

Osteodistrofia renal: clasificación y concepto actual

JB. Cannata, C. Gómez Alonso, S. Grosso, A. Altadill y JB. Díaz López

Unidad de Investigación - Metabolismo Oseo y Mineral. Hospital Central de Asturias. Instituto «Reina Sofía» de Investigación Nefrológica. Oviedo, España.

I. Evolución del concepto de osteodistrofia renal

El término osteodistrofia renal se utiliza desde 1943 para englobar de forma sindrómica al conjunto de lesiones óseas que aparecen en la insuficiencia renal crónica. Sin embargo, el alcance del mismo ha sufrido importantes cambios y se ha ampliado, englobando, no sólo la respuesta del hueso frente a la insuficiencia renal crónica sino también la respuesta de éste ante las distintas modalidades terapéuticas^{1,2}.

Hasta la década de los 70, el nefrólogo fue un mero espectador de la osteodistrofia renal, a partir de entonces su actitud ha sido progresivamente más activa. Si bien no es fácil enumerar y delimitar los cambios acaecidos estos años, didacticamente parece oportuno resaltar tres grandes etapas.

La primera, situada entre 1970 y 1980, se caracterizó por un gran esfuerzo en controlar la hiperfosforemia, que por entonces consideramos uno de los máximos responsables de la génesis de la hipocalcemia y secundariamente, del hiperparatiroidismo secundario de la insuficiencia renal crónica^{3,4}.

Además, para el control de la hipocalcemia, otra medida que se generalizó fue la utilización de soluciones de diálisis con elevado contenido de calcio, destinados a promover un balance positivo del mismo.

En este afán por reducir el fósforo sérico a través de impedir su absorción digestiva, se abusó de la utilización del hidróxido de aluminio -el captor de fósforo más eficaz-, y a través de la absorción de este último, y de la transferencia de aluminio procedente de las soluciones de diálisis, un porcentaje muy elevado de pacientes en diálisis fueron sometidos a distintos grados de intoxicación aluminica⁵. Además, dada la imposibilidad de reducir adecuadamente los

niveles de hormona paratiroidea e incluso la imprecisión respecto a qué niveles de PTH serían más adecuados en el contexto de insuficiencia renal crónica, muchos pacientes fueron sometidos a paratiroidectomía quirúrgica subtotal con resultados muy poco alentadores.

La segunda etapa, que podríamos situar en la década pasada, se caracterizó no sólo por el esfuerzo en reducir el hiperparatiroidismo secundario, sino además, por el intento en disminuir la exposición al aluminio, y en hallar un tratamiento eficaz para aquellos pacientes intoxicados con este metal^{6,7}. Progresivamente se fueron mejorando los distintos tipos de tratamiento del agua utilizada para preparar las soluciones de diálisis, y se fue reduciendo la ingesta de hidróxido de aluminio, reemplazándolo por otras sustancias captoras del fósforo dentro del tubo digestivo, alguna de ellas ya utilizadas previamente como el carbonato de calcio.

La utilización de metabolitos activos de la vitamina D, que pretendía una modulación menos radical que la paratiroidectomía, y el mayor aporte de calcio, a través del uso del carbonato y acetato de calcio, captors del fósforo que aportan calcio, trajeron como consecuencia un incremento en la incidencia de hipercalcemias y un replanteamiento sobre la conveniencia de utilizar, en todos los pacientes en diálisis, concentraciones de calcio superiores a 2.5 mmol/l⁸⁻¹⁴. A partir de entonces, y en situaciones concretas, se redujo la concentración de calcio de la solución de diálisis, permitiendo un mayor margen para la utilización de metabolitos activos de la vitamina D, ya sea por vía oral o intravenosa, con un menor riesgo de inducir hipercalcemia.

Como resultado de éstas y otras actitudes terapéuticas, sobre las que no vamos a entrar en mayor detalle, fuimos progresivamente pasando a la última y **tercera etapa** que es la que estamos viviendo en la actualidad. Esta se caracteriza por nuestro interés no sólo en controlar los dos factores antes mencionados -hiperparatiroidismo e intoxicación aluminica-, sino

Correspondencia: Dr. JB. Cannata
Unidad de Investigación. Metabolismo Oseo y Mineral
Hospital Central de Asturias
Apartado, 245 - 33080 OVIEDO

además en tratar de lograr dicho objetivo evitando una supresión excesiva de la glándula paratiroidea dado que ya se conoce la repercusión negativa de esta actitud terapéutica sobre el metabolismo óseo^{15, 16}.

II. Etiopatogenia, clasificación y prevalencia actual de la osteodistrofia renal

Gracias al progreso que ha significado la utilización de la biopsia ósea sin descalcificar hemos ido mejorando, y haciendo más objetivas, las clasificaciones de la osteodistrofia renal, llegando a la clasificación que más adelante detallaremos, la que de forma simplificada divide a los pacientes en tres grandes grupos en función de las características de la actividad metabólica ósea^{1, 17-19}.

Enfermedad ósea de alto remodelado caracteriza fundamentalmente por la elevación de los niveles de parathormona y un incremento de la actividad celular ósea, que se acompaña de una tasa de mineralización normal y/o elevada, en la que, según el grado de severidad del hiperparatiroidismo, se puede observar fibrosis paratrabecular o medular, lesión equiparable a la osteitis fibrosa clásica. Dado que los dos próximos artículos se van a centrar en la descripción de aspectos etiopatogénicos de la enfermedad ósea de alto remodelado, en esta revisión no vamos a profundizar en este área y vamos a tratar con mayor detalle la etiopatogenia de las lesiones óseas de bajo remodelado.

Dentro de la **enfermedad ósea de bajo remodelado**, podríamos caracterizar dos tipos histológicos; la más estudiada y mejor conocida es la osteomalacia, en la que predomina un defecto de la mineralización -se observa un incremento de las superficies recubiertas por osteoide, un mayor grosor del mismo- y el aluminio suele ser el agente etiológico habitualmente involucrado pudiendo ejercer su acción a través de varias rutas patogénicas que a continuación detallamos.

Se ha demostrado que el aluminio puede alterar el proceso de proliferación y diferenciación de los osteoblastos, quizás mediado por el paso del mismo al citosol a través de la transferrina, presente como receptor de membrana, o bien interfiriendo con la entrada de hierro^{20, 21}. También se ha descrito la alteración del proceso de mineralización aduciendo alteraciones en las estructuras de enlace de las fibras de colágeno de la matriz proteica que dificultarían la precipitación de los cristales de hidroxapatita²². Además de estos mecanismos directos de acción, el aluminio podría modificar el metabolismo óseo indirectamente a través de su capacidad de inhibición de la función paratiroidea²³.

Además de estos dos mecanismos, el ambiente metabólico de la propia insuficiencia renal crónica -acidosis, alteración del eje calcio-PTH-Vitamina D, puede jugar un papel importante en el efecto final del aluminio sobre el hueso, puesto que se han descrito efectos divergentes en animales de experimentación con función renal normal, sometidos a intoxicación aluminica que van desde osteomalacia sensible a la vitamina D²⁴ hasta un efecto inductor de formación de hueso con escasos defectos de mineralización²⁵⁻²⁶. Efectos paradójicos del aluminio, inhibición o estimulación celular, en función de la estirpe, también han sido referidos en estudios de cultivo celular²⁷.

La otra forma de enfermedad ósea de bajo remodelado es la que hoy día conocemos con el nombre de enfermedad ósea adinámica o aplásica, en la que el defecto fundamental no radica en la mineralización, sino en la escasísima actividad celular que involucra incluso a la propia síntesis de la matriz proteica y, consecuentemente, no se observa incremento del grosor del osteoide²⁸⁻³¹. Si bien existen múltiples y variadas causas en la etiopatogenia de esta lesión, el mecanismo patogénico fundamental es, como se comentará más adelante, la disminución del estímulo trófico del hueso por la PTH.

Por último, en un porcentaje variable de pacientes, se ha demostrado que existe una **enfermedad mixta**, caracterizada por la presencia de lesiones características de osteitis fibrosa -indicativa de hiperactividad paratiroidea- y que coexiste con áreas que muestran un incremento de grosor del osteoide y reducción de la tasa de mineralización, características de la lesión osteomalácica.

Gracias a esta división, que en resumen considera dos grandes grupos de lesiones óseas «las de alto y bajo remodelado», los nefrólogos hemos llegado a disponer de una clasificación comprensible que nos permite conocer lo que realmente está pasando en el hueso para poder decidir que actitud terapéutica debemos tomar. Si bien esta clasificación ha significado un importante avance, ha hecho necesario definir con mayor precisión el concepto de remodelado óseo «normal» intentando buscar el punto de equilibrio -el de remodelado óseo adecuado en el seno de la insuficiencia renal crónica; que nos permita definir en cada caso un alto y bajo remodelado con sus respectivas diferencias cuantitativa y cualitativas.

En la **tabla I** se resumen las principales características de estas dos formas de osteodistrofia renal, centrándose en sus aspectos histológicos y en la cuantificación de parathormona, parámetro que hoy en día es el indicador no invasivo de mayor utilidad para la sospecha de ambas entidades. Al no existir unanimidad en relación a qué debemos considerar «remode-

Tabla I. Resumen de principales hallazgos y características de las enfermedades de alto y bajo remodelado.

		Actividad celular	Osteoide	Mineralización	Parathormona	Presencia de Aluminio
Enfermedad ósea de alto remodelado	Hiperparatiroidismo remodelado	Elevada	Aumento de las superficies de	Normal o elevada osteoide	Elevada (>x3)	No
			Aspecto plexiforme			
	Osteomalacia	Disminuida	Número de laminillas > 5	Disminuida o nula	Relativamente baja (<x2)	Muy frecuente
Enfermedad ósea de bajo remodelado	Enfermedad ósea adinámica	Muy disminuida	Osteoide no engrosado	Disminuida o nula	Relativamente baja (<x2)	Variable

* Reproducida con autorización de los autores: Osteodistrofia Renal. Medicina Interna. Ed. Farreras y Rozman. 1995 (en prensa).

lado óseo normal» en el seno de la insuficiencia renal crónica, tampoco existe unanimidad acerca de cuáles son los valores de PTH necesarios para lograr esta situación de equilibrio.

No obstante, existe acuerdo en aceptar que el paciente urémico tiene una resistencia esquelética a la acción de la PTH y, por lo tanto, necesita tener niveles superiores de esta hormona para mantener un remodelado óseo adecuado³². En la actualidad existen datos que indican que estas cifras deben ser mayores en pacientes con insuficiencia renal crónica antes del comienzo de la diálisis, estudios recientes sugieren que el tratamiento dialítico puede corregir parcialmente esta resistencia esquelética a la acción de la PTH³¹.

Los trabajos de correlación bioquímico-histológica parecen indicar que el punto de corte entre valores altos y bajos de PTH en pacientes en diálisis estaría situado entre 2 - 3 veces el valor máximo de PTH, en sujetos normales, medida por el método más utilizado en la actualidad (doble anticuerpo IRMA). Es decir, que la presencia de lesiones óseas de alto remodelado se comenzarían a ver a partir de 200 ng/ml. de PTH, si bien la lesión típica de osteitis fibrosa de la médula ósea no suele aparecer hasta niveles cercanos a 400 ng/ml. Por el contrario, valores por debajo de 120 ng/ml de PTH, son muy frecuentes en la osteomalacia y en la enfermedad ósea adinámica^{31, 33, 34}. Dado que la biopsia ósea no suele utilizarse como herramienta diagnóstica rutinaria, ni para el seguimiento a corto plazo de distintas terapéuticas, como por ejemplo, la utilización de metabolitos de la vitamina D, es importante tener siempre presente los niveles de PTH mencionados y su correlación histológica para evitar inducir una supresión excesiva de la función paratiroidea y, por consiguiente, la aparición de enfermedad ósea de bajo remodelado.

Si bien no existen datos de todos los países y áreas geográficas en relación a la prevalencia de estos dos grandes tipos de lesiones óseas, las series publicadas recientemente parecen indicar que a lo largo de los últimos años, ha habido un incremento de la enfermedad ósea de bajo remodelado, aumento que inclusive en algunas series es demostrable antes del comienzo de diálisis, pudiendo, en algunos casos alcanzar valores cercanos al 50% de los pacientes que ingresan a diálisis. Esta cifra de prevalencia de enfermedad de bajo remodelado suele también observarse en estudios realizados con pacientes en hemodiálisis, o incluso ser superiores al 50% en pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal^{29, 31, 35-37}.

Este aumento progresivo de prevalencia de las formas de bajo remodelado óseo se debe, al menos parcialmente, a una mayor supresión de la actividad paratiroidea. Esta puede ser consecuencia de la utilización, mas allá de lo necesario, de metabolitos de la vitamina D, de un elevado aporte de calcio a través del líquido de diálisis y de la administración excesiva de sales de calcio por vía oral. En definitiva, cualquier medida terapéutica que condicione una excesiva inhibición de la producción de parathormona puede inducir un remodelado óseo inadecuadamente bajo para la situación de insuficiencia renal crónica. En otros casos, esta inhibición de la función paratiroidea se puede producir a través de una acción tóxica, como por ejemplo la que provoca el aluminio, que ha demostrado ser capaz de disminuir la liberación de parathormona en trabajos clínicos y experimentales^{23, 38-39}. Su participación es incuestionable en la osteomalacia aluminica, pero su papel parece ser menos relevante en la enfermedad ósea adinámica. Como potenciales responsables de la génesis de lesiones óseas con adinamia celular podríamos añá-

dir a los anteriores, a la diabetes, el envejecimiento y otros posibles tóxicos como el hierro, el alcohol, y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁴⁰.

Este artículo se ha centrado en una revisión general de los cambios y progresos experimentados por la osteodistrofia renal, la que, tras el mejor control de la anemia conseguido con la generalización del uso de eritropoyetina, se ha transformado proporcionalmente en la alteración más frecuente e invalidante que padecen los pacientes en tratamiento dialítico. Tras haber hecho una breve descripción de las posibles causas que pueden haber supuesto el incremento de prevalencia de las formas de bajo remodelado óseo, el objetivo fundamental de los tres siguientes artículos se centrará en el estudio de aspectos etiopatogénicos, moleculares y bioquímicos relevantes del hiperparatiroidismo secundario de la insuficiencia renal crónica. Un mejor conocimiento y manejo del mismo redundará en múltiples beneficios, entre ellos, uno de gran utilidad práctica, consistente en disponer de la máxima información y conocimiento para poder lograr un grado óptimo de supresión de la función paratiroidea y evitar las lesiones de bajo remodelado que hoy día tienen todavía un pronóstico incierto.

Agradecimientos

Los estudios de metabolismo óseo realizados a lo largo de los últimos cinco años han recibido subvenciones de la Fundación para el Fomento de Asturias de la Investigación Científica Aplicada y la Tecnología (FICYT), del FIS 91-93/E747, 9497, 1901 E, BIOMED I, del Instituto de Cooperación Iberoamericana y de la Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo. S. Grosso es Becaria de FICYT procedente del Hospital Privado de Córdoba a través del convenio CONICOR Universidad de Oviedo. A. Altadill es Becario del Fis.

A M.L. Rodríguez por su colaboración en la preparación del manuscrito.

Bibliografía

- Liu SH y Chu HI: Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effects of dehydrothysterol (AT 10) and iron. *Medicine* 22:103-161, 1943.
- Cannata JB: Osteodistrofia Renal, consideraciones sobre su etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento. *Medicina* 45:575-584, 1985.
- Slatopolsky E, Caglar S, Grandowska L, Canterbury JM, Resis E y 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.
- Adler AJ Ferran N y 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.
- Cannata JB: Intoxicación aluminica: Análisis de una década clave en el conocimiento de los efectos biológicos de este elemento. *Rev Clin Esp* 184:371-375, 1989.
- Mazzuchi N y Cannata JB: Prevención, diagnóstico y tratamiento de la intoxicación aluminica: Revisión y perspectivas. *Nefrología* 9:15-19, 1989.
- Cannata JB, Fdez-Martín JL, Gómez Alonso C y Serrano M: Reducir la intoxicación aluminica: Un desafío en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 10:120-125, 1990.
- Brickman AS, Coburn JW y Norman AW: Action of 1.25 dihydroxycholecalciferol, a potent, kidney-produced metabolite of vitamin D3 in uremic man. *N Engl J Med* 287:891-895, 1972.
- Delmez JA, Tindira C, Grooms P, Dusso A, Winus DW y Slatopolsky E: Parathyroid hormone suppression by 1.25 dihydroxyvitamin D. A role for increased sensitivity to calcium. *J Clin Invest* 83:1349-1355, 1989.
- Dunlay R, Rodríguez M, Felsenfeld AJ Llach F: Direct inhibitory effect of calcitriol on parathyroid function (sigmoidal curve) in dialysis. *Kidney Int* 36:1093-1098, 1989.
- Llach F: Treatment of secondary hyperparathyroidism by intravenous calcitriol. *Nefrología* 13:39-42, 1993.
- Bianchi ML, Colantonio G, Campanini F, Rossi R, Valenti G, Ortolani S y Bucciatti G: Calcitriol and calcium carbonate therapy in early chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 9:1595-1599, 1994.
- Pflanz S, Henderson S, McElduff N y Jones C: Calcium acetate versus calcium as carbonate as phosphate-binding agents in chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 9:1121-1124, 1994.
- Mai ML, Emmett M, Sheikh MS, Santa Ana CA, Schiller L y Fordtran JS: Calcium acetate, an effective phosphorus binder in patient with renal failure. *Kidney Int* 36:690-695, 1989.
- Hercz G, Pei Y, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Goodman WG, Segre GV, Fenton S y Sherrard DJ: Aplastic osteodystrophy without aluminium: The role of «suppressed» parathyroid function. *Kidney Int* 44:860-866, 1993.
- Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, Chon Y, Gales B, Segre GV y Salusky IB: Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 46:1160-1166, 1994.
- De Francisco ALM: Controversias en nefrología. ¿Es necesaria la biopsia ósea?. *Nefrología XII* (3):202-209, 1992.
- Torres A: ¿Es necesaria la biopsia ósea?. *Nefrología* 12:210-214, 1992.
- Malluche HM y Monier-Faugere MC: The role of bone biopsy in the management of patients with renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 4:1631-1642, 1994.
- Goodman WG y Leite Duarte ME: Aluminum: effects on bone and role in the pathogenesis of renal osteodystrophy. *Miner Electrolyte Metab* 17:221-232, 1991.
- Kasai K, Hori M y Goodman W: Transferin enhances the anti-proliferative effect of aluminium in osteoblast-like cells. *Am J Physiol* 260:537-543, 1991.
- Zhu J, Huffer W y Alfrey A: Mechanism of aluminium induced bone disease. *Kidney Int* 37:1042, 1990.
- Diaz López JB, D'Haese P, Lambert V, Cannata JB y De Broe ME: Contenido de aluminio en paratiroides de ratas con insuficiencia renal. *Nefrología* 8:35-41, 1988.
- Ott SM, Feist E, Anderss DL, Liu CC, Sherrard DJ Alfrey AC, Slatopolsky E y Howard GA: Development and reversibility of aluminium-induced bone lesion in the rat. *J Lab Clin Med* 109:40-47, 1987.
- Quarles LD, Murphy G, Vogler JB y Drezner MK: Aluminum-induced neoosteogenesis: A generalized process affecting trabecular networking in the axial skeleton. *J Bone Miner Res* 5:625-635, 1990.

26. Gómez Alonso C, Menéndez Rodríguez P, Fernández Martín J, Díaz López JB y Cannata Andía JB: May aluminum be implicated in nutritional aspects related with osteoporosis?. In: Nutritional aspects of osteoporosis. Ed by. Burckhardt P, Heaney RP. *Serono Symposia* Vol. 85:235-243. Raven Press, New York 1991.
27. Quarles LD. Paradoxical toxic and trophic osseous actions of aluminum: potential explanations. *Miner Electrolyte Metab* 17:233-239, 1991.
28. Moriniere P, Cohen-Solal M, Belbriek S, Boudailliez B, Marie A, Westeel PF, Renaud H, Fievet P, Liou JD, Sebert JL y Fournier A: Disappearance of aluminic bone disease in a long term asymptomatic dialysis population restricting Al(OH)₃ intake: Emergence of an idiopathic adynamic bone disease not related to aluminum. *Nephron* 53:93-101, 1989.
29. Sherrad DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Fenton SS y Segre GV: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure - An evolving disorder. *Kidney Int* 43:436-442, 1993.
30. Andres DB, Maloney NA, Coburn JW, Endres DB y Sherrard DJ: Osteomalacia and aplastic bone disease in aluminium related osteodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 65(1):11-16, 1987.
31. Hernández D, Concepción MT, Lorenzo V, Martínez ME, Rodríguez A, De Bonis E, González-Posada JM, Felsenfeld AJ, Rodríguez M y Torres A: Adynamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients: prevalence and evolution after maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 9:517-523, 1994.
32. Bover J, Jara A, Trinidad P, Rodríguez M, Martín-Malo A y Felsenfeld AJ: The calcemic response to PTH in the rat: Effect of elevated PTH levels and uremia. *Kidney Int* 46:310-317, 1994.
33. Felsenfeld AJ: The diagnosis of secondary hyperparathyroidism. *Nefrología* 13:11-14, 1993.
34. Torres A, Concepción MT, Hernández D, Rodríguez AP y Lorenzo V: Aspectos diagnósticos del hiperparatiroidismo secundario. *Nefrología* 13:15-17, 1993.
35. Lorenzo V, Torres A, Hernández D, González-Posada J, Losada M, Maceira B y Hernández L: Estudio con biopsia ósea sin descalcificar de la incidencia y formas de presentación de la osteodistrofia renal. *Med Clin (Barc)* 96:561-565, 1991.
36. Caorsi H, Olaizola I, Petraglia A, Jorgetti V, Ambrosoni P y Mazucchi N: Osteodistrofia renal. Análisis evolutivo de 71 pacientes con biopsia ósea. *Nefrología* 13:18-20, 1993.
37. Mathias R, Salusky I, Harman W, Paredes A, Emans J, Segre G y Goodman W: Renal bone disease in pediatric and young adult patients on hemodialysis in a children's hospital. *J Am Soc Nephrol* 3:1938-1946, 1993.
38. Cannata JB, Briggs JD, Junor BJR, Gordons SF y Beastall G: Effect of acute aluminium overload on calcium and parathyroid hormone metabolism. *Lancet* 1:501-503, 1983.
39. Cannata JB, Díaz de Greñu MC, Díaz López B y Lamas J: Hipofunción paratiroidea en la intoxicación aluminica: Análisis de factores implicados. *Nefrología* 6:57-61, 1986.
40. Drüeke TB: Adynamic bone disease, anaemia, resistance to erythropoietin and iron-aluminium interaction. *Nephrol Dial Transplant* 1:12-16, 1993.