

Estudio del metabolismo del calcio, en las fases aguda y subaguda de las pancreatitis agudas

María Teresa Vargas de los Monteros *
Ignacio Oroquieta Menéndez **
Mercedes García-Mauriño Ruiz Berdejo ***

RESUMEN

La pancreatitis aguda es una enfermedad conocida desde antiguo, con una etiología múltiple y bien estudiada al igual que su diagnóstico y TTC.

Pero queda aún sin aclarar la etiopatogenia de ciertas alteraciones metabólicas, asociadas con la enfermedad. Siendo la hipocalcemia una de estas alteraciones.

La mayoría de los estudios realizados en la literatura indican la existencia de hipocalcemia, con respecto al calcio total, pero bien es sabido que sus valores dependen de los niveles de albúmina a la cual se fija aproximadamente el 50%, siendo el otro 50% el calcio iónico libre que es realmente el importante, pues nos indica el calcio total. Debido a ello se han aportado a la literatura muchas fórmulas tratando de obtener los valores de calcio iónico, a través del valor del calcio total, albúmina y proteínas totales, pero cuando éstas se han correlacionado con el calcio iónico medido directamente, se ha podido comprobar que no existe correlación. Por ello en los trabajos más recientes se han utilizado la medición directa de calcio iónico, habiendo obtenido resultados discrepantes en cuanto a la existencia o no de hipocalcemia real en pancreatitis aguda.

Para estudiar la etiología de la posible hipocalcemia se han investigado los valores de PTH, CT, glucagón y gastrina, encontrando valores dispares según los autores.

En el trabajo realizado por nosotros ha sido estudiado el calcio iónico, calcio total, CT, PTH, glucagón, glucosa y amilasa sérica en diez pacientes con pancreatitis agudas.

SUMMARY

Acute pancreatitis is an illness known since ancient times, with a multiple and well studied ethiology, diagnosis and treatment.

But the ethiopathogeny of certain metabolic alterations associated with the illness have still to be clarified. Hypocalcemia is one of these alterations.

The majority of the studies carried out in the literature indicate the existence of hypocalcemia with respect to total calcium, but it is well known that its amounts depend on the levels of albumine, placed at approximately 50%, with the other 50% being free ionic calcium which is really the important part, since it indicates the total calcium. Due to this, many formulae have been included in literature in an attempt to obtain the amounts of ionic calcium, through the amount of total calcium, albumine and total proteins; but when these have been correlated with the directly measured ionic calcium, it has been seen that no correlation exists. Therefore in the most recent work the direct measurement of ionic calcium has been used, obtaining discrepant results regarding the existence or otherwise of real hypocalcemia in A.P.

To study the ethiology of possible hypocalcemia, the amounts of PTH, CT, glucagon and gastrine have been investigated, finding disparate amounts according to the authors.

In the work carried out by us, ionic calcium, total calcium, CT, PTH, glucagon, glucose and seric amilase have been studied in ten patients with acute pancreatitis.

INTRODUCCION

Las pancreatitis agudas son una patología relativamente frecuente en la práctica clínica. Siendo la hipocalcemia

un dato bioquímico acompañante y considerado como índice pronóstico. Pero las mediciones de calcio total depende de los niveles séricos de albúmina a la cual se liga en un 50%, siendo el otro 50% el calcio libre o iónico que es el realmente importante y de utilidad clínica. Por ello se ha suscitado en la literatura mundial la cuestión de si la hipocalcemia de la pancreatitis aguda es real. Debido a la dificultad metodológica existente hasta hace pocos años,

escasos trabajos se han realizado en este aspecto y ellos arrojan resultados discordantes, ya que algunos de ellos proponen, un aumento de la paratohormona (1), otras un incremento de glucagón, debido a un exceso de secreción de la gastrina (2), o producido por la situación de stress en la que se encuentra el paciente (3).

El primer objetivo de nuestro trabajo es el estudiar el calcio iónico en las pancreatitis agudas, mediante un ana-

* Licenciada en Medicina.

** Teniente Veterinario. Unidad Veterinaria número 2.

*** Farmacéutico.

Trabajo realizado en el Hospital Universitario de Sevilla.

lizador de calcio iónico, durante la fase aguda (primeras 48 horas) y subaguda de su evolución (2-7 días).

En las pancreatitis se ha observado alteración en la secreción de hormonas asignadas a él (glucagón, insulina, etc.) y otras de origen extrapancreático (CT, PTH, catecolaminas, etc.). Suscitándose la cuestión de si las alteraciones bioquímicas y hormonales son debidas a la afección pancreática en sí, o a otros agentes (catecolaminas...).

MATERIAL Y METODOS

Para realizar el estudio hemos tomado un grupo de pacientes afecto de pancreatitis aguda.

El grupo consta de diez enfermos, en los cuales el diagnóstico de pancreatitis se estableció basándose en las manifestaciones clínicas y en la elevación de la amilasa sérica por encima de 1.200 U.S. y de la amilasa urinaria en el momento del ingreso del paciente en el Hospital Universitario.

Se excluyeron a los pacientes con shock y fallo renal.

El citado grupo estaba formado por siete mujeres y tres hombres, de edades comprendidas entre 42 y 81 años, tres de los pacientes, dos hembras y un varón habían sufrido episodios similares anteriormente. Dos pacientes (un hombre y una mujer) tenían un diagnóstico anterior del úlcus gástrico.

Estos enfermos fueron tratados con sonda nasogástrica durante los tres primeros días de estudio y todos recibieron terapia intravenosa (5% de glucosa, alternando con una solución al 0,9% de ClNa) durante los 3-4 primeros días de hospitalización.

La primera extracción de sangre se realizó al ingreso del paciente (tiempo cero) y el resto a las 6 horas, a las 12 horas, 18 horas y 24 horas, respectivamente, después de la primera extracción, y 2, 3, 5 y 7 días a las 8,00 horas.

La amilasemia, creatinina, glucemia, albúmina y amilauria se determinaron por técnicas rutinarias de laboratorio.

1. RADIOINMUNOENSAYO DE CALCITONINA

1.1. RADIOIODINACION DE LA CALCITONINA HUMANA

La calcitonina sintética humana, amablemente suministrada por el profesor Ian MacIntyre, fue usada para el marcaje con yodo¹²⁵ (Amersham), según el método

de Clark, Byfield y Foster (1969) que básicamente consiste en:

Colocar en el tubo de reacción dos miligramos de calcitonina humana sintética a la cual se le añaden 25 ml. de fosfato buffer 0,5 M. Después añadir 10 microlitros de I¹²⁵ y 25 ml. de cloramina T (8 mg. de cloramina T en 5 ml. de fosfato buffer 0,05 M).

Agitar durante 20 segundos y después detener la reacción añadiendo 25 ml. de metabisulfito sódico (16 mg. de metabisulfito sódico en 5 ml. de fosfato buffer 0,05 M).

La mezcla es purificada pasándola a través de una columna "Amberlita" de 12,5 por 1 cm., añadiendo acetato buffer 0,005 M a pH 4,8. Se recogen ocho fracciones, siendo la 1 y la 8 de 2 ml., y de la 2 a la 7 de 1 ml., 50 ml. de cada fracción son contados en un contador gamma y se toma la fracción completa del que dé la máxima radiactividad, haciendo posteriormente la dilución adecuada para obtener de 5.000 a 10.000 c.p.m.

La calcitonina sintética humana marcada se almacena a -20° C en fracciones alicuotas de 10 ml.

1.2. ANTICUERPO

Fue usado el 827/4, amablemente suministrado por el profesor Ian MacIntyre y obtenido en conejos inmunizados con la molécula completa del monómero de la calcitonina sintética realizada por Burroughs Wellcome Ltd., Beekenhams, Kent. Este anticuerpo fue usado a una dilución final de 1:60.000.

1.3. CURVA STANDARD

La calcitonina sintética usada en la curva standard fue obtenida del National Institute for Biological Standards and Control Holly Hill, Hampstead, London. Este material fue diluido en fosfato buffer 0,005 M y guardado a -20° C en fracciones alicuotas conteniendo 10 nanogramos/100 microlitros. Para la curva standard se usaron 10 diluciones por duplicado conteniendo de 1 nanogramo a 2 picogramos/100 microlitros.

1.4. RADIOINMUNOENSAYO

La curva standar fue hecha para cada radioinmunoensayo. El daño inespecífico de la calcitonina humana marcada que puede sufrir durante la incubación fue estimado en cada radioinmunoensayo poniendo un tubo con hormonas marcadas y buffer. La unión del anticuerpo a la calcitonina humana marcada en ausencia de hormona standard fue de un 35%.

Se tomaron 100 microlitros del suero problema en duplicado al cual se añadirían 100 microlitros de fosfato buffer 0,05 M, más 50 microlitros de anticuerpo a la dilución adecuada. Se agitó y se incubó durante 6 días, al término de los cuales se añadieron 50 microlitros de calcitonina humana marcada dejándolo en incubación a 4° C durante 10 minutos a 3.000 r.p.m.

El sobrenadante se aspiró con una pipeta Pasteur aplicada al vacío y el sedimento que quedaba en el tubo es el que se contó en un contador gamma.

Los valores son expresados en pg./ml. La variación dentro del inmunoensayo fue menor del 10%. El límite de detección fue de 20 pg./ml.

1.5. REACTIVOS USADOS

1.5.1. Fosfato buffer 0,05 M.

- Pesar 14,2 gr. de PO₄HNa₂, disolverlo en 2 litros de agua destilada.
- Pesar 3,9 gr. de PO₄H₂Na y disolverlo en 500 ml. de agua destilada.

Añadir b) a a) y llevar el pH a 7,4 si fuera necesario.

Añadir trasylol (1 ampolla por cada 500 ml.) y Na Anda 1 gr. por 5 l.

1.5.2. Fosfato buffer 0,05 M (para marcaje).

- Pesar 7,1 gr. de PO₄HNa₂ y disolverlo en 100 ml. de agua destilada.
- Pesar 7,8 gr. de PO₄H₂Na y disolverlo en 100 ml. de agua destilada.

Añadir 25 ml. de b) a 100 ml. de a) y ajustar el pH a 7,4 si fuera necesario.

Almacenarlos en alicuotas de 1 ml. a -20° C.

1.5.3. Amberlita.

Pesar 70 gr. de Amberlita C 6400. Añadir 250 c.c. de KOH 3 M y mezclar. Decantar. Repetir. Lavarlo a través de un embudo de vacío con:

- 500 ml. de KOH 3 M.
- 1.000 ml. de agua destilada.
- 200 ml. de ácido acético glacial.
- Lavar cuantas veces sea preciso con agua destilada hasta que desaparezca el olor a ácido acético.
- 200 ml. de acetato buffer 0,05 M pH 4,8.

Almacenarlos en acetato buffer a 4° C.

1.5.4. Acetato buffer 0,05 M.

Pesar 4,1 gr. de acetato sódico anhidro y disolverlo en 1 litro de agua destilada.

Estudio del metabolismo del calcio, en las fases aguda y subaguda de las pancreatitis agudas

Ajustar el pH a 4,8 con ácido acético.

1.5.5. Carbón con dextrano al 0,1%.

Pesar 1 gr. de carbón activado y disolverlo en 8 ml. de agua destilada, agitando y dejando reposar 20 minuto. Aspirar el sobrenadante. Añadir 100 mg. de dextrano T 70. Agitar vigorosamente. Reconstituirlo en un volumen de 100 ml. de fosfato buffer.

2. RADIOINMUNENSAYO DE PTH

El radioinmunoensayo de PTH proporciona la sensibilidad y la determinación específica de los niveles de PTH en pequeños volúmenes de plasma y suero. Una cantidad fija de PTH endógena puede competir con el marcador radiactivo por un número limitado de sitios del anticuerpo transportador.

Solución standard inicial	standard 1	25 ml. U
1 ml. standard 1 1,5 ml. buffer	standard 2	10 ml. U
1 ml. standard 2 1 ml. buffer	standard 3	5 ml. U
1 ml. standard 3 1,5 ml. buffer	standard 4	2 ml. U
1 ml. standard 4 1 ml. buffer	standard 5	1 ml. U

Esquema 1

Descripción	Actividad total	St. suero	Standard	Muestras
Código	T	0	S./SS	S _i
Buffer (ml.)	—	0,2	0,1	0,1
Standard (ml.)	—	—	0,1	—
Muestra desconocida (ml.)	—	—	—	0,1
Antisuero (ml.)	—	0,1	0,1	0,1

Esquema 2

Durante una preincubación de 3 días a 4° C y una segunda incubación de 3 días a 4° C, con el marcador, se forma un complejo antígeno-anticuerpo.

Después de hallar la precipitación específica del complejo antígeno-anticuerpo con suero anti-gammaglobulina fijado en celulosa durante la tercera incubación de 5 horas bajo agitación constante a temperatura ambiente. Se centrifuga el precipitado y se mete en un contador gamma.

CALCIO IONICO

Pacientes	EXTRACCIONES								
	0 h.	6 h.	12 h.	18 h.	24 h.	2 d.	3 d.	5 d.	7 d.
1	1,20	1,13	1,12	1,18	1,13	1,09	1,24	1,10	1,15
2	1,23	1,22	1,19	1,24	1,40	1,22	—	1,25	1,57
3	1,45	1,70	1,80	1,40	1,26	1,10	1,25	1,31	—
4	1,20	1,24	1,18	1,50	1,17	1,15	1,24	1,28	1,50
5	1,17	1,11	1,17	1,18	1,24	1,14	1,31	1,69	—
6	1,29	1,31	1,27	1,19	—	—	1,20	1,14	1,16
7	1,13	1,15	1,02	1,15	1,14	1,14	—	1,20	1,18
8	1,10	1,24	1,23	—	0,98	1,22	1,22	1,10	—
9	1,01	1,06	1,07	—	—	—	—	—	—
10	1,15	1,28	1,04	1,23	1,17	1,16	—	1,19	1,22

Tabla I

CALCITONINA

Pacientes	EXTRACCIONES								
	0 h.	6 h.	12 h.	18 h.	24 h.	2 d.	3 d.	5 d.	7 d.
1	46	90	56	—	160	108	108	—	—
2	108	120	108	90	80	46	—	20	80
3	30	56	20	20	20	—	80	90	90
4	46	310	400	330	160	—	46	40	40
5	108	108	90	80	80	56	66	46	50
6	120	108	120	108	—	—	108	—	80
7	90	210	140	—	66	108	—	80	30
8	56	56	56	—	80	40	56	56	60
9	210	310	470	—	270	300	—	240	—
10	180	270	400	200	230	270	80	80	100

Tabla II

2.1. REACTIVOS PRESENTES EN EL KIT

2.1.1. PTH marcada con I¹²⁵

Cada vial contiene hormona marcada suficiente para 100 tubos. La hormona marcada es iodofilizada en un buffer acetato amoniacal 0,02 M, pH 4,8 (Brewer, H. B.; Fairwell, J.; Rittel, W.; Little-dike, T., and Arnaud, C. 1974) (4) (Thorell, J. I.; Johansson, B. G. 1972) (5).

Radiactividad: aproximadamente 1 u (i/vial).

Almacenamiento: refrigerador a 4-8° C.

Estabilidad: se refiere a la expiración de la fecha del marcador.

En el momento del uso reconstituir el contenido con 10 ml. de buffer fosfato. La solución resultante puede ser dividida en alícuotas y almacenadas a -20° C, usándose durante el periodo válido del Kit y siendo descongelados en el momento de usarlo.

2.1.2. PTH standar.

Cada vial contiene ml. U de hormona standard bovina, calibrado contra la referencia standard MRC 71/324 y iodofilizado en un buffer de acetato amoniacal de 0,02 M a pH 4,8.

Almacenamiento: refrigerador a 2-8° C.

Estabilidad: referida a la expiración de la fecha en el marcador vial.

En el momento del uso se reconstituye el contenido con 2 ml. de buffer

PARATCHORMONA

Pacientes	EXTRACCIONES								
	0 h.	6 h.	12 h.	18 h.	24 h.	2 d.	3 d.	5 d.	7 d.
1	8,8	6,6	7,4	—	8,2	10,2	6,0	—	—
2	6,7	7,4	8,1	6,2	6,7	3,9	—	1,7	1,0
3	3,1	2,9	6,2	9,0	4,9	4,0	3,1	3,0	4,0
4	5,0	3,6	4,1	4,0	3,6	3,0	3,5	3,6	2,7
5	5,5	4,9	3,4	4,0	3,0	3,6	6,2	2,5	—
6	3,2	2,7	3,6	3,2	—	—	—	3,6	3,5
7	4,1	4,1	6,2	—	6,2	6,0	—	—	—
8	3,6	3,6	3,6	—	—	3,9	2,6	3,5	3,5
9	8,0	8,0	10,0	9,0	6,8	—	8,0	2,6	—
10	4,5	4,4	4,0	4,0	5,0	4,3	4,1	3,9	3,4

Tabla III

fosfato. La solución resultante contiene 25 ml. U/ml. Si no se usa inmediatamente puede ser almacenado a -20° C y descongelarse en el momento del uso.

2.1.3. Antisuero PTH.

Este antisuero se obtuvo del conejo. El antisuero es iodofilizado con 400 ul. y 60 ul. de buffer fosfato.

Almacenamiento: refrigerador a 2-8° C.

Estabilidad: se refiere a la expiración de la fecha del vial.

En el momento del uso, reconstituir el contenido, con 10 ml. de buffer fosfato. Si no se usa inmediatamente puede ser almacenado a -20° C y descongelarse justo antes de usarlo.

2.1.4. Anticuerpo antigammaglobulina.

El inmunoabsorbente se libera como preparación iodofilizada. Los anticuerpos antigammaglobulina se fijan químicamente sobre celulosa activada, usando el método Wide (Wide, L., 1969) (6).

Almacenamiento: refrigerador a 2-8° C.

Estabilidad: referida a la expiración de la fecha del vial marcado.

En el momento del uso, reconstituir el contenido con 50 ml. (girando) o 10 ml. (vibrando) de buffer fosfato a lo cual se le han añadido previamente 0,25 cm. de tween 20.

En el momento de la adición de la celulosa debe ser puesta en suspensión con una agitación suave.

La solución resultante puede ser almacenada a -20° C y descongelado justo antes de usarse.

2.1.5. Suero humano.

Como ayuda extra, dos viales, uno grande y uno pequeño, de suero control humano de la PTH.

Almacenamiento: refrigerador a 2-8° C.

Estabilidad: la fecha de expiración se muestra en cada marcador.

El suero suplido se iodofiliza y luego se reconstituye con 0,5 ml. de agua destilada y son obtenidos usando el método de incubación referido (95%).

2.1.6. Tween 20.

Un vial contiene 3 ml. tween 20, listo para el uso.

Almacenamiento: refrigerador a 2-8° C.

Cuando el nivel de hormona se espera superior, se recomienda diluirlo en un buffer fosfato.

GLUCAGON

Pacientes	EXTRACCIONES								
	0 h.	6 h.	12 h.	18 h.	24 h.	2 d.	3 d.	5 d.	7 d.
1	194	274	309	300	264	235	278	200	264
2	720	471	463	364	434	292	—	181	138
3	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	223	223	185	49	264	—	120	103	110
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	233	70	58	40	37	—	100	114	110
8	218	97	973	113	—	144	115	—	150
9	342	475	478	375	388	200	210	198	160
10	301	285	219	200	—	413	142	233	262

Tabla IV

GLUCOSA

Pacientes	EXTRACCIONES								
	0 h.	6 h.	12 h.	18 h.	24 h.	2 d.	3 d.	5 d.	7 d.
1	0,31	—	0,34	0,28	1,15	1,10	1,00	1,30	1,00
2	1,19	0,46	0,75	0,80	1,00	0,90	—	0,60	0,30
3	0,98	0,12	1,00	0,58	0,72	1,34	0,74	1,10	0,90
4	0,89	0,10	1,00	0,50	1,20	—	1,34	1,10	0,75
5	0,83	1,05	0,92	0,99	1,05	1,15	1,05	1,05	—
6	—	—	0,91	0,44	0,35	1,15	1,10	—	1,10
7	1,63	1,23	1,07	1,16	1,50	1,71	1,25	0,61	0,75
8	0,87	0,41	0,40	0,93	0,59	1,10	1,00	0,61	—
9	0,29	0,39	0,49	0,52	0,59	0,59	1,10	—	—
10	1,13	1,12	1,24	—	1,66	1,79	1,75	1,79	1,71

Tabla V

El ensayo puede ser realizado con suero o plasma. Se recomienda tener la sangre en hielo a 4° C.

2.2. PREPARACION DE LA CURVA STANDARD

25 ml. U/ml. de la solución standard de PTH se diluyen con buffer para obtener una concentración susceptible dentro del rango de 25 ml. U/ml.-1 ml. U/ml. de acuerdo con el esquema 1.

2.3. ENSAYO

La preparación de la curva standard y la de las determinaciones clínicas deben hacerse simultáneamente.

Los tubos deben estar bien marcadas y las muestras hechas para el ensayo por triplicado. Se recomienda trabajar en un baño de hielo a 40° C.

Operamos de acuerdo al esquema 2. El volumen incubado es de 0,3 ml.

Mezclar el contenido de los tubos e incubar a 4° C durante 3 días.

Después de esta preincubación de 3 días, se añade 0,1 ml. de hormona marcada a todos los tubos. Los tubos del grupo T se almacenan hasta que se realice la medición y no participan en los pasos del método operativo.

Mezclar el contenido de los tubos e incubar a 4° C durante 3 días.

Añadir a todos los tubos 0,5 ml. (rotándolos) 0,01 ml. (vibrándolos) de celulosa ayudando a la suspensión agitándola suavemente. Poner los tubos

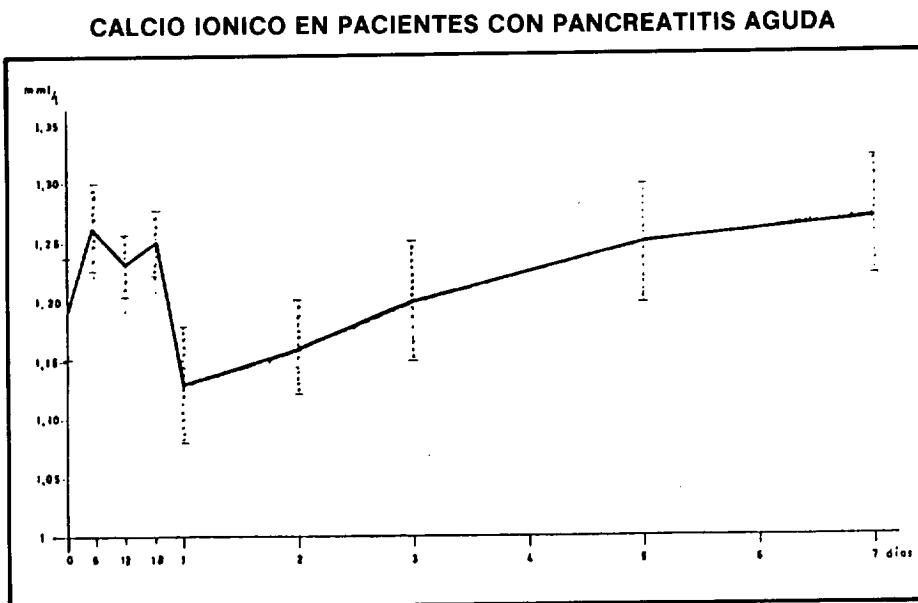


Figura 1

en su lugar y meterlos en un agitador durante 5 horas o en un vibrador durante 3 horas.

Centrifugar los tubos durante 10 minutos a 2.500 g. Descartar el sobrenadante.

Medir la radioactividad de todos los tubos.

El resultado obtenido depende de la eficacia del contador gamma usado. La eficacia se determina actualmente por el tiempo de contaje. A mayor tiempo, menor eficacia.

3. GLUCAGON

El glucagón se obtuvo por medio del RIA, se hizo según la técnica de Harris, V.; Faloon, G. R.; Unger, R. H. (1979).

El anticuerpo utilizado es el 30 K, procedente del laboratorio del doctor R. H. Ungre (Dallas, Texas).

Fue realizado en el laboratorio de la doctora Isabel Valverde, de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid.

4. CALCIO IONICO

El calcio iónico fue determinado en la Unidad de Investigación del Metabolismo del Calcio del profesor Garrido Peralta, con un autoanalizador del calcio iónico de la casa Radiometer (Copenhague), modelo ICA-1. Las muestras fueron almacenadas inmediatamente después de su extracción, a -20° C en jeringas de insulina, evitando el contacto con la atmósfera ambiental. El pH fue rectificado en las muestras que lo requerían, a valores comprendidos entre 7,4 y 7,6 antes de la medición. Para esta rectificación se utilizó un flujo de CO₂ al 40% en aire.

5. CALCIO TOTAL Y GLUCOSA

Se obtuvieron el calcio total y la glucosa por el SMAC-20.

6. AMILASA

Se obtuvo por el método promogénico de azul de metileno.

7. ESTUDIO ESTADISTICO

Los estudios estadísticos fueron realizados comparando los distintos grupos de datos mediante el test de diferencia de medias para valores apareados.

CALCITONINA EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA

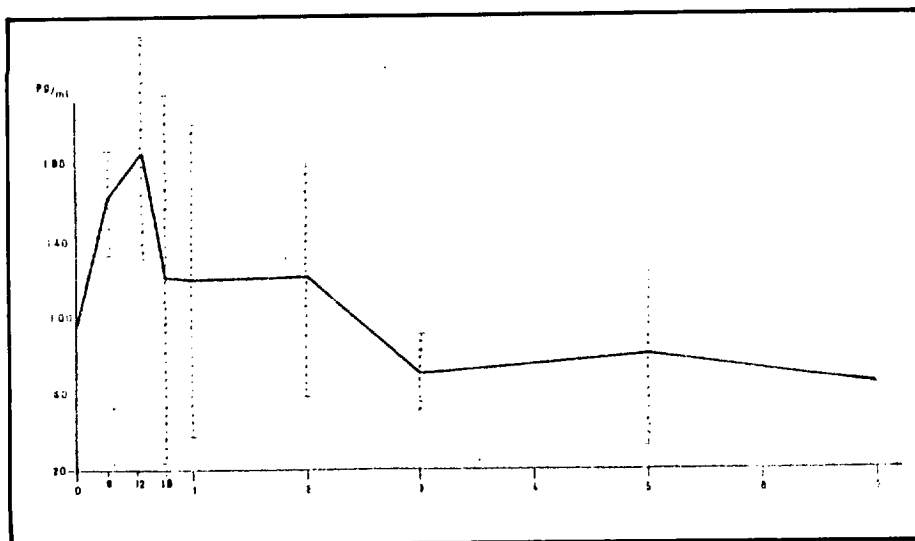


Figura 2

PTH EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA

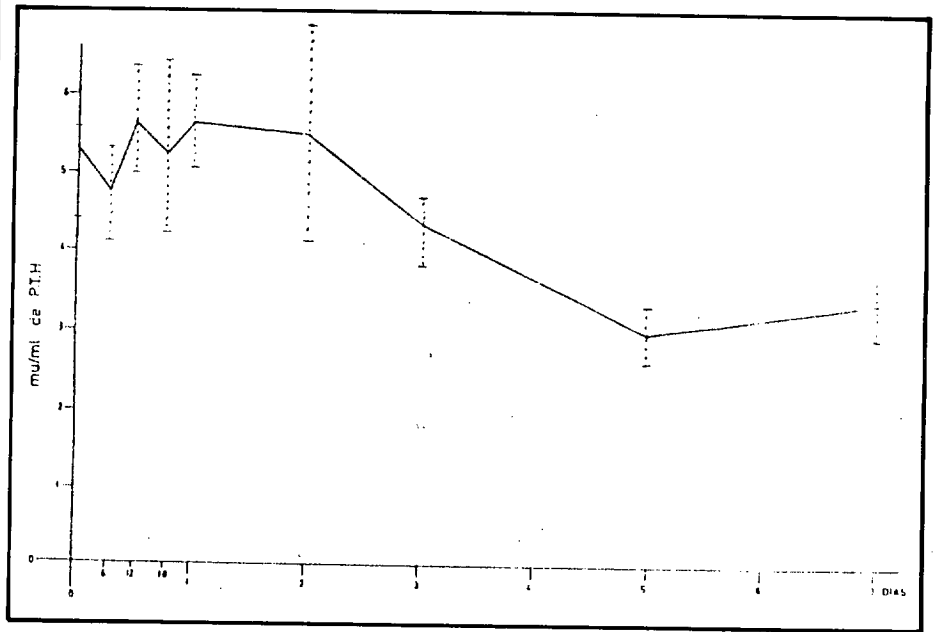


Figura 3

Las cifras medias fueron:

A las 0 h.	5,27±1,99
A las 6 h.	4,76±1,93
A las 12 h.	5,66±2,28
A las 18 h.	5,28±2,38
A las 24 h.	5,6 ±1,82
Al 2. ^o día	5,5 ±3,14
Al 3. ^o día	4,38±1,37
Al 5. ^o día	3,05±0,74
Al 7. ^o día	3,42±0,46

Encontramos una diferencia significativa (p 0,05) entre los valores del segundo y tercer día.

Glucagón (figura 4).

Los valores se encuentran registrados en la tabla IV.

Las cifras medias fueron:

A las 0 h.	304,4±196,9
A las 6 h.	270,7±160,62
A las 12 h.	252,4±151,58
A las 18 h.	150 ±185,4
A las 24 h.	286,4±154,3
Al 2. ^o día	346,6± 61,33
Al 3. ^o día	154 ± 81,52
Al 5. ^o día	156,5± 54,78
Al 7. ^o día	160 ± 88,34

La PTH se mantiene por encima de los niveles normales (N=2-5 mu./ml.) durante los primeros dos días, encontrándose un descenso a las 6 horas, un ascenso a las 12 horas, descendiendo hasta llegar al séptimo día del estudio.

GLUCAGON EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA

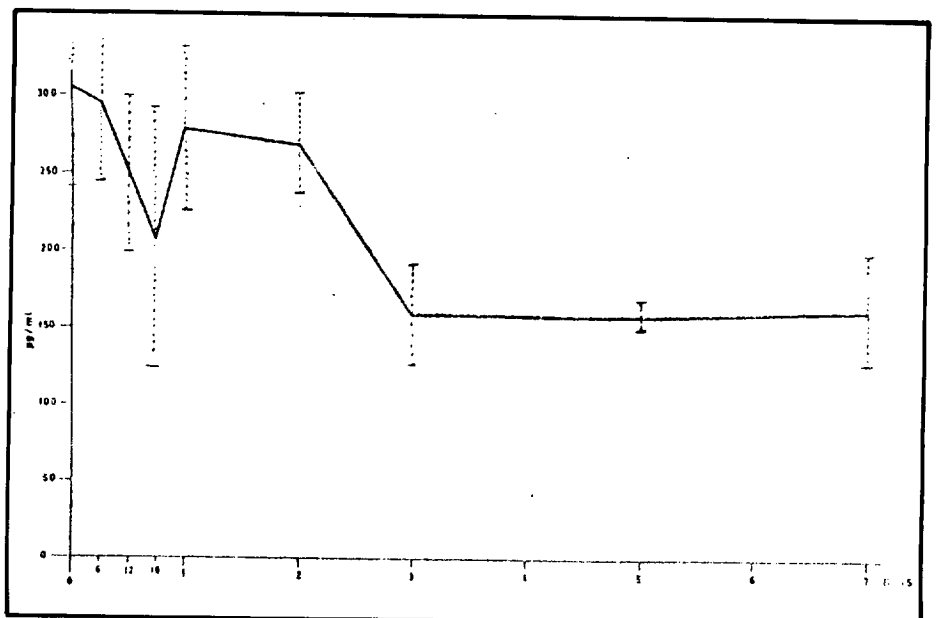


Figura 4

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el grupo de pacientes afectos de pancreatitis aguda se muestran en las figuras 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7.

Calcio iónico (Ca^{**}) (figura 1).

Los valores se muestran en la tabla I. Las cifras medias obtenidas fueron:

A las 0 h.	1,194±0,116
A las 6 h.	1,264±0,178
A las 12 h.	1,23 ±0,224
A las 18 h.	1,25 ±0,116
A las 24 h.	1,13 ±0,42
A los 2 días	1,16 ±0,3568
A los 3 días	1,20 ±0,49
A los 5 días	1,25 ±0,44
A los 7 días	1,27 ±0,56

El Ca iónico se mantuvo dentro de los niveles de la normalidad (N=1,12-1,28 ml./l.) durante todo el estudio, presentando un ascenso a las 6 horas y a las 18 horas y un descenso a las 24 horas, siguiendo un ascenso progresivo hasta el séptimo día del estudio. No se encontró diferencia significativa entre ninguno de los grupos de datos.

Calcitonina (Ct) (figura 2).

Los valores de calcitonina están representados en la tabla II.

Las cifras medias de los valores fueron:

A las 0 h.	99,4± 59,43
A las 6 h.	163,8±101,63
A las 12 h.	185,9±168,5
A las 18 h.	121,5±110,4
A las 24 h.	119,5± 83,5
A los 2 días	120 ±103,6
A los 3 días	70 ± 25,04
A los 5 días	80,5± 68,24
A los 7 días	67,6± 32

La Ct se encuentra elevada (N=100 pg./ml.) durante los dos primeros días del estudio, encontrándose un ascenso a las 6 horas y 12 horas, descendiendo hasta llegar al séptimo día.

Se encontró diferencia significativa (p 0,05) entre los valores de las 0 horas y las 6 horas y entre el segundo y tercer día.

Paratohormona (PTH) (figura 3).

Los valores de PTH se encuentran en la tabla III.

Estudio del metabolismo del calcio, en las fases aguda y subaguda de las pancreatitis agudas

Las cifras del glucagón estaban elevadas durante los dos primeros días del estudio (N=150-250 pg./ml.), teniendo un descenso a las 0 horas y a las 18 horas, y un ascenso a las 24 horas, descendiendo hasta el séptimo día del estudio.

No se encontró una diferencia significativa ante ninguno de los grupos de datos.

Glucosa (figura 5).

Las cifras de glucosa se encuentran en la tabla V.

Las medias por grupos de datos fueron:

A las 0 h.	1,13±0,42
A las 6 h.	0,93±0,52
A las 12 h.	0,97±0,57
A las 18 h.	0,80±0,108
A las 24 h.	1,07±0,82
Al 2.º día	1,1 ±0,27
Al 3.º día	1,15±0,35
Al 5.º día	1,27±0,56
Al 7.º día	1,14±0,48

La glucosa durante los siete días se mantuvo dentro de la normalidad (N=0,65-1,10 ml. %), encontrándose un ascenso a las 24 horas y al quinto día. No hay diferencia significativa entre ninguno de los grupos de datos.

GLUCOSA EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA

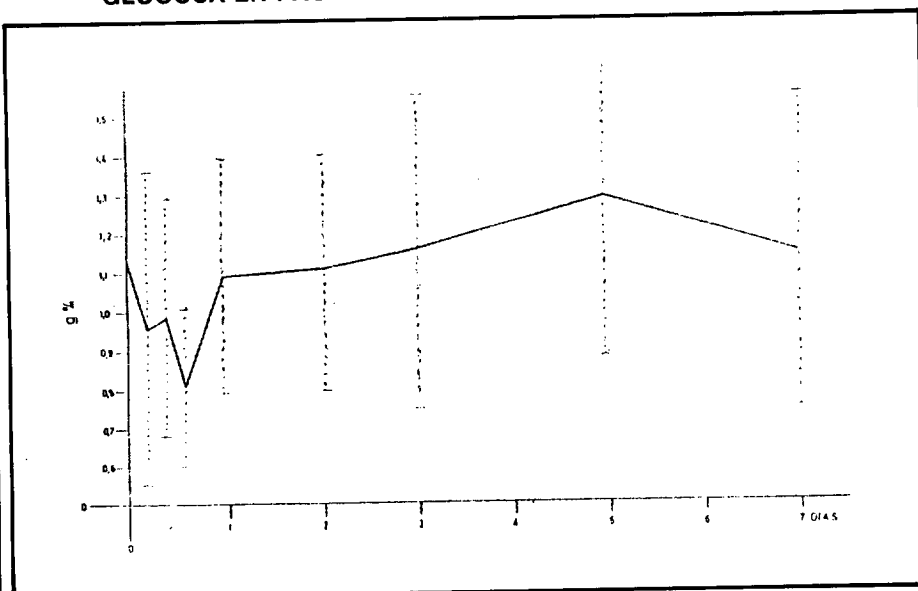


Figura 5

Calcio total (figura 6).

Las cifras medias por grupos de valores fueron:

A las 0 h.	8,6 ±0,9729
A las 6 h.	7,67±1,3662
A las 12 h.	7,95±1,2734
A las 18 h.	8,35±1,09890
A las 24 h.	8,3 ±0,7888
Al 2.º día	7,35±1,35092
Al 3.º día	8,2 ±1,0989
Al 5.º día	7,72±0,68410
Al 7.º día	7,64±1,0969

El calcio total se mantuvo por debajo de las cifras normales (N=8,5-10,5 mg. %) durante todo el estudio. Encontrándose un ascenso a las 0 horas, 18 horas y 24 horas del estudio. No se encontró diferencia significativa entre ninguno de los grupos de datos.

Amilasa sérica (figura 7).

Las cifras medias fueron:

A las 24 h.	1370 ±121,2138
Al 2.º día	680±495,35
Al 3.º día	200±219,24
Al 5.º día	120± 54,78
Al 7.º día	110± 84,5

La amilasa se encuentra elevada (N=0-131 uS.), declinando rápidamente a los valores normales en el curso del estudio.

Se encontró una diferencia significativa (P>0,05), entre las 0 y las 6 horas y entre las 6 y las 12 horas.

En el grupo de pacientes de pancreatitis agudas:

El calcio, no hubo diferencia significativa en ninguno de los casos.

CT, no se encontró diferencia significativa en ninguno de los casos.

PTH, no se encontró diferencia significativa en ninguno de los casos.

Glucagón, no se encontró diferencia significativa en ninguno de los casos.

Glucosa, no se encontró diferencia significativa alguna.

Al correlacionar el calcio iónico con las distintas hormonas y éstas entre sí se consiguieron los siguientes resultados:

En el grupo estudio de pancreatitis aguda:

Calcio iónico con CT, se encontró una p>0,05, habiendo por tanto una diferencia significativa al séptimo día

CURVA DE CA TOTAL EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA

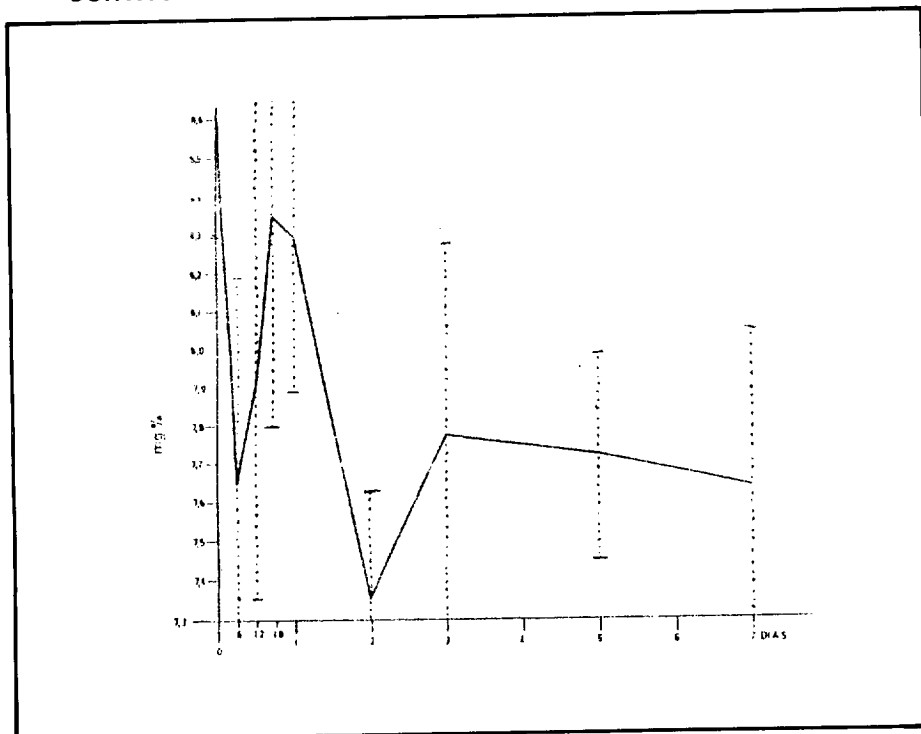


Figura 6

AMILASA SERICA EN PACIENTES CON PANCREATITIS AGUDA

del estudio, en el resto no se encontró diferencia alguna.

Calcio iónico con PTH, no se encontró diferencia significativa en ninguno de los casos.

Calcio iónico con Glucagón, se encontró una $p > 0,05$ a las 18 horas del estudio.

PTH con CT, se encontró una $p > 0,05$ a las 12 horas y al séptimo día del estudio.

PTH con Glucagón, se encontró una $p > 0,05$ al segundo día del estudio.

Glucagón con calcitonina, se encontró una $p > 0,05$ a las 6 horas del estudio.

DISCUSION

El estudio de los cambios hormonales y del metabolismo del calcio en la pancreatitis aguda es difícil de realizar ya que los trabajos anteriores discrepan en el tiempo de muestreo y en el tipo de aplicación terapéutica.

Nuestro estudio lleva a cabo dicho trabajo y a la vez, se intenta explicar, la realidad de la hipocalcemia encontrada en la pancreatitis aguda y su posible etiología.

La concentración sérica de calcio iónico en nuestros pacientes está dentro de la normalidad, encontrándose una insignificante y transitoria disminución alrededor del segundo día del estudio, lo que se encuentra en total acuerdo con los trabajos de Allam (7): Esto nos hace pensar que los mecanismos homeostáticos responsables del mantenimiento del calcio iónico son eficientes y que la hipocalcemia relativa ocurrida al segundo día del estudio podría ser causada por un aumento del flujo de calcio intracelular, provocado por la hipoxemia, la reducción de la perfusión y la toxemia (Flear, C. T., and Singh, C. M., 1973) (8), siendo estas características propias de la pancreatitis aguda (7).

En otros trabajos los resultados fueron opuestos (9, 1), (Weir, G. C.; Lesser, P. B.; Drop, L. J., 1975) (10), (A. Boers, H. Mulder et als., 1981) (11), se encuentran un calcio iónico por debajo de los niveles normales, siendo ésta persistente en los estudios de London (1), y sólo en las primeras 24 horas en los de Rogers (9) y en los de Drew (3), en los de Boers nos encontramos con una hipocalcemia en el grupo de pancreatitis aguda pero su cálculo del calcio iónico es sólo una corrección del calcio total, pudiendo ser ésta una burda aproximación al calcio iónico (11).

Los niveles de PTH estuvieron por encima de los niveles normales durante

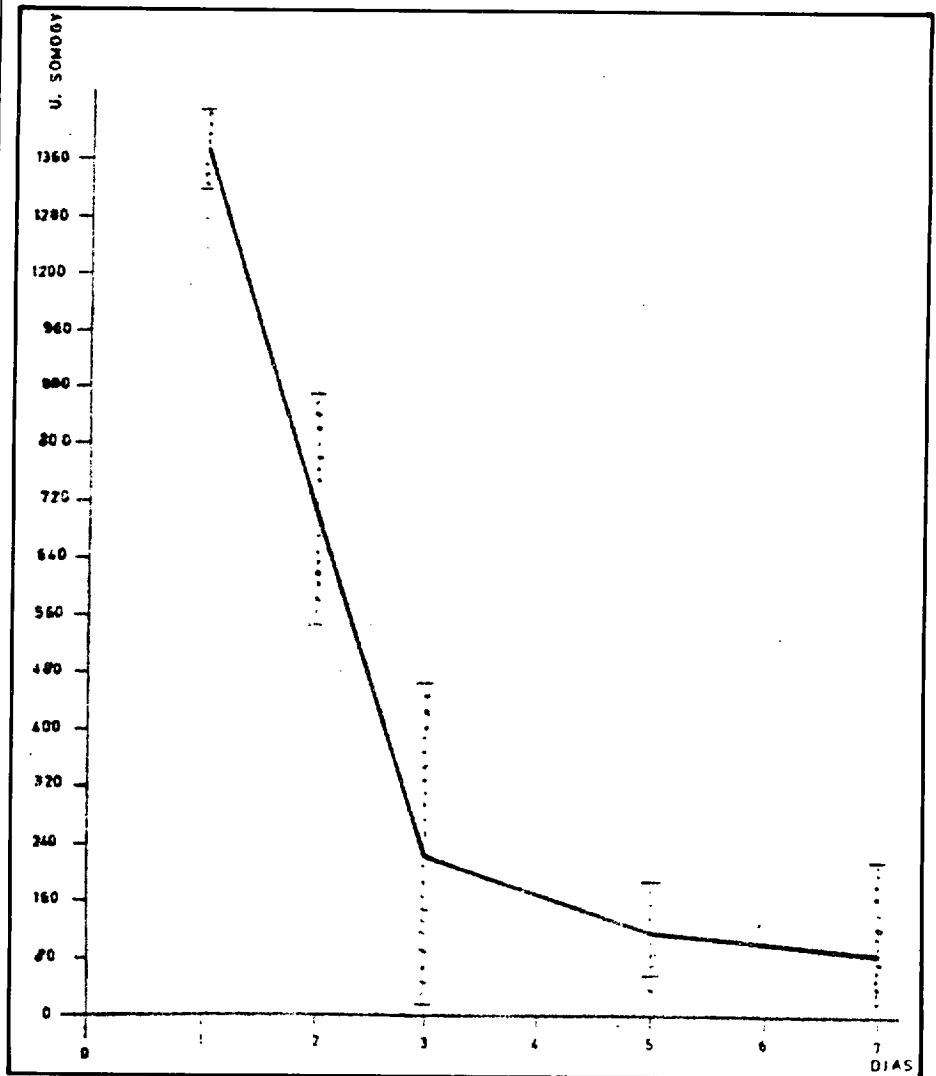


Figura 7

los primeros días del estudio, se encuentra en acuerdo con lo encontrado con otros autores (7, 10), este aumento de la PTH es posiblemente debido a la hipofosfatemia (7) y la disminución de la reabsorción tubular de fosfato, ya que no encuentra ninguna alteración en el mantenimiento del calcio.

En otros trabajos los valores estuvieron dentro de la normalidad durante todo el estudio (9, 11).

Estos resultados discrepan con los encontrados por otros autores, London encuentra un déficit en los niveles de PTH, por una diferencia de la PTH en las pancreatitis agudas, debido a un fracaso de la glándula paratiroides, para mantener la secreción hormonal, por ser el almacenamiento de la glándula muy pequeño, y se llegaría a una rápida deplección debida al stress (1). Otra posible etiología del descenso encontrado en algunos estudios es la propuesta por Drew, el cual propone a la hipomagnesemia, que podría ser la causante del descenso de la PTH (3).

Todo lo anteriormente expuesto nos

lleva a pensar que el papel de la PTH en las pancreatitis aguda no está claro en la actualidad.

La calcitonina se mantuvo por encima de la normalidad, durante los dos primeros días del estudio en los pacientes con pancreatitis aguda.

Este aumento de la CT está de acuerdo con la mayoría de los trabajos publicados (2, 10, 1, 11), al contrario de lo encontrado por Drew (3), los cuales no detectan niveles plasmáticos de calcitonina y postulan que es debido a una supresión activa de la hormona.

La etiología de la hipercalcitoninemia, aún no está clara, encontrándose numerosas teorías para su explicación:

La secreción de calcitonina es independiente y no está relacionada con el calcio (Rotman, S. S., 1976) (12, 9).

Otra teoría es que el incremento de calcitonina está en relación con la secreción de glucagón aumentada que se ha visto en las pancreatitis aguda, ya que los niveles de éste serían lo suficientemente altos para estimular la calcitonina (13). A lo anterior se unen

del glucagón en las pancreatitis agudas (1) y los de Care, el cual halla un aumento del glucagón, en experimentos realizados en perros con pancreatitis aguda experimental (13).

Otros estudios apuntan como posible etiología un aumento en la gastrina, ya que ésta es aún más potente estimulador de la liberación de la calcitonina que el glucagón, pero para que ocurra un aumento de la calcitonina debido a la gastrina, deben utilizarse dosis farmacológicas, con lo cual los niveles encontrados en los estudios realizados, no eran suficientes para llegar a ser la responsable del aumento de la calcitonina (10).

Todas las observaciones expuestas anteriormente nos llevan a pensar que el glucagón sea el posible responsable del aumento de la calcitonina en las pancreatitis agudas, lo cual corrobora los resultados obtenidos en nuestros estudios, en el cual las cifras de glucagón estuvieron elevadas en el grupo de pancreatitis aguda, durante los dos primeros días, y está en acuerdo con el aumento encontrado en la calcitonina en este grupo.

Las posibles etiologías del aumento del glucagón son inciertas, pero el que se halla encontrado acompañado con hiperinsulinemia, la cual no se encuentra en situaciones de stress, como

los traumatismos y las infecciones (14), sugieren que este incremento hormonal sea una consecuencia de las pancreatitis agudas, más que una respuesta específica al stress (Dunowitz, N.; Hender, R., et als., 1975) (15).

El calcio total estuvo descendido, por debajo de los niveles de la normalidad, lo cual está corroborado por todos los anteriores estudios (1, 10, 2, 7, 3, 9, 11).

La etiología de la hipocalcemia aparente, no está aún clara, pues por una parte se cree que es por un aumento de la calcitonina (2), o al aumento de la PTH encontrada en algunos trabajos (1), o a una alteración de la respuesta del órgano diana (16), pero la etiología que parece la más probable, es que la producción de esta hipocalcemia es debida a la hipoalbuminemia encontrada en los pacientes con pancreatitis aguda (7).

Todo lo anterior expuesto nos lleva a pensar que la etiología de los cambios hormonales en las pancreatitis agudas es multifactorial y no se puede proponer una etiología única para los posibles cambios encontrados.

CONCLUSIONES

1. Hemos estudiado el metabolismo del calcio en diez pacientes con pancreatitis aguda —cuatro de etiología litiasica y seis idiopática— para valorar así la influencia de las alteraciones bioquímicas y hormonales como posible factor condicionante de la hipocalcemia.

2. El calcio total en las pancreatitis agudas presenta valores inferiores a la normalidad durante los siete días del estudio. No existía diferencia significativa entre los niveles encontrados en ningún momento del estudio.

3. El calcio iónico en las pancreatitis agudas estaba dentro de los límites normales a lo largo de los siete días de estudio, pero aparece un descenso alrededor del segundo día que no es significativo con respecto a los valores de las 0 horas ni de los 7 días. Por lo tanto podemos decir que *no existe una hipocalcemia real*.

4. La calcitonina mostraba valores elevados (100 pg./ml.) durante los dos primeros días.

5. La PTH, hasta el segundo día, presentaba valores por encima de los límites normales, produciéndose una bajada significativa a valores normales a partir del tercer día.

6. El glucagón estaba elevado por encima de sus valores normales durante las primeras 24 horas, no siendo significativa esta elevación con respecto al séptimo día.

7. La glucosa se encontraba dentro de los valores normales (65-110 mg. %).

8. Se observa una elevación de CT, PTH y glucagón en las primeras 48 horas, lo que hace pensar en un estímulo común distinto del calcio iónico.

9. Existen oscilaciones de CT, PTH, glucagón, glucosa y calcio total durante las fases agudas y subaguda de la pancreatitis aguda, que no son significativas en relación a los valores obtenidos al séptimo día, ni entre sí.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—CONDON, J. R.; IVES, D.; KNIGHT, J. M.; DAY, J. (1975): *The aetiology of hypocalcemia in acute pancreatitis*. Br. J. Surg. 63: 115-118.
- 2.—CANALE, D. D.; DONABEGLIAN, K. R. (1975): *Hypocalcemia in acute pancreatitis*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 40: 738.
- 3.—DREW, S. I.; JAFFE, S.; VIMIK, A.; SEGTEL, H.; SINGER, F. (1978): *The first 24 hours in acute pancreatitis*. Am. J. Med. 64: 795-798.
- 4.—HEYNEN, G.: *Personal communication*.
- 5.—THORELL, J. I.; JOHNSON, B. G. (1972): *In Protein and Polypeptide Hormones*. Margoules, M., and Greenwood, F. Ed. Excerpta Médica, 531.
- 6.—WIDE, L. (1969): *Acta Endocr. Kbh.* 62 suppl. 142: 204.
- 7.—ALLAM, B. F., and IMRIE, C. W. (1977): *Serum ionized calcium in acute pancreatitis*. Br. J. Surg. Vol. 64: 665-668.
- 8.—FLEAR, C. T. G., and SINGH, C. M. (1973): *Hypnatremia and sick cells*. Br. J. Anaesth. 45: 979-994.
- 9.—ROBERT, S. CROTON; RICHARD, A. WARREN; ANTHONY STOTT and NORMAN B. ROBERTS (1981): *Ionized calcium in acute pancreatitis and its relation ships with total calcium and serum lipase*. Br. J. Surg. Vol. 6: 241-244.
- 10.—WEIR, G. C.; LESSER, P. B.; DROP, L. J., et als. (1975): *The hypocalcemia of acute pancreatitis*. Ann. Intern. Med. 83: 185-189.
- 11.—DE BOERS, A. C.; MULDES, H.; FISCHES, H. R. A.; SCHPMAN, N.; HACKENG, W. H. L., and SILBERBUCH, J. (1981): *Characteristic changes in the concentrations of some peptide hormones, in particular those, Regulating serum calcium, in acute pancreatitis and myocardial infarction*. Act. Med. Scand. 209: 193-198.
- 12.—ROTHMAN, S. S. (1976): *Indepent secretion of different digestive enzymes by the pancreas*. Ann. J. Phistol. 231: 1.847-1.851.
- 13.—CARE, A. D.; BATES, R. S. L.; GITELMAN, H. J. (1980): *A possible role for the adenyliclase system in calcitonim release*. J. Endocrinol. 48: 1-15.
- 14.—ROCHA, D. M.; SANTEUSANIO, F.; FALOONA, F. R., et als.: *Abnormal pancreatic alpha cell function in bacterial infections*. N. Engl. J. Med. 288: 700.
- 15.—DUNOWITZ, M.; HENDLER, R.; SPIRO, H. M., y colaboradores (1975): *Glucagón secretion in acute and chronic pancreatitis*. Ann. Intern. Med. 83: 778.
- 16.—CONDON, J. R. (1971): *Glucagon in the treatment of Paget's disease of bone*. Br. Med. J. 4: 714-721.