

# Osteonecrosis aséptica en el trasplante renal

S. M. Orihuela, A. Sans, F. Oppenheimer, J. Andreu, M. J. Ricart y J. Vilardell

Unidad de Trasplante Renal. Hospital Clínico. Barcelona

## RESUMEN

Se analiza la incidencia de osteonecrosis aséptica (ONA) y se investiga la existencia de factores de riesgo de la aparición de esta complicación entre 301 receptores de trasplante renal del Hospital Clínico de Barcelona, cuyos trasplantes se realizaron consecutivamente entre el 1 de enero de 1980 y el 31 de julio de 1986.

Veintitrés pacientes (7,6 %) presentaron ONA en algún momento de la evolución. La complicación fue más frecuente en hombres (9,2 %) que en mujeres (4,8 %) ( $p < 0,05$ ). El grupo de pacientes más afectado fue el comprendido entre los cuarenta y cuarenta y nueve años (12,3 %). En los pacientes que se diagnosticó esta complicación, en el 75 % fue en el primer año del trasplante, apareciendo la más tardía a los treinta y seis meses.

La localización más frecuente fue la cabeza femoral, y la mayor parte de los pacientes presentó más de una localización y todos habían recibido al menos un tratamiento de rechazo, y el 78 % habían recibido dos o más.

La edad comprendida entre cuarenta y cuarenta y nueve años, el sexo masculino y el recibir más de un tratamiento de rechazo fueron en nuestro estudio factores de riesgo en la aparición de la complicación.

Palabras clave: **Trasplante renal. Osteonecrosis aséptica. Rechazo. Cortisona.**

## ASEPTIC OSTEONECROSIS FOLLOWING RENAL TRANSPLANTATION

### SUMMARY

The incidence of aseptic osteonecrosis (AON) was investigated in 301 renal transplant recipient of the Clinic Hospital of Barcelona, with graft survival for a minimum of 6 months. The present investigation was carried out in an attempt to elucidate possible risk factors of AON following renal transplantation.

Twenty-three patients had AON, for an incidence of 7.6 %; the complication has developed 1-36 months (mean 9.2) after renal transplantation. The incidence of AON was significantly higher in males (9.2 %), and among patients older than 40 years (10.9 %). The age group 40-49 years was more affected (12.3 %). The bone lesions were mainly localized to the hip and in most patients AON developed in two or more sites.

The development of AON did not correlate with whether the graft was from a cadaver or living related donor, length of dialysis treatment, or number of previous transplantations. The serum concentrations of creatinine, calcium, phosphorus and uric acid at different periods of time after transplantation, revealed no predictive patterns for AON.

Recibido: 5-V-87.  
En versión definitiva: 23-II-88.  
Aceptado: 24-II-88.

Correspondencia: Dr. A. Sans.  
Hospital Clínico.  
Unidad de Trasplante Renal.  
Villarroel, 170.  
08036 Barcelona

*The number of pulse doses of methyl-prednisolone administered at time of graft rejection was shown to correlate with subsequent appearance of AON.*

Key words: **Renal transplantation. Aseptic osteonecrosis. Rejection. Cortisone.**

## Introducción

El trasplante renal (TR) persigue como objetivo restaurar la función perdida y mejorar la calidad de vida del paciente con insuficiencia renal crónica terminal. Muchas complicaciones pueden, sin embargo, entorpecer el logro de estos objetivos. Las vinculadas al sistema osteoarticular merecen especial atención, tanto por su frecuencia como por el grado de incapacidad que pueden determinar en el paciente afectado para su correcta rehabilitación. La osteonecrosis aséptica (ONA) es una de las más graves, y a pesar de que fue descrita en el TR en 1964 por Starzl, aún no existe acuerdo sobre su etiopatogenia.

El objetivo de este trabajo es analizar retrospectivamente la incidencia de esta afección entre los TR del Hospital Clínico de Barcelona e intentar dilucidar posibles factores de riesgo implicados en su aparición.

## Material y método

Entre el 1 de enero de 1980 y el 31 de julio de 1986 se realizaron 408 TR, de los que 301 completaron al menos seis meses con riñón funcional, siendo incluidos en este estudio. El 75 % provenían de donante de cadáver (DC). Ciento noventa y seis receptores eran hombres (65 %) y 105 mujeres, oscilando sus edades entre once y sesenta y siete años ( $\bar{X}$ :  $34,7 \pm 17,6$ ). El período de seguimiento osciló entre seis y ochenta y dos meses ( $43,5 \pm 18,9$ ). Después del alta hospitalaria, todos los pacientes fueron sometidos a controles clínicos y de laboratorio en forma semanal, quincenal o mensual, de acuerdo al tiempo de evolución y a las complicaciones presentadas.

Los pacientes que presentaron clínica sospechosa de ONA, como dolor, rigidez y limitación del movimiento de la articulación afecta, fueron valorados por un reumatólogo. A todos los pacientes se les practicó gammagrafía ósea con Tc 99 pirofosfato y/o radiología. El diagnóstico por radiología se realizó en el 87 % de los 23 pacientes que presentaron ONA, y el resto, el 13 %, se confirmó el diagnóstico por la gammagrafía ósea patológica, siendo en estos casos normal la radiología realizada simultáneamente, pero que pasó a ser patológica pasadas unas semanas de la primera exploración. No hubo falsos negativos de gammagrafía ósea y radiología simultáneamente.

La inmunosupresión se realizó con azatioprina (Aza) a dosis de 2,5 mg/kg/día desde enero de 1980 hasta diciembre de 1984. Durante 1985 se utilizaron dos tratamientos randomizados en los que se asoció aza y ciclosporina A (CyA) durante el primer semestre a dosis de aza 1 mg/kg/día y de CyA 6 mg/kg/día y aza 2 mg/kg/día y CyA 8 mg/kg/día durante el segundo semestre. A partir de 1986, los tratamientos utilizados fueron uno con aza 2 mg/kg/día y CyA 8 mg/kg/día y otro con CyA 14 mg/kg/día.

Todos los episodios de rechazo fueron tratados siempre con prednisona oral a dosis de 200 mg. durante tres días, rebajando 25 mg/día, hasta llegar a 100 mg., y después dosis decreciente, para llegar a 1 mg/kg/día en quince días y a 0,5 mg/kg/día en otros quince días, permaneciendo los pacientes bajo tratamiento de 0,25 mg/kg/día. En ninguno de los tratamientos se asoció prednisona de entrada si no presentaron crisis de rechazo.

De cada historia analizada se consignó: nefropatía previa, tiempo en diálisis, procedencia del injerto, número de trasplantes previos, tiempo de evolución, número de rechazos, tratamientos y la presencia de osteodistrofia renal. En los que presentaron ONA se agregó: fecha de aparición del primer signo o síntoma sospechoso y de la confirmación diagnóstica, topografía de la lesión, tratamiento instituido y evolución.

Se seleccionó un grupo control equivalente en edad, sexo, tipo de donante y tiempo de evolución con injerto funcional entre el resto de los trasplantados. Se compararon entre ambos grupos los valores medios de calcio, fósforo, creatinina, ácido úrico, colesterol y triglicéridos en diferentes momentos evolutivos (1, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses). Muy escaso número de pacientes tenían determinación de PTH, por lo que no se pudo analizar esta variable.

En la tabla I se presentan las características generales de la población. Los resultados fueron analizados con el test  $\chi^2$  y comparación de dos porcentajes; los valores medios, con el test de t de Student.

## Resultados

Se diagnosticó ONA en 23 pacientes (7,6 %), siendo más frecuente en hombres (9,2 %) que en mujeres (4,8 %) ( $p < 0,05$ ). Si bien no hubo diferencias en la edad media entre los pacientes con ONA y la pobla-

**Tabla I.** Características generales de la población

	Total	ONA	%	P
N.º pacientes	301	23	7,6	
Hombres	196	18	9,2	< 0,05
Mujeres	105	5	4,8	
Edad media	34,7±17,6	38,7±11,3		NS
≤ 39 años	200	12	6,0	< 0,05
≥ 40 años	101	11	10,9	
T. diálisis (m.)	51,3±38,5	57,5±37,1		NS
D. vivo	75	5	6,6	NS
D. cadáver	226	18	7,9	
Primer injerto	268	20	7,4	NS
Segundo injerto	32	3	9,4	
Tercer injerto	1	—	—	

ONA: Osteonecrosis aséptica.

ción general, la complicación fue más frecuente entre los pacientes mayores de cuarenta años ( $p < 0,05$ ), y en particular en el grupo comprendido entre

los cuarenta y cuarenta y nueve años (12,3 %) (tabla II).

No encontramos diferencias en el tiempo de diálisis pretrasplante, en el grado de osteodistrofia renal pretrasplante, procedencia de injerto ni número de trasplantes previos realizados entre ambas poblaciones. La nefropatía previa más frecuente fue la glomerular (tabla III). La incidencia de pielonefritis crónica fue significativamente mayor entre los pacientes con ONA ( $p < 0,01$ ). No se observó la complicación en pacientes con poliquistosis renal ni con nefropatía tubulointersticial crónica.

El diagnóstico se realizó entre uno y treinta y seis meses después del trasplante ( $\bar{X}: 9,2 \pm 8,4$  meses). Los síntomas de dolor, rigidez y disminución de la movilidad de la articulación afecta se presentaron dentro del primer año en el 87 % de los enfermos que presentaron ONA, confirmándose ésta en el 75 % dentro de este período (fig. 1), indicando esto la existen-

**Tabla II.** Distribución de la población por edad

Edad (años)	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60	Total
Total pacientes	17	87	96	57	38	6	301
Con ONA	—	5	7	7	4	—	23
%	—	5,7&	7,3	12,3&	10,5	—	7,6

&  $p < 0,05$ .

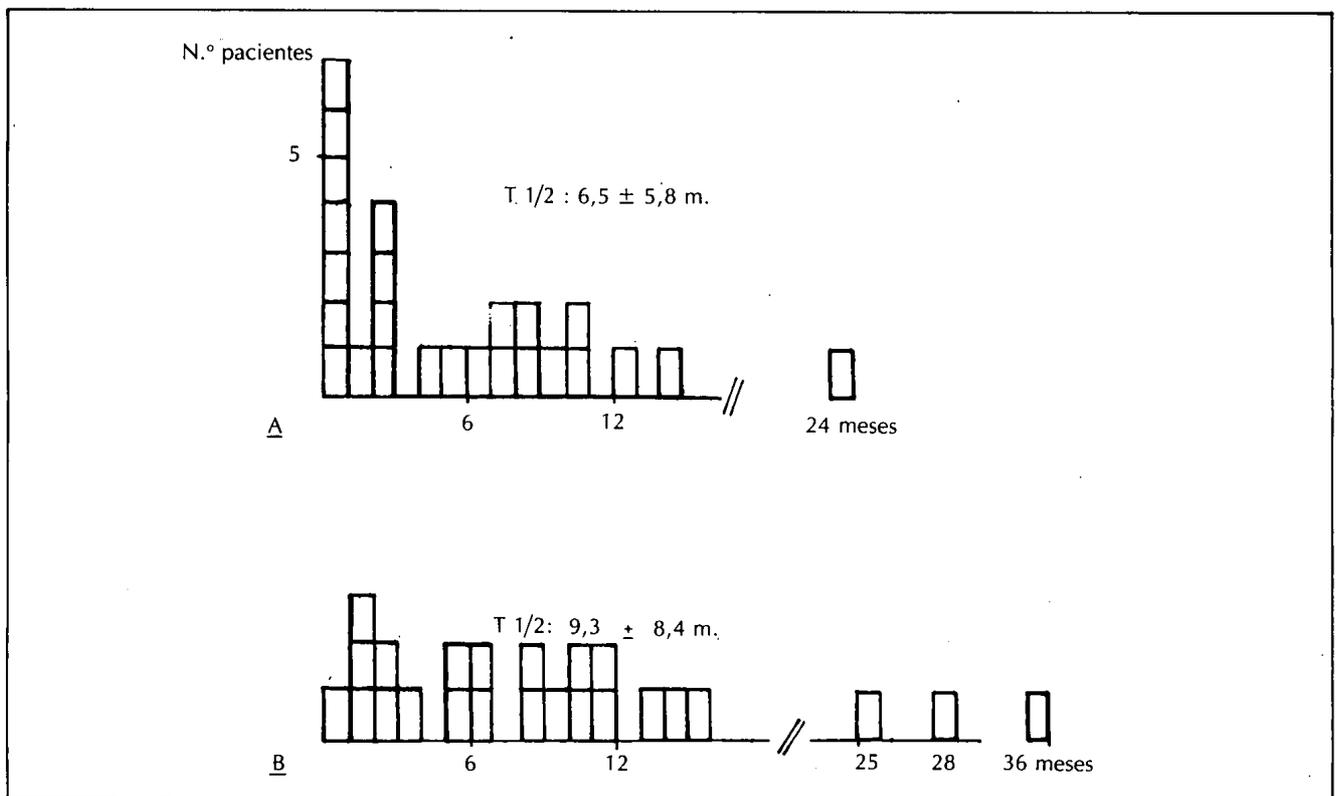


Fig. 1.—Momento de aparición del primer síntoma (A) y del diagnóstico de osteonecrosis aséptica (B).

**Tabla III.** Etiología de la insuficiencia renal

	ONA	%	No ONA	%
Glomerulonefritis	11	48,0	108	39,0
No determinada	1	4,3	64	23,0
Pielonefritis	6	26,0	33	12,0
Nefritis intersticial	—	—	20	7,2
Diabetes	1	4,3	13	4,5
Vascular	3	13,0	11	4,0
Poliquistosis	—	—	17	6,0
Congénita	1	4,3	5	1,8
Otras	—	—	7	2,5

**Tabla IV.** ONA: Distribución según localización

Topografía	Pacientes
Cadera bilateral	11
Cadera unilateral	4
Rodilla bilateral	2
Rodilla unilateral	3
Cadera bilateral y rodilla	1
Cadera bilateral y hombro	1
Rodilla y astrágalo	1
Total	23

cia de un retraso en la confirmación diagnóstica radiológico-gammagráfica.

La mayoría de los pacientes presentaron más de una localización de ONA, siendo la localización más frecuente la cabeza femoral, seguido por la rodilla (tabla IV).

Con respecto al grupo control, no hubo diferencias en el tiempo de permanencia en diálisis ( $\bar{X}$ : 57,5 ± 37,1 vs 53,36 ± 26,67 meses). Tampoco la hubo en los valores medios de creatinina, calcio, fósforo y

uricemia (fig. 2), así como en los triglicéridos y colesterol (tabla V) en los diferentes períodos considerados.

Todos los pacientes con ONA recibieron al menos un tratamiento de rechazo (2,1/pte.); el 78 % recibió dos o más.

En el grupo control, sólo un paciente no fue tratado, pero el número de tratamientos por paciente fue menor (1,6/pte.).

El 56,5 % recibió menos de dos ( $p < 0,01$ ) (tabla

**Tabla V.** Estudio comparativo del metabolismo lipídico

		Mes						
		1	3	6	9	12	18	24
Triglicéridos (mg. %)	ONA	140,9 ±71,7	160,1 ±69,5	159,0 ±60,3	158,4 ±49,1	175,7 ±81,4	133,8 ±52,5	131,5 ±52,8
	Control	130,6 ±65,6	159,2 ±93,4	147,7 ±69,9	137,1 ±70,3	135,5 ±48,4	122,2 ±45,1	148,0 ±64,9
Colesterol (mg. %)	ONA	221,7 ±59,7	232,2 ±47,9	256,8 ±53,5	256,3 ±58,7	243,5 ±62,3	235,7 ±45,6	255,5 ±51,5
	Control	219,5 ±42,8	242,2 ±44,2	238,5 ±58,9	244,7 ±56,2	247,9 ±66,5	246,3 ±59,5	255,5 ±58,8

Valores medios ± SD.

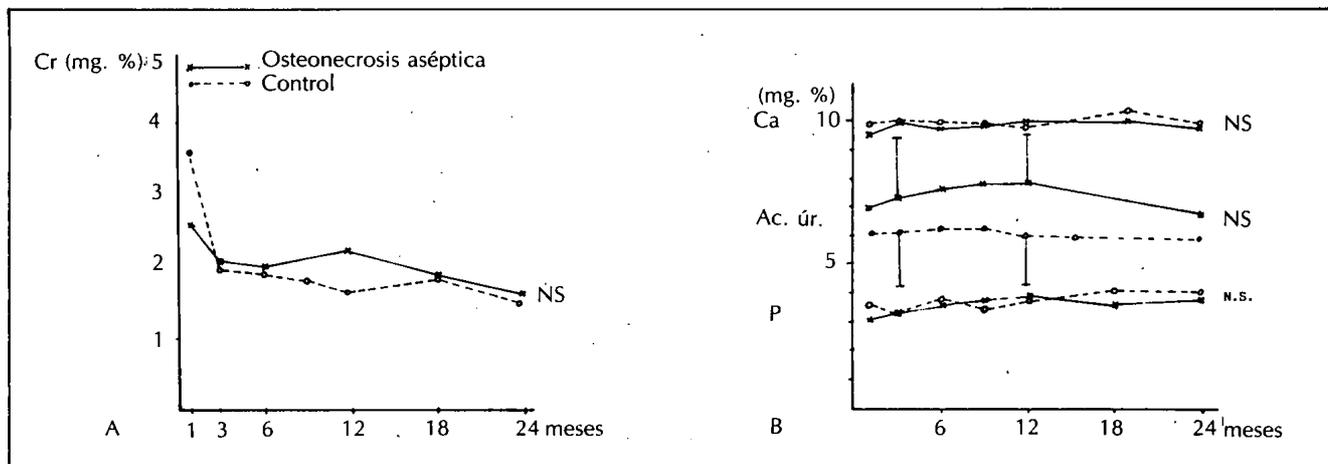


Fig. 2.—A = Función renal. B = Valores medios de Ca. P = Uricemia.

VI). La rapidez del descenso de la dosis de corticoides, así como la dosis de mantenimiento, fue similar en ambos grupos.

**Tabla VI.** Tratamientos de rechazo. Estudio comparativo

	≤ 1	%	≥ 2	%	$\bar{x}$
Grupo I .....	5	(22,0)	18	(78,0)	2,1 *
Grupo II .....	13	(56,5)	10	(43,5)	1,6 *

Grupo I: con osteonecrosis.

Grupo II: control.

\* p < 0,01.

El tratamiento de la ONA consistió inicialmente en reposo y después en la descarga del miembro afectado mediante la utilización de apoyo en la deambulación. Tres pacientes recibieron una prótesis de cadera, en un caso bilateral. Otros cuatro pacientes persisten después de tiempos variables (siete meses a dos años) con dolor e impotencia funcional relativa. Los restantes han mejorado con el tratamiento instituido.

**Discusión**

La frecuencia de la ONA en el TR varía en las diferentes publicaciones entre el 3 y el 35 % (tabla VII). En nuestro estudio, el 7,6 % de los pacientes con un injerto funcionante por más de seis meses presentaron la complicación. Esta variabilidad podría explicarse por varias razones:

1) La inclusión de pacientes con escasa supervivencia del injerto, no dando tiempo al desarrollo de ONA (\*\*).

2) La utilización de muestras pequeñas que favorecen la sobredimensión de la complicación (\*).

3) El empleo de diferentes métodos diagnósticos. Varios autores refieren la existencia de un porcentaje de episodios asintomáticos, que no se diagnostican si no se efectúan controles radiológicos periódicos<sup>2, 5, 11</sup>.

La incidencia de ONA resultó significativamente menor entre las mujeres en nuestra serie (4,8 vs 9,2 %) (p < 0,05), coincidiendo con los hallazgos de Page y cols.<sup>11</sup>. La mayoría de las publicaciones, sin embargo, no encuentran esta diferencia<sup>2, 5, 6, 12, 18, 19</sup>.

Las características clínicas generales de la ONA fueron similares a lo publicado por otros autores: más del 90 % de los episodios aparecen antes de los tres años<sup>5, 14, 18</sup>, aunque se refieren apariciones tan tardías como a los cinco años del trasplante<sup>3</sup>. La cabeza femoral, y habitualmente en forma bilateral, es el sitio más afectado, seguido por la rodilla. En nuestro estudio sólo siete pacientes tuvieron una localización única; los 16 restantes presentaron dos o tres localizaciones. La mayor incidencia de ONA en sujetos mayores de cuarenta años coincide con lo reportado por la mayoría de quienes han publicado sobre el tema<sup>12, 14, 18</sup>. El grupo más afectado fue el comprendido entre los cuarenta y cuarenta y nueve años, con una incidencia del 12,3 %, significativamente mayor que la del grupo comprendido entre los veinte y veintinueve años (p < 0,05) (tabla II). Haajansen<sup>19</sup> refiere una incidencia significativamente mayor en el grupo de enfermos menores de veinte años. En nuestro estudio no encontramos casos de ONA en dicho grupo. La influencia de la edad sobre la aparición de

**Tabla VII.** ONA: Resultados comparativos con diferentes series

Autor	Año	N.º ptes.	Supervivencia considerada (meses)	N.º ONA	%
Cruess .....	1968	27 (*)	6	9	33,3
Arfi .....	1973	141	12	29	18,0
Harris .....	1974	48 (*)	6	15	31,2
Bewick .....	1976	378	— (**)	13	3,4
Levine .....	1977	100	— (**)	16	16,0
Nielsen .....	1977	195	6	22	11,3
Susan .....	1978	338	— (**)	19	5,6
Page .....	1978	63 (*)	2 (**)	22	34,9
Stern .....	1979	36 (*)	24	9	25,0
Elmstedt .....	1981	204	12	22	10,8
Rombouts .....	1981	475	12	65	13,7
Charhon .....	1982	221	12	13	5,9
Haajanen .....	1984	546	12	29	5,3
H. C. P. .:	1986	301	6	23	7,6

(\*) Serie menor de 100 pacientes.

(\*\*) Supervivencia considerada menor de seis meses.

esta complicación parece poco clara si atendemos además al hecho de que en nuestra casuística no observamos ONA en el grupo mayor de sesenta años, si bien la muestra es muy pequeña para permitirnos extraer conclusiones valederas.

Nuestros resultados concuerdan con los hallazgos de otros autores, en el sentido de que ni el origen del injerto ni ser el primero o segundo trasplante tienen incidencia en la aparición de esta complicación.

La causa precisa de la ONA después del TR sigue siendo poco clara, aunque los principales factores etiológicos implicados son los corticoides y la severidad de la alteración ósea pretrasplante. Boiley informó en 1972 de la aparición de ONA en el enfermo en hemodiálisis<sup>9</sup>, y desde entonces es una complicación reconocida del hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal. Niveles de PTH significativamente mayores<sup>2</sup>, así como evidencias radiológicas de hiperparatiroidismo (HPT) en pacientes con ONA<sup>5, 7, 15</sup>, y estudios histomorfométricos que muestran una reducción significativa de la cantidad de hueso trabecular en los pacientes con ONA, apoyan la hipótesis de la participación del HPT en la génesis de la afección, aunque dicha alteración ósea puede obedecer también a la acción de los corticoides.

La hipercalcemia, la hipofosfatemia y un tiempo de diálisis más prolongado han sido considerados factores favorecedores de la ONA. Nosotros hemos sido incapaces de demostrar diferencias significativas entre los pacientes con ONA y el grupo control con respecto a estas variables, como ha sido referido por Arfi<sup>3</sup> y Nielsen<sup>6</sup>. La disfunción del injerto, en la medida que mantiene el HPT, podría favorecer la aparición de ONA<sup>13</sup>. No encontramos diferencias significativas en los valores de creatinina entre ambos grupos en los diferentes períodos considerados.

El no haber encontrado ONA en los pacientes que han recibido menor número de tratamientos de rechazo apoya indirectamente la hipótesis del papel desempeñado por los corticoides en la etiología. El mecanismo preciso por el cual los corticoides provocan ONA sigue siendo materia de controversia, aunque dos son las teorías más aceptadas:

— La *ósea*, que postula como mecanismo primario las microfracturas favorecidas por la osteopenia, determinando la obstrucción vascular y la necrosis consecuyente<sup>5, 7, 10, 13</sup>.

— La *vascular*, tal vez la más aceptada, donde la obstrucción de las arteriolas terminales de la zona subcondral podría ser secundaria tanto a microembolias grasas como a vasculitis o a trastornos de la coagulación, fenómenos todos comprobados en enfermos bajo tratamiento corticoideo<sup>13, 16, 20</sup>.

Nosotros no encontramos diferencias en los valores lipídicos estudiados entre ambos grupos.

La dosis total de corticoides no fue diferente entre

ambos grupos; tampoco lo fue la de mantenimiento. En cambio, encontramos un número significativamente mayor de tratamientos de rechazo en el grupo con ONA, hallazgo que coincide con lo señalado por otros autores<sup>19</sup>. Esto nos permite sugerir que, más que la dosis total de corticoides, importa, como factor de riesgo, el empleo de dosis altas, aunque de curso corto, como las usadas en las crisis de rechazo.

## Conclusiones

La frecuencia de ONA en nuestra población es similar a la encontrada por la mayoría de los grupos que estudian una población similar, con un tiempo de evolución suficiente. La edad comprendida entre los cuarenta y cuarenta y nueve años, el sexo masculino y el hecho de haber recibido más de un tratamiento por crisis de rechazo fueron factores claros de riesgo en nuestro estudio.

## Bibliografía

1. Cruess RL, Blennerhasset J, MacDonald R., MacLean LD y Dossetor J: Aseptic necrosis following renal transplantation. *J Bone Joint Surg (Am)* 50:1577-1590, 1968.
2. Harris RR, Niemann KM y Diethelm AG: Skeletal complications after renal transplantation. *Southern Med J* 67:1016-1019, 1974.
3. Arfi S, Moreau F, Heuclin C, Kreis H, Paolaggi JB y Auquier L: L'ostéonécrose aseptique de la transplantation renale. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 42:167-176, 1975.
4. Bewick M, Stewart P, Rudge C, Farrand C y McColl I: Avascular necrosis of bone in patients undergoing renal allotransplantation. *Clin Nephrol* 5:66-72, 1976.
5. Levine E, Erken E, Price H, Meyers A y Solomon L: Osteonecrosis following renal transplantation. *Am J Roentgenol* 128:985-991, 1977.
6. Nielsen HE, Melsen F y Cristensen MS: Aseptic necrosis of bone following renal transplantation. *Acta Med Scand* 202:27-32, 1977.
7. Nielsen HE, Melsen F y Cristensen MS: Bone lesion following renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 42:127-129, 1977.
8. McBeath A y Oeljen C: Phemister bone graft for osteonecrosis post renal transplant. *Urology* 11:225-229, 1978.
9. Bailey GL, Griffiths HJL, Mocelin AJ, Gundy DH, Hampers EL y Merrill JP: Avascular necrosis of the femoral head in patients on chronic haemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organ* 18:401-403, 1972.
10. Nielsen HE: Bone mineral content in renal transplant patients. *Clin Nephrol* 10:196-200, 1978.
11. Page CM, Hulme B, Papapoulos S y O'Riordan JL: Avascular necrosis of bone after renal transplantation, role of parathyroid hormone and vitamin D. *Br Med J* 11:664-665, 1978.
12. Stern PJ y Watts HG: Osteonecrosis after renal transplantation in children. *J Bone Joint Surg* 61A:851-856, 1979.
13. Bouteiller G, Dehais GF, Ton That H, Durand D, Suc JM y Arlet J: Apport de l'histopathologie aseptique a la pathogénie de l'ostéonécrose des transplantés renaux. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 47:323-329, 1980.
14. Elmstedt E: Skeletal complications in the renal transplant recipient. *Acta Orthop Scand Suppl* 190:vol. 52, 1981.
15. Andresen J y Nielsen HE: Osteonecrosis and spontaneous

- fractures following renal transplantation. *Acta Orthop Scand* 52:397-404, 1981.
16. Paolaggi JB: Osteonecroses cortisoniques: acquisitions tirées de l'observation chez l'homme et confrontation avec les résultats de l'expérimentation animale. *Rev Rhum* 12:719-729, 1980.
  17. Elmstedt E: Incidence of skeletal complications in renal graft recipients. *Acta Orthop Scand* 53:853-856, 1982.
  18. Charhon S, Baverey E, Malik MC, Touraine JL, Edouard C, Arlot M, Traeger J y Meunier JP: L'Ostéonécrose de la transplantation renale. *Lyon Méd* 247:339-347, 1982.
  19. Haajanen J, Saarinen O, Kuhlback B, Laasonen L, Edgren J y Slätis O: Aseptic necrosis of the femoral head following renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 19:221-226, 1985.
  20. Jones JP, Engleman EP y Najarian JS: Systemic fat embolism after renal homotransplantation and treatment with corticosteroids. *N Engl J Med* 273:1453-1458, 1965.