

EDITORIAL

PATOFISIOLOGÍA DE LA OSTEODISTROFIA RENAL:

Desde la disminución de la respuesta calcémica al estudio de aspectos dinámicos de la secreción de la PTH.

Jordi Bover

Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert, Barcelona

Resumen

El término osteodistrofia renal incluye un conjunto de patologías que afectan la tasa de remodelado óseo en los pacientes con insuficiencia renal. En esta revisión del trabajo del autor en este área, se hace énfasis en la disminución de la respuesta calcémica a la PTH, presente ya en etapas precoces de la insuficiencia renal, como uno de los factores importantes en la génesis de las patologías de alto recambio. La disminución de la expresión de los receptores de la PTH secundaria al propio incremento de la hormona ("down-regulation" homóloga) no parece ser la causa de la disminución de la respuesta calcémica a la PTH y parecen existir factores relacionados con la uremia por los que pudieran jugar un papel en el estado de resistencia hormonal presente en la insuficiencia renal. Asimismo, se resume la experiencia de algunos aspectos dinámicos de la secreción de PTH tanto en modelos experimentales como en el estudio de la función paratiroidea en pacientes en hemodiálisis periódica.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo secundario, resistencia esquelética, insuficiencia renal, PTH, calcio, fósforo, calcitriol, rata, función paratiroidea.

La gran mayoría de pacientes afectados de insuficiencia renal crónica (IR) presenta alteraciones en el recambio óseo (1-3) que han recibido clásicamente la denominación genérica de "osteodistrofia renal" (ODR) desde que el término fue acuñado en 1943 (4). Desde las primeras descripciones a finales del siglo pasado que asociaban la presencia de "raquitismo tardío" y albuminuria (5), o desde que durante la década de los 60 se relacionaron inequívocamente las alteraciones en el metabolismo de los iones divalentes, la hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D con la ODR (6), se han producido grandes avances en el estudio de la fisiopatología tanto renal como ósea. De hecho, las mejoras evidentes en el seguimiento y manejo clínico de estos pacientes se han traducido en cambios importantes en la prevalencia, distribución e incluso la propia historia natural de las distintas patologías que configuran la ODR (1-3,7-9). Sin embargo, aunque la morbilidad asociada a la ODR ha disminuido progresivamente, la patología ósea continúa siendo un fenómeno inherente a la presencia de IR y suscita aún hoy en día gran interés en el área nefrológica.

Desde hace muchos años se han realizado grandes esfuerzos intentando dilucidar los factores que intervienen en la génesis del hiperparatiroidismo secundario (HPS) al tratarse de la forma de ODR más frecuente y más directamente relacionada con la presencia de IR. Los factores más estudiados han sido básicamente 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 aún desconocida en gran parte debido a la estrecha autocorrelación de los mismos. La rata constituye un excelente modelo para el estudio del desarrollo del HPS en distintos estadios de IR y, en distintos trabajos, se ha demostrado que la contribución de cada uno de estos factores al desarrollo de HPS depende en gran parte del grado de IR (10,11). La manipulación del contenido de calcio y fósforo en la dieta, así como del grado de IR a través de la ligadura de distintas ramas de la arteria renal por técnicas microquirúrgicas, han permitido analizar la contribución relativa de esos factores, demostrándose que el grado de IR era un factor independiente de primer orden (10,11). Además, desde que Evanson la describió por primera vez en 1966 (12), numerosos trabajos entre los que se incluyen nuestras contribuciones, han insistido en la importancia de la resistencia esquelética a la acción de la PTH en la génesis y desarrollo de enfermedad ósea de alto recambio, incluso de un modo independiente a la retención de fósforo o a la existencia de un déficit de calcitriol (10,11,13-15). De este modo, en trabajos experimentales realizados en ratas con

distintos estadios de IR, se ha demostrado que cada uno de dichos factores podría contribuir al desarrollo de distintos grados de HPS y que la presencia de resistencia a la acción calcémica de la PTH ya está presente en estadios precoces de IR incluso con niveles plasmáticos de fósforo y calcitriol normales (10, 11). La administración de una dieta con alto contenido en fósforo inducía la forma de HPS bioquímico más severo a cada grado de función renal de modo que dicha exposición era capaz de inhibir todos los mecanismos contrareguladores que potencialmente hubieran podido mitigar la severidad del HPS (11, junto al más importante y posteriormente demostrado efecto directo del fósforo sobre la glándula paratiroides (16,17). De hecho, en un subgrupo experimental con insuficiencia renal moderada puede apreciarse la presencia de niveles normales de calcio, fósforo y calcitriol plasmáticos, así como una respuesta calcémica similar a la infusión de PTH (Figura 11. Las diferencias de PTH-I observadas sólo eran aparentemente justificables por el distinto contenido de fósforo en la dieta (0.6% vs 0.2%) entre los dos grupos (11).

Si bien ha sido descrito que tanto la restricción de fósforo como la suplementación con calcitriol podrían mejorar la respuesta calcémica a la acción de la PTH en la IR, la única maniobra descrita capaz de revertirla a la normalidad ha sido la paratiroidectomía (PTX). Por ello, se ha postulado que la disminución homóloga de la expresión de receptores de la PTH en el hueso ("down-regulation" homóloga o secundaria a la propia elevación de la PTH) podría ser la causa más importante de disminución de la respuesta calcémica en la IR (18,19). En un estudio analizamos el efecto sobre la respuesta calcémica a la PTH de la progresiva reducción de los niveles de PTH hasta la normalidad por medio de la manipulación dietética y/o PTX parcial o total en ratas normales y urémicas (13). Si bien la PTX restauró la respuesta calcémica a la normalidad como había sido demostrado en estudios previos (18,19), la reducción significativa o el mantenimiento de los niveles de PTH en el rango normal sólo era capaz de inducir una discreta mejora de la respuesta calcémica en ratas con IR sin restaurarla a niveles normales. Además la PTX también mejoraba la respuesta calcémica en ratas con función renal normal. Estos resultados, en conjunto, sugerirían que el mecanismo por el cual la PTX mejoraría o restauraría "aparentemente" la respuesta calcémica a la PTH en la IR incluiría factores no relacionados con la "down-regulation" homóloga de receptores (13). Estos resultados no excluyen la existencia de este mecanismo, pero sí un papel preponderante del mismo en la génesis del HPS pues para que clínicamente pudiera ser significativo debería haberse producido antes un aumento de PTH originado por otra vía (1-2, 13). De hecho, tras la clonación del gen del receptor de la PTH se ha visto que su expresión se halla disminuida en la IR (20, 21), pero es probable que otros factores distintos a la propia elevación de la PTH sean los responsables de dicha observación (21, 22). Tal y como postulamos en nuestro estudio, De hecho, en un trabajo reciente, Picton et al demuestran que la expresión del receptor de la PTH en osteoblastos es menor en pacientes con IR: sin embargo, la expresión del mismo es aún menor en pacientes con enfermedad adinámica, argumento en contra de la propia PTH como causa de la "down-regulation" de su propio receptor (22). Por otra parte, en nuestros estudios también se confirma que la disminución de la respuesta calcémica podría ser un factor primario responsable de la aparición y desarrollo de HPS en la rata, ya que en estadios precoces de IR se halla presente de un modo independiente a la retención de fósforo o a la presencia de un déficit de calcio. Por lo tanto, parece evidente que la "uremia" per se puede ser un factor independiente en el desarrollo de resistencia a la acción de la PTH. Estos hallazgos han sido confirmados posteriormente por otros autores (23). Del mismo modo, en un trabajo reciente, mostramos que uremia y fósforo tendrían efectos independientes sobre la resistencia esquelética a la acción de la PTH aún a pesar de que la presencia de un fósforo plasmático normal puede no ser indicativo de la sobrecarga corporal de fósforo en estados de desequilibrio (11). Por otra parte, también demostramos que una sobrecarga de fósforo y la acidosis metabólica podrían contrabalancear sus efectos perjudiciales sobre riñón y hueso puesto que la acidosis metabólica crónica aumentaba el aclaramiento renal de fosfatos, con la consiguiente disminución de la severidad del hiperparatiroidismo sin disminuir la superficie osteoblástica (24).

Los hallazgos 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. De hecho, 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 (25,26) Y que estos niveles podrían ser incluso superiores en la IR terminal en comparación con el inicio de terapia sustitutiva (26). Aunque en estudios recientes se ha planteado que los actuales kits de medición de PTH intacta pudieran sobrestimar el valor real de PTH activa (27-29), esta hipótesis no afecta al concepto genérico de presencia de resistencia a la acción calcémica de la PTH-I que ha sido ampliamente documentado con infusión exógena de la misma (10-13, 23, 30). Recientemente, Slatopolsky et al han mostrado de un modo muy elegante que, en pacientes con IR, la presencia de fragmentos de PTH detectados con los kits clásicos (probablemente se trate de 7-84 PTH), con efectos antagónicos en la actividad calcémica y fosfúrica de la hormona intacta (1-84 PTH), podrían explicar la necesidad de niveles altos de PTH "intacta" para prevenir la enfermedad ósea adinámica (29). Aunque los mecanismos que producen resistencia a la acción de la PTH son aún en gran parte desconocidos, este cuadro de resistencia hormonal podría formar parte de una alteración más global en los pacientes urémicos en el contexto de una resistencia a la acción de distintas hormonas. De hecho, también desde estadios precoces de IR, han sido perfectamente descritas la resistencia a la acción de otras hormonas como la hormona de crecimiento, la insulina o el propio calcitriol (1, 2, 91).

El carácter multifactorial de la DDR, así como la heterogeneidad en su origen, se demuestra también en pacientes afectados de IR en programa de hemodiálisis. A través del estudio dinámico de la función paratiroides a través del análisis de la relación sigmoidal Ca-PTH, demostramos que pacientes con niveles de PTH mayores de 500 pg/ml no constituyen un grupo uniforme y es probable que distintos factores etiopatogénicos puedan influir en el desarrollo de las formas severas de HPS (31). De este modo, la evaluación dinámica de la PTH máxima parece ser un mejor parámetro para distinguir distintos grupos de pacientes con HPS, aparentemente comparables según su PTH basal. Comparando dos grupos de pacientes según sus cifras de calcio basal, la PTH máxima inducida por hipocalcemia es menor en el grupo de pacientes con calcio basal menor, reflejando que el calcio supone en esos pacientes el estímulo más importante, y por tanto también la corrección de la hipocalcemia es el primer objetivo terapéutico en el control de su HPS probablemente de menor severidad (31). Es por ello, que unas cifras de PTH dadas en un paciente determinado debieran siempre referirse al nivel de calcio a que corresponden. La curva Ca-PTH también se halla desplazada hacia la izquierda en estos pacientes con tendencia a presentar niveles más bajos de calcio, por lo que se demuestra que la dimensión de la secreción paratiroides se adapta de hecho a la concentración

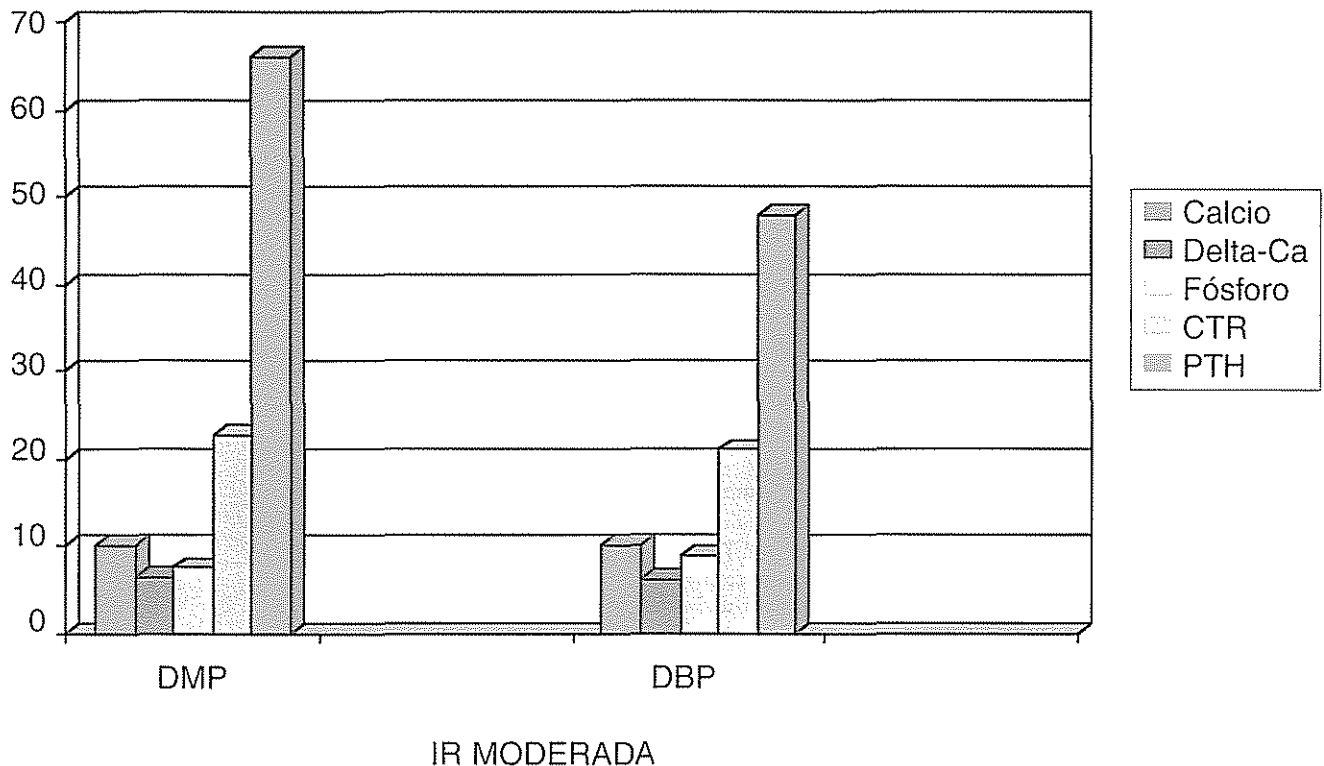
de calcio sérico. Además, también demostramos que existe una adaptación del set-point al calcio sérico existente y que éste puede modificar directamente el set-point tanto como respuesta al tratamiento con calcio o calcitriol (32).

Sin podernos olvidar de los estudios clásicos de regulación de la secreción de la PTH, la introducción de las nuevas herramientas de biología molecular en el estudio de la regulación del ciclo celular de las células paratiroideas y óseas, mediadores bioquímicos, el análisis de los distintos procesos de transmisión de información intracelular o entre los distintos órganos y células implicadas, el desarrollo y generalización de mejores técnicas de hibridación *in situ* e inmunohistoquímica ósea, así como el estudio de los nuevos DNA-chips en hueso y paratiroideas, van a ocupar sin duda la atención de la investigación básica en este área durante la próxima década y, sin duda, éstos contribuirán a una mejor comprensión de los mecanismos inherentes a la aparición de la ODR y con ello al establecimiento de nuevas dianas terapéuticas.

Agradecimientos

El material contenido en este artículo, así como en la Tesis Doctoral en la que se basa y que ha sido previamente publicado en el número anterior de esta revista, no hubiera sido posible sin la colaboración de grandes compañeros como los Dres. Pedro Trinidad, Aquiles Jara, Lorraine Machado, entre otros, ni sin el maestrazgo de los Dres. Francisco Llach, Arnold Felsenfeld y Mariano Rodríguez.

Tabla 1



Leyenda Figura 1.-

Subgrupo de ratas con insuficiencia renal (IR) moderada (Cr 0.52 ± 0.03 mg/dl) bajo una dieta normal (DMP 0.6% P-0.6% Ca) y una dieta baja en fósforo (DBP 0.2% P - 0.6% Ca). Las columnas representan, respectivamente, calcio, delta-calcio, fósforo, calcitriol (CTR) y parathormona (PTH) plasmáticos. Delta-calcio es la diferencia entre el calcio postinfusión subcutánea de 1-34 PTH durante 48 horas con una bomba de infusión miniosmótica (0.11 mg/100 gr/h) y el calcio basal preinfusión, reflejando la respuesta calcémica a dicha infusión. Calcio, Delta Calcio y Fósforo están expresados en mg/dl. El calcitriol plasmático está expresado en pg/ml/10 y la PTH en pg/ml. Sólo la PTH plasmática presenta diferencias significativas entre ambos grupos ($p < 0.05$ *). (Adaptado de BOVER J et al. ref 11)

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- BOVER J. LLACH F. Patogénesis de la Ostcodistrofia Renal en Insuficiencia Renal Crónica: Diálisis y Trasplante. editado por ELJach y F. Valdemibano. Madrid. Norma. 1997 p 255-300
- 2.- LLACH F. BOVER J. Renal Osteodystrophics. en The Kidney, editado por Brenner Blv. Philadelphin. (WB Saundcrx Compnny, p 2103-2186. 1000
- 3.- BOVER J. LLACH F. Osteodistrofia Renal: Clínica, Diagnóstico y Tratamiento. en Insuficiencia Renal Crónica: Diálisis y Trasplante. editado por El.lach y F. Valdemibano. Madrid. Norma. 1997 p 301
- 4.- LUI S. (HU H. Studies in calcium and phosphorus metabolism with special referenc to pntogenesis and cucts of dihydro-tachysterol (ATIO) and iron. Medicine 22:103-107. 1943.
- 5.- LUCAS Re. Form of late rickets associated with albuminuria, rickets of adolescents. Lance! 1:993-994. 1883.
- 6.- STANOBURY 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.
- 7.- JARA A. BOVER J. FELSENFELD AJ. NEMEH M. LEVINE BS. Divalent Ion Metabolism en Current Nephrology vol 18, p 303-342. 1995
- 8.- 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]
- 9.- PAHL M. JARAA. 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]
- 10.- BOVER J. RODRIGUEZ M. TRINIDAD p. JARA A. MARTINEZ ME. MACHADO L. LLACH F. FELSENFELD AJ. Factors in the development of secondary hyperparathyroidism during graded renal failure in the rat. Kidney Int 45(4):953-61. 1994
- 11.- 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
- 12.- EVANSON JM. The response to the infusion of parathyroid extract in hypocalcemic states. Clin Sci 31:63-75. 1966
- 13.- 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
- 14.- RODRIGUEZ M. MARTIN MALO A. MARTINEZ ME et al: Calcemic response to parathyroid hormone: Role of phosphorus and its effect on calcitriol. Kidney Int 40:1055-1062. 1991.
- 15.- SOIVIERVILLE PJ. KAYE M. Evidence that resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in rats with acute uremia is caused by phosphate retention. Kidney Int 16: 552-560. 1979.
- 16.- ALMADEN Y. CANALEJO A. HERNÁNDEZ A. BALLESTEROS E. GARCIA-NAVARRO S. TORRES A. RODRIGUEZ M. Direct effect of phosphorus on parathyroid hormone secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. J Bone Miner Res 11: 970-976. 1996
- 17.- 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.
- 18.- 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
- 19.- 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
- 20.- 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
- 21.- 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
- 22.- PICTON ML. MOORE P. 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
- 23.- 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 uremic rat without secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 11: 1292-1298. 1996.
- 24.- JARA A. FELSENFELD AJ. BOVER J. KLEEMAN CR. Chronic metabolic acidosis in azotemic rats on a high-phosphate diet halts the progression of renal disease. Kidney Int 58: 1023-1032. 2000.
- 25.- QUARLES LD. LOBAUGH B. MURPHY G. Intact parathyroid hormone overcorrects the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. J Clin Endocrinol Metab 75:145-150. 1992
- 26.- TORRES A. LORENZO V. HERNANDEZ D. RODRIGUEZ JC. CONCEPCION MT. RODRIGUEZ AJ. HERNANDEZ A. DE BONIS E. DARIAS E. GONZALEZ-POSADA JM. LOSADA M. RUFINO M. FELSENFELD AJ. RODRIGUEZ JV. Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. Kidney Int 47:1434-1442. 1995.
- 27.- BROSSARD JH. CLOUTIER M. ROY L et al: Accumulation of a non (1-84) molecular form of parathyroid hormone (PTH₁₋₈₄) detected by intact PTH assay in renal failure: Importance in the interpretation of PTH values. J Clin Endocrinol Metab 81:3923-3929. 1996
- 28.- LEPAGE R. ROY L. BROSSARD JH et al: A non (1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH₁₋₈₄ commercial assay measurements in uremic patients. Clin Chem 44:805-809. 1998
- 29.- SLATOPOLSKY E. FINCH J. CLAY P. MARTIN 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
- 30.- 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
- 31.- FELSENFELD AJ. JARA A. PAHL M. BOVER J. RODRIGUEZ 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
- 32.- 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