

Papel del fósforo en la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario: estado actual

A.S. Dusso

El hiperparatiroidismo secundario es una complicación frecuente en la enfermedad renal, se caracteriza por una hiperplasia de la glándula paratiroidea y un aumento, tanto en la síntesis como en la secreción de la hormona paratiroidea (PTH). Los niveles elevados de PTH causan osteitis fibrosa, pérdida de masa ósea y complicaciones cardiovasculares que aumentan la morbimortalidad en el enfermo renal [1].

La hipocalcemia, la hiperfosfatemia y la deficiencia de vitamina D son tres de los factores más implicados directamente en la hiperfunción paratiroidea. Cambios en los niveles circulantes de calcitriol o fósforo ejercen también efectos indirectos sobre la función paratiroidea a través de la regulación del calcio sérico [1]. Esta revisión presenta el estado actual de nuestros conocimientos sobre los mecanismos que median los efectos antagonísticos de la restricción frente a la alta ingesta de fósforo, tanto sobre la hiperplasia paratiroidea como en la síntesis y secreción de PTH.

Tanto la supresión de la síntesis de PTH por la restricción de fósforo, como

el aumento que induce la alta ingesta de fósforo, son efectos directos del fósforo sobre la glándula paratiroidea [2]. Ambos procesos no actúan sobre la regulación de la expresión del gen de la PTH, sino sobre la estabilidad de su ARN mensajero. El fósforo bajo acelera la destrucción del mensajero, lo que ocasiona una disminución en la síntesis de PTH [3].

Además, la restricción de fósforo contrarresta la señal mitogénica de la enfermedad renal, lo que previene el agrandamiento de la glándula paratiroidea. Por el contrario, el alto fósforo dietario agrava la hiperplasia a la que induce la enfermedad renal [4].

En la enfermedad renal, el alto fósforo dietario también reduce la expresión del sensor de calcio en la glándula paratiroidea [5]. Tal reducción se ha asociado a incrementos en la actividad proliferativa. Nuestros estudios en uremia experimental en la rata demostraron que el alto **fósforo dietario reduce, en una semana**, los niveles paratiroideos del sensor de calcio. **Sin embargo, el aumento en la actividad proliferativa precede a la reducción**

Renal Division, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, EE. UU.

Correspondencia:

Dra. Adriana S. Dusso, Renal Division, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA. E-mail: adusso@im.wnsth.edu

© 2003. SEDYT

de los niveles del sensor de calcio, indicando que tal disminución no es el factor determinante **sino una consecuencia de la hiperplasia** [6].

Los mecanismos que median los efectos **antagónicos de la restricción o la sobrecarga de fósforo** de contrarrestar o agravar la hiperplasia paratiroidea, que inducen la enfermedad renal, incluyen: la regulación de la expresión de p21, TGF α y su receptor, el EGFR.

El inhibidor de cinasas deciclina, p21, es una proteína que inhibe el avance de la célula eucariota por las etapas del ciclo celular, que se requieren para completar una división mitótica [7]. Contrariamente, TGF α y EGFR son dos proteínas cuya expresión simultánea induce un **crecimiento agresivo en carcinomas**, y también en desórdenes hiperproliferativos no neoplásicos. Mientras que la restricción de fósforo induce a la expresión de p21 en la glándula paratiroidea y previene los aumentos en TGF α y EGFR inducidos por la uremia, el alto contenido dietario de fósforo aumenta los niveles de TGF α y EGFR por encima de los niveles elevados asociados con la enfermedad renal. A pesar de que los incrementos en la expresión simultánea de TGF α y EGFR se asocian directamente con aumentos marcados en la actividad proliferativa, sólo recientemente hemos podido demostrar de modo concluyente la contribución decisiva de esta activación del EGFR por su ligando, el TGF α , en la marcada hiperplasia paratiroidea de la uremia, agravada por la ingesta de alto fósforo dietario. Cuando la activación del EGFR se previno en el animal urémico, usando inhibidores altamente

específicas de la fosforilación en tirosina del EGFR, proceso crucial para que el EGFR desencadene la señal de crecimiento, el estímulo proliferativo del alto fósforo dietario se redujo en un 60-70%, y en consecuencia, la actividad proliferativa en la glándula paratiroidea fue comparable a la del animal urémico restringido de fósforo. Estos inhibidores de la activación del EGFR, que actualmente **se encuentran sometidos a ensayos clínicos, para su uso potencial en el tratamiento de ciertas neoplasias, ofrecen** una nueva herramienta para el control de las formas más graves de hiperparatiroidismo secundario.

En la enfermedad renal avanzada, cuando el hiperparatiroidismo secundario ya está establecido, la restricción dietaria de fósforo reduce rápidamente la **PTH sérica mediante mecanismos aún no** completamente caracterizados, que dificultan la exocitosis de la PTH intraglandular [8]. Sabemos que el bajo fósforo de la ingesta no reduce la síntesis de PTH, ni aumenta la degradación intraglandular de la PTH intacta, ni obstruye la vía secretoria normal de PTH involucrada en la respuesta rápida de la glándula paratiroidea a cambios en el calcio extracelular [8]. Asimismo, la restricción de fósforo restituye a sus valores normales los niveles del sensor de calcio en la glándula paratiroidea hiperplásica, al **normalizar en consecuencia el setpoint para** el control de la secreción de PTH por calcio sérico [9].

La eficacia de la restricción de fósforo en desestabilizar el ARN mensajero de PTH y con ello reducir la tasa de producción de la hormona, en impedir la exoci-

tosis de la PTH de la glándula paratiroidea, en prevenir la hiperplasia regulando simultáneamente aumentos de p21 e impidiendo los incrementos en TGF α y EGFR, Y en normalizar la expresión del sensor de Ca y la respuesta a Ca en el control de la secreción de PTH, llevó al estudio de la eficacia de dos quelantes de fósforo en el control no sólo del hiperparatiroidismo **secundario, sino de su complicación más grave, la calcificación vascular** en los enfermos renales.

Comparamos el carbonato de calcio con el sevelamer, un quelante de fósforo que no contiene ni calcio ni aluminio. Si bien ambos quelantes fueron igualmente efectivos en el control del fósforo sérico, del producto fosfo-cálcico y de la PTH en la uremia experimental prolongada en las **ratas durante seis meses, se observaron depósitos de calcio** en el riñón, con el

consiguiente deterioro de la función renal, a los tres meses de que se estableciera el daño renal, tanto en los animales sin tratar como en los que recibieron carbonato de calcio.

De mayor relevancia clínica fue la **observación, en ambos grupos, de calcificaciones vasculares** en la aorta y la microvasculatura del miocardio a los **seis meses de uremia, ausentes en los animales** que se trataron con sevelamer. Estos hallazgos enfatizan la importancia del control del fósforo no sólo en la prevención del hiperparatiroidismo secundario, **sino también en las calcificaciones vasculares** en la enfermedad renal crónica, además de proveer un modelo experimental para la identificación de los **mecanismos desencadenantes, conocimiento crítico** en la implementación de la **terapia más eficaz**.

Bibliografía

1. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. **Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism.** *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (Supl2): 554-7.
2. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, et al. **Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro.** *J Clin Invest* 1996; 97: 2534-40.
3. Yalcindag C, Silver J, Naveh-Many T. **Mechanism of increased parathyroid hormone mRNA in experimental uremia: roles of protein RNA binding and RNA degradation.** *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2562-8.
4. Denda M, Finch J, Slatopolsky E. **Phosphorus accelerates the development of parathyroid hyperplasia and secondary hyperparathyroidism in rats with renal failure.** *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 596-602.
5. Kifor O, Moore FD Jr, Wang P, Goldstein M, Vassilev P, Kifor I, et al. **Reduced immunostaining for the extracellular Ca²⁺-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism.** *Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1598-606.
6. Ritter ES, Finch JL, Slatopolsky EA, Brown AJ. **Parathyroid hyperplasia in uremic rats precedes down-regulation of the calcium receptor.** *Kidney Int* 2001; 60: 1737-44.
7. Dusso A, Pavlopoulos T, Naumovich L, Lu Y, Finch J, Brown AJ, et al. **p21 (WAF1) and transforming growth factor-alpha mediate dietary phosphate regulation of parathyroid cell growth.** *Kidney Int* 2001; 59: 855-65.
8. Takahashi F, Denda M, Finch JL, Brown AJ, Slatopolsky E. **Hyperplasia of the parathyroid gland without secondary hyperparathyroidism.** *Kidney Int* 2002; 61: 1332-8.
9. Ritter ES, Martin DR, Lu Y, Slatopolsky E, Brown AJ. **Reversal of secondary hyperparathyroidism by phosphate restriction restores parathyroid calcium-sensing receptor expression and function.** *J Bone Min Res* 2002; 17: 2206-13.