

# Influencia del hiperparatiroidismo secundario en el curso post-trasplante renal

J. V. Torregrosa, P. Clesca, A. Moreno, J. M. Campistol, F. Pons\*, M. J. Martínez de Osaba\*\* y F. Oppenheimer

Unidad de Trasplante Renal. \*Servicio de Medicina Nuclear. \*\*Servicio Hormonal. Hospital Clínic. Barcelona.

Si hoy en día se sabe que después del trasplante renal el hiperparatiroidismo secundario moderado-severo persiste en el tiempo sin resolverse salvo que se adopten medidas terapéuticas específicas, hasta hace unos años esta idea no estaba tan claramente extendida. La primera referencia que sugería que el hiperparatiroidismo secundario (terciario) podía persistir después del trasplante renal es del año 1969<sup>1</sup>. En el año 1973, un artículo publicado en el *New England Journal of Medicine*<sup>2</sup> refiere que después del trasplante renal hay un cierto número de pacientes que presentan una hipercalcemia persistente, que coincide con los pacientes afectados de hiperparatiroidismo secundario, además añaden que estos pacientes también presentaban hipofosfatemia y la mayoría de ellos requirieron paratiroidectomía para poder controlarse. En el año 1976 aparecen ya más referencias que hablan de la dificultad de controlar el hiperparatiroidismo secundario tras el trasplante renal<sup>3,4</sup>. Posteriormente, hasta los años 1985-86 no parecen encontrarse referencias relevantes al respecto<sup>5,6,7</sup>, prodigiándose mucho más en la última década, algunos de cuyos ejemplos recogemos en nuestra bibliografía<sup>8-14</sup>.

Centrándonos en la influencia que el hiperparatiroidismo secundario puede ejercer sobre la evolución del trasplante renal, podríamos agruparla en:

- A) Efecto sobre el post-trasplante inmediato
  - Necrosis tubular aguda
- B) Efecto sobre la evolución del trasplante a medio-largo plazo
  - Metabolismo óseo-mineral:
  - Masa ósea

- Osteonecrosis
- Litiasis renal, pancreatitis (hipercalcemia mantenida)
- Función renal
- Hematología: anemia
- Sistema inmunológico: rechazo
- Otros: Presión arterial. Lípidos

## A) EFECTO SOBRE EL POST-TRASPLANTE INMEDIATO

### 1. Necrosis tubular aguda

La necrosis tubular aguda es la causa más frecuente de deterioro de función del injerto renal en el post-trasplante inmediato y, suele resolverse espontáneamente en días o semanas. El impacto de la necrosis tubular aguda sobre la supervivencia y función del injerto a largo plazo sigue estando muy controvertida. Ahora bien, aunque el impacto a largo plazo sea mínimo, lo que sí es cierto es que complica el manejo del paciente y obliga a modificar los protocolos habituales de inmunosupresión. Diferentes factores como edad de donante y receptor, tiempo de isquemia, hipotensión e y/o hipovolemia intraoperatorias o postoperatorias, entre otros, se ven implicados en la génesis de la necrosis tubular aguda post-trasplante renal. Recientemente se ha descrito el hiperparatiroidismo secundario moderado-severo como uno de ellos<sup>15-17</sup>, lo que nosotros también pudimos demostrar en un trabajo ya publicado<sup>18</sup> con los mismos pacientes del estudio que hoy describiremos.

Los valores elevados de PTHi podrían provocar un incremento brusco del calcio citosólico de las células del túbulo proximal durante la reperfusión, lo cual podría agravar el efecto negativo del síndrome de isquemia-reperfusión, provocando una más severa y prolongada necrosis tubular aguda post-trasplante en estos pacientes.

Correspondencia: Dr. J. V. Torregrosa  
Unidad Trasplante Renal  
Hospital Clínic  
Villarroel, 170  
08036 Barcelona

## **B) EFECTO SOBRE LA EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE A MEDIO-LARGO PLAZO**

### **1. Metabolismo óseo-mineral**

#### **1.1. Masa ósea**

El trasplante renal funcionante, a pesar de que restituye el metabolismo mineral óseo y los factores etiológicos que conducen a la osteodistrofia renal, provoca una persistente pérdida de masa ósea, como han demostrado algunos estudios<sup>3, 19, 20</sup>. Esta persistencia de la patología ósea se ha atribuido al efecto negativo que sobre el metabolismo óseo puede tener la terapia inmunosupresora, especialmente en el caso de los esteroides (19). Es bien conocido que el tratamiento prolongado con glucocorticoides produce osteoporosis que afecta más al hueso trabecular que al hueso cortical<sup>20, 21</sup>. Una dosis mínima de prednisona produce una pérdida significativa de hueso trabecular, siendo esta pérdida mayor durante las primeras semanas de tratamiento. Se ha descrito una pérdida de hueso trabecular a dosis tan bajas como 7,5 mg/día. Patogenéticamente se ha postulado que esta pérdida obedece a que, de forma indirecta, disminuyen la producción gonadal y suprarrenal de esteroides sexuales, disminuyen la absorción intestinal de calcio, alteran el metabolismo de la vitamina D, alteran la excreción renal de calcio y fosfatos y actúan de forma directa sobre el hueso estimulando la resorción e inhibiendo la formación ósea<sup>22-24</sup>.

La ciclosporina A al igual que el Tacrólimus también poseen, aunque de menor relevancia, efectos deletéreos sobre el hueso, descritos en otra parte de esta monografía.

El hiperparatiroidismo secundario constituye, en orden de importancia, el segundo factor negativo sobre el metabolismo óseo tras el trasplante renal<sup>25, 26</sup>.

#### **1.2. Osteonecrosis**

Diferentes trabajos relacionan la mayor incidencia de osteonecrosis con el hiperparatiroidismo secundario debido fundamentalmente a la pérdida de densidad mineral ósea, aunque el efecto negativo más importante lo constituye el tratamiento esteroideo<sup>27, 28</sup>. La introducción de la Ciclosporina A, y más recientemente otros inmunosupresores como Tacrólimus o micofenolato mofetil han permitido disminuir significativamente la dosis de esteroides, habiéndose observado una reducción en la incidencia de necrosis óseas avasculares<sup>29, 30</sup>.

#### **1.3. Hipercalcemia (litiasis renal, pancreatitis)**

Si bien la frecuencia de litiasis en el injerto renal no es una complicación frecuente, la hipercalcemia mantenida puede provocar cuadros de litiasis renal<sup>31</sup>. Ya en el año 1976, Leapman y cols.<sup>32</sup> comunicaron un caso de nefrolitiasis e hicieron una revisión de la literatura respecto a nefrolitiasis y nefrocalcinosis post-trasplante renal, aconsejando la paratiroidectomía como tratamiento de elección. La hipercalcemia *per se* es una causa de pancreatitis, Sitges-Serra y cols. publicaron en 1988 tres casos de pancreatitis post-trasplante renal asociada a hiperparatiroidismo<sup>33</sup>, y tras revisar la literatura también recomendaban la paratiroidectomía.

### **2. Función renal**

Ya sea secundaria a la hipercalcemia, secundaria a las alteraciones lipídicas e incluso secundaria a las elevaciones en la presión arterial, lo cierto es que el hiperparatiroidismo se ha asociado a un deterioro de función renal, e incluso su tratamiento se ha referido como protector frente a la evolución de la insuficiencia renal crónica<sup>34</sup>.

### **3. Anemia**

En la literatura encontramos numerosas referencias que relacionan hiperparatiroidismo y anemia (35-37). Por un lado se considera que una de las causas principales de la anemia es la fibrosis de la médula ósea secundaria al hiperparatiroidismo y por otro, la PTH se ha considerado tradicionalmente como una toxina urémica y por tanto subsidiaria de poder interferir con la hematopoyesis e incluso la vida media de los hematíes.

### **4. Sistema inmunológico: rechazo**

Trabajos tanto clínicos como experimentales publicados en los últimos años indican que la PTH puede actuar como inmunomodulador<sup>38-43</sup>. Se ha visto que los pacientes con hiperparatiroidismo tienen mayor incidencia de neoplasias, leucemia y gammopatía monoclonal. El hecho de que la mayoría de las alteraciones inmunológicas se resuelvan tras la paratiroidectomía tanto en pacientes como en animales de experimentación refuerza esta teoría. El mecanismo no está del todo aclarado. Es posible que la PTH actúe directamente sobre los leucocitos

pues ambos, linfocitos T y linfocitos B poseen receptores de PTH. Otro mecanismo posible es a través del incremento en el contenido de calcio citosólico, el cual se asocia con un aumento en la producción de IL-2.

Una vez esbozados los posibles efectos negativos del hiperparatiroidismo secundario, el objetivo del presente estudio fue revisar la influencia del hiperparatiroidismo sobre la evolución del trasplante renal en base a los apartados expuestos anteriormente, sin extendernos en algunos de ellos que serán descritos en otros artículos de esta monografía.

## MATERIAL Y METODOS

### Pacientes

Se incluyeron en el estudio 102 pacientes, no seleccionados, afectos de Insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis Periódica, a los que se realizó trasplante renal con injerto procedente de cadáver.

Se excluyeron únicamente los afectos de Diabetes Mellitus y los paratiroidectomizados previamente al trasplante renal.

Se trataba de 41 mujeres y 61 hombres, con una edad media de  $45 \pm 14$  años y un tiempo en hemodiálisis pretrasplante de  $57 \pm 43$  meses. De ellos 88 recibían su primer injerto renal y 14 su segundo (retrasplantados). La enfermedad renal primaria era en 33 casos una glomerulonefritis crónica, en 27 nefritis túbulo-intersticial, 10 poliquistosis renal del adulto, 12 nefroangiosclerosis, y 20 de etiología no filiada.

Veintidós pacientes (21,5%) presentaban un hiperparatiroidismo secundario moderado-severo en el momento del trasplante y no había ningún paciente paratiroidectomizado.

Como tratamiento inmunosupresor 19 de los pacientes (18,6%) se mantuvieron con ciclosporina A en monoterapia y 83 recibieron ciclosporina más prednisona (81,4%), de los cuales 32 recibieron altas dosis de prednisona (de ellos también 19 recibieron OKT3 o Suero antilinfocitario) como tratamiento de rechazo agudo.

La dosis inicial de ciclosporina fue de 10 mg/Kg de peso/día, reducida gradualmente según los niveles sanguíneos de ciclosporinemia, con objeto de mantener niveles de entre 150-250 ng/ml RIA específico. La dosis de prednisona fue de 1 mg/Kg de peso/día durante los tres primeros días post-trasplante con posterior reducción gradual hasta dosis de 0,15-0,25 mg/Kg de peso/día a los seis

meses. En los casos de rechazo agudo se administraron 0,5 g de prednisona/24 horas durante tres días con reducción rápida hasta alcanzar las dosis previas.

Ninguno de los paciente incluidos recibió durante el período de estudio otras drogas que pudiesen modificar el metabolismo óseo mineral tales como calcitonina, difosfonatos, calcitriol, suplementos de calcio o terapéutica hormonal.

### Diseño del estudio

Inmediatamente antes del trasplante y a los 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses post-trasplante se practicaron los siguientes estudios:

- Rx simple de columna lumbar
- DEXA de columna lumbar y cuello femoral
- Pre trasplante y trimestralmente se realizaron las siguientes determinaciones analíticas sanguíneas: PTHi, Calcio, Fósforo, Fosfatasa alcalina,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , Aluminio (24 primeros meses).
- creatinina y Aclaramiento de creatinina y Ciclosporinemia.

Dentro de los cinco días post-TR y a los 12 meses se practicó, en los pacientes afectos de Hiperparatiroidismo secundario moderado-severo, una curva sigmoidal y set point de Calcio.

También se consideraron las habituales determinaciones de bioquímica general incluyendo enzimas hepáticos y hemograma.

Se recogieron datos de alteración metabolismo óseo de la historia clínica así como los episodios de rechazo.

### Determinaciones de laboratorio

Los niveles séricos de PTHi se determinaron mediante inmunoradiometría (IRMA, Nichols Institute, USA) con un rango de normalidad entre 12-65 pg/ml. Los niveles plasmáticos de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  mediante un radioreceptor tras purificación cromatográfica en columna de  $\text{C}_{18}\text{OH}$  (Nichols Institute, USA) con un rango de normalidad de entre 18-62 ng/ml. Los niveles séricos de Aluminio mediante espectrometría de absorción atómica electrotrémica, los de Ciclosporinemia mediante RIA monoclonal específico y los de Calcio, Fósforo, Fosfatasas alcalinas y creatinina se determinaron mediante técnicas estándar con autoanalizador.

## Medida de la densidad mineral ósea

La densidad mineral ósea se determinó mediante un absorciómetro de rayos X de doble energía (DEXA) modelo LUNAR DPX-L.

Los escaners se realizaron a nivel de columna lumbar (L2, L3 y L4) y cuello femoral derecho. Los resultados se expresaron en  $\text{gr}/\text{cm}^2$  y calculados al dividir el contenido mineral óseo de hidroxiapatita de cada región por el área ósea de proyección. Se realizó un control de calidad mediante calibración interna diaria con un fantoma específico suministrado por la casa manufacturadora y un test semanal mediante un fantoma aluminico similar a la columna lumbar. El coeficiente de variación *in vitro* de nuestro laboratorio fue de 0.5%, 0.8% en voluntarios normales y 1.3% en pacientes con osteoporosis.

Los valores de densidad mineral ósea se compararon con valores de referencia de voluntarios sanos de nuestra área geográfica y, asimismo, se corrigieron para edad y sexo, expresándose, como el número de desviaciones estándar (z-score) del valor normal que le correspondería al paciente según área geográfica, edad y sexo.

## Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar. El Análisis estadístico se realizó mediante t de Student para comparar diferencias de variables continuas, Chi cuadrado para proporciones, Análisis de la varianza y test de Fisher con coeficiente de correlación de Pearson cuando se requirió, para las diferencias entre grupos y un Análisis de regresión lineal para correlaciones. Como método multivariado se utilizó el análisis de regresión logística. Valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## RESULTADOS

### 1. HPT y necrosis tubular aguda

En cuanto a la relación hiperparatiroidismo y necrosis tubular aguda. Encontramos una correlación altamente significativa entre la necrosis tubular y la PTH intacta. La conclusión fue que la necrosis tubular era más frecuente en mujeres, en trasplantados, en pacientes que habían estado en diálisis más de cinco años, pacientes que tenían más de 60 años, con un tiempo de isquemia fría del injerto superior de 18 horas y con unas cifras de PTHi superiores a 240  $\text{pg}/\text{ml}$  en el momento del trasplante.

### 2. HPT y masa ósea

La DMO media basal, expresada como porcentaje respecto de la población normal, fue de  $100,6 \pm 16,2\%$  a nivel columna lumbar y de  $96,4 \pm 18,2\%$  a nivel cuello femoral, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre la DMO media de la población sana y la de los pacientes en hemodiálisis. Tampoco se observaron diferencias significativas entre DMO (tanto lumbar como femoral) y enfermedad renal primaria, tiempo en hemodiálisis ni valores basales de calcio, fósforo o calcitriol. La DMO lumbar se correlacionó inversamente con el grado de hiperparatiroidismo ( $p < 0,05$ ) y niveles de fosfatasa alcalina ( $p < 0,05$ ) basales.

La evolución de los parámetros bioquímicos tras el trasplante renal se expresa en la [tabla I](#). Tanto a los seis meses como a los 12 y 24 meses post-trasplante, los niveles sanguíneos de creatinina, calcio, fósforo, calcitriol, aluminio y ciclosporinemia se encuentran dentro de la normalidad. Los niveles de fosfatasas alcalinas permanecían elevados a los seis meses pero se habían normalizado a los 12 meses.

**Tabla I.** Evolución parámetros bioquímicos y de densidad mineral ósea

	Basal (n = 102)	6 meses (n = 102)	12 meses (n = )	24 meses (n = )	36 meses (n = )	48 meses (n = )	60 meses (n = )
PTHi	188 $\pm$ 248	179 $\pm$ 197	208 $\pm$ 294	211 $\pm$ 321	209 $\pm$ 196	142 $\pm$ 113	168 $\pm$ 153
Calcitriol	9,9 $\pm$ 10,2	40 $\pm$ 32	44 $\pm$ 24	26 $\pm$ 10	31 $\pm$ 13	51 $\pm$ 16	—
Ca	10,5 $\pm$ 1,3	9,7 $\pm$ 0,8	10 $\pm$ 0,6	10,2 $\pm$ 0,9	10,1 $\pm$ 1	9,9 $\pm$ 0,8	9,9 $\pm$ 0,7
P	5,4 $\pm$ 2,1	3,7 $\pm$ 2,2	3,4 $\pm$ 0,9	3,7 $\pm$ 0,8	3,8 $\pm$ 0,9	3,7 $\pm$ 1	3,7 $\pm$ 1
FA	184 $\pm$ 96	401 $\pm$ 257	255 $\pm$ 98	129 $\pm$ 111	230 $\pm$ 113	216 $\pm$ 99	218 $\pm$ 97
Creatinina	9,8 $\pm$ 3,2	2,1 $\pm$ 1,5	2 $\pm$ 1,8	1,6 $\pm$ 0,8	2,4 $\pm$ 2,1	2,3 $\pm$ 2,1	2,5 $\pm$ 2,1
Al	42 $\pm$ 30	19 $\pm$ 16	20 $\pm$ 9	16 $\pm$ 17	—	—	—
DMO	-0,2 $\pm$ 1,3	-1,2 $\pm$ 0,9	-0,5 $\pm$ 1,4	-0,6 $\pm$ 1,2	-0,2 $\pm$ 1,4	-0,2 $\pm$ 1,7	0,03 $\pm$ 1,9

PTHi en  $\text{pg}/\text{ml}$ , Calcitriol en  $\text{ng}/\text{ml}$ , Ca en  $\text{mg}/\text{dl}$ , P en  $\text{mg}/\text{dl}$ , FA = fosfatasas alcalinas en  $\text{UI}/\text{dl}$ , Creatinina en  $\text{mg}/\text{dl}$ , Al = Aluminio en  $\text{mg}/\text{ml}$ . DMO = densidad mineral ósea expresada como z-score.

Los niveles de PTHi permanecen elevados durante todo el período de estudio.

En la **figura 1** se muestra que los pacientes que en el momento del trasplante presentaban un hiperparatiroidismo moderado-severo (cifras de PTHi superiores a 250 pg/ml) no lograron corregirlo a lo largo del estudio.

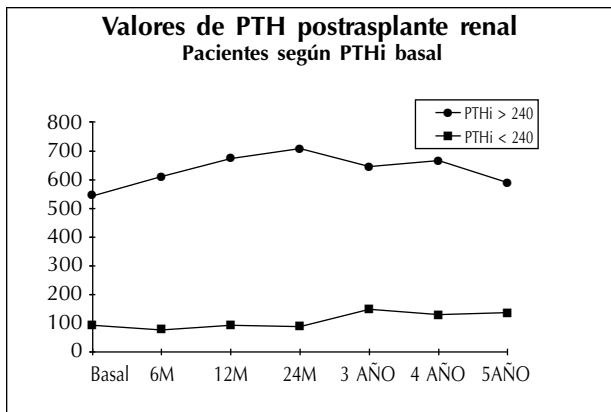


Fig. 1.—Evolución PTHi en grupo de pacientes según PTHi basal superior a 240 pg/ml o inferior a 240 pg/ml.

Tal como se ya se ha comentado anteriormente, en el momento del trasplante, los pacientes en hemodiálisis tienen una DMO similar a la población general, excepto los afectados por Hiperparatiroidismo moderado-severo (PTHi > 250 pg/ml). Durante los primeros seis meses post-trasplante se observa una disminución de la DMO en todos los pacientes ( $p < 0.01$ ), que alcanza niveles más bajos en los pacientes con hiperparatiroidismo moderado-severo. A los 12 meses se evidencia una progresiva recuperación de la DMO, pero manteniéndose siempre e inferior en los pacientes afectados de hiperparatiroidismo (**fig. 2**). A los seis y 12 meses la DMO fue significativamente menor en los pacientes que recibieron esteroides.

La disminución de DMO no se correlacionó con la severidad del hiperparatiroidismo, aunque estos pacientes alcanzaron niveles de DMO más bajos y mantenidos. En el momento del trasplante siete pacientes tenían DMO por debajo del umbral de fractura y a los seis meses había 22 dentro de los cuales estaban todos los pacientes afectados de Hiperparatiroidismo severo.

La pérdida de DMO se correlacionó significativamente con la dosis acumulativa de esteroides ( $p < 0,01$ ).

La pérdida de DMO no se correlacionó significativamente ni con la edad del paciente, el sexo, la enfermedad de base, el tiempo en diálisis pretrasplante ni el grado de función renal.

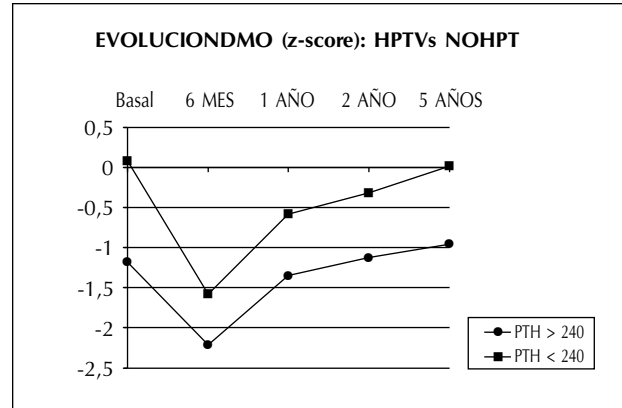


Fig. 2.—Evolución densidad mineral ósea (DMO) según grupos de pacientes con PTHi basal superior a 240 pg/ml versus inferior a 240 pg/ml.

Tres pacientes presentaron necrosis aséptica de cabeza femoral, en todos los casos se trató de pacientes que recibían esteroides y ninguno de ellos presentaba cifras elevadas de PTHi.

### 3. HPT y función renal

La función renal fue similar en los pacientes afectados de hiperparatiroidismo versus no hiperparatiroidismo durante los dos primeros años post-trasplante (creatinina plasmática de  $1,55 \pm 0,4$  versus  $1,50 \pm 0,5$  mg/dl). A partir del segundo año se observa un progresivo deterioro de función renal mucho mayor en los pacientes con hiperparatiroidismo moderado-severo llegando a ser significativo a los cinco años (creatinina plasmática de  $3,1 \pm 0,8$  versus  $2,2 \pm 0,6$ ) ( $p < 0,05$ ) (**fig. 3**).

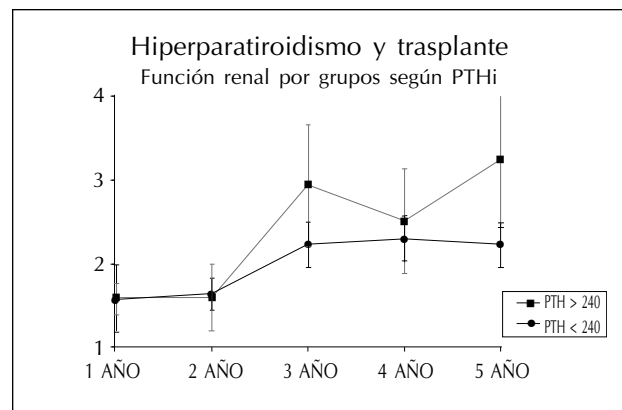


Fig. 3.—Evolución función renal de pacientes según PTHi basal. PTHi basal superior a 240 pg/ml versus PTHi inferior a 240 pg/ml.

#### 4. HPT y anemia

La curva de hematocritos es similar pero siempre con cifras inferiores en los pacientes con hiperparatiroidismo moderado-severo, aunque no llega a ser significativo en ningún momento. Al año, dos años, tres años, cuatro años y cinco años post-trasplante nos encontramos con hematocritos de 42%, 42%, 40%, 39% y 39% en los pacientes con cifras de PTHi inferiores a 240 pg/ml versus 40%, 39%, 38%, 37% y 37% en los pacientes con PTHi superiores a 240 pg/ml.

#### 5. HPT y rechazo

La incidencia de episodios de rechazo agudo es más elevada en los pacientes con hiperparatiroidismo secundario versus, que traducido en números un 56% de los pacientes con hiperparatiroidismo presentaron rechazo agudos versus un 36% de los que no tenían hiperparatiroidismo o que estaban con cifras inferiores a 240. Y la supervivencia a los cinco años del injerto, en los pacientes con hiperparatiroidismo fue del 75% y en los que no lo presentaban fue del 81%. La supervivencia del paciente también fue significativamente menor.

#### CONCLUSIONES

El presente estudio corrobora, en pacientes no seleccionados que seguían programa de hemodiálisis periódica y recibieron un injerto renal de donante cadáver que, los pacientes afectos de hiperparatiroidismo secundario moderado-severo en el momento del trasplante, presentan mayor índice de necrosis tubular aguda post-trasplante renal inmediato se constata la persistencia en el tiempo de unos niveles discretamente elevados de PTH y por otro, la no corrección, tras la normalización del funcionalismo renal, del hiperparatiroidismo moderado-severo en los pacientes que lo presentaban tras el trasplante renal, se produce una pérdida aguda de densidad mineral ósea, que tiende a recuperarse a partir de los seis meses post-trasplante, siendo, el tratamiento esteroideo y el hiperparatiroidismo secundario, los principales responsables de esta pérdida y dificultad en la recuperación el hiperparatiroidismo secundario parece ejercer un efecto negativo sobre la función del injerto, así como sobre el hematocrito los pacientes afectos de hiperparatiroidismo secundario moderado-severo presentan un mayor índice de rechazos agudos y menor supervivencia del injerto.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Latimer RG, Renning J, Stevens LE y cols.: *Ann Surg* 172: 137, 1970.
2. David DS, Sakai S, Brennan L y cols.: Hypercalcemia after renal transplantation. *Long-term follow-up*. 285: 388, 1973.
3. Bernheim J, Touraine JL, David L y cols.: Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Nephron* 16: 381, 1976.
4. Chatterjee SN, Friedler RM, Berne TV y cols.: Persistent hypercalcemia after successful renal transplantation. *Nephron* 17: 1, 1976.
5. Sitges-Serra A, Esteller E, Ricart MJ y cols.: Indications and late results of subtotal parathyroidectomy for hyperparathyroidism after renal transplantation. *World JSurg* 8: 534, 1984.
6. Garvin PJ, Castaneda M, Linderer R y cols.: Management of hypercalcemic hyperparathyroidism after renal transplantation. *Arch Surg* 120: 578, 1985.
7. Sitges-Serra A, Gores P, Hesse U y cols.: Serum calcium as an early indicator for surgical treatment of hyperparathyroidism after renal transplantation. *World JSurg* 10: 661, 1986.
8. Parfitt AM. Are bone problems of dialysis patients always solved by renal transplantation? En: Zackson DA ed. *Cases in metabolic bone disease*. New York: Education in Practice, 1986.
9. Coburn JW, Slatopolsky E: Vitamin D, Parathyroid hormone and the Renal Osteodystrophies. En: Brenner BM and Rector FC, eds. *The kidney*, 4ª ed. Filadelfia: WB Saunders 2036, 1991.
10. Julián BA, Quarles LD, Niemann KMW: Musculoskeletal complications after renal transplantation: Pathogenesis and treatment. *Am J Kidney Dis* 19: 99, 1992.
11. 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, 1997.
12. McCarron DA, Muther RS, Lenfesty B, Bennet WM: Parathyroid function in persistent hyperparathyroidism: relationship to gland size. *Kidney Int* 22: 662, 1982.
13. Uchida K, Tominaga Y, Tanaka Y y cols.: Renal transplantation and secondary hyperparathyroidism. *Seminars in surgical Oncology* 13: 97, 1997.
14. Massari PU: Disorders of bone and mineral metabolism after renal transplantation. *Kidney Int* 52: 1412, 1997.
15. Varghese Z, Scoble JE, Chan MK y cols.: Parathyroid hormone as a causative factor of primary non-function in renal transplants. *BMJ* 296: 393, 1988.
16. Traindl O, Längle F, Rading S, y cols.: Secondary hyperparathyroidism and acute tubular necrosis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 8: 173, 1993.
17. Ferguson CJ, Williams JD, Silver A y cols.: Effects of parathyroid hormone on delayed renal allograft function. *BMJ* 303: 287, 1991.
18. Torregrosa JV, Campistol JM, Fenollosa B y cols.: Role of secondary hyperparathyroidism in the development of post-transplant acute tubular necrosis. *Nephron* 73: 67, 1996.
19. Julián BA, Laskow DA, Dubovsky J y cols.: Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Eng J Med* 325: 544, 1991.
20. Epstein S, Shane E, Bilezikian JP: Organ transplantation and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 7: 255, 1995.
21. Laan RJJM, van Riel PLCM, van de Putte LBA, y cols.: Low dose Prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 119: 963, 1993.
22. Lukert BP, Raisz LG: Glucocorticoid induced osteoporosis: Pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 112: 352, 1990.

## INFLUENCIA DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN EL CURSO POST-TRASPLANTE RENAL

23. Sambrook P, Birmingham J, Kempler S y cols.: Corticosteroid effects on proximal femur bone loss. *J Bone Miner Res* 5: 1211, 1990.
24. Zelissen PMJ, Croughs RJM, van Rijk PP, Raymakers JA: Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med* 120: 207, 1994.
25. Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M y cols.: Evolution of bone mineral density after renal transplantation: related factors. *Nephrol Dial Transplant* 10: 111, 1995.
26. Setterberg L, Sandberg J, Elinder C y cols.: Bone desmineralization after transplantation: contribution of secondary hyperparathyroidism manifested by hypercalcaemia. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1825, 1996.
27. Nehme D, Rondeau E, Paillard F y cols.: Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: relation with hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 4: 123, 1989.
28. Mankin H: Nontraumatic necrosis of bone. *N Eng J Med* 326: 1473, 1992.
29. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M y cols.: Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 123: 2571, 1988.
30. Cvetkovic M, Mann G, Romero D, y cols.: The deleterious effects of long-term cyclosporine A, cyclosporine G and FK-506 on bone mineral metabolism in vivo. *Transplantation* 57:1231, 1994.
31. Benoit G, Blanchet P, Eschwege P y cols.: Occurrence and treatment of kidney graft lithiasis in a series of 1500 patients. *Clin Transplantation* 10: 176-180, 1996.
32. Leapman SB, Vidne BA, Butt KMH y cols.: Nephrolithiasis and nephrocalcinosis after renal transplantation: a case report and review of the literature. *J Urol* 115: 129, 1976.
33. Sitges-Serra A, Alonso M, De Lecea C y cols.: pancreatitis and hyperparathyroidism. *Br J Surg* 75: 158, 1988.
34. Shigematsu T, Caverzasio J, Bonjour JP: Parathyroid removal prevents the progression of chronic renal failure induced by high protein diet. *Kidney Int* 44: 173-181, 1993.
35. Argilés A, Mourad G, Lorho R y cols.: Medical treatment of severe hyperparathyroidism and its influence on anaemia in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 9: 1809-1812, 1994.
36. García-Cantón C, Palomar R, Moreno A y cols.: Evolution of anemia of chronic renal failure after the treatment of hyperparathyroidism. *Nephron* 74: 444-445, 1996.
37. Bogin E, Massry S.G, Levi J y cols.: Effect of parathyroid hormone on osmotic fragility of human erythrocyte. *J Clin Invest* 69: 1017-1025, 1983.
38. Shurtz-Swirski R, Shkolnik T and Shasha SM: Parathyroid hormone and the cellular immune system. *Nephron* 70: 21, 1995.
39. Klinger M, Alexiewicz JM, Linker-Israeli M y cols.: Effect of parathyroid hormone of human T cell activation. *Kidney Int* 37: 1543-1551, 1990.
40. Lewin E, Ladefoged J, Brandi L y cols.: Parathyroid hormone dependent T cell proliferation in uremic rats. *Kidney Int.* 44: 379-384, 1993.
41. Kiersztejn M, Smogorzewski M, Thanakitcharu P y cols.: Decreased O2 consumption by PMNL from humans and rats with CRF: Role of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 42: 602-609, 1992.
42. Tian J, Smogorzewski M, Kedes L y cols.: Parathyroid hormone-Parathyroid hormone related protein receptor messenger RNA is present in many tissues besides the kidney. *Am J Nephrol* 13: 210-213, 1993.
43. Bro S, Olgaard K: Effects of excess PTH on nonclassical target organs. *Am J Kidney Dis* 30: 606-620, 1997.



## PREGUNTAS AL DR. TORREGROSA

(Ponencia: Influencia del hiperparatiroidismo secundario en el curso post-trasplante renal)

**1. Refiriéndonos al índice o el tanto por ciento de fracturas post-trasplante renal que se publica o que se ha publicado. En su experiencia, ¿está de acuerdo con lo que se publica en literatura o piensa que es más bajo o más alto?**

La verdad es que en nuestra experiencia tenemos un número muy bajo de fracturas, significativamente más bajo de los que se suele referir.

Concretamente, de todo el grupo de pacientes incluidos en este estudio, solo tres pacientes presentaron una osteonecrosis. Además, curiosamente, ninguno de los tres, mantenía cifras elevadas de PTHi. Por otro lado, solo hubo un paciente con un aplastamiento vertebral constatado.

**2. El grupo de O. Kurokawa es uno de los grupos que más insisten en que, a través del uso de técnicas de imagen, son capaces de observar una disminución del tamaño de la glándula paratiroidea. ¿si hay alguien que tenga experiencia sobre el uso de técnicas de imagen y de la involución, al menos del tamaño de la glándula paratiroidea, o funcionalmente a través de técnicas de medicina nuclear?**

Tenemos un caso curioso que nos ha sorprendido. Se trata de un paciente trasplantado en el año 1993 y que en el momento del trasplante sus cifras de PTHi sérica eran de aprox. 1.200 pg/ml, en Febrero del 94 (un año después), mantenía cifras de PTHi de 1.100 pg/ml con una calcemia de 10 mg/dL y una fosfatemia de 3 mg/dL, y se observaban, en la Ecografía cervical, 2 glándulas paratiroides inferiores, derecha-izquierda de aproximadamente 1,3 cm. Inició tratamiento con pulsos de Calcitriol de 2 microgramos / 2 veces semana, y la verdad es que como seguía manteniendo calcemias de alrededor de 10,5 mg/dl con fosfatemias de entre 3 y 4 mg/dL mantuvimos el tratamiento con pulsos. En el año 1996 tenía unas cifras de PTHi de 589 pg/ml, se le practicó otra ecografía cervical y una gammagrafía con tecnecio sestamibi, que sólo mostraron un nódulo paratiroideo inferior izquierdo de 0.8 cm, (¿había desaparecido el nódulo derecho?) seguimos insistiendo en el tratamiento y, a finales de 1996 tenía cifras de PTHi de 129 pg/ml, y recientemente, en octubre de 1997 las cifras de PTHi eran de 114 pg/ml con las mismas calcemias y fosfatemias, practicada nueva Ecografía cervical, no se aprecia ninguna glándula hipertrófica y en la gammagrafía sestamibi se observa una mínima captación a nivel de la glándula inferior izquierda. Francamente es el primer caso en que hemos podido constatar la disminución de tamaño de una hipertrofia paratiroidea.

**3. Ha presentado un dato extraordinariamente provocador, que es el tema de que el hiperparatiroidismo secundario, de alguna manera se asociaba a un aumento de incidencia en los rechazos agudos. Me gustaría saber si había corregido ese dato por los pacientes que tienen necrosis tubular aguda o los que no tienen necrosis tubular aguda.**

Sí lo está, y el hiperparatiroidismo severo se mostró, aunque no altamente significativo, como variable independiente del índice de rechazos agudos.

**4. Volviendo un poco a las especulaciones, me gustaría preguntarle cual es su especulación sobre el papel del mantenimiento del hiperparatiroidismo en el post-trasplante en la pérdida progresiva de función renal y en el rechazo crónico o nefropatía crónica del injerto.**

La verdad es que en la literatura sólo he encontrado un artículo en el que se describe la asociación de hiperparatiroidismo secundario con la disminución progresiva de función renal, que, por otro lado no se plantea ninguna amplia discusión al respecto. En mi opinión quizá esté relacionado con la mayor incidencia de rechazos de estos pacientes. Y ¿porqué presentan mayor incidencia de rechazos? podríamos especular con el siguiente esquema: las cifras elevadas de PTHi favorecen la entrada del calcio a la célula con el posterior incremento del calcio citosólico, este aumento de calcio citosólico en los linfocitos se sabe que puede provocar una proliferación de linfocitos T e incrementar la secreción de IL-2, lo que podría facilitar el rechazo. Es el único mecanismo que hoy en día encuentro de cierta lógica, y espero que a partir de este mensaje alguien más se dedique a revisar sus experiencias y pueda aportar cosas nuevas.