

## La Osteodistrofia Renal y la Paratohormona supresora de la remodelación ósea

Francisco Cano Sch.<sup>1</sup>, Aquiles Jara C.<sup>2</sup>

### Resumen

El Hiperparatiroidismo juega un rol central en la Osteodistrofia Renal (ODR) en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC). Las primeras determinaciones de paratohormona (PTH) sérica aplicadas a la clínica en los años 1960, se basaban en métodos de radioinmunoanálisis (RIA) que usaban un solo anticuerpo contra la región carboxiterminal o la región media de la hormona. En 1987 se introdujo un método inmunométrico (IMA) basado en 2 anticuerpos, denominada "en sandwich" o "PTH intacta", rutinariamente usado hasta hoy en la Investigación y Guías de manejo de la Osteodistrofia. A fines de la década del 90, autores detectaron 2 *picks* inmunoreactivos al usar el método tradicional, uno de ellos comigraba con la PTH intacta 1-84, en tanto que el 2º pick comigraba con la fracción 7-84, sugiriendo que un importante fragmento inactivo era incluido en las mediciones IMA, sobreestimando el real valor de la PTH, y exponiendo al paciente a tratamientos con altas dosis de vitamina D activa. Este método permitió separar la fracción biológicamente activa, denominada CAP-PTH, de una fracción supresora del metabolismo óseo, la CIP-PTH, y ha sido asociado a la falta de correlación entre la histomorfometría ósea y la PTH intacta 1-84. El importante aumento de la forma adinámica de ODR y las calcificaciones vasculares en los adultos urémicos, se han relacionado a elevadas dosis de vitamina D, calcio y fósforo, terapias que hasta hoy eran orientadas por los niveles de PTH plasmática. El actual manejo de la ODR debe ser reevaluado a la luz del conocimiento actual, y de futuras investigaciones que permitirán un mejor control de esta complicación de la Insuficiencia Renal Crónica.

(**Palabras clave:** Paratohormona, PTH, vitamina D, calcitriol, osteodistrofia, CAP-PTH, CIP-PTH).

Rev Chil Pediatr 77 (2); 127-137, 2006

### Renal Osteodystrophy and Suppressor Parathormone in bone remodeling

*Hyperparathyroidism plays a central role in renal osteodystrophy (ROD) in patients with chronic renal failure (CRF). The first plasmatic parathormone (PTH) determinations back in 1960 were based in radioimmunoanalysis (RIA), using one antibody against the carboxiterminal or middle region of the hormone. In 1987, an immunometric method (IMA) based on two antibodies, denominated "intact PTH" or "sandwich assay" was introduced, and it is used until today in clinical treatment, guideliness, and investigation of ROD. In the late 1990s, authors detected two immunoreactive peaks using the traditional method; one of them moved with intact PTH 1-84 and the second peak migrated with the fraction 7-84, which suggested that an important inactive segment was included in the IMA quantifications, increasing the real value of PTH, therefore, exposing the patient to high doses of active vitamin D. This method allowed the separation of a biologically active fraction (CAP-PTH) from a bone-metabolism suppressor*

1. Nefrólogo Infantil, Profesor Asociado, Unidad de Nefrología, Hospital Luis Calvo Mackenna. Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
2. Nefrólogo, Profesor Titular. Jefe Unidad de Nefrología, Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica. Presidente de la Sociedad de Nefrología.



*fraction (CIP-PTH), maybe associated to the lack of correlation between bone histomorphometry and intact PTH 1-84. The increase of the adynamic form of ROD and the presence of vascular calcifications in uremic adults have been related to high dosis of vitamin D, along with calcium and phosphorus therapies, that were orientated by plasmatic PTH levels until nowadays. The current treatment of ROD must be re-evaluated according to new knowledge, and future laboratory research will allow a better control of this CRF complication.*

**(Key words:** Paratohormone, vitamin D, osteodystrophy, CAP-PTH, CIP-PTH).

Rev Chil Pediatr 77 (2); 127-137, 2006

La glándula Paratiroides ha sido investigada desde el siglo 19, cuando en los años 1850 fue descrita como un órgano distinto a la Tiroides, sin una función conocida. En el primer decenio del siglo 20, alrededor de 1910, una serie de investigadores describieron por primera vez que la función de esta glándula era controlar el calcio plasmático, demostrando que la infusión de lactato de calcio era capaz de prevenir los episodios de tetania, generando una discusión que duró hasta que en 1925 Collip estableció el rol de la Paratohormona (PTH) que se conoce hasta hoy<sup>1</sup>, definiendo que la Paratiroides era una glándula endocrina que secretaba PTH, sentando así las bases para los estudios posteriores que analizaron los efectos del déficit o del exceso de esta hormona, logrando por primera vez una purificación confiable del extracto de la glándula, y definiendo con exactitud su rol en el control del calcio corporal<sup>2-5</sup>. Pasaron muchos años en los cuales se perfeccionaron las técnicas bioquímicas que finalmente permitieron en la década del 70' la definición de la estructura y la síntesis de la PTH, iniciándose así los estudios clínicos sobre osteoporosis y más tarde sobre osteodistrofia<sup>5-8</sup>. Sin embargo, la historia del conocimiento de la hormona en su secuencia aminoacídica fue desde el inicio una tarea que demostró ser altamente compleja, situación que se extiende hasta estos días. El polipéptido hormonal obtenido por Collip resultó ser una serie de fracciones de la molécula, dado que el procedimiento de purificación rompía la secuencia en diferentes sitios, especialmente aquellos donde existía ácido aspartico o asparagina. En la década del 70' dos grupos de investigadores, Brewer y cols<sup>9</sup>, y luego Sauer y cols<sup>10</sup>, lograron determinar la secuencia de la fracción amino terminal 1-34 en bovinos y en humanos, estableciendo que esa región era la fracción biológicamente activa

de la hormona. Esta región 1-34 fue en los años 1973 y 1974 sintetizada por Potts y Tregear respectivamente, resultando todos estos logros en el desarrollo de radioinmunoensayos dando inicio a la era de biología molecular aplicada al estudio de la paratohormona y metabolismo óseo<sup>4-8,11-16</sup>.

Hoy sabemos que la PTH es una cadena polipeptídica única compuesta por 84 aminoácidos regulada fundamentalmente por el calcio, el fósforo y la 1,25 vitamina D, y cuya función principal se ejerce a nivel del metabolismo mineral del organismo<sup>4,11,12,16,17</sup>. Esta hormona se encuentra codificada por un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 11, generando un primer polipéptido de 115 aminoácidos (aa), o pre-pro-PTH, en el retículo endoplasmático de las células de la glándula, para luego pasar a pro-PTH de 90 aa, el cual es convertido en la hormona final de 84 aa en el aparato Golgi de la célula en un lapso de 15' después de la primera generación de pre-pro-PTH, y secretado o almacenado en gránulos a la espera del estímulo secretorio alrededor de 50' después de haberse generado el producto final. La hormona paratiroidea consta de 2 extremos, un segmento amino terminal que corresponde a los primeros 34 aa, segmento que corresponde a la fracción biológicamente activa de la hormona, y un segmento carboxiterminal que corresponde al otro extremo de la molécula. La bioactividad sobre el metabolismo del calcio se concentra prácticamente en los primeros 6 aa del segmento aminoterminal ((Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln), en especial en el primer aminoácido Serina de esa fracción, ejerciendo su acción biológica a través de un receptor denominado PTH1/PTHrP (PTH1R), un receptor de membrana acoplado a una proteína G capaz de activar la Adenil Ciclasa generando AMPc intracelular e inositol trifosfato, incrementando la cantidad de calcio libre

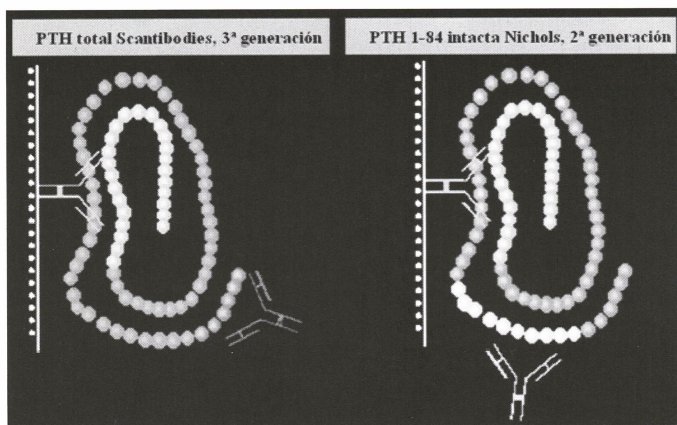
intracitoplasmático. Después de su secreción en la glándula paratiroides, la PTH intacta (iPTH) es clivada a nivel hepático en sus segmentos amino y carboxiterminal, el primero, al igual que la hormona intacta, presenta una vida media en el plasma de escasos 5 minutos, en tanto que la fracción carboxiterminal muestra una vida media mucho más larga, en especial en los casos de insuficiencia renal crónica debido a que se encuentra disminuida su eliminación renal<sup>12,16-18</sup>.

El desarrollo de métodos que permitan una medición exacta y confiable de la PTH ha sido desde hace décadas un objetivo central de los estudios del metabolismo óseo, sin embargo, los avances en este terreno han sido lentos y laboriosos, en especial por la acumulación de fragmentos peptídicos carboxiterminales y de región media de la hormona que interfieren con la medición de la molécula activa. Las primeras determinaciones de PTH sérica realizadas entre los años 1960 y 1987 se basaban en métodos de radioinmunoanálisis (RIA) que usaban un solo anticuerpo contra la región carboxiterminal o región media del polipéptido, de actividad biológica indefinida, en especial en pacientes portadores de insuficiencia renal crónica (IRC) con una depuración disminuida de estas fracciones<sup>11,13-15</sup>. El resultado era una medición que guardaba una pobre correlación con los parámetros clínicos, bioquímicos e histomorfométricos. La evolución de la tecnología introdujo en 1987 la determinación por un método inmunoradiométrico (IRMA) que permitía la detección de la hormona a partir de 2 anticuerpos, dirigidos contra las fracciones carboxi y aminoterminal, denominada "medición en sandwich" o "PTH intacta", que se suponía rescataba una medición de la hormona intacta, método IRMA "manual" que se conoce como la medición de segunda generación de la PTH, se comercializa por Nichols desde 1987, y ha sido ampliamente usado por la mayoría de los investigadores en la última década<sup>4-11,12,16-18</sup>. En el año 1992, Nichols introdujo la medición IRMA automatizada (Advantage® Nichols Intact PTH Assay) de la hormona, constituyendo desde esa fecha la medición usada por los estudios de metabolismo óseo. Como se aprecia en la figura 1, uno de los 2 anticuerpos usados por este método corresponde a un anticuerpo fijo, generalmente en un soporte plástico, no marcado, el cual sirve

para reconocer y fijar una larga fracción de la región media de la PTH, en tanto que el 2º anticuerpo (lodo<sup>125</sup> marcado) reconoce un fragmento de aminoácidos de la región aminoterminal de la hormona, de ahí su denominación de "método sándwich". Sin embargo, en el año 1998, LePage y D'Amour<sup>19</sup>, demostraron que al fraccionar el suero de pacientes urémicos por cromatografía líquida HPLC, era posible detectar 2 *picks* inmunoreactivos al usar el método Nichols tradicional. Estos autores mostraron que uno de los *picks* comigraba con la PTH 1-84, en tanto que el 2º *pick* comigraba con la fracción 7-84 de la PTH sintética. Esto fue considerado como la demostración de que un importante fragmento que no correspondía a la 1-84 era incluido en la medición IRMA, la PTH 7-84, que en pacientes portadores de IRC llega a constituir hasta un 50% del valor total indicado por el ensayo. El año 2001, Gao, D'Amour y cols<sup>20</sup> comunicaron el desarrollo de una determinación inmunoradiométrica de la paratohormona que medía en forma exclusiva la fracción 1-84 biológicamente activa, excluyendo a la fracción 7-84 incluida en el método tradicional. Se denominó "total PTH assay value", o PTH total (whole PTH), en referencia a la determinación de la hormona activa, constituyendo la última generación de los métodos de medición de la PTH<sup>20-25</sup>. En esta medición, el anticuerpo marcado sólo reconoce los primeros 6 aminoácidos del segmento amino terminal de la hormona, por lo cual excluye a aquellas fracciones que carecen de estos 6 aa, o sea, la fracción 7-84 (figura 1). Este método permite separar la fracción biológicamente activa, denominada CAP-PTH, de la fracción "inactiva", denominada CIP-PTH, la primera sigla en referencia a que la hormona activa ejerce su acción a través del PTH1R, que activa la Adenil Ciclasa (Cyclase Activating PTH, CAP-PTH), a diferencia de la fracción 7-84 que actúa a través de un receptor que no activa esta enzima (Cyclase Inactive PTH, CIP-PTH). La CIP-PTH se mide entonces calibrando la CAP-PTH con la PTH intacta de segunda generación, entonces, CIP-PTH = PTH intacta - CAP-PTH.

La denominación de los diferentes métodos para determinar la PTH resulta actualmente confusa. Existen autores que denominan PTH de 1ª generación a la hormona determinada por métodos inmunométricos que miden la PTH intacta, ya sea por estudios



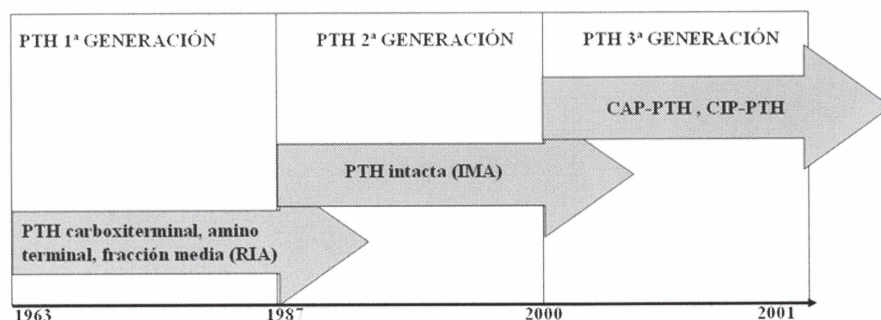


**Figura 1.** Paratohormona de 3ª y 2ª generación.

inmunoradiométricos (IRMA) o inmunoquimioluminiscencia (ICMA), y denominan PTH de 2ª generación a aquella hormona medida por estudios CAP-PTH, total (Scantibodies, Inc) o Biointacta (Nichols), o sea, todas ellas, de 1ª ó 2ª generación, son paratohormonas determinadas por 2 anticuerpos, o “método sandwich”<sup>16,26,27</sup>. Otros autores han introducido la denominación de PTH de 1ª generación en referencia a la hormona medida por los estudios de la década del 60’ con 1 anticuerpo, RIA-PTH, la segunda generación corresponde en esta clasificación a la PTH intacta (IRMA o ICMA), y la tercera generación se refiere a la CAP-PTH, total o biointacta de Scantibodies o Nichols respectivamente<sup>28,29,30,31</sup> (figura 2).

La CIP-PTH ha sido objeto de numerosos estudios destinados a evaluar el rol que podría jugar en pacientes portadores de IRC. Inicialmente detectada en adultos urémicos,

al medir la PTH intacta de segunda generación y la CAP-PTH en sujetos normales, ha sido posible evidenciar que este fragmento 7-84 se encuentra en adultos sanos, en hiperparatiroides primarios, y en pacientes urémicos<sup>25-27,32-35</sup>. Desde el punto de vista del efecto biológico de la CIP-PTH, Slatopolsky y cols<sup>23</sup> inyectaron ratas paratiroidectomizadas con PTH 1-84 (CAP-PTH), evidenciando un esperado aumento de la calcemia, la cual se elevó significativamente en  $0,65 \pm 0,10$  mg/dl, mientras que al inyectar PTH 7-84 (CIP-PTH) se obtuvo una disminución discreta pero significativa de la calcemia, en  $-0,3 \pm 0,08$  mg/dl. Más importante aún, fue la observación que al administrar en forma conjunta 1-84 y 7-84, en una cantidad equivalente 1:1 molar, la acción calcemante de la 1-84 era anulada por la presencia de la 7-84. Al medir la fracción excretada de fosfato ( $FEPO_4$ ) en estas ratas,



**Figura 2.** Evolución en la determinación de la paratohormona (pth) en los últimos 40 años.



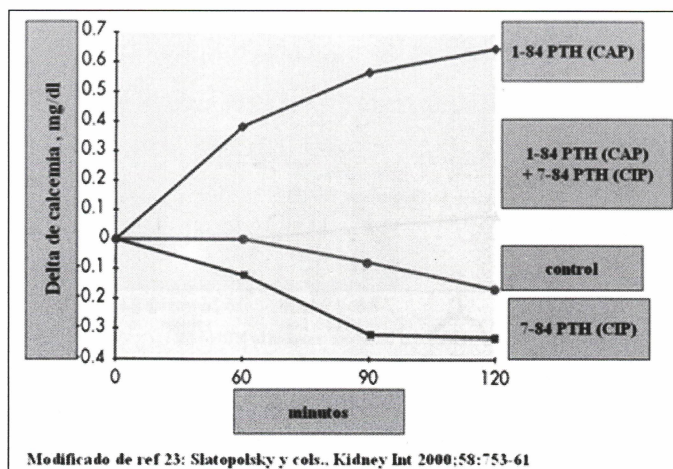
la inyección de CAP-PTH incrementó significativamente la excreción de fósforo corregido para la filtración glomerular, en tanto que al administrar simultáneamente las 2 hormonas esta respuesta declinó en un 50,2% ( $p < 0,01$ ), evidenciando así que el efecto biológico de la 7-84 CIP-PTH es opuesto al de la hormona activa (figura 3). Estos mismos autores, al medir ambas PTHs en lisado de glándulas paratiroides extraídas a pacientes urémicos, confirmaron que la 1-84 y la 7-84 PTH eran sintetizadas en la misma glándula paratiroidea. Este efecto antagónico demostrado *in vivo*, ha sido complementado por estudios *in vitro* de Divieti y cols<sup>35</sup>, los cuales sugieren que la 7-84 PTH actúa a través de un receptor diferente del PTH1R, un receptor específico para el fragmento carboxiterminal, ejerciendo una acción que frena la diferenciación osteoclástica en el hueso y produce un efecto inhibitorio de la reabsorción ósea.

El hecho que las mediciones de 2ª generación de la paratohormona incluyan 2 hormonas distintas y de efectos opuestos, en una proporción variable según los diferentes niveles de IRC, puede explicar los contradictorios resultados obtenidos en los estudios que relacionan la histomorfometría ósea y los niveles de PTH en pacientes urémicos<sup>4,6,16,32-34</sup>.

El estudio de Faugere y cols<sup>22</sup> en 51 pacientes adultos mayores de 19 años en diálisis, a los cuales se les practicó una biopsia ósea para medir la remodelación ósea marcada con tetraciclina (BFR, bone formation rate) correlacionándola con los parámetros bioquímicos principales: PTH intacta, CAP-PTH, fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina

e índice CAP-PTH/CIP-PTH, mostró que ambas PTHs y ambas enzimas se asociaban positivamente con la remodelación del hueso. Sin embargo, el parámetro de mayor sensibilidad para la correlación con la remodelación ósea, y una correcta predicción de la osteodistrofia de bajo recambio (ODRBR) o de alto recambio (ODRAR) a través de un examen no invasivo, fue el índice CAP-PTH/CIP-PTH, con un 100% de pacientes portadores de ODRBR presentando un índice  $< 1$ , en contraste con la PTH intacta, que mostró que sólo con valores  $< 100$  pg/ml era capaz de predecir una enfermedad de bajo recambio óseo con un 83% de probabilidad, en circunstancias que la mayor parte de los pacientes adultos en diálisis presentan un valor de PTH intacta entre 100 y 500 pg/ml, rango en el cual los exámenes de 2ª generación no son diagnósticos del estado de remodelación ósea. Los estudios de Quarles y cols<sup>32</sup> y Torres y cols<sup>36</sup> demostraron que en pacientes urémicos valores de PTH intacta  $> 500$  pg/ml mostraban categóricamente un remodelamiento óseo aumentado, pero que valores entre 100 y 500 pg/ml no permitían discriminar entre normal, bajo o alto remodelamiento óseo.

El considerar la osteodistrofia renal como el resultado de un balance entre una hormona estimuladora y otra hormona supresora de la remodelación ósea, con una proporción entre ambas que varía en forma sucesiva a lo largo de la progresión de la enfermedad renal, resulta en un enfoque más integral y acorde a las dificultades de interpretación que la ODR ha mostrado en los distintos estudios, a diferencia del modelo lineal considerado hasta el momento, en el

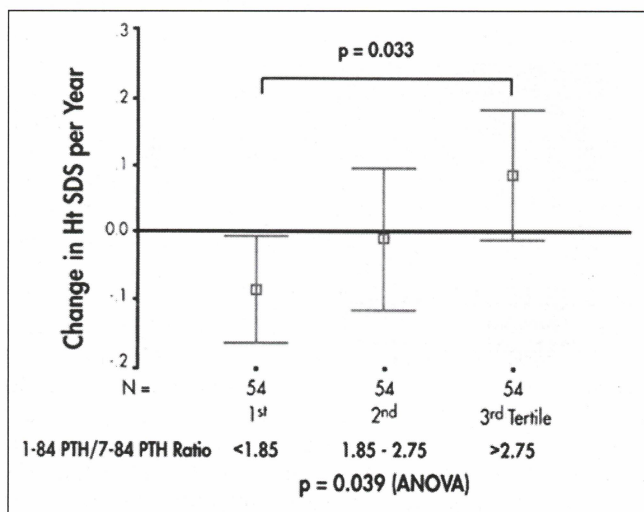


**Figura 3.** Inyección de 1-84 PTH y 7-84 PTH en ratas paratiroidectomizadas, cambios en la calcemia. Modificado de ref 23: Slatopolsky y cols., Kidney Int 2000; 58: 753-61.

cual a mayor grado de IRC, mayor elevación de la PTH, y mayor existencia de ODRAR. Entre las escasas experiencias pediátricas, Waller y cols<sup>37</sup> estudiaron 156 pacientes pediátricos incluyendo 49 trasplantados renales, y 36 pacientes en diálisis, con un grupo control de 53 niños sanos. Junto con confirmar, al igual que todos los estudios, el alto grado de correlación ( $r = 0,98$ ) que existe entre las mediciones de PTH intacta y CAP-PTH, los autores mostraron que los valores que estos métodos informan fueron significativamente diferentes, siempre superiores en la PTH intacta, tanto para los enfermos como para los controles. Cuando los autores compararon el grupo de enfermos vs el grupo control, la CAP-PTH no mostró diferencias significativas entre ambas poblaciones, en tanto que la PTH intacta fue significativamente mayor en el grupo portador de IRC, sugiriendo que la medición clínica clásica usada rutinariamente incluye una fracción (CIP-PTH) diferente a la hormona activa. Este hecho adquiere especial relevancia en clínica, dado que la dosificación de calcitriol se basa fundamentalmente en el valor de la paratohormona plasmática. Al evaluar el índice CAP-PTH/CIP-PTH, se demostró un valor significativamente más bajo en los pacientes en diálisis vs aquellos con IRC no terminal, y el grupo control. Los resultados mostraron que el índice claramente discriminaba a los enfermos con una filtración glomerular menor a 30 ml/min, con un valor promedio de 1,3 vs 3,3 para la población en diálisis vs los controles, resultados que indican que la concentración de PTH

supresora 7-84 aumenta a medida que disminuye la función renal.

Este mismo grupo evaluó la relación entre el índice CAP-PTH/CIP-PTH y el crecimiento en 194 pacientes pediátricos, 127 de ellos con una depuración menor a 60 ml/min, 26 de ellos en diálisis, con un seguimiento entre 0,5 y 1,7 años<sup>38</sup>. Los pacientes con un valor de CAP-PTH normal mostraron un significativo mejor delta Z talla/edad que aquellos con PTH elevada, incluso cuando los pacientes en diálisis, que mostraban las PTHs más altas, fueron excluidos del análisis. Al dividir a los pacientes en terciles de acuerdo al índice CAP/CIP PTH, se demostró que el tercio de pacientes con el índice más alto, crecía significativamente mejor que aquellos con el valor más bajo, incluso cuando los pacientes en diálisis fueron retirados del análisis (figura 4). Los puntos de corte en este estudio fueron un índice  $< 1,85$  para el tercil que no creció,  $1,85-2,75$  para el tercil intermedio, y  $> 2,75$  para el tercil con un delta Z talla/edad positivo. Estos resultados son de alto interés en pediatría, dado que el efecto supresor que ha mostrado hasta el momento la 7-84-PTH puede sin duda frenar una remodelación ósea necesaria para un adecuado crecimiento, en especial en población de alto riesgo como los niños portadores de IRC, en los cuales el déficit de crecimiento resulta de la interacción de una serie de factores que acompañan la IRC, como la anemia, hipertensión arterial, trastornos del eje hipotálamo-hipofisiario, malnutrición, y una incorrecta adecuación de la diálisis.



**Figura 4.** Velocidad de Crecimiento en pacientes pediátricos urémicos vs índice CAP-PTH / CIP-PTH. Referencia: Waller CS, Ridout D, Cantor T, Rees L. Parathyroid hormone and growth in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2005; 67(6): 2338-45.

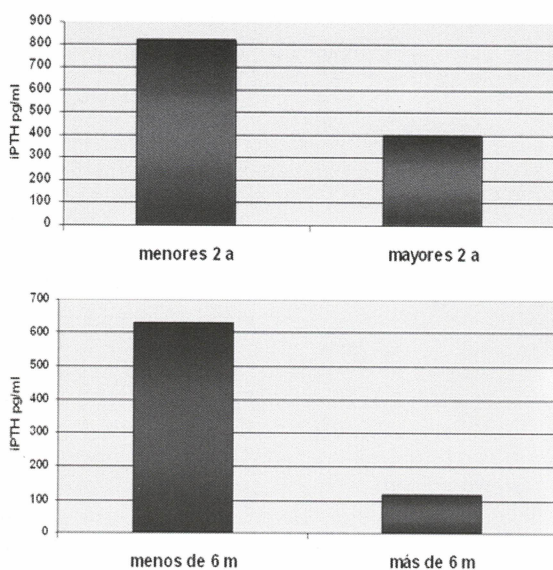


A diferencia de los estudios previos, Salusky y cols<sup>39</sup> evaluaron la capacidad del índice CAP-PTH/CIP-PTH para predecir el estado de remodelación ósea en 33 pacientes pediátricos en diálisis peritoneal, edades  $12,8 \pm 4,4$  años, concluyendo que los métodos de evaluación a través de PTH intacta y 1-84 CAP-PTH, resultaban adecuados predictores de la enfermedad ósea, en tanto que el índice CAP-PTH/CIP-PTH no fue capaz de dividir a los pacientes portadores de enfermedad ósea de alto y bajo recambio. Diversos otros autores tampoco han encontrado que exista algún valor predictivo del índice CAP-PTH/CIP-PTH que permita identificar a los pacientes con ODRBR<sup>40</sup>, sin embargo, son estudios realizados en adultos<sup>41</sup> con valores de PTH inferiores a 500 pg/ml, en tanto que en nuestra experiencia en diálisis pediátrica, es frecuente encontrar cifras de PTH intacta por sobre 1 000 pg/ml<sup>42</sup>, lo cual sugiere que el índice CAP-PTH/CIP-PTH aún requiere de mayores estudios en el campo de la osteodistrofia infantil.

En la práctica clínica, la totalidad de los pacientes portadores de IRC terminal presentan trastornos del metabolismo calcio fósforo y de la mineralización ósea. La génesis de este compromiso se basa en el déficit de producción de  $1,25(\text{OH})_2 \text{ vitD}$  por el riñón enfermo, y la hipocalcemia y la hiperfosfemia progresivas, todos ellos mecanismos ampliamente comprobados capaces de generar un hiperparatiroidismo secundario, y de alto impacto en la morbimortalidad de la población urémica. A pesar de una vía inicial patogénica común, que debería correlacionarse con una ODRAR generalizada, el compromiso de la mineralización ósea dista mucho de ser uniforme en la población en diálisis. Existen evidencias respecto al progresivo aumento de la enfermedad ósea adinámica en la población en diálisis, y la alta correlación que guarda este tipo de enfermedad ósea con las calcificaciones vasculares y la mortalidad han servido de voz de alarma para los clínicos que manejan pacientes en IRC. La sobredosificación de calcitriol y calcio en estos pacientes, producto de una estimación equivocada de los reales niveles de PTH al usar técnicas que incluyen fragmentos supresores, ha sido probablemente la razón del importante crecimiento de la enfermedad ósea adinámica en la IRC<sup>43-47</sup>.

El impredecible y constante cambio en el escenario de la ODR en pediatría ha llevado a la recomendación de un control de PTH mensual en niños portadores de IRC con una depuración de creatinina menor a 15 ml/min<sup>48</sup>. Un estudio conducido en la Unidad de Nefrología del Hospital Luis Calvo Mackenna entre los años 2001 y 2004 (Proyecto Fondecyt 1010632), permitió caracterizar el crecimiento y la ODR en 28 pacientes pediátricos en Diálisis Peritoneal seguidos por 1 año con PTH intacta mensual<sup>49</sup>. Todos los niños fueron tratados con calcitriol, dosis entre 0,13 – 0,42 mcg/kg/semana, todos recibieron carbonato de calcio como fijador intestinal de fosfato, ninguno recibió aluminio en ninguna forma terapéutica. El KtV y nPNA fueron  $3,5 \pm 1,5$  y  $1,34 \pm 0,4$  respectivamente. El valor de la PTH expresado como mediana dado que no presenta una distribución normal fue de 329,5 pg/ml, un valor considerado adecuado cuando se trata de población urémica, sin embargo, al examinar el rango en el cual se distribuían los valores, nos encontramos con un mínimo de 1,5 y un máximo de 2 500 pg/ml, reflejando una realidad difícil de evaluar y manejar en base a un algoritmo común.

Aquellos pacientes que habían iniciado DP hace menos de 6 meses (60% del total), presentaron una PTH promedio de 629,13 pg/ml, a diferencia de los que llevaban más de 6 meses en DP, que mostraron un promedio de 115,53 pg/ml ( $p < 0,05$ ), sugiriendo que un mayor tiempo en diálisis aumenta el riesgo de enfermedad ósea adinámica. Al dividir el grupo total en menores de 2 años ( $n = 13$ ) y mayores de 2 años ( $n = 15$ ) al ingreso a diálisis, los valores de PTH muestran una diferencia significativa, con un promedio de  $822 \pm 642$  y  $399 \pm 516$  pg/ml ( $p < 0,001$ ) para el grupo de lactantes vs el grupo mayor de 2 años respectivamente (figura 5), sugiriendo que la ODRAR es la forma original de la enfermedad ósea en IRC, y que luego se ve afectada por diferentes factores, entre los cuales el tratamiento con calcitriol y calcio han sido mencionados como las principales variables en el freno excesivo del metabolismo óseo<sup>40-46,49</sup>. El valor de PTH para el grupo que mostró un crecimiento positivo durante el estudio ( $n = 16$ ) fue de  $519 \pm 663$ , en tanto que para el grupo que no creció ( $n = 12$ ), este valor fue de  $577 \pm 531$  pg/ml respectivamente ( $p$ : ns), mostrando una ausencia de relación entre PTH intacta y crecimiento



**Figura 5.** Paratohormona intacta 2ª Generación en 28 niños en diálisis peritoneal, por edad y tiempo en diálisis.

a diferencia del estudio de Waller, realizado con medición de CAP-PTH. De especial importancia en un estudio controlado como el descrito, es que al inicio del protocolo, 11/28 pacientes (39%) presentaban un valor de PTH intacta menor a 100 pg/ml, cifra que varía a un número de 10/28 (35%) pacientes al final del estudio, mostrando la elevada proporción de enfermedad ósea adinámica en los pacientes pediátricos en diálisis peritoneal crónica.

Actualmente, se conoce que la presencia de calcificaciones extraesqueléticas en insuficiencia renal no sólo está relacionado a un remodelamiento óseo aumentado por exceso de PTH sanguínea, sino también a un remodelamiento óseo disminuido lo que se traduce en un menor influjo de calcio al esqueleto permitiendo la incorporación de calcio a los tejidos blandos y vasculatura<sup>50-53</sup>. El rol de la PTH en las calcificaciones está determinado entonces por su efecto sobre el remodelamiento óseo y no en su acción directa sobre los vasos sanguíneos. Jara y cols<sup>54</sup> demostraron que ratas urémicas a quienes se les sometió a paratiroidectomía selectiva previo a la inducción de la insuficiencia renal, desarrollaron el mismo grado de calcificación tisular que las ratas urémicas con glándula paratiroidea intacta y niveles elevados de PTH. Recientemente el grupo de M. Rodríguez y cols<sup>55</sup> demostró que ratas con nefrectomía 5/6 que recibieron calcitriol tuvieron mayor calcificación aórtica

que ratas urémicas tratadas con un calcimimético, pese a que las ratas urémicas que recibieron calcitriol tuvieron una reducción significativamente mayor en los niveles de PTH sérica que las ratas urémicas tratadas con el calcimimético. Un aspecto de interés en el rol de PTH en las calcificaciones vasculares en la uremia ha sido la demostración del rol "protector" que ejercería la PTH sobre los vasos sanguíneos protegiéndolos del proceso de calcificación. Este rol lo ejercería a través de una acción directa que inhibe la calcificación vascular, o indirecta por medio de la inducción de expresión de osteopontina (OPN) ósea y aumento de los niveles de OPN sérica. Shao y cols<sup>56</sup> estudiaron en ratones nulos para el gen del receptor para lipoproteínas de baja densidad (LDRL -/-), que desarrollan una intensa calcificación tisular y vascular cuando son sometidas a dietas diabetogénicas, el efecto de PTH 1-34 sobre la osteogénesis arterial. La PTH 1-34 suprimió en más de un 50% la expresión de OPN y de Msx2 aórtico y disminuyó la calcificación valvular cardíaca en más de un 80% (los genes Msx codifican los factores de transcripción 1 y 2, este último forma parte de la señal osteogénica BMP-2-Msx2, asociada a la calcificación vascular). La PTH 1-34 promueve el depósito mineral en el esqueleto, pero suprime la calcificación cardiovascular y deprime programas osteogénicos aórtico gatillados por diabetes y dislipidemia. Tanto la



PTH 1-34 y la OPN inhiben la mineralización osteogénica dependiente de *Msx2* en cultivos.

Se ha visto que la PTH 1-34 aumenta significativamente los niveles circulantes de OPN, aunque paradójicamente disminuye la expresión génica de OPN en los vasos. El mecanismo exacto de la acción inhibitoria de la calcificación vascular por PTH 1-34 aún no ha sido aclarado pero las evidencias actuales indican que jugaría un rol importante la inhibición de *Msx2* por los niveles elevados de OPN circulante determinado por la administración de PTH 1-34. El aumento de calcificaciones observado en sujetos urémicos tratados por largo tiempo con calcitriol y/o dosis elevadas de sales de calcio, no sólo estaría determinado por los episodios de hipercalcemia e hiperfosfemia, sino que también por el efecto supresor sobre los niveles de PTH sérica que determina por un lado un menor remodelamiento óseo, y por otro una disminución de los efectos inhibitorios directos de la PTH sobre el desarrollo de calcificación vascular en uremia.

Los adelantos en la determinación de la Paratohormona y las bases moleculares del metabolismo óseo comentados en esta revisión, anuncian un cambio a corto plazo en el manejo de los pacientes portadores de IRC y en diálisis. El impacto de la enfermedad ósea adinámica en la morbilidad de la población adulta, en especial su asociación con la calcificación vascular, parecen ser aspectos especialmente dependientes de las futuras investigaciones en esta dirección. El niño en diálisis requiere especial atención en este sentido, dado la cada vez mejor sobrevida que se obtiene en los programas de diálisis peritoneal y trasplante renal. La mejor sobrevida de estos niños, medida tanto en tiempo como en ausencia de morbilidad, depende de hasta qué punto seamos capaces de evitar las complicaciones futuras con un correcto manejo actual de la osteodistrofia renal y sus secuelas.

## REFERENCIAS

- 1.- *Collip JB*: The Internal Secretion of the Parathyroid Glands. *Proc Natl Acad Sci* 1925; 11: 484-5.
- 2.- *Keutman HT, Sauer MM, Hendy GN, O'Riordan J, Potts J*: Complete amino acid sequence of human parathyroid hormone. *Biochemistry* 1978; 17: 5723-9.
- 3.- *Habener JF, Potts J, Rich A*: Pre-pro-parathyroid hormone: evidence for an early biosynthetic precursor of pro-parathyroid hormone. *J Biol Chem* 1976; 251: 3893-901.
- 4.- *Goodman W, Coburn J, Slatopolsky E, Salusky I*: Renal Osteodystrophy in Adults and Children, In: Favus M., Ed. *Primer on the metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999; 69: 347-63.
- 5.- *Malluche HH, Faugere M*: Renal Bone Disease. Un unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 1990; 38: 193-211.
- 6.- *Llach F, Fernández E*: Overview of renal bone disease: Causes of treatment failure, clinical observations, the changing pattern of bone lesions, and future therapeutic approach. *Kidney Int* 2003; 64: 113-9.
- 7.- *Salusky I, Goodman W*: The management of renal osteodystrophy. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 651-2.
- 8.- *Coburn J*: An update on vitamin D as related to nephrology practice: 2003. *Kidney Int* 2003; 64: 125-30.
- 9.- *Brewer HB, Fairwell T, Ronan P, Sizemore G, Amand C*: Human parathyroid hormone: amino acid sequence of the amino-terminal residues 1-34. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972; 69: 3585-8.
- 10.- *Sauer RT, Niall H, Hogan M, Keutmann H, O'Riordan J, Potts J*: The amino acid sequence of porcine parathyroid hormone. *Biochemistry* 1974; 13: 1994-9.
- 11.- *Goodman W*: The evolution of assays for parathyroid hormone. *Semin Dial* 2005; 18: 296-301.
- 12.- *Bervoets A MD, Spasovski G, MD, Behets G, et al*: Useful Biochemical Markers for Diagnosing Renal Osteodystrophy in Predialysis End-Stage Renal Failure Patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 997-1007.
- 13.- *Frolich M, Walma ST, Paulson C, Papapoulos SE*: Immunoradiometric assay for intact human parathyroid hormone: characteristics, clinical application and comparison with a radio-immunoassay. *Ann Clin Biochem* 1990; 27: 69-72.
- 14.- *Blind E, Schmidt-Gayk H, Scharla S, et al*: Two-site assay of intact parathyroid hormone in the investigation of primary hyperparathyroidism and other disorders of calcium metabolism compared with a midregion assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 353-60.
- 15.- *Parthemore J, Roos BA, Parker DC, Kripke DF, Avioli LV, Deftos LJ*: Assessment of acute and chronic changes in parathyroid hormone secretion by a radioimmunoassay with predominant specificity for the carboxy-terminal region of the molecule. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47: 284-9.

- 16.- *National Kidney Foundation*. NKF/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1-201.
- 17.- *Kuizon B, Salusky I*: Cell Biology of Renal Osteodystrophy. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 717-89.
- 18.- *Salusky I, Ramírez J, Oppenheim W, Gales B, Segre G, Goodman W*: Biochemical markers of renal osteodystrophy in pediatric patients undergoing CAPD/CCPD. *Kidney Int* 1994; 45: 253-8.
- 19.- *LePage R, Roy L, Brossard J, et al*: A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin Chem* 1998; 44: 805-9.
- 20.- *Gao P, Scheibel S, D'Amour P, et al*: Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 605-14.
- 21.- *Friedman P*: PTH revisited. *Kidney Int* 2004; 91: 13-9.
- 22.- *Faugere MC, Geng Z, Mawad H, et al*: Improved Assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1460-8.
- 23.- *Slatopolsky E, Finch J, Clay P, et al*: A Novel Mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 2000; 58: 753-61.
- 24.- *John MR, Goodman WG, Gao P*: A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: implications for PTH measurements in renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4287-90.
- 25.- *Gao P, Scheibel S, D'Amour P*: Development of a novel immunoradiometric assay exclusively for biologically active whole parathyroid hormone 1-84: Implications for improvement of accurate assessment of parathyroid function. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 605-14.
- 26.- *Martin K, Olgaard K (Bone Turnover Work Group)*: Diagnosis, Assessment, and Treatment of Bone Turnover Abnormalities in Renal Osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 558-65.
- 27.- *Goodman W*: New Assays for Parathyroid Hormone (PTH) and the relevance of PTH fragments in renal failure. *Kidney Int* 2003; 64: 120-4.
- 28.- *Souberbielle JC, Friedlander G, Cormier C*: Practical considerations in PTH testing. *Clin Chim Acta* 2006; 366: 81-9, [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
- 29.- *Malluche H, Mawad H, Trueba D, Monier-Faugere MC*: Parathyroid hormone assays-evolution and revolutions in the care of dialysis patients. *Clin Nephrol* 2003; 59: 313-8.
- 30.- *Boudou P, Ibrahim F, Cornuer C, Chabas A, Sarfati E, Souberbielle JC*: Third- or second-generation parathyroid hormone assays: a remaining debate in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 6370-2.
- 31.- *Gao P, D'Amour P*: Evolution of the parathyroid hormone (PTH) assay-importance of circulating PTH immunoheterogeneity and of its regulation. *Clin Lab* 2005; 2: 21-9.
- 32.- *Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G*: Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 145-50.
- 33.- *Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, Maloney NA, Segre GV, Pei Y*: Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 836-44.
- 34.- *Qi Q, Monier-Faugere MC, Geng Z, Malluche HH*: Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenancedialysis. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 622-31.
- 35.- *Divieti P, John MR, Juppner H, Bringhurst FR*: Human PTH-(7-84) Inhibits Bone Resorption in vitro Via Actions Independent of the type 1 PTH/PTHrP Receptor. *Endocrinology* 2002; 143: 171-6.
- 36.- *Torres A, Lorenzo B, Hernández D, et al*: Bone disease in predialysis, hemodialysis and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH. *Kidney Int* 1995; 47: 1434-42.
- 37.- *Waller S, Ridout D, Cantor T, Rees L*: Differences between "intact"PTH and 1-84 PTH assays in chronic renal failure and dialysis. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 197-9.
- 38.- *Waller SC, Ridout D, Cantor T, Rees L*: Parathyroid hormone and growth in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2005; 67: 2338-45.
- 39.- *Salusky IB, Juppner H*: New PTH assays and renal osteodystrophy. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 709-13.
- 40.- *K-DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Children With Chronic Kidney Disease*. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 53-63.
- 41.- *Lehmann G, Stein G, Huller M, Schemer R, Ramakrishnan K, Goodman WG*: Specific measurement of PTH (1-84) in various forms of renal osteodystrophy (ROD) as assessed by bone histomorphometry. *Kidney Int* 2005; 68: 1206-14.
- 42.- *Cano F, Valenzuela M, Zambrano P, et al*: Re-



- nal Osteodystrophy in Pediatric Patients on Peritoneal Dialysis. *Advances Perit Dial* 2004; 20: 238-44.
- 43.- *Salusky I, Goodman W*: Adynamic Renal Osteodystrophy: Is there a Problem?. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1978-85.
  - 44.- *Sánchez MC, Bajo MA, Selgas R, et al*: Parathormone secretion in peritoneal dialysis patients with adynamic bone disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 953-61.
  - 45.- *Goodman WG, Ramírez JA, Belin TR, et al*: Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 1994; 46: 1160-6.
  - 46.- *Couttenye M, D'Haese PC, Van Hoof VO, Verpooten GA, De Broe ME*: High prevalence of adynamic bone disease diagnosed by biochemical markers in a wide sample of the European CAPD population. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2144-50.
  - 47.- *Cano F, Delucchi A, Wolff E, et al*: Calcitriol oral pulse therapy in children with renal osteodystrophy. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 606-8.
  - 48.- *Klaus G, Watson A, Edefonti A, et al*: Prevention and Treatment of Renal ODR in Children on CRF:European Guidelines. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 151-9.
  - 49.- *Cano F, Azócar M, Marín V, Cavada G, Delucchi A, Rodríguez E*: Dosis de Diálisis, Nutrición y Crecimiento en Diálisis Peritoneal Pediátrica. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1455-64.
  - 50.- *Goodman W, Goldin J, Kuizon B, et al*: Coronary-Artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-83.
  - 51.- *Ganesh S, Stack A, Levin N, et al*: Association of elevated serum PO<sub>4</sub>, Ca x PO<sub>4</sub> Product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131-8.
  - 52.- *Jono S, McKee D, Murry C, et al*: Phosphate Regulation of Vascular Smooth Muscle Cell Calcification. *Circ Res* 2000; 87: 1-8.
  - 53.- *Block G MD, Hubert-Shearon T MS, Levin N MD, Port F MD MS*: Association of Serum Phosphorus and Calcium x Phosphate Product With Mortality Risk in Chronic Hemodialysis Patients: A National Study. *Am J Kidney Dis* 1998; 3: 607-17.
  - 54.- *Jara A, Chacon C, Ibaceta M, Valdivieso A, Felsenfeld AJ*: Effect of ammonium chloride and dietary phosphorus in the azotaemic rat. Part II- Kidney hypertrophy and calcium deposition. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1993-8.
  - 55.- *López I, Aguilera-Tejero E, Mendoza FJ, et al*: Calcimimetic R-568 decreases extraosseous calcifications in uremic rats treated with calcitriol. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 795-804.
  - 56.- *Shao JS, Cheng SL, Charlton-Kachigian N, Loewy AP, Towler DA*: Teriparatide (human parathyroid hormone (1-34) inhibits osteogenic vascular calcification in diabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice. *J Biol Chem* 2003; 278: 50195-202.