

# Evolución de la enfermedad ósea adinámica tras el trasplante renal

A. Torres, M. Machado\*, M. T. Concepción\*\*\*, S. García, A. González\*\*, A. P. Rodríguez, D. Hernández y V. Lorenzo

Servicio de Nefrología. \*Servicio de Radiodiagnóstico y \*\*Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario de Canarias.

\*\*\*Servicio de Bioquímica del Hospital N. S. de la Candelaria. Tenerife

## INTRODUCCION

La osteodistrofia renal de bajo remodelado puede presentarse de dos formas: como osteomalacia, en la que predomina el defecto de mineralización, o como enfermedad ósea adinámica, en la que predomina el defecto de formación<sup>1</sup>. Prácticamente en todas las series publicadas en los últimos años, la enfermedad adinámica es mucho más frecuente que la osteomalacia<sup>2-4</sup>. Hasta la última década, la intoxicación aluminica era la causa más importante de enfermedad de bajo remodelado. Con la aplicación de medidas eficaces para su prevención como son el tratamiento sistemático del agua de diálisis y la limitación o uso prudente de los ligantes del fósforo que contienen aluminio, han aparecido otros factores. Hoy sabemos que los factores de riesgo de enfermedad de bajo remodelado son: diabetes mellitus, diálisis peritoneal, edad avanzada, y tratamiento con vitamina D<sup>1-6</sup>. Un rasgo común de esta enfermedad es la presencia de hipoparatiroidismo relativo. En efecto, niveles de PTH intacta inferiores al doble del límite alto de la normalidad (<120 pg/ml) son altamente predictivos de enfermedad de bajo remodelado óseo, tanto en nuestra área geográfica<sup>2,3</sup>, como en otras<sup>7</sup>.

La enfermedad de bajo remodelado en diálisis no parece producir una mayor sintomatología, incidencia de fracturas o pérdida ósea, siempre que se prevenga la intoxicación aluminica, aunque la información disponible en la literatura es escasa<sup>1,2</sup>. Por otro lado, hoy no disponemos de suficiente información sobre su evolución tras el trasplante renal. Teóricamente, se esperaría una depresión mayor del remodelado óseo en pacientes que reciben esteroides, los cuales disminuyen la actividad osteoblástica<sup>8</sup>. Sin embargo, otros factores como el uso de CsA que puede producir una osteoporosis de alto remodelado en la rata<sup>9</sup>, o simplemente la corrección de la uremia, pueden ser beneficiosas para aumentar la tasa de remodelado.

En el presente trabajo nos propusimos: a) analizar la evolución de la histología ósea tras un año del trasplante renal en 2 pacientes con enfermedad ósea adinámica no inducida por aluminio en diálisis, y b) comparar la evolución de la densidad mineral ósea en el esqueleto axial tras el trasplante renal en pacientes con o sin hipoparatiroidismo relativo en diálisis.

## MATERIAL Y METODO

### Pacientes

Dos mujeres de 27 y 37 años de edad respectivamente, afectas de glomerulonefritis crónica, estaban diagnosticadas de enfermedad ósea adinámica con tinción negativa para el aluminio mediante biopsia ósea sin decalcificar, la cual se había practicado en los seis meses previos al trasplante. Ambas tenían unos niveles de PTH intacta inferiores a 120 pg/ml, y estaban en programa de hemodiálisis crónica por más de dos años. Al año del trasplante renal se repitió la biopsia ósea tras doble marcaje con tetraciclina, siendo la creatinina inferior a 2 mg/dl. Ambas recibían esteroides, CsA, y azatioprina, según nuestro protocolo de inmunosupresión<sup>10</sup>.

A un total de 35 pacientes de los que conocíamos los niveles de PTH pretrasplante, se les practicó un estudio densitométrico óseo de columna lumbar en la primera semana del trasplante y un año después. En ese momento se volvieron a medir los niveles de PTH. Diecinueve de estos pacientes tenían unos niveles de PTH en diálisis inferiores a 120 pg/ml, mientras que los dieciséis restantes los tenían por encima de dicha cifra. En la [tabla I](#) se resumen los datos clínicos de ambos grupos de pacientes. Todos ellos siguieron el protocolo de inmunosupresión mencionado más arriba.

### Determinaciones bioquímicas

Los niveles de PTH intacta se midieron con un ensayo inmunoradiométrico (Nichols Inst., San Juan de Capistrano, CA). Los niveles de Calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y creatinina se midieron por métodos estándar con un autoanalizador.

Correspondencia: Dr. A. Torres Ramírez  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario de Canarias  
Ofra, s/n (La Cuesta)  
38320 La Laguna (Tenerife)

**Tabla I.** Datos clínicos, bioquímicos y densitométricos óseos de 35 pacientes a los que se les determinó la densidad ósea cerebral pretrasplante y un año después (todos con creatinina < 2,3 mg/dl) X ± ES

	PTH Pretrasplante <120 (n=19)	PTH Pretrasplante >120 (n=16)
Edad (años).....	42 ± 3,3	38,3 ± 2,9
Sexo (H/M).....	14/5	13/3
Tiempo en diálisis (años).....	2 ± 0,5	2 ± 0,6
PTH pretrasplante (pg/ml).....	59 ± 6,6	567 ± 103 (a)
PTH 1 año post-trasplante.....	67,2 ± 8,8	151,1 ± 46,3 (a) (x)
Creatinina 1 año post-trasplante (mg/dl).....	1,3 ± 0,08	1,4 ± 0,1
Calcio 1 año post-trasplante (mg/dl).....	9,8 ± 0,1	10,6 ± 0,2 (a)
Fósforo 1 año post-trasplante (mg/dl).....	3,7 ± 0,2	3,2 ± 0,1 (b)
Z Score pretrasplante (columna lumbar).....	-0,26 ± 0,38	0,67 ± 0,5
Z Score 1 año post-trasplante.....	-0,98 ± 0,3 (x)	-0,73 ± 0,3 (x)
Pérdida Osea en unidades Z Score.....	-0,72 ± 0,3	-1,4 ± 0,3 (c)

(a) p&lt;0.001 vs PTH pretrasplante &lt;120

(b) p&lt;0.01 vs PTH pretrasplante &lt;120

(c) p=0.08 vs PTH pretrasplante &lt;120

(x) p&lt;0.01 vs pretrasplante.

### Biopsia Osea

Se obtuvo un cilindro óseo transilial de 7 mm de diámetro utilizando un trocar de Bordier. Previamente se administraron tetraciclinas (demeclociclina) durante 48 horas, 14 y 4 días antes de realizar la biopsia. Las muestras se procesaron sin decalcificar y se tiñeron con Masson-Goldner, y aurintricarboxílico para detectar depósitos de aluminio. Cortes sin teñir se analizaron bajo fluorescencia para estudiar la dinámica de mineralización.

El método se ha descrito con detalle previamente<sup>2,3</sup>. Los criterios de enfermedad ósea adinámica fueron: volumen osteoide relativo (OV/BV) < 15%, volumen de fibrosis (Fib/TV) < 0,5%, y tasa de formación ósea (BFR) inferior a 0,031 m<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>/día<sup>2,3</sup>.

### Densitometría Osea

La densidad ósea vertebral (DOV) se estimó a nivel del hueso esponjoso de la columna lumbar mediante tomografía axial computadorizada cuantificada, utilizando un testigo sólido con concentraciones variables de hidroxapatita. Los valores de DOV se expresaron tanto en gr/cm<sup>3</sup> como en unidades Z Score (diferencia con respecto a sujetos normales de la misma raza, sexo, y edad, expresada en desviaciones estándar). El método ha sido descrito con detalle previamente<sup>10</sup>.

### RESULTADOS

En los dos casos con enfermedad ósea adinámica documentada antes del trasplante (ambos sin depósi-

tos de aluminio) se observó un aumento espectacular del remodelado óseo. De hecho, la tasa de formación que era nula antes del implante (práctica ausencia de marcaje con tetraciclina) aumentó hasta 0,10 y 0,11  $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{día}$  respectivamente, cifras superiores a los valores medios de sujetos normales<sup>11</sup>. A esto se asoció un aumento de la superficie osteoblástica que pasó de 0,6 a 6,47% en un caso, y de 0 a 4% en el otro, cifras superiores al valor medio normal de 1,5%<sup>3</sup>. En la [tabla 1](#) se observa la evolución de la función paratiroidea y de la densidad ósea vertebral (DOV) desde el implante hasta un año después, en los pacientes con y sin hipoparatiroidismo relativo pretrasplante. Durante ese tiempo los niveles de PTH descendieron de manera significativa en el grupo sin hipoparatiroidismo relativo pretrasplante, y se elevaron de manera no significativa en el grupo con hipoparatiroidismo relativo. Los niveles de PTH y calcio al año del trasplante eran más bajos en el grupo con hipoparatiroidismo relativo que en los restantes. Aunque en ambos grupos se observó una pérdida significativa de DOV al año del trasplante, ésta tendía a ser de menor magnitud en el grupo con hipoparatiroidismo relativo pretrasplante (p = 0,08) ([fig. 1](#)). En cualquier caso, los pacientes con hipoparatiroidismo relativo en diálisis no perdieron más masa ósea que los restantes.

### DISCUSION

Nuestros resultados demuestran que la enfermedad ósea adinámica en diálisis con tinción negativa para el aluminio es un fenómeno reversible tras el trasplante renal en pacientes inmunosuprimidos con prednisona y CsA. Además, los pacientes que acceden al trasplante con hipoparatiroidismo relativo en diálisis, no pierden más masa ósea en un año que los restantes.

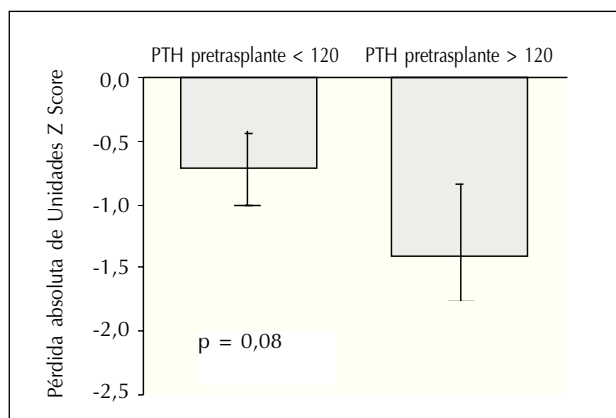


Fig. 1.—Pérdida ósea a nivel de columna lumbar en el primer año del trasplante en función de los niveles de PTH pretrasplante.

La enfermedad ósea de bajo remodelado en diálisis es un tema de actualidad, y cuando se presenta en sujetos que no están intoxicados de aluminio, existen muchas dudas de que realmente se trate de una enfermedad. Hasta hace poco, muchos sostenían que era preferible mantener a los pacientes en diálisis con un leve hiperparatiroidismo, el cual es reversible con tratamiento, que con enfermedad de bajo remodelado de evolución desconocida. Además, al menos hipotéticamente, se puede esperar un descenso del remodelado óseo tras el trasplante con el uso de esteroides los cuales son unos potentes depresores de la actividad osteoblástica<sup>8</sup>. Sin embargo, nuestros resultados demuestran que la enfermedad ósea adinámica en diálisis sin depósitos de aluminio es reversible al año del trasplante, al menos en sujetos que reciben esteroides de una manera juiciosa, y CsA. Por otro lado, resulta destacable que los parámetros que reflejan el remodelado óseo como son la tasa de formación ósea y la actividad osteoblástica no solo se normalizan tras el trasplante, sino que incluso alcanzan valores por encima de los sujetos normales. Es muy posible que en este fenómeno jueguen un papel importante varios factores. En primer lugar, los pacientes con hipoparatiroidismo relativo en diálisis mantienen tras el trasplante unos niveles de PTH en el límite alto de la normalidad o incluso algo superiores (tabla 1), pero en ausencia de uremia, es decir, en una situación en la que la resistencia esquelética a la PTH se corrige (normalización de los niveles de fósforo y calcitriol, y ausencia del medio ambiente urémico). Por otro lado, la CsA induce un incremento del remodelado óseo en la rata<sup>9</sup> no pudiendo descartarse que este mecanismo sea operativo también en el hombre.

En los pacientes en diálisis con hipoparatiroidismo relativo (PTH < 120 pg/ml), el riesgo de enfermedad ósea de bajo remodelado es alto<sup>2,3,7</sup>. En nuestra experiencia el valor predictivo positivo de esos niveles de PTH es del 90%<sup>3</sup>. Por consiguiente, una buena parte de los pacientes con hipoparatiroidismo relativo pretrasplante del presente estudio, poseían una enfermedad de bajo remodelado.

Después del trasplante ocurrió una pérdida significativa de densidad ósea vertebral (DOV) en los pacientes que se trasplantaron con o sin hipoparatiroidismo relativo (tabla 1). Sin embargo, ésta tendía a ser de menor magnitud en los pacientes que se trasplantaron con hipoparatiroidismo relativo con respecto a los restantes (tabla 1, fig. 1). Hoy existe bastante consenso en que la pérdida ósea rápida que se produce en los primeros meses del trasplante está al menos en parte condicionada por la magnitud del hiperparatiroidismo antes del mismo<sup>10,12</sup>. Seguramente la presencia de un mayor número de unidades de remodelado óseo pretrasplante en los sujetos con hiperparatiroidismo, más el efecto inhibitor de la actividad osteoblástica de los corticoides<sup>8</sup>, crean un desbalance entre resorción y formación ósea que condiciona una mayor pérdida ósea. En los enfermos con hipoparatiroidismo relativo ocurriría lo opuesto, es decir, una menor pérdida ósea rápida por encontrarse operativas en el hueso un menor número de unidades de remodelado óseo en el momento del trasplante.

En resumen, la enfermedad ósea adinámica es reversible tras el trasplante renal. Además, los pacientes con hipoparatiroidismo relativo en diálisis no pierden más masa ósea tras el trasplante que los restantes. Estos hallazgos sugieren que en los pacientes en diálisis en los que se previene eficazmente la intoxicación aluminica, la enfermedad ósea de bajo remodelado y el hipoparatiroidismo relativo no son deletéreos para el metabolismo óseo tras el trasplante renal cuando se utiliza una inmunosupresión a base de esteroides y ciclosporina.

### Agradecimientos

Agradecemos a Nuria Barros López su ayuda técnica en el procesado, corte y tinción de las biopsias óseas. Este trabajo ha sido financiado con fondos del Proyecto FIS 95/1764.

### BIBLIOGRAFIA

1. Fournier A, Morinier P, Cohen Solal ME, Boudailliez B, Achard JM, Marie A, Sebert JL: Adynamic bone disease in

A. TORRES y cols.

- uremia: May it be idiopathic? Is it an actual disease? *Nephron* 58: 1-12, 1991.
- Hernández D, Concepción MT, Lorenzo V, Martínez ME, Rodríguez A, De Bodis E, González-Posada JM, Felsenfeld AJ, Rodríguez M, Torres A: Nonaluminic aplastic bone disease in predialysis patients: Prevalence and evolution after maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 9: 517-523, 1994.
  - Torres A, Lorenzo V, Hernández D, Rodríguez JC, Concepción MT, Rodríguez AP, Hernández A, De Bonis E, Darías E, González-Posada JM, Losada M, Rufino M, Felsenfeld AJ, Rodríguez M: Bone disease and intact PTH levels in predialysis, hemodialysis, and CAPD patients: Evidence of a better bone response to PTH in dialysis patients. *Kidney Int* 47: 1434-1442, 1995.
  - Sherrard DJ, Hertz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, Shaiphoo C, Fenton SS, Segre GV: The spectrum of bone disease in endstage renal failure: An evolving disorder. *Kidney Int* 43: 436-442, 1993.
  - Mucsi I, Hertz G: Adynamic bone disease: pathogenesis, diagnosis and clinical relevance. *Curr Opin Nephrol Hypertension* 6 (4): 356-361, 1997.
  - Pei Y, Hertz G, Greenwood C, Segre G, Manuel A, Shaiphoo C, Fenton S, Sherrard D: Renal osteodystrophy in diabetic patients. *Kidney Int* 44: 159-164, 1993.
  - Couttenye MM, D'Haese PC, Van Hoof VO, Lemoniatou E, Goodman W, Verpooten GA, De Broe ME: Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11: 1065-1072, 1996.
  - Lukert BP, Raisz LG: Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 112: 352-364, 1990.
  - Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F, Thomas S: Cyclosporine A *in vivo* produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 123: 2571-2577, 1988.
  - 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.
  - García Carrasco M, Gruson M, de Vernejoul MC, Denne MA, Miravet L: Osteocalcin and bone morphometric parameters in adults without bone disease. *Calcif Tissue Int* 42: 13-17, 1988.
  - Almond MK, Kwan JTC, Evans K, Cunningham J: Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron* 1994; 66: 52-57.

## PREGUNTAS AL DR. ARMANDO TORRES

*(Ponencia: Evolución de la enfermedad ósea adinámica después del 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?**

Nosotros en Tenerife tenemos una baja incidencia de fracturas. Sin embargo, cuando uno hace sistemáticamente densitometrías óseas a pacientes que lleven más de 5 años de trasplante, con los nuevos criterios de la OMS, es decir, T-score inferior a -2,5 aproximadamente un 20% de los pacientes están en el umbral de fractura en columna lumbar y a nivel de la cadera, aproximadamente un 30% de pacientes, sobre todo en el triangulo de Ward. Pero la incidencia de fracturas no es alta, yo creo que para analizar este punto que es la fractura hay que esperar mucho tiempo, estamos hablando de pacientes que de media a lo mejor lleven 5 ó 10 años de trasplante. Yo pienso que este es un problema que lo podremos tener a más largo plazo.

**2. En una de las diapositivas ha mostrado que una de las causas de enfermedad osea adinámica puede ser el hipoparatiroidismo relativo. Yo me resisto a creer esto y lo que no estoy segura es si el hipoparatiroidismo relativo puede ser secundario a la enfermedad osea adinámica o qué es antes, el huevo o la gallina. Yo quería preguntar: en todos aquellos pacientes que han biopsiado y que han recuperado el turnover óseo después del trasplante ¿qué pasa con la PTH?**

La diapositiva que yo puse eran factores de riesgo no relación causa-efecto, digamos que es un factor que se asocia, sin que esto implique que sea la causa o la consecuencia, y estoy de acuerdo con lo que dice. Esto por un lado, pero por otro lado con respecto a la evolución post-trasplante de las paratohormonas de estos 13 pacientes con enfermedad oseodinámica, se trasplantaron con unas PTH medias de 70 pg/ml, y al año del trasplante era de 100 pg/ml, no hubo cambios significativos, es decir que estos cambios no eran inducidos por PTH, y es más, los valores de superficies osteoblásticas ajustados por los valores de PTH, seguían siendo estadísticamente diferentes. En nuestra experiencia, la enfermedad ósea adinámica, al menos en estos 13 casos que hemos biopsiado se recupera, es decir los pacientes vuelven a mostrar una situación de aumento de remodelado.

**3. Podría matizar un poco el tema de los factores de riesgo que ha señalado para la enfermedad osea adinámica, la influencia genética y, sobre todo el polimorfismo del gen del receptor de la vitamina D.**

Bueno básicamente no tengo muchas cosas que decir, pero lo que yo quería decir con la predisposición genética es que si un genotipo determinado del gen VDR tiene más facilidad para hacer hipoparatiroidismo relativo que otro genotipo, pues esto puede ser un factor que favorezca porque esto siempre es interacción de factores genéticos con factores ambientales, es decir el fenotipo es el resultado de factores ambientales y factores genéticos, si tú tienes un factor genético predisponente con un factor ambiental puede favorecer más, eso es lo que quería decir. Lo puse interrogante porque no está demostrado.

**4. Si he entendido el dato correctamente, parece que el trasplante renal es una manera muy efectiva de mejorar el turnover óseo en los pacientes que tenían enfermedad ósea adinámica en el momento del trasplante. Esto, en principio, parece ser una cosa buena. Puede tener que ver con la ciclosporina, o pueden ser otros factores, pero ciertamente una posible explicación puede ser la ciclosporina. Hay algunos otros investigadores en este tema, creo que particularmente el Dr. Sherrard, en USA, que consideran que la enfermedad ósea adinámica es un estado patológico serio y lo que debemos intentar es evitarla tanto como sea posible. Una de las razones que han dado para llegar a este punto de vista, es el peligro de problemas posteriores del esqueleto después del trasplante, y en particular, ellos hablan del riesgo de los tratamientos con esteroides en pacientes que ya tienen enfermedad ósea adinámica. A mi me parece que lo que acabamos de escuchar del Dr. Torres es muy tranquilizador respecto a esto, y si alguna cosa nos indica es que tenemos que tener incluso más cuidado para evitar el hiperparatiroidismo en pacientes que están en diálisis, y si fuera necesario correr el riesgo de la enfermedad ósea adinámica. En otras palabras, tenemos el espectro, te-**

**nemos hiperparatiroidismo, tenemos enfermedad ósea adinámica: Probablemente necesitamos movernos más en esta dirección, hacia la enfermedad ósea adinámica y lejos del hiperparatiroidismo. Me gustaría que me respondieran esta pregunta: ¿Después del trasplante en qué momento la ciclosporina deja de ser buena y empieza a ser mala para el esqueleto? Aunque da la sensación de que puede ser buena inicialmente si se tiene un turnover óseo bajo, ¿pero le parece a usted que llega un punto en que se intuye que la ciclosporina es nociva?**

Estoy completamente de acuerdo con sus comentarios. Me parece que la mejor respuesta a su pregunta es que nosotros tenemos biopsias óseas pretrasplante y un año después del trasplante, en pacientes con un nivel de PTH alto en diálisis. Me refiero a pacientes con un nivel de PTH más alto de 120. Lo que sucede es que la fibrosis se ha curado, pero el estado de turnover alto persiste exactamente igual. La proporción de formación ósea era alta, en el mismo nivel, y la superficie osteoblástica, la superficie de reabsorción eran exactamente iguales que antes. Por lo tanto, yo creo que este es el límite. Las cosas buenas y las cosas malas de la ciclosporina.

#### **5. Comentarios del Dr. S. Epstein:**

Cuando usted estaba hablando acerca de los resultados de la biopsia, lo que usted estaba describiendo es muy similar a lo que se ve con la ciclosporina. Yo creo, por lo que he oído, que hay acuerdo de que la pérdida inicial es probablemente debida a glucocorticoides. Cuando disminuimos los glucocorticoides, creo que la ciclosporina se hace más evidente con un remodelamiento de turnover muy alto, el cual les mostraré esta tarde. Aunque se consiga aumentar la formación y la reabsorción, los parámetros de la reabsorción exceden la formación y sigue la pérdida ósea continua. Creo que esto ha sucedido, también, en otros trasplantes, por ejemplo en trasplantes cardíacos al final de un año se verá, si se realizan biopsias óseas, un cuadro que se parece al del hiperparatiroidismo. Pero los niveles de hormonas paratiroides no están elevados. Creo que este es un punto del que alguien estaba hablando: sin tener en cuenta los niveles de hormonas paratiroides, continuarán viendo este remodelamiento muy alto, que es directamente lo contrario a lo que verían con glucocorticoides en términos de actividad osteoblástica.