

Seguimiento de la osteodistrofia post-trasplante renal: marcadores de remodelaje óseo y valoración de la masa ósea

M. T. González Álvarez

Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

INTRODUCCION

El trasplante renal (TR) comporta una serie de cambios importantes en el metabolismo fosfocálcico como consecuencia de la recuperación de la función renal. La excreción de fosfatos aumenta paralelamente al aclaramiento de creatinina, disminuyendo su concentración. Esto tiene una doble consecuencia: la primera es la estimulación de la 1-alfa-hidroxilasa renal y por consiguiente el aumento de la síntesis de calcitriol. Este actuará sobre los receptores situados en la superficie de las glándulas paratiroides inhibiendo la transformación de pre-pro-PTH en PTH¹ La segunda es la desaparición del estímulo directo que ejercía el fósforo sobre dichas glándulas², hecho que se suma al efecto frenador citado anteriormente.

Esta secuencia que debería tener lugar de forma progresiva en todos los pacientes trasplantados puede verse alterada por una serie de factores; el primero es el grado de recuperación de la función renal, ya que el tiempo que transcurre desde el TR hasta que se alcanzan unas cifras de creatinina estables, así como el nivel de función renal que se consigue, es muy variable de unos pacientes a otros. Se ha demostrado que la recuperación de los niveles de calcitriol después del TR no es uniforme en todos los pacientes³ y probablemente la incompleta recuperación de la función renal en la mayoría de ellos, es uno de los factores responsables. También depende de los niveles de 25 (OH), así como de los niveles de PTH y de la utilización o no de corticoides como inmunosupresor⁴.

En segundo lugar los pacientes que reciben un TR han presentado diferentes grados de hiperparatiroidismo secundario durante la fase de insuficiencia

renal crónica, y por tanto el tamaño y la actividad de sus glándulas paratiroides serán distintos. Este factor influirá de forma notable en la evolución del hiperparatiroidismo (HPT) después del TR⁵, persistiendo en muchos casos cifras elevadas de PTH⁶.

En tercer lugar se debe tener en cuenta el tipo de tratamiento inmunosupresor (IS) empleado ya que es de todos conocido que fármacos como los corticoides son capaces de producir un aumento de la excreción renal de calcio y una hipocalcemia relativa que a su vez estimula la glándula paratiroidea manteniendo un cierto grado de HPT^{2º}. Los corticoides también actúan inhibiendo el paso de preosteoblasto a osteoblasto. La falta de osteoblastos maduros se traducirá en una disminución de la formación de osteoide que no podrá ser posteriormente calcificado, y la consecuencia será una notable disminución de la masa ósea. Este hecho es especialmente importante si se trata de pacientes con un hiperparatiroidismo severo previo y por tanto con una importante reducción de la masa ósea. Otros fármacos inmunosupresores como la ciclosporina o el FK 506 pueden producir también alteraciones óseas actuando a través de los mediadores de lesión como las interleucinas, el TgF-B o el TNF.

En resumen, en estos pacientes la persistencia de un grado más o menos severo de hiperparatiroidismo, la falta de síntesis adecuada de vitamina D y la utilización de fármacos IS con acción directa sobre el hueso pueden llevar a empeorar la patología ósea previa.

Como controversia la persistencia de un cierto grado de resistencia del hueso a la acción de la PTH o la falta de sensibilidad de los receptores óseos a niveles de PTH considerados como elevados en pacientes con función renal normal puede hacer que no exista una correlación estrecha entre los niveles de PTH y las lesiones óseas halladas en la biopsia⁷.

No hay que olvidar que la PTH puede tener también una acción anabólica sobre el hueso, actuando probablemente a través de otros factores de crecimiento como es el factor de crecimiento similar a la insulina (IgF)⁸.

Correspondencia: Dra. M.^a Teresa González Álvarez
Servicio de Nefrología
Hospital de Bellvitge
Hospitalet de Llobregat
Barcelona

Esto hace necesario encontrar pruebas diagnósticas no cruentas, que puedan repetirse de forma seriada en los meses siguientes al TR para monitorizar los cambios que van a producirse en el hueso después del mismo. Vamos a revisar la utilidad de los marcadores óseos y la densitometría.

MARCADORES OSEOS

Los marcadores óseos que podemos medir en la actualidad en el laboratorio, pueden dividirse en marcadores de formación y marcadores de destrucción o resorción ósea. Su origen y características han sido ampliamente revisados por Eriksen y cols. (9) por lo que vamos a hacer especial referencia a las características que los hacen adecuados para controlar la evolución de la osteodistrofia renal.

MARCADORES DE FORMACION

Fosfatasa alcalina

Es un enzima de la membrana del osteoblasto que a parte del hueso se encuentra en diversos órganos como hígado, riñón, intestino y placenta, refleja formación ósea y se correlaciona bien con la histomorfometría. Aumenta en la osteomalacia y en el tratamiento con vitamina D.

Existen varios isoenzimas entre los cuales el isoenzima óseo puede ser de gran utilidad cuando existe hepatopatía asociada y es necesario discriminar la patología ósea. El problema es que con los métodos actuales pueden existir elevaciones cruzadas entre el isoenzima óseo y el hepático.

En los casos en que no existe patología asociada la fosfatasa alcalina total puede ser un buen reflejo de la síntesis ósea.

En 1987 Cundy demostró una rápida reducción de los niveles de fosfatasa alcalina total después del trasplante renal atribuyéndolo a las elevadas dosis de corticoides empleadas como inmunosupresor¹⁰.

En nuestra experiencia existe una disminución transitoria en el primer mes después del TR para elevarse de forma progresiva en los meses siguientes¹¹.

Osteocalcina o BGP

Es una proteína ligante del calcio, vitamina K dependiente¹², compuesta por una única cadena polipeptídica de 49 aminoácidos, con un peso molecular de 5.800 Daltons y sintetizada únicamente por el osteoblasto¹³ por lo que tiene la ventaja de su es-

pecificidad¹⁴. Contiene dos radicales de ácido gamma- carboxiglutámico por eso se la conoce también como GLA proteína. Su nivel sérico se relaciona con la proteína formada de novo y refleja la síntesis ósea¹⁵. Constituye del 1 al 2% de la proteína del hueso. Su eliminación es renal por lo que en la insuficiencia renal existe retención de varios fragmentos y en los pacientes en hemodiálisis puede encontrarse excesivamente elevada. Sus niveles pueden verse afectados, por tanto, si la recuperación de la función renal después del trasplante no es completa. No obstante en la literatura existe una estrecha correlación entre los niveles de BGP y los índices histomorfométricos de formación y resorción ósea¹⁶.

En situaciones normales se encuentra elevada en la adolescencia y en las mujeres después de la menopausia, en cambio se mantiene estable a partir de los 30 años.

No aumenta en la osteomalacia y puede aumentar en pacientes tratados con vitamina D.

Como los corticoides disminuyen la síntesis de osteoblastos su utilización como inmunosupresor se traduce por una disminución de los niveles séricos de osteocalcina¹⁷. De ello se deduce que su determinación sistemática puede ser de utilidad en el control y prevención de la osteoporosis corticoidea después del trasplante renal¹⁸.

No obstante en la literatura se describen experiencias contradictorias después del TR. Algunos autores encuentran correlación entre los niveles de PTH y osteocalcina aunque el descenso de la osteocalcina es muy superior al de la PTH y esto lo atribuyen a las dosis elevadas de corticoides empleados para prevenir el rechazo¹⁹, mientras otros autores la encuentran elevada y asocian estos niveles a un elevado turnover óseo por persistencia de HPT secundario ya que encuentran correlación entre los niveles de osteocalcina y los de PTH^{20,21}. En nuestra experiencia los elevados niveles de osteocalcina que encontramos después del trasplante renal no se correlacionan con niveles de PTH elevados y si con niveles elevados con otros marcadores de formación ósea²² por lo que creemos que se deben al aumento del turnover óseo estimulado por la recuperación de la síntesis de vitamina D por el riñón trasplantado, probablemente sumado al efecto del tratamiento con ciclosporina, como ya se había demostrado en ratas en 1990²³.

Propéptido carboxiterminal del procolágeno (PICP)

Procede del procolágeno que es el precursor del colágeno tipo I, sustancia que constituye aproxima-

damente el 90% de la matriz ósea²⁴. El colágeno se encuentra también en otros tejidos como la piel, la pared vascular o los músculos aunque en menor proporción. El procolágeno se divide en tres fracciones antes de insertarse en el hueso. La fracción central constituye el colágeno y los dos extremos corresponden al propéptido carboxiterminal (PICP) y al propéptido aminoterminal (PINP), que pueden medirse por los correspondientes RIA. Ambos reflejan formación ósea y se elevan en los niños en edad de crecimiento, Parfitt y cols. han demostrado una buena correlación entre los niveles de PICP y la tasa de formación ósea en cresta ilíaca, tanto en sujetos normales como en pacientes con diferentes enfermedades metabólicas óseas²⁵. No se acumulan en la insuficiencia renal ya que su vía de eliminación es hepática²⁶.

En nuestra experiencia sus niveles se elevan progresivamente a partir del primer mes después del trasplante renal y de forma paralela con otros marcadores de formación ósea²⁷, sin correlación con los niveles de PTH, por tanto puede ser un buen reflejo de la tasa de formación ósea como respuesta a la recuperación de los niveles de calcitriol. Como la osteocalcina sus niveles pueden estar disminuidos en los tratamientos con corticoides y como reflejo de la disminución de tasa de formación ósea²⁸.

MARCADORES DE DESTRUCCION

Fosfatasa ácida tartratorresistente

Se encuentra en los osteoclastos, es por tanto un marcador de resorción ósea²⁹ y está elevada en enfermedades como el Paget o las metástasis neoplásicas.

Su resistencia al tartrato la hace diferenciarse de la fosfatasa ácida procedente de la próstata, páncreas o células sanguíneas. Con los métodos actuales de laboratorio es poco específica. Se recomienda medirla en plasma ya que en la retracción del coágulo se libera fosfatasa ácida de las plaquetas. Existe poca referencia de su utilidad en el seguimiento de la osteodistrofia renal.

Hidroxiprolina

Es un aminoácido resultante de la post-traslación de la prolina durante la síntesis del colágeno. Se elimina por aclaramiento renal y hepático. Se produce por la degradación de todos los colágenos y no solo del tipo I. Cuando el metabolismo hepático está

aumentado los niveles que se encuentran en orina pueden estar falsamente descendidos.

Se puede absorber en el intestino a partir de los alimentos que lo contengan lo que hace necesario establecer una dieta los días anteriores a su determinación.

Existe un paralelismo entre los niveles de hidroxiprolina y la síntesis o la destrucción ósea.

Piridinolina (PyR) y deoxipiridinolina (DPD)

Las moléculas de colágeno están unidas entre sí por enlaces de hidrógeno y «cross-links» covalentes³⁰. La formación de los cross-links es enzimática y se dirige a construir fibrillas colágenas a partir de las moléculas de colágeno. En la degradación del colágeno se pueden romper estos puentes (cross-links), haciendo posible su identificación mediante técnicas de laboratorio. Los cross-links de Piridinolina (PyR) y Deoxipiridinolina (DPD) han sido los más estudiados.

La PyR procede de hueso, cartílago y tendón mientras que la deoxipiridinolina es solo de origen óseo. Ambas están presentes en el colágeno del hueso y se liberan durante la destrucción ósea. La correlación entre ambas es muy estrecha, así como la correlación con la histomorfometría³¹. La determinación de PyR se inició en orina ya que los niveles sanguíneos eran inferiores al dintel de sensibilidad de la mayoría de las técnicas de laboratorio empleadas.

A diferencia de lo que ocurre con la hidroxiprolina sus niveles no varían con la ingesta y por tanto no es preciso realizar ningún tipo de dieta antes de su determinación³². La utilidad de estos marcadores en el estudio de enfermedades que comportan pérdida de masa ósea como el Paget o la menopausia ya fue descrita en 1991³³.

Sus niveles se han encontrado elevados en el hiperparatiroidismo primario³⁴ y éstos descienden después de la paratiroidectomía³⁵. También se han encontrado elevados en la osteomalacia³⁶.

En la insuficiencia renal están aumentadas de forma inversamente proporcional al filtrado glomerular, y en los pacientes en hemodiálisis están más elevadas que en los sujetos normales, no obstante existen niveles más altos en pacientes con osteitis fibrosa que en aquellos pacientes que presentan un turnover normal o bajo, con buena correlación con la histomorfometría ósea³⁷.

Withold y cols. han descrito su utilidad en el control de la evolución de la resorción ósea después del trasplante renal encontrando correlación de los niveles de cross-links de piridinolina con los de fosfatasa alca-

lina pero no con los de PTH lo que permitiría disociar la resorción debida a las drogas inmunosupresoras como corticoides y/o ciclosporina A de la secundaria a la persistencia del hiperparatiroidismo secundario³⁸.

Telopéptidos

Proceden de la degradación de la molécula de colágeno. Su estudio se ha introducido en un intento de obviar los problemas que presenta la determinación de la piridinolina y deoxipiridinolina³⁹. Se pueden determinar los dos extremos peptídicos el N-telopéptido y el C-telopéptido.

El *telopéptido carboxiterminal del procolágeno (ICTP)* es un buen marcador de resorción ósea en los niños en edad de crecimiento, en los que evoluciona de forma paralela al PICP. No obstante en los adultos no se considera un marcador muy sensible⁴⁰. Por ello recientemente se han introducido nuevos métodos de medición (Crosslaps) que parece tener mayor especificidad. En pacientes afectos de osteoporosis se ha demostrado que tiene una excelente correlación con la PyR⁴¹. Se ha descrito que en pacientes con enfermedades óseas metabólicas como es el hiperparatiroidismo primario sus niveles están significativamente elevados respecto a las personas sanas⁴².

El *telopéptido aminoterminal del procolágeno (NTX)*. Fue por primera vez aislado y determinado por Hanson⁴³ y actualmente por ser muy sensible se utiliza para monitorizar el aumento de resorción en enfermedades como el Paget o para controlar la evolución postratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas. Solo se hace reconocible por el anticuerpo correspondiente cuando el colágeno se fragmenta en pequeños péptidos debido a la acción de los osteoclastos⁴⁴. Es mucho más sensible que las piridinolinas.

DENSITOMETRIA OSEA

Es una técnica de desarrollo reciente ya que, aunque fue introducida por Cameron y Sorensen en 1963 no fue hasta la pasada década que se comercializaron los primeros densitómetros para su aplicación clínica⁴⁵.

Se ha demostrado que la densitometría ósea es una técnica no cruenta, de gran utilidad para la medición seriada de la masa ósea cuando existen procesos biológicos que repercuten sobre ella como es la menopausia, cuando existen enfermedades que comportan pérdida de masa ósea como es la enfermedad de Paget o cuando se emplean tratamientos que también pueden producir pérdida de masa ósea como son los corticoides⁴⁶. La densitometría se ha

descrito como un método de gran utilidad para monitorizar la eficacia de tratamientos preventivos o curativos de estos procesos como pueden ser los parches de estrógenos en la menopausia, los bifosfonatos en la enfermedad de Paget o la paratiroidectomía en el hiperparatiroidismo primario. En el seguimiento del HPT secundario se ha empleado de forma más esporádica y no parece ser de una gran utilidad a menos que el HPT sea muy severo con importante pérdida de masa ósea. No obstante, después del TR en el que se emplean drogas IS que pueden tener amplia repercusión sobre la masa ósea puede ser de gran ayuda. Existen recomendaciones de la National Osteoporosis Foundation⁴⁷ sobre los casos en los que debe realizarse de forma sistemática la densitometría ósea.

Julián y cols. afirman que existe una importante pérdida de masa ósea en los primeros meses después del trasplante renal, probablemente debido a las elevadas dosis de corticoides que utilizan en su pauta⁴⁸.

Sin embargo otros autores que realizan la medición de la Densitometría a más largo plazo después del trasplante renal comprueban que si bien este hecho es cierto en los primeros meses, la pérdida de masa ósea se estabiliza en estos pacientes después de uno o dos años del trasplante o incluso se recupera⁴⁹, dependiendo del tratamiento IS empleado, y a partir de ese momento sigue la misma evolución que en los individuos sanos⁵⁰. En nuestra experiencia, 29 pacientes, en los que se practicaron mediciones de densitometría en columna lumbar y en cuello femoral, entre 11 y 118 meses después del TR, presentaban unos valores dentro de la normalidad, probablemente por las bajas dosis de corticosteroides empleadas⁵¹.

CONCLUSION

Después del trasplante renal se pueden asociar diversos factores que actúan de forma negativa sobre el hueso como es la persistencia de un HPT secundario y la administración de drogas IS inductoras de osteopenia⁵². Es de suma importancia poder monitorizar de forma secuencial la actividad osteoblástica y osteoclastica así como el contenido mineral óseo. Por ello es hoy aconsejable la práctica de una densitometría basal en el momento del TR para alertar sobre los casos de mayor riesgo de osteopenia, repitiéndola cada seis meses al inicio y con menor frecuencia a partir de los dos años del TR.

En cuanto a la determinación de los marcadores óseos no existe una pauta de establecida. Cualquiera de los marcadores de formación: fosfatasa alcalina

total o su fracción ósea, osteocalcina o propéptido carboxyterminal del procolágeno pueden ser útiles después del TR ya que se ha demostrado la estrecha correlación entre ellos¹¹. Respecto a los marcadores de destrucción, de los que existe amplia experiencia en la osteoporosis postmenopáusicas o corticoidea o en las enfermedades resorptivas óseas, debemos decir que existen pocos datos en la literatura que avalen su correlación con la histomorfometría en la insuficiencia renal, pero es un campo abierto que nos ayudará a diferenciar entre un aumento de turnover por la persistencia de un HPT o un aumento de destrucción por el tratamiento IS o patologías asociadas.

El estudio conjunto de los niveles de marcadores óseos y la densitometría parece actualmente lo más aconsejable para el seguimiento de las alteraciones óseas después del TR⁵³.

BIBLIOGRAFIA

- Silver J, Rusell T, Lettieri D, Sherwood LM: Regulation by vitamin D metabolites of messenger RNA for pre-parathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Nat Acad Sci* 82: 4270, 1985.
- Hernández A, Concepción MT, Rodríguez M, Salido E, Torres A: High phosphorus diet increases preproPTH mRNA independent of calcium and calcitriol in normal rats. *Kidney Int* 50: 1872-1878, 1996.
- Bonnin MR, González MT, Díez O, Blanco A, Bover J, Griñó JM, Navarro MA: Serum calcitriol concentrations in the early follow-up after renal transplantation.
- Beresford JN, Gallhager JA, Poser JW, Russell RGG: Production of osteocalcin by human bone cells *in vitro*. Effects of 1,25 (OH)₂D₃, 24,25 (OH)₂D₃, parathyroid hormone and glucocorticoids. *Metab Bone Dis Rel Res* 5: 229-234, 1984.
- Lefstey B, Narasimhan N, Barry JM, Vetto RM, Bennett WM: Anatomical heterogeneity of parathyroid glands in posttransplant hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 8: 388-391, 1988.
- Bonnin MR, González MT, Arranz B, Rosel P, Navarro MA: Intact parathyrin in patients after kidney transplantation. *Clin Chem* 34: 2378, 1988.
- González MT, González C, Bover J, Bonnin R, Mariñoso ML, Serrano S, Castelao AM, Griñó JM, Alsina J: Does immunosuppressive therapy influence the recovery of bone disease in kidney transplant recipients? *Transpl Proceed* 24: 99-102, 1992.
- Canalis E, Centrella M, Burch W, Mc Carthy TL: Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 83: 60-65, 1989.
- Eriksen EF, Brixen K, Charles P: New markers of bone metabolism: clinical use in metabolic bone disease. *Europ J Endocrin* 132: 251-263, 1995.
- Cundy T, Kanis JA: Rapid suppression of plasma alkaline phosphatase activity after renal transplantation in patients with renal osteodystrophy. *Clin Chem Acta* 164: 285-291, 1987.
- González MT, Bonnin MR, Cruzado JM, García R, Moreso F, Fulladosa X, Alsina J, Navarro MA, Griñó JM: Course of three biochemical bone markers after kidney transplantation. *Transp Proceed* 27: 2266-2271, 1995.
- Hauschka PV, Lian JV, Cole DE, Gundberg CM: Osteocalcin and matrix GLa protein: Vitamin K dependent proteins in bone. *Physiol Rev* 69: 990-1047, 1989.
- Nishimoto SK, Price PA: Secretion of the vitamin-K dependent protein of bone by rat osteosarcoma cells: evidence for an intracellular precursor. *J Biol Chem* 255: 65-79, 1980.
- Price PA, Williamsen MK, Lothringer JW: Origin of the vitamin K-dependent bone protein found in plasma and its clearance by kidney and bone. *J Biol* 256: 1270-1276, 1981.
- Brixen K, Nielsen HK, Eriksen EF, Charles P, Mosekilde L: Efficacy of wheat germ lectin-precipitated alkaline phosphatase in serum as an estimator of bone mineralization rate: Comparison to serum total alkaline phosphatase and serum bone gla protein. *Calcif Tissue Int* 44: 92-98, 1989.
- Gundberg CM, Weinstein RS: Multiple immunoreactive forms of osteocalcin in uremic serum. Gundberg CM, Weinstein RS. *J Clin Invest* 77: 1762-1767, 1986.
- Reid IR, Chapman GE, Fraser TR y cols.: Low serum osteocalcin levels in glucocorticoid treated asthmatics. *J Clin End Metab* 62: 379-383, 1986.
- Prummel MT, Wiersinga WM, Lips P, Sanders GT, Sauerwein HP: The course of biochemical parameters of bone turnover during treatment with corticosteroids. *J Clin End Metab* 72: 382-386, 1991.
- Boiskin I, Epstein S, Ismail F, Thomas SB, Raja R: Serum osteocalcin and bone mineral metabolism following successful renal transplantation. *Clin Nephrol* 31: 316-322, 1989.
- Amado JA, Riancho JA, De Francisco ALM, Cotruello JG, Feijanes J, Arias M, Napal J, González-Macías J: Hyperparathyroidism is responsible for the increased levels of osteocalcin in patients with normally functioning kidney grafts. *Nephron* 52: 209-215, 1989.
- 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.
- Bonnin MR, González MT, Griñó JM, Cruzado JM, Bover J, Martínez JM, Navarro MA: Changes in serum osteocalcin levels in the follow-up of kidney transplantation. *Ann Clin Biochem* 34: 651-655, 1997.
- Epstein S, Schlosberg M, Fallon M, Thomas S, Movsowitz C, Ismail F: 1,25 Dihydroxyvitamin D₃ modifies Cyclosporine induced bone loss. *Calcif Tissue Int* 47: 152-157, 1990.
- Heinegard D, Hultenby K, Oldberg A, Reinholt F, Wendel M: Macromolecules in bone matrix. *Connect Tissue Res* 21: 3-14, 1989.
- Parfitt AM, Simon LS, Villanueva AR, Krane SM: Procollagen type I carboxy-terminal extension peptide in serum as a marker of collagen biosynthesis in bone. Correlation with iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase. *J Bone Min Res* 2: 427-436, 1987.
- Smedsrod B, Melkko J, Risteli L, Risteli J: Circulating C-terminal propeptide of type I procollagen is cleared mainly via the mannose receptor in liver endothelial cells. *Biochem J* 271: 345-350, 1990.
- Bonnin MR, González MT, Griñó JM, Cruzado JM, Martínez JM, Navarro MA: Evolution of circulating C-terminal propeptide of type I procollagen in patients with chronic renal failure pre and post renal transplantation. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 34: 897-900, 1996.
- Oikarinen A, Autio P, Vuorri J, Vaananen K, Risteli L, Kiistala U, Risteli J: Systemic glucocorticoid treatment decreases serum concentrations of carboxyterminal propeptide of type I procollagen and aminoterminal propeptide of type III procollagen. *Br J Dermatology* 126: 172-178, 1992.

29. Lau KHW, Oniski T, Wergedal J y cols.: Characterization and assay of tartrate resistant acid phosphatase activity in serum: potential use to assess bone resorption. *Clin Chem* 33: 458-462, 1987.
30. Prockop DJ, Kivirikko KJ, Tuderman L, Guzman NA: The biosynthesis of collagen and its disorders. *New Engl J Med* 301: 13-23, 1979.
31. Delmas PD, Schlemmer A, Gineyts E, Riis B, Christiansen C: Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. *J Bone Min Res* 6: 639-644, 1991.
32. Colwell A, Eastell R, Assiri AMA, Russell RGG: Effect of diet on deoxypyridinoline excretion. In *Osteoporosis*, vol 2. Christiansen C and Overgaard K. editors. Osteopress Aps. 520-591, 1990.
33. Uebelhart D, Schlemmer A, Hohansen JS, Gineyts F, Christiansen S, Delmas P: Effect of menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium cross-links. *J Clin End Metab* 72: 367-373, 1991.
34. Seibel MJ, Gartenberg F, Silverberg SJ: Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen in primary hyperparathyroidism. *J Clin End Metab* 74: 481-486, 1992.
35. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP: Urinary pyridinium crosslinks of collagen: Specific markers of bone resorption in metabolic bone disease. *Trends in End Metab* 3: 263-270, 1992.
36. Robins SP, Black D, Paterson CR, Reid DM, Duncan A, Seibel MJ: Evaluation of urinary hydroxypyridinium crosslinks measurements as resorption markers in metabolic bone disease. *Eur J Clin Invest* 21: 310-315, 1991.
37. Urena P, Ferreira A, Kung VT y cols.: Serum pyridinoline as a specific marker of collagen breakdown and bone metabolism in hemodialysis patients. *J Bone Min Res* 10: 932-939, 1995.
38. Whithold W, Degenhardt S, Heins M, Grabensee B, Reinauer H: Monitoring of bone resorption after renal transplantation by measuring the urinary excretion of pyridinium cross-links. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 33: 15-21, 1995.
39. Eyre DR: The specificity of collagen cross-links as markers of bone and connective tissue degradation. *Acta Orthop Scand*. (Supl. 266) 66: 166-170, 1995.
40. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD: Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late post-menopausal osteoporotic women in response to alendronate therapy. *J Clin End Metab* 79: 1693-1700.
41. Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riis BJ, Christiansen C: Applications of an enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption (Cross Laps): follow-up on hormone replacement Therapy and osteoporosis risk. *J Clin End Metab* 80: 864-868, 1995.
42. Garnero P, Gineyts E, Riou JP, Delmas PD: Assessment of bone resorption with a new marker of collagen degradation in patients with metabolic bone disease. *J Clin End Metab* 79: 780-785, 1994.
43. Hanson DA, Weis MAE, Bollen AM, Maslan SL, Singer FR, Eyre DR: A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-te-lopeptides in urine. *J Bone Min Res* 7: 1251-1258, 1992.
44. Apone S, Fevold K, Lee M, Eyre DR: A rapid method of quantifying osteoclast activity in vitro. *J Bone Min Res* 9: supl. 1, 178, 1994.
45. Cullum ID, Ell PJ, Ryder JP: X-Ray dual photon absorptiometry. A new method for measurement of bone density. *Br J Radiology* 62: 587-592, 1989.
46. Rickers H, Deding A, Christiansen C: Mineral loss in cortical and trabecular bone during high-dose prednisone treatment. *Calcif Tissue Int* 36: 269-272, 1984.
47. Johnston CCJr, Melton LJ, Lindsay R, Eddy DM: Clinical indications for bone mass measurement. Report of Scientific Advisory Committee of the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 4 (Suppl. 2): 1-28, 1989.
48. Julián B.A, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD: *New Eng J Med* 325: 544-550, 1991.
49. Imamura A: Bone mineral content after successful renal transplantation. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 81: 1642-1648.
50. Grotz WH, Munding FA, Gugel B, Exner M, Kirste G, Schollmeyer PJ: Bone mineral density After kidney transplantation. A cross sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. *Transplantation* 59: 982-986, 1995.
51. González MT, Galcerán JM, Castela AM, Gri— JM, Mora J, Nolla JM, Roig-Escofet D: Valoración no invasiva a largo plazo de la masa ósea post-trasplante renal. Efecto de los esteroides. pp. 167-171 En: *Actualizaciones en metabolismo óseo*. J Cannata. Jarpyo Editores. Madrid 1992.
52. Huffer WE: Metabolic bone disease in chronic renal failure. *Am J Pathol* 78: 385-400, 1975.
53. McIntyre HD, Menzies B, Rigby R, Perry-Keene DA, Hawley CM, Hardie IR: Long-term bone loss after renal transplantation: Comparison of immunosuppressive regimes. *Clin Transpl* 9: 20-24, 1995.

PREGUNTAS A DRA. M. T. GONZALEZ

(Ponencia: Seguimiento de la ODR post-trasplante: marcadores de remodelado óseo y valoración de la masa ósea)

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 la literatura o piensa que es más bajo o más alto?

Yo tengo que decir que prácticamente no tenemos fracturas después del trasplante renal. La experiencia real es que en este grupo de pacientes si se cuida un poco la dosis de corticoides que se les administra y se les hace un seguimiento adecuado, yo creo que es posible prevenir las fracturas post-trasplante.

2. Me pareció entenderle que ve enfermedad óseo adinámica después del trasplante, entonces, la pregunta es ¿con qué frecuencia ve enfermedad óseo adinámica en biopsia de pacientes al año del trasplante?

La verdad es que hemos hecho muy pocas biopsias, hicimos estos grupos primeros, y a partir del momento en que vimos la evolución ésta, sistemáticamente no hacemos biopsias después del trasplante renal y hacemos un seguimiento a base de los marcadores óseos. Pero realmente, hay un grupo de pacientes que tienen PTH que pueden estar en el grupo de riesgo de la enfermedad ósea dinámica, pero como no nos plantean problemas clínicos estos pacientes, la verdad es que no los biopsiamos.

3. Me gustaría conocer si ya que el calcitriol estimula directamente la síntesis de osteocalcina a través de su efecto directo sobre el Gen. Si vosotros habéis medido o habéis correlacionado los niveles de osteocalcina con los niveles de calcitriol, ¿tenéis alguna experiencia en esto?

En estos enfermos, lo que sí puedo decirte es que, después del trasplante renal no damos, normalmente, vitamina D exógena. En un trabajo que publicamos con la Dra. Bonin hace tiempo, estuvimos mirando los niveles de vitamina D después del trasplante, y la verdad es que la recuperación de los niveles de vitamina eran lentos, eran quizá incluso más lentos que los que se han mostrado aquí en los datos presentado por el Dr. Torregrosa, porque nosotros encontrábamos que a los tres y seis meses había un tanto por ciento importante de los pacientes que todavía tenían niveles infranormales de calcitriol. Entonces realmente esta recuperación que estamos viendo aquí de la osteocalcina paralela con los otros marcadores, yo creo que es mucho más rápida que no la elevación que podemos ir observando por recuperación de la síntesis de calcitriol en estos pacientes, y yo lo atribuiría más al alto remodelado en cuanto a formación ósea después de la recuperación de función renal en general por los distintos factores que influyen, a parte de que evidentemente, la vitamina D tiene su papel porque se sintetiza de nuevo seguro.

4. Una pregunta bastante clínica. Podrías concretar en tu criterio y con vuestra experiencia qué pruebas y qué test consideras necesarios o importantes en el seguimiento de la osteodistrofia post-trasplante renal.

Yo lo que quería, un poco, que quedara claro a partir de la experiencia que os he explicado es que así como antes del trasplante renal hay una correlación muy estrecha entre los niveles de PTHi que presentan los pacientes y las lesiones que podemos encontrar en el hueso. Yo creo que esto se disocia bastante después del trasplante y que mientras hay pacientes que tienen una PTH elevada que pueden no tener tanta lesión ósea lo que es muy importante es intentar afinar en estas pruebas que nos pueden dar reflejo de lo que está pasando en el hueso, o sea hay una disociación seguro en muchos casos y hay pacientes en los que persiste la PTH elevada y que el hueso no está afectado, no tiene un elevado turnover, por lo menos lo que no tiene es una elevada osteoplasia y una elevada destrucción ósea. Entonces, yo creo que, es importante siempre el poder tener a mano estos marcadores de formación y de destrucción que nos pueden estar dando una imagen de lo que realmente está pasando en el hueso más que la propia PTH. La PTH es imprescindible tenerla porque nos puede servir de orientación de hacia dónde vamos, pero a partir de aquí yo creo que hay marcadores de formación como es la fosfatasa alcalina total que está a mano de todos si no tenemos lesión hepáti-

ca, o como puede ser otros marcadores más finos, como puede ser el procolágeno o la osteocalcina después del trasplante que creo que puede elegirse uno u otro de una forma bastante indiscriminada y dependiendo un poco de lo que se tenga al alcance, pero que pueden ser útiles el tener dos marcadores para corroborar esto. Y después, actualmente, nosotros estamos empezando a trabajar con el NTX y con los cross-labs en sangre pero no os puedo decir experiencia porque estamos empezando pero creo que si realmente tenemos a mano algún marcador de destrucción que nos pueda demostrar si hay o no hay osteoplasia en ese momento, será un poco la guía porque como he comentado la densitometría puede ser un reflejo a largo plazo o en circunstancias especiales, pero creo que como seguimiento a corto plazo no es útil, en cambio los marcadores que se pueden hacer en determinaciones seriadas lo mismo que estamos haciendo otras determinaciones para seguir la función renal creo que pueden ser muy útiles en los casos en los que se contempla una evolución distinta de lo esperado.