

Etiopatogenia del hiperparatiroidismo secundario

M. Rodríguez

Departamento de Medicina. Unidad de Investigación. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

La disminución de la función renal produce alteraciones metabólicas que dan lugar a la aparición de niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH). El aumento de PTH se detecta en estadios tempranos de la insuficiencia renal y sus niveles se incrementan progresivamente con el deterioro de la función renal¹.

En condiciones normales, la secreción de PTH aumenta en respuesta a la hipocalcemia. La acción de la PTH es elevar la concentración de calcio sérico, y, a su vez, el aumento de los niveles de calcio frena la producción de PTH². Es de esperar que la secreción de PTH se mantenga aumentada hasta que el calcio sérico se normalice. Independientemente del calcio, el 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol) regula la producción de PTH inhibiendo la síntesis del RNA mensajero de la PTH (PTH mRNA) en la célula paratiroidea³.

Desde hace años, se entiende que el incremento de PTH observado en los enfermos con insuficiencia renal es un intento frustrado de los sistemas de regulación para mantener un nivel de calcio normal. Con las concentraciones tan elevadas de PTH encontradas en el hiperparatiroidismo secundario se producirían unos niveles extremadamente altos de calcio sérico en un sujeto con función renal normal. En insuficiencia renal, el calcitriol, una hormona que protege contra la hipocalcemia, se encuentra disminuida; ello favorece la hipocalcemia y desinhibe la producción de PTH mRNA.

Además, ahora, se sabe por estudios *in vitro*⁴ y por datos obtenidos en pacientes⁵ que en el hiperparatiroidismo secundario severo se necesitan niveles de calcio más altos de lo normal para inhibir de forma eficaz la producción de PTH. Esto es debido a que en el hiperparatiroidismo secundario la curva sigmoide que relaciona la secreción de PTH y la concentración de calcio sérico está desplazada hacia la derecha, lo cual significa que ha habido un aumento del «set point» (el «set point» del calcio se define como el nivel de calcio sérico necesario para disminuir a un 50 % la máxima secreción de PTH; este valor es representativo de la relación PTH-calcio).

La hipocalcemia de la insuficiencia renal (tabla I, fig. 1) está producida por: 1) la disminución de la absorción intestinal de calcio debido al déficit de calcitriol, y 2) la resistencia del hueso a la acción calcémica de la PTH. Los niveles persistentemente descendidos de calcio sérico no sólo mantienen una continua estimulación de la secreción de PTH, sino que además incrementan la producción de PTH mRNA en las células paratiroideas⁶.

La retención de fósforo como consecuencia de una disminución del filtrado glomerular es uno de los factores

Tabla I. Hipocalcemia en insuficiencia renal

1. Disminuye la absorción intestinal del calcio:
 - a) Déficit de calcitriol.
 - Disminución masa renal.
 - Retención de fósforo.
 - b) Déficit de receptores de calcitriol.
2. Disminuye la respuesta del hueso a la acción calcémica de la PTH:
 - a) Retención de fósforo.
 - b) «Down regulation» o insensibilización a las células óseas debido a niveles persistentemente elevados de PTH.
 - c) Disminución del calcitriol.

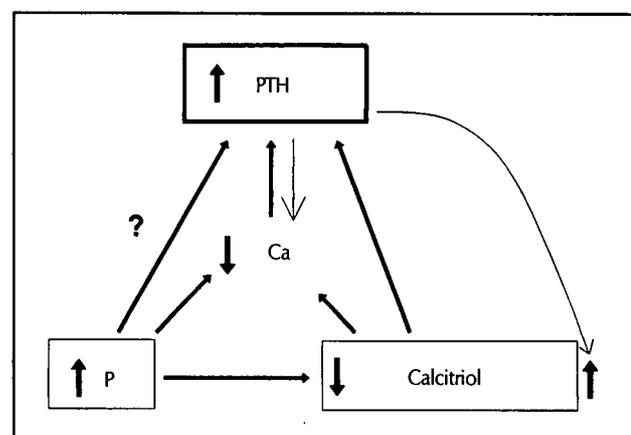


Fig. 1.—Representación esquemática de los factores que intervienen en la patogenia del hiperparatiroidismo secundario.

Correspondencia: Dr. M. Rodríguez (Departamento de Medicina).
Unidad de Investigación.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Avd. Menéndez Pidal, s/n.
14004 Córdoba (Spain).

etiopatogénicos claves en la producción del hiperparatiroidismo secundario. La retención de fósforo favorece la elevación de los niveles de PTH a través de distintos mecanismos (tabla II): favorece la hipocalcemia, inhibe la producción de calcitriol y es posible que actúe directamente sobre la producción de PTH.

Estudios en animales demostraron que una restricción de fósforo en la dieta, proporcional a la disminución del filtrado glomerular, evitaba el aumento de PTH⁷. La disminución del filtrado glomerular da lugar a la acumulación de fósforo; éste produce hipocalcemia, que estimula la secreción de PTH, la cual aumenta la fosfaturia y ayuda a la restauración de los niveles de fósforo y calcio. Basándose en estos datos se generó la hipótesis «Trade off»: en insuficiencia renal se necesitan niveles elevados de PTH para mantener la calcemia normal.

Un mecanismo por el cual un exceso de fósforo sérico produciría hipocalcemia podría ser a través de una acción quelante del fósforo sobre el calcio, resultante de la disminución de los niveles de calcio iónico; sin embargo, un estudio *in vitro* no fue capaz de demostrar que con los niveles de fósforo sérico que se observan en la uremia se pudiera explicar la hipocalcemia que se observa en la insuficiencia renal⁸.

El exceso de fósforo participa en la génesis del hiperparatiroidismo secundario a través de dos mecanismos conocidos: 1) disminuyendo la producción de calcitriol; 2) disminuyendo la respuesta del hueso a la acción calcémica de la PTH. Datos recientes sugieren que un aumento de fósforo, independientemente del calcitriol y de la hipocalcemia, puede aumentar los niveles de PTH¹⁷.

El fósforo en la dieta y los niveles de fósforo en la célula regulan la hidroxilación del 25(OH)D₃ a 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol), el más activo de los metabolitos de la vitamina D⁹. En situaciones de insuficiencia renal terminal, poco efecto puede tener el fósforo si no existen células renales funcionando¹⁰; sin embargo, en la insuficiencia renal temprana una restricción del fósforo en la dieta produce un aumento significativo del 1,25(OH)₂D₃¹¹; por el contrario, un exceso de fósforo descende la producción de calcitriol¹².

La acumulación de fósforo disminuye la respuesta del hueso a la acción calcémica de la PTH^{11, 13, 14}. Estudios en animales normales y con distintos grados de insuficiencia renal demuestran que este efecto es, en parte, debido a una disminución de la producción de calcitriol, cuyo déficit también interfiere en la respuesta calcémica a la PTH^{14, 15}. Es importante destacar que el aumento de la in-

gesta de fósforo (resulte o no en hiperfosfatemia) y el déficit de calcitriol son dos factores que independientemente disminuyen la respuesta calcémica de la PTH; sin embargo, la corrección de ambos factores mejora sólo parcialmente (aproximadamente en un 50 %) la respuesta calcémica normal¹⁵. La extirpación de las glándulas paratiroides en animales con insuficiencia renal restituye la respuesta del hueso a la acción calcémica de la PTH; esto sugiere que existe desensibilización (Down regulation) de las células del hueso a los niveles elevados de PTH.

Existe «Down regulation» cuando los niveles de PTH ya están aumentados; si se considera la resistencia a la acción calcémica de la PTH como factor etiopatogénico del hiperparatiroidismo secundario, tendrán que existir además otros factores previos distintos de «Down regulation» (aumento de fósforo, bajo calcitriol...), responsables de la resistencia a la acción calcémica de la PTH en la insuficiencia renal crónica. Sin embargo, «Down regulation» debe ser considerado un factor importante en el mantenimiento y progresión del hiperparatiroidismo secundario.

Datos recientemente publicados sugieren un papel independiente del fósforo en la generación del hiperparatiroidismo secundario¹⁷. En perros con insuficiencia renal, después de manipulaciones en el contenido de calcio y fósforo en la dieta, se llegó a observar que, en presencia de niveles normales de calcitriol y calcio, existían altos niveles de PTH que sólo se podían atribuir a hiperfosfatemia. Esto indica que el fósforo podría afectar directamente la secreción o producción de PTH a través de: ¿alteración. Con el deterioro de la función renal, cuando el intercambio en la composición fosfolipídica de la membrana o quizás alteraciones en los niveles de calcio intracelular?

El calcitriol es el más activo de los metabolitos de la vitamina D; se produce casi exclusivamente en el riñón bajo la acción de la enzima 1- α hidroxilasa, que convierte el 25(OH)D₃ en 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol). Una disminución de la masa renal da lugar a un descenso de la producción; con el deterioro de la función renal, cuando el enfermo llega a diálisis, los niveles de calcitriol están uniformemente descendidos.

Un déficit de calcitriol contribuye al desarrollo del hiperparatiroidismo secundario a través de varios mecanismos independientes (tabla III): 1) favorece la hipocalcemia (desciende la absorción gastrointestinal de calcio y

Tabla II. Mecanismos de incremento de hormona paratiroidea por la retención de fósforo

1. Disminuye síntesis de calcitriol.
2. Favorece directamente la hipocalcemia:
 - a) Produce resistencia a la acción calcémica de la PTH.
 - b) Aumenta el producto fósforo-calcio.
3. Aumenta directamente la producción de PTH.

Tabla III. Mecanismos de incremento de hormona paratiroidea por el déficit de calcitriol en la insuficiencia renal

1. Aumenta PTH mRNA.
2. Favorece hipocalcemia.
 - a) Disminución de la absorción de calcio.
 - b) Produce resistencia a la acción calcémica de la PTH.
3. Incrementa el «set point».
4. Disminución de los receptores de calcitriol en la uremia.

disminuye la respuesta del hueso a la acción calcémica de la PTH), y 2) acción directa sobre la producción de PTH. Además existen datos indirectos que sugieren que el déficit de calcitriol es responsable del aumento del «set point» observado en el hiperparatiroidismo secundario.

Estudios *in vitro* han demostrado que existen receptores de calcitriol en las células paratiroides y que los niveles de calcitriol regulan la producción de PTH mRNA³. En animales con insuficiencia renal, niveles bajos de calcitriol se asocian a hiperparatiroidismo sin necesidad de que exista hipocalcemia¹⁶; esto habla en favor de un papel independiente del calcitriol en el hiperparatiroidismo secundario. Además, la administración de calcitriol a enfermos con hiperparatiroidismo secundario severo reduce los niveles de PTH sin que se llegue a producir un aumento del calcio sérico¹⁸.

El papel preponderante del déficit de calcitriol en el desarrollo del hiperparatiroidismo en la insuficiencia renal temprana ha estado sujeto a debate porque, en enfermos con un filtrado glomerular moderadamente descendido (40-60 ml/min), los niveles de calcitriol no siempre son bajos; hay pacientes que presentan niveles de calcitriol normal e incluso elevados¹⁹. Considerando que la producción de calcitriol está estimulada por los niveles altos de PTH e inhibida por el acúmulo de fósforo, habría que pensar que la discrepancia en alguno de estos resultados es debido a diferencias en el grado de hiperparatiroidismo y en ingesta de fósforo.

En enfermos con insuficiencia renal temprana, una infusión de PTH produce un aumento significativo de los niveles de calcitriol; este aumento es menor que el observado en individuos con función renal normal²⁰. Otros autores han demostrado que en insuficiencia renal temprana, para un grado determinado de insuficiencia renal, los niveles de calcitriol se correlacionan positivamente con los de PTH²¹. Cuando se les reduce la ingesta de fósforo a enfermos con insuficiencia renal temprana, se produce un aumento de calcitriol y un descenso de PTH¹¹; la restricción del fósforo, por un lado, aumenta la producción del calcitriol y, por otro, mejora la respuesta calcémica a la PTH²²; la misma desciende porque ya no se necesitan niveles tan altos para mantener la calcemia y porque el calcitriol elevado está disminuyendo el RNAm PTH. En insuficiencia renal temprana, la capacidad de producción de calcitriol está descendida, pero aún existe y es susceptible de cambio por variaciones de PTH y del fósforo en la dieta. Queda aún por aclarar qué factor prevalece en la regulación del calcitriol en insuficiencia renal temprana: la PTH o la restricción de fósforo.

En la insuficiencia renal, niveles normales de calcitriol puede que no sean suficientes para inhibir la producción de PTH mRNA en las células paratiroides; estudios *in vitro* en células paratiroides de animales y humanos^{22, 23} han mostrado que, en insuficiencia renal, la unión del calcitriol al receptor está disminuida y la especificidad se mantiene; se sugiere, pues, que el número de receptores esté disminuido.

El aumento del «set point» puede estar relacionado con la alteración en los receptores de calcitriol o quizá simplemente con los niveles bajos de calcitriol. Existen pruebas indirectas de que el calcitriol es responsable del aumento del «set point» en el hiperparatiroidismo secundario. La administración de calcitriol a enfermos con hiperparatiroidismo secundario disminuye el «set point»¹⁸; sin embargo, estos hallazgos no son siempre uniformes y puede ser que el cambio del «set point» sea un fenómeno que ocurre como consecuencia de la disminución de masa glandular paratiroidea o secundario a otros cambios en el metabolismo del calcio que conlleva la administración de calcitriol. Falta por demostrar que una disminución del calcitriol *per se* sea el responsable directo de un aumento del «set point».

En resumen, existen dos factores: el descenso del calcitriol y la retención de fósforo que participan, independientemente y/o conjuntamente, en la génesis y desarrollo del hiperparatiroidismo secundario. Queda aún por estudiar algunos mecanismos y quizá descubrir nuevos factores que expliquen con mayor claridad la etiopatogénesis del hiperparatiroidismo secundario, sobre todo en sus estadios más iniciales.

Bibliografía

1. Amaud CD: «Hyperparathyroidism and renal failure». *Kidney Int* 4:89-95, 1973.
2. Brown EM: «Extracellular Ca²⁺ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca²⁺ and other ions as extracellular (first) messengers». *Physiol Rev* 71:371-411, 1991.
3. Silver J, Russell J, Sherwood LM: «Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells». *Proc Natl Acad Sci USA* 83:1349-1355, 1985.
4. Brown EM, Wilson RE, Eastman RC, Pallota J, Marynick SP: «Abnormal regulation of parathyroid hormone release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure». *J Clin Endocrinol Metab* 54:172-179, 1982.
5. Voigt A, Felsenfeld AJ, Andress D, Llach F: «Parathyroid hormone and bone histology: Response to hypocalcemia in osteitis fibrosa». *Kidney Int* 25:445-452, 1984.
6. Yamamoto M, Igarashi T, Muramatsu M, Fukagawa M, Motokura T, Ogata E: «Hypocalcemia increases and hypercalcemia decreases the steady-state level of parathyroid hormone messenger RNA in the rat». *J Clin Invest* 83:1053-1056, 1989.
7. Slatopolsky E, Caglar S, Grandowska L, Canterbury JM, Reiss E, Bricker NS: «On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using "Proportional reduction" of dietary phosphorus intake». *Kidney Int* 2:147-151, 1972.
8. Adler AJ, Ferran N, Berlyne GM: «Effect of inorganic phosphorus on serum ionized calcium concentration in vitro: A reassessment of the "trade-off Hypothesis"». *Kidney Int* 28:932-935, 1985.
9. Tanaka Y, De Luca HF: «The control of 25-hydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus». *Arch Biochem Biophys* 154:566-574, 1973.
10. Lucas PA, Brown RC, Woodhead JS, Coles GA: «1.25-dihydroxycholecalciferol and parathyroid hormone in advanced chronic renal failure». *Clin Nephrol* 25:7-10, 1986.
11. Llach F, Masry SG: «On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency». *J Clin Endocrinol Metab* 61:601-606, 1985.
12. Tessitore N, Venturi A, Adami S, Roncari C, Rugiu C, Corgnatti A,

- Bonucci E, Maschio G: «Relationship between serum vitamin D metabolites and dietary intake of phosphate in patients with early renal failure». *Miner Electro Metab* 13:38-44, 1987.
13. Somerville 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.
 14. Rodríguez M, Martín-Malo A, Martínez ME, Torres A, Felsenfeld AJ, Llach F: «Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: Role of phosphorus and its effect on calcitriol». *Kidney Int* 40:1055-1062, 1991.
 15. Rodríguez 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. López-Hilker S, Galcerán T, Chan YL, Rapp N, Martín KJ, Slatopolsky E: «Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure». *J Clin Invest* 78:1097-1102, 1986.
 17. López-Hilker S, Dusso A, Rapp N, Martín KJ, Slatopolsky E: «Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol». *Am J Physiol* 259:F432-F437, 1990.
 18. Dunlay R, Rodríguez M, Felsenfeld A, Llach F: «Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis patients». *Kidney Int* 36:1093-1098, 1989.
 19. Feinfeld DA, Sherwood LM: «Parathyroid hormone and 1.25(OH)₂D₃ in chronic renal failure». *Kidney Int* 33:1049-1058, 1988.
 20. Ritz E, Seidel A, Ramisch H, Szabo A, Bouillon R: «Attenuated rise of 1.25(OH)₂ Vitamin D₃ in response to parathyroid hormone in patients with incipient renal failure». *Nephron* 57:314-318, 1991.
 21. Prince RL, Hutchison BG, Kent JC, Kent GN, Retallack RW: Calcitriol deficiency with retained synthetic reserve in chronic renal failure. *Kidney Int* 33:722-728, 1988.
 22. Merke J, Hugel U, Gradzka I, Zlotkowski A, Bommer J, Mall G, Ritz E: «Diminished parathyroid 1.25(OH)₂D₃ receptors in experimental uremia». *Kidney Int* 32:350-353, 1987.
 23. Korkor AB: «Reduced 3H-1.25-Dihydroxyvitamin D₂ in the parathyroid of patients with renal failure». *N Engl J Med* 316:1573-1577, 1987.