

Calcitriol: utilidad e indicaciones en el trasplantado renal

F. Caravaca

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

INTRODUCCION

El concepto de que la mayoría de los pacientes urémicos que recuperan función renal mediante un trasplante normalizan las alteraciones del metabolismo mineral que previamente padecían, ha ido perdiendo crédito debido principalmente a los siguientes hechos demostrados: (i) Una importante proporción de receptores de trasplante renal normofuncionante presentan persistencia de la hiperfunción paratiroidea durante largos períodos de evolución posttrasplante¹⁻³. (ii) A pesar de los descensos significativos en las concentraciones de PTH que se observa durante los primeros meses después del trasplante, estos pacientes presentan a menudo persistencia e incluso elevaciones de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo⁴, confirmación de la persistencia de un alto remodelado óseo por histomorfometría⁵ y normalización de la respuesta calcémica a la infusión de PTH⁶. Todos estos datos sugieren que la recuperación de la función renal y por tanto la normalización de muchas de las alteraciones metabólicas que caracterizan a la uremia, podrían también revertir la resistencia a la acción de la PTH sobre el hueso. De esta forma, los efectos adversos de la PTH sobre el hueso podrían ser iguales o incluso peores en los pacientes trasplantados que en los urémicos, a pesar de que los primeros mantienen unas concentraciones de PTH en sangre significativamente menores. (iii) De acuerdo con el punto anterior, varios estudios clínicos han demostrado que la persistencia del hiperparatiroidismo es uno de los principales determinantes de las complicaciones óseas en el trasplantado renal^{7,8}.

Lograr el mejor control posible sobre la hiperfunción paratiroidea residual debe ser pues un objetivo importante para reducir la morbilidad en este grupo de pacientes.

La presente revisión intenta aportar datos que pudieran servir como base razonada para el uso terapéutico de los derivados activos de la vitamina D en el hiperparatiroidismo persistente del trasplantado renal.

PRODUCCION DE 1,25-DIHIIDROXICOLECALCIFEROL (1,25(OH)₂D) POR EL INJERTO RENAL

Numerosos estudios han demostrado que las concentraciones de 1,25(OH)₂D después del trasplante renal alcanzan niveles similares o ligeramente inferiores a los de la población control sana^{5,6,9-12}. Como excepciones a estos resultados, algunos investigadores han observado concentraciones bajas de 1,25(OH)₂D, en probable relación con deficiencias de 25-hidroxicolecalciferol (25OHD)¹³. También se ha observado concentraciones de 1,25(OH)₂D por encima de la normalidad durante los primeros meses de evolución post-trasplante¹⁴.

En general, los resultados de los estudios anteriormente citados se refieren casi siempre a cifras medias, llamando la atención la más amplia dispersión (mayor desviación estándar) cuando se compara con los controles sanos. Esto podría significar que dentro de una población de trasplantados renales, un determinado porcentaje tiene cifras por encima de la normalidad, mientras que en otros son anormalmente bajas.

En un estudio realizado en 28 receptores de injerto renal con creatinina sérica inferior a 2 mg/dl, a los que se les había suspendido previamente cualquier suplemento de fósforo, la concentración media de 1,25(OH)₂D entre los 12-18 meses post-trasplante era muy similar a la de una población control sana (53 ± 16 vs 49 ± 9 pg/ml), aunque en coincidencia con los datos aportados en la literatura, con una desviación estándar superior¹⁵. Los mejores determinantes de las concentraciones de 1,25(OH)₂D en estos pacientes fueron la función del injerto (aclaramiento de creatinina corregido a 1,73 m²) y las concentraciones de PTH. A casi cualquier grado de severidad de hiperparatiroidismo persistente, los paciente con una

Correspondencia: Dr. Francisco Caravaca
Servicio de Nefrología
Hospital Infanta Cristina
06080 Badajoz

función del injerto óptima ($\text{Ccr} > 70 \text{ ml/min}$) tenían concentraciones de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ significativamente superiores a los receptores con función renal subóptima. Estos datos sugerirían que siendo el hiperparatiroidismo secundario un estímulo para la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, la disminución leve-moderada de la función del injerto podría ser un factor limitante para el mantenimiento de unas concentraciones adecuadas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Ciertamente estos resultados no son nada originales si se extrapolan a lo que se cree que es uno de los principales mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal, pero apuntan a este subgrupo de receptores con insuficiencia leve-moderada del injerto como uno de los candidatos más idóneos para beneficiarse de un tratamiento con derivados activos de la vitamina D.

¿SON ADECUADAS LAS CONCENTRACIONES DE $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ EN EL TRASPLANTADO RENAL CON HIPERPARATIROIDISMO PERSISTENTE?

Sin duda uno de los argumentos más sólidos que se puede esgrimir en contra del tratamiento con derivados de la vitamina D para el control del hiperparatiroidismo persistente en el trasplantado renal son los niveles «normales» de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. No obstante, que las concentraciones de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sean similares a las de una población sana no quiere decir que sean adecuadas a lo que sería esperable teniendo en cuenta el grado de estímulo que sobre su producción están ejerciendo factores tales como la hipofosfatemia y elevaciones de la PTH.

Cuando se comparan los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en los pacientes trasplantados renales con hiperparatiroidismo persistente con los de un grupo de pacientes con hiperparatiroidismo primario y función renal normal, se observan diferencias muy significativas (fig. 1). Estas diferencias son aún más importantes en receptores de trasplante renal e hiperparatiroidismo persistente con normocalcemia. Todos estos datos sugieren que existe una inadecuada producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en el paciente trasplantado renal, y además del anteriormente citado factor limitante que podría suponer la disfunción del injerto, otros factores podrían sumarse a este déficit relativo.

OTROS FACTORES QUE PUEDEN LIMITAR LA PRODUCCION DE $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ EN EL TRASPLANTADO RENAL

Los receptores de trasplantes tienen un alto riesgo de desarrollo de lesiones malignas cutáneas. Por esta

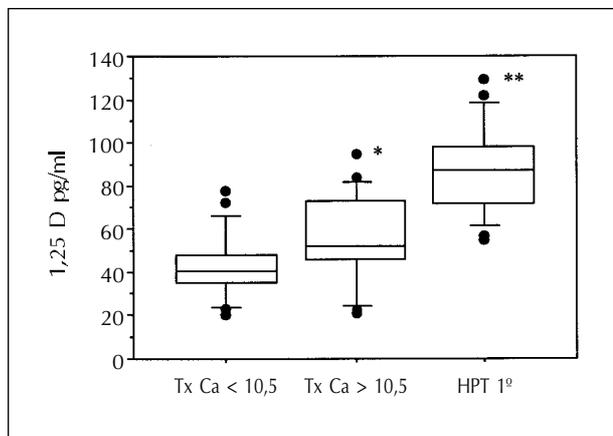


Fig. 1.—Representación gráfica de las concentraciones de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en 21 pacientes trasplantados con Ca sérico normal o bajo ($\text{Tx Ca} < 10,5$), 20 pacientes con Ca sérico superior a $10,5 \text{ mg/dl}$ ($\text{Tx Ca} > 10,5$) y 20 pacientes con hiperparatiroidismo primario con función renal normal. Los niveles de PTH en los 3 grupos eran: 153 ± 96 vs 302 ± 207 vs $128 \pm 73 \text{ pg/ml}$, respectivamente. Las concentraciones de fósforo sérico eran: $2,95 \pm 0,79$ vs $2,95 \pm 0,66$ vs $2,70 \pm 0,35$ respectivamente. Parte de estos datos han sido publicados previamente [15]. * $p < 0,001$ grupo $\text{Tx Ca} < 10,5$ vs grupo $\text{Tx Ca} > 10,5$. ** $p < 0,0001$ grupo hiperparatiroidismo primario vs grupo $\text{Tx Ca} < 10,5$ y grupo $\text{Tx Ca} > 10,5$ (test t de Student).

razón, una recomendación muy extendida es el evitar la exposición solar. Este déficit de exposición solar junto a un cierto grado de carencia dietética de vitamina D puede provocar déficit de 25OHD . Se ha observado en algunos estudios realizados en pacientes trasplantados de países septentrionales que los niveles bajos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se correlacionan con deficiencias de 25OHD ¹³, sobre todo en invierno¹².

La ciclosporina ha sido implicada como responsable del déficit de producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en el trasplantado renal¹⁶. Sin embargo, la metodología y resultados de este estudio son muy discutibles y no reproducibles por otros investigadores¹⁷.

El papel de los corticoides sobre el metabolismo de la vitamina D es controvertido. La administración de betametasona a animales de experimentación reduce a corto plazo las concentraciones de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en un 40-50%¹⁸, y la dexametasona es capaz de inhibir en casi un 60% la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en cultivos de células renales de pollo¹⁹. Sin embargo, la administración de prednisona, a dosis similares o superiores a las que se prescriben actualmente a los receptores de trasplante renal, tanto a sujetos sanos²⁰ como a pacientes con enfermedades crónicas^{21,22}, o el exceso de producción endógena de glucocorticoides²³, no sólo no modifica las concentraciones de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sino que incluso las puede elevar. Se ha

sugerido que los corticoides podrían incrementar la sensibilidad de la 1-alfa-hidroxilasa a estímulos como la PTH²⁴. En tan sólo un estudio realizado en niños que recibían corticoides por glomerulopatías y síndrome nefrótico se observó un descenso significativo de las concentraciones de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ²⁵. Sin embargo, se ha demostrado que el déficit de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en pacientes con síndrome nefrótico es debido a descensos de la fracción $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ unida a proteínas, presentando concentraciones de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ libres — la presumible fracción biológicamente activa— en el rango de la normalidad²⁶.

La hipótesis de que el suero urémico contiene sustancias que son capaces de inhibir la actividad 1-alfa-hidroxilasa ha sido repetidamente sugerida por un grupo investigador^{27,28}. Entre las potenciales sustancias inhibitorias de la 1-alfa-hidroxilasa se encuentra el ácido úrico, tan frecuentemente elevado en receptores de trasplante renal. Se ha demostrado que la reducción de las concentraciones de ácido úrico sérico mediante alopurinol en pacientes con insuficiencia renal incrementa significativamente las concentraciones de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ²⁸.

La hipofosfatemia es un reconocido estímulo sobre la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ^{29,30}. Una importante proporción de receptores de trasplante renal presentan hipofosfatemia, que en parte esta relacionada con el hiperparatiroidismo persistente. La administración de suplementos de fósforo a estos pacientes ha sido considerada desde hace muchos años como una práctica deplorable³¹, aunque sigue siendo frecuente su prescripción. En un reciente estudio llevado a cabo en nuestro hospital (datos aún no publicados), la administración de suplementos orales de fósforo a receptores de trasplante renal con creatinina inferior a 2 mg/dl y fosfatemia inferior a 3,5 mg/dl, condujo a un incremento significativo de las concentraciones de PTH y un descenso también significativo de las concentraciones de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Curiosamente, aunque la administración de suplementos de fósforo condujo a un incremento de PTH casi idéntico (33% vs 35%) entre aquellos pacientes con función del injerto óptima ($\text{Ccr} > 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) o subóptima, el descenso de las concentraciones de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se observó de forma casi exclusiva en el grupo con función del injerto óptima (21% de descenso respecto a concentraciones previas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vs 1,4% de incremento en los receptores con función del injerto subóptima). Por tanto estos resultados sugerirían que un grado moderado de hipofosfatemia en el trasplantado renal podría estar ejerciendo una acción beneficiosa sobre el control del hiperparatiroidismo persistente y sobre la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, sobre todo en aquellos receptores con buena función del injerto.

¿MEJORA EL CONTROL DEL HIPERPARATIROIDISMO CON LA ADMINISTRACION FARMACOLOGICA DE DERIVADOS DE LA VITAMINA D?

Son muy escasos los ensayos clínicos publicados sobre el uso de derivados de la vitamina D para el control del hiperparatiroidismo persistente en pacientes trasplantados³²⁻³⁴. En todos ellos se demuestra que la administración de 1-alfa o calcitriol a dosis bajas reduce significativamente las concentraciones de PTH, eleva la calcemia y fosfatemia e incrementa la reabsorción tubular de fosfatos. Desgraciadamente, el número de pacientes incluidos en cada uno de estos estudios es escaso y los resultados publicados son a corto plazo.

Una cuestión clave para establecer el posible efecto beneficioso del tratamiento con derivados de la vitamina D para el control del hiperparatiroidismo persistente es si unas concentraciones más elevadas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ podrían acelerar el proceso de involución de la hiperplasia paratiroidea o simplemente reducirían la secreción de PTH por célula (componente de hipertrofia). Por estudios recientemente publicados, es improbable que niveles por encima de los que usualmente presentan los receptores de trasplante renal tengan un efecto directo adicional sobre el proceso involutivo de la hiperplasia paratiroidea³⁵. Sin embargo, la administración farmacológica de derivados activos de la vitamina D sí podría mejorar el balance de calcio y adecuar la calcemia a lo que sería esperable en una situación de hiperparatiroidismo con buena función renal. La causa de que pacientes trasplantados con función satisfactoria del injerto e hiperparatiroidismo persistente presenten concentraciones de calcio sérico normales o bajos es incierta. La malabsorción de calcio, inducida o no por corticoides podría jugar un papel importante^{6,9,36,37}. Las concentraciones de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se correlacionan con la absorción intestinal de calcio en pacientes con hiperparatiroidismo primario³⁸. Más aún, cuando se administra 1-alfa- o calcitriol a trasplantados mejora significativamente el balance de calcio y de fósforo^{32,37}. La administración de una sobrecarga oral de calcio reduce las concentraciones de PTH y mejora la hipofosfatemia en trasplantados renales³⁹. La osteopenia, balances negativos de calcio e incrementos de PTH que se observa en otros pacientes no trasplantados que reciben tratamiento crónico con corticoides, mejora significativamente con la sola administración de $25(\text{OH})\text{D}$ y calcio⁴⁰. Todos estos datos sugieren que los suplementos farmacológicos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ podrían ejercer un efecto reductor sobre la PTH a tra-

vés de una mejoría en el balance de calcio, más que por un efecto directo sobre la glándula, aunque este punto debe ser demostrado con nuevos estudios.

¿CUAL PODRIASER EL CANDIDA TO IDEAL PARA SER TRATADO CON CALCITRIOL?

Por todo lo anteriormente comentado, pacientes trasplantados con hiperparatiroidismo leve-moderado (PTH < 200 pg/ml) de más de un año de evolución post-trasplante, con calcio sérico normal o reducido y disfunción del injerto leve-moderada tendrían más altas probabilidades de reducir significativamente las concentraciones de PTH como respuesta a la administración de calcitriol a dosis bajas, ajustadas a la calcemia y calciuria. No obstante, antes de iniciar el tratamiento con calcitriol se debería comprobar (medición concentraciones séricas) o asegurar que no existe déficit de 25OHD (administración de pequeños suplementos de vitamina D, principalmente durante períodos invernales), además de restringir o suspender los suplementos de fósforo. Si el paciente presentara hipofosfatemia severa, podría estar indicado comenzar con calcitriol asociado o no con suplementos de fósforo.

Por el contrario, pacientes con hiperparatiroidismo persistente severo, sobre todo aquellos con una historia de hiperparatiroidismo severo antes del trasplante, con hipercalcemia e hipercalciuria de más de un año de evolución post-trasplante, a pesar de una buena función del injerto, tendrían menos probabilidades de éxito y mayor riesgo de efectos secundarios con la administración de calcitriol.

¿POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE LA ADMINISTRACION DE DERIVADOS DE LA VITAMINA D EN EL TRASPLANTADO RENAL?

La administración de derivados activos de vitamina D a pacientes trasplantados con hiperparatiroidismo persistente podría provocar hipercalcemia e hipercalciuria. Aunque la formación de litiasis es una complicación infrecuente en receptores de trasplante renal, un incremento de la excreción de calcio podría incrementar potencialmente el riesgo litogénico. El receptor de un trasplante renal presenta frecuentemente otras alteraciones metabólicas que potencialmente le predisponen al desarrollo de cálculos urinarios (hipocitruuria e hiperoxaluria)⁴¹, aunque se ha descrito que a pesar de estas alteraciones, la sobresaturación de calcio-oxalato o calcio-fosfato es similar en trasplantados que en los controles sanos⁴².

La actividad del 1,25(OH)₂D no sólo se centra en el metabolismo mineral sino que juega además un importante papel en el sistema inmunitario (ver referencias 43 y 44). El 1,25(OH)₂D y otros derivados menos hipercalcémicos no sólo no parecen perjudicar sino que han demostrado ejercer acciones beneficiosas sobre la inmunotolerancia^{45,46} y podrían ser utilizados en un futuro próximo como potenciadores o ahorradores de fármacos inmunosupresores.

BIBLIOGRAFIA

1. Kleerekoper M, Ibels LS, Ingham JP, McCarthy SW, Mahony JF, Stewart JH, Posen S: Hyperparathyroidism after renal transplantation. *Br Med J* 3: 680-682; 1975.
2. Pletka PG, Strom TB, Hampers CL, Griffiths H, Wilson RE, Bernstein DS, Sherwood LM, Merrill JP: Secondary hyperparathyroidism in human kidney transplant recipients. *Nephron* 17: 371-381; 1976.
3. Dumoulin G, Hory B, Nguyen NU, Bresson C, Fournier V, Bouhaddi M, Chalopin JM, Saint-Hillier Y, Regnard J: No trend toward a spontaneous improvement of hyperparathyroidism and high bone turnover in normocalcemic long-term renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 29: 746-753, 1997.
4. Pietschmann P, Vychytil A, Woloszczuk W, Kovarik J: Bone metabolism in patients with functioning kidney grafts: increased serum levels of osteocalcin and parathyroid hormone despite normalisation of kidney function. *Nephron* 59: 533-536, 1991.
5. Briner VA, Thiel G, Monier-Faugere MC, Bognar B, Landmann J, Kamber V, Malluche HH: Prevention of cancellous bone loss but persistence of renal bone disease despite normal 1,25 vitamin D levels two years after kidney transplantation. *Transplantation* 59: 1393-1400, 1995.
6. Sakhaee K, Brinker K, Helderman JH, Bengfort JL, Nizar MJ, Hull AR, Pak CY: Disturbances in mineral metabolism after successful renal transplantation. *Miner Electrolyte Metab* 11: 167-172, 1985.
7. Nehme D, Rondeau E, Paillard F, Moreau JF, Nussaume O, Kanfer A, Sraer JD: Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: relation with hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 4: 123-128, 1989.
8. Julián BA, Laskow DA, Dubovsky J, Duvosky EV, Curtis JJ, Quarles LD: Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 325: 544-550, 1991.
9. Farrington K, Varghese Z, Newman SP, Ahmed KY, Fernando ON, Moorhead JF: Dissociation of absorption of calcium and phosphate after successful cadaveric renal transplantation. *Br J Med* 1: 712-714, 1979.
10. Fensfeld AJ, Gutman RA, Drezner M, Llach F: Hypophosphatemia in long-term renal transplant recipients: effect on bone histology and 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Miner Electrolyte Metab* 12: 333-341, 1986.
11. Riancho JA, De Francisco ALM, Del Arco C, Amado JA, Cortuelo JG, Arias M, González-Macías J: Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D after renal transplantation. *Miner Electrolyte Metab* 14: 332-337, 1988.
12. Saha HHT, Salmela KT, Ahonen PJ, Pietilä KO, Mörsky PJ, Mustonen JT, Lalla NLT, Pasternack AI: Sequential changes in vitamin D and calcium metabolism after successful renal transplantation. *Scand J Urol Nephrol* 28: 21-27, 1994.
13. Lucas PA, Woodhead JS, Brown RC: Vitamin D3 metabolites in chronic renal failure and after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 3: 70-76, 1988.

CALCITRIOL: UTILIDAD E INDICACIONES EN EL TRASPLANTADO RENAL

14. Garabedian M, Silve C, Levy-Bentolila D, Bourdeau A, Ulmann A, Nguyen TM, Lieberherr M, Broyer M, Balsan S: Changes in plasma 1,25 and 24,25-dihydroxyvitamin D after renal transplantation in children. *Kidney Int* 20: 403-410; 1981.
15. Caravaca F, Fernández MA, Cubero J, Aparicio A, Jiménez F, García MC: Are appropriate plasma 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentrations after successful kidney transplantation? *Nephrol Dial Transplant* (in press).
16. Graziani G, Castelnovo C, Aroldi A, Adami S, Vigano E, Casati S, De Vecchi A: Response of renal transplanted patients to oral calcium load. *Nephrol Dial Transplant* 5: 531-534, 1990.
17. Dumoulin G, Hory B, Nguyen NU, Henriët MT, Bresson C, Regnard J, Saint-Hillier Y: Lack of evidence that cyclosporine treatment impairs calcium-phosphorus homeostasis and bone remodeling in normocalcemic long-term renal transplant recipients. *Transplantation* 59: 1690-1694, 1995.
18. Fox J, Ross R, Care AD: Effects of acute and chronic treatment with glucocorticoids on the intestinal absorption of calcium and phosphate and on plasma 1,25-dihydroxyvitamin D levels in pigs. *Clin Sci* 69: 553-559, 1985.
19. Henry HL: Effect of dexamethasone on 25-hydroxyvitamin D3 metabolism by chick kidney cell cultures. *Endocrinology* 118: 1134-1138, 1986.
20. Hahn TJ, Halstead LR, Baran DT: Effects of short term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 111-115, 1981.
21. Lund B, Storm TL, Lund B, Melsen F, Mosekilde L, Andersen RB, Egmos C, Sorensen OH: Bone mineral loss, bone histomorphometry and vitamin D metabolism in patients with rheumatoid arthritis on long-term glucocorticoid treatment. *Clin Rheumatol* 4: 143-149, 1985.
22. Bikle DD, Halloran B, Fong L, Steinbach L, Shellito J: Elevated 1,25-dihydroxyvitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with prednisone. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 456-461, 1993.
23. Seeman E, Kumar R, Hunder GG, Scott M, Heath H III, Riggs BL: Production, degradation, and circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in health and in chronic glucocorticoid excess. *J Clin Invest* 66: 664-669, 1980.
24. Braun JJ, Juttman JR, Visser TJ, Birkenhager JC: Short-term effect of prednisone on serum 1,25-dihydroxyvitamin D in normal individuals and in hyper- and hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol* 17: 21-28, 1982.
25. Chesney RW, Mazess RB, Hamstra AJ, DeLuca HF, O'Reagan S: Reduction of serum 1,25-dihydroxyvitamin-D3 in children receiving glucocorticoids. *Lancet* 2: 1123-1125, 1978.
26. Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE, Padalino PK, Cushner HM, Copley JB: Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int* 41: 161-165, 1992.
27. Hsu CH, Patel S: Uremic plasma contains factors inhibiting 1 alpha-hydroxylase activity. *J Am Soc Nephrol* 3: 947-952, 1992.
28. Vanholder R, Patel S, Hsu CH: Effect of uric acid on plasma levels of 1,25(OH)2D in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 4: 1035-1038, 1993.
29. Tanaka Y, De Luca HF: The control of 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism by inorganic phosphorus. *Arch Biochem Biophys* 154: 566-574, 1973.
30. Portale AA, Halloran BP, Morris RC Jr: Physiologic regulation of the serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest* 83: 1494-1499, 1989.
31. Parfitt AM: Hypercalcemic hyperparathyroidism following renal transplantation: differential diagnosis, management, and implications for cell population control in the parathyroid gland.
32. Graf H, Kovarik J, Stummvoll HK, Wolf A, Pingera WF: Renal phosphate wasting after successful kidney transplantation: 1-alpha vitamin D therapy in patients with normal parathyroid gland activity. *Nephron* 28: 285-288, 1981.
33. Steiner RW, Ziegler M, Halasz NA, Catherwood BD, Manolagas S, Deftos LJ: Effect of daily oral vitamin D and calcium therapy, hypophosphatemia, and endogenous 1-25 dihydroxycholecalciferol on parathyroid hormone and phosphate wasting in renal transplant recipients. *Transplantation* 56: 843-846, 1993.
34. Lobo PI, Cortez MS, Stevenson W, Pruett TL: Normocalcemic hyperparathyroidism associated with relatively low 1:25 vitamin D levels post-renal transplant can be successfully treated with oral calcitriol. *Clin Transplantation* 9: 277-281, 1995.
35. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J: Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 96: 1786-1793, 1995.
36. Pierides AM, Aljama P, Kerr DN, Scott M, Norman AW: Effect of 1alpha-hydroxycholecalciferol, 1,25-dihydroxycholecalciferol, 24R,25-dihydroxycholecalciferol and successful renal transplantation on calcium absorption in haemodialysis patients. *Nephron* 20: 203-211, 1978.
37. Walker GS, Peacock M, Marshall DH, Giles GR, Davison AM: Factors influencing the intestinal absorption of calcium and phosphorus following renal transplantation. *Nephron* 26: 225-229, 1980.
38. Kaplan RA, Haussler MR, Deftos LJ, Bone H, Pak CY: The role of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D in the mediation of intestinal hyperabsorption of calcium in primary hyperparathyroidism and absorptive hypercalciuria. *J Clin Invest* 59: 756-760, 1977.
39. Dumoulin G, Hory B, Nguyen NU, Henriët MT, Bresson C, Regnard J, Saint-Hillier Y: Acute oral calcium load decreases parathyroid secretion and suppresses tubular phosphate loss in long-term renal transplant recipients. *Am J Nephrol* 15: 238-244, 1995.
40. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH: Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia. Effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest* 64: 655-665, 1979.
41. Caravaca F, Cid MC, Cubero JJ, García MC: Estudio de las alteraciones de la excreción urinaria que predisponen al desarrollo de litiasis renal en pacientes trasplantados. *Nefrología* 17: 310-316, 1997.
42. Dumoulin G, Hory B, Nguyen NU, Henriët MT, Bresson C, Bittard H, Saint-Hillier Y, Regnard J: Lack of increased urinary calcium-oxalate supersaturation in long-term kidney transplant recipients. *Kidney Int* 51: 804-810, 1997.
43. Lemire JM: Immunomodulatory role of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Cell Biochem* 49: 26-31, 1992.
44. Casteels K, Bouillon R, Waer M, Mathieu C: Immunomodulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 4: 313-318, 1995.
45. Mathieu C, Bouillon R, Rutgeerts O, Vandeputte M, Waer M: Potential role of 1,25(OH)2 vitamin D3 as a dose-reducing agent for cyclosporine and FK506. *Transplant Proc* 26: 3130, 1994.
46. Kallio E, Hayry P, Pakkala S: MC1288, a vitamin D analogue, reduces short- and long-term renal allograft rejection in the rat. *Transplant Proc* 28: 3113, 1996.

PREGUNTAS AL DR. CARAVACA

(Ponencia: Calcitriol: utilidad e indicaciones en el trasplantado renal)

1. Es evidente que la hipofosforemia si algo hace es colaborar a que los niveles sean un poco más altos y si llegan a ser normales o subnormales, está colaborando. Sin embargo, tu mismo lo has dicho, siempre ha existido un miedo a esa hipofosforemia que es una hipofosforemia que está claramente expresando la buena respuesta renal a la PTH y no tiene nada que ver con problemas de nutrición, uno lo asocia probablemente y por eso trata de corregirla. Entonces, ¿has encontrado al revisar algún tipo de efecto negativo, importante, a largo plazo que realmente justifique en alguna ocasión reemplazar el fósforo? Es decir, en las series muy a largo plazo que mantiene la hipofosforemia, que nunca ha reemplazado fósforo que no sé cuántos serán ni sé cuántos han mantenido esa postura siguiendo un poco el comentario * que me parece lógico, si realmente alguien ha encontrado algo negativo de esa hipofosforemia que justifique realmente, alguna vez, tener medidas activas.

Hay un estudio clásico de Arnord Felsenfeld que hace biopsias y demuestra que aunque se tenga el fósforo bajo, estos pacientes no desarrollan nunca osteomalacia como se podría pensar. Entonces la hipofosforemia, yo creo que sí se debería tratar pero no con fósforo. Estos pacientes también se ha demostrado que tienen mala absorción del fósforo, una de las posibles alternativas sería tratar la hipofosforemia con dosis bajas o medias de calcitriol, por ejemplo. Aumentar la absorción intestinal de fósforo.

2. Yo quería insistir Dr. Caravaca, es que nosotros damos fósforo, ¿quiere decirse que los expertos aquí reunidos recomiendan que en hipofosforemia por debajo de dos, no debemos dar fósforo en absoluto?

No, yo ya lo repito, que sí, en situaciones en que hay una hipofosforemia importante que puede tener, incluso, efectos depresores miocárdicos. Pero yo creo que se debe dar menos de lo que se da. Por mucho fósforo que se se de, tampoco encuentras grandes elevaciones del fósforo sérico. Entonces, habrá que tomar alternativas para subir ese fósforo sérico. Yo creo que una de las alternativas podría ser los derivados activos de la Vitamina D, con lo cual estamos matando dos pájaros de un tiro.

3. Está muy claro que en los enfermos en que nos iría bien poder dar Vitamina D después del trasplante renal, son los que tienen un hiperpara severo y en estos está muy claro que no lo podemos dar porque nos hacen hipercalcemias y nos dan complicaciones importantes. Pero en el grupo de pacientes que tienen un hiperpara moderado o que tienen, llamémosle, un aumento moderado de PTH, como no está demostrado que esta PTH esté haciendo mucho daño sobre el hueso, y como además ya se ha comentado hoy a lo largo del día, que a lo mejor el hecho de que esté la PTH elevada nos estimula el turnover óseo y nos contrarresta la acción negativa de otros fármacos como los corticoides o la ciclosporina, si es que en algún momento puede actuar como bloqueador del turnover óseo, yo me pregunto ¿estamos seguros que podemos indicar la Vitamina D en pacientes con hiperpara moderado sin tener claramente algún reflejo de que esta PTH está haciendo daño en el hueso, sin biopsia ósea, sin alguna elevación importante en los marcadores óseos?

Bueno, yo creo que todo esto está en estudio, yo no estoy seguro que una PTH moderada sea inocuo para un paciente trasplantado. Porque es lo mismo tener 200 de PTH en un trasplantado que 1.000 de PTH en un urémico. En pacientes con insuficiencia renal una PTH entre 150 incluso 250 mantienen un turnover óseo normal. Esto yo no se si se puede aplicar, a pacientes trasplantados. Pacientes trasplantados que tienen una función renal normal, que tienen el calcio alto, que tienen el fósforo bajo. Que la PTH tiene que estar un poco más alta, yo creo que hay otras alternativas a tener la PTH alta, yo no estoy seguro. Hay que estudiarlo. También nos han presentado hoy que tratar a estos pacientes con Vitamina D mejora a ciertos grupos como los trasplantados cardíacos, mejora la densidad ósea de estos pacientes.

4. Lo que pasa es que tú sabes que estos enfermos no tienen una función renal, en muchos casos, absolutamente normal. El trasplantado hepático, el trasplantado cardíaco, el riesgo de litiasis es menor y el riesgo de otras complicaciones como la hipertensión arterial es menor, en cambio en este tipo

de pacientes donde hay riesgos altos de calcificaciones, incluso, extrarrenales. Yo creo que habría que pensárselo mucho antes de indicar la Vitamina D, a menos que estemos muy convencidos de que hay una lesión realmente de repercusión sobre el hueso de esa paratohormona moderadamente elevada.

Yo el único problema que veo es que muchas veces, y esto pasa también en los pacientes con insuficiencia renal moderada, decimos, este paciente tiene una PTH que tiene dos, tres veces el valor normal, y cuando nos queremos dar cuenta ese paciente se nos ha ido de las manos y ha hecho un grado tan importante de hiperparatiroidismo que médicamente no podemos hacer nada. Yo no sé si en los trasplantados puede ocurrir lo mismo. Y en cuanto a la enfermedad adinámica ósea y el hiperparatiroidismo, yo la verdad, tampoco me creo mucho que la enfermedad adinámica ósea pura tenga ninguna repercusión sobre estos pacientes, incluso puede ser mejor que un hiperparatiroidismo.

Aportación de la Dra. Zamora de Nefrología Infantil:

Yo quisiera hacer una aportación desde el punto de vista de nefrólogo infantil, que la discusión que aquí está surgiendo de la Vitamina D o metabolitos de la Vitamina D post-trasplante, entonces yo quería indicar que nosotros, los pediatras, lo hemos hecho siempre desde el principio de empezar el trasplante. Todo niño trasplantado lleva su dosis modificada o adecuada según su grado de hiperparatiroidismo, generalmente no tenemos nunca, previo al trasplante o posterior al trasplante, los hiperpara que vosotros estáis manejando y nuestro tratamiento intentamos siempre post-trasplante mantener siempre una PTH en límites normales para la edad del niño, nosotros en el resultado del hiperparatiroidismo del niño lo vemos de forma inmediata, no tenemos que esperar a que haya fracturas, el niño no crece en cuanto que tiene un hiperpara, el niño post-trasplante con función renal adecuada y con grado de hiperparatiroidismo leve no crece. Y tú preguntabas, Dr. Caravaca, que hasta cuándo y qué pasará cuando suspendamos el tratamiento, pues yo te puedo contestar: cinco o seis años post-trasplante suspendemos el tratamiento con Vitamina D e inmediatamente te aparece el hiperparatiroidismo.