

AVANCES EN LA ETIOPATOGENIA Y EN EL MANEJO DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO*

PAPEL DEL CALCITRIOL, DEL FÓSFORO Y DEL CALCIO EN LA GÉNESIS DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

La insuficiencia renal crónica se define como la disminución progresiva e irreversible del filtrado glomerular. Este estado determina la aparición de un conjunto de cambios hormonales y metabólicos como son las alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, del calcio, del fósforo, de la hormona paratiroidea (PTH) y del equilibrio ácido base. Todo ello origina múltiples estímulos a la glándula paratiroidea, contribuyendo al desarrollo del hiperparatiroidismo secundario en estos pacientes^{1,2}.

El calcitriol se sintetiza a partir de 25 (OH) vit D₃ bajo la acción de la enzima 1 alfa hidroxilasa, fundamentalmente a nivel del túbulo distal renal. En la insuficiencia renal su concentración disminuye de forma progresiva, a medida que se reducen el número de células renales funcionantes que la sintetizan. Es importante que los niveles de sustrato (25(OH) vit D₃) se mantengan dentro de la normalidad, no sólo para disponer de suficiente sustrato, sino también por la capacidad que tiene de regular su propia hidroxilación. La deficiencia del calcitriol tiene como consecuencia la disminución de la absorción intestinal de calcio, una resistencia esquelética a la acción de la PTH y un descenso del número de receptores paratiroideos de la vitamina D (VDR); este último hecho conlleva una desinhibición del control genético de la síntesis de parathormona^{2,3}.

Otro factor implicado en el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario es la hiperfosforemia, que disminuye la hidroxilación del 25 (OH) vit D₃ y favorece la hipocalcemia, estimulando la síntesis y secreción de PTH. Además, la hiperfosforemia actúa directamente sobre la célula paratiroidea estimulando la síntesis de PTH y la proliferación de las células paratiroideas³.

Las alteraciones en el metabolismo de la vitamina D y la hiperfosforemia coexisten con alteraciones en el mecanismo de regulación de la PTH por el calcio. En 1993 se describió por primera vez el sensor-receptor de calcio (CaSR), que consta de siete dominios transmembrana con una gran región aminoterminal extracelular y que se localiza en células paratiroideas, riñón y hueso⁴. Este sensor-receptor de calcio es inespecífico y reconoce otros iones como magnesio, aluminio, galio y también moléculas complejas como la neomicina y la gentamicina. En la insuficiencia renal crónica hay una disminución de la sensibilidad al calcio porque hay una reducción de la expresión del CaSR, disminuyendo el número de receptores en la membrana hasta un 60%. Entre los posibles factores que regulan la expresión del CaSR (uremia, fósforo, calcio sérico, calcitriol y aluminio) parece ser el fósforo el de mayor importancia^{2,3}.

Con respecto a la regulación de la síntesis y liberación de PTH, se sabe que la concentración de calcio sérico regula la liberación aguda de la hormona almacenada por interacción con el receptor-sensor de calcio situado en la superficie de las células paratiroideas. La síntesis de parathormona a medio-largo plazo depende no sólo del calcio, sino también del fósforo y la vitamina D, la cual actúa a través de un receptor nuclear específico. En cuanto a la regulación a más largo plazo, donde ya aparecen procesos de hiperplasia e hipertrofia de la glándula, la hiperfosforemia parece ser el mecanismo de mayor importancia, si bien la vitamina D y el calcio podrían también estar implicados.

El calcio y el fósforo modifican la síntesis de PTH a nivel posttranscripcional. El calcio bajo y el fósforo elevado aumentan la estabilidad del ARN mensajero de la PTH, lo que se traduce en una mayor concentración de la hormona⁵. Hay otra serie de factores adicionales que pueden influir en la regulación de los niveles de parathormona, entre ellos: la edad, los niveles de magnesio y aluminio, la acidosis metabólica y los estrógenos.

PAPEL DE LA PROLIFERACIÓN CELULAR EN LA APARICIÓN DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO IRREVERSIBLE

Las alteraciones en la regulación de la función de la célula paratiroidea antes mencionadas coinciden con una mayor proliferación de las células paratiroideas. Esta proliferación es en primer término difusa y de carácter policlonal, pero luego, a medida que el hiperparatiroidismo avanza, pasa a ser más localizada y progresivamente monoclonal con una única función casi autónoma, la síntesis de PTH⁶. La expresión morfológica de estos cambios es la hiperplasia nodular de paratiroideas, la que, a diferencia de la hiperplasia difusa, se caracteriza por una pérdida de la arquitectura lobular normal y por un incremento en el número de nódulos celulares de origen monoclonal rodeados de bandas fibrosas⁷.

Si entendemos como alteración genética al cambio o cambios que determinan el paso de un estado de la glándula paratiroidea a otro, podríamos definir la hiperplasia difusa como aquella donde la alteración genética no ha ocurrido todavía, debiéndose la hiperplasia a factores externos, y donde la glándula todavía tiene la capacidad de revertir completamente desde la perspectiva morfológica, molecular y funcional. Una vez que ocurre la alteración genética, los siguientes estadios que observaríamos serían reflejo del paso de la policlonalidad a monoclonalidad, con una progresiva aparición de nodularidad^{7,8}.

Hasta la fecha, el análisis de factores que intervienen en la evolución del hiperparatiroidismo secundario ha demostrado que los genes implicados en la génesis y evolución de hiperparatiroidismo primario no parecen condicionar la aparición de mo-

* Resumen de la Ponencia presentada en el 8º Congreso de la SEIOMM celebrada en Ciudadela (Menorca) en octubre de 2001.

no clonalidad en el hiperparatiroidismo secundario. Además, la gran acumulación de anomalías en forma de ganancias o pérdidas de material genético en hiperplasias secundarias de origen renal son diferentes a las encontradas en el hiperparatiroidismo primario. Estas anomalías incluyen aberraciones numéricas y otras muchas alteraciones recurrentes en las glándulas analizadas. Muchas de las zonas alteradas contienen genes supresores de tumores y oncogenes que podrían estar implicados en la aparición de nodularidad. Por lo tanto, la información de la que disponemos parece indicar que el hiperparatiroidismo secundario tendría un origen más poligénico, en contraste con lo que ocurre en el hiperparatiroidismo primario^{8,9}.

MANEJO DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

La complejidad e irreversibilidad en la evolución del hiperparatiroidismo secundario obliga a tomar medidas preventivas precoces para evitar la proliferación de las células paratiroides y los cambios que se producen en las mismas. El objetivo que se debe alcanzar es la prevención del hiperparatiroidismo secundario en fase prediálisis para evitar su progresión irreversible en la fase de diálisis. Esto implica cambiar el concepto extendido de que el hiperparatiroidismo es parte de la evolución normal de la insuficiencia renal crónica. Es fundamental realizar un tratamiento precoz de las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, así como resaltar el riesgo que conlleva mantener de forma prolongada niveles de PTH mayores de 400-500 pg/ml.

Para ello es necesario asesorar en fases iniciales a los pacientes, con el objeto de familiarizarlos con el cumplimiento de una dieta con aporte nutricional adecuado, pero evitando el exceso de fósforo. Además, es necesario enfatizar la necesidad de mantener un adecuado aporte de vitamina D y de calcio y corregir la acidosis metabólica, factores que también influyen en la regulación de la PTH. Sin embargo, a pesar de todo lo mencionado, existen importantes limitaciones en el manejo del hiperparatiroidismo secundario, algunas debidas a ineficacia de los fármacos y otras al uso inadecuado de los mismos¹⁰.

En el horizonte terapéutico se vislumbran nuevos fármacos como los nuevos metabolitos de la vitamina D (paricalcitol y doxercalciferol), los nuevos captosres de fósforo (sevelamer y probablemente el carbonato de lantano), y los calciomiméticos, que seguramente permitan, desde distintas perspectivas, un abordaje más apropiado del hiperparatiroidismo secundario. No obstante, independientemente de estos avances, el manejo de este cuadro clínico seguirá siendo complejo. Es necesario aprender de la experiencia de las dos últimas décadas, en las que pese a contar con

fármacos muy potentes como el calcitriol y el alfalcidol hemos tenido muchas limitaciones y cometido muchos errores en el manejo del hiperparatiroidismo secundario, en muchos casos por un tratamiento tardío y poco individualizado de esta alteración^{3,10}. La irreversibilidad y los cambios genéticos asociados a una proliferación excesiva de la glándula obligan a un control precoz del hiperparatiroidismo secundario de la insuficiencia renal crónica.

AGRADECIMIENTOS

Los estudios sobre osteodistrofia renal e hiperparatiroidismo secundario han sido parcialmente financiados por los proyectos FIS 00/0008-02, 01/0294 y la Sociedad Española de Nefrología. Iñigo Santamaría es titular de un contrato de investigación FIS (00/3161).

BIBLIOGRAFÍA

1. Druke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1141-52.
2. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl* 1999;73:S14-9.
3. Locatelli F, Cannata JB, Drüeke TB, Hörl W, Fouque D, Heimbürger O, Ritz E. Management of calcium-phosphate metabolism derangement in chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*. En prensa, 2002.
4. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575-80.
5. Silver J. Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2000;Suppl 5:S2-7.
6. Tominaga Y. Mechanism of parathyroid tumorigenesis in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:63-5.
7. Santamaría I, Cannata-Andía J. Etiopatogenia del hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario: implicaciones de los cambios moleculares en el fracaso terapéutico. *Nefrología*. En prensa, 2002.
8. Drüeke TB. Genetic aspects of secondary hyperparathyroidism in uremia. *Am J Kidney Dis* 2001;38(Suppl):S143-6.
9. Shan L, Nakamura Y, Nakamura M, Yokoi T, Kakudo K. Genetic alterations in primary and secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *Pathol Int* 1998;48:569-74.
10. Díaz Corte C, Rodríguez A, Naves ML, Fernández Martín JL, Cannata JB y los centros colaboradores del Estudio Multicéntrico sobre Osteodistrofia renal. Marcadores metabólicos óseos y uso de vitamina D en diálisis. Encuesta multicéntrica. *Nefrología* 2000;20:244-53.

M. RODRÍGUEZ GARCÍA,
Í. SANTAMARÍA RUIZ DE AZÚA
Y J. CANNATA ANDÍA

*Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral.
Instituto Reina Sofía de Investigación.*

*Hospital Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Asturias.
metoseo@hca.es*