

Evolución de la osteodistrofia después del trasplante renal

M. Sánchez Heras, M. A. Alvarez de Lara, J. Luño, R. Pérez, S. G. de Vinuesa, A. Figuerero, F. Anaya y F. Valderrábano

Servicio de Nefrología. Hospital General Gregorio Marañón. Madrid.

RESUMEN

Estudiamos la evolución de la osteodistrofia renal en 105 pacientes con trasplante renal funcionante entre ocho y ciento dieciséis meses (44 ± 25). Después del trasplante renal se resuelven las lesiones radiológicas específicas de osteodistrofia renal (erosiones subperiósticas, zonas de Looser y fracturas). Sin embargo, persiste o aumenta el grado de osteopenia y aumentan las calcificaciones vasculares. Aparecen fracturas «de novo» en dos pacientes y necrosis aséptica ósea (NAO) en cuatro (3,8 %).

La iPTH se normaliza lentamente, aunque en algunos enfermos persiste elevada incluso tres años después del trasplante, con función renal normal.

Se observa hipercalcemia en algún momento de la evolución en 33 casos (31 %) y su persistencia es muy variable, entre ocho meses y nueve años. Estos enfermos con hipercalcemia llevaban más tiempo de tratamiento en hemodiálisis y tenían tanto pre como postrasplante iPTH y fosfatasa alcalina significativamente más altas que los normocalcémicos. En ellos la hipofosforemia es habitual. Ninguno ha requerido paratiroidectomía postrasplante.

No hemos encontrado diferencias significativas entre los pacientes con NAO y el resto en la edad, sexo, tiempo previo en diálisis, función renal, iPTH, calcio ni fosfatasa alcalina, así como tampoco en la dosis total de prednisona ni de metilprednisolona intravenosa.

El trasplante renal resuelve progresivamente las lesiones de osteodistrofia. La hiperplasia paratiroidea regresa muy lentamente, lo que produce con frecuencia hipercalcemia. La necrosis aséptica ósea es actualmente poco frecuente y su etiopatogenia oscura.

Palabras clave: **Osteodistrofia. Trasplante renal. Hiperparatiroidismo. Hipercalcemia. Necrosis aséptica ósea.**

RENAL OSTEODISTHOPHY AFTER RENAL TRANSPLANTATION

SUMMARY

The evolution of renal osteodistrophy has been studied in 105 patients with a functioning graft between 8 and 116 month (44 ± 25 months). After renal transplantation, specific signs of renal osteodistrophy (subperiosteal erosions, Looser's zones and fractures) disappeared. However, the incidence of osteopenia

Recibido: 16-VI-1987.

En versión definitiva: 31-VIII-1987.

Aceptado: 1-IX-1987.

Correspondencia: Dr. J. Luño.
Servicio de Nefrología.
Hospital General Gregorio Marañón.
Doctor Esquerdo, 46.
28007 Madrid.

and vascular calcifications increase. Two patients showed «de novo» fractures which resolved after treatment with calcitriol, and 4 (3,8 %) aseptic necrosis of femoral head. iPTH decreased slowly but some patients showed high levels even 3 years after renal transplantation despite normal renal function. In 33 cases (31 %) appeared hypercalcemia at any moment during the follow-up period, which persisted 8 months to 9 years. Hypercalcemic patients had been on dialysis for longer time and had pre and post renal transplantation, iPTH and alkaline phosphatase values higher than normocalcemic ones and significant lower phosphate.

Parathyroidectomy was not required in any case. There was no significant differences in age, sex, renal function, time on dialysis, degree of previous hyperparathyroidism, calcium and iPTH levels and dose of steroids, between aseptic necrosis of femoral head patients and the total group of renal transplantation patients.

Successful renal transplantation heals the bone lesions of renal osteodystrophy, but parathyroid hyperplasia persists long time and cause frequently hypercalcemia and hypophosphatemia. The aseptic necrosis of femoral head is not a frequent complication and its pathogenesis remains obscure.

Key words: **Renal osteodystrophy. Renal Transplantation. Hyperparathyroidism. Hypercalcemia. Aseptic necrosis.**

Introducción

El trasplante renal funcionante, al corregir los trastornos del metabolismo fosfocálcico asociados a la insuficiencia renal, debería revertir la hiperplasia paratiroidea y la osteodistrofia renal^{1, 2}. De hecho, se normaliza la producción de 1-25 (OH)₂D₃, la excreción de fósforo y la hipocalcemia^{3, 4}. Igualmente se ha comprobado la normalización de las lesiones óseas radiológicas e histológicas de osteodistrofia después del trasplante renal²⁻⁴.

Sin embargo, el estado hiperparatiroideo evidenciado por hipercalcemia e hipofosfatemia, asociadas a cifras elevadas de iPTH, puede persistir incluso varios años después del trasplante^{1, 4-6}. La presencia de hipercalcemia no es infrecuente después del trasplante renal y se ha atribuido a la persistencia de la hiperplasia paratiroidea, a la hipofosforemia y al uso de antiácidos fundamentalmente⁴.

La paratiroidectomía, según algunos autores, puede ser necesaria para controlar esta hipercalcemia y sus complicaciones, sobre todo si se asocia a la disminución de la función renal^{3, 4}, y en la mayoría de los casos en que se realiza dicha intervención el hallazgo histológico suele ser hiperplasia paratiroidea⁴.

Por otra parte hay que tener en cuenta que el trasplante introduce elementos de desbalance óseo, entre los que destaca el empleo continuado de esteroides.

La necrosis aséptica ósea representa un problema en los portadores de trasplante renal, habiéndose implicado en su patogenia tanto el uso de corticoides como la persistencia del hiperparatiroidismo secundario.

En este trabajo revisamos nuestra experiencia en la evolución de la osteodistrofia renal en 105 pacientes con trasplante renal funcionante a largo plazo.

Material y métodos

Se estudia la evolución de la osteodistrofia renal y del metabolismo fosfocálcico en 105 pacientes no seleccionados portadores de un trasplante renal (injerto funcionante más de ocho meses). Se trata de 69 varones y 36 hembras, con edades comprendidas en el momento del trasplante entre los doce y cincuenta y nueve años (edad media, 36,7 ± 12,2 años). El tiempo medio en diálisis pretrasplante era de 3,48 ± 2,2 años. El tiempo de seguimiento con injerto funcionante ha oscilado entre los ocho meses y los ciento diez meses (44 ± 25 meses). Durante su estancia en diálisis, los pacientes habían sido tratados con dosis variables de hidróxido de aluminio y un 25 % de ellos había recibido tratamiento con metabolitos de la vitamina D. Han sido excluidos del estudio aquellos enfermos que previamente habían sido sometidos a paratiroidectomía total.

Todos los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor con dosis de 2,5 mg/kg/día de prednisona y 4 mg/kg/día de azatioprina inicialmente, con descenso progresivo hasta dosis de mantenimiento de 0,2 mg/kg/día de prednisona a los seis meses y 1,5-2 mg/kg/día de azatioprina a la semana. El tratamiento de las crisis de rechazo se realizó con «bolus» de 1 g/día de metilprednisolona (3-4 dosis). Se añadieron suplementos de fosfato disódico ante fosfatemias inferiores a 2,5 mg/dl.

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes, con especial referencia a la clínica ósea, junto con los estudios radiológicos completos (manos, columna vertebral, pelvis, cráneo, parrilla costal y extremidades); todos los estudios radiológicos fueron revisados por dos observadores distintos y de forma independiente tanto pre como postrasplante.

Los datos analíticos fueron obtenidos en el pretrasplante inmediato y después del trasplante, previa suspensión de los antiácidos en aquellos enfermos que lo tomaban, a los dos meses, seis meses, un año, dos años, tres años y más de tres años postrasplante. Las determinaciones analíticas estudiadas han sido: Ca total (Ca T); absorción atómica, espectrofotómetro Perkin Elmer 750. Valores normales: 9,5-10,5 mg/dl. Ca iónico (Ca⁺⁺): electrodo selectivo Orion SS-20 (valor normal, 2,27 ± 0,01 mEq/l.). Fosfatasa alcalina, autoanalizador (valores normales, 100-280 U/l.). PTH-C terminal (RIA, 34-84) (valores normales, 2,4 ± 1,4 mU/ml.). N = 36. Sensibilidad: ± 1 mU/ml., equivalente a 20 pg. Función renal: aclaramiento de creatinina. Todas las determinaciones habían sido realizadas en ayunas de 8,30 a 9,30 horas de la mañana. Las muestras se procesaron en el momento o se mantuvieron a -20° C (RIA).

Se revisó asimismo el tratamiento inmunosupresor administrado a lo largo de su evolución y otros tratamientos intercurrentes (antiácidos, suplementos de fósforo, etc.).

Los pacientes se dividieron según la función renal en: 50 pacientes con función renal normal (Crp ≤ de 1,3 mg/dl. durante todo el período de seguimiento) y 55 pacientes con Crp > a 1,3 mg/dl., bien desde el inmediato postrasplante o bien con pérdida progresiva de la función renal. Los datos bioquímicos obtenidos de los pacientes trasplantados se compararon con 25 individuos sanos voluntarios, con edades comprendidas entre diecinueve y treinta y cuatro años, como controles normales; todos ellos tenían una Crp < de 1,3 mg/dl.

Estadística

Los valores se expresan como media ± desviación estándar de la media (X ± DS). Se ha buscado la significación estadística mediante la t de Student para datos pareados y no pareados y la correlación significativa mediante el coeficiente de correlación lineal.

Resultados

De un total de 105 pacientes con injerto renal funcionante, 50 mantuvieron función renal normal (Crp ≤ 1,3 mg/dl.) durante todo el período de seguimiento. Los 55 restantes o bien tenían algún grado de insuficiencia renal (Crp ≤ 1,3 mg/dl.) desde el inmediato postrasplante, o bien habían desarrollado insu-

ficiencia renal progresiva en algún momento de su evolución.

En la tabla I se muestran las medias de las determinaciones bioquímicas de Ca T, Ca⁺⁺, P e iPTH en los 50 pacientes trasplantados con función renal normal al año del trasplante comparativamente con los datos obtenidos en 25 controles sanos. Las determinaciones bioquímicas fueron realizadas en su máximo período de seguimiento y consideradas como datos obtenidos al año del trasplante. Los pacientes trasplantados presentan niveles significativamente más elevados de Ca T, Ca⁺⁺, iPTH y más bajos de P que los controles sanos. Si comparamos además los niveles medios de Ca⁺⁺ e iPTH en estos dos grupos y el grupo de pacientes trasplantados con alteración de la función renal, observamos (tabla II) que así como el Ca⁺⁺ era significativamente más elevado en trasplantados con función renal normal que en los controles, los pacientes trasplantados con insuficiencia renal presentaban niveles de Ca⁺⁺ más bajos que en los otros dos grupos. Los niveles de PTH eran más elevados en ambos grupos, siendo mayores en el grupo de pacientes trasplantados con insuficiencia renal.

La iPTH se normaliza lentamente en el grupo de pacientes trasplantados con función renal normal, existiendo un descenso con respecto a los valores previos al trasplante en todos los pacientes (valores pretrasplante: 21,87 ± 16,8 mU/ml.; a los seis meses: 7,48 ± 4,8 mU/ml., al año 6,1 ± 3,2 mU/ml.), pero en algunos enfermos persisten cifras elevadas de PTH incluso tres años después del trasplante sin existir deterioro de la función renal.

En 33 de los pacientes (31 %) aparece hipercalcemia (se considera hipercalcemia cifras de Ca T superiores a 10,5 mg/dl. y/o cifras de Ca⁺⁺ superiores a 2,40 mEq/l. al menos en dos determinaciones sucesivas) en algún momento durante el período postrasplante. La media de aparición de hipercalcemia ha sido de 4,9 ± 5,4 meses postrasplante (entre quince días y veinticuatro meses después de la cirugía), siendo su persistencia muy variable, entre ocho meses y nueve años.

Como podemos observar en la tabla III, los enfermos con hipercalcemia llevaban más tiempo de tratamiento en hemodiálisis y tenían previamente al trasplante cifras de PTH y fosfatasa alcalina significativamente más altas que los normocalcémicos. No existieron diferencias significativas en ambos grupos en el porcentaje de enfermos tratados con metabolitos de la vitamina D pretrasplante. Igualmente, estos enfermos con hipercalcemia tienen PTH y fosfatasa alcalina más elevada que los normocalcémicos y el fósforo más bajo al año del trasplante renal.

Ninguno de los pacientes con hipercalcemia requirió tratamiento quirúrgico con paratiroidectomía, al no haberse producido cifras mantenidas de hipercalcemia severa superior a 12 mg/dl., ni claro deterioro en la función renal en relación con hipercalcemia, ni calcificaciones progresivas, ni litiasis renal cálcica

Tabla I. Datos bioquímicos un año postrasplante en 50 pacientes con función renal normal (Cr. p ≤ 1,3 mg/dl.)

	Ca ⁺⁺ mEq/l.	Ca t. mg/dl.	P mg/dl.	PTH mU/ml.
Pacientes trasplantados (n: 50)	2,31 ± 0,16*	10,2 ± 0,8*	3 ± 0,7*	6,1 ± 3,2*
Controles (n: 25)	2,13 ± 0,09	9,7 ± 0,4	3,8 ± 0,4	2,4 ± 1,6

Tabla II. Datos obtenidos un año postrasplante

	n	PTH (mU/ml.)	Ca ⁺⁺ (mEq/l.)
Controles	(25)	2,4 ± 1,6	2,13 ± 0,09
TxR con función renal normal	(50)	6,1 ± 3,2*	2,31 ± 0,26*
TxR con alter. función renal	(55)	9,4 ± 5,2*	2,08 ± 0,15

* Cifras de PTH y Ca iónico al año del trasplante en 50 pacientes con trasplante renal y función renal normal y 55 pacientes trasplantados con función renal disminuida en comparación con los datos de 25 controles sanos.

del injerto. La incidencia de litiasis del injerto en nuestra serie es baja; únicamente apareció en 2/105 casos y en ninguno de ellos se asoció a hipercalcemia ni a hiperfosfaturia. El manejo médico con suplementos orales de P fue suficiente en todos los casos.

No existían diferencias significativas entre el nivel de función renal en el grupo de pacientes con hipercalcemia (Crp: 1,2 ± 0,2 mg/dl.) versus los normocalcémicos (Crp: 1,5 ± 0,9 mg/dl.). Sin embargo, el número de pacientes hipercalcémicos era mayor en el grupo con función renal normal, 22 pacientes de 50 (44 %), contra 11 de 55 (20 %) en el grupo de pacientes con insuficiencia renal.

En los pacientes trasplantados con función renal normal encontramos al año postrasplante una correlación significativa entre los valores de PTH sérica y los de Ca T (R = 0,41, p < 0,01). Como se puede ver en la figura 1, prácticamente todos los pacientes con hipercalcemia, excepto cuatro que presentaban hipercalcemia muy discreta, tenían cifras elevadas de PTH.

En la figura 2 se demuestra una correlación inversa significativa entre PTH y P (R = -0,49, p < 0,01) en los pacientes con función renal normal. En esta figura 2 se puede observar que únicamente un paciente con P menor de 3 mg/dl. tenía PTH normal; el resto de pacientes con hipofosfatemia tenía PTH elevada.

Con respecto a la radiología se observó que después del trasplante renal funcionante se resuelven gradualmente las lesiones radiológicas específicas de osteodistrofia renal y la readsorción subperióstica aparece en un 72 % de los estudios radiológicos pretrasplante, descendiendo a un 34 % a los seis meses y a un 12 % al año, aunque después de los tres años el

Tabla III

	Pacientes hipercalcémicos postrasplante	Pacientes normocalcémicos postrasplante
Edad	38 ± 10 años	35 ± 12 años
Tiempo en diálisis	4 ± 2,3 años	3 ± 2,2 años
Calcio T pre-Tx	9,87 ± 0,93 mg/dl.	9,6 ± 0,9 mg/dl.
Calcio ⁺⁺ pre-Tx	2,3 ± 0,2 mEq/l.	2,02 ± 0,3 mEq/l.
iPTH pre-Tx	28,5 ± 20 mU/ml.*	17,8 ± 8,2 mU/ml.
P pre-Tx	5,8 ± 1,9 mg/dl.	5,7 ± 1,7 mg/dl.
FA pre-Tx	659 ± 731 U/l.*	353 ± 348 U/l.
Tto. con vit. D pre-Tx ...	25 %	25 %
iPTH un año post-Tx	7,5 ± 6,6 mU/ml.	6 ± 4 mU/ml.
P un año post-Tx	2,6 ± 0,7 mg/dl.	3,6 ± 1,1 mg/dl.
FA un año post-Tx	302 ± 207 U/l.	187 ± 90 U/l.

* Comparación de datos bioquímicos y otros, tanto pretrasplante (pre-Tx) como al año del trasplante (post-Tx), entre los pacientes que desarrollan hipercalcemia después del trasplante y los que permanecen normocalcémicos (X ± DS). Datos significativos p < 0,01.

porcentaje aumenta hasta un 17 %, ya que en algunos enfermos las erosiones subperiósticas reaparecen de nuevo al progresar la insuficiencia renal. Las fracturas y líneas de Looser significan un 12 % pretrasplante y un 8 % al año del trasplante. Entre los años 1978 y 1980 se produjo una epidemia de osteomalacia tóxica por aluminio secundaria a contaminación del agua de nuestra unidad de diálisis. En aquel período, cuatro pacientes con enfermedad ósea fracturante, severa e invalidante y múltiple fracturas fueron trasplantados. En tres de ellos, el trasplante renal funcionante condicionó una progresiva resolución de la osteopenia con curación de las fracturas patológicas, sin aparición de nuevas.

Las calcificaciones metastásicas no vasculares desaparecen por completo al año; sin embargo, la incidencia de osteopenia, aunque desciende ligeramente al principio, posteriormente vuelve a aumentar y se mantiene durante el período de seguimiento, siendo un 81 % a los tres años. Igualmente aumenta la incidencia de calcificaciones vasculares y en todos los pacientes que las presentaban pretrasplante éstas empeoran (tabla IV).

Aparecen fracturas «de novo» en dos pacientes. Interesa resaltar el caso de una enferma, en la que aparece una fractura de rama isquiopubiana al año del trasplante que no tenía previamente, no presentaba datos bioquímicos ni pre ni postrasplante de hi-

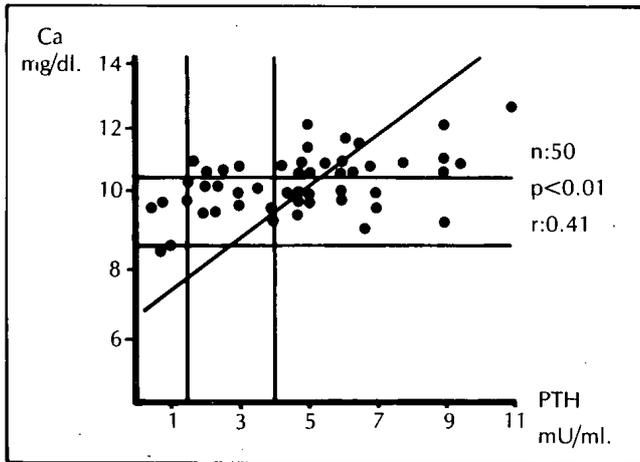


Fig. 1.—Correlación lineal entre el Ca total (mg/dl.) e iPTH (mU/ml.) obtenidas al año del trasplante en 50 pacientes trasplantados con función renal normal. $r = 0,41$, $p < 0,01$. El rayado fino limita los valores normales.

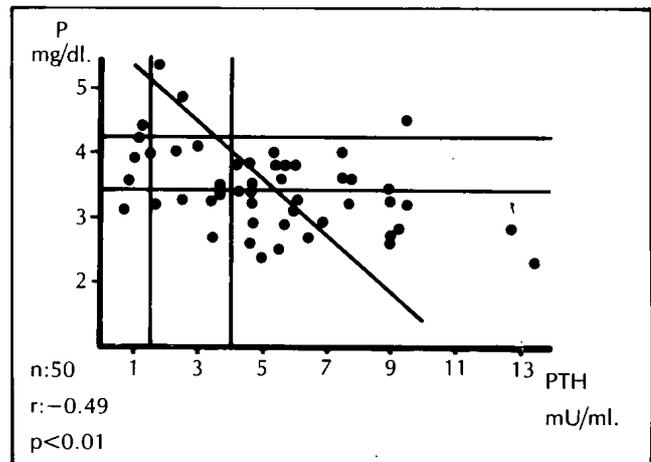


Fig. 2.—Correlación lineal entre el fósforo sérico (P) e iPTH obtenidos al año del trasplante renal en 50 pacientes trasplantados con función renal normal. El rayado fino limita los valores normales. $r = 0,49$, $p < 0,01$.

perparatiroidismo y radiológicamente sólo presentaba osteopenia y fractura. En esta enferma, el tratamiento con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en dosis de 0,5 mcg/día consiguió una progresiva resolución de la fractura. Necrosis aséptica ósea de cabeza femoral apareció en cuatro enfermos (3,8 %. En todos ellos el síntoma clínico predominante fue dolor en la cadera afectada, y la mayor captación en el rastreo óseo con pirofosfatos en la zona afectada fue un dato constante, previo incluso a la aparición de lesiones radiológicas en cabeza femoral. En los cuatro casos, el tratamiento conservador fue suficiente y ninguno ha requerido hasta el momento sustitución mediante prótesis de la cabeza femoral.

La clínica de dolores óseos mejora espectacularmente en todos los pacientes, exceptuando aquellos con lesiones invalidantes pretrasplante; sin embargo, después de los dos años del trasplante se produce una recidiva sintomática, posiblemente en relación con la osteopenia, siendo la incidencia de dolores óseos después del trasplante de un 40 % similar al porcentaje de enfermos que presentaban dolor antes del trasplante.

No hemos encontrado diferencias significativas entre los pacientes con necrosis aséptica ósea y el resto de los pacientes ni en la edad, sexo, tiempo previo en diálisis, función renal, niveles de calcio, PTH ni de fosfatasa alcalina, así como tampoco en la dosis total de prednisona ni de metilprednisolona intravenosa administrada a lo largo de la evolución del trasplante (tabla V).

Discusión

El efecto del trasplante renal sobre las alteraciones del metabolismo fosfocálcico y sobre la osteodistrofia renal ha sido estudiado por diversos autores. Si

bien los trabajos iniciales sugerían una resolución gradual del hiperparatiroidismo secundario^{1, 2}, posteriormente se ha objetivado que el estado hiperparatiroideo, evidenciado por niveles elevados de PTH en sujetos portadores de un trasplante renal funcionante, puede persistir incluso varios años después del trasplante y a pesar de existir función renal normal³⁻⁶. En nuestro estudio se observa un descenso lento y progresivo de las cifras de PTH, que ocurre en todos los pacientes; sin embargo, en un 40 % de los pacientes con función renal normal al año del trasplante y en un 24 % a los tres años persisten niveles elevados de PTH. Esta persistencia del hiperparatiroidismo secundario puede cursar con hipercalcemia e hiperfosforemia en más del 25 % de los pacientes.

La persistencia del hiperparatiroidismo ha sido considerada como un estado glandular autónomo o bien como una persistencia de la hiperplasia paratiroidea previa al trasplante⁷⁻⁹. El factor fundamental sería un defecto parcial del control de la secreción de PTH mediada por la concentración de Ca^{++} ; sin embargo, la respuesta glandular no sería autónoma, ya que a pesar de no ser completamente suprimida la secreción de PTH en presencia de hipercalcemia, sí que se ha demostrado respuesta de esta secreción a los cambios agudos en la concentración de Ca^{++} ^{8, 10}.

En general, la mayoría de los trasplantes renales funcionantes son normocalcémicos al año del trasplante^{3, 4}, pero cifras elevadas de PTH con o sin hipercalcemia pueden persistir mayor período de tiempo. La incidencia de hipercalcemia en el postrasplante es variable según las distintas series^{3, 4, 6}, variando entre un 8 y un 65,8 % y coincidiendo en la mayoría de los casos con niveles elevados de PTH, aunque también en este punto existen datos discordantes^{6, 11}.

Nosotros observamos hipercalcemia en 33 casos (31 %). En la mayoría de los casos esta hipercalce-

Tabla IV. Evolución de los hallazgos radiológicos

	Pre-Tx %	Seis meses %	Un año %	Dos años %	Tres años %	> tres años %
Reabsorción subperióstica	72	34	12	13	0	17
Osteopenia	87	66	79	74	81	79
Vasculares	8	8	11	13	15	16
Calcificaciones						
P. blandas	5,3	4	0	0	0	0
Fracturas/líneas de Looser	12	8	9	9	9	13
Necrosis óseas	0	0	4	7	6	8

Evolución de los hallazgos radiológicos (porcentaje de enfermos que presentan signos radiológicos) previo al trasplante renal (Pre-Tx) y a lo largo del tiempo de seguimiento.

Tabla V. Necrosis aséptica ósea

	Pacientes con NAO n: 4	Grupo total n: 101
Edad (años)	42,5 ± 11	36,7 ± 12
Tiempo en diálisis (años)	4,12 ± 4,3	3,48 ± 2,3
iPTH pre-Tx (mU/ml.)	19,8 ± 6,3	19,9 ± 13,5
F. alcalina pre-Tx (U/l.)	502 ± 499	446 ± 439
Bolus de metilprednisolona (g.)	4 ± 2,7	5,1 ± 3,8
Función renal un año post-Tx (Cr. p ≤ mg/dl.)	1,48 ± 0,29	1,53 ± 0,84
iPTH un año post-Tx (mU/ml.)	6,9 ± 4	7,4 ± 5,2
F. alcalina un año post-Tx (U/l.)	214 ± 146	220 ± 119
Calcio un año post-Tx (mg/dl.)	9,97 ± 0,5	10 ± 0,9

Datos comparativos entre los cuatro pacientes que presentan necrosis aséptica ósea (NAO) y el resto de los pacientes trasplantados, incluyendo: edad, tiempo previo en diálisis, g. de metilprednisolona administrados, función renal y bioquímica paratiroidea tanto pretrasplante (pre-Tx) como al año del trasplante renal (post-Tx).

mia fue moderada; sólo tres pacientes mantuvieron en más de tres determinaciones sucesivas cifras de Ca superiores a 12 mg/dl. y en cualquier caso fue asintomática. La función renal permaneció estable y ningún enfermo hipercalcémico presentó litiasis cálcica, no requiriendo paratiroidectomía ninguno de los pacientes. Encontramos en los pacientes hipercalcémicos, comparativamente con los normocalcémicos, que el tiempo previo en diálisis era mayor y los niveles de fosfatasa alcalina y PTH tanto pre como posttrasplante eran más elevados, datos concordantes con los de otros autores^{4, 9}. Estos datos parecen indicar que la hipercalcemia postrasplante renal depende del grado de hiperparatiroidismo previo, que persiste después del trasplante incluso en pacientes con función renal normal^{8, 9, 12}. La correlación positiva encontrada entre la PTH y el Ca en pacientes con función renal normal confirma que esta hipercalcemia depende del grado de hiperparatiroidismo, condicionado por una persistencia de la hiperplasia glandular previa. De hecho se han encontrado glándulas hiperplásicas en pacientes trasplantados varios años después del trasplante renal^{6, 13}.

Así, en nuestro estudio, 29 de los 33 casos de hipercalcemia tenían cifras elevadas de PTH y única-

mente cuatro con hipercalcemia marginal presentaban PTH normal. La causa de la hipercalcemia en estos casos es difícil de valorar y, entre otros, hay que considerar el tratamiento con esteroides y la hipofosfatemia^{1, 2}. También estos pacientes con hipercalcemia y PTH normal podrían ser considerados, según un estudio reciente¹¹, como casos de «inapropiada secreción de PTH» (alteración del set-point para el Ca de la glándula paratiroidea), dentro de continuo que evolucionaría desde el hiperparatiroidismo franco con PTH y Ca elevados en el período más reciente del postrasplante hasta la normalización.

La incidencia en nuestro estudio de hipofosfatemia era del 40 % del año postrasplante, con un lento y progresivo descenso de este porcentaje a lo largo de su evolución. Entre los factores que condicionan la aparición de hipofosfatemia, aparte de la propia hipercalcemia «per se», hay que considerar fundamentalmente la persistencia del hiperparatiroidismo y un defecto tubular en el manejo del fósforo. Massry¹⁴ concluye de sus estudios del metabolismo del fósforo tras el trasplante renal que la hipofosfatemia es consecuencia de una pérdida primaria renal de fósforo, y otros autores están de acuerdo con esta hipótesis⁹. Sin embargo, también se ha encontrado que la capacidad máxima de reabsorción de fósforo (TMP/GFR) está inversamente relacionada con los niveles de PTH en los portadores de un trasplante renal con buena función del injerto¹⁵.

En nuestra experiencia, todos los enfermos con franca hipofosfatemia asociaban cifras elevadas de PTH, lo cual, junto a la correlativa significación negativa encontrada entre la PTH y el fósforo, apoya la hipótesis de que la causa fundamental de la hipofosfatemia es el hiperparatiroidismo, siendo el defecto tubular en el manejo del fósforo un factor menos relevante.

La rápida mejoría de las lesiones radiológicas de osteodistrofia renal que se producen después del trasplante con buena función del injerto ha sido descrita por la mayoría de los autores^{1-3, 6}, aunque la curación histológica de las lesiones de osteodistrofia pueda tardar en producirse varios años¹⁶.

En nuestro estudio se produce un espectacular descenso de la incidencia de reabsorción subperióstica

al año del trasplante. El aumento posterior de esta incidencia después de los tres años debe estar en relación con el progreso de la insuficiencia renal en algunos enfermos. La evolución de fracturas y líneas de Looser después del trasplante es hacia la curación. En nuestros pacientes con enfermedad ósea fracturante secundaria a osteomalacia, el trasplante renal condicionó una progresiva curación de la osteopenia con curación de las fracturas patológicas.

La desaparición de las calcificaciones metastásicas no vasculares ha sido descrita en la mayoría de series^{3, 6}, aunque según algunos autores esta desaparición no sería completa³. En nuestra serie desaparecen por completo al año del trasplante. No ocurre lo mismo con las calcificaciones vasculares, cuya incidencia aumenta discretamente, objetivándose empeoramiento en aquellos enfermos que las presentaban previamente.

El porcentaje de pacientes que presentaban osteopenia desciende inicialmente y vuelve a aumentar a partir del primer año del trasplante, manteniendo su incidencia en un porcentaje similar al previo. En relación con la aparición de osteopenia postrasplante hay que señalar el caso de una de nuestras enfermas que no presentaba pretrasplante datos bioquímicos ni radiológicos de osteodistrofia, y que al año del trasplante con función renal normal presentó una fractura patológica de pelvis. En ese momento, las cifras de Ca, fósforo, PTH y fosfatasa alcalina eran normales y radiológicamente, además de la fractura, sólo llamaba la atención una importante osteopenia. El tratamiento con 1,25 (OH)₂D₃ consiguió una importante mejoría de la osteopenia y resolución de la fractura patológica. De este caso se podría deducir un efecto beneficioso del calcitriol en la osteopenia postrasplante, fundamentalmente condicionada por el tratamiento con esteroides a largo plazo.

Sobre la etiopatogenia de la necrosis aséptica ósea en el curso del trasplante renal se ha escrito mucho en la literatura¹⁷⁻¹⁹. Aunque los esteroides han sido implicados como un factor importante^{16, 17, 19} y en algunos estudios²⁰ esta complicación aparecía con más frecuencia en pacientes tratados con dosis altas de esteroides, este hecho no siempre ha sido confirmado^{21, 22}, y se ha sugerido una predisposición individual que podría estar mediada por distintos factores (antígenos de histocompatibilidad, farmacocinética individual de los glucocorticoides, etc.); igualmente la persistencia del hiperparatiroidismo ha sido propuesta como factor predisponente de la necrosis aséptica ósea por algunos autores^{12, 13, 23}, pero tampoco ha sido confirmada por otros^{9, 18, 22}. Recientemente, Parfrey²² encuentra como factores de riesgo en la aparición de necrosis aséptica ósea la existencia de trasplantes previos, la sobrecarga tisular de depósitos de hierro y un elevado catabolismo proteico durante el período de diálisis.

En nuestra serie, la incidencia de necrosis aséptica ósea es pequeña (3,8 %), coincidiendo con los datos

recientes a favor de una disminución de la incidencia de esta complicación en los últimos años²², y no hemos encontrado relación alguna con la dosis de esteroides ni con la cifra de PTH ni fosfatasa alcalina pre y postrasplante.

Bibliografía

1. Alfrey AC, Jeukins D, Groth CG, Schorr WS, Gecelter L y Ogden DA: Resolution of hyperparathyroidism, renal osteodystrophy and metastatic calcification after renal homotransplantation. *New Engl J Med* 279:1349-1356, 1968.
2. Johnson JM, Hattner RS, Hampers CL, Berstein DS, Merrill JP y Sherwood LM: Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure, effects of renal homotransplantation. *JAMA* 215:478, 1971.
3. Hampers CL, Katz AI, Wilson RE y Merrill JP: Calcium metabolism and osteodystrophy after renal transplantation. *Arch Intern Med* 124:282-291, 1969.
4. Pletka PG, Strom TB, Hampers CL, Griffith H, Wilson RE, Bernstein DS, Sherwood LM y Merrill JP: Secondary hyperparathyroidism in human kidney transplant recipients. *Nephron* 17:371-381, 1976.
5. Schwartz GH, David DS, Riggio RR, Saville PD, Whitsell JC, Stenzel KH y Rubin AL: Hypercalcemia after renal transplantation. *Am J Med* 49:42-50, 1970.
6. David DS, Sakai S, Lawrence B, Riggio RA, Cheigh J, Stenzel KH, Rubin AL y Sherwood LM: Hypercalcemia after renal transplantation. *New Engl J Med* 289:398-401, 1973.
7. Luño J, Anaya F, López Gómez JM, García Almansa A, Junco E, Resano M y Valderrábano F: Hiperparatiroidismo después del trasplante renal. Su relación con la función renal y el calcio iónico. *Rev Clin Esp* 159:239-242, 1980.
8. Luño J, López JM, G. de Vinuesa S, G-Almansa A, Junco E, Resano M y Valderrábano F: Hiperparatiroidismo postrasplante renal. ¿Un estado glandular autónomo? *Nefrología* 1:103-107, 1981.
9. Christensen MS y Nielsen HE: Parathyroid function after renal transplantation: interrelationships between renal function, serum calcium and serum parathyroid hormone in normocalcemic long-term survivors. *Clin Nephrol* 8:472-476, 1977.
10. Gittes RF y Radde IC: Experimental model for hyperparathyroidism: effect of excessive numbers of transplanted isologous parathyroid glands. *J Urol* 95:595-606, 1966.
11. Vezzoli G, Elli A, Palazzi P, Bertoni T, Scabini M, Quarto di Palo F y Bianchi G: High plasma ionized calcium with normal PTH and total calcium levels in normal-function kidney transplant recipients. *Nephron* 42:290-294, 1986.
12. M. de Francisco A, Cotorruelo JG, Amado JA, Riancho J, Del Arco C, Zubimendi JA y Arias M: Efecto del trasplante renal sobre las alteraciones fosfocálcicas, vitamina D y hormona paratiroidica en el paciente urémico. *Nefrología* VI (Supl.): 199, 1986.
13. Chatterjee SN, Friedler RM, Berne TV, Oldham SB, Singer FR y Massry SG: Persistent Hypercalcemia after successful renal transplantation. *Nephron* 17:1-7, 1976.
14. Massry SG, Coburn JW, Lee DBN, Jowsey J y Kleeman CR: Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure. Studies in 105 human subjects. *Ann Intern Med* 78:357-372, 1973.
15. Madsen S, Olgaard K y Ladefoged J: Renal handling of phosphate in relation to serum parathyroid hormone levels. *Acta Med Scand* 200:7-13, 1976.
16. Heerfordt J, Olgaard K, Madsen S, Vistisen L, Jensen H, Lokkegaard H y Brix E: Osteoscintigraphic changes in kidney-transplanted patients. *Nephron* 21:86-94, 1978.
17. Pierides AM, Simpson W, Stainsby D, Alvarez-Ude F y Udall PR: Avascular necrosis of bone following renal transplantation. *Quart J Med* 175:459-480, 1975.
18. Nielsen HE, Melsen F y Christensen MS: Aseptic necrosis of

- bone following renal transplantation. *Acta Med Scand* 202:27-32, 1977.
19. Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE y Weil R: Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: experience in 194 transplant recipients and review of the literature. *Medicine* 57:25-45, 1978.
 20. Tsakiris D, Aitchinson TC, Briggs JD, Davidson JK y Junor BJR: Risk factors associated with aseptic bone necrosis following renal transplantation. *Proc EDTA* 22:660-664, 1985.
 21. Potter DE, Genant HK y Salvatierra O: Avascular necrosis of bone after renal transplantation. *Am J Dis Child* 132:1125-1129, 1978.
 22. Parfrey PS, Farge D, Parfrey NA, Hanley JA y Guttman RD: The decreased incidence of aseptic necrosis in renal transplant recipients. A case control study. *Transplantation* 41:182-188, 1986.
 23. Junor BJR, Boyce BF, Briggs JD, Forwell MA, Mocan MZ y Tsakiris D: Bone disease following renal transplantation. *Nefrología* VI (Supl.):119-122, 1986.