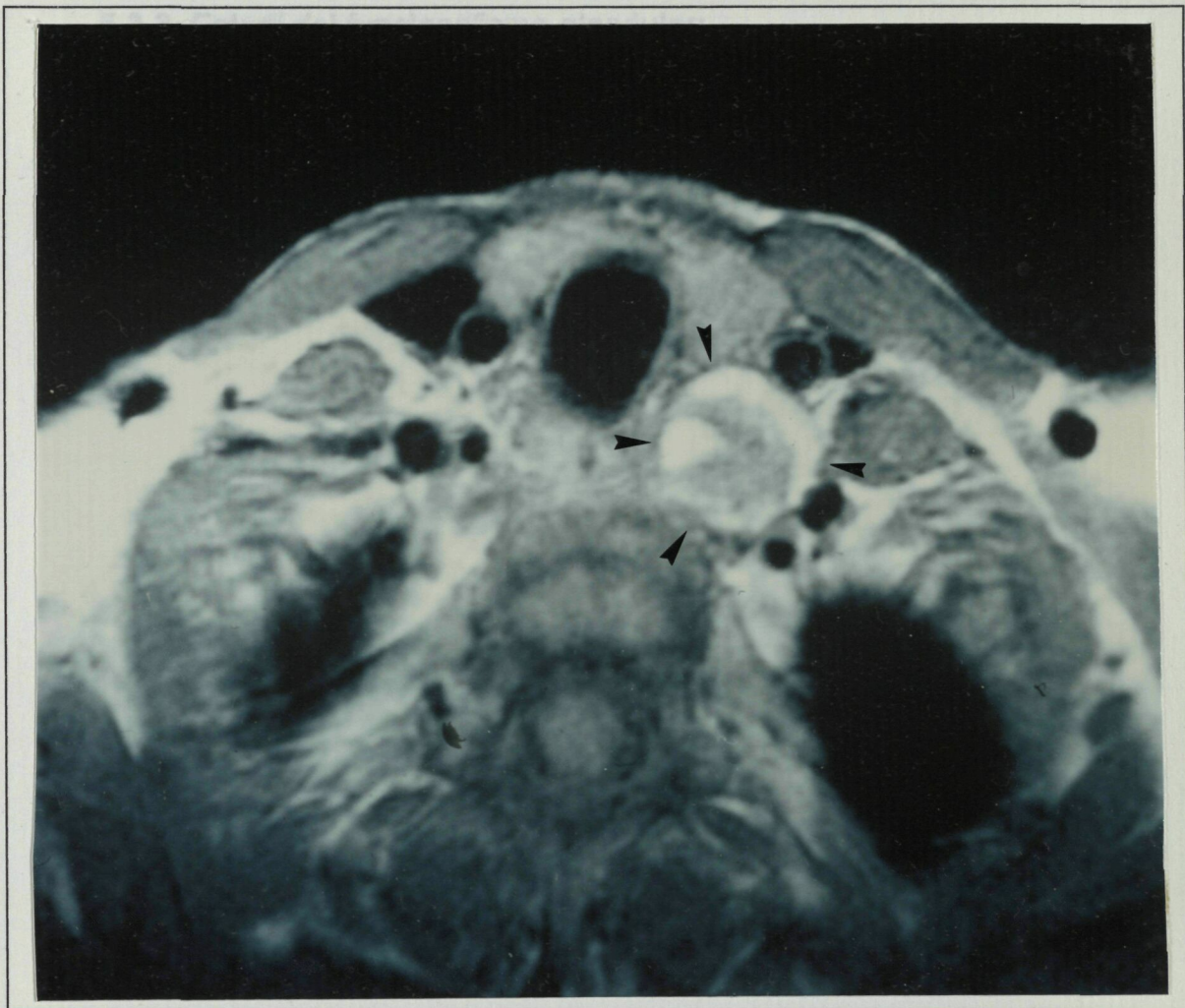


Fig. 16. Ressonància magnètica. Tall transversal a nivell de coll on s'assenyala una glàndula paratiroïde augmentada de tamanay.

Cap a la concentració del calci en la qual la secreció màxima de PTHi es redueix en un 50% (Figura 17) (79,95).

Es un bon mètode per valorar el grau d'hiperparatiroidisme i per fer un seguiment de l'eficàcia del tractament, no hi ha efectes secundaris, però l'elaboració de les dades per a l'obtenció de la corba és complicada i necessita un suport informàtic complex.

Actualment, s'estan desenvolupant altres mètodes més senzills (31) per valorar el funcionament glandular, però encara no està determinada la seva validesa.

5.3.3. Estudi del funcionalisme glandular:

Mayer i cols. (95) i Brown (20) van demostrar que la relació entre el calci extracel·lular i els nivells de PTH s'ajustaven amb una alta significació estadística a un model de corba de tipus sigmoïdal.

Llach i cols. van aplicar aquest model en pacients de diàlisi, de manera que, provocant la inducció controlada d'hipocalcèmia i d'hipercalcèmia mitjançant la variació de la concentració de calci del líquid de diàlisi, amb l'obtenció de diferents mostres de sang per mesurar nivells de parathormona i calci iònic, obtingueren la corba de correlació entre els dos paràmetres, i van poder fer una estimació del grau de severitat de l'hiperparatiroidisme (81).

Per estudiar el funcionalisme glandular, tenim en compte una sèrie de paràmetres obtinguts sobre la corba sigmoïdal que relaciona les dues variables (Ca i PTH): parathormona màxima (PTH_{màx}) o valor màxim de PTHi que s'obté per estimulació amb hipocalcèmia; calci a l'estimulació màxima (CaEM) o nivell de calci amb el qual s'aconsegueix la màxima estimulació de les glàndules; parathormona mínima (PTH_{mín}) o valor mínim de PTHi aconseguit per la inhibició amb hipercalcèmia; calci a la màxima inhibició (CaMI) o nivell de calci amb el qual s'aconsegueix la màxima supressió de les glàndules; pendent o "slope" definit pel quocient $\frac{PTH_{màx} - PTH_{mín}}{CaEM - CaMI}$; i "set-point" de calci o concentració del calci en la qual la secreció màxima de PTHi es redueix en un 50% (Figura 17) (70,96).

És un bon mètode per valorar el grau d'hiperparatiroidisme i per fer un seguiment de l'eficàcia del tractament; no té efectes secundaris, però l'elaboració de les dades per a l'obtenció de la corba és complicada i necessita un suport informàtic complex.

Actualment, s'estan desenvolupant altres mètodes més senzills (31) per valorar el funcionalisme glandular, però encara no està determinada la seva validesa.

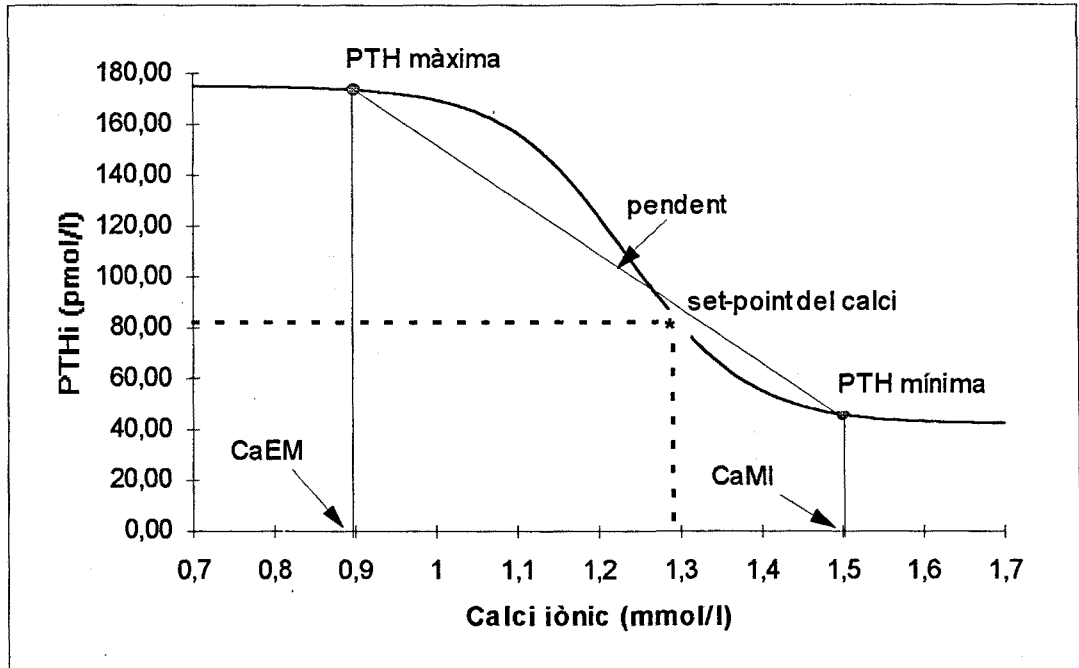


Fig. 17. Corba sigmoïdal calci/PTH i paràmetres que s'obtenen sobre la mateixa: PTH màxima, PTH mínima, set-point del calci i pendent.

5.3.4. Biòpsia òssia:

Atesa la bona correlació entre els nivells de PTHi en sèrum i les troballes histològiques en estudiar l'os i per ser una tècnica invasiva que requereix mans expertes per a l'obtenció de la mostra i un bon tractament de l'os obtingut, actualment no és imprescindible per al diagnòstic de l'hiperparatiroidisme. Serà, però, necessària en casos concrets, com per exemple, per diagnosticar una osteomalàcia subclínica o bé quan no sigui possible arribar al diagnòstic amb els mètodes habituals (97). Permet valorar l'activitat cel.lular osteoblàstica i osteoclàstica, la magnitud de la fibrosi peritrabecular, el volum osteoide, la massa òssia trabecular i la proporció d'os laminar i no laminar, l'existència de dipòsits d'alumini,...essent, així, un mètode definitiu per al diagnòstic d'osteodistròfia renal (98).

5.3.5. Radiologia òssia:

Els dos signes bàsics de l'hiperparatiroidisme secundari són les erosions i les neostosis periòstiques. Les erosions són la transcripció radiològica de les zones de resorció cortical anòmala i les primeres que apareixen es localitzen al subperiosti de la segona falange del dit índex de la mà dominant.

Tenen una correlació força acceptable amb la intensitat de la resorció òssia trobada a la biòpsia i molt bona amb els nivells plasmàtics d'hormona paratiroïde (99-100). Per això, juntament amb la dificultat que suposa una bona interpretació radiològica i l'exposició a les radiacions, no s'ha de considerar com un mètode diagnòstic d'elecció.

5.3.6. Densitometria òssia:

En estudiar la densitat mineral òssia i la seva relació amb el grau d'insuficiència renal tant a nivell de l'os cortical com del trabecular, s'ha demostrat que disminueix en la mesura que progressa el fracàs renal. S'ha trobat també una correlació negativa entre la densitat òssia de l'os cortical i els nivells de parathormona (101), indicant una major sensibilitat d'aquest tipus d'os amb l'acció catabòlica de la PTH. Amb tot, no és una exploració generalitzada.

5.4. PREVENCIÓ I TRACTAMENT.

Vista la fisiopatologia de l'hiperparatiroidisme secundari a la insuficiència renal, s'entén que l'actuació ha de ser a tres nivells:

- * prevenció de la hiperfosforèmia (102): l'administració de quelants del fòsfor;

- * reemplaçament hormonal: vitamina D₃;

- * utilitzar un líquid de diàlisi amb unes apropiades concentracions de calci.

Quan amb aquestes tres mesures no aconseguim frenar l'evolució de l'hiperparatiroidisme, cal plantejar-nos el tractament quirúrgic.

5.4.1. Quelants del fòsfor.

Se'n disposa de diferents tipus, amb diferent capacitat per unir-se al fòsfor:

(a).- **Gels d'alumini:** (103) molt efectius, però a llarg termini poden produir toxicitat en acumular-se l'alumini. Actualment es recomana limitar el seu ús.

(b) **Compostos amb calci:** menys efectius que els anteriors:

b.1 Carbonat de calci: en són necessàries dosis altes. El principal efecte secundari és la hipercalcèmia, que s'intenta evitar utilitzant líquids de diàlisi baixos en calci (104-108).

b.2. Citrat de calci: també produeix hipercalcèmia. Desaconsellat pel risc d'afavorir l'absorció d'alumini.

b.3. Acetat de calci: és el més efectiu d'aquest grup. Té una gran afinitat per al fòsfor, amb un ampli interval de pH, a diferència del carbonat de calci, que és efectiu només en pH àcid. Produeix menys hipercalcèmia, però té pitjor tolerància gàstrica, el que fa que el compliment sigui inferior.(109-114).

5.4.2. Vitamina D₃:

La forma activa de la vitamina D₃, l'1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol, és essencial per al control de l'hiperparatiroidisme secundari.

L'elevació dels nivells de calci observats després de l'administració de calcitriol s'ha considerat durant molt de temps com el mecanisme que frenava la secreció de parathormona i millorava, per tant, l'hiperparatiroidisme.

Com hem assenyalat anteriorment, estudis recents han demostrat que el calcitriol *per se*, sense hipercalcèmia, inhibeix la síntesi i la secreció de parathormona (23-24).

Des de la seva descoberta la via d'administració havia estat l'oral en diferents pautes i dosis (contínua, bolus dos o tres cops per setmana,...), cara a obtenir uns nivells plasmàtics òptims de vitamina D₃ i evitar la hipercalcèmia secundària (29-30,115-126).

L'aparició de la forma activa de la vitamina D₃ d'administració intravenosa ha permès controlar hiperparatiroidismes més severos, en aconseguir nivells plasmàtics més alts. Diferents estudis que comparen les dues vies d'administració (31-32,35,43,81,127) conclouen que el calcitriol intravenós suprimeix millor la secreció de parathormona i produeix menys hipercalcèmia, ratificant l'efecte directe sobre la funció paratiroidal (63,128). Amb tot, no està demostrat l'avantatge sobre el calcitriol en "bolus" orals; no s'han realitzat estudis amb calcitriol intravenós en pacients afectats d'hiperparatiroidisme sever a llarg termini, i tampoc es coneix l'efecte del calcitriol intravenós en l'hiperparatiroidisme secundari de tipus nodular, amb escassa expressió de receptors per l'1,25-dihidroxicolecalciferol.

El calcitriol intravenós s'ha recomanat a (35):

- 1.- pacients que no es prenen el calcitriol oral;
- 2.- malalts amb hiperparatiroidisme sever, que no es poden tractar amb calcitriol oral per hipercalcèmia, als que, antigament, se'ls hauria fet paratiroidectomia;
- 3.- pacients als que apareix hiperfosforèmia amb el tractament amb calcitriol oral;
- 4.- pacients amb hiperparatiroidisme secundari greu, candidats a cirurgia, i durant una o dues setmanes abans de la intervenció, cara a evitar la hipocalcèmia postquirúrgica.

Més recentment, s'està estudiant la utilització de d'altres metabòlits de la vitamina D₃ amb menys acció hipercalcemiant (129) com són: 1- α -hidroxivitamina D₃ (130-134), 22-oxa-1,25(OH)₂D₃ (OCT) (135-138), 24,25(OH)₂D₃ (139-141), ED-71 (138).

5.4.3. Líquid de diàlisi.

La concentració estàndard de calci del líquid de diàlisi, de 3-3.5 mEq/l de calci, s'ha vist que produeix un balanç positiu de calci des del líquid de diàlisi al pacient, de manera que el calci plasmàtic post-diàlisi és superior al de l'inici, cosa que pot afavorir la calcificació de teixits tous i la hipertensió arterial (142).

Per això i per poder administrar calcitriol a dosis plenes, es recomana la utilització de líquids de diàlisi en unes concentracions més fisiològiques de calci: 2.5 mEq/l (101,111,143), que produeixin un balanç neutre de calci (142).

Amb tot, alguns autors defensen la utilització de líquids de diàlisi amb 3-3.5 (30,128,144-145) i, fins i tot, amb 4 mEq/l de calci (115) per evitar hipocalcèmies postdiàlisi i l'estimulació de la secreció de parathormona empitjorant l'hiperparatiroidisme (146-147).

5.4.4. Paratiroidectomia.

La cirurgia de les glàndules paratiroides s'ha indicat en (86,148):

- * hipercalcèmia, principalment si s'acompanya de símptomes mentals o d'hipertensió severa;
- * calcifilaxi, és a dir, ulceracions cutànies isquèmiques amb calcificacions vasculars;
- * hiperfosforèmia persistent, malgrat l'administració i compliment estricte del tractament amb quelants;
- * altres manifestacions de l'hiperparatiroidisme: anèmia, per afectació òssia; hipertròfia ventricular esquerra; i sobre el teixit neuromuscular (neuropatia perifèrica);
- * absència de resposta al tractament amb vitamina D₃, ja sigui per via oral o intravenosa.

La tècnica quirúrgica d'elecció no està encara prou clara. Per una banda, l'alt nombre de recidives de l'hiperparatiroidisme després de la paratiroidectomia subtotal, descrits en diferents revisions (90,149-152.), fa pensar que el mètode quirúrgic d'elecció seria la paratiroidectomia total, i més, si tenim en compte, que, amb aquesta tècnica, en estudis a llarg termini, s'han descrit nivells normals de parathormona (128) i, fins i tot, de recidives (148).

El gran obstacle a la paratiroidectomia total és l'aparició d'hipoparatiroidisme i malaltia òssia adinàmica, i un major risc d'intoxicació per alumini (90,149).

La paratiroïdectomia total amb autotrasplant fresc o crioconservat (generalment a nivell d'avantbraç), s'ha criticat per les freqüents recidives de l'hiperparatiroïdisme (151-153) i perquè s'ha observat en la histologia de l'empelt, a més d'una important hiperplàsia, que el múscle adjacent, el teixit adipós i els canals vasculars han estat envaïts, cosa que podria afavorir el desenvolupament de metàstasi del teixit paratiroïdal a distància, produïda per l'absència de càpsula del teixit empeltat. Un altre dels motius en contra d'aquesta tècnica és que l'empelt es pot tornar maligne (154).

De totes maneres, en pacients amb possibilitat de trasplant, es recomana la tècnica de crioprecipitació, que permet conservar l'empelt durant uns mesos i reimplantar-lo, si es desenvolupa hipoparatiroidisme (150).

III. MATERIAL I MÈTODES

1. SELECCIÓ DE PACIENTS:

S'inclouen en un protocol de tractament amb 2 mcg de calcitriol intravenós, 12 pacients, 9 dones i 3 homes, afectats d'insuficiència renal crònica terminal de diferent etiologia, en tractament substitutiu amb hemodiàlisi, del Servei de Nefrologia de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova, i de la Unitat de Diàlisi de l'Hospital de Santa Maria de Lleida, afectats d'hiperparatiroidisme secundari que no és possible controlar amb derivats de la vitamina D₃ per via oral, en les dosis habituals de 0.25 mcg diaris o a dies alterns.

L'edat mitjana és de 50.5 ± 18 anys (interval 20-70), el temps en diàlisi de 80.5 ± 44.5 mesos (interval 37-178). A tots ells, se'ls explica el protocol i donen la seva conformitat per a ser-hi inclosos.

Definim l'hiperparatiroidisme d'acord amb els següents criteris:

- a) Nivells de parathormona intacta (PTHi) superiors a 50 pmol/l, amb un calci plasmàtic total (Ca) superior a 8.5 mg/dl.
- b) Elevació de les xifres de fosfatases alcalines (FA) 1.5 vegades per damunt dels valors normals.

Els criteris d'exclusió de l'estudi són:

- a) Xifres d'alumini en plasma superiors a 75 mcg/l.
- b) Calcèmia inferior a 8.5 mg /dl.

La Figura 18 reflecteix els nivells de parathormona i calci, en condicions basals, de tota la nostra població en tractament substitutiu amb hemodiàlisi en el moment que es va plantejar l'estudi.

2. DISSENY DE L'ESTUDI:

L'estudi és de tipus seqüencial, de manera que cada malalt és el seu propi control, mantenint fixa la pauta de diàlisi: tipus de membrana, flux de sang i del líquid de diàlisi, i heparina.

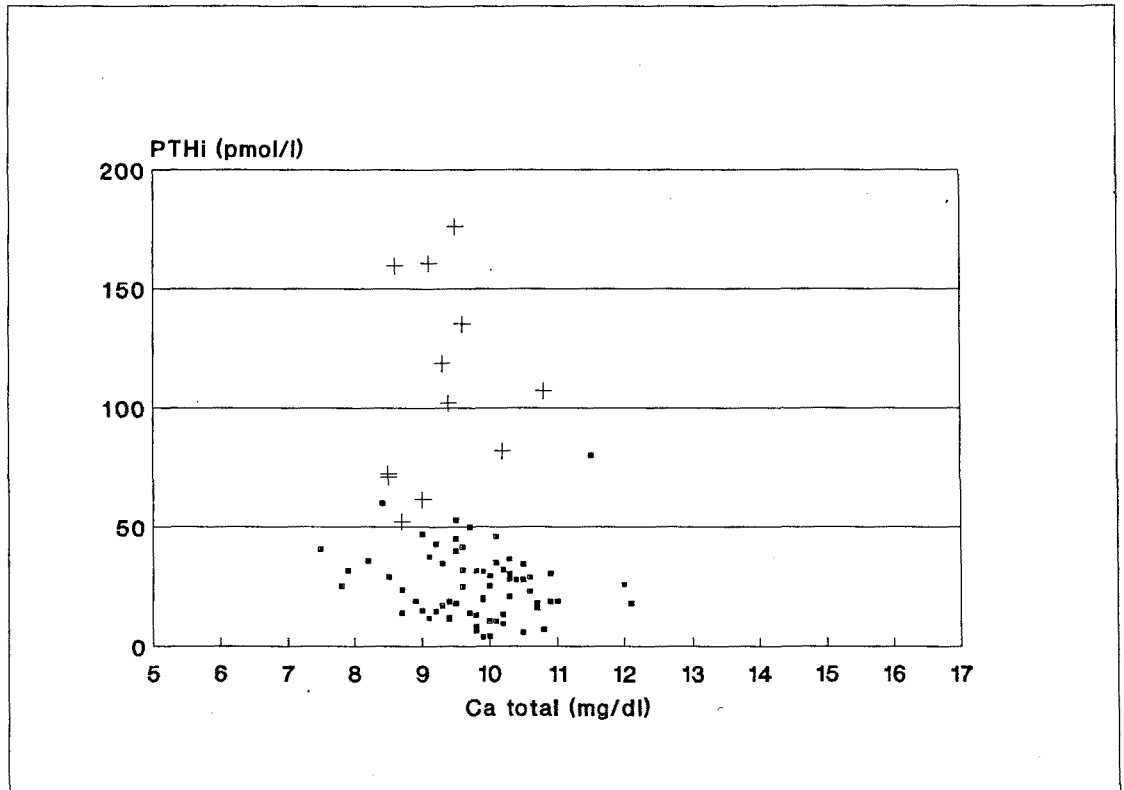


Fig. 18. Nivells de parathormona i de calci de tota la població estudiada, en el moment de plantejar l'estudi. En total 78 malalts. Els inclosos en l'estudi són els assenyalats amb una (+).

2.1. FASES:

2.1.1. Fase prèvia:

Als pacients seleccionats, se'ls suspèn el calcitriol oral i el carbonat de calci durant 1 setmana, recomanant, com a quelant del fòsfor, l'hidròxid d'alumini. Així evitem canvis iatrogènics dels nivells plasmàtics basals d'1,25-dihidroxicolecalciferol i l'elevació del producte fosfo-calcic.

Passat aquest període, es fan determinacions en plasma dels nivells d'hormona paratiroïdal intacta (PTHi), calci total (Ca), calci iònic (Ca^{++}), fòsfor (P), fosfatases alcalines (FA) i 1-25-dihidroxicolecalciferol.

2.1.2. Primera fase : valoració de la resposta al tractament amb 2 mcg de calcitriol intravenós.

Estudi dinàmic del funcionalisme glandular mitjançant l'obtenció de la corba sigmoïdal i de la regressió lineal semilogarítmica que relacionen el calci i la parathormona, segons el mètode descrit més endavant, abans i després de tres mesos de tractament amb 2 mcg de calcitriol intravenós.

Tractament amb calcitriol intravenós:

Una vegada fet l'estudi del funcionalisme glandular, iniciem el tractament amb calcitriol intravenós en dosis de 2 mcg, en bolus postdiàlisi, per l'agulla venosa, tres cops per setmana durant 3 mesos.

Durant aquest període, es fan controls setmanals de calci i fòsfor amb supressió o disminució de la dosi de calcitriol, si el calci total és superior a 11.5 mg/dl (Ca^{++} de 1.43 mmol/l) o el producte fosfo-càlcic és superior a 70. Cada mes es determinen els nivells de PTHi, Ca^{++} , FA, i P, per valorar la resposta al tractament.

La dosi no es modifica fins després de fer la valoració del funcionalisme glandular, en tots els pacients.

Per evitar la hipercalcèmia, utilitzem un líquid de diàlisi amb 2.5 mEq/l de calci, i hidròxid d'alumini com a quelant del fòsfor.

Finalitzats els tres mesos de tractament, estudiem de nou el funcionalisme glandular amb l'obtenció de la corba sigmoïdal i de la regressió lineal semilogarítmica calci / parathormona.

Aquesta primera fase ens permet diferenciar dos grups:

- malalts que responen a una dosi de 2 mcg de calcitriol intravenós.
 - malalts que no responen a una dosi de 2 mcg de calcitriol intravenós.
-

Considerem que es respon al tractament quan la PTHmàx després de tres mesos ha disminuït un 20% respecte dels valors basals. No considerem com a indicador de resposta a la PTHb, ja que el seu descens s'acompanya de modificacions en el Ca sèric i no permet valorar l'efecte inhibidor directe del calcitriol.

Estudiem les probables causes de manca de resposta en el grup dels que no responen, tenint en compte els nivells de parathormona basals, màxims i mínims i les xifres de calci i fòsfor.

2.1.3. Segona fase: increment seqüencial de la dosi de calcitriol a 4 i 6 mcg, i valoració de la resposta al tractament amb 6 mcg.

Diferenciem dos subgrups:

I) pacients amb nivells de fòsfor dins de la normalitat.

II) pacients amb hiperfosforèmia.

I) Pacients amb nivells de fòsfor dins de la normalitat:

Se'ls augmenta la dosi de calcitriol intravenós a 4 mcg tres vegades a la setmana durant tres mesos, i, després, a 6 mcg, amb nou estudi del funcionalisme glandular a les quatre setmanes.

II) Pacients amb hiperfosforèmia:

Als pacients que no responen al tractament amb 2 mcg i presenten una elevació de les xifres de fòsfor sèric, se'ls suspèn definitivament el calcitriol intravenós.

3. ESTUDI COMPARATIU DE DOS MÈTODES DE VALORACIÓ DEL FUNCIONALISME GLANDULAR.

3.1. CORBA SIGMOÏDAL.

3.2. REGRESSIÓ LINEAL SEMILOGARÍTMICA.

Es comparen els paràmetres derivats de la corba sigmoïdal amb els obtinguts en calcular la regressió lineal, de més fàcil obtenció, per valorar la seva validesa.

4. METODOLOGIA.

4.1. ESTUDI DEL FUNCIONALISME GLANDULAR.

4.1.1. Corba sigmoïdal:

D'acord amb la tècnica descrita per Dunlay i col. l'any 1989 (81), provoquem l'estimulació i la inhibició màximes de les glàndules paratiroides en canviar la concentració de calci del líquid de diàlisi, en dues sessions separades per una setmana.

a) Estimulació màxima: diàlisi amb hipocalcèmia.

Es provoca mitjançant la inducció d'hipocalcèmia dialitzant al pacient durant 2 hores amb un líquid de diàlisi d'1 mEq/l de calci.

Es fan extraccions simultànies de sang de la línia arterial per determinar els nivells plasmàtics de PTHi i Ca^{++} als minuts: 0, 15, 30, 45, 60 i 120.

La resta de temps fins a 4 hores, l'hemodiàlisi continua amb un líquid de 3.5 mEq/l de calci i els controls sistemàtics de tota sessió.

b) Inhibició màxima: diàlisi amb hipercalcèmia.

Es du a terme el segon dia de diàlisi de la següent setmana. Es provoca en dialitzar al pacient durant dues hores amb un líquid de diàlisi de 4 mEq/l de calci.

Durant la hipercalcèmia, es fan extraccions de línia arterial per determinar els nivells plasmàtics de PTHi i Ca^{++} als minuts: 0, 30, 60, 90 i 120.

La resta de temps fins a quatre hores, es dialitza amb un líquid de 2.5 mEq/l de calci, amb els controls sistemàtics de totes les sessions.



A les dues diàlisis, es realitza control electrocardiogràfic abans de començar-la i al final de la segona hora, amb monitorització continua de la freqüència cardíaca durant les dues primeres hores, per descobrir possibles arítmies secundàries a les variacions de calci plasmàtic.

Amb les dades analítiques obtingudes, calculem la **corba sigmoïdal** que relaciona el calci i la parathormona, i una sèrie de paràmetres sobre la mateixa, que ens permetran estudiar el funcionalisme glandular:

- * PTHi màxima (PTHmàx): representa la màxima estimulació de les paratiroides i es defineix com el nivell màxim de PTH observat en resposta a la hipocalcèmia i no augmenta malgrat que continuï disminuint el calci. Reflecteix la màxima capacitat secretora de les glàndules i, per tant, és un indicador de la massa glandular.
 - * Calci a la màxima estimulació glandular (CaEM) o nivell de calci sèric amb el qual s'aconsegueix el nivell màxim de PTH .
 - * PTHi mínima (PTHmín): representa la màxima inhibició glandular i es defineix com el nivell més baix de PTH observat en resposta a la hipercalcèmia i no disminueix malgrat que continuï augmentant el calci.
 - * Calci a la màxima inhibició (CaMI) o nivell de calci sèric amb el qual s'aconsegueix la màxima inhibició de les glàndules .
 - * PTHi basal (PTHb), definit com el nivell de PTH que es correspon amb el calci basal, abans d'induir canvis en el calci sèric.
 - * "Set point" del calci, definit com a nivell de calci sèric amb el qual la PTHmàx es redueix en un 50%.
 - * "Slope" o pendent de la corba: medeix els canvis de la PTH per cada nivell de calci i pot proporcionar informació sobre la sensibilitat de les cèl·lules paratiroides al calci. El calculem d'acord a la fórmula que es descriu a la Plana 55 de "Material i mètodes".
 - * Quocient PTHb / PTHmín.
-

4.1.2. Regressió lineal:

Els valors de PTHi obtinguts amb la hipo i la hipercalcèmia els transformem semilogàrfmicament, fem una regressió lineal semilogàrfmica entre les dues variables (calci i parathormona), que representem en forma de recta, cosa que ens permet la comparació entre els pacients. Definim sobre la recta una sèrie de paràmetres obtinguts en fer el càlcul de l'equació de regressió lineal (31): la intercepció amb l'eix de les ordenades i el pendent.

Calculem els nivells de PTH que corresponen a un calci iònic d'1 mmol/l i d'1.4 mmol/l aplicant la fórmula de la recta de regressió que s'explica a "l'Anàlisi Estadística". Del valor així obtingut sobre l'eix de les ordenades (lnPTH), se'n fa el càlcul de l'antilogaritme, per conèixer el valor de la PTH.

Utilitzem aquests dos valors de calci iònic, en ser nivells reals als que arriben tots els pacients de l'estudi en provocar-los la màxima estimulació i inhibició. D'aquesta manera evitem el risc d'errors derivats d'extrapolacions per damunt o per sota dels valors obtinguts, en ser conscients que la recta no expressa el comportament biològic real de la glàndula (Figura 19).

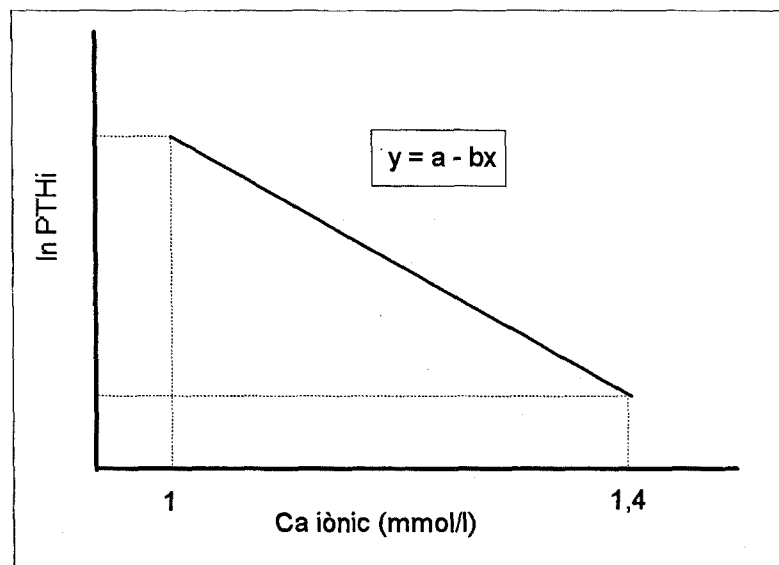


Fig. 19. Representació de la recta de regressió lineal semilogàrfmica i dels paràmetres calculats sobre ella.

4.2. DETERMINACIONS BIOQUÍMIQUES

La determinació d'1,25-dihidroxicolecalciferol es fa per radioimmunoanàlisi. Els nivells de referència van de 18 a 78 pg/ml.

La determinació d'hormona paratiroidal intacta es fa per ICMA (immunochemyluminescence assay), mètode no competitiu amb anticossos marcats (Magic[®] Lite Intact PTH Immunoassay, Ciba-Corning Diagnostics Corp., Medfield, MA). L'interval de normalitat és d'1.2-5.6 pmol/l.

El calci iònic es determina amb un aparell Corning 634. Per a l'extracció de mostres s'utilitzen xeringues de gasometria arterial amb heparina de liti balancejada amb calci (Balanced Heparin for Ca⁺⁺, Ciba Corning) que es llença al moment de carregar la sang. L'interval normal va d'1.18 a 1.30 mmol/l (4.72-5.20 mg/dl).

La determinació de fosfatases alcalines totals es realitza pel mètode del p-nitrofenilfosfat, amb "buffer" de dietanolamina (Hitachi 717, Boehringer Mannheim, Germany); els valors normals estan entre 98-279 UI/l. El calci total es determina pel procediment de l'o-cresolftaleïna (Hitachi 717, Boehringer Mannheim, Germany); els valors normals van de 8.08-10.40 mg/dl. El fosfat, pel sistema de formació de fosfomolibdat (Hitachi 717, Boehringer Mannheim, Germany), amb uns valors normals entre 2.7-4.5 mg/dl.

La determinació de l'alumini és per espectrofotometria d'absorció atòmica en forn de grafit. Tots els malalts inclosos en l'estudi tenen uns nivells plasmàtics dins dels límits marcats pel laboratori pels pacients afectats d'insuficiència renal crònica terminal (< 75 mcg/l).

El líquid de diàlisi d'1 mEq/l de calci és preparat pel Servei de Farmàcia de l'Hospital Arnau de Vilanova. El líquid de 4 mEq/l s'aconsegueix afegint, a una garrafa de 5 litres de líquid de diàlisi de 3,5 mEq/l, 6.61 gr de Cl₂Ca, és a dir, 5 ampolles de 10 ml de clorur de calci al 10%.

4.3. ANÀLISI ESTADÍSTICA.

Els resultats obtinguts de totes les variables estudiades s'expressen com a mitjana \pm desviació estàndard ($x \pm ds$). Per comparar el grup dels que responen i el dels que no responen, utilitzem el test de la t-Student. Considerem que existeix significació estadística quan la $p < 0.05$.

Les dades aparellades calci / parathormona obtingudes amb la màxima estimulació i inhibició, les expressem:

I.- En forma de corba sigmoïdal, obtinguda mitjançant l'ajust realitzat pel paquet informàtic SYSTAT[®]. Per definir els nivells de PTHmàx i PTHmín i buscar els calcis corresponents, utilitzem el full de càlcul del programa EXCEL 4.0[®], i agafem aquell punt a partir del qual les variacions de la parathormona són mínimes o nul·les, al marge de les variacions del calci.

Per calcular el pendent de la corba, n'anulem els dos extrems ja que es mouen en un ampli interval de calci amb pocs canvis de la PTH. Això, ho aconseguim substituint la PTHmàx de la fórmula per la PTH al 95 % del seu valor, i com a PTHmín la PTH mínima més el 5 %; al denominador posem els nivells de calci que corresponen a ambdues situacions, segons el mètode descrit per Llach (81):

$$pendent = \frac{PTH_{m\grave{a}x} - PTH_{m\grave{i}n}}{Ca_{m\grave{a}x} - Ca_{m\grave{i}n}}$$

$$\frac{[0.95 PTH_{m\grave{a}x} - (PTH_{m\grave{i}n} + 0.05)] \times 100}{Ca_{95\% PTH} - Ca_{5\% PTH}}$$

II.- En forma de recta, fent una transformació semilogarítmica (lnPTHi). Apliquem un ajust mitjançant la regressió lineal pel mètode de mínims quadrats expressant la seva bondat d'ajust per mitjà del càlcul del coeficient de regressió (r^2), i n'obtenim una recta amb un pendent (b) i una intercepció amb l'eix de les ordenades (a). Així, per mitjà de la fórmula:

$$y = a - bx$$

on a = intercepció amb l'eix de les ordenades quan el calci és zero; b = pendent de la recta; x = valor del calci; i y = valor de la PTHi en logaritmes neperians, podem obtenir diferents valors de parathormona que corresponen a uns altres de calci.

Per dibuixar i calcular el pendent de la recta de regressió no tenim en compte els valors de parathormona inferiors a la PTHi màxima obtinguts, tot i disminuir els nivells de calci, i que definim com a "fatiga glandular" (31,155).

En tots els casos utilitzem les xifres de calci iònic.
