

Pautas de inmunosupresión en la evolución de la osteodistrofia renal

M. Arias, R. Escallada, A. L. M. De Francisco, J. A. Amado*, M. T. García-Unzueta*, C. Montalbán*, E. Rodrigo, J. G. Cotorruelo y J. A. Zubimendi

Servicio de Nefrología. *Sección de Endocrinología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

INTRODUCCION

Las alteraciones óseas después del trasplante renal, relacionadas con la inmunosupresión, se han centrado recientemente en la osteopenia/osteoporosis definidas por la densitometría ósea, fundamentalmente de la columna vertebral.

La mayoría de los grupos encuentran una disminución de masa ósea, en ocasiones progresiva, que se asocia a un riesgo aumentado de fracturas. No hay muchos estudios que realicen un análisis adecuado con medida de la densidad ósea, los marcadores bioquímicos y, mucho menos, con seguimiento con biopsia ósea a largo plazo, después del trasplante renal. En general, la mayoría de los trabajos publicados coinciden en que hay una pérdida rápida de masa ósea en los primeros seis meses post-trasplante. Después de este período, la evolución es diferente según los autores pero lo más frecuentemente observado es una estabilización de la pérdida y/o una recuperación lenta posterior, con una recuperación total, en algunos estudios, a los dos años post-trasplante. Estudios seccionales, a varios períodos, algunos varios años después del trasplante demuestran que la desmineralización no es progresiva, no es un fenómeno universal y no se interrelaciona con el tiempo desde el trasplante, el tiempo en diálisis y la edad del paciente.

El metabolismo óseo y mineral del paciente transplantado renal se caracteriza por un período inicial de balance negativo de calcio y fósforo y recuperación lenta de la síntesis de calcitriol. Los depósitos de aluminio en el hueso provocan peculiaridades especiales a esta evolución. La severidad y la persistencia del hiperparatiroidismo secundario después del trasplante depende fundamentalmente de su severidad y, lógicamente, del GFR alcanzado. En este contexto, la valoración de la acción específica de la inmunosupresión es compleja. Sintéticamente,

la lesión histológica ósea en el post-trasplante precoz se caracteriza por aumento de la resorción ósea y posteriormente, por el desarrollo de osteopenia/osteoporosis. Se acepta, generalmente, que esta osteoporosis se correlaciona con el tratamiento esteroideo.

INMUNOSUPRESION Y OSTEODISTROFIA EN EL POST-TRASPLANTE PRECOZ

En diversos estudios realizados en la serie de trasplantes renales del Hospital Universitario Valdecilla no hemos observado diferencias en el metabolismo mineral post-trasplante en relación con la inmunosupresión utilizada.

En primer lugar, hemos observado una corrección del Hiperparatiroidismo Secundario tras un Trasplante Renal con éxito, aunque en algunos pacientes puede persistir durante largo tiempo un cierto grado de hiperfunción paratiroidea, con escasa repercusión clínica, como expresión de un aumento del tamaño glandular que no ha involucionado¹.

Los niveles séricos de 1,25 dihidroxicolecalciferol en un grupo de pacientes tratados, en casi su totalidad, con azatioprina y prednisona mostraron una recuperación post-trasplante, independiente del tiempo de evolución post-trasplante, mediada por la masa renal funcionante ya que se demostró una gran correlación entre éstos y el filtrado glomerular alcanzado. Sin embargo, esta recuperación no es total ya que los niveles de calcitriol, aun dentro de rangos normales, fueron más bajos que los de los controles sanos en pacientes con función renal normal². Además considerando el cierto grado de hiperparatiroidismo residual cabría esperar con más razón unos niveles de calcitriol más elevados.

Los niveles séricos de osteocalcina en este grupo de pacientes, que no recibió ciclosporina, se correlacionaba con la PTHi ($r= 0,56$, $p < 0,001$) [los valores medios fueron además significativamente mayores en el grupo de pacientes con niveles de osteocalci-

Correspondencia: Prof. D. Manuel Arias Rodríguez
Servicio de Nefrología
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Avda de Valdecilla, s/n
39008 Santander

na superiores a lo normal ($15 \pm 5,4$ vs $9,1 \pm 3,4$ / $p < 0,01$); e inversamente con el filtrado glomerular ($r = 0,44$, $p < 0,001$) y con la dosis total de esteroides recibida después del trasplante ($r = -0,26$, $p < 0,05$), que fue significativamente inferior en el grupo de pacientes con osteocalcina alta ($7,5 \pm 3,1$ gr vs $14,8 \pm 8,4$ gr/ $p < 0,05$). Es por tanto evidente que la actividad de la glándula paratiroidea y el tratamiento corticoideo parecen ser los principales factores fisiopatológicos que influyen en los niveles de osteocalcina en pacientes trasplantados renales con función renal normal³.

El contenido óseo de aluminio en los pacientes en diálisis esta elevado en comparación con controles sanos y relacionado con los niveles séricos de este elemento traza. Este depósito óseo de aluminio puede ocasionar una osteopatía de bajo remodelado. Después de un trasplante renal con éxito, en nuestra experiencia, en los primeros seis meses de evolución, cuando el riñón es funcionante, se eliminan cantidades abundantes de aluminio, con una disminución progresiva de sus niveles séricos. Sin embargo, el proceso de eliminación de los depósitos tisulares es relativamente lento ya que al sexto mes post-trasplante los niveles urinarios continúan siendo significativamente más altos que en los controles sanos⁴.

Cuando analizamos la prevalencia de la necrosis aséptica de cadera en nuestra serie observamos una diferencia altamente significativa según el protocolo de inmunosupresión utilizado (fig. 1): mientras que en el grupo de pacientes tratados con Ciclosporina y bajas dosis de prednisona, con o sin azatioprina, el porcentaje de pacientes con osteonecrosis de cadera es muy bajo (1,8%); en el grupo de azatioprina con dosis más altas de prednisona aumenta hasta

un 15,6%. En esta diferencia no han influido factores demográficos como edad, sexo o tiempo previo en hemodiálisis ni encontramos diferencias en los parámetros de metabolismo mineral post-trasplante salvo niveles ligeramente superiores de PTH. En nuestra experiencia, el cambio del régimen de inmunosupresión con la introducción de ciclosporina y bajas dosis de esteroides significó una reducción significativa de la incidencia de esta patología aunque es necesario conocer mejor la interacción entre estos fármacos y el metabolismo mineral alterado de estos pacientes⁵.

INMUNOSUPRESION Y OSTEODISTROFIA EN EL TRASPLANTE RENAL A LARGO PLAZO

La mayoría de los estudios realizados en trasplantados utilizando la medida de la densidad ósea mediante densitometría de rayos X de doble haz muestran un descenso de esta entre un 6 y un 10% al sexto mes y una evolución variable a partir de ese momento, en relación con diferentes factores genéticos y ambientales⁶. Como resultado de esta pérdida, un 60% de los pacientes caen por debajo del teórico umbral de fractura. Las biopsias óseas revelan, por lo general, hiperparatiroidismo moderado en el momento del trasplante, que desaparece a los seis meses, con el resurgir de un nuevo defecto en la formación de hueso. La persistencia de estas alteraciones a largo plazo y su severidad son muy controvertidas pero hay acuerdo en que la pérdida de densidad ósea junto con un defecto predominante en la formación de hueso apuntan a los corticoides como principal agente etiológico. En un reciente trabajo de Aroldi y cols.⁷, se realiza un estudio randomizado en el que tres grupos de pacientes recibieron Ciclosporina en monoterapia, ciclosporina más prednisona o ciclosporina más prednisona más azatioprina y fueron seguidos de manera secuencial mediante densitometría ósea cada seis meses, con un mínimo de tres mediciones por paciente. La densidad ósea en los pacientes que recibieron ciclosporina sola aumentó con el tiempo mientras que descendió en los dos grupos en los que la prednisona estaba incluida en el protocolo. Los glucocorticoides hacen que descienda la formación de hueso, inhibiendo el efecto del IGF-1 sobre los osteoblastos, descendiendo la producción de osteocalcina y disminuyendo la transformación de pre-osteoblastos a osteoblastos⁸. Además, los corticosteroides inhiben la resorción osteoclástica ósea independiente de los osteoblastos. Adicionalmente, disminuyen la absorción de calcio en el intestino y aumentan su excreción renal, provocando un balance negativo.

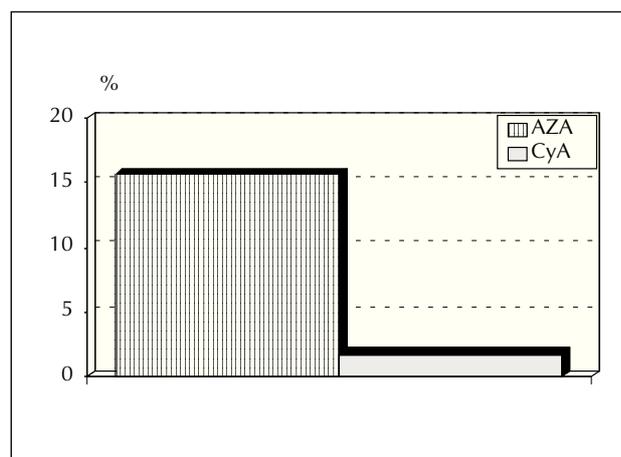


Fig. 1.—Incidencia de osteonecrosis aséptica de cadera según el protocolo de inmunosupresión.

Torregrosa y cols. han observado⁹ que los pacientes en monoterapia con ciclosporina no pierden masa ósea a los 18 meses, en comparación con los que se asocia a este inmunosupresor la prednisona.

En nuestra serie, analizada clínicamente, sin realización de densitometrías óseas seriadas, hemos obtenido una prevalencia baja de dolores óseos clínicamente relevantes: 6,7% del total de pacientes trasplantados, con una diferencia significativa según el protocolo de inmunosupresión (9,1% en aza + prednisona vs 5,3% en ciclosporina + prednisona a dosis bajas, con o sin aza; $p=0,02$); y de osteoporosis asociada (2,2% en la serie total, con un mayor porcentaje en el grupo de aza + prednisona aunque sin significación estadística).

Cuando se analizan los trasplantes funcionantes por encima de cinco años, se encuentra una correlación altamente significativa entre los niveles de PTHi y la función renal (fig. 2) y se observa la reaparición de hiperparatiroidismo (24% del total / PTHi > 120), lógicamente en relación con el déficit de filtrado glomerular, que es más frecuente en el grupo de pacientes tratado con ciclosporina que en nuestra serie global tienen un filtrado glomerular inferior que los tratados con azatioprina. Este hiperparatiroidismo de bajo grado no presenta manifestaciones clínicas relevantes.

La presencia de hiperparatiroidismo residual puede resultar paradójicamente beneficiosa. Recientemente se está prestando particular atención al efecto de la PTH sobre la osteoporosis y se han realizado múltiples estudios experimentales en que la administración de los péptidos 1-34 de la PTH mejora dicha patología. Se ha propuesto, por tanto, la necesidad de realizar estudios clínicos controlados para valo-

rar la eficacia de esta terapéutica¹⁰. Estos datos permiten especular sobre si estos niveles elevados de PTH en el trasplantado renal, que raramente alcanza un nivel de filtrado glomerular totalmente normal, son o no protectores a largo plazo para el desarrollo de osteoporosis.

Las alteraciones en la PTH y en la producción de calcitriol no explican totalmente las anomalías en el remodelamiento óseo en los pacientes con osteodistrofia renal, lo que sugiere que otros factores o mediadores están implicados en la regulación de dicho remodelado. Recientemente se ha propuesto¹¹ que el remodelado óseo en pacientes con insuficiencia renal crónica depende de una compleja interrelación de reguladores jerarquizados en un triple escalón: sistémicos, receptores hormonales y efectores. Cada vez hay más evidencia de que las citoquinas pertenecen a esta categoría de efectores sistémicos o locales que modulan el remodelado óseo.

Estudios recientes en pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo en hemodiálisis en nuestro hospital¹², han mostrado que los niveles séricos de IL-6 están elevados y el remodelado óseo está acelerado, como lo demuestran las cifras elevadas de ICTP y osteocalcina. Además, se encontró una correlación significativa de la IL-6 con la PTHi y con el marcador de resorción ósea ICTP, pero no con la osteocalcina, que es un marcador de formación ósea. Tanto la elevación de la IL-6 como su correlación con la PTH es concordante con experimentos que demuestran que la PTH induce la formación de esta citoquina por los osteoblastos. La correlación entre IL-6/ICTP sugiere que la IL-6 pudiera jugar un papel importante en la actividad osteoclástica y en los cambios óseos propios de la osteodistrofia renal.

Aunque hay evidencias de la interacción de la PTH y las citoquinas, las interrelaciones no están totalmente aclaradas. Tanto la PTH como la vitamina D, aumentan la producción de IL-6 por los osteoblastos a través de la Interleuquina 1 (IL-1). Los efectos de las citoquinas sobre el hueso son variables y así se conoce que la IL-1 y el TNF-alfa y la IL-6 son efectores de la resorción ósea. Por el contrario, la IL-4 y el TGF-beta disminuyen dicha resorción. Por tanto, este nuevo campo de análisis de la fisiopatología ósea tiene particular interés en el trasplante renal. Los glucocorticoides suprimen la expresión de las citoquinas resorptivas, IL-1, IL-6 y TNF-alfa y también la de TGF-beta, que promueve la formación de hueso. Durante las crisis de rechazo se elevan los niveles de IL-1, IL-6 y TNF, que pueden ejercer su acción sobre el hueso. En síntesis, cuando un paciente recibe corticoides, el efecto neto sobre el

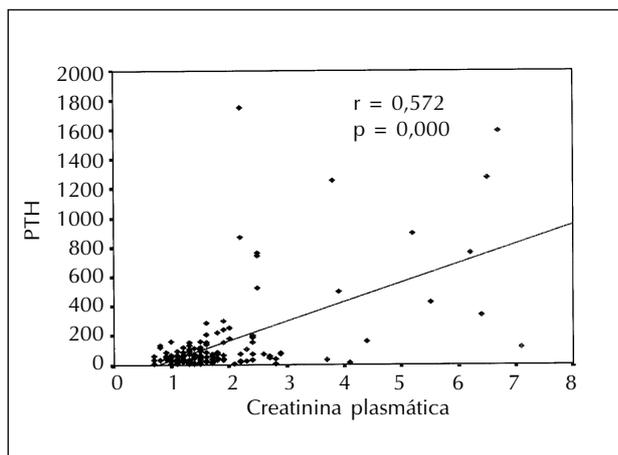


Fig. 2.—Correlación entre los niveles de PTHi y la función renal.

hueso es el resultado de una interacción compleja de estos fármacos y de las citoquinas antes mencionadas¹³.

Los pacientes trasplantados también son tratados con otros fármacos que afectan al hueso: la ciclosporina. Estudios experimentales en ratas han objetivado una enfermedad ósea de alto remodelado en relación con ciclosporina¹⁴ sin que se haya podido demostrar hasta ahora la relevancia clínica de este hallazgo. Algún estudio^{15,16} parece evidenciar un aumento de la resorción ósea sin un efecto claro en la densitometría. Además, este inmunosupresor, realiza su acción a través de la inhibición del factor de activación nuclear de las células T por bloqueo de la acción fosfatásica de la calcineurina; este factor de transcripción nuclear induce la producción de IL-6. La acción conjunta de la ciclosporina y de los corticoides sobre su producción no ha sido analizada ni experimental ni clínicamente como efector de patología ósea en estos pacientes.

Nosotros hemos estudiado este efector de resorción ósea y lo hemos correlacionado con los niveles de PTH en 74 trasplantes renales de larga evolución de los cuales 27 (36%) están tratados con aza + pred con un tiempo medio de evolución de 12,2 años y los 47 restantes (64%) con ciclosporina + Pred con o sin aza (tiempo medio de evolución de 8,2 años). Al contrario que en los estudios en pacientes hemodializados anteriormente mencionados, los niveles de IL-6 están por debajo del rango normal, incluso en aquellos pacientes que tenían PTH elevadas (fig. 3). Aunque la mayoría de estos pacientes tenían una creatinina plasmática cercana a lo normal y unas dosis de esteroides igual o inferior a 10 mg/d, los resultados apoyan el bloqueo farmacológico de la síntesis de IL-6. En nuestra expe-

riencia, por tanto, y en ausencia de una utilización sistemática de la densitometría ósea, encontramos que las alteraciones del metabolismo mineral de los trasplantes renales, tanto precoces como tardías, no han desembocado en fracturas patológicas salvo en el caso de la osteonecrosis séptica de cadera. El déficit de filtración glomerular y la subsiguiente elevación de los niveles de PTH deberán ser analizados en posteriores estudios en relación con la osteoporosis dependiente de esteroides. Los niveles séricos de IL-6 están inhibidos por el tratamiento inmunosupresor y son necesarios más estudios a nivel molecular en el hueso para valorar definitivamente la importancia de este dato.

BIBLIOGRAFIA

1. De Francisco ALM, Riancho JA, Amado JA, Del Arco C, Macías JG, Cotorruelo JG, Arias M: Calcium, Hyperparathyroidism and Vitamin D Metabolism after Kidney Transplantation. *Transplantation Proc* 5: 3721-3723, 1987.
2. Riancho JA, De Francisco ALM, Del Arco C, Amado JA, Cotorruelo JG, Arias M, Macías JG: Serum Levels of 1,25-Dihydroxyvitamin D after Renal Transplantation. *Miner Electrolyte Metab* 14: 332-337, 1988.
3. Amado JA, Riancho JA, De Francisco ALM, Cotorruelo JG, Freijanes J, Arias M, Napal J, Macías JG: Hyperparathyroidism is responsible for the increased levels of Osteocalcin in patients with normally functioning kidney grafts. *Nephron* 52: 209-215, 1989.
4. Fernández MD, Wrobel K, De Francisco ALM, Sanz-Medel A. Aluminum overload in renal failure patients and its clearance from tissues after kidney transplantation. *Trace Elements Electrolytes* 4: 192-198, 1994.
5. Cotorruelo JG, De Francisco ALM, Canga E, Amado JA, Riancho JA, De Bonis E, Zubimendi JA, Ruiz JC, Sanz S, Arias M: The influence of immunosuppression on the prevalence of Aseptic Bone Necrosis after Renal Transplantation. *Transplantation Proc* 23: 2199-2200, 1991.
6. 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.
7. Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G, Cesana B, Cocucci C, Ponticelli C: Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients. *Transplantation* 63: 380-386, 1997.
8. Okazaki R, Riggs L, Conover C: Glucocorticoid regulation of insulin-like growth factor-binding protein expression in normal human osteoblast-like cells. *Endocrinology* 134: 126-132, 1994.
9. Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, Pons F, Martínez de Osaba MJ: Evolution of bone mineral density after renal transplantation: related factors. *Nephrol Dial Transplant* 10 (S6): 111-113, 1995.
10. Reeve J: PTH: a future role in the management of osteoporosis? *J Bone Miner Res* 11: 440-445, 1996.
11. Monier-Faugere MC, Malluche HH: Role of cytokines in renal osteodystrophy. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 6: 327-332, 1997.

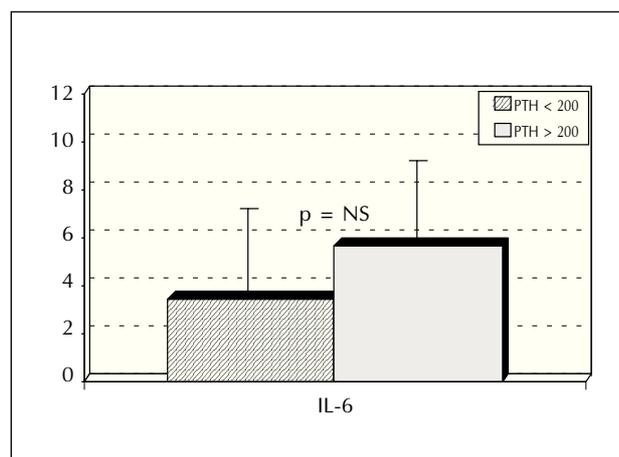


Fig. 3.—Niveles de IL-6 (línea discontinua: niveles normales).

M. ARIAS y cols.

12. Montalbán C, García-Unzueta MT, De Francisco ALM, Amado JA, Macías JG: Interleucina 6 en pacientes urémicos. Correlación con PTHi y parámetros de remodelación ósea. *REEMO* 6 (Supl A): 33, 1997.
13. Massari PU: Disorders of bone and mineral metabolism after renal transplantation. *Kidney Int* 52: 1412-1421, 1997.
14. Epstein S: Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res* 11: 1-7, 1996.
15. Julian 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.
16. Guanabens N, Pares A, Navasa M, Martínez de Osaba MJ, Hernández ME, Muñoz J, Rodes J: Cyclosporin A increases the biochemical markers of bone remodeling in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 21: 24-28, 1994.