

# *Hipofunción paratiroidea en la intoxicación alumínica: análisis crítico de mecanismos implicados*

J. B. Cannata, M. C. Díaz de Greñu, B. Díaz López y J. Lamas.

Hospital General de Asturias. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo.

## RESUMEN

### **Hipofunción paratiroidea en la intoxicación alumínica: análisis de factores implicados.**

*En la intoxicación alumínica la función paratiroidea puede estar inhibida por mecanismos directos, a través de inhibición de la producción o la liberación de la hormona, o indirectos, a través de la hipercalcemia inducida por la intoxicación alumínica. Hasta la fecha los resultados obtenidos con modelos «in vitro» no pueden ser extrapolados con los observados en pacientes intoxicados por aluminio.*

## SUMMARY

### **Parathyroid disfunction in aluminium intoxication: analysis of mechanisms involved.**

*In aluminium intoxication parathyroid function could be depressed, either directly by inhibition of parathyroid hormone production or release, or indirectly through the hypercalcaemia secondary to aluminium toxicity. Yet the results obtained using "in vitro" models should not be extrapolated to renal patients.*

No es simple imaginar que aluminio y parathormona (PTH) puedan tener algún tipo de relación. Sin embargo, si por un lado recordamos que tal vez el efecto tóxico más conocido del aluminio sea sobre el hueso<sup>1, 2</sup>, y si por otro lado tenemos en cuenta que la parathormona es uno de los pilares en la regulación del metabolismo óseo<sup>3, 4</sup>, no resulta tan extraño intentar relacionar a ambos.

A lo largo de la década de 1970 se dieron pasos fundamentales como para poder sugerir de un modo convincente que aluminio y PTH se interrelacionaban directa e indirectamente<sup>5-7</sup>. De esta relación de doble vía nos interesará analizar fundamentalmente el efecto que tiene la intoxicación aluminica sobre la secreción de PTH.

Al final de la década de 1970 ya resultaba bastante evidente que la intoxicación aluminica provocaba un tipo especial de patología ósea, altamente fracturante, la que con gran frecuencia se acompañaba de una hipercalcemia espontánea o secundaria al tratamiento con calcio y con derivados activos de la vitamina D<sup>8-10</sup>.

Este cuadro se acompañaba de cifras normales o muy discretamente elevadas de fosfatasa alcalina y de unos niveles de PTH llamativamente bajos. El bajo poder de mineralización de estos pacientes se ponía de manifiesto en la práctica diaria por la fragilidad de sus huesos, demostrándose posteriormente con el advenimiento de la biopsia ósea que el componente principal del cuadro histológico era una osteomalacia, que algo más tarde y con técnicas especiales de tinción se comprobaría era inducida por aluminio, al depositarse este último en el frente de calcificación, en la misma zona donde lo hace el calcio; de ahí la falta de mineralización y la gran fragilidad de estas estructuras óseas.

Con estos datos clínicos e histológicos de osteomalacia aluminica asociada a hipofunción paratiroidea fue creciendo, teórica y conceptualmente, la importancia que tenía la PTH en el mantenimiento de una normal mineralización del hueso del paciente urémico.

Este último concepto quedó definitivamente establecido, alcanzando una importancia real en la práctica diaria, cuando se comprobó que las paratiroidectomías realizadas en aquellos pacientes hipercalcémicos expuestos previamente al aluminio, en la mayoría de los casos, no hicieron otra cosa que empeorar la enfermedad ósea, ya que al descender los niveles de PTH disminuían las posibilidades de renovación ósea y se perpetuaba la acción tóxica del aluminio en el frente de calcificación<sup>11</sup>.

Por lo tanto, la supresión de la actividad paratiroidea, ya sea por reducción quirúrgica o por intoxicación aluminica, tiene una crucial importancia y sugiere que, en presencia de niveles «adecuados» de PTH, el hueso se vería de algún modo «protegido»

ante una acción deletérea mantenida de aluminio. Por el contrario, cuando por intoxicación aluminica o por otras causas, como la extirpación de la glándula, la liberación de parathormona es «inadecuadamente baja», y el hueso sería más vulnerable a la acción tóxica del aluminio.

La hipofunción paratiroidea de la intoxicación aluminica podría estar condicionada a través de la acción de mecanismos directos o indirectos.

#### A) Mecanismos directos

Los mecanismos directos podrían actuar a través de:

- I) Supresión de la producción de PTH.
- II) Inhibición de la liberación de PTH, mediada a través de un mecanismo iónico ( $Al^{+3}$ ).

#### I) Supresión de la producción de PTH

Este mecanismo ha sido indirectamente sugerido en los trabajos realizados por los grupos de Coburn<sup>12</sup> y de Llach<sup>13</sup>, quienes han encontrado una disminución significativa en la secreción de PTH ante hipocalcemias agudas provocadas a pacientes con osteomalacia inducida por aluminio, al someterlos a hemodiálisis con soluciones sin calcio en el baño de diálisis.

Las evidencias obtenidas a través de estos trabajos son indirectas, ya que si bien este grupo de pacientes tenía una concentración elevada de aluminio en el hueso, en ellos no se estudió tejido paratiroideo, del que se asumió una elevada concentración de aluminio en base al conocimiento de una exposición aluminica previa y a los datos encontrados por otros autores<sup>7</sup>, que han demostrado que tanto en el hueso como en la paratiroides el aluminio se acumula en mayor concentración que en otros tejidos.

#### II) Inhibición de la liberación de parathormona

El probable efecto iónico del aluminio ( $Al^{+3}$ ) sobre la liberación de PTH, actuando probablemente a través de un mecanismo similar al del calcio, ha sido sugerido y probado sólo «in vitro» por Morrissey y colaboradores, utilizando células paratiroides bovinas<sup>14</sup>. Dicho efecto parece ser fácilmente reversible si se elimina el aluminio del medio de incubación de dichas células mediante lavados sucesivos, enriqueciendo el mismo con calcio.

Además, en el mismo estudio se aportan datos que irían en contra de la hipótesis antes mencionada (I), ya que estudiando la biosíntesis de PTH mediante la incorporación de leucina tritiada demostraron que

«in vitro» el aluminio no inhibe su incorporación en la célula; por tanto, el efecto que éste pueda tener sobre la liberación de PTH no estaría condicionado por una disminución de la producción de dicha hormona.

La principal objeción de estos trabajos y de algunos posteriores es que para que se consiga dicha inhibición se utiliza, por un lado, una concentración de aluminio en rango milimolar, la que es mil veces más elevada que las encontradas habitualmente en la práctica diaria en pacientes en diálisis, y, por otro lado, la solución de aluminio que se utiliza tiene una baja concentración proteica y, por lo tanto, cerca del 100 % del aluminio está libre como catión, en contraste con lo observado en los seres vivos, en donde sólo un 20-30 % se encuentra en forma iónica.

En experiencias en humanos las concentraciones de aluminio más altas que se pueden obtener resultan de la utilización de desferrioxamina (DFO), droga descrita como quelante del hierro, pero que lo es también del aluminio. En base a este hecho nos propusimos valorar en dos etapas si la hiperalbuminemia aguda inducida por la DFO era capaz de modificar los niveles de PTH en un grupo de pacientes provenientes de tres centros, sometidos a hemodiálisis y con distintos grados de hiperparatiroidismo secundario.

En la primera etapa del estudio, cuando se valoró la respuesta aguda de liberación de PTH ante una hiperalbuminemia inducida por DFO, no se observó ningún efecto de la misma, pese a que el aluminio sérico se incrementó más de un 400 % (fig. 1). Esta falta de inhibición de la secreción de PTH observada «in vivo» pudo deberse a varios factores, al menos a tres, de los cuales uno de ellos, las oscilaciones de calcio intra e interdialisis, podrían haber enmascarado los cambios producidos por los incrementos de aluminio<sup>15</sup>.

Dado que este último factor podía ser controlado, se realizó un segundo estudio inyectando la DFO 24 horas poshemodiálisis, después de haber conseguido que el calcio se estabilizara. Sin embargo, después de haber anulado el probable efecto de interferencia de estas oscilaciones del calcio, la hiperalbuminemia inducida por la DFO no fue tampoco capaz de modificar la liberación de PTH.

Esta falta de respuesta, que no parece condicionada por un efecto calcio-dependiente, podría ser debida a que «in vivo», para inhibir la liberación de PTH, se necesitan mayores concentraciones de aluminio, tal vez en rango milimolar como las observadas «in vitro», o quizá porque, aunque este modelo sea el más apropiado e inocuo en el humano, no es ideal para valorar la secreción de PTH, ya que, aluminio-DFO, al formar un complejo, podría no ser capaz de actuar sobre la liberación de PTH<sup>15</sup>.

Para responder de un modo más preciso a estos in-

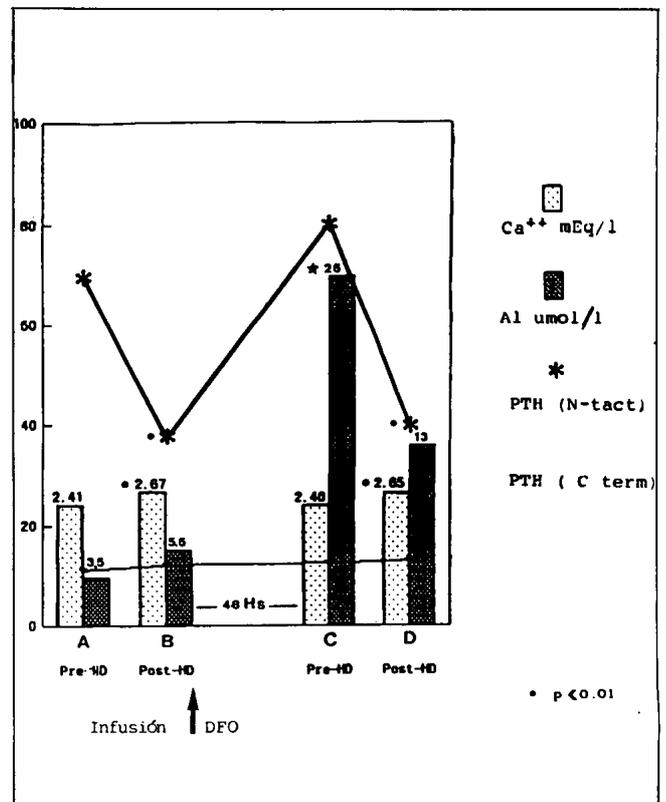


Fig. 1.—Respuesta aguda en la liberación de parathormona ante una hiperalbuminemia inducida por la inyección de DFO<sup>15</sup>. Ca<sup>++</sup> (mEq/l., columnas con puntos), Al (µmol/l., columnas con rombos).

terrogantes se necesitan modelos experimentales animales como los que hemos puesto en marcha en nuestro laboratorio, en los que podamos investigar qué ocurre con la secreción aguda de PTH cuando la concentración de aluminio se eleva varias veces por encima de su valor normal, pero siempre dentro de un rango µmolar, extrapolable al que tienen nuestros pacientes.

## B) Mecanismos indirectos

Si bien la inhibición de secreción de PTH se puede obtener hasta en presencia de hipocalcemia provocada como estímulo<sup>12, 13</sup>, la realidad en la práctica clínica es que la intoxicación aluminica se acompaña con una frecuencia no despreciable de hipercalcemia<sup>8-12</sup>.

En un estudio realizado con pacientes en hemodiálisis hemos demostrado que aquellos con cifras «normales-bajas de PTH» son los que tienen aluminios séricos significativamente más elevadas<sup>9</sup>. Esto podría indicar que «a mayor albuminemia menor secreción de PTH», pero además en ese trabajo hay otro dato que resulta de fundamental importancia: los pa-

cientes con aluminio elevado tenía un calcio significativamente mayor que los pacientes con aluminio bajo, lo que implicaría que el mecanismo indirecto a través de las elevaciones del calcio sérico podría jugar un papel importante en la inhibición de secreción de PTH.

La importancia de la hipercalcemia inducida por aluminio como mecanismo inhibitorio de la secreción de PTH quedó claramente demostrada en un segundo estudio realizado en 19 pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria, los que, tras una exposición masiva accidental al aluminio debido a una contaminación del líquido de diálisis, tuvieron de forma paralela un aumento significativo del calcio sérico, el que además fue proporcional a la hiperalbuminemia observada después de la exposición al aluminio<sup>10</sup>. Aquellos pacientes que elevaron significativamente su aluminio sérico fueron los únicos que presentaron incrementos del calcio sérico y disminución significativa de la PTH (fig. 2).

La explicación de esta tendencia a la hipercalcemia en la intoxicación alumínica no resulta difícil: independientemente de cuál sea la puerta de entrada del aluminio, cuando la exposición al mismo es mantenida y su concentración sérica se eleva de forma permanente el aluminio se deposita en muchos tejidos, especialmente el hueso, localizándose fundamentalmente en el frente de mineralización<sup>3, 8</sup> en el mismo lugar donde debería depositarse el calcio.

Por lo tanto, cuando el calcio intenta depositarse encontrará su sitio habitual de aposición parcialmente bloqueado y ocupado por otro elemento. Como consecuencia, habrá una tendencia a que el calcio sérico se eleve debido a una menor utilización del mismo. Si a esto se añade cualquier otro factor externo, como el tratamiento con vitamina D o aportes de calcio, ya sean éstos orales o a través de la diálisis, la tendencia a la hipercalcemia se hará aún más manifiesta.

De este modo podríamos explicar por qué en la intoxicación alumínica hay una frecuente tendencia a mantener cifras elevadas de calcio, las que a su vez inducirían un freno en la liberación y/o secreción de PTH.

Como ya hemos observado en este artículo, aluminio y PTH tienen una estrecha y directa interrelación de doble vía, la que merece ciertas explicaciones finales como nexo de las mismas<sup>16</sup>.

En las primeras etapas de la insuficiencia renal es muy probable que el hiperparatiroidismo secundario, invariablemente presente en pacientes con insuficiencia renal crónica, condicione una mayor absorción de aluminio proveniente del tubo digestivo, secundario a la utilización de ligantes del fósforo aluminicos, lo que estaría en concordancia con los trabajos experimentales de Mayor<sup>6</sup>.

Más tarde, y cuando los pacientes llegan a diálisis,

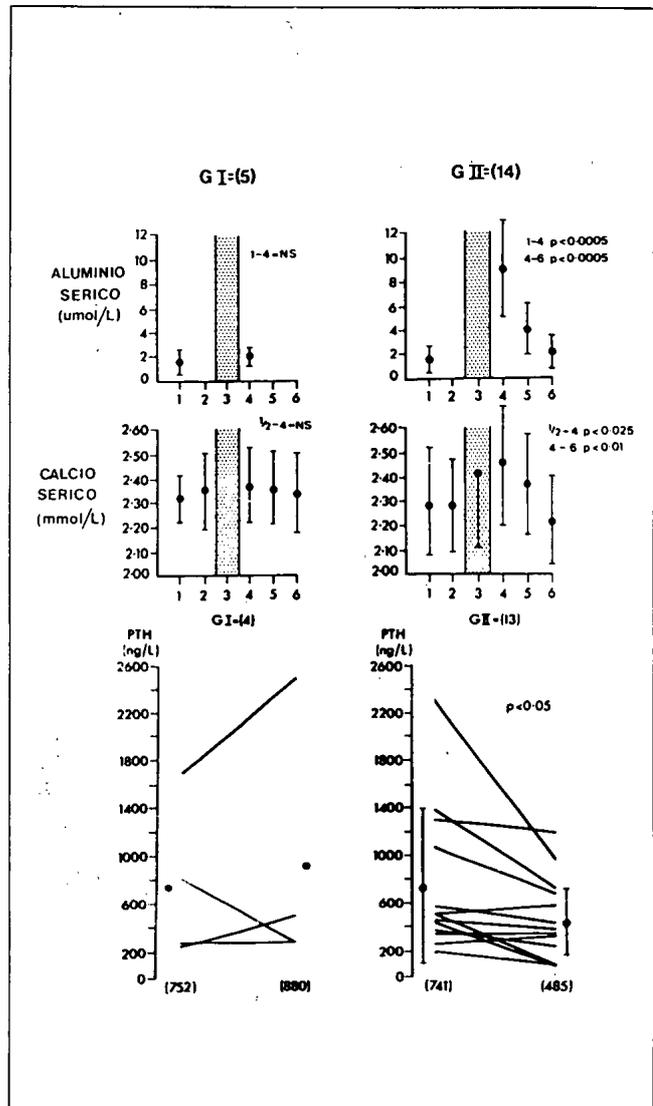


Fig. 2.—Variaciones del calcio sérico y de la parathormona (PTH) ante una intoxicación aguda por aluminio en diálisis peritoneal continua ambulatoria<sup>10</sup>.

esta exposición continuada al aluminio oral se ve incrementada con la utilización de las diferentes soluciones de diálisis, las que, a pesar de un mejor tratamiento del agua, no se puede decir que hayan sido totalmente erradicadas como fuentes de aluminio, y de hecho en muchos pacientes aún puede observarse una transferencia de aluminio en dirección dializado-paciente, a pesar de la utilización de lo que consideraríamos aguas «libres» de aluminio.

Independientemente de las vías de entrada, si la exposición al aluminio se mantiene, éste se va lenta, pero progresivamente, depositando a diversos niveles, alcanzando en algunos tejidos concentraciones muy elevadas.

Como consecuencia, el comportamiento fisiológico

co de algunas estructuras y órganos, como, por ejemplo, el hueso, el cerebro y la glándula paratiroides, cambia de un modo importante, y tras una exposición prolongada llegará un momento en el que estaremos viendo la otra cara de la moneda, es decir, el efecto de la exposición prolongada al aluminio sobre la función de algunos órganos, en el caso concreto que nos ocupa, alterando la producción y/o liberación de PTH.

Esta secuencia, que ocurre a lo largo de muchos años y que es muy variable de paciente a paciente y de centro a centro de diálisis, explicaría la amplia gama de situaciones que vivimos en la práctica diaria, en la que tenemos pacientes que pueden estar en cualquier punto de este camino, desde el comienzo de la utilización de productos que contienen aluminio, época en la que el hiperparatiroidismo es el factor dominante de la interrelación PTH, hasta el otro polo, en el que, debido a una importante y progresiva acumulación de este elemento, la secreción de PTH se puede ver muy comprometida, alterando de un modo importante el metabolismo óseo en el paciente urémico.

En este terreno, si bien hemos progresado notablemente en la última década, quedan aún muchos interrogantes por responder, pero dada la complejidad de los mecanismos de regulación hormonal y el conocido efecto tóxico del aluminio es previsible suponer que en el futuro, los avances que hagamos en este campo deberán basarse fundamentalmente en protocolos experimentales con animales de laboratorio.

#### Agradecimientos:

La realización de este trabajo ha sido posible gracias a la ayuda de la Dirección de Política Científica, Proyecto CAICYT 2837/83 C2, y Acción Integrada Hispano Británica 21/72.

#### Bibliografía

1. Parkinson IS, Feest TG, Ward RW, Fawcett P y Kerr DNS: Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy. An epidemiological survey. *Lancet* 1:1406-11, 1979.
2. Drüeke T: Dialysis Osteomalacia and aluminium intoxication. *Nephron* 26:207-10, 1980.
3. Rasz LG y Kream BE: Regulation of bone formation. First part. *N Engl J Med* 309:29-35, 1983.
4. Rasz LG y Kream BE: Regulation of bone formation. Second part. *N Engl J Med* 309:83-89, 1983.
5. Clarkson EM, Luck VA, Hynson H, Bailey RR, Eastwood JB, Woodhead JS, Clements VR, O'Riordan JLH y De Wardener HE: The effect of aluminium hydroxide on calcium phosphorus and aluminium balances, the serum parathyroid hormone concentration and the aluminium content of bone in patients with chronic renal failure. *Clin Sci* 43:19-31, 1972.
6. Mayor GH, Sprague SM, Hourani MR y Sánchez TV: Parathyroid hormone-mediated aluminium deposition and egress in the rat. *Kidney Int* 17:40-44, 1980.
7. Cann CE, Prussin SG y Gordan GS: Aluminium uptake by the parathyroid glands. *J Clin Endocr Metab* 49:543-46, 1979.
8. Boyce B, Fell GS, Elder HY, Junor BJR, Elliot HE, Beastall G, Fogelman I y Boyle IT: Hypercalcaemic osteomalacia due to aluminium toxicity. *Lancet* 2:1009-1013, 1982.
9. Cannata JB, Briggs JD, Junor BJR, Beastall G y Fell GS: The influence of aluminium on calcium and parathyroid hormone metabolism in dialysed patients. *Proc Eur Dial Transplant Ass* 19:244-47, 1982.
10. Cannata JB, Briggs JD, Junor BJR, Fell GS y Beastall G: Effect of acute aluminium overload on calcium and parathyroid-hormone metabolism. *Lancet* 1:501-3, 1983.
11. Felsenfeld AJ, Harrelson JM, Gutman RA, Wells S y Drezner MK: Osteomalacia after parathyroidectomy in patients with uraemia. *Ann Intern Med* 96:34-39, 1982.
12. Kraut JA, Shinaberger JH, Singer FR, Sherrard DJ, Saxton J, Miller J, Kurokawa K y Coburn JW: Parathyroid gland responsiveness to acute hypocalcaemia in dialysis osteomalacia. *Kidney Int* 23:725-30, 1983.
13. Andress D, Felsenfeld AJ, Voigts A y Llach F: Parathyroid hormone response to hypocalcaemia in haemodialysis patients with osteomalacia. *Kidney Int* 24:364-70, 1983.
14. Morrissey J, Rothstein M, Mayor G y Slatopolsky E: Suppression of parathyroid hormone secretion by aluminium. *Kidney Int* 699-704, 1983.
15. Cannata JB, De Francisco ALM, Amado JA, Fernández MD, Junor BJR, Cuesta MV, Ruiz L, Briggs D y Arias M: Parathyroid hormone release under the influence of aluminium-desferrioxamine complex. En: *Aluminium in renal disease*. Ed. A Taylor, Guildford, England 38-44, 1986.
16. Cannata JB, Briggs JD y Junor BJR: Aluminium intoxication and PTH function: Clinical aspects. En: *Aluminium et insuffisance rénale*. Ed. Drüeke T et Rottembourg J. Paris, Gambio, 227-38, 1984.