

REVISIÓN

Efectos de la hiperfosfatemia sobre el sensor de calcio

Alejandro Martín-Malo^{1,2,3}, Cristian Rodelo-Haad^{1,2,3}

¹Unidad de Gestión Clínica (UGC) de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba.

³Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS), Red Renal (Instituto de Salud Carlos III). Madrid.

✉ amartinma@senefro.org

✉ crisroha@yahoo.com

Palabras clave:

Calcimiméticos, CaSR, ERC, fósforo, hiperparatiroidismo secundario, hiperfosfatemia.

La enfermedad renal crónica (ERC) se asocia a múltiples complicaciones, entre ellas el hiperparatiroidismo secundario (HPT2) definido por anomalías en los niveles séricos de calcio, fósforo, paratohormona (PTH), déficit de vitamina D, incremento del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) y reducción en la expresión de receptores de vitamina D (VDR), receptores del sensor de calcio (CaSR) y Klotho a nivel paratiroideo. También incluye alteraciones de la mineralización ósea, así como la presencia de calcificaciones extraóseas^{1,2}. Su prevalencia se incrementa con la reducción progresiva del filtrado glomerular³, y su diagnóstico se sustenta en un incremento de los niveles séricos de PTH.

El HPT2 surge inicialmente como una respuesta adaptativa al descenso de calcio, retención de fosfato, reducción de 1,25 hidroxivitamina D (calcitriol), al incremento de FGF-23 y, probablemente, a una reducción en la expresión de VDR, CaSR y Klotho a nivel de la glándula paratiroidea⁴. Sin embargo, el incremento de FGF-23, entre otros factores, promueve una respuesta anómala que establece todas las manifestaciones bioquímicas y clínicas del HPT2.

La retención de fosfato se ha considerado por mucho tiempo el principal desencadenante del HPT2. Pero estudios posteriores demostraron que era el FGF-23 el primer componente del metabolismo óseo mineral en alterarse³. No obstante, diferentes estudios animales demostraron que la restricción de fósforo en la dieta reduce la producción de PTH y corrige parcialmente el HPT2^{5,6}.

Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que la célula paratiroidea responde a los cambios en los niveles de fosfato⁷. Estos resultados han sido refrendados por estudios clínicos donde la restricción de fosfato redujo los niveles de PTH⁸. Diferentes hipótesis sustentaron que el fosfato sérico promovía la producción de PTH a partir

de la inducción de hipocalcemia asociada al descenso en la producción y actividad de calcitriol por parte de un riñón deficiente. Estudios posteriores demostraron que la hiperfosfatemia promueve además la proliferación celular de la glándula paratiroidea en el contexto de la ERC.

El CaSR es el principal receptor relacionado con la homeostasis de la PTH y del calcio sérico. Una caída del calcio sérico permite una reducción en la actividad del CaSR con el consecuente incremento de PTH, que a su vez favorece la salida de calcio y fósforo desde el hueso⁹. Recientemente, estudios *in vitro* han demostrado que la hiperfosfatemia antagoniza el CaSR de una forma no competitiva, favoreciendo la secreción de PTH¹⁰.

En este estudio, el incremento de fósforo con concentraciones normales de calcio se asoció a una inhibición de la actividad del CaSR. Además, el uso de calcimiméticos en presencia de hiperfosfatemia redujo la activación del CaSR en hasta un 40%¹⁰. Modelos animales *knock out* específicos para CaSR en paratiroides mostraron que la exposición a fósforo no se asoció al incremento de PTH, indicando un efecto directo del fósforo sobre la secreción de PTH mediada por su interacción con el CaSR. Estudios moleculares han demostrado la existencia de cuatro dominios extracelulares de unión multivalente en la estructura del CaSR, de los cuales los sitios 1 y 3 solo están presentes durante los periodos de inactividad del receptor¹¹.

Estos dominios muestran cargas positivas que interactúan directamente con iones de fósforo. El fósforo reduce la interacción del calcio con CaSR tras unirse a la carga positiva del dominio extracelular del receptor, desplazando el equilibrio del CaSR hacia una conformación inactiva y, por tanto, actuando como un calciolítico endógeno, favoreciendo la liberación de PTH. Este estudio no solo sugiere que el fósforo es un importante regulador de la función del CaSR, sino también que el CaSR funciona como un sensor de fósforo, al menos, a nivel paratiroideo. Por otro lado, se reafirma el efecto determinante de la hiperfosfatemia en el desarrollo y mantenimiento del HPT2 en el contexto de la ERC¹¹.

Los calcimiméticos son pilares fundamentales en el tratamiento del HPT2 severo persistente en pacientes con ERC avanzada. Tanto su presentación oral como la intravenosa funcionan como activadores alostéricos del CaSR, incrementando su sensibilidad a iones de calcio e inhibiendo la producción de PTH. Dado que el fósforo atenúa la respuesta del CaSR al calcio, algunos autores han sugerido que la hiperfosfatemia podría reducir la efectividad de los calcimiméticos para reducir la PTH y que su uso debería estar precedido de un control estricto de los niveles de fósforo. En este sentido, un análisis *post hoc* de estudios de seguridad y eficacia del uso de calcimiméticos (oral o intravenoso) ha evaluado su efectividad en la reducción de PTH de acuerdo a diferentes grados de hiperfosfatemia¹².

Este estudio muestra que el porcentaje de reducción de la PTH tras el uso de calcimiméticos fue similar entre los diferentes rangos de fósforo sérico al inicio del estudio. Sin embargo, tras realizar el mismo análisis considerando los niveles de fósforo a lo largo del seguimiento, aquellos sujetos con mayores niveles de fósforo mostraban un porcentaje de reducción de PTH ligeramente inferior a aquellos con niveles inferiores de fósforo, independientemente del calcimimético administrado.

Estos resultados sugieren que, a pesar de que la hiperfosfatemia podría atenuar levemente la eficacia reductora de la PTH por parte de los calcimiméticos, los niveles de fósforo en el momento del inicio del tratamiento con calcimiméticos no predicen la eficacia de estos a lo largo del tiempo¹².

En conclusión, aunque se podría observar una leve atenuación del efecto de los calcimiméticos a lo largo del tratamiento en el contexto de hiperfosfatemia, su indicación clínica no debería ser modificada, dado el efecto robusto de estos sobre la

reducción de la PTH y, potencialmente, la propia disminución de fósforo asociada. No obstante, dados los ampliamente conocidos efectos deletéreos de la hiperfosfatemia sobre la salud, es mandatorio intensificar su tratamiento en todos los contextos clínicos del paciente con ERC y HPT2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andia J, Lorenzo V, De Francisco AL, Martínez I, *et al.* Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrología*. 2011;31 Supl 1:3-32.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017;7(1):1-59.
3. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, *et al.* Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011;79(12):1370-8.
4. Cunningham J, Locatelli F, Rodríguez M. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):913-21.
5. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, *et al.* Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest*. 1996;97(11):2534-40.
6. López-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS, Martin KJ, Slatopolsky E. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol*. 1990;259(3 Pt 2):F432-7.
7. Almadén Y, Canalejo A, Hernández A, Ballesteros E, García-Navarro S, Torres A, *et al.* Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res*. 1996;11(7):970-6.
8. Combe C, Aparicio M. Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1994;46(5):1381-6.
9. Drüeke TB. Modulation and action of the calcium-sensing receptor. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 Supl 5:V20-6.
10. Centeno PP, Herberger A, Mun HC, Tu C, Nemeth EF, Chang W, *et al.* Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion. *Nat Commun*. 2019;10(1):4693.
11. Geng Y, Mosyak L, Kurinov I, Zuo H, Sturchler E, Cheng TC, *et al.* Structural mechanism of ligand activation in human calcium-sensing receptor. *Elife*. 2016;5:e13662.
12. Goodman WG, Ward DT, Martin KJ, Drayer D, Moore C, Xu J, *et al.* Activation of the Calcium Receptor by Calcimimetic Agents Is Preserved Despite Modest Attenuating Effects of Hyperphosphatemia. *J Am Soc Nephrol*. 2022;33(1):201-12.

VER FICHA TÉCNICA