

# Osteodistrofia renal: evolución histórica

**J. Cannata**

Unidad de Metabolismo Oseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

## INTRODUCCION

El conocimiento sobre la asociación entre enfermedades renales y óseas data del siglo pasado. Desde entonces hemos tratado de englobar todas estas manifestaciones bajo un mismo término. En 1943 se utilizó por primera vez el término de osteodistrofia renal<sup>1</sup> que intentaba reunir bajo un sólo nombre a todas las alteraciones metabólicas óseas que se observaban en la insuficiencia renal crónica, después de 50 años seguimos utilizando el mismo término. Sin embargo, el contenido que este engloba es hoy día más complejo. Dentro de este término pretendemos incluir a todo el espectro de alteraciones metabólicas óseas de la insuficiencia renal crónica, muchas de ellas consecuencia de la propia enfermedad y otras fruto de los distintos tratamientos que reciben estos pacientes<sup>2</sup>.

No es fácil simplificar los más de 100 años de historia sobre este tema, no obstante, en este artículo pasaremos revista cronológica a los principales acontecimientos que han marcado la evolución del conocimiento sobre esta entidad. Para ello, y aún sabiendo que cualquier división que se haga será artificial, con fines didácticos se hará una aproximación a este tema siguiendo el siguiente orden: 1) la era prediálisis y el comienzo de la diálisis crónica, 2) los principales avances en la etiopatogenia del hiperparatiroidismo secundario y en el metabolismo de la vitamina D, 3) el descubrimiento del papel tóxico del aluminio, 4) cambios en las formas de presentación de la osteodistrofia renal y 5) efecto de un trasplante renal funcionante.

## LA ERA PREDIALISIS Y EL COMIENZO DE LA DIALISIS CRONICA

Como ya hemos comentado la asociación entre enfermedades renales y óseas se conocen desde el

siglo pasado. No obstante, en las primeras descripciones, ni las causas de insuficiencia renal, ni las alteraciones óseas secundarias quedaban bien establecidas<sup>1</sup>. A finales del siglo pasado la atención se centraba fundamentalmente en la asociación de raquitismo e insuficiencia renal crónica<sup>3</sup>. La carencia de vitamina D fue durante muchos años, responsabilizada por dicha alteración. Sin embargo, la escasa e irregular respuesta observada en los pacientes con insuficiencia renal crónica tras la administración de vitamina D, hizo dudar sobre el papel patogénico de dicha carencia como factor importante en el desencadenamiento de las lesiones óseas del paciente con insuficiencia renal crónica<sup>4</sup>.

Progresivamente se fueron implicando a otros factores que fueron completando y haciendo más complejo el cuadro, de forma tal que a mediados de este siglo muchos autores consideraban que el problema principal lo constituía la hipertrofia paratiroidea<sup>5-7</sup>. De ese modo, lentamente se comenzaban a diferenciar dos entidades, una de ellas era la osteitis fibrosa asociada a hiperactividad paratiroidea y la otra el raquitismo osteomalácico. Sin embargo, era difícil profundizar en el estudio de estas alteraciones fundamentalmente, debido a que la escasa supervivencia de los pacientes con insuficiencia renal crónica no permitía poder estudiar adecuadamente esta entidad.

El comienzo de la diálisis y su rápida generalización como tratamiento sustitutivo de la insuficiencia renal crónica, tuvo una gran importancia en el progreso del conocimiento sobre las alteraciones metabólicas óseas de la insuficiencia renal crónica. La diálisis fue capaz de controlar de un modo eficaz el síndrome urémico de los pacientes con insuficiencia renal grave pero sin embargo, no sólo no disminuyó las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo, sino que, en los primeros años, en muchos de estos pacientes las incrementó. Así, en las primeras publicaciones de la época, además de las descripciones que se referían a la desmineralización y áreas de reabsorción y quistes óseos, se llamó la atención sobre la gran prevalencia de calcificaciones extra-óseas. Estas últimas, poco a poco pasaron a ser las alteraciones que mayor repercusión tuvieron en la morbilidad de estos pacientes<sup>8</sup>.

Correspondencia: J. Cannata  
Unidad de Metabolismo Oseo y Mineral  
Instituto «Reina Sofía» de Investigación  
Hospital Central de Asturias  
Julian Clavería, s/n  
33006 Oviedo

El aumento del producto calcio-fósforo fue siempre señalado como el principal responsable de este aumento de calcificaciones, y en consecuencia los esfuerzos se centraron en controlar la hiperfosforemia a la que se consideraba el eje central de este trastorno. Siguiendo experiencias alentadoras obtenidas en niños en los que se habían conseguido reducir las calcificaciones vasculares con el uso de hidróxido de aluminio<sup>9</sup>, se fue generalizando el uso de este compuesto en adultos con insuficiencia renal crónica. El hidróxido de aluminio tenía aparentemente dos grandes ventajas, su potencia como captor de fósforo en el tubo digestivo y la de no ser absorbido en el tracto gastrointestinal<sup>10</sup>. Años más tarde veríamos que esta segunda ventaja no existía.

Durante la primera parte de la década de 1960, en los primeros años de la diálisis crónica, el patrón más frecuente de osteodistrofia renal fue el hiperparatiroidismo secundario y el menos frecuente la osteomalacia. La mayoría de expertos alertaron en numerosas ocasiones sobre las dificultades y fracasos en el control de ambas alteraciones y los pocos beneficios que se obtenían a pesar de disminuirse las cifras de fósforo sérico. En la segunda parte de la década de 1960, se describe otro mecanismo que juega un papel central en la etiopatogenia de la osteodistrofia renal, se aportan los primeros datos experimentales sobre la resistencia ósea a la acción de la hormona paratiroidea en la uremia. Esta descripción experimental de 1966 ha tenido a lo largo de los 30 años siguientes numerosas comprobaciones clínicas sobre su veracidad<sup>11</sup>.

#### **PRINCIPALES AVANCES EN LA ETIOPATOGENIA DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO Y EN EL METABOLISMO DE LA VITAMINA D**

Si bien parece evidente que a finales de la década de 1960 existía acuerdo en considerar que en el hiperparatiroidismo secundario las principales manifestaciones bioquímicas eran hiperfosforemia e hipocalcemia, la secuencia y evolución cronológica de cómo se llegaban a producir estas alteraciones era desconocida. A finales de esa década y comienzo de la siguiente Bricker y Slatopolsky describen la conocida y todavía actual hipótesis del «trade off»<sup>12,13</sup>, la cual es rápidamente aceptada como una explicación válida para la secuencia de eventos que producen el hiperparatiroidismo secundario.

A partir de entonces, la hiperactividad paratiroidea del paciente con insuficiencia renal pasa de ser un hallazgo patológico a ser considerada una alteración inevitable en el curso de la insuficiencia renal crónica (el precio que hay que pagar), para poder

aumentar la excreción tubular de fosfato y poder corregir (o intentar disminuir) la hiperfosforemia. Si bien este razonamiento se puede aplicar en etapas predialíticas, cuando el riñón todavía puede regular la excreción de fósforo, el mismo no es válido para la fase final de insuficiencia renal ni para la diálisis. Sin embargo, este concepto se arraiga de tal modo que poco a poco todos fuimos aceptando como «normal» y casi como necesario que el paciente con insuficiencia renal crónica tenga hiperplasia paratiroidea.

El conocimiento de este mecanismo y su aceptación casi como una realidad inalterable —que nace antes de que estén disponibles los metabolitos de la vitamina D—, son parcialmente responsable de nuestra complacencia en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario del paciente en diálisis crónica<sup>14</sup>. En esta etapa de insuficiencia renal crónica, la ausencia de función renal e imposibilidad de poder aumentar la excreción de fósforo invalida cualquier utilidad que haya podido tener la hiperplasia paratiroidea en la regulación del metabolismo del fósforo antes de la inclusión del paciente en diálisis crónica.

Si bien la hipótesis del «trade off» sigue siendo válida, hoy día sabemos que la hipocalcemia de la insuficiencia renal crónica es multifactorial, y que el déficit de calcitriol juega un papel fundamental que se incrementa a medida que la insuficiencia renal progresa alcanzando su máxima expresión en el paciente en diálisis. El avance en este área se inicia a partir de 1971, año en el que se identifica al 1.25 dihidroxivitamina D como el metabolito activo de la vitamina D, confirmándose que la hidroxilación final de este compuesto ocurre en el riñón<sup>15</sup>. Este hallazgo y la posibilidad de poder utilizar el 1.25 dihidroxivitamina D como tratamiento en la insuficiencia renal crónica hacen albergar la esperanza de que con este compuesto se va a dar una solución definitiva a este tema. En función de los conocimientos de esa época, se sospecha que el 1.25 dihidroxivitamina D sería activo fundamentalmente en el raquitismo osteomalácico, por esta razón los primeros ensayos clínicos incluyen un número elevado de pacientes con este diagnóstico y una menor proporción de pacientes con hiperactividad paratiroidea<sup>16</sup>.

Desgraciadamente, los pacientes osteomalácicos, no sólo no mejoraron sino que la mayoría empeoraron sembrando un gran desconcierto. Por el contrario, los pocos que mejoraron fueron aquellos con hiperfunción paratiroidea. Pocos años más tarde sabríamos la explicación de este fracaso al descubrir que el aluminio —y no la falta de vitamina D—, era el responsable de la osteomalacia de aquellos pacientes.

En las dos décadas posteriores, numerosos trabajos han colaborado en poder precisar el papel que jue-

gan los metabolitos de la vitamina en el control de la función paratiroidea, tanto a nivel indirecto (por elevaciones de la calcemia) o por efecto directo actuando sobre sus receptores. Además, recientemente, nuevos hallazgos han puesto de manifiesto una mayor complejidad en la respuesta a este compuesto dado que la misma podría estar basada no solamente en la densidad de los receptores sino también en los distintos polimorfismos del gen que los codifica.

### EL ALUMINIO COMO TOXICO

La década que transcurrió entre los años 1970-1980, fue probablemente la década que más elementos aportó al conocimiento que hoy tenemos sobre la osteodistrofia renal. Además de los factores antes reseñados, el descubrimiento del aluminio como uno de los grandes responsables de las lesiones óseas de bajo remodelado, puso el cierre a este activo período<sup>17</sup>.

Si bien Berlyne (18) en 1972 ya había llamado la atención sobre el riesgo potencial de toxicidad del aluminio, hasta 1976-1979 no quedó definitivamente establecido el papel de este elemento en la osteodistrofia renal (). A lo largo de esos años, algunas revistas médicas fueron testigo de controversias entre conocidos nefrólogos<sup>19-23</sup>, algunos implicando y otros negando la posible acción del aluminio. En los años siguientes, numerosos autores confirmaron que el aluminio jugaba un papel tóxico no sólo a nivel del hueso sino también a nivel de sistema nervioso central, de la función paratiroidea, de la eritropoyesis y probablemente del miocardio<sup>24,25</sup>. Como respuesta a esta nueva evidencia se realizaron grandes esfuerzos en controlar todas las fuentes de exposición al aluminio, fundamentalmente la oral y aquella debida a las contaminaciones de las soluciones de diálisis<sup>26,27</sup>.

Todas estas iniciativas, llevadas a cabo fundamentalmente en la década pasada, condujeron a una importante reducción (pero no a la desaparición) de las fuentes de exposición al aluminio. Si bien en el momento actual en Europa y Norteamérica se considera que existe sólo un moderado riesgo de exposición al aluminio, en muchos otros países, fundamentalmente en los no desarrollados y en aquellos en vías de desarrollo, el aluminio todavía representa un problema de gran magnitud<sup>28,29</sup>.

### CAMBIOS EN LAS FORMAS DE PRESENTACION DE LA OSTEODISTROFIA RENAL

No cabe ninguna duda que la suma y asociación temporal de todos los factores antes mencionados

han influenciado las distintas formas de presentación de la osteodistrofia renal a lo largo de las últimas décadas. De un predominio casi absoluto de las lesiones de alto remodelado se fue pasando —debido fundamentalmente a la toxicidad del aluminio—, a un aumento de lesiones de bajo remodelado sin llegar a tener estas últimas nunca una prevalencia promedio superior al 30% de todas las lesiones óseas. Sin embargo, el control de la exposición al aluminio — en regiones o países donde ésta se realiza adecuadamente—, no se ha acompañado de una reducción importante de las formas de bajo remodelado óseo en pacientes en diálisis.

Debido fundamentalmente a la disparidad en los criterios de indicación de biopsias óseas, la comparación entre los trabajos publicados resulta difícil<sup>30-33</sup>. No obstante, la tendencia parece indicar un aumento de prevalencia del bajo remodelado óseo en pacientes en diálisis y en la mayoría de las series publicadas recientemente no parece ser el aluminio el responsable. Otras razones como el cambio en las características de nuestra población en diálisis, mayor edad, mayor porcentaje de pacientes diabéticos, y mayor inclusión de pacientes procedentes de programas de trasplante, junto a otros factores que en ocasiones pueden justificar una excesiva supresión de hormona paratiroidea, como son la utilización incorrecta de los aportes de calcio o del calcitriol, podrían explicar el incremento del patrón de presentación de formas de bajo remodelado en la osteodistrofia renal.

### EFFECTO DE UN TRASPLANTE RENAL FUNCIONANTE

En el momento actual, se han depositado grandes esperanzas en el trasplante renal como tratamiento de elección de la mayoría de las alteraciones metabólicas óseas de la insuficiencia renal crónica. Un trasplante renal exitoso mejora muchas de las alteraciones metabólicas óseas, sin embargo no siempre las corrige en su totalidad y además, el propio trasplante con su entorno terapéutico puede condicionar nuevas formas de alteraciones metabólicas óseas.

Como se comentaba al comienzo de este artículo, el término de osteodistrofia renal resulta un verdadero rompecabezas que ha ido cambiando a lo largo de los años, no sólo fruto del conocimiento sino también como respuesta a los tratamientos que ofrecemos a nuestros pacientes. Si bien el quinto apartado que he incluido en esta sinopsis histórica de osteodistrofia renal guarda relación con el efecto que el trasplante renal tiene sobre la osteodistrofia renal, no voy a referirme en detalle sobre este

último aspecto dejando que los siguientes artículos describan con mayor precisión esta parte de la historia de la osteodistrofia renal que hemos comenzado a vivir recientemente.

Sin embargo, hay un aspecto que deseo enfatizar; independientemente de lo que esta nueva era nos enseñe, hay algo que en los últimos años hemos aprendido y que no debemos olvidar antes de abordar el estudio del efecto del trasplante renal sobre las alteraciones metabólicas óseas. Este hecho es que, probablemente, el condicionante de mayor importancia en la evolución de las alteraciones metabólicas óseas post-trasplante sea el estado del hueso en el momento de la realización del trasplante renal. Cuanto mejor sea la situación del esqueleto, menores serán las complicaciones en los largos años post-trasplante<sup>34</sup>.

En consecuencia, dado que en los últimos años hemos realizado importantes avances tanto en aspectos de mecanismos de producción de osteodistrofia renal como en posibilidades terapéuticas, debemos hacer un gran esfuerzo para aplicar todos estos progresos a nuestros pacientes tanto en la etapa predialítica como durante los años que el paciente está en diálisis.

### Agradecimientos

El autor quiere expresar su agradecimiento a todo el personal de la Unidad de Metabolismo Oseo y Mineral del Hospital Central de Asturias y a las entidades que han financiado la investigación de dicha Unidad a lo largo de la última década (FIS, FICYT, CICYT y Fundación Renal Iñigo Alvarez de Toledo).

### BIBLIOGRAFIA

1. Liu SH, Chu HI: Studies of calcium and phosphorus metabolism with special reference to pathogenesis and effects of dihydrotachysterol (AT 10) and iron. *Medicine* 22: 103-161, 1943.
2. Cannata JB, Gómez-Alonso C, Grosso S, Altadill A, Díaz-López JB: osteodistrofia renal: Clasificación y concepto actual. *Nefrología* 15: (Suppl. 1) 20-24, 1995.
3. Lucas RC: On a form of late rickets associated with albuminuria, rickets of adolescents. *Lancet* 1: 993-994, 1883.
4. Parsons LG: The bone changes occurring in renal and coeliac infantilism, and their relation to rickets: I. renal rickets. *Arc Dis Chil* 2: 1, 1927.
5. Follis RH Jr Jackson DB: Renal osteomalacia and osteitis fibrosa in adults. *Bull Johns Hopkins Hosp* 72: 232-242, 1943.
6. Stanbury SN, Lumb GA, Mawer EB: Osteodystrophy developing in the course of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 124: 274-281, 1969.
7. Dreskin EA, Fox TA: Adult renal osteitis fibrosa with metastatic calcification and hyperplasia of one parathyroid gland. *Arch Int Med* 86: 533, 1950.
8. Johnson C, Graham CB, Curtis FK: Roentgenographic manifestations of chronic renal disease treated by periodic hemodialysis. *Am J Roentgenol* 101: 915-926, 1967.
9. Freeman S, Freeman WMC: Phosphorus retention in children with chronic renal insufficiency. *Amer J Dis Chil* 61: 981-1002, 1941.
10. Kirsner JB: The effect of calcium carbonate, aluminium phosphate and aluminium hydroxide on mineral excretion in man. *J Clin Invest* 22: 47-52, 1943.
11. Evanson JM: The response to the infusion of parathyroid extract in hypocalcemic states. *Clin Sci* 31: 63-75, 1966.
12. Bricker NS, Slatopolsky E, Reiss E, Avioli LV: Calcium, phosphorus and bone in renal disease and transplantation. *Arch Intern Med* 123: 543-553, 1969.
13. Bricker NS: On the pathogenesis of the uremic state: An exposition of the «trade-off» hypothesis. *N Engl J Med* 286: 1093-1099, 1972.
14. Díaz-Corte C, Naves M, Gómez-Alonso C, Vázquez A, Barreto S, Cannata JB: Prevention, diagnosis and treatment of renal osteodystrophy in Spain. Preliminary results from a multicentre enquiry. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 51-56, 1998.
15. Lawson DEM, Fraser DR, Kodicek E, Morris HR, Williams OH: Identification of 1,25 dihydroxy-cholecalciferol, a new kidney hormone controlling calcium metabolism. *Nature* 230: 228-230, 1971.
16. Brickman AS, Jowsey J, Sherrard DJ, Singer FR, Baylink DJ, Maloney N, Massry SG, Norman AW, Coburn JW: 1,25 dihydroxy-cholecalciferol in uremic osteodystrophy. *Arch Intern Med* 134: 883-888, 1974.
17. Kerr DNS, Ward MK: The history of aluminium related disease. En: Aluminium, and other trace elements in renal disease. Ed; A Taylor Balliere Tindall, Guilford 1-14, 1986.
18. Berlyne GM, Ben Ari J, Pest D, Weinberger J, Stern M, Gilmore GR, Levine R: Hyperaluminemia from aluminium residues in renal failure. *Lancet* II: 494-496, 1970.
19. Berlyne GM, Yagil R, Ben Ari J: Aluminium toxicity in rats. *Lancet* I: 564-568, 1972.
20. Le Gendre GR, Alfrey AC: Measuring picogram amounts of aluminum in biological tissue by flameless atomic absorption analysis of a chelate. *Clin Chem* 22: 53-56, 1976.
21. Kaehny WD, Hegg AP, Alfrey AC: Gastrointestinal absorption of aluminum from aluminum-containing antacids. *N Engl J Med* 296: 1389-1390, 1977.
22. Parkinson IS, Ward MK, Feest TG, Fawcett RW, Kerr DN: Fracturing osteodystrophy and dialysis encephalopathy: An epidemiological survey. *Lancet* 1: 406-409, 1979.
23. Ward MK, Feest TG, Ellis HA, Parkinson IS, Kerr DNS, Herrington J, Goode GL: Osteomalacic dialysis osteodystrophy: Evidence for a water-bone etiological agent, probably aluminum. *Lancet* 1: 841-845, 1978.
24. Parkinson IS, Ward MK, Kerr DNS: Dialysis encephalopathy: bone disease and anaemia: the aluminium intoxication syndrome during regular haemodialysis. *J Clin Path* 34: 1285-1294, 1981.
25. Cannata JB, Briggs JD, Junor BJR, Gordon SF, Beastall G: Effect of acute aluminium overload on calcium and parathyroid-hormone metabolism. *Lancet* 1: 501-503, 1983.
26. Douthat W, Acuña G, Fernández-Martín JL, Serrano M, González-Carcedo A, Canteros A, Menéndez-Fraga P, Cannata JB: Exposición al aluminio y calidad del baño de diálisis: repercusión sobre los niveles de aluminio sérico. *Nefrología* 14 (6): 695-700, 1994.
27. Cannata JB, Fdez-Martín JL, Gómez-Alonso C, Serrano M: Reducir la intoxicación aluminica: Un desafío en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. *Nefrología* 10: 120-125, 1990.
28. Fernández-Martín JL, Canteros A, Serrano M, González-Carcedo A, Díaz-Corte C, Cannata JB: Prevention of aluminum

## OSTEODISTROFIA RENAL: EVOLUCION HISTORICA

- exposure through dialysis fluids. Analysis of changes in the last 8 years. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 41-45, 1998.
29. Díaz López JB, Jorgetti V, Caorsi H, Ferreira A, Palma A, Menéndez P, Olaizola I, Ribeiro S, Jarava C, Moreira E, Cannata JB: Epidemiology of renal osteodystrophy in Iberoamérica. *Nephrol Dial Transplant* 13 (Supl. 3): 78-81, 1998.
  30. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood D, Manuel A, Saiphoo C, Fenton S, Segre GV: The spectrum of bone disease in end-stage renal failure. An evolving disorder. *Kidney Int* 43: 436-442, 1993.
  31. Torres A, Lorenzo V, Hernández D, Rodríguez JC, Concepción MT, Rodríguez AP, Hernández A, De Bonis E, Darías E, González-Posada JM, Losada M, Rufino M, Felsenfeld AJ, Rodríguez M: Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: Evidence of a better response to PTH. *Kidney Int* 47:1434-1442, 1995.
  32. Monier-Faugere MC, Malluche HH: Trends in renal osteodystrophy. A survey from 1983 to 1995 in a total of 2,248 patients. *Nephrol Dial Transplant* 11 (Supl. 3): 111-120, 1996.
  33. Ballanti P, Martín Wedard B, Bonucci E: Frequency of adynamic bone disease and aluminium storage in Italian uraemic patients —retrospective analysis of 1429 iliac crest biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 11: 663-667, 1996.
  34. Massari P: Disorders of bone and mineral metabolism after renal transplantation. *Kidney Int* 52: 1412-1421, 1997.