

Efectos del trasplante renal sobre el esqueleto

J. Cunningham

Department of Nephrology. The Royal London Hospital. London.

INTRODUCCION

El éxito del trasplante corrige muchos, pero no todos, de los desarreglos metabólicos que constituyen el síndrome urémico. Tras el éxito del implante, el riñón sintetiza el calcitriol rápidamente. Se restaura la excreción de fosfato, eliminando la retención de fosfatos^{1,2}. Estos cambios conducen a una rápida reducción en la síntesis y liberalización de la hormona paratiroidea (PTH). Desgraciadamente, la secreción PTH a menudo no puede suprimirse a las cifras indiscutiblemente normales. Cuando se han estudiado incluso pacientes con muy buena función del injerto, habitualmente manifiestan como mínimo un moderado grado de hiperparatiroidismo residual. Durante la diálisis las glándulas paratiroides desarrollan una gran hiperplasia, probablemente con áreas de hiperplasia nodular. La recuperación de la síntesis de calcitriol gracias al trasplante de riñón casi con certeza sirve para corregir la resistencia a la vitamina D característica de la uremia gracias a un aumento de receptores de la vitamina D, esperándose que los tejidos diana recuperen la sensibilidad normal a la vitamina D^{3,4}.

El destino del esqueleto después del trasplante está únicamente comprometido por la preexistencia de la enfermedad ósea metabólica que se desarrolla en todos los pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada. A nivel óseo, el espectro de perturbaciones metabólicas es amplio con muchos cambios en las lesiones óseas asociadas a hiperparatiroidismo y en el otro extremo con pocos cambios en la enfermedad ósea adinámica o aplásica asociada a un relativo hipoparatiroidismo y en algunos casos con depósitos de aluminio. De esta manera el sustrato sobre el que el trasplante renal trabaja es anormal, y es posible, aunque no establecido con certeza, que la evolución postrasplante renal de la enfermedad ósea esté, hasta cierto punto, determinada por el tipo de osteodistrofia que prevalece en el momento del trasplante.

Correspondencia: Dr. J. Cunningham
Department of Nephrology
The Royal London Hospital. London

TERAPIA INMUNOSUPRESORA

Los beneficios potenciales del trasplante renal para el esqueleto están desafortunadamente comprometidos severamente con algunas terapias que estos pacientes requieren. En particular, los glucocorticoides y la ciclosporina han estado implicados en la formación de la enfermedad ósea metabólica después del trasplante⁵.

Glucocorticoides

Estos agentes acarrear toxicidad importante para el esqueleto cuando se emplean durante extensos períodos de tiempo a dosis superiores a 10 mg/día⁶. La prednisona dificulta la absorción intestinal de calcio favoreciendo el desarrollo y/o perpetuando el hiperparatiroidismo secundario. La prednisona también es nociva para los osteoblastos, inhibiéndoles sus funciones de síntesis. Estos efectos sobre hueso y PTH son particularmente negativos particularmente en pacientes con hiperparatiroidismo secundario preexistente u otra enfermedad ósea metabólica, y por este motivo no es sorprendente que los pacientes desarrollen importante osteopenia inducida por glucocorticoides tras el trasplante renal. En pacientes no trasplantados que reciben glucocorticoides se han evaluado un número de estrategias con el objetivo de reducir la pérdida de masa ósea. Cabe destacar el uso de distintos metabolitos de la vitamina D, 1-alfa hydroxyvitamin D y Calcitriol. Además la terapia antirresortiva a base de calcitonina o bifosfanatos puede ser útil en estos pacientes^{6,7}.

Ciclosporina

Este potente agente inmunosupresor tiene efectos negativos sobre las células óseas. Los efectos no son completamente constantes, mientras estudios *in vivo* en ratas tratadas con Ciclosporina han mostrado que ésta estimula la formación ósea, el efecto de la ciclosporina sobre las células óseas en estudios *in vitro* es generalmente inhibidor. Los resultados en pacientes tratados con ciclosporina están menos claros. De

todas formas, hay una evidencia de que se produce un aceleramiento de la pérdida de masa ósea en algunos grupos de pacientes trasplantados. La evidencia es indirecta y será necesario que otros muchos estudios confirmen o rechacen esta posibilidad.

Otros agentes inmunosupresores

La azatioprina parece no tener toxicidad sobre el esqueleto.

Hoy en día, todavía no existen indicadores clínicos de posibles efectos tóxicos de los nuevos agentes inmunosupresores, de todos modos en estudios experimentales el FK-506 muestra algunas similitudes con la ciclosporina, aunque no hay datos clínicos disponibles.

ESTUDIOS EN OBSERVACION EN RECEPTORES DE TRASPLANTE

Está muy claro que los receptores de un trasplante renal experimentan una rápida pérdida de masa ósea, especialmente durante el período inmediato posterior al trasplante. En general, estos estudios muestran una proporción de pérdida de masa ósea más lenta después del primer año. Julián y cols.⁸ estudió un grupo de pacientes trasplantados por insuficiencia renal crónica pre-díalisis y encontró un promedio de pérdida de masa ósea del 6,8% durante los 6 primeros meses. La pérdida de masa ósea durante los próximos 12 meses era más lenta (2,8%) y los cambios se producían principalmente en el esqueleto axial. Nosotros hemos encontrado similares resultados tanto en columna lumbar como en cuello femoral, con pérdidas superiores al 15% durante los primeros meses post-trasplante⁹. Esto supone cerca de diez veces la proporción de pérdida de masa ósea en mujeres menopáusicas. También hemos constatado que la pérdida de masa ósea estaba determinada por el sexo. Los hombres pierden hueso principalmente en el cuello femoral y la pérdida de masa ósea era mayor en aquellos con relativamente baja concentración de PTH. En cambio, la pérdida de masa ósea en las mujeres, se daba principalmente en la columna lumbar y se asociaba a elevadas concentraciones de PTH.

ESTRATEGIAS DE ADMINISTRACION

Es posible, aunque no claramente establecido que la pérdida de masa ósea post-trasplante sea más severa en pacientes con importantes alteraciones del

metabolismo óseo en el momento del trasplante. Si esto es cierto, implica que nosotros deberíamos asegurar en lo posible que los pacientes sean trasplantados en un estado cercano a la normalidad metabólica del esqueleto. Debe evitarse rigurosamente el aluminio y el objetivo de PTHi debe estar entre 1,5 y 3 veces por encima del límite normal. Este rango sea asocia en la mayoría de pacientes con un *turn-over* óseo normal o cerca de la normalidad. Es importante minimizar todos los traumas sobre el esqueleto por estos pacientes. Casi con certeza el más importante sea la terapia con glucocorticoides. Los regímenes que incluyen bajas dosis de glucocorticoides y/o rápida retirada de glucocorticoides, serán, en buena lógica ventajosos para el esqueleto. Aunque preocupa que estos regímenes se asocien con un incremento del índice de rechazos del injerto. En el caso de la ciclosporina es todavía más difícil. Este fármaco es la columna vertebral de la mayoría de los regímenes inmunosupresores y los intentos de su retirada con el objeto de minimizar la nefrotoxicidad se han asociado frecuentemente con un aumento de pérdidas del injerto. Además existen algunas dudas referentes a la importancia de la ciclosporina en la osteopenia post-trasplante y no hay en este momento una evidencia persuasiva de que los beneficios de la retirada tengan más peso que los riesgos.

En gran número de receptores de trasplante encontramos hiperparatiroidismo secundario. En algunos, esto es una manifestación del fracaso de las paratiroides previamente hiperplásticas para involucionar —la apoptosis en las paratiroides es insignificante y la hiperplasia es casi con certeza ampliamente irreversible—. Así, el paciente que es trasplantado con hiperparatiroidismo secundario severo y con glándulas paratiroides hiperplásticas probablemente tendrá restos de hiperparatiroidismo durante un largo período de tiempo y en algunos casos indefinido. Además, muchos receptores trasplantados no alcanzan una total normofunción del injerto, y están, por ello, sujetos al mismo rango de enfermedades metabólicas que nos encontramos en los pacientes con insuficiencia renal crónica. Este grupo de pacientes con subóptima función del injerto generalmente requiere tratamiento con metabólicos de vitamina D activa y quelantes del fósforo, en cambio, los que mantienen una buena función del injerto e hiperparatiroidismo persistente después de un año, probablemente requerirán ablación de las paratiroides por paratiroidectomía o por inyección de etanol.

La intervención terapéutica específica debería disminuir la resorción ósea, incrementar la formación ósea, o ambas cosas. Los resultados de nuestros estudios, así como los que proponen otros autores, sugieren que estas intervenciones debería realizarse in-

mediatamente después del trasplante renal, en el momento en el que la proporción de pérdida de masa ósea es más alta. Considerando la eficacia establecida de los bifosfonatos en la prevención de osteopenia inducida por esteroides, nosotros evaluamos la eficacia del pamidronato administrada a pacientes con trasplante renal en un estudio aleatorio con placebo de control. Los pacientes recibieron dos dosis IV de pamidronato de 0,5 mg por kg de peso corporal, una en el momento del trasplante y la otra cuatro semanas después. Los resultados mostraron que los pacientes tratados con placebo perdieron hueso rápidamente durante los tres primeros meses y mucho menos durante los nueve meses siguientes, de modo que estos resultados son compatibles con nuestros estudios de observación previos. Por el contrario, los pacientes tratados con pamidronato no experimentaron una pérdida de masa ósea significativa en ninguna área clínica importante: columna lumbar o cuello femoral. Por tanto, este régimen anti-resortivo relativamente simple, administrado en la fase inmediata post-trasplante parece ser altamente efectivo.

Estudios preliminares de otros grupos han buscado otras terapias que incluyen metabolitos de la vitamina D, calcitonina y estrógenos. Es indiscutible que la terapia con estrógenos es beneficiosa en las mujeres frente a la osteoporosis postmenopáusica. Como se ha indicado anteriormente, la evidencia existente en la literatura sugiere que la pérdida de masa ósea se estabiliza después de aproximadamente dos años y harán falta más estudios para establecer una razón de ser para la profilaxis.

CONCLUSION

Hoy en día existe evidencia convincente de que los receptores de un trasplante renal experimentan una rápida pérdida y deterioro óseos. Existe también una buena evidencia clínica de que tras el trasplante

hay un aumento de la morbilidad con gran incidencia de fracturas y dolores óseos.

En este grupo de pacientes es muy conveniente tomar medidas apropiadas y la evidencia hasta la fecha sugiere que el uso de bifosfonatos en la fase temprana post-trasplante puede ser una manera efectiva de prevenir la pérdida rápida de masa ósea. Serán necesarios más estudios para establecer un régimen óptimo.

BIBLIOGRAFIA

1. Mitlak BH, Alpert M, Lo C, Delmonico F, Neer RM: Parathyroid function in normocalcaemic renal transplant recipients: evaluation by calcium infusion. *Journal of clinical Endocrinology & Metabolism* 72 (2): 350-5, 1991.
2. Pietschmann P, Vychyryc A, Woloszczuk M, 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.
3. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW: The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *New England Journal of Medicine* 320: 980-991, 1989.
4. Naveh-Manly T, Marcz R, Keshet E, Pike JW: Regulation of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ receptor gene expression by 1,25 dihydroxyvitamin D in the parathyroid in vivo. *Journal of Clinical Investigation* 86: 1968-1975, 1990.
5. Epstein S: Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. *Journal of Bone & Mineral Research* 11: 127, 1996.
6. Lukert BP: Glucocorticoid and drug induced osteoporosis. In Primer on The Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Favus MJ Editor, Third Edition, Published Lippincott-Raven 278-282, 1996.
7. Reid IR, King AR, Alexander CJ, Ibbertson HK: Prevention of steroid induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1, bisphosphonate (APD). *Lancet* 23: 143, 1988.
8. Julián BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD: Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *New England Journal of Medicine* 325: 544-50, 1991.
9. Almond MK, Kwan JT, Evans K, Cunningham J: Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron* 66 (1): 52-7, 1994.

PREGUNTAS AL DR. J. CUNNINGHAM

(Ponencia: Osteodistrofia post-trasplante renal: a general overview)

1. ¿Existe relación PTHi-pamidronato? Quiero decir , ¿a mayores cifras de PTH pretrasplante mejor respuesta al pamidronato?

Deberíamos esperar eso. En el estudio que hemos realizado los números son demasiado pequeños no obstante, no parece existir una asociación convincente entre la PTHi y la respuesta al pamidronato.

Ahora vuelvo de nuevo al tema de la diferencia de sexo porque, recuerden que en el estudio con pamidronato que he presentado sólo se incluyeron hombres y, en los hombres la pérdida de masa ósea era más espectacular en la cadera y en los pacientes con PTHi más baja. En ninguno de los estudios tenemos confirmación histológica de lo que estaba pasando exactamente en el hueso. No realizamos biopsias óseas. Por lo tanto, no puedo responder realmente a su pregunta, pero conociendo cómo actúan los bifosfonatos en el esqueleto, uno esperaría que éstos fueran más efectivos en los pacientes con PTH elevada y alto turnover óseo.

2. Acerca de la farmacocinética de la ciclosporina A cuando se administra concomitantemente con pamidronato o Bifosfonatos. ¿Tiene alguna información acerca de esto?

Bueno todo lo que puedo decir es que nosotros no observamos ningún cambio en las dosis requeridas ni en las cifras plasmáticas resultantes. Por lo tanto, en este sentido no vemos influencia. La vida media de una única dosis intravenosa de un bifosfonato como el pamidronato es bastante corta. Se elimina muy rápido principalmente por el depósito en el esqueleto. Si el paciente posee una buena función renal rápidamente se detecta un gran porcentaje de fármaco en orina. A las pocas horas de la administración, el porcentaje que queda en el organismo está totalmente localizado en el hueso. Por lo tanto, no parece que una dosis única vaya a tener efectos interacciones con cualquier otro agente.

Creo que en el tratamiento de varones no podemos olvidarnos de la Testosterona. Lo que habitualmente hacemos es medir testosterona libre y suplementarla con parches de andrógenos. Nosotros solemos olvidar que los varones también tienen privación hormonal debido a la ciclosporina y a los esteroides.

Quiero añadir otra cosa: el régimen de pamidronato era muy fácil de suministrar, dos únicas dosis. No hay que preocuparse por el cumplimiento de la indicación cuando se administra de modo intravenoso. Esto supone un problema en la administración oral de bifosfonatos. Todos los bifosfonatos suelen presentar una baja biodisponibilidad cuando se administran durante meses. No es fácil seguir el tratamiento porque se tiene que tomar con el estómago vacío y debe mantenerse vacío durante un cierto período de tiempo después de la dosis.. Esto no sucede con la administración intravenosa, donde obviamente, nosotros mismos la suministramos.

El único problema que nosotros hemos tenido en los pacientes a los que administramos bifosfonatos fue que dos presentaron hipocalcemia, hasta el punto que necesitamos administrar un metabólico de la vitamina D durante siete días para mantener la calcemia.

3. En pacientes con función renal normal e hiperparatiroidismo secundario ¿cuál cree que es la razón principal para la persistencia de una hipersecreción de PTH?

Bueno, si uno mira las cosas que se sabe influyen sobre la secreción de las paratiroides, digamos: calcio bajo, fosfato alto y calcitriol bajo. En estos pacientes que han sido trasplantados, ninguno de estos factores está claramente conduciendo al hiperparatiroidismo porque suelen tener fosfato bajo, el calcio suele ser alto y el calcitriol es a menudo normal o incluso alto.

Así pues, los reguladores normales de PTH están todos en su sitio correcto y actuando como deben. Sin embargo, las paratiroides están todavía sobrestimuladas. Para mí, esto indica una aberrancia del funcionamiento de las paratiroides. Ellas están, o bien fallando al recibir las señales correctamente, lo que yo creo forma parte de la historia porque sabemos que los nódulos hiperplásicos carecen de receptores de la Vitamina D, por lo tanto, estos no están siendo apropiadamente suprimidos por concentraciones fisiológicas de calcitriol. O bien, como también parece confirmarse hoy en día, que el

sensor del calcio extracelular en las células paratiroides de los nódulos hiperplásicos también está pobremente regulado. Por lo tanto, parece que estas células tampoco están suprimidas por las concentraciones de calcio ambiental como deberían estar. Entonces, yo creo que, las paratiroides llegan a un funcionamiento anormal y no reconocen apropiadamente las señales supresivas.

4. ¿En este escenario, cuál cree que es el papel de la paratiroidectomía quirúrgica?

No cabe duda de que si dejas una glándula paratiroidea hiperactiva durante mucho tiempo, particularmente en mujeres postmenopáusicas, se están agudizando problemas como la osteopenia, aparte de otros efectos no deseados del hiperparatiroidismo persistente. Idealmente deberíamos esperar algún tiempo hasta saber que es poco probable que el paciente se controle sin tratamiento.

Parece que la mayoría de pacientes que mantienen todavía hiperparatiroidismo con hipercalcemia en un año, lo seguirán manteniendo. Por lo tanto, yo intentaría esperar aproximadamente un año antes de operar a estos pacientes, a menos que éste sea muy severo. Cerca de un año, y entonces tomar una decisión de si hay que hacer algo o no.

Quisiera añadir que hay otra terapia que puede estar disponible dentro de pocos años. Puede ser que haya oído hablar de una nueva clase de agentes llamados agentes calcimiméticos. Este grupo de fármacos que son capaces de unirse al sensor de calcio extracelular, que se encuentra en las células paratiroides y también en algunas otras células en el cuerpo. Cuando estos compuestos se unen a este sensor éstos conducen a las células a pensar que la concentración de calcio extracelular es más alto de lo que en realidad es. Esta es la razón de que se llamen calcimiméticos: imitan el efecto del calcio en estas células. En el New England Journal se publicó un artículo hace unas semanas sobre el uso de estos agentes en un pequeño número de pacientes con hiperparatiroidismo primario y este era extraordinariamente efectivo. Hay también artículos preliminares en pacientes con hiperparatiroidismo renal. Estos agentes también parecen ser capaces de reducir la secreción de PTH y también simultáneamente reducir el calcio sérico. Cuando dispongamos de este tipo de tratamiento en la práctica clínica, creo que tendremos un arma muy útil para tratar el hiperparatiroidismo persistente.

5. Según la literatura, parece que la evolución de la insuficiencia renal crónica podría empeorar con los bifosfonatos. ¿Cree que se deberían crear límites para administrar bifosfonatos como tratamiento o prevención de la osteopenia post-trasplante?

Creo que tenemos que distinguir entre estudios convincentes que han mostrado nefrotoxicidad por bifosfonatos y los avisos de las compañías que fabrican los bifosfonatos. Todavía no he visto lo que yo reconozco como nefrotoxicidad por administración de bifosfonatos. Conociendo la farmacocinética de la mayoría de estos bifosfonatos y sabiendo que estos se mantienen en la circulación durante sólo un período de tiempo relativamente breve, la nefrotoxicidad importante me parece bastante poco probable. Sabemos que algunos de estos tienen eliminación renal por lo que cabría, en este caso, adoptar modificaciones empíricas en las dosis. Pero como probablemente saben con clodronato, en particular, hay una experiencia bastante extensa del uso de clodronato en insuficiencia renal avanzada y en diálisis y no parece haberse observado nefrotoxicidad alguna. No creo por tanto, que esto sea un gran problema.

Contestando a su pregunta, cuando nosotros administramos nuestra primera dosis en este protocolo no sabemos cuál será la función del riñón dentro de una semana. Muchos de estos pacientes presentarán una no-función primaria en ese momento. Por lo tanto, el filtrado glomerular es muy bajo en el momento que la primera dosis es administrada. Esta es una de las razones por lo que elegimos dosis bastante bajas, en lugar de dar dosis completas, se puede decir que sería aproximadamente 90 mg de Pamidronato. Pero no nos sentimos capaces de diseñar un protocolo que pudiera tener en cuenta la previsión de la función renal en los pacientes trasplantados porque es muy difícil predecirla en las primeras semanas.

6. ¿Cuáles son las consecuencias sobre el contenido óseo mineral de parar los corticoides de mantenimiento (5-7,5mg/día)?

Sabemos que muchos centros mantienen a los pacientes con 5 ó 7,5 mg/día a largo plazo. La pregunta que surge entonces es si parar completamente las esteroides provoca alguna diferencia adicional en el esqueleto. Creo que no hay una respuesta convincente en trasplante, sobre si una reducción adicional por debajo de 5mg/día tuviera un gran impacto.

Lo que preocupa es que hay evidencia, como mínimo, de un estudio canadiense que sugiere que la retirada total de esteroides, incluso muchos años post-trasplante, aunque no se asocie con un pérdida aguda del injerto si se asocia con un incremento de la pérdida del injerto a medio plazo. En otras palabras, la inclinación de la curva de supervivencia del injerto está un poco más inclinada una vez que se han retirado los esteroides. Por lo tanto yo creo que probablemente es una opción bastante peligrosa en el estado actual de conocimientos. Haciendo un balance total no estoy convencido que la evidencia justifique la retirada total de esteroides. Quizá otros por la evidencia estarán en desacuerdo con este punto de vista pero esta sería mi posición de momento.

7. Usted acaba de mencionar en su ponencia la posibilidad de emplear deflazacort. Estoy escuchando desde hace quizá 5 ó 6 años comentarios sobre el deflazacort ¿existe evidencia de que su capacidad inmunosupresora sea similar?, ¿Tiene alguien experiencia con deflazacort o tienen algún dato?

Igual que usted me baso en la literatura y, a menudo, como en el caso de los fármacos nuevos la literatura está algo distorsionada. Hay siempre una tendencia con los agentes nuevos como este, los estudios que parecen mostrar un beneficio, son publicados rápidamente en revistas de alto impacto, etcétera. No es así con los estudios que son negativos. Por lo tanto, yo creo que uno debe asumir esto con respecto al deflazacort como con otros fármacos. Habrá una distorsión en la literatura que nos inducirá al error de pensar que es mejor de lo que en realidad es. Yo no tengo experiencia propia.

Aportación. Nosotros, hace cerca de 15 años, realizamos un estudio con deflazacort y quedamos totalmente decepcionados y, de hecho, no proseguimos los estudios porque no observamos ninguna diferencia en el efecto negativo sobre la masa osea. Me pregunto, que si un fármaco ha estado circulando desde hace mucho tiempo y ha sido tan efectivo o los estudios han sido tan convincentes ¿por qué no hemos visto publicaciones definitivas que lo hayan confirmado?