

Osteoporosis post-trasplante renal: posibilidades terapéuticas

P. Peris

Unidad de Patología Metabólica Osea. Servicio de Reumatología. Hospital Clínico y Provincial de Barcelona.

La osteoporosis es una complicación frecuente del trasplante. Los pacientes sometidos a un trasplante de órgano con frecuencia han sufrido un proceso crónico, por lo que han estado expuestos a múltiples factores que pueden afectar el metabolismo óseo. Así, la insuficiencia renal crónica se asocia a una alteración del metabolismo mineral, la osteodistrofia renal, que en teoría podrá influir en la evolución de la masa ósea tras el trasplante. Este hecho implica que la valoración en la evolución de las alteraciones del metabolismo mineral, así como la respuesta a diversos tratamientos se analice con cautela, especialmente cuando se comparan los resultados de distintos tipos de trasplante de órgano.

El tratamiento inmunosupresor, y concretamente los glucocorticoides, es uno de los principales factores que aceleran la pérdida ósea en estos pacientes; en segundo término estarían la presencia de hiperparatiroidismo secundario y posiblemente el tratamiento con ciclosporina. Así, tras el trasplante renal se produce una disminución de la masa ósea, que es más marcada en los seis primeros meses del trasplante, del orden del 7-10%, y que afecta principalmente al hueso trabecular^{1,2}. La consecuencia es que más de un 50% de los pacientes, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados, podrá alcanzar un valor de masa ósea por debajo del umbral fractura tras el trasplante¹, con el consiguiente riesgo de desarrollar fracturas.

Los estudios que analizan la pérdida ósea a largo plazo, durante períodos de cinco o más años, indican una relación con la dosis acumulada de corticoides y mejor evolución en los pacientes que siguen monoterapia con ciclosporina, con estabilización de la masa ósea a partir de los tres años del trasplante^{3,4}. En general, se observa una relación entre la masa ósea, la dosis acumulada de corticoides y los niveles de parathormona (PTH) en el momento del trasplante^{4,5}. Es posible, por tanto, que

en algunos pacientes un tratamiento dirigido a la supresión de la PTH pueda tener un efecto beneficioso para el hueso⁶. De todos modos, y a la vista de estos datos, independientemente del tipo de tratamiento es aconsejable que éste se instaure al inicio del trasplante de forma preventiva.

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POST-TRASPLANTE

Trasplante hepático y cardíaco

Los ensayos terapéuticos publicados en la literatura son escasos y en ocasiones contradictorios, la mayoría incluyen pacientes con trasplante de hígado o corazón. Así, en pacientes con trasplante hepático un estudio realizado con calcitonina (100 UI/día) y otro con etidronato asociado a alfacalcidol (1mcg/día) y calcio no demostraron eficacia para disminuir la incidencia de fracturas o mantener la masa ósea^{7,8}, mientras que Neuhaus y cols.⁹, en un estudio no controlado y con discutible valor estadístico, describieron una prevención de la pérdida de masa ósea en pacientes tratados con calcitriol (0,5mg/día); y Valero y cols.¹⁰ observaron un aumento de la masa ósea tanto con etidronato como con elcatonina (40 UI/día). Sin embargo, en este estudio los pacientes iniciaron el tratamiento preventivo a los 17 meses del trasplante, y al no estar controlado con placebo, no puede descartarse una recuperación espontánea de la masa ósea, hecho que ha sido reciente descrito a los dos años del trasplante hepático¹¹.

En pacientes sometidos a trasplante cardíaco, en general, el tratamiento con preparados de la vitamina D se ha mostrado efectivo. Así, García-Delgado y cols.¹² al comparar el efecto del etidronato, la calcitonina (100 UI/día) y el calcidiol (32.000 UI/semana) en la prevención de la pérdida de masa ósea tras el trasplante cardíaco, sólo observaron un efecto preventivo en los pacientes tratados con calcidiol, aunque los autores sugerían que tanto el etidronato como la calcitonina podían tener un efecto parcialmente protector. Del mismo modo, Meys y cols.¹³

Correspondencia: Dra. Pilar Peris
Hospital Clínico y Provincial
Villarroel, 170
08036 Barcelona

describieron una prevención de la pérdida ósea en pacientes que seguían tratamiento con calcidiol (1000 UI/día) y calcio. Además, en este estudio un subgrupo de pacientes (los que tenían menor masa ósea) siguieron tratamiento adicional con fluor, en forma de monofluorofosfato (200 mg/día), observando un marcado incremento de la masa ósea, del orden del 12% al año y del 30% a los dos años, pero sin una disminución aparente de las fracturas vertebrales. Asimismo, aunque el tratamiento con alfacalcidiol (0,8 mcg/día) o etidronato no evitaron la pérdida ósea de los pacientes incluidos en el estudio de Van Cleemput y cols.¹⁴, la terapia con alfacalcidiol fue más efectiva que el etidronato en la reducción de la pérdida ósea.

El efecto positivo del tratamiento con preparados de vitamina D y calcio que se ha observado en varios estudios podría traducir un déficit basal de vitamina D en algunos pacientes.

La movilización precoz de estos pacientes y el ejercicio físico son aspectos importantes dentro del tratamiento de la osteoporosis relacionada con el trasplante. En este sentido, recientemente Braith y cols.¹⁵, describen una prevención de la pérdida ósea en pacientes con trasplante de corazón sometidos a un programa de ejercicio durante seis meses, iniciado a los dos meses del trasplante. Aunque el número de pacientes incluido en este estudio es escaso, los resultados indican que el ejercicio debería formar parte del tratamiento de estos pacientes.

Trasplante renal

Existen muy pocos estudios sobre el tratamiento de la osteoporosis en el trasplante renal. Así, los resultados preliminares de un estudio controlado con placebo indican que la calcitonina (200 UI/día/nasal) administrada durante el primer año del trasplante puede prevenir parcialmente la pérdida de masa ósea en estos pacientes, tanto en columna lumbar como en fémur¹⁶. Por otro lado, un estudio reciente indica un efecto preventivo del tratamiento con calcidiol (40mcg/día) asociado a calcio durante el primer año del trasplante, tanto en la disminución de la masa ósea como en el desarrollo de fracturas¹⁷.

La utilidad los derivados de la vitamina D en estos pacientes podría tener un doble sentido, de hecho, se ha postulado que la vitamina D podría potenciar el efecto inmunosupresor de la ciclosporina y por lo tanto se requerirían dosis menores de glucocorticoides^{18,19}. Por otro lado, existen otros factores como los valores basales de PTH e incluso las variaciones en el polimorfismo del gen del receptor de la vitamina D (GVDR), que podrían estar relacionados con

la respuesta al tratamiento con derivados de la vitamina D en estos pacientes. Así, Torres y cols.²⁰ describieron que los pacientes trasplantados renales con el genotipo VDR bb tenían una evolución espontánea de la masa ósea más favorable que los pacientes con genotipo BB+Bb y, Matsuyama y cols.²¹ observaron que la respuesta al tratamiento con alfacalcidiol en las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis dependía del genotipo VDR, de tal modo que sólo en las pacientes con genotipo bb se evidenciaba un aumento de la masa ósea.

Los bifosfonatos son análogos sintéticos del pirofosfato. Estos preparados tienen gran afinidad por los cristales de hidroxapatita del hueso, son potentes inhibidores de la reabsorción ósea y en ocasiones pueden causar alteraciones de la mineralización. Se estima que el 20-50% de la dosis absorbida se deposita en el tejido óseo, y el resto se excreta en orina, siendo la vida media en el hueso muy larga, superior a los 10 años²². Su utilidad, tanto en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica como en la prevención de la osteoporosis por glucocorticoides, está bien establecida^{23,24}. En la insuficiencia renal crónica, el pamidronato y el clodronato, se han utilizado de forma ocasional para el tratamiento de la hipercalcemia^{25,26}, consiguiendo una disminución de los valores de calcio y de la reabsorción ósea. Recientemente Fan y cols.²⁷ presentaron los resultados preliminares de un estudio en pacientes con trasplante renal tratados con pamidronato (0,5 mg/Kg/EV) controlado con placebo, el pamidronato se administró en dos ocasiones, al inicio y al mes del trasplante, con un seguimiento de un año. Mientras que en los pacientes tratados con placebo, se observó una pérdida de masa ósea del orden del 7% en región lumbar y femoral, los pacientes tratados con pamidronato no mostraron cambios en la masa ósea. Los resultados de este estudio son prometedores, sin embargo, debido a las características del metabolismo óseo de los pacientes renales y a la prolongada vida media de este fármaco en el hueso, es conveniente realizar estudios que incluyan biopsias óseas con análisis histomorfométrico antes de utilizar este tipo de terapia.

El tratamiento hormonal sustitutivo (THS) puede estar especialmente indicado en las pacientes postmenopáusicas²⁸, y más si tenemos en cuenta que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los pacientes renales trasplantados²⁹. Sin embargo, no existen datos sobre la eficacia del THS en la prevención de la cardiopatía isquémica y en la pérdida de masa ósea en este proceso, así como de las posibles complicaciones.

Los pacientes adultos jóvenes que han sido trasplantados en la infancia, con frecuencia presentan una talla baja asociada a una osteopenia, en

ocasiones severa³⁰. La hormona del crecimiento (GH) ha mostrado un efecto positivo sobre la masa ósea³¹, su utilización en niños y adolescentes con retraso de crecimiento sometidos a trasplante parece ser efectivo, ya que se ha demostrado un aumento de la talla en estos pacientes sin alterar la maduración ósea, lo que con toda probabilidad favorecerá la adquisición del pico de masa ósea^{32,33}.

En resumen, tras el trasplante renal parece indicado un tratamiento con ejercicio, calcio y vitamina D, aunque las dosis y preparado de vitamina D deben ser establecidos, ya que podrían estar relacionados con el grado de hiperparatiroidismo y/o determinantes genéticos, como el polimorfismo del GVDR. El tratamiento antireabsortivo con calcitonina o bifosfonatos puede ser de gran utilidad en la prevención de la pérdida de masa ósea que se observa durante los primeros meses del trasplante, pero es aconsejable evaluar el efecto de estos fármacos sobre el metabolismo óseo (especialmente de los bifosfonatos) mediante estudios que incluyan análisis histomorfométricos. En mujeres postmenopáusicas puede valorarse el THS, aunque son necesarios estudios prospectivos que analicen este aspecto. En niños y adolescentes con retraso del crecimiento parece aconsejable evaluar la necesidad de instaurar tratamiento con GH.

Por supuesto, son precisos protocolos terapéuticos que confirmen la utilidad de estos tratamientos y que analicen el efecto de terapias combinadas.

BIBLIOGRAFIA

- Julián BA, Laskow DA, Dubovsky J y cols.: Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 325: 544-50, 1991.
- Horber FF, Casez JP, Steiger U, Czerniak A, Montandon A, Jaeger Ph: Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Miner Res* 9: 1-9, 1994.
- McIntyre HD, Menzies B, Rigby R, Perry-Keene DA, Hawley CM, Hardie IR: Long-Term bone loss after renal transplantation: comparison of immunosuppressive regimens. *Clin Transplantation* 9: 20-4, 1995.
- Grotz WH, Mundinger FA, Raesnack J, Olschewski M, Exner VM, Schollemeyer PJ: Bone loss after kidney transplantation: a longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 10: 2096-100, 1995.
- Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M y cols.: Factors involved in the loss of bone mineral density after renal transplantation. *Transplant Proc* 27: 2224-5, 1995.
- Dumoulin G, Hory B, Nguyen NU y cols.: No trend toward a spontaneous improvement of hyperparathyroidism and high bone turnover in normocalcemic long-term renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 29: 746-53, 1997.
- Hay JE, Dickson ER, Koshla S y cols.: Calcitonin therapy does not prevent post-liver transplant fractures in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 106: A943 (Abstract), 1992.
- Riemens SC, Oostelijk A, Van Doormaal JJ y cols.: Bone loss after liver transplantation is not prevented by cyclical etidronate calcium and alphacalcidol. *Osteoporosis Int* 6: 213-28, 1996.
- Neuhaus R, Lohmann R, Platz KP, Guckelberger O, Schön M, Hierholzer J, Neuhaus P: Treatment of osteoporosis after liver transplantation. *Transplant Proc* 27: 1226-7, 1995.
- Valero MA, Loinaz C, Larrodera L, León M, Moreno E, Hawkins F. Calcitonin and biphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 57: 15-9, 1995.
- Monegal A, Navasa M, Guañabens N y cols.: Osteoporosis and mineral metabolism disorders in liver transplant patients. *Osteoporosis Int* 6 (Suppl. 1): 290 (Abstract), 1996.
- García-Delgado I, Prieto S, Gil-Fraguas L, Robles E, Rufilanchas JJ, Hawkins F. Calcitonin, etidronate, and calcidiol treatment in bone loss after cardiac transplantation. *Calcif Tissue Int* 60: 155-9, 1997.
- Meys E, Terreaux-Duvert F, Beaume-Six, Dureau G, Meunier PJ. Bone loss after cardiac transplantation: effects of calcium, calcidiol and monofluorophosphate. *Osteoporosis Int* 3: 322-9, 1993.
- Van Cleemput J, Daenen W, Guesens P, Dequeker J, Van de Werf F, Vanhaecke J: Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients. A comparison of biphosphonates and vitamin D. *Transplantation* 61: 1495-9, 1996.
- Braith RW, Mills RM, Welsch MA, Keller JW, Pollock ML. Resistance exercise training restores bone mineral density in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 28: 1471-7, 1996.
- Nordal KP, Halse J, Dahl E: The effect of nasal calcitonin on bone mineral density in renal transplant recipients. Renal Bone Disease, Parathyroid hormone and vitamin D, Sevilla, July 1995 (Abstract).
- Talalaj M, Gradowska L, Marciniowska-Suchowierska E, Durlik M, Gaciong Z, Lao M: Efficiency of preventive treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with 25-hydroxyvitamin D3 and calcium in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 28: 3485-7, 1996.
- Avioli LV: Editorial. *Calcif Tissue Int* 60: 1, 1997.
- Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R: Activated form of vitamin D (1,25-OH-D3) and its analogues are dose-reducing agents for cyclosporine in vitro and in vivo. *Transplant Proc* 26: 3048-9, 1994.
- Torres A, Machado M, Concepción MT y cols.: Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after renal transplantation. *Kidney Int* 50: 1726-33, 1996.
- Matsuyama T, Ishii S, Tokita A: Vitamin D receptor genotype and bone mineral density. *Lancet* 345: 1238-9, 1995.
- Rosen CJ, Kessenich CR: Comparative clinical pharmacology and therapeutic use of bisphosphonates in metabolic bone diseases. *Drugs* 51: 537-51, 1996.
- Liberman UA, Weiss SR, Bröll J y cols.: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 333: 1437-43, 1995.
- Adachi JD, Bensen WG, Brown J: Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 337: 382-7, 1997.
- Davenport A, Goel S, Mackenzie JC: Treatment of hypercalcaemia with pamidronate in patients with end stage renal failure. *Scand J Urol Nephrol* 27: 447-51, 1993.
- Hamdy NAT, McCloskey EV, Brown CB, Kanis JA: Effects of clodronate in severe hyperparathyroid bone disease in chronic renal failure. *Nephron* 56: 6-12, 1990.
- Fan S, Almond MK, Ball E, Evans K, Cunningham J. Randomised prospective study demonstrating prevention of bone loss by pamidronate during the first year after renal transplantation. *JASN* 7: 1789 (Abstract), 1996.

P. PERIS

28. Hung CJ, Lee PC, Song CM y cols.: Clinical implication of hormone treatment in postmenopausal kidney transplants. *Transplant Proc* 28: 1548-50, 1996.
29. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 331: 365-76, 1994.
30. Boot AM, Nauta J, Hokken-Koelega ACS, Pols HAP, de Ridder MAJ, de Muinck Keizer-Schrama SMFP: Renal transplantation and osteoporosis. *Arch Dis Child* 72: 502-6, 1995.
31. Inzucchi SE, Robbins RJ. Effects of growth hormone on human bone biology. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 691-4, 1994.
32. Hokken-Koelega ACS, Stijnen T, de Ridder MAJ y cols.: Growth hormone treatment in growth-retarded adolescents after renal transplant. *Lancet* 343: 1313-7, 1994.
33. Yadin O, Fine RN: Long-term use of recombinant human growth hormone in children with chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 51 (Suppl. 58): S-114-7, 1997.