

INSTITUTO DE NEFROLOGIA

Hiperparatiroidismo primario con urolitiasis. Valor de la prueba de infusión de calcio

Por los Dres.:

REYNALDO MAÑALICH COMASÍ, JOSE M. de DIOS VIDAL† y CARLOS REDONDO

FERNANDEZ* y las Técnicas:

PILAR JIMENEZ e ISORA GONZALEZ

Mañalich Comas, R. y otros. *Hiperparatiroidismo primario con urolitiasis. Valor de la prueba de infusión de calcio.* Rev Cub Med (supl.) 21: 3, 1982.

Se estudian los efectos de la infusión endovenosa de calcio sobre las concentraciones de calcio y fósforo plasmático, así como la fracción de excreción de fósforo (Cp/Ccr) en un paciente con hiperparatiroidismo primario. Los resultados demuestran una hiperfosfaturia consecutiva a la infusión de calcio, lo cual ha sido atribuido a una autonomía de la glándula paratiroides. Esta prueba es de gran valor en el diagnóstico indirecto de HPTP, tanto en los pacientes que evolucionan con hipercalcemia, como a los que presentan un calcio plasmático en el límite superior del rango normal.

INTRODUCCION

La frecuencia de HPTP en pacientes con urolitiasis ha variado en los últimos años, desde el 2% en los períodos en que no se hacían estudios bioquímicos sistemáticos y precisos, hasta el 10%, como informan algunos autores en la época actual.¹⁻²

La medición de la hormona paratiroidea inmunorreactora en el suero (PTA) ha ido muy útil en el diagnóstico de esta entidad, pero su heterogeneidad inmunoquímica, lo técnicamente difícil y costoso del método, hace que tenga grandes limitaciones como procedimiento diagnóstico.³

La determinación en la orina de la concentración de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) por medio del radioinmunoanálisis es mucho más simple, barato y, para algunos autores, superior a las concentraciones séricas de PTH, en el diagnóstico de esta enfermedad,⁴ aunque su utilidad es mayor en la distinción del síndrome hipercalcémico.

A pesar de estos hechos, la mejor prueba diagnóstica para detectar HPTP en un paciente con urolitiasis, es la cifra de calcio total en suero.

†BYZí `c[cž -bghñ hc`XY`BYZc`c[ÉU
†† 7]fi `Ubc"-bghñ hc`XY`bYZc`c[ÉU`

Si aceptamos estos hechos, es imprescindible la introducción de técnicas precisas y exactas para la determinación del calcio.

Los límites normales de la concentración de calcio sérico y de la calciuria de 24 horas, varían según los diferentes laboratorios, de acuerdo con los procedimientos analíticos utilizados.

Es condición indispensable en todo grupo de trabajo que atienda a pacientes con urolitiasis, realizar un grupo control de sujetos normales, para poder limitar los valores de calcio en suero y en orina de 24 horas, estableciéndose como variación normal, 2 S D por encima y por debajo del promedio.

Una vez realizado este estudio control, no solamente se pone de manifiesto en los sujetos con urolitiasis, los casos con HPTP, que evolucionan con hipercalcemia e hipercalciuria, sino que nos permite separar entre los pacientes con normocalcemia, aquéllos que se encuentran en el límite superior de las cifras séricas de calcio.

Tanto en los pacientes con hipercalcemia, como en los que presentan normocalcemia en el límite superior, serán los indicados para realizarles los estudios indirectos de la secreción de PTH, a través de los exámenes de depuración y reabsorción tubular de fósforo.

El objetivo fundamental de este trabajo es mostrar los efectos que la infusión endovenosa aguda de calcio produce en la excreción renal de fósforo en un paciente con adenoma hiperparatiroideo, que evolucionó con hipercalcemia e hipercalciuria

OBSERVACION

Paciente de 51 años de edad, del sexo femenino, que desde el año 1971 ha presentado varios cólicos nefríticos. En 1972 se le practicó una intervención quirúrgica (ureterolitomía) por cálculo uretral íoxalato de calcio).

Los estudios urográficos seriados muestran una litiasis coraliforme del riñón izquierdo, y un cálculo que ocupa el cáliz inferior del riñón derecho.

Las curvas renográficas muestran una función muy pobre del riñón izquierdo, y una reducción alobal moderada del riñón derecho.

La paciente ha mantenido durante toda su evolución una bacteriuria persistente a *Proteus mirabilis*, fundamentalmente.

En los exámenes radiológicos practicados, no se pudo demostrar las anomalías óseas presentes en el HPTP.

Los estudios bioquímicos realizados, así como la exploración de la función glomerular y tubular, puede verse en el cuadro I.

La exploración quirúrgica del cuello, reveló una glándula paratiroidea, aumentada de tamaño (500 mg) y que el histopatólogo identificó como un adenoma

MATERIAL Y METODO

Para establecer el grupo control, se estudiaron 25 sujetos normales (16 hombres y 9 mujeres), cuyas edades oscilaron entre los 17 y 44 años. ($27 \pm 10,2$ años).

CUADRO I

P_{Cr}	C_{Cr}	C_p	$O_p/24\ h$	T.R.F.-p	P_{Ca}	$O_{Ca}/24\ h$	P_p	$P_{Fosf. Alc.}$
mg %	ml/mto	ml/mto	mg/24 h	%	mg %	mg/24 h	mg %	U/L
1,43	30	9,8	426,4	69,2	13	247	3,01	196

Instituto de Nefrología.

Todos los pacientes se mantuvieron con una dieta e ingestión libre de líquidos durante la recolección de las muestras.

Las muestras de orina se recolectaron durante 24 horas en dos períodos de 12 horas. Se determinó la creatinina por el método de Grafnetter, el ácido úrico por la técnica de uricasa, el fósforo por la reacción con molibdato-vanadato y el calcio por el método de gloVal.

Los aclaramientos de creatinina y fósforo se realizaron utilizando la fórmula clásica ov/p

La fracción de reabsorción de fósforo en por ciento se obtuvo utilizando la fórmula $(1 - \frac{C_p}{C_{Cr}}) \cdot 100$.

La excreción absoluta de calcio y fósforo en la orina se expresaron en mg/12 horas y mg/24 horas.

Método para la infusión endovenosa aguda de calcio:⁵

La paciente que estaba ingiriendo una dieta normal y no recibió tratamiento con diuréticos, vitamina D o calcio oral, se le administró 20 mg de ión calcio por kilogramo de peso, en forma de gluconato de calcio, disuelto en un litro de suero glucosado al 5%. Esta solución fue administrada en forma endovenosa, en un período de 4 horas (12 m a 4 pm).

En las 24 horas anteriores y posteriores a la infusión de calcio, se recogieron 3 muestras de orina en períodos de 8 horas. Las muestras de sangre se obtuvieron antes de la infusión, inmediatamente después de terminada la misma, a las 4 horas y a las 24 horas siguientes.

Los efectos que la infusión de calcio produjo en la excreción de fósforo, fueron valorados con los mismos índices señalados anteriormente, V comparado en los mismos períodos.

Las variaciones en la fracción de reabsorción de fósforo pre y posinfusión fueron medidas en porcentajes, utilizando la siguiente fórmula:

$$\% \frac{C_p}{C_{Cr}} = \frac{C_p \text{ (preinfusión)}}{C_{Cr}} - \frac{C_p \text{ (posinfusión)}}{C_r} \cdot \frac{100}{\frac{C_p \text{ (preinfusión)}}{C_{Cr}}}$$

RESULTADOS

En el cuadro II y III se pueden considerar los límites normales en plasma y orina obtenido del estudio de los 25 sujetos normales.

En el test de infusión de calcio, los niveles de calcio y fósforo en el suero, previos a la infusión, a la terminación de la misma, a las 4 horas y a las 24 horas siguientes se puede ver en el cuadro IV.

CUADRO II
VALORES LIMITES EN SANGRE, DE CALCIO, FOSFORO Y ACIDO URICO
($\bar{X} \pm Z D S$) n = 25 sujetos normales

	Promedio	Límite inferior	Límite superior
Calcio total (mg %)	9,20 mg %	8,22 mg %	10,18 mg %
Fósforo (mg %)	3,64 mg %	2,64 mg %	4,64 mg %
Acido úrico (hombres) (mg %)	5,81 mg %	—	7,23 mg %
Acido úrico (mujeres) (mg %)	4,03 mg %	—	6,19 mg %

$p < 0,05$

CUADRO III
VALORES LIMITES DE EXCRECION, REABSORCION, INDICES Y ACLARAMIENTOS DE FOSFORO, ACIDO URICO Y MAGNESIO
 $\bar{X} \pm 2 D S$ n = 25 sujetos normales

	Promedio	Límite inferior	Límite superior
C_p ml/mto	12,77 ml/mto	—	25,04 ml/mto
$C_{A. \text{úrico}}$ ml/mto	6,74 ml/mto	—	10,92 ml/mto
$O_p V$. mg/24 horas	595,41 mg/24 horas	—	918,3 mg/24 horas
$O_{A.U.} \cdot V$ mg/24 horas	562,08 mg/24 horas	—	917,6 mg/24 horas
$O_{Ca.} \cdot V$ mg/24 horas	132,74 mg/24 horas	—	212,7 mg/24 horas
$\frac{Ca}{mg}$	1,92	—	3,64
T.R.F. _p %	88,16%	80,64%	—
T.R.F. _{A.U.} %	92%	85,34%	—

CUADRO IV

	P_{ca} mg %	P_p mg %
Antes de la infusión de Ca	13	3,01
Inmediato a la infusión de Ca	21,8	4,5
A las 4 horas de terminada la infusión de calcio	15,6	4,88
A las 24 horas de terminada la infusión de calcio	12,9	3,88

Instituto de Nefrología.

CUADRO V
PREINFUSIÓN DE CALCIO

V ml/mto	C_{cr} ml/mto	C_p ml/mto	T.R.F.p %	$O_p \cdot V$ mg/8 h	$O_{ca} \cdot V$ mg/8 h
Primeras ocho horas					
0,73	26,6	6,51	74	94,1	56,16
Segundas ocho horas					
1,2	35,5	10,7	70	154,7	74,8
Terceras ocho horas					
2,19	30,24	12,33	60	177,6	116,1

POSINFUSION DE CALCIO

V ml/mto	C_{cr} ml/mto	C_p ml/mto	T.R.F.p %	$O_p \cdot V$ mg/8 h	$O_{ca} \cdot V$ mg/8 h	$\Delta \frac{C_p}{C_{cr}}$ %
Primeras ocho horas						
1,06	45,3	11	76	237,6	192	0,79
Segundas ocho horas						
1,5	45	14,6	90	315	215	-7,5
Terceras ocho horas						
0,3	23	5,43	77	136,6	40,8	42,5

Instituto de Nefrología.

Se puede observar que el aumento del calcio en el suero fue invariablemente acompañado de un incremento en las cifras de fósforo sérico, y que los dos retornaron a cifras cercanas a las iniciales, a las 24 horas siguientes a la infusión.

Se encontró una concentración de calcio sérico inmediata a la infusión, mucho más elevada que la informada por otros autores en sujetos normales,⁶ y en pacientes con insuficiencia renal crónica.

El incremento en la fracción de reabsorción de fósforo pre y posinfusión de calcio alcanzó — 7,5% en las segundas ocho horas en la paciente con HPTP (cuadro V).

Sin embargo, en los pacientes con trasplante renal e HPTS, en ese mismo período el incremento de la fracción de reabsorción de fósforo osciló entre el 42 y el 81% (cuadro VI).

Estas observaciones muestran que la infusión aguda de calcio en nuestra paciente, no sólo produjo una extrema hipercalcemia con hiperfosfatemia, sino que se acompañó de un incremento en la excreción urinaria de fósforo.

DISCUSION

El calcio que se precipita en las vías urinarias en los pacientes con HPTP, suele ser en forma de fosfato (apatita); pero, cuando ocurre una infección secundaria en el aparato excretor se complica y se forman cálculos de "struvite" (fosfato de magnesio y amonio) como ocurrió en la paciente estudiada.

Existe un mecanismo de retroalimentación entre la concentración de calcio del suero y la secreción de PTH.

La reducción en la excreción de fósforo que sigue a la infusión endovenosa de calcio ha sido atribuida a una inhibición de la secreción de PTH.

Por otra parte, la ausencia de tal efecto hipofosfatúrico ha sido condicionada a una autonomía de la glándula.

De esto se desprende que la medición absoluta de la excreción urinaria de fósforo o del incremento de sus índices porcentuales de reabsorción serían de una gran ayuda en la valoración indirecta de la función de la paratohormona.

Esto se cumple en los sujetos con función renal normal; pero parecía probable que la respuesta tubular, al manejo del fósforo estuviera perturbada en los enfermos con

CUADRO VI

	$\Delta \frac{C_p}{C_{cr}} \%$	(pacientes con trasplante renal)		
		Caso No. 1	Caso No. 2	Caso No. 3
Primeras ocho horas		57%	58%	24,46%
Segundas ocho horas		42%	81%	45%
Terceras ocho horas		13,6%	66%	45%

Instituto de Nefrología.

6 RCMS - 1982

insuficiencia renal crónica; sin embargo, los trabajos de *Popovtzer*⁵ en pacientes con insuficiencia renal crónica y los realizados en el Instituto de Nefrología en pacientes trasplantados con diverso grado de función renal, señalan que los pacientes responden de igual forma a la influencia de la PTH al reducir la excreción urinaria de fósforo.

La extrema hipercalcemia posinfusional que se desarrolló, se puede atribuir al grado de insuficiencia renal crónica y a la hipercalcemia previa a la realización del test.

Todos los autores señalan que en hiperfosfatemia observada obedece a una movilización del fósforo inorgánico de los tejidos blancos al espacio extracelular.

La hiperfosfatemia que siguió a la infusión de calcio se puede atribuir a que en ausencia de inhibición de la PTM, la hiperfosfatemia al aumentar la carga filtrada de fósforo provoca su mayor excreción urinaria.

Los resultados obtenidos y el análisis de los mismos nos señalan que el test de infusión de calcio es una prueba sencilla y útil para valorar la autonomía de la glándula paratiroidea.

SUMMARY

Mañalich Comas, R. et al. *Primary hyperparathyroidism and urolithiasis. Value of calcium infusion test.* Rev Cub Med (Supl.) 21: 3, 1982.

Effects of calcium endovenous infusion on plasmatic calcium and phosphorus concentrations, as well as phosphorus' excretion fraction (Cp/Ccr) in a patient with primary hyperparathyroidism are studied. Results demonstrate hyperphosphaturia subsequent to calcium infusion, which has been attributed to parathyroid gland autonomy. This test is of great value for indirect HPTP diagnosis, either in patients evolving with hypercalcemia, or in those patients presenting plasmatic calcium for normal rank superior limit.

RÉSUMÉ

Mañalich Comas, R. et al. *Hyperparathyroïdie primaire avec urolithiase. Valeur du test de l'infusion de calcium.* Rev Cub Med (Supl.) 21: 3, 1982.

Il est étudié les effets de l'infusion endoveineuse de calcium sur les taux plasmatiques de calcium et phosphore, ainsi que la fraction d'excrétion de phosphore (Cp/ Ccr) chez un patient atteint d'hyperparathyroïdie primaire. Les résultats montrent une hyperphosphaturie consécutive à l'infusion de calcium, ce qui a été attribué à une autonomie de la glande parathyroïde. Ce test joue un rôle très important dans le diagnostic indirect d'hyperparathyroïdie primaire, aussi bien chez les patients qui évoluent avec hypercalcémie, que chez ceux qui présentent une concentration de calcium plasmatique au niveau de la limite supérieure normale.

PEŪtfvIE

laHiMHH iioWaCj P. a ap. -lapBaHHHô ran e pria pe Tape aja 3M c - yppjflTHa30M.
StmsHae aHa^aaa aHg?y3aa Kajiiuaa. r*_v cub Med <supi >
21: 3, 1962.

Hca.'ienyiTTGS 3\$SeKTM KaItmaSBOS 3HH0BeH03H08 HHSy3H2 Ha KOH - ueHToaixan
KaJiHUW a njinsMaTipiacKoro i)0C\$0pe, a rauxe BaziejreH Hoit ^paKUEH fiooAopa (Cp/Cer) y
nauneHTa c nepBMMM ranep.a- paTHDOHjn3MOM. P93yJII>TaTH BHHBMH !#11! 9p\$0.«
"0Cy9fi03aB
iyn sa Hirirsnaei! KaJitniiH, tto *6wio* 6hjdj npunacaHo aBTOh'Of.'ji»? - napaTBpoanHoit
*9.1030. 3tot aHajni3 npe3CTa3-ificT ic-iB'ue 3Ha HB9 b KocBeHHoS aaarHOCTHKa
HPTP, Kan y nau.;cHTOB, :-:oTopue - dBOJronuoHapyvTOJi c rniiepKaJiMHHeMiiea,
TaK ;■ na:: :d-
TODU0 0M0:ot mia3MaTHH0ckai Kaai>i3i2 Ha BepxHeri npeje.ie nop.ia.Ti HOK
CTen0H3.

BIBLIOGRAFIA

1. *Transbol, I.; N. Frydental.* Endocrine and metabolic aspects of urology. Etiology of stone formation in 145 renal stone patients. *Acta Chir Scand (Supp.):* 433, 1973.
2. *Coe, F.L.; Kavaloch.* Hypercalciuria and hyperuricosuria in patients with calcium nephrolithiasis. *N Engl J Med* 25; 1974.
3. *Fhieck, J.A. et al.* Immunoheterogeneity of parathyroid hormone in venous effluent serum from hyperfunctioning parathyroid glands. *J Clin Invest* 60:1367, 1977.
4. *Broadus, HE. et al.* Nephrogenous cyclic adenosine monophosphate as a parathyroid function test. *J Clin Invest* 60:771, 1977.
5. *Popovtzer, M.M. et al.* Calcium infusion test in renal failure? *Nephron* 7:400, 1970.
6. *Bernstein, D. et al.* Studies on the renal clearance of phosphate and the role of the parathyroid glands in its regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 22:641, 1962.

Recibido: 13 de octubre de 1980.

Aprobado: 19 de enero de 1981.

Dr. *Reynaldo Mañalich Comas*

Instituto de Nefrología

Ave. 26 y Boyeros

Ciudad de La Habana.