



Alteraciones del metabolismo óseo tras el trasplante renal

A. Torres, S. García, Y. Barrios, D. Hernández y V. Lorenzo

Servicio de Nefrología y Unidad de Investigación. Hospital Universitario de Canarias. Instituto Reina Sofía de Investigación.

RESUMEN

Después del trasplante renal se produce una pérdida ósea rápida a nivel de la columna lumbar, pero también de la cadera y de la diáfisis femoral. En las fases tardías del trasplante, y dependiendo de las dosis de mantenimiento de esteroides, una proporción no despreciable de enfermos siguen perdiendo masa ósea. La consecuencia de esta alteración es una alta prevalencia e incidencia de fracturas en comparación con la población general de la misma edad y sexo. Son más frecuentes a nivel periférico (tobillos y pies) y en los pacientes diabéticos. Es por tanto de gran trascendencia, iniciar medidas preventivas desde el implante, y tratar la osteoporosis establecida. La causa más importante de pérdida de masa ósea post-trasplante, es el uso de corticoides, por lo que el uso de dosis reducidas es fundamental. El grado de hiperparatiroidismo pretrasplante también influye en las pérdidas precoces, y seguramente existe un condicionante genético que explica variaciones individuales en la magnitud de la pérdida. Para prevenir la pérdida ósea precoz se han demostrado eficaces dos alternativas: el uso de bifosfonatos, o el tratamiento con calcio y vitamina D a dosis bajas. Finalmente, se describen unas recomendaciones para prevenir y tratar tanto la pérdida ósea precoz como la osteoporosis establecida.

Palabras clave: *Trasplante renal. Fracturas óseas. Tratamiento.*

BONE COMPLICATIONS AFTER RENAL TRANSPLANTATION

SUMMARY

Early after renal transplantation (RT) a rapid decrease in bone mineral density at the lumbar spine, femoral neck, and femoral shaft has been documented. In addition, an appreciable proportion of patients still remain losing bone late after RT. As a consequence, RT patients are at a high risk of bone fractures as compared to general population. Most fractures involve appendicular skeleton, particularly the feet and ankles, and the diabetic patient is at increased risk of fractures. Thus, early institution of preventive measures and treatment of established osteoporosis are central. The major cause of post-transplantation bone loss is corticosteroid treatment, and this should be used at the lower dose compatible with graft survival. Preexisting hyperparathyroidism also affects the early cancellous

Correspondencia: Dr. A. Torres
Unidad de Investigación y Servicio de Nefrología
Hospital Universitario de Canarias
38320 La Laguna (Tenerife)
E-mail: atorres@ull.es

bone loss at the spine, and post-transplantation bone loss reflects variable individual susceptibility, resembling the polygenic determination of bone mineral density in general. Clinical trials have demonstrated that bisphosphonates or vitamin D plus calcium supplementation, prevent post-transplantation bone loss during the first 6-12 months. However, their role in preventing bone fractures has not been proven. Finally, recommendations for management, prevention and treatment, are summarized.

Key words: Renal transplant. Bone fractures. Treatment.

INTRODUCCIÓN

Después del trasplante renal se corrigen la mayoría de las alteraciones del metabolismo óseo y mineral que se producen en la uremia. Sin embargo, es frecuente la persistencia del hiperparatiroidismo y por otro lado emergen nuevas alteraciones secundarias a la inmunosupresión. Los factores que pueden afectar negativamente al metabolismo óseo y mineral tras el trasplante son los siguientes: persistencia del hiperparatiroidismo, efectos adversos de los inmunosupresores (corticoides y anticalcineurínicos), persistencia de diferentes grados de insuficiencia renal, acidosis, y uso de diuréticos de asa. El balance final es que tras el trasplante pueden aparecer los siguientes problemas: a) hipercalcemia por hiperparatiroidismo persistente; b) hipofosforemia; c) pérdida de masa ósea y fracturas; d) necrosis ósea avascular y e) dolores osteoarticulares generalmente asociados a la CsA. En la presente revisión nos centraremos en la pérdida de masa ósea y las fracturas.

PERDIDA DE MASA ÓSEA TRAS EL TRASPLANTE RENAL

Diferentes estudios prospectivos han demostrado que en los 6 primeros meses del trasplante ocurre una pérdida ósea rápida que afecta principalmente al hueso esponjoso; a nivel de la columna lumbar, dicha pérdida es de 1,5% por mes^{2,3}. La magnitud del problema puede apreciarse si se compara con la pérdida anual del 1,7% que se observa en la menopausia. Entre los 6 meses y el año, la masa ósea se estabiliza, e incluso tiende a recuperarse. A nivel del fémur proximal y de la diáfisis femoral también se ha demostrado una pérdida ósea significativa⁴. Estos hallazgos destacan la importancia del inicio de las medidas profilácticas desde el momento del trasplante.

Estudios longitudinales en pacientes estables a largo plazo también han demostrado una pérdida de masa ósea más lenta pero significativa, de 1,7% por

año, aunque otros han demostrado una estabilización¹. Estas discrepancias seguramente se deben a las distintas dosis de mantenimiento de esteroides.

Patogénesis de la pérdida ósea postrasplante

Corticosteroides

La causa más importante de la pérdida ósea tras el trasplante es el uso de corticoides. En efecto, dos estudios comparativos han demostrado que los pacientes que reciben monoterapia con CsA preservan su masa ósea después del trasplante, mientras que aquellos que además reciben esteroides muestran una pérdida ósea significativa^{5,6}.

Bajo un punto de vista histológico, se ha demostrado que en los primeros 6 meses del trasplante se produce un descenso marcado de la actividad formativa ósea, mientras que los índices de resorción se mantiene en valores elevados; es decir, se produce un claro desbalance entre la formación y la resorción ósea². Estos efectos histológicos son característicos del uso de corticoides. La base de estas alteraciones es una inhibición de la diferenciación osteoblástica y la inducción de apoptosis de los osteoblastos maduros y de los osteocitos. Por último, los corticoides disminuyen la absorción intestinal de calcio, creando un balance negativo de calcio, y pueden inducir hipogonadismo.

Anticalcineurínicos

Aunque estudios *in vivo* en la rata han demostrado que tanto CsA como FK-506 inducen una osteoporosis de alto remodelado⁷, esto no ha podido demostrarse en el hombre. De hecho, la masa ósea no sufre cambios significativos en pacientes trasplantados con monoterapia de CsA durante un período de hasta 12-18 meses^{5,6}. Además, algunos autores han aportado evidencias indirectas de que la CsA puede incluso aumentar la actividad osteoblástica y balan-

cear el efecto deletéreo de los corticoides⁸. Sin embargo, este punto es tema de debate pues los estudios histomorfométricos en pacientes trasplantados a largo plazo con monoterapia de CsA también han demostrado una supresión de la actividad osteoblástica⁹. Sin duda se necesitan más estudios que aclaren el efecto óseo de los anticalcineurínicos en el hombre. Otros inmunosupresores como el Mico-fenolato Mofetil y la Rapamicina no parecen modificar el metabolismo óseo, aunque no existen estudios definitivos al respecto.

Hiperparatiroidismo pretrasplante

En dos estudios se ha observado una correlación directa entre la magnitud de la pérdida ósea a nivel de la columna lumbar en los primeros meses del trasplante, y los niveles de PTH pretrasplante^{10,11}. Además, la resolución del hiperparatiroidismo persistente mediante paratiroidectomía se asoció a una recuperación de la masa ósea que osciló entre el 1-8% en diferentes localizaciones¹². Los pacientes que llegan al trasplante con grados importantes de hiperparatiroidismo se encuentran con un gran número de unidades de remodelado óseo a lo largo de la superficie ósea. Al descender los niveles de PTH post-trasplante disminuyen sus efectos tróficos sobre el hueso esponjoso, lo cual se ve favorecido por la acción inhibidora de los corticoides sobre los osteoblastos. De esta manera, se genera en cada unidad de remodelado un balance óseo negativo importante que se ve reflejado en un descenso de densidad ósea en los primeros meses del trasplante.

Predisposición genética

Aún en pacientes con similar situación pretrasplante y mismo régimen inmunosupresor, se observa una amplia variabilidad individual en la pérdida ósea post-trasplante. Esto sugiere que en esta población existe un condicionante genético a la pérdida ósea similar al de la población general.

En un estudio realizado en 71 pacientes se demostró que el polimorfismo del Receptor de Vitamina D en el extremo 5'-UTR se asoció a los cambios de densidad ósea en el primer año del trasplante¹⁰. Hallazgos similares se han observado en pacientes que recibieron un trasplante hepático¹³. Los corticoides disminuyen la absorción intestinal de calcio, y es posible que en esta situación se haga más evidente la influencia de este polimorfismo. Se necesitan estudios adicionales que aclaren el papel de éste y otros polimorfismos en la pérdida ósea post-trasplante.

FRACTURAS ÓSEAS EN EL TRASPLANTADO RENAL

La alta tasa de pérdida ósea es la responsable de la elevada prevalencia (7-20%) e incidencia (3-4% por año) de *fracturas patológicas* en el enfermo trasplantado, muy superior a la de la población general de la misma edad y sexo^{14,15}. Las fracturas suelen ocurrir en el post-trasplante tardío, y preferentemente a nivel de tobillos y pies¹. Estas fracturas son más frecuentes en los enfermos con diabetes tipo 1, en los que la disminución de visión y las alteraciones posturales y de la marcha propias de la neuropatía, pueden jugar un papel importante¹. En un estudio reciente, la prevalencia de fracturas entre los pacientes diabéticos fue del 40%, y en los no diabéticos del 11%¹⁶. Los pacientes con trasplante simultáneo de riñón y páncreas son los que sufren la mayor tasa de fracturas (12% por año)¹⁴.

La prevalencia de fractura vertebral sintomática es de aproximadamente un 2%, aunque seguramente está subestimada pues las deformidades asintomáticas no se investigan sistemáticamente¹⁵. Los factores de riesgo de fractura en la población trasplantada renal descritos en la literatura se resumen en la tabla I^{15,17}.

Densitometría ósea y riesgo de fractura

En diferentes estudios se ha comparado la densitometría ósea medida por DEXA en pacientes trasplantados renales con y sin fracturas. Se ha demostrado que aunque los valores son más bajos en los que sufren fracturas, existe un enorme solapamiento de valores entre ambos grupos, tanto a nivel de columna como de cadera^{18,19}. Esto sugiere que el valor predictivo de la DEXA para la fractura, es inferior en la población trasplantada que en la población general. Hoy se está bastante de acuerdo en que lo más probable es que el riesgo de fractura resulte de una suma de pérdida de densidad ósea y alteraciones estructurales óseas. De hecho, cuando se han estimado las alteraciones estructurales del paciente trasplantado con RMN de alta resolución a

Tabla I. Factores de riesgo de fractura en el trasplante renal

- Diabetes (tipo 1 ó 2).
- Mujeres > 46 años, y postmenopáusicas.
- Duración de la diálisis.
- Fractura pretrasplante.
- Índice de masa corporal (alto protege).

Tabla II. Recomendaciones para la prevención y tratamiento de la pérdida ósea post-trasplante renal (cuando se utilizan esteroides en el régimen inmunosupresor)

1. Mantener unos niveles óptimos de PTH intacta en diálisis crónica (100-250 pg/ml).
2. En los pacientes con riesgo de fractura (diabéticos, mujeres > 46 años, antecedentes de fractura, y largo período en diálisis) realizar una Densitometría Ósea por DEXA (columna lumbar y cadera) en la primera semana tras el implante, y repetirla en los primeros 3-6 meses del trasplante.
3. Usar dosis reducidas de prednisona (los protocolos actuales de inmunosupresión permiten alcanzar 10 mg/día al final del primer mes; de mantenimiento no superar los 7,5 mg/día).
4. En los sujetos sin hipercalcemia usar de manera rutinaria suplementos orales de calcio (0,5-1 g/día) para asegurar un aporte diario de 1,2 g de calcio; asegurar una suplementación diaria de 400 UI de Vitamina D con el fin de mantener los niveles de 25 OHD- en la mitad superior del rango normal. Alternativamente, se pueden utilizar dosis bajas de calcitriol o de 1-alfa-vitamina D (0,25 mcg/día ó 0,5 mcg a días alternos, en la noche).
5. Modificar el estilo de vida: evitar el consumo de alcohol y tabaco, y realizar ejercicio regular.
6. En caso de pérdida ósea rápida en los primeros meses del trasplante, usar un agente antiresortivo: bifosfonato, o terapia hormonal sustitutiva en la mujer postmenopáusica si no está contraindicada. Ajustar la dosis de bifosfonato al filtrado.
7. En las fases más avanzadas del post-trasplante, realizar regularmente (inicialmente cada 2 años) una densitometría ósea mediante DEXA. En caso de osteoporosis o de pérdida ósea rápida, utilizar tratamiento antiresortivo.

nivel del calcáneo, se ha demostrado que la combinación de este método con la densitometría por DEXA, predice mejor la fractura que cualquiera de ellos de manera aislada²⁰.

Marcadores óseos y pérdida de masa ósea

Los estudios de correlación de los marcadores bioquímicos de formación o resorción ósea con la histomorfometría ósea en pacientes trasplantados han resultado en general decepcionantes²¹. Sin embargo, un estudio reciente demostró que los pacientes con más de un año de trasplante y elevación de los marcadores bioquímicos del remodelado óseo (osteocalcina o/y piridinolininas en orina) sufrieron más pérdidas óseas durante un año que aquellos con valores normales²². Hacen falta estudios adicionales que establezcan el lugar de los marcadores óseos en el seguimiento de los pacientes trasplantados.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

En los últimos años se ha añadido información sobre el efecto de distintos tratamientos en la prevención de la pérdida precoz de masa ósea post-trasplante. Los bifosfonatos constituyen los agentes más prometedores pues mejoran la densidad ósea y disminuyen el riesgo de fractura vertebral en los pacientes que reciben corticoides. Dos estudios han demostrado que tanto el pamidronato como el ibandronato, pueden prevenir la pérdida ósea durante el primer año del trasplante^{4,23}. Sin embargo, un número significativo de pacientes en diálisis muestra una enfermedad ósea de bajo remodelado en el momento del trasplante, en especial los diabéticos y los mayores de 60 años. Se desconoce el impacto que sobre la integridad mecánica del hueso puede tener el descenso adicional del remodelado inducido por los bifosfonatos.

Varios estudios han demostrado que el tratamiento con vitamina D es efectivo para prevenir la pérdida ósea después del trasplante hepático o cardíaco (revisado en 24). Sin embargo, el riesgo de hipercalcemia ha limitado su uso sistemático en el trasplante renal. Recientemente, De Sévaux y cols., han demostrado que el tratamiento con dosis bajas de 1-alfa-hidroxivitamina D y calcio, previene parcialmente la pérdida ósea a nivel de columna y cadera en el primer año del trasplante, sin riesgo de hipercalcemias peligrosas²⁴. Esta estrategia es por tanto una alternativa al tratamiento con Bifosfonatos.

Los pacientes con más tiempo post-trasplante y con osteoporosis establecida, tienen una buena respuesta al tratamiento con la combinación del bifosfonato alendronato más calcio y vitamina D. En la tabla II se resumen las recomendaciones para prevenir y tratar la pérdida ósea tras el trasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Torres A, Lorenzo V, Salido E: Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 13: 551-558, 2002.
2. Julián BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD: Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 325: 544-550, 1991.
3. Horber FF, Casez JP, Steiger U, Czerniak A, Montandon A, Jaeger P: Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Min Res* 9: 1-9, 1994.
4. Grotz W, Nagel C, Poeschel D, Cybulla M, Petersen KG, Uhl M, Stery C, Kirste G, Olschewski M, Reichelt A, Rump LC: Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 12: 1530-1537, 2001.
5. Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, Pons F, Martínez de Osaba MJ: Evolution of bone mineral density after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 10 (S6): 111-113, 1995.
6. Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G, Cesana B, Cocucci C,

A. TORRES y cols.

- Ponticelli C: Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients. *Transplantation* 63: 380-386, 1997.
- Epstein S: Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents on the skeleton. *J Bone Min Res* 11: 1-7, 1996.
 - Westeel FP, Mazouz H, Ezaitouni F, Hottelart C, Ivan C, Fardellone P, Brazier M, El Esper I, Petit J, Achard JM, Pruna A, Fournier A: Cyclosporine bone remodelling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation. *Kidney Int* 58: 1788-1796, 2000.
 - Cueto-Manzano AM, Konel S, Hutchison AJ, Crowley V, Francke MW, Freemont AJ, Adams JE, Mawer B, Gokal R: Bone loss in long-term renal transplantation: histopathology and densitometry analysis. *Kidney Int* 55: 2021-2029, 1999.
 - Torres A, Machado M, Concepción MT, Martín N, Lorenzo V, Hernández D, Rodríguez AP, Rodríguez A, De Bonis E, Hernández A, Salido E: Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after renal transplantation. *Kidney Int* 50: 1726-1733, 1996.
 - Almond MK, Kwan JTC, Evans K, Cunningham J: Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron* 66: 52-57, 1994.
 - Abdelhadi M, Nordenstrom J: Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3845-3851, 1998.
 - Guardiola J, Xiol X, Sallie R, Nolla JM, Roig-Escofet D, Jaurrieta E, Casais L: Influence of the vitamin D receptor gene polymorphism on bone loss in men after liver transplantation. *Ann Int Med* 131: 752-755, 1999.
 - Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, Stuart FP, Abecassis MM, Kaufman DB, Langman CB, Salinger MH, Sprague SM: Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res* 14: 456-463, 1999.
 - O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Smith CL, Kasiske BL: Risk factors for fractures in kidney transplantation. *Transplantation* 74: 362-366, 2002.
 - Nisbeth U, Lindh E, Ljungall S, Backman U, Fellstrom B: Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. *Transplantation* 67: 1218-1222, 1999.
 - Patel S, Kwan JT, McCloskey E, McGee G, Thomas G, Johnson D, Wills R, Ogunremi L, Barron J: Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. *J Bone Min Res* 16: 1863-1870, 2001.
 - Grotz WH, Munding FA, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer PJ: Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation* 58: 912-915, 1994.
 - Durieux S, Mercadal L, Orcel P, Dao H, Rioux C, Bernard M, Rozenberg S, Barrou B, Bourgeois P, Deray G, Bagnis CI: Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients. *Transplantation* 74: 496-500, 2002.
 - Link TM, Saborowski, Kisters K, Kempkes M, Kosch M, Newitt D, Lu Y, Waldt S, Majumdar S: Changes in calcaneal trabecular bone structure assessed with high-resolution MR imaging in patients with kidney transplantation. *Osteoporos Int* 13: 119-129, 2002.
 - Faugere MC, Mawad H, Qi Q, Friedler RM, Malluche HH: High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11: 1093-1099, 2000.
 - Cruz D, Wysolmerski JJ, Brickel HM, Gundberg CG, Simpson CA, Mitnick MAE, Kliger AS, Lorber MI, Basadonna GP, Friedman AL, Insogna KL, Bia MJ: Parameters of high bone turnover predict bone loss in renal transplant patients: a longitudinal study. *Transplantation* 72: 83-88, 2001.
 - Fan SLS, Almond MK, Ball E, Evans K, Cunningham J: Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. *Kidney Int* 57: 684-690, 2000.
 - De Sévaux RGL, Hoitsma AJ, Corstens FHM, Wetzels JFM: Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 13: 1608-1614, 2002.