

Las alteraciones del metabolismo óseo-mineral pretrasplante no influyen en la evolución inicial del injerto renal

E. Rodrigo Calabia, J.C. Ruiz San Millán, M. Gago, J. Ruiz Criado, C. Piñera Haces, G. Fernández Fresnedo, R. Palomar, C. Gómez Alamillo, A.L. Martín de Francisco, M. Arias

Servicio de Nefrología. Hospital Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander

Nefrología 2009;29(2):143-149.

RESUMEN

Antecedentes: el Retraso en la Función del Injerto (RFI) es uno de los problemas más frecuentes en las primeras semanas del trasplante renal, afectando a su evolución. Conocer los factores de riesgo de RFI puede ayudar a reducir su incidencia. Las alteraciones en los niveles séricos de calcio, fósforo y Hormona Paratiroidea (HPT) son muy frecuentes en los pacientes en lista de espera de trasplante y podrían favorecer la aparición de RFI. Sin embargo, diversos estudios que han analizado la relación entre los niveles pretrasplante de calcio, fósforo y HPT y el desarrollo de RFI han obtenido resultados dispares que no permiten confirmar ni descartar que influyan en el mismo. **Métodos:** estudiamos los valores pretrasplante de calcio, fósforo y HPT en 449 pacientes trasplantados renales realizados entre 1994 y 2007. Se definió RFI en aquellos pacientes que precisaron diálisis durante la primera semana postrasplante. De las historias clínicas se recogieron los datos clínicos y analíticos relacionados con RFI. **Resultados:** un 27,3% presentó RFI. Los factores significativos de riesgo para desarrollar RFI fueron la edad del receptor, el tipo y la necesidad de tratamiento sustitutivo renal, el título de anticuerpos anti-HLA máximos, el número de transfusiones pretrasplante y la edad del donante. No detectamos diferencias significativas en los valores medios de calcio ($9,4 \pm 1,0$ vs. $9,5 \pm 0,9$ mg/dl, $p = 0,667$), fósforo ($5,7 \pm 1,8$ vs. $5,5 \pm 1,5$ mg/dl, $p = 0,457$), producto fosfocálcico ($53,5 \pm 17,2$ vs. $51,8 \pm 14,6$ mg²/dl², $p = 0,413$) y HPTi (315 ± 312 vs. 340 ± 350 pg/ml, $p = 0,530$) en los pacientes con y sin RFI. **Conclusiones:** en nuestro estudio, los parámetros séricos pretrasplante del metabolismo óseo-mineral no favorecen el desarrollo de RFI.

Palabras clave: Calcio. Fosfato. Función enlentecida del injerto. Función retrasada del injerto. Hipercalcemia. Hiperfosfatemia. Hiperparatiroidismo. Paratormona. Trasplante renal.

Correspondencia: Emilio Rodrigo Calabia

Servicio de Nefrología.
Hospital Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander.
nefrce@humv.es

ABSTRACT

Background: abnormalities in serum calcium, phosphate, and Parathyroid Hormone (HPT) concentrations are common in patients with chronic kidney disease and have been associated with increased morbidity and mortality. One of the most common problems in the first weeks after renal transplantation is Delayed Graft Function (DGF). There are several well-known risk factors for DGF development, but the role of calcium-phosphate-HPT homeostasis as a risk factor for early graft dysfunction is controversial. This issue was addressed in the current study. **Methods:** Pretransplant HPT, calcium and phosphate values were gathered in 449 patients that received a renal transplant in our center between 1994 and 2007. Other variables expected to influence the risk for delayed graft function were included from the clinical charts. **Results:** The incidence of DGF was 27.3%. DGF development was significantly associated with recipient age, type and need of renal replacement therapy, peak panel reactive antibodies, transfusion number and donor age. There were no significant differences in the mean pretransplant values of calcium (9.4 ± 1.0 vs. 9.5 ± 0.9 mg/dl, $p = 0.667$), phosphate (5.7 ± 1.8 vs. 5.5 ± 1.5 mg/dl, $p = 0.457$), calcium-phosphate product (53.5 ± 17.2 vs. 51.8 ± 14.6 mg²/dl², $p = 0.413$) and HPT (315 ± 312 vs. 340 ± 350 pg/ml, $p = 0.530$) between patients with and without DGF. **Conclusions:** In our study population pretransplant serum HPT, calcium and phosphorus levels have no influence on the risk for DGF.

Key words: Calcium. Calcium metabolism. Delayed graft function. Hypercalcemia. Hyperparathyroidism. Hyperphosphatemia. Kidney transplantation. Phosphate. Parathormone. Slow graft function.

INTRODUCCIÓN

Junto con el rechazo agudo, el RFI es uno de los problemas que aparecen con más frecuencia (10-50% en diferentes se-

ries) en la fase inicial del trasplante renal. La aparición de RFI afecta tanto al injerto como al paciente, prolongando la estancia hospitalaria, incrementando los costes del trasplante, favoreciendo la aparición de rechazo agudo y reduciendo la supervivencia del injerto a largo plazo.¹ El uso de donantes marginales, como los donantes a corazón parado, añosos, hipertensos o diabéticos ha contribuido a aumentar la importancia del RFI y el interés por conocer los factores de riesgo que favorecen su aparición.² Tanto las técnicas de extracción, preservación e implantación del injerto renal como diversas alteraciones en el receptor o en el donante pueden contribuir al desarrollo de RFI.^{3,4} El conocimiento preciso de estos factores de riesgo puede ayudar a reducir la incidencia de RFI.

Las alteraciones en los niveles séricos de calcio, fósforo y HPT son muy frecuentes en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) y se han asociado con un aumento en la calcificación cardiovascular, la mortalidad y la morbilidad de estos pacientes, formando parte del síndrome sistémico conocido como «Alteración Óseo-Mineral asociada a La Enfermedad Renal Crónica» (AOM-ERC).^{5,6} A pesar de la aplicación de guías clínicas internacionales, un porcentaje elevado de nuestros pacientes no alcanza los valores recomendados. Así, hasta un 45% de los pacientes en estadio 5 presenta valores de HPT por encima de 300 pg/ml, un 44,4% valores de calcio mayores de 9,5 mg/dl, y un 28,8% niveles de fósforo mayores de 5,5 mg/dl.⁷

En pacientes con trasplante renal se han publicado casos aislados de deterioro de la función del injerto con depósitos de calcio intrarrenal, en relación con hipercalcemia, hiperfosfatemia y hiperparatiroidismo que han mejorado tras paratiroidectomía.⁸⁻¹² Sin embargo, en los estudios de series de pacientes que han analizado la relación entre los niveles pretrasplante de calcio, fósforo y HPT y el desarrollo de RFI se han obtenido resultados discordantes que no permiten confirmar ni descartar que las alteraciones séricas del metabolismo óseo-mineral influyan en el mismo.¹³⁻²¹ La elevada prevalencia de estas alteraciones en la población en estadio 5 y, por tanto, en los pacientes en lista de espera de trasplante renal, y el creciente arsenal terapéutico que permite un mejor control metabólico, hace interesante confirmar el posible papel de las alteraciones séricas pretrasplante del metabolismo óseo-mineral en la función inicial del injerto renal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos los valores pretrasplante de calcio, fósforo y HPT en 449 pacientes trasplantados renales realizados entre 1994 y 2007. Se excluyeron del estudio los pacientes que perdieron el injerto renal en los primeros cinco días por trombosis vascular. Se recogieron los siguientes parámetros de la base de datos actualizada de forma prospectiva: número de trasplante del paciente, sexo y edad del receptor, tipo y duración del Tratamiento Sustitutivo Renal (TSR), presencia de diabe-

tes mellitus en el receptor, título de anticuerpos anti-HLA máximos y actuales, número de incompatibilidades, duración de la isquemia fría, creatinina al quinto día postrasplante, sexo y edad del donante, causa de muerte, última creatinina del donante, presencia de hipotensión y uso de catecolaminas en el donante, diagnóstico de diabetes o hipertensión en el donante, tratamiento inmunosupresor inicial, desarrollo de rechazo agudo durante el primer año, creatinina al sexto mes y al año y duración del injerto renal. Se definió RFI en aquellos pacientes que precisaron diálisis durante la primera semana postrasplante y Función Enlentecida del Injerto (FEI) en aquellos pacientes en que la creatinina al quinto día postrasplante era mayor de 3 mg/dl, mientras que el resto de pacientes, que no precisaron diálisis la primera semana y cuya creatinina al quinto día era menor de 3 mg/dl, fueron incluidos en el grupo de Función Inicial del Injerto (FII).

En las muestras de suero obtenidas de forma rutinaria pretrasplante se obtuvieron los siguientes parámetros del metabolismo óseo-mineral: calcio, fósforo, HPT intacta (HPTi) y producto fosfocálcico pretrasplante. Los valores de calcio total se analizaron de forma aislada y tras corregirlos por la concentración de albúmina, aunque no hubo diferencias significativas (datos no presentados) y se ha demostrado que, en pacientes con enfermedad renal crónica, los valores de calcio total corregido por la albúmina no estiman el calcio iónico mejor que los no corregidos.²² La HPTi se determinó mediante inmunoradiometría y los valores de calcio y fósforo en un autoanalizador estándar. Los valores de calcio, fósforo, producto fosfocálcico y HPTi se transformaron en variables categóricas, considerando los valores séricos recomendados según las K-DOQI y las guías de la SEN (Ca >9,5 mg/dl, p >5 mg/dl, Ca x p >55 mg²/dl², HPTi >300 pg/ml).⁶

Las variables continuas se analizaron mediante t de Student y las variables categóricas mediante Chi-cuadrado. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método Kaplan-Meier comparando grupos con el *log-rank test*. Se consideraron significativos valores de p <0,05. El análisis estadístico se realizó con SPSS version 12.0 (SPSS Inc, Chicago Ill, EE. UU.).

RESULTADOS

De los 449 pacientes analizados, 123 (27,3%) presentaron RFI, 118 (26,2%) FEI y 208 (46,3%) FII. La mayoría de los pacientes recibió tratamiento inmunosupresor con anticalcineurínicos (95,2%, 46,1% tacrolimus y 49,1% ciclosporina) e inhibidores de la síntesis de purinas (89,6%, 33,8% azatioprina y 55,8% micofenolato mofetil). Un 11,2% de los pacientes recibió tratamiento con sirolimus, un 7,2% con anticuerpos monoclonales anti-IL2R, y un 1,5% con OKT3 o policlonales. No hubo diferencias significativas en el desarrollo de RFI o de FEI entre los distintos tratamientos inmunosupresores.

Un 38,3% de los pacientes presentó valores de HPT por encima de 300 pg/ml, un 48,9% valores de calcio mayores de 9,5 mg/dl, y un 62,8% niveles de fósforo mayores de 5 mg/dl.

En las tablas 1 y 2 se muestran las características de los receptores, de los donantes y del trasplante asociadas al desarrollo de RFI y FEI, respectivamente. Los factores significativos de riesgo para desarrollar RFI fueron la edad del receptor, el tipo y la necesidad de tratamiento sustitutivo renal, el título de anticuerpos anti-HLA máximos, el número de transfusiones pretrasplante y la edad del donante (tabla 1). Los factores de riesgo de desarrollar FEI fueron la necesidad de tratamiento sustitutivo renal, la isquemia fría, la edad del donante y la creatinina final del donante (tabla 2). No detectamos relación entre

la aparición de RFI o de FEI con los niveles de calcio, fósforo, producto fosfocálcico ni HPTi.

DISCUSIÓN

La incidencia de RFI y FEI en nuestra serie de pacientes es similar a las ya publicadas.^{3,23} Respecto a los factores de riesgo de RFI, tanto las edades del receptor y del donante como el título máximo pretrasplante de anticuerpos anti-HLA y el número de transfusiones son factores conocidos de riesgo de RFI, habiéndose incluido los tres últimos en el nomograma que Irish et al. desarrollaron para predecir RFI.^{2,4,19,24} Humar et al. hallaron tras el análisis multivariante que la edad del donante por encima de 50 años y la isquemia fría mayor de 24 horas eran factores de riesgo independientes para sufrir FEI.²³

Tabla 1. Comparación de características entre pacientes con y sin RFI

	No RFI (n = 326)	RFI (n = 123)	p
Edad del receptor (años)	48,6 ± 13,0	52,1 ± 12,6	0,012
Sexo receptor (varón)	72,3%	70,7%	0,727
Número de trasplante (>1)	22,6%	30,0%	0,106
Tipo de TSR			
- Prediálisis	9,2%	1,6%	0,005
- Hemodiálisis vs. diálisis peritoneal	79,2%	87,5%	0,049
Duración TSR (años)	3,3 ± 4,7	4,2 ± 5,4	0,073
Diabetes-receptor	18,1%	17,0%	0,790
Ac máximos	8,73 ± 18,01	13,13 ± 24,45	0,045
Ac actuales	3,42 ± 12,58	4,34 ± 11,93	0,491
N.º transfusiones	2,3 ± 4,1	3,7 ± 6,1	0,006
Incompatibilidades	3,5 ± 1,1	3,6 ± 1,2	0,706
Isquemia fría (horas)	19,6 ± 5,6	20,7 ± 5,5	0,068
Edad del donante (años)	45,0 ± 17,5	50,3 ± 14,6	0,003
Sexo donante (varón)	59,2%	61,6%	0,677
Causa de muerte (TCE)	35,7%	27,1%	0,105
Última creatinina del donante (mg/dl)	1,02 ± 0,51	1,07 ± 0,44	0,365
Episodios de hipotensión del donante	46,4%	49,3%	0,679
Uso de catecolaminas	82,6%	83,5%	0,852
Diabetes-donante	4,5%	6,2%	0,497
Hipertensión-donante	17,0%	24,5%	0,100
Ca pretrasplante (mg/dl)	9,5 ± 0,9	9,4 ± 1,0	0,667
Ca >9,5 mg/dl	49,0%	48,7%	0,955
Ca >10,5 mg/dl	11,3%	16,2%	0,163
P pretrasplante (mg/dl)	5,5 ± 1,5	5,7 ± 1,8	0,457
P >5 mg/dl	62,7%	63,4%	0,912
PTHi pretrasplante (pg/ml)	340 ± 350	315 ± 312	0,530
PTHi >300 pg/ml	42,1%	37,6%	0,437
Ca x P (mg ² /dl ²)	51,8 ± 14,6	53,5 ± 17,2	0,413
Ca x P >55 mg ² /dl ²	45,4%	39,0%	0,332

Tabla 2. Comparación de características entre pacientes con FEI y FII

	FII (n = 208)	FEI (n = 118)	p
Edad del receptor (años)	48,1 ± 13,5	49,3 ± 12,1	0,418
Sexo receptor (varón)	70,6%	75,2%	0,380
Número de trasplante (>1)	21,6%	24,7%	0,515
Tipo de TSR			
- Prediálisis	12,0%	4,3%	0,023
- Hemodiálisis vs. diálisis peritoneal	75,9%	84,5%	0,080
Duración TSR (años)	3,3 ± 5,0	3,2 ± 4,2	0,799
Diabetes-receptor	17,3%	18,8%	0,750
Ac máximos	7,7 ± 17,0	10,7 ± 19,6	0,173
Ac actuales	3,5 ± 12,9	3,2 ± 12,0	0,867
N.º Transfusiones	2,0 ± 3,3	2,9 ± 5,3	0,060
Incompatibilidades	3,5 ± 1,1	3,6 ± 1,2	0,512
Isquemia fría (horas)	18,7 ± 5,9	21,1 ± 4,7	0,000
Edad del donante (años)	42,9 ± 17,8	48,5 ± 16,4	0,006
Sexo donante (varón)	57,5%	63,7%	0,351
Causa de muerte (TCE)	38,3%	31,0%	0,245
Última creatinina del donante (mg/dl)	0,94 ± 0,35	1,18 ± 0,71	0,001
Episodios de hipotensión del donante	44,9%	49,0%	0,623
Uso de catecolaminas	83,7%	80,0%	0,542
Diabetes-donante	4,3%	4,7%	0,878
Hipertensión-donante	15,3%	20,1%	0,290
Ca pretrasplante (mg/dl)	9,5 ± 0,9	9,5 ± 0,9	0,783
Ca >9,5 mg/dl	48,5%	49,5%	0,861
Ca >10,5 mg/dl	10,5%	12,8%	0,541
p pretrasplante (mg/dl)	5,5 ± 1,6	5,6 ± 1,4	0,552
p >5 mg/dl	59,3%	70,1%	0,161
PTHi pretrasplante (pg/ml)	338 ± 336	346 ± 382	0,866
PTHi >300 pg/ml	43,8%	39,2%	0,499
Ca x P (mg ² /dl ²)	51,4 ± 14,9	52,9 ± 13,9	0,503
Ca x P >55 mg ² /dl ²	42,9%	50,8%	0,319

Junto a estos dos factores de riesgo de FEI, nosotros encontramos que la última creatinina del donante también influía en la aparición de FEI.

Como era de esperar, en el grupo de pacientes que no necesitaron tratamiento sustitutivo renal durante la primera semana había una mayor proporción de pacientes en prediálisis. Las discordancias en los factores de riesgo en las distintas series publicadas viene determinada, en general, por el tamaño de la muestra estudiada y por las características de los pacientes propias de cada centro.

A favor del posible papel del calcio como favorecedor del RFI están los casos aislados publicados de hipercalcemia e hiperparatiroidismo que inducen RFI, el efecto demostrado de los calcioantagonistas como protectores del RFI y el efecto del calcio intracelular en modelos experimentales de fracaso renal agudo. Los casos previamente publicados son ca-

sos extremos, con nefrocalcinosis microscópica, en que los niveles de Ca y HPT están muy elevados, por encima de la práctica habitual en los pacientes en lista de espera, por lo que no son representativos de la misma.⁸ Un metaanálisis reciente que incluye 13 ensayos con 724 participantes ha demostrado que el tratamiento con calcioantagonistas protege del desarrollo de RFI (RR 0,55, IC 95% 0,42-0,73), aunque no se conoce por qué mecanismo.²⁵ Por una parte, se cree que pueden revertir, por su efecto vasodilatador, el efecto vasoconstrictor de los inhibidores de la calcineurina. Por otra, se piensa que pueden intervenir en la homeostasis del calcio intracelular, reduciendo la entrada de calcio a la célula tubular y evitando, así, la activación de proteasas que conduce a la muerte celular.² Si su mecanismo de acción fuera este último, apoyaría la hipótesis de que los niveles séricos elevados de calcio pretrasplante favorecerían la aparición de RFI. Por último, aunque es evidente que valores de calcio por encima de 12 mg/dl inducen fracaso renal agudo por su efecto vasoconstrictor y

por disminuir el volumen circulante, no está demostrado que valores de calcio sérico menores influyan en la aparición del fracaso renal agudo.^{2,26}

De los nueve estudios en que se ha analizado cómo influyen las alteraciones pretrasplante del metabolismo fosfocálcico en la función inicial del injerto, sólo en el estudio de Boom et al. se encontró que los valores elevados de calcio pretrasplante favorecieran el desarrollo de RFI (tabla 3).¹³⁻²¹ Aunque es el estudio con un mayor número de pacientes incluidos (585), el resto de estudios agrupados engloba un mayor número de pacientes (1.553). Además, es el estudio con los niveles medios de calcio pretrasplante más elevados (2,57 mmol/l = 10,3 mg/dl) y sólo valores de calcio mayores de 2,75 mmol/l (11 mg/dl) se asociaban con una mayor aparición de RFI (RR 2,51, IC 95% 1,59-3,98) con respecto a los pacientes con calcio menor de 2,55 mmol/l (10,2 mg/dl).¹⁷ Por el contrario, la mayor parte de los pacientes de nuestra serie, aunque no cumplan los estrictos criterios de las guías clínicas que intentan optimizar el control de los pacientes, presentan valores de calcio por debajo de los valores considerados normales por el laboratorio (<10, mg/dl) y el valor de calcio medio era menor (9,5 ± 0,9 mg/dl) y más cercano a las recomendaciones habituales. En el estudio de Boom et al., el solapamiento en los valores pretrasplante de calcio entre los pacientes con y sin RFI era tan grande que hacía imposible establecer un valor crítico por encima del cual se pudiera predecir la aparición de RFI.¹⁷

Por otro lado, no se ha demostrado que exista la relación entre los niveles de calcio pretrasplante y la aparición de nefrocalcinosis microscópica que justificara el RFI en los primeros días del trasplante. En el estudio de Boom et al. no hubo diferencias en los niveles de calcio pretrasplante en los pacientes con y sin nefrocalcinosis en biopsias realizadas en la primera semana postrasplante.¹⁷ Por el estudio de biopsias seriadas, se sabe que la proporción de biopsias con calcifi-

caciones es tan sólo del 6,1% en la sexta semana, incrementándose hasta el 17,8% al sexto mes postrasplante. Aunque los niveles de calcio en el momento de la biopsia postrasplante sí son mayores en los pacientes con nefrocalcinosis que en los que no la presentan, se desconoce la relación con los niveles de calcio pretrasplante. Por otro lado, la aparición de nefrocalcinosis en la sexta semana no está relacionada con el RFI.²⁷ Así, se puede especular que son las alteraciones del calcio postrasplante, no pretrasplante, las que influyen de manera progresiva en la aparición de calcificaciones en el injerto renal, mientras que no hay relación entre RFI y nefrocalcinosis.

En los últimos años se han descrito progresivamente más casos y series de pacientes que desarrollan nefrocalcinosis y nefropatía aguda, e incluso crónica, por fosfatos, la mayoría de ellos tras la realización de colonoscopia con limpieza intestinal previa con soluciones orales de fosfato sódico.²⁸ En pacientes con trasplante renal también se han descrito casos aislados de disfunción del injerto con calcinosis por hiperparatiroidismo e hiperfosfatemia, con niveles de calcio normales, que mejoraban tras la paratiroidectomía.¹⁰ En ambas situaciones, son los niveles de fosfato muy elevados los que conducen al deterioro de la función renal. Sin embargo, no hay evidencias de que niveles de fosfato en el rango alto de la normalidad o ligeramente elevados influyan en la aparición de nefrocalcinosis y daño renal. De los estudios previamente referidos,^{13-15,17,19,21} sólo en uno de ellos, con una muestra pequeña de pacientes analizados, los niveles de fosfato pretrasplante eran significativamente más elevados en los pacientes con necrosis tubular aguda (tabla 3).¹⁵ En el estudio de Ahmadi et al. no había diferencias significativas en los niveles de fosfato entre los pacientes con función inmediata, FEI y RFI, mientras que sí se observaban diferencias significativas en el producto fosfocálcico.²¹ En el resto de estudios, los niveles de fósforo pretrasplante no influían en la función inicial del injerto.^{13,14,17,19,20}

Tabla 3. Estudios publicados sobre la influencia de las alteraciones del metabolismo fosfocálcico en la función retrasada del injerto renal

Autor, año de publicación	Tipo de estudio	N.º de pacientes	% RFI	Relación Ca-RFI	Relación P-RFI	Relación Ca x P-RFI	Relación PTH-RFI
Varghese, 1988	R	52	46,1%	No	No	-	Sí
Ferguson, 1991	P	84	21,4%	No	No	-	No
Traindl, 1993	R	54	48,1%	No	Sí	-	Sí
Torregrosa, 1996	R	100	27,0%	No	-	-	Sí
Boom, 2004	R	585	31%	Sí	No	No	No
Krüger, 2006	R	285	16,5%	No	-	-	-
Roodnat, 2006	R	407	22,6%	No	No	-	No
Moore, 2007	R	217	35,7%	No	No	-	No
Ahmadi, 2008	P	354	6,2%	No	No	Sí	No

P: Prospectivo. R: Retrospectivo.

En todos los casos registrados en la literatura en que las alteraciones del metabolismo fosfocálcico han conducido a la disfunción inicial del injerto renal, los niveles de HPT estaban elevados y el cuadro mejoraba tras realizar una paratiroidectomía o plasmaféresis.⁸⁻¹¹ Dada la frecuencia de pacientes en lista de espera de trasplante con niveles altos de HPT, la ausencia de un mayor número de publicaciones con hiperparatiroidismo y disfunción inicial del injerto renal hace pensar que debe haber más factores que, asociados a la HPT elevada, precipiten la calcinosis renal y el RFI. Los niveles altos de HPT pueden inducir un aumento intenso en el calcio citosólico en las células del túbulo proximal, lo que, a su vez, aumenta el daño originado por el síndrome de isquemia-reperfusión.¹⁶ Sin embargo, el hiperparatiroidismo no está incluido entre los factores de riesgo de fracaso renal agudo ni se ha estudiado su papel en el mismo.²⁹ En los estudios realizados en trasplantados, sólo se ha observado que los niveles pretrasplante de HPT influyen en la función inicial del injerto en aquellos con un menor número de pacientes;¹³⁻¹⁶ además, con resultados discordantes. Mientras que en tres de estos estudios los pacientes con disfunción inicial del injerto tenían niveles más altos de HPT pretrasplante, para Ferguson et al. estos pacientes presentaban niveles menores.¹³⁻¹⁶ Por otro lado, en ninguno de los estudios posteriores, con un mayor número de pacientes incluido (>200) se ha demostrado relación entre los niveles pretrasplante de HPT y la función precoz del injerto.^{17,19-21} En el estudio univariante realizado por Roodnat et al., los niveles de HPT influían en el RFI, pero su efecto desaparecía tras ajustar por la edad del receptor y el tipo de donante.¹⁹

A pesar de no influir en la función inicial del injerto, los niveles de HPT pretrasplante sí influían en la supervivencia del injerto a largo plazo, tanto en el análisis uni como multivariante.¹⁹ Los pacientes con hiperparatiroidismo persistente tras el trasplante suelen ser aquellos con niveles pretrasplante elevados de HPT que, además, mantienen una función renal subóptima.³⁰ El hiperparatiroidismo persistente tras el trasplante se asocia a la aparición progresiva de calcificaciones en el injerto renal y peor función renal al año.²⁷ Aunque en nuestro estudio no hemos observado que la HPT pretrasplante contribuya al RFI, sí parece que en los pacientes con una función renal insuficiente postrasplante la persistencia del hiperparatiroidismo favorece la aparición de depósitos de calcio intrarrenal que empeoran aún más la función del injerto.

Tanto de la literatura como de nuestro estudio no se puede concluir que la «alteración óseo-mineral asociada a la enfermedad renal crónica» contribuya a la aparición de RFI. Es necesario estudiar un mayor número de casos para detectar el efecto del metabolismo óseo-mineral en la función precoz del trasplante renal. En los grandes registros que han estudiado la función inicial del injerto no se han incluido estos parámetros.⁴ Para alcanzar un mayor conocimiento, sería necesario realizar estudios prospectivos multicén-

tricos o estudios retrospectivos de los registros incluyendo un gran número de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yarlagadda SG, Klein CL, Jani A. Long-term renal outcomes after delayed graft function. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15(3):248-56.
2. Boom H, Paul LC, de Fijter JW. Delayed graft function in renal transplantation. *Transplant Reviews* 2004;18:139-52.
3. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004;364:1814-27.
4. Irish WD, MCCollum DA, Tesi RJ, Owen AB, Brennan DC, Bailly JE, et al. Nomogram for predicting the likelihood of delayed graft function in adult cadaveric renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2967-74.
5. Tentori F, Blyney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and HPT: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52:519-30.
6. Torregrosa JV, Cannata Andia J, Bover J, Caravaca F, Lorenzo V, Martín de Francisco AL, et al. SEN Guidelines. Recommendations of the Spanish Society of Nephrology for managing bone-mineral metabolic alterations in chronic renal disease patients. *Nefrología* 2008;28(1):1-22.
7. Arenas MD, Álvarez-Ude F, Gil MT, Soriano A, Egea JJ, Millán I, et al. Application of NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease: changes of clinical practices and their effects on outcomes and quality standards in three haemodialysis units. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1663-8.
8. Sewpaul A, Sayer JA, Mohamed A, Ahmed A, Shaw M, Prabhu VR, et al. Rapid onset intratubular calcification following renal transplantation requiring urgent parathyroidectomy. *Clin Nephrol* 2007;68:47-51.
9. Backman U, Butler G, Fletcher P, McMullin J. A case study with delayed renal graft function as a consequence of severe secondary hyperparathyroidism. *Artif Organ* 1995;19:72-5.
10. Janko O, Zazgornik J, Biesenbach G. Recurrent calcinosis in consecutively transplanted kidney grafts. *Wien Klin Wochenschr* 2003;115:665-7.
11. Jobs K, Grenda R, Materna B. Secondary hyperparathyroidism as a cause of delayed functioning of renal graft. Report of two cases. *Pol Merkur Lekarski* 2000;8:299-300.
12. Zazgornik J, Biesenbach G, Grafinger P, Stuby U, Janko O, Hubmann R, et al. Rapid calcification of the renal graft in a 38-year old woman with type 1 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:545-7.
13. Varghese Z, Scoble JE, Chan MK, Wheeler D, Lui SF, Baillod RA, et al. Parathyroid hormone as a causative factor of primary non-function in renal transplant. *BMJ* 1988;296:393.
14. Ferguson CJ, Williams JD, Silver A, Woodhead JS, Salaman JR. Effects of parathyroid hormone on delayed renal allograft function. *BMJ* 1991;303:287-8.
15. Traindl O, Längle F, Reading S, Franz M, Watschinger B, Klausner R, et al. Secondary hyperparathyroidism and acute tubular

- necrosis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:173-6.
16. Torregrosa JV, Campistol JM, Fenolosa B, Montesinos M, Romar A, Martínez de Osaba MJ. Role of secondary hyperparathyroidism in the development of post-transplant acute tubular necrosis. *Nephron* 1996;73:67-72.
 17. Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, Paul LC, Buijij JA, van Es LA. Calcium levels as a risk factor for delayed graft function. *Transplantation* 2004;77:868-73.
 18. Krüger B, Schnitzbauer AA, Böger CA, Hoffmann U, Banas B, Farkas S, et al. Pretransplant calcium levels have no predictive value for delayed graft function, long-term graft function, cardiovascular events, or graft and patient survival in renal transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:697-700.
 19. Roodnat JJ, van Gurp EA, Mulder PG, van Gelder T, de Rijke YB, de Gerder WW, et al. High pretransplant parathyroid hormone levels increase the risk for graft failure after renal transplantation. *Transplantation* 2006;82:362-7.
 20. Moore J, Tan K, Cockwell P, Krishnan H, McPake D, Ready A, et al. Predicting early renal allograft function using clinical variables. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2669-77.
 21. Ahmadi F, Ali-Madadi A, Lessan-Pezeshki M, Khatami M, Mahdavi-Mazdeh M, Razeghi E, et al. Pre-transplant calcium-phosphate-parathormone homeostasis as a risk factor for early graft dysfunction. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008;19:54-8.
 22. Gauci C, Moranne O, Fouqueray B, de la Faille R, Maruani G, Haymann J-P, et al. Pitfalls of measuring total blood calcium in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1592-8.
 23. Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, Gillingham K, Payne WD, Matas AJ. Risk factors for slow graft function after kidney transplants: a multivariate analysis. *Clin Transplant* 2002;16:425-9.
 24. Giral M, Bertola JP, Foucher Y, Villers D, Bironneau E, Blanloeil Y, et al. Effect of brain-dead donor resuscitation on delayed graft function: results of a monocentric analysis. *Transplantation* 2007;83:1174-81.
 25. Shilliday IR, Sherif M. Calcium channel blockers for preventing acute tubular necrosis in kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.:CD003421. DOI: 10.1002/14651858.CD003431.pub4.
 26. Young EW, Humes HD. Calcium and acute renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1991;17:106-11.
 27. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH, Haller H, et al. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant* 2005;5:1934-41.
 28. Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3389-96.
 29. Lameire N, van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet* 2005;365:417-30.
 30. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1281-7.