

Patofisiología de la osteodistrofia renal

Jordi Bover Sanjuán

PALABRAS CLAVE: Hiperparatiroidismo secundario, resistencia esquelética, insuficiencia renal, PTH, calcio, fósforo, calcitriol, rata, aluminio, diabetes, función paratiroidea, tesis doctoral.

KEY WORDS: Secondary hyperparathyroidism, skeletal strength, renal insufficiency, PTH, calcium, phosphorus, calcitriol, rat, aluminium, diabetes, parathyroid function, doctoral thesis.

El término osteodistrofia renal (ODR) abarca un conjunto de patologías que afectan la tasa de remodelado óseo en los pacientes con insuficiencia renal (IR) (1-3). Desde las primeras descripciones de Lucas en 1883 asociando la presencia de "raquitismo tardío" y albuminuria (4), o desde la década de los 60 en que se relacionaron inequívocamente las alteraciones en el metabolismo de los iones divalentes, la hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D con la ODR (5), se han producido grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología tanto renal como ósea. De hecho, se han producido evidentes mejorías en el seguimiento y manejo clínico de estos pacientes que han conllevado cambios importantes en la prevalencia, distribución e historia natural de las distintas patologías que configuran la ODR (1-3,6-8). Sin embargo, aunque la morbilidad asociada a la ODR ha disminuido progresivamente, la patología ósea continua siendo un fenómeno inherente a la presencia de IR, requiriendo hoy aún de gran atención en los foros nefrológicos. En esta breve presentación intentaremos resumir el conjunto de contribuciones del autor en este campo y que fueron base de su Tesis Doctoral presentada en la Universidad Central de Barcelona en Junio 1999.

Servei de Nefrologia
Hospital Prínceps d'Espanya, Bellvitge
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

Los factores más estudiados en la etiopatogenia del hiperparatiroidismo secundario (HPS) han sido clásicamente la hipocalcemia, la retención de fósforo y el déficit de calcitriol, los cuales producen un aumento de la síntesis y secreción de PTH (1-3). Siendo la génesis del HPS en gran parte multifactorial, la contribución relativa de cada uno de estos factores es en gran parte aún desconocida debido a la estrecha autocorrelación entre los mismos. La rata constituye un excelente modelo para el estudio del desarrollo del HPS en distintos estadios de IR y, en distintos trabajos, hemos demostrado que la contribución de cada uno de estos factores al desarrollo de HPS depende en gran parte del grado de IR (9,10) y que la resistencia esquelética a la acción de la PTH participa en la génesis y desarrollo de enfermedad ósea de alto recambio, de un modo independiente a la retención de fósforo o a la existencia de un déficit de calcitriol (9-11). El grado más severo de HPS fue inducido por la administración de una dieta con alto contenido en fósforo, la cual era capaz de inhibir todos los mecanismos contrarreguladores que potencialmente hubieran podido mitigar la severidad del HPS (9), además del posteriormente demostrado efecto directo del fósforo sobre la glándula paratiroides (12,13).

Si bien se había postulado que la "down-regulación" homóloga de los receptores de la PTH (secundaria a la propia elevación de la PTH) podría ser la causa más importante de disminución de la respuesta calcémica en la IR (14,15), en los trabajos incluidos en esta Tesis demostramos que la down-regulación homóloga de los receptores de la PTH no parecen ser la causa de la disminución de la respuesta calcémica y parecen existir factores relacionados con la *uremia* per se que pudieran jugar un papel en el estado de resistencia hormonal presente en la insuficiencia renal (11). De hecho, tras la clonación del gen del receptor de la PTH se ha visto que su expresión se halla disminuida en la IR (16,17), pero es probable que otros factores distintos a la propia elevación de la PTH sean los responsables de dicha observación (17-19), tal y como postulamos en nuestro estudio. Asimismo, en un trabajo reciente, mostramos que uremia y fósforo tendrían

an efectos *independientes* sobre la resistencia esquelética a la acción de la PTH aún a pesar de que la presencia de un fósforo plasmático normal podría no ser indicativo de la sobrecarga corporal de fósforo en estados de desequilibrio (10).

Estos hallagos referentes a la presencia de resistencia a la acción de la PTH en la IR no sólo tienen importancia desde el punto de vista experimental pues numerosos estudios clínicos demuestran que para mantener un remodelado óseo adecuado es necesario mantener unos niveles de PTH intacta por encima de lo normal en la IR (20,21) aunque en estudios recientes se ha planteado que los actuales kits de medición pudieran sobrestimar el valor real de PTH activa (22). Esta hipótesis no afecta al concepto genérico de presencia de resistencia a la acción calcémica de la PTH que ha sido ampliamente documentado con infusión exógena de la misma (9-11,19). En esta Tesis Doctoral hemos también demostrado la excelente correlación existente entre los nuevos ensayos inmunoradiométricos específicos de rata con los radioinmunoensayos clásicos (23).

El carácter multifactorial de la ODR, así como la heterogeneidad en su origen, se demuestra también en pacientes afectados de IR en programa de hemodiálisis, demostrando que los pacientes con HPS > 500 pg/ml no son un grupo uniforme (24). La evaluación dinámica de la PTH máxima parece ser un mejor parámetro para distinguir distintos grupos de pacientes aparentemente comparables según su PTH basal (24). Asimismo demostramos que la curva Ca-PTH puede adaptarse a la concentración de calcio sérico existente, y que existe una adaptación del set-point a éste, pudiendo modificar directamente el set-point tanto como respuesta al tratamiento con calcio como al tratamiento con calcitriol (25).

Finalmente, en cuanto a la patofisiología de la ODR en enfermedades de bajo recambio, demostramos en dos modelos experimentales distintos que el aluminio y el déficit de insulina no parecían afectar el desarrollo de HPS bioquímico, si bien eran capaces de modificar su expresión histológica (26,27).

El desarrollo actual de las técnicas de biología molecular van sin duda a suponer una mejor comprensión de los mecanismos inherentes a la aparición de la ODR. Sin podemos olvidar de los estudios clásicos de regulación de la secreción de la PTH, el estudio de la regulación del ciclo celular de las células óseas y paratiroides, de mediadores bioquímicos, de DNA-chips y de distintos procesos de "signalling" entre los distintos órganos y células implicadas, van a ocupar sin duda la atención de la investigación básica en esta área durante los próximos años.

Bibliografía

1. BOVER J, LLACH F. Patogénesis de la Osteodistrofia Renal, en *Insuficiencia Renal Crónica: Diálisis y Trasplante*, editado por F.Llach y F. Valderrábano, Madrid, Norma, 1997 p 255-300
2. LLACH F, BOVER J. Renal Osteodystrophies, en *The Kidney*, editado por Brenner BM, Philadelphia, WB Saunders Company, p 2103-2186, 2000
3. BOVER J, LLACH F. Osteodistrofia Renal: Clínica, Diagnóstico y Tratamiento, en *Insuficiencia Renal Crónica: Diálisis y Trasplante*, editado por F.Llach y F. Valderrábano, Madrid, Norma, 1997 p 301
4. LUCAS RC. Form of late rickets associated with albuminuria, rickets of adolescents, *Lancet* 1:993-994, 1883.
5. STANDBURY SW Y LUMB GA. Metabolic studies of renal osteodystrophy I. Calcium, phosphorus and nitrogen metabolism in rickets, osteomalacia and hyperparathyroidism complicating chronic uremia and the osteomalacia of the adult Fanconi syndrome, *Medicine* 41: 1-31, 1962.
6. JARA A, BOVER J, FELSENFELD AJ, NEMEH M, LEVINE BS. Divalent Ion Metabolism en *Current Nephrology* vol 18, p 303-342, 1995
7. BOVER J, BOSCH RJ. Vitamin D receptor polymorphisms as a determinant of bone mass and PTH secretion: from facts to controversies, *Nephrol Dial Transplant* 14(5):1066-8, 1999 [editorial]
8. PAHL M, JARA A, BOVER J, FELSENFELD AJ. Studies in a hemodialysis patient indicating that calcitriol may have a direct suppressive effect on bone, *Nephron* 71(2):218-23, 1995 [erratum en *Nephron* 72(2):368, 1996]
9. BOVER J, RODRÍGUEZ M, TRINIDAD P, JARA A, MARTINEZ ME, MACHADO L, LALCH F, FELSENFELD AJ. Factors in the development of secondary hyperparathyroidism during graded renal failure in the rat, *Kidney Int* 45(4):953-61, 1994
10. BOVER J, JARA A, TRINIDAD P, RODRIGUEZ M, FELSENFELD AJ. Dynamics of skeletal resistance to parathyroid hormone in the rat: effect of renal failure and dietary phosphorus, *Bone* 25(3):279-85, 1999.
11. BOVER J, JARA A, TRINIDAD P, RODRIGUEZ M, MARTÍN-MALO A, FELSENFELD AJ. The calcemic response to PTH in the rat: effect of elevated PTH levels and uremia, *Kidney Int* 46(2):310-7, 1994.
12. ALMADEN Y, CANALEJO A, HERNÁNDEZ A, BALLESTEROS E, GARCIA-NAVARRO S, TORRES A, RODRÍGUEZ M. Direct effect of phosphorus on parathyroid hormone secretion from whole rat parathyroid glands in vitro, *J Bone Miner Res* 11: 970-976, 1996
13. SLATOPOLSKY E, FINCH J, DENDA M, RITTER C, ZHONG A, DUSSO A, MACDONALD P, BROWN AJ. Phosphate restriction prevents parathyroid cell growth in uremic rats. High phosphate directly stimulates PTH secretion in vitro, *J Clin Invest* 97: 2534-2540, 1996.
14. GALCERAN T, MARTIN KJ, MORRISEY JJ, SLATOPOLSKY E. Role of 1,25 dihydroxyvitamin D on the skeletal resistance to parathyroid hormone, *Kidney Int* 32: 801-807, 1987.
15. RODRIGUEZ M, FELSENFELD AJ, LLACH F. Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: Role of calcitriol and the effect of parathyroidectomy, *Kidney Int* 40: 1063-1068, 1991.
16. UREÑA P, KUBRUSLY M, MANNSTADT M, HRUBY M, TAN MTT, SILVE C, LACOUR B, ABOU-SAMRA AB, SEGRE G, DRUEKE T. The renal PTH/PTHrP receptor is down-regulated in rats with chronic renal failure, *Kidney Int* 45: 605-611, 1994.
17. UREÑA P, MANNSTADT M, HRUBY M, FERREIRA A, SCHMIDT F, SILVE C, ARADILLOU R, LACOUR

- B. ABOU-SAMRA A; SEGRE GV, DRUEKE T. Parathyroidectomy does not prevent the renal PTH/PTHrP receptor down-regulation in uremic rats. *Kidney Int* 47: 1797-1805, 1995.
18. PICTON ML, MOORE PR, MAWER B, HOUGHTON D, FREEMONT AJ, HUTCHISON AJ, GOKAL R, HOYLAND JA. Down-regulation of human osteoblast PTH/PTHrP receptor mRNA in end-stage renal failure. *Kidney Int* 58: 1440-1449, 2000.
19. BERDUD I, MARTIN-MALO A, ALMADEN Y, TALLON S, CONCEPCION MT, TORRES A, FELSENFELD A, ALJAMA P, RODRIGUEZ M. Abnormal calcemic response to PTH in the uraemic rat without secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1292-1298, 1996.
20. QUARLES LD, LOBAUGH B, MURPHY G. Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 75:145-150, 1992.
21. TORRES A, LORENZO V, HERNANDEZ D, RODRIGUEZ JC; CONCEPCION MT, RODRIGUEZ AP, HERNANDEZ A, DE BONIS E, DARIAS E, GONZALEZ-POSADA JM, LOSADA M, RUFINO M, FELSENFELD AJ, RODRÍGUEZ M. Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 47:1434-1442, 1995.
22. SLATOPOLSKY E, FINCH J, CLAY P, MARTÍN D, SICARD G, SINGER G, GAO P, CANTOR T, DUSSO A. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 58:753-761, 2000.
23. JARA A, BOVER J, LAVIGNE J, FELSENFELD A. Comparison of two parathyroid hormone assays for the rat: the new immunoradiometric and the older competitive binding assay. *J Bone Miner Res* 9(10):1629-33, 1994.
24. FELSENFELD AJ; JARA A, PAHL M, BOVER J, RODRÍGUEZ M. Differences in the dynamics of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients with marked secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 6 (5):1371-8, 1995.
25. PAHL M, JARA A, BOVER J, RODRIGUEZ M, FELSENFELD AJ. The set point of calcium and the reduction of parathyroid hormone in hemodialysis patients. *Kidney Int* 49(1):226-31, 1996.
26. FELSENFELD AJ, MACHADO L, BOVER J, TRINIDAD P, RODRIGUEZ M. Effect of aluminium on the development of hyperparathyroidism and bone disease in the azotaemic rat. *Nephrol Dial Transplant* 8(4):325-34, 1993.
27. JARA A, BOVER J, FELSENFELD AJ. Development of secondary hyperparathyroidism and bone disease in diabetic rats with renal failure. *Kidney Int* 47(6):1746-51, 1995.