

# Trastornos del metabolismo óseo y mineral en el trasplante renal

W. C. Douthat, P. U. Massari\* y J. B. Cannata Andía

Unidad de Investigación. Metabolismo, Oseo y Mineral. Hospital Central de Asturias. Oviedo, España. \*Servicio de Nefrología. Hospital Privado. Córdoba, Argentina.

## 1. Introducción

Un trasplante renal satisfactorio corrige muchas de las alteraciones metabólicas de la uremia gracias al incremento del filtrado glomerular y a la recuperación de la función tubular, permitiendo normalizar los niveles plasmáticos de calcio y fósforo y disminuir los niveles sanguíneos de hormona paratiroidea, incrementando los niveles de metabolitos de la vitamina D y corrigiendo la acidosis metabólica de la uremia. Estos hechos de por sí deberían mejorar el metabolismo y la integridad del esqueleto; sin embargo, tanto en el postrasplante inmediato como en el tardío se observan frecuentemente una elevada incidencia de osteopenia, hipercalcemia, hipofosforemia y, con menos frecuencia, necrosis aséptica ósea, a pesar del buen funcionamiento del injerto <sup>13</sup>.

Entre las causas potencialmente responsables de estos trastornos se pueden citar el tipo y la evolución de la osteodistrofia renal pretrasplante (tales como la gravedad del hiperparatiroidismo secundario y el grado de participación del aluminio en la lesión ósea), la menor movilización por la hospitalización en el postrasplante inmediato y el uso de drogas inmunosupresoras. Antes de la aparición de la ciclosporina-A, las elevadas dosis de corticoides empleadas en las pautas de inmunosupresión constituían el principal causante de los disturbios metabólicos óseos encontrados en el período postrasplante. Si bien la ciclosporina-A ha permitido disminuir las dosis empleadas de corticoides, los beneficios sobre el

metabolismo óseo que esto conlleva están todavía poco claros. El efecto inmunosupresor de la ciclosporina-A podría afectar negativamente el metabolismo óseo por su acción sobre las células del sistema inmune, como los linfocitos-T y las células del linaje monocito-macrofágico, de estrecha vinculación con el metabolismo del hueso. Las publicaciones sobre este particular de los últimos años son contradictorias, demostrando que existen todavía muchas dudas al respecto <sup>4-7</sup>.

Con objeto de aclarar algunos de estos aspectos y profundizar en los mecanismos fisiopatológicos que los producen, revisaremos los datos más relevantes aportados en la literatura de los últimos años, orientándonos hacia las alteraciones del metabolismo fosfocálcico y las hormonas calciotropas, a la importancia de la eliminación del aluminio acumulado en los tejidos, a la influencia de las drogas inmunosupresoras y a la necrosis ósea aséptica y la osteopenia como complicaciones del trasplante.

## II. Etiopatogenia de las alteraciones metabólicas óseas en el trasplante renal

### IIA. Hiperparatiroidismo secundario postrasplante

El hiperparatiroidismo secundario es un hallazgo casi general en los pacientes con insuficiencia renal en el momento del trasplante, pudiendo persistir durante un largo tiempo después del mismo, debido a que, a pesar de una buena función del injerto, persisten parte de las alteraciones metabólicas y la función paratiroidea no se normaliza inmediatamente <sup>2,8-11</sup>. Habitualmente, en el postrasplante se observa una tendencia hacia la restauración de los niveles de calcio y fósforo, con una mejoría en la función parati-

Correspondencia: Dr. Jorge B. Cannata Andía.  
Servicio de Metabolismo Oseo y Mineral.  
Unidad de Investigación.  
Hospital Central de Asturias.  
Apdo de Correos 243. (33080) Oviedo, Asturias.

roidea; no obstante, el tiempo en el que se establece dicha recuperación es muy variable.

Se ha observado que en el postrasplante inmediato las glándulas paratiroides responden en forma inadecuada a la infusión de calcio i.v. incluso en aquellos pacientes con niveles basales de calcio y hormona paratiroidea (PTH) normales, sugiriendo una lenta recuperación del hiperparatiroidismo<sup>12</sup>. Mientras que la inducción de hipercalcemia aguda mediante la infusión de calcio exógeno no es capaz de obtener una inhibición total de las glándulas paratiroides<sup>8</sup>.

Un aspecto a tener en cuenta en la magnitud del hiperparatiroidismo postrasplante es el tamaño previo de las glándulas paratiroides. Una hiperplasia importante produciría un estado de hiperparatiroidismo grave que influiría en la velocidad y magnitud de la recuperación de la función paratiroidea en el postrasplante. Los pacientes con hiperplasias muy acentuadas son los que con mayor frecuencia precisan de una paratiroidectomía, dado que estas glándulas necesitan un mayor tiempo para involucionar y alcanzar un tamaño y una función normal<sup>4,8</sup>.

En la mayoría de los pacientes que han precisado paratiroidectomía postrasplante, el análisis anatómico-patológico ha demostrado habitualmente glándulas hiperplásicas y con menor frecuencia adenomas paratiroides<sup>10</sup>. Sin embargo, en cualquiera de las dos formas no es simple descartar la persistencia de cierta «autonomía» paratiroidea postrasplante.

Es frecuente en el postrasplante la aparición de hipofosforemia durante períodos prolongados. Se ha descrito como causa más importante de la misma la disminución de la reabsorción tubular de fosfatos con hiperfosfatúria<sup>8,13,14</sup>. Se ha observado que la reabsorción tubular de fosfato en el trasplante renal es baja, en ocasiones menor al 40 % de la carga filtrada, y que los niveles de fósforo sérico retornan a la normalidad tras una infusión aguda de calcio que logra disminuir los niveles de PTH<sup>8</sup>. Esto sugiere que el hiperparatiroidismo persistente sería el principal responsable de la alteración tubular renal<sup>14</sup>. De todos modos, existen evidencias que la hipofosforemia y la hiperfosfatúria postrasplante tendrían una fisiopatología multifactorial y no estarían solamente relacionadas con el nivel de PTH<sup>15,16</sup>.

Otra de las consecuencias negativas del hiperparatiroidismo postrasplante es la incidencia de hipercalcemia, que puede oscilar, según diversos autores, desde un 12 a un 66 %<sup>9,11,14,17</sup>. Si bien esta hipercalcemia puede ser persistente, aproximadamente la mitad de los pacientes presentan una normalización de sus cifras entre los 6 y 12 primeros meses del trasplante. A partir del año, la normalización espontánea de la calcemia es excepcional<sup>9</sup>.

La hipercalcemia puede ser asintomática, pero existe controversia sobre su importancia. Esta podría

ser responsable de síntomas generales tales como náuseas, epigastralgias, malestares digestivos, estreñimiento, prurito, debilidad, polidipsia, poliuria y trastornos neuropsiquiátricos. Su persistencia por períodos prolongados puede llevar a producir calcificaciones metastásicas, nefrolitiasis, hipertensión arterial, aterosclerosis obliterativa y alteraciones de la función renal, hechos que explican la necesidad de tomar medidas activas cuando la misma se prolonga.

Algunos autores han descrito recientemente una probable correlación entre los niveles de PTH pretrasplante y la incidencia de necrosis tubular aguda (NTA)<sup>18</sup>. Esta última es una causa frecuente de alteración de la función del injerto en el postrasplante inmediato. En la etiopatogenia de la misma pueden influir la hipoperfusión renal, tiempos prolongados de isquemia durante el implante del órgano y la citotoxicidad por ciclosporina-A. Pero además también existe una relación directa positiva entre la aparición de NTA y los niveles de PTH sérica pretrasplante<sup>18</sup>. El mecanismo es todavía desconocido, pero estaría relacionado con el hecho de que la PTH es capaz de incrementar los niveles citoplasmáticos de calcio al estimular su ingreso a la célula a través de la activación de receptores de membrana ubicados en diversos órganos blanco, entre ellos los receptores de la membrana basolateral de las células tubulares renales. El exceso de calcio produciría una injuria hipóxica con alteraciones en la integridad de la membrana y de la función celular. Algunos antagonistas del calcio podrían tener efectos protectores sobre el injerto al bloquear el ingreso de calcio a la célula, por lo que existen en la actualidad programas de trasplante renal que incluyen en sus protocolos el uso de dichos fármacos como medida preventiva de la NTA.

De esta forma, el hiperparatiroidismo pretrasplante podría ser un factor negativo en la evolución del trasplante, no sólo por su conocida relación con el metabolismo óseo, sino también por su posible acción negativa sobre la función del injerto<sup>18</sup>.

### **IIB. Modificaciones en el metabolismo de la vitamina D**

La recuperación de la masa renal funcionante permite restaurar la función enzimática de  $1\alpha$  y  $24\alpha$  hidroxilasa en las células tubulares renales y consecuentemente los niveles circulantes de 1,25 dihidroxivitamina D3 y 24,25 dihidroxivitamina D3. En estudios a corto plazo se ha observado que los niveles de 1,25 dihidroxivitamina D3 aumentan dentro de las 24-48 horas de un trasplante funcionante, alcanzándose niveles normales estables dentro del primer mes<sup>19</sup>. Por el contrario, la 25 hidroxivitamina

D3 permanece baja durante un tiempo mayor probablemente condicionada por el rápido incremento de la hidroxilación de los metabolitos de la vitamina D <sup>20,21</sup>

Un factor importante en la recuperación de los niveles normales en los componentes del complejo hormonal de la vitamina D es el descenso del fósforo sérico que se produce tras un trasplante renal exitoso. La hiperfosforemia es uno de los factores involucrados en la escasa activación de la hidroxilasa tubular renal <sup>20</sup>. Si bien la descripción clásica y más frecuente es la expuesta, no siempre se encuentra este patrón y, ocasionalmente, los niveles de 1,25 dihidroxivitamina D3 pueden permanecer bajos durante períodos prolongados, fundamentalmente cuando el nivel de función renal alcanzado no es óptimo y cuando el fósforo sérico no alcanza rápidamente valores normales. Es importante recalcar que si bien los niveles de metabolitos de la vitamina D suelen alcanzar cifras satisfactorias, éstas suelen situarse por debajo de los valores observados en controles sanos, quizás debido a una menor masa renal funcionante <sup>21</sup>.

### ***IIC Papel del grado de exposición al aluminio y la evolución en elpostrasplante renal***

Si bien existen abundantes datos acerca de los mecanismos fisiopatológicos de la intoxicación aluminica en la insuficiencia renal crónica, aún se conoce poco sobre la evolución de la misma en el trasplante renal. Se sabe que la recuperación de la función renal permite incrementar la eliminación de aluminio por la orina y, por tanto, disminuir sus depósitos tisulares. Los niveles séricos de aluminio tienden a disminuir en el primer año del trasplante. La cantidad de metal eliminado probablemente guarda relación con la cantidad de aluminio depositado en los tejidos <sup>22</sup> y con el gradiente que se logre establecer entre la concentración de aluminio de los tejidos y la del suero <sup>23</sup>. El nivel de aluminio en la orina sería para algunos autores un buen marcador indirecto de la magnitud de los depósitos corporales del metal en el paciente trasplantado <sup>24</sup>. Algunos estudios han mostrado que 12 meses después del trasplante todavía existen niveles de aluminio en la orina cercanos al doble de los observados en controles sanos con niveles similares de aluminio sérico <sup>24</sup>. Estudios preliminares parecen indicar que la mayor extracción urinaria inicial de aluminio por el riñón trasplantado podría guardar relación con la excreción elevada de fosfato <sup>25</sup>.

La enfermedad ósea por aluminio mejora rápidamente después del trasplante, habiéndose observado en el período posttrasplante una mejoría en la movili-

dad y en el dolor óseo en pacientes con severa osteomalacia invalidante por aluminio. Además, se ha observado una recuperación de la densidad mineral ósea, hecho que estaría relacionado con una mejoría de la mineralización como consecuencia de una mejor función paratiroidea y de una disminución del aluminio acumulado en el frente de mineralización <sup>26</sup>.

Independientemente del conocido efecto del aluminio sobre el metabolismo óseo, se ha descrito una relación negativa entre el número de rechazos y los niveles de aluminio sérico postrasplante <sup>24</sup>. Este hecho ha sido explicado a través de una interacción del aluminio en las células con los fosfolípidos de la membrana, el ATP y otros fosfatos ricos en energía y con el sistema del segundo mensajero celular y compitiendo con el hierro por los sitios de unión a receptores celulares, hecho que afectaría la función celular. A nivel de células inmunocompetentes, el aluminio afectaría la función de macrófagos y monocitos, de tal manera que los pacientes con intoxicación aluminica tendrían una mayor predisposición a la sepsis y una menor incidencia de rechazos de trasplantes <sup>24,27</sup>. Esto es importante debido a que en este caso el aluminio estaría implicado en otros dos aspectos que guardan relación con la evolución del trasplante <sup>24</sup>.

En resumen, la mejoría de la función renal permitiría incrementar la eliminación de aluminio en forma proporcional a la cantidad acumulada en el período pretrasplante. Esta podría repercutir no sólo a nivel óseo, sino también sobre la inmunidad.

### ***IID. Efecto de la inmunosupresión sobre el metabolismo óseo***

A la larga lista de factores que tienen influencia sobre el metabolismo óseo en el trasplante renal se suma el efecto de las drogas inmunosupresoras. Desde el comienzo de la era del trasplante, los inmunosupresores más utilizados fueron los corticoides y la azatioprina, los cuales ejercen su acción en forma no selectiva sobre el sistema inmune, lo que probablemente sea responsable de algunos de sus efectos colaterales. Más tarde, la aparición de la ciclosporina-A produjo un cambio en las pautas de inmunosupresión que, en cierta medida, cambió el espectro de trastornos óseos vistos en los pacientes trasplantados. Con menor frecuencia, y sólo para el tratamiento de las crisis de rechazo agudo y como profilaxis en ciertos pacientes como los hiperinmunizados, también son utilizados otros medicamentos como los sueros antilinfoglobulinas y los anticuerpos monoclonales, de los que no se conocen mayores datos sobre su acción a nivel óseo.

### Glucocorticoides

Los glucocorticoides son hormonas esteroideas sintetizadas en la región fascicular de la corteza suprarrenal, que ejercen un efecto modulador sobre diversas hormonas y funciones celulares. Su capacidad antiinflamatoria e inmunosupresora los convirtieron en los medicamentos de elección para el tratamiento de diversas enfermedades sistémicas y para la inmunomodulación del trasplante. Sin embargo, a dosis suprafisiológicas los corticosteroides presentan diversos efectos adversos, siendo bien conocida su acción inductora de osteoporosis <sup>28,30</sup> y de necrosis ósea aséptica <sup>31</sup>.

Hasta el momento se conoce que su acción nociva sobre el hueso es proporcional a su capacidad antiinflamatoria <sup>30</sup>, al tiempo de administración (la pérdida ósea es mayor en las primeras semanas del tratamiento) <sup>32,33</sup>, a la edad del individuo (es mayor en los jóvenes, ancianos y postmenopáusicas) <sup>34,35</sup> y a las dosis administradas, habiéndose demostrado que dosis de prednisona superiores a 10 mg/día en el adulto y de 0,5 mg/kg/día en los niños son capaces de generar osteoporosis <sup>36,37</sup>.

A nivel celular óseo se ha demostrado la existencia de receptores para glucocorticoides en los osteoblastos, hecho que explica su acción inhibitoria sobre dichas células <sup>38</sup>, que se traduce en una disminución de la formación ósea y de los niveles de osteocalcina sérica dentro de las 24 horas de la administración del fármaco <sup>39</sup>. Aunque paradójico, los corticoides también tendrían efectos indirectos sobre las células óseas modulando su respuesta frente a la acción de la PTH y la 1,25 dihidroxivitamina D3 por aumento de los receptores celulares óseos para ambas hormonas <sup>40,41</sup>, estimulando la secreción de paratormona <sup>42</sup> e inhibiendo la absorción activa del calcio dependiente de vitamina D en el intestino delgado <sup>43</sup>. Esta acción explica el hecho de que los corticoides produzcan osteoporosis tanto por una inhibición de la formación como por un incremento de la resorción ósea <sup>44</sup>. Por último, también se ha documentado su acción sobre las células tubulares renales, produciendo una disminución de la reabsorción tubular de calcio <sup>45</sup>.

En resumen, las hormonas corticosteroideas, una de las drogas más utilizadas en el trasplante por su capacidad inmunosupresora, pueden producir una serie de trastornos sobre el metabolismo de las células óseas, del calcio y del fósforo que traen como consecuencia pérdida de masa ósea, especialmente de tipo trabecular.

### Ciclosporina A

A partir de la década de los 80, el tratamiento del trasplante recibió un favorable aporte con la intro-

ducción de la ciclosporina-A en los protocolos de inmunosupresión <sup>46</sup>. Esta droga ha permitido disminuir las dosis de esteroides, mejorar a corto plazo la viabilidad del injerto y reducir la morbilidad del trasplante, el tiempo de hospitalización y el número de rechazos agudos. Sus acciones inmunosupresoras son complejas. Se sabe que la ciclosporina-A inhibe en forma reversible la respuesta inmune mediada por linfocitos-T, la producción de linfocinas <sup>47</sup> y la síntesis de interferón e interleuquina-2, tanto *in vivo* como «*in vitro*». También tendría efectos inhibitorios sobre las propiedades resorptivas óseas de la interleuquina-1, la trombina y los lipopolisacáridos y de hormonas calciotropas como la PTH, la 1,25 dihidroxivitamina D3 y la prostaglandina E<sub>2</sub> (PgE<sub>2</sub>) <sup>47-49</sup>, careciendo del «fenómeno de escape» que se observa con la administración de calcitonina exógena.

Como efectos adversos se han descrito hipertricotosis, trastornos neurológicos, hiperglucemia, ginecomastia, hipertensión, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad dosis-dependiente y reversible <sup>50,51</sup>. La existencia de una estrecha relación entre el sistema inmune y el metabolismo óseo explicaría que la introducción de este inmunosupresor pueda modificar el comportamiento de las células óseas.

«*In vitro*» se ha demostrado que la ciclosporina-A disminuye la resorción ósea por inhibición directa de la proliferación de osteoclastos y de la fusión de los precursores de osteoclastos, sin afectar la funcionalidad de las células ya existentes, siendo estos efectos dosis-dependientes <sup>53,54</sup>. A dosis elevadas (10 µg/l), su efecto es causado por citotoxicidad, y a dosis inferiores (1 µg/l), por modulación de la acción de los osteoclastos y de la unión de la PTH a sus receptores celulares <sup>35</sup>. También actúa sobre los osteoblastos inhibiendo la proliferación y mitogénesis, disminuyendo la adhesividad celular y la producción de fosfatasa alcalina, pero sin comprometer la viabilidad celular ni la unión de la PTH a los receptores celulares <sup>56</sup>. Sin embargo, estos resultados obtenidos «*in vitro*» son contradictorios con los observados en pacientes trasplantados tratados con ciclosporina, como por ejemplo el aumento en los niveles de fosfatasa alcalina, si bien este incremento podría explicarse por el mantenimiento del hiperparatiroidismo posttrasplante, en el que intervienen un mayor número de mecanismos <sup>6,51,57</sup>. No obstante, estas contradicciones ponen de manifiesto las dificultades de extrapolación de los efectos observados *in vitro* a los observados *in vivo*.

A nivel de los factores locales de regulación del remodelado óseo, en cultivos de células óseas humanas, se ha visto que la ciclosporina inhibe el efecto de resorción de la interleuquina-1 (estimula a los linfocitos-T para que produzcan linfocinas y a los lin-

focitos-T Helper para que secreten factor activador de osteoclastos), a través de la inhibición de la producción de interleuquina-2 y de PgE<sup>58</sup> Por otro lado, tras la administración exógena en ratas normales, la PgE, ha sido capaz de mitigar o bloquear el incremento de la resorción y la pérdida de masa ósea producidos por la administración de ciclosporina-A sola<sup>48</sup> Un efecto similar al anterior fue visto tras la administración de calcitonina de salmón, que fue capaz de prevenir la pérdida ósea por alto turnover producido por la ciclosporina-A<sup>59</sup>

En estudios «in vivo», en ratas normales tratadas con ciclosporina-A, se ha visto que esta droga produce una severa osteopenia, con signos de alto remodelado óseo, reflejado en la histología por un importante incremento del número de células osteoclasto-like y en el suero por un aumento de los niveles de osteocalcina. La suspensión de la ciclosporina fue seguida de una recuperación parcial de la actividad ósea, sin llegar a alcanzarse la masa ósea previa al estudio<sup>760</sup> correlacionándose positivamente la dosis y el tiempo de administración con los hallazgos histomorfométricos<sup>2</sup> Otros estudios sugieren que la ciclosporina-A incrementa los niveles de 1,25 dihidroxivitamina D3 y 24,25 dihidroxivitamina D3, probablemente por estímulo directo sobre la 1 $\alpha$  y 24 $\alpha$  hidroxilasa renal, hecho que apoyaría la capacidad de la ciclosporina para intervenir de forma indirecta sobre el metabolismo fosfocálcico<sup>61</sup>

Sin embargo, no se ha encontrado correlación entre el tratamiento inmunosupresor con ciclosporina y corticoides y la evolución del hiperparatiroidismo postrasplante<sup>4</sup> aunque datos preliminares revelan que el acetato de cortisona en combinación con ciclosporina-A tendría un inesperado efecto sobre el hueso al disminuir el número de osteoclastos y mantener el volumen óseo. Aparentemente, a pesar del efecto adverso de los esteroides sobre la formación ósea, la combinación con ciclosporina-A podría contrarrestar parte del efecto negativo sobre el remodelado producido por esta última<sup>5</sup>

En resumen, los efectos de la ciclosporina-A sobre el hueso son complejos, pero en general la mayoría de los estudios tienden a confirmar una acción inhibitoria de la resorción por bloqueo de la acción de algunas citoquinas y de los osteoclastos, por lo que podrían esperarse algunos efectos beneficiosos en los casos de hiperparatiroidismo grave postrasplante. Sin embargo, también se ha observado una tendencia hacia la producción de osteopenia, por lo que son necesarios más años de experiencia y nuevos estudios para delimitar con mayor precisión clínica los efectos sobre el metabolismo óseo con la utilización de este compuesto.

## **II.E. Complicaciones óseas postrasplante**

### *Necrosis aséptica*

La necrosis ósea aséptica u osteonecrosis es actualmente una complicación poco común del trasplante renal. Su importancia radica en su influencia en la recuperación de la calidad de vida del paciente y la reinserción laboral, al ser más frecuente su aparición entre la población joven<sup>62-64</sup>.

Los sectores del esqueleto más afectados son: la cabeza del fémur, los cóndilos femorales, la tibia distal, el tobillo, la cabeza del húmero, el húmero distal, el radio y el cúbito proximales y los huesos metacarpianos<sup>65-67</sup> En algunas series estudiadas, más del 70% de los pacientes tenía afectada 2 o más articulaciones en forma simultánea<sup>68</sup>

Su incidencia ha variado en los últimos años, habiendo sido muy frecuente en los trasplantes realizados antes de la década de los 70, probablemente debido a las altas dosis de esteroides administradas<sup>67-69</sup> La aparición de osteonecrosis se reduce al aumentar el período postrasplante, siendo rara después del quinto año del mismo, con un tiempo medio de aparición que oscila entre 12 y 20 meses<sup>364 66-68</sup>

Si bien la mayoría de los autores coinciden en que la osteonecrosis es multifactorial, hay acuerdo en afirmar que los principales responsables han sido la dosis máxima o acumulada y el tipo de administración de esteroides. En este sentido, parecen existir evidencias suficientes para afirmar que, en dosis totales equivalentes, son más negativos los tratamientos prolongados con 40 mg/día de prednisona que con dosis intermitentes de 750 mg de prednisona<sup>66</sup>.

Sin embargo, otros autores no han podido demostrar que exista una relación directa entre dosis y pautas de administración de esteroides y necrosis aséptica. En la mayoría de las series de pacientes con necrosis aséptica, éstos tuvieron mayores niveles de PTH, AMPc nefrogénico urinario y paratiroides aumentadas de tamaño en la ecografía cervical. Además, se suele observar una correlación positiva entre las dosis de esteroides y los niveles de PTH, lo que sugiere un posible efecto estimulante de las paratiroides por los esteroides actuando sinérgicamente en perjuicio del hueso<sup>3, 66</sup>

Algunas de las hipótesis que tratan de explicar la acción perjudicial de los esteroides proponen que éstos provocan hiperlipemia e hígado graso, con embolia grasa de los pequeños vasos epifisarios. Por otra parte, producen una osteopenia generalizada a través de su ya descrita acción directa sobre las células óseas e indirecta sobre la regulación de las hormonas calciotropas.

Dado el carácter multifactorial de la etiopatogenia de esta enfermedad, siempre hay que descartar otras



posibles causas, como hiperparatiroidismo secundario <sup>14,67</sup> hipercalcemia <sup>11</sup> y la severidad de la osteodistrofia renal previa <sup>3</sup>.

A pesar de que el tratamiento conservador consiste en reposo, se han utilizado con buenos resultados fisioterapia y analgésicos no esteroideos. Los casos más avanzados requieren cirugía de reemplazo de la articulación afectada con un excelente grado de recuperación de la funcionalidad articular y un bajo índice de complicaciones. Las más frecuentes son las infecciones y la dislocación de la cadera, con una incidencia 5 veces superior respecto de la población no trasplantada <sup>62-64</sup>.

Si bien algunas series han descrito una mayor incidencia de osteonecrosis en trasplantados tratados con ciclosporina respecto a los tratados con corticoides o azatioprina, estos resultados son paradójicos si tenemos en cuenta la baja incidencia actual de necrosis ósea aséptica cuando al mismo tiempo la mayoría de los trasplantados renales reciben ciclosporina <sup>70</sup>.

Recientes observaciones <sup>71</sup> muestran la existencia de quizás una variante de necrosis aséptica ósea, de ocurrencia temprana en el trasplante, que se presenta como un síndrome doloroso de intensidad moderada a severa, muchas veces incapacitante y de evolución autolimitada. Se ha denominado «impactación epifisial» y es probable que sea consecuencia de microfracturas subcondrales de los huesos largos. Nuevamente el hiperparatiroidismo previo, los esteroides y otros inmunosupresores jugarían un papel importante, precisándose más investigaciones al respecto.

#### *Osteopenia postrasplante*

Existe un grupo de pacientes trasplantados renales donde aún, por causas poco claras, se observan grados diversos de desmineralización ósea que afecta especialmente al hueso trabecular en los seis primeros meses del trasplante, si bien esto no ha sido un hallazgo universal en todos los trasplantados renales <sup>72</sup>.

Curiosamente lo contrario se ha observado en el hueso cortical de los miembros superiores, con un incremento de la densidad ósea del radio a los 6 meses del trasplante, evidenciando una evolución dispar entre el hueso trabecular y el cortical <sup>1,73</sup>. Una posible explicación a este hallazgo estaría dada por la diferente distribución relativa entre el hueso cortical y trabecular encontrado en el esqueleto apendicular y axial. Una mejoría en la densidad ósea de los miembros superiores reflejaría un incremento del hueso cortical probablemente relacionado con la resolución del hiperparatiroidismo, mientras que la disminución de la densidad vertebral sugeriría una pérdida de hueso trabecular secundaria al uso de esteroides <sup>1</sup>.

Estudios a más largo plazo parecen sugerir que la desmineralización ósea postrasplante se estabiliza o incluso mejora después del sexto mes del trasplante.

Si bien los esteroides parecen tener un papel en la osteopenia postrasplante <sup>74</sup>, aún no disponemos de información definitiva sobre el papel que otros factores juegan en el desarrollo de la misma, especialmente tras una evolución prolongada del injerto. Es probable que los esteroides, otros inmunosupresores como la ciclosporina-A, el uso de diuréticos de asa que pueden inducir hipercalcemia y un cambio notable en las condiciones de vida del paciente, sean todos factores que jueguen un papel importante en la determinación de la calidad ósea de estos pacientes.

#### **Comentario final**

Gracias a los conocimientos adquiridos en los últimos años, podemos explicar en la actualidad muchos de los mecanismos fisiopatogénicos que intervienen en la producción de las alteraciones óseas del trasplante renal, e incluso se está abriendo un nuevo horizonte con la utilización en esta rama de la genética. Sin embargo, quedan muchos puntos importantes por definir, como por ejemplo: el papel que juegan el hiperparatiroidismo, la hiperfosforemia y la hiperfosfatemia en la desmineralización precoz de estos pacientes, la importancia que tiene la sobrecarga ósea aluminica y la recuperación de la función renal como determinante de la calidad del hueso. Necesitamos conocer con más detalle los efectos de las drogas inmunosupresoras sobre el metabolismo óseo en el humano. Si bien tenemos información importante sobre los efectos de los esteroides, puesto que son indicados en otras patologías donde la función renal está preservada, aún carecemos de información suficiente sobre los efectos óseos de la ciclosporina en personas con función renal normal y sin otra medicación agregada. Tampoco tenemos información sobre los efectos de las nuevas drogas inmunosupresoras que comienzan a usarse en el trasplante renal y que también podrían actuar sobre el metabolismo óseo. Creemos que es indispensable la realización de estudios de evaluación de la calidad ósea a largo plazo en pacientes con trasplante renal. Es probable que después de una pérdida rápida del contenido mineral óseo en los primeros meses del trasplante la misma tienda a revertirse a largo plazo.

#### **Bibliografía**

1. Julian BA, Lakow DA, Duhwsky J, Duhovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD: Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *NEngl J Med* 325:544-350, 1991.

2. Alsina J, González MT, Bonnin R, Ricarf Y, Castelao AM, González C y Griño JM: Long-term evolution of renal osteodystrophy after renal transplantation. *Transplant Proc* 21: 2151-2158, 1989.
3. Nehme D, Rondeau E, Paillard F, Moreau F, Nussaume O, Kanfer A y Sraer JD: Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: Relation with hyperparathyroidism. *Nephrol Dialysis Transplant* 4:123-128, 1989.
4. González MT, González C, Bover J, Bonnin R, Mariñoso ML, Serrano S, Castelao AM, Griño JM y Alsina J: Does immunosuppressive therapy influence the recovery of bone disease in kidney transplant recipients? *Transplant Proc* 24:99-102, 1992.
5. Movsowitz C, Epstein S, Falon M, Ismail F y Thomas S: Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: Effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 123:2.571-2.577, 1988.
6. Rambausek M, Ritz E, Pomer S, Mohring K y Rohl L: Alkaline phosphatase levels in renal transplant recipients receiving cyclosporin or azathioprine/steroid. *Lancet* January 30:247, 1988.
7. Aubá J, Masramón J, Serrano A, Lloveras J, Mariñoso LI: Bone histology in renal transplant patients receiving cyclosporin (a letter) *Lancet*, May 73:048, 1988.
8. Pabico RC, McKenna BA: Metabolic problems in renal transplant patients: Persistent hyperparathyroidism and hypophosphatemia: Effects of intravenous calcium infusion *Transplant Proc* 20 (Suppl 1):438-442, 1988.
9. Garvin PJ, Castaneda M, Linderer R, Dickhans M: Management of hypercalcemia hyperparathyroidism after renal transplantation *Arch Surg* 120:578-583, 1985.
10. Christensen MS, Nielsen HE y Tarring S: Hypercalcemia and parathyroid function after renal transplantation. *Acta Med Scand* 201 3539, 1977.
11. Chatterjee SN, Friedler RM, Berne TV, Oldham SB, Singer FR y Massry SG: Persistent hypercalcemia after successful renal transplantation *Nephron* 17:1-7, 1976.
12. Miłlak BH, Alpert M, Delmonico F y Neer RM: Parathyroid function in normocalcemic renal transplant recipients: Evaluation by calcium infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 72:350-355, 1991.
13. Felsenfeld AJ, Guttman RA, Drezner M, Llach F: Hypophosphatemia in long-term renal transplant recipients: Effects on bone histology and 1,25-Dihydroxycholecalciferol. *Mineral Electrolyte Metab* 12:333-341, 1986.
14. De Francisco ALM, Riancho JA, Amado JA, Del Arco C, González-Macías JG, Cotoruelo JG y Arias M: Calcium, hyperparathyroidism, and vitamin D metabolism after kidney transplantation *Transplant Proc* 19:3721-3723, 1987.
15. Parfitt AM, Kleerekoper M y Cruz C: Reduced phosphate reabsorption unrelated to parathyroid hormone after renal transplantation: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Mineral Electrolyte Metabolism* 12:356-362, 1986.
16. Garay G, Grosso S, Cannata JB, Massari PU, Fernández E, De Arteaga J y Garzón F: Evolución postrasplante renal del hiperparatiroidismo secundario (Abstract.) *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante*. Supl. IX. Congreso Argentino de Nefrología, 29, 1994.
17. Vezzoli G, Palazzi EP, Bertoni T, Scabini M, Quatro di Palo F y Bianchi G: High plasma ionized calcium with normal PTH and total calcium levels in normal-function kidney transplant recipients. *Nephron* 42:290-294, 1986.
18. Traindl O, Längle F, Reading S, Franz M, Watschinger B, Klausner R, Woloszczuk W y Kovark J: Secondary hyperparathyroidism and acute tubular necrosis following renal transplantation. *Nephrol Dialysis Transplant* 8:173-176, 1993.
19. Nakajima S, Yamaoka K, Tanaka H y Seino Y: Circulating levels of vitamin D metabolites after renal transplantation. *Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 90:144-46, 1991.
20. Saha H, Salmela K, Ahonen J, Pietilä K, Mörsky P y Pasternack A: Short-term effects of renal transplantation on the metabolism of vitamin D<sub>3</sub>. *Transplant Proc* 24:367-368, 1992.
21. Riancho JA, De Francisco ALM, Del Arco C, Amado JA, Cotoruelo JG, Arias M y González-Macías J: Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D after renal transplantation. *Miner Electrolyte Metab* 14:332-337, 1988.
22. Boukari M, Jaudon MC, Rottembourg FJ, Luciani J, Legrain M y Galli A: Kinetics of serum and urinary aluminum after renal transplantation *Lancet* ii:1044, 1978.
23. Nordal KP, Dahl E, Halse J, Aksnes L, Thomassen Y y Flatmark A: Aluminum metabolism and bone histology after kidney transplantation: A one-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1140-1145, 1992.
24. Davenport A, Davison AM, Newton KE, Toothill C y Will EJ: Aluminium mobilization following renal allograft transplantation may have an immunomodulatory role by reducing the incidence of graft rejection. *Nephrol Dialysis Transplant* 8:244-249, 1993.
25. Grosso S, Garay G, Ancarani A, Cannata JB y Massari P: Excreción de aluminio por el riñón trasplantado. (Abstract.) *Revista de Nefrología, Diálisis y Trasplante*. Supl. IX. Congreso Argentino de Nefrología, 26, 1994.
26. Piraino B, Carpenter BJ y Puschett JB: Resolution of hypercalcemia and aluminum bone disease after renal transplantation. *Am J Med* 85:728-730, 1988.
27. Davenport A, Davison AM, Newton KE, Will EJ y Toothill C: Does aluminium mobilisation increase the susceptibility to bacterial sepsis in renal allograft recipients? (Abstract.) *Nephrol Dialysis Transplant* 6:225, 1991.
28. Lukert BP y Raisz LG: Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 112:352-364, 1990.
29. Dykmann TR, Gluck OS y Murphy WA: Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 28:361-368, 1985.
30. Gennari C, Civitelli R y Agnusdei D: Corticosteroid-induced osteoporosis. En: *Osteoporosis*. Christiansen C, Overgaard K, editores. Osteopress, Copenhagen, 1 529-1537, 1990.
31. Cotoruelo JG, De Francisco ALM, Canga E, Amado JA, Riancho JA, De Bonis E, Zubimendi JA, Ruiz JC, Sanz de Castro S y Arias M: The influence of immunosuppression on the prevalence of aseptic bone necrosis after renal transplantation. *Transplant Proc* 23:2199-2200, 1991.
32. Lo Cascio V, Bonucci E, Imbimbo B: Bone after glucocorticoid therapy. *Calcif Tissue Int* 36:435-438, 1984.
33. Rickers H, Deding A y Christiansen C: Mineral loss in cortical and trabecular bone during high-dose prednisone treatment. *Calcif Tissue Int* 36:269-272, 1984.
34. Als OS, Gottfredsen A y Christiansen C: The effect of glucocorticoids on bone mass in rheumatoid arthritis patients. Influence of menopausal state. *Arthritis Rheum* 28:369-375, 1985.
35. Varanos S, Ansell BM y Reeve J: Vertebral collapse in juvenile chronic arthritis. Its relationship with glucocorticoid therapy. *Calcif Tissue Int* 41:75-78, 1987.
36. Sambrook PN, Cohen ML, Eisman JA, Pocock NA, Champion GD y Yeates MG: Effects of low dose corticosteroids on bone mass in rheumatoid arthritis: A longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 48:535-538, 1989.
37. Fantini F, Beltranetti P, Gallazi M, Gattinara M, Gerloni V, Murelli M y Parrini M: Evaluation of bone mineral loss due to steroids by dual photon absorptiometry (DPA) in chronically ill rheumatic children. En: *Osteoporosis*. Christiansen C, Overgaard K, editores. Osteopress, Copenhagen, 1694-1697, 1990.

38. Canalis E: Effect of glucocorticoids on type I collagen synthesis, alkaline phosphatase activity and deoxyribonucleic acid and content in cultured rat calvarian. *Endocrinology* 112:931-939, 1983.
39. Reid IR, Chapman GE y Fraser TRC: Low serum osteocalcin levels in glucocorticoid-treated asthmatics. *J Clin Endocrinol Metab* 62:379-383, 1986.
40. Yamamoto I, Potts JT y Segre CV: Glucocorticoids increase parathyroid hormone receptors in rat osteoblastic osteosarcoma cells. *J Bone Min Res* 3:707-712, 1988.
41. Chen TL, Hauschka PV y Feldman D: Dexamethasone increases 1, 25 dihydroxvitamin D3 receptor levels and augments bioresponses in rat osteoblast-like cells. *Endocrinology* 118:1129-1136, 1986.
42. Sugimoto T, Brown AJ, Ritter C, Morrissey J, Slatopolsky E y Martin KJ: Combined effects of dexamethasone and 1, 25-dihydroxvitamin D3 on parathyroid hormone secretion in cultured bovine bone cells. *Endocrinology* 125:638, 1989.
43. Hahn TJ, Hallstead R y Baran DT: Effects of short term of glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab* 52:111-114, 1981.
44. Chavassieux P, Pastoreau P, Chapuy MC, Delmas PD y Meunier PJ: Glucocorticoid-induced inhibition of osteoblastic bone formation in ewes: a biochemical and histomorphometric study. *Osteoporosis Int* 3:97-102, 1993.
45. Reid IR y Ibbertson HK: Evidence of decrease tubular reabsorption of calcium in glucocorticoid treated asthmatic. *Hormone Res* 27:200-204, 1987.
46. Kahan BD: Cyclosporine. *N Engl J Med* 321:1725-1737, 1989.
47. Espevic T, Figari IS, Shalaby MR, Lackides GA, Lewis GD, Shepard MH y Palladino MA: Inhibition of cytokine production by cyclosporin A and transforming growth factor B. *J Exp Med* 166:571-576, 1987.
48. Katz IA, Jee WSS, Joffe II, Stein B, Takizawa M, Jacobs TW, Setteberg R, Lin BY, Tang LY, Ke HZ, Zeng QQ, Berlin J y Epstein S: Prostaglandin E<sub>2</sub> alleviates cyclosporin A-induced bone loss in the rat. *J Bone Miner Res* 7:1191-1200, 1992.
49. Stahl R, Adler S, Baker P, Johnson R, Chen Y, Pritzl P y Couser W: Cyclosporin A inhibits prostaglandin E<sub>1</sub> formation by rat mesangial cells in culture. *Kidney Int* 35:1161-1167, 1989.
50. Warren S, Pelker RR, Friedlaender GE: Effects of short-term cyclosporin-A on biomechanical properties of intact and fractured bone in the rat. *J Orthopaed Res* 3:96-100, 1985.
51. Loertscher R, Thiel G, Harder F y Brunner FP: Persistent elevation of alkaline phosphatase in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 36:115-116, 1983.
52. Epstein S: Cyclosporin A: Friend or Foe? *Calcif Tissue Int* 49:232-234, 1991.
53. Orcel P, Annick Denne M y De vernejoul MC: Cyclosporin-a in vitro decreases bone sorption, osteoclast formation, and the fusion of cells of the monocyte-macrophage lineage. *Endocrinology* 128:1638-1646, 1991.
54. Klaushofer K, Hoffmann O, Stewart PJ, Czerwenka E, Koller K, Peterlik M y Stern PH: Cyclosporine A inhibits bone resorption in cultured neonatal mouse calvaria. *J Pharmacol Exp Ther* 243:584-590, 1987.
55. Chowdhury MH, Shen V y Dempser DW: Effects of cyclosporine A on chick osteoclast in vitro. *Calcif Tissue Int* 49:275-279, 1991.
56. McCauley LK, Rosol TJ y Capen Ch: Effects of cyclosporin A on rat osteoblasts (ROS 17/2.8 cells) in vitro. *Calcif Tissue Int* 51:291-297, 1992.
57. Bourbigot B, Moal MC, Cledes J: Bone histology in renal transplant patients receiving cyclosporin (a letter). *Lancet*, May 7:1048-1049, 1988.
58. Skjodt H, Crawford A, Eford PR, Ihrie E, Wood DD y Russell RG: Cyclosporin A modulates interleukin-1 activity on bone in vitro. *Brit J Rheumatol* 24 (Suppl 1):165-169, 1985.
59. Stein B, Takizawa M, Katz I, Berlin J, Fallon M y Epstein S: Salmon calcitonin prevents cyclosporin-A induced high turnover bone loss. *Endocrinology* 129:92-98, 1991.
60. Schlosberg M, Movsowitz C, Epstein S, Ismail F, Fallon MD y Thomas S: The effect of cyclosporin A administration and its withdrawal on bone mineral metabolism in the rat. *Endocrinology* 124:2179-2184, 1989.
61. Stein B, Halloran BP, Reinhardt T, Engstrom W, Bales CW, Drezner K, Currie KL, Takizawa M, Adams JS y Epstein S: Cyclosporin-A increases synthesis of 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 in the rat and mouse. *Endocrinology* 128:1369-1373, 1991.
62. Alpert B, Waddell JP, Morton J y Bear RA: Cementless total hip arthroplasty in renal transplant patients. *Clin Orthop* 284:164-169, 1992.
63. Churchill MA y Spencer JD: End-stage avascular necrosis of bone in renal transplant patients. The natural history. *J Bone Joint Surg (Br)* 73:618-620, 1991.
64. Bradford DS, Szalapski EW, Sutherland DE, Simmons RL y Najarian JS: Osteonecrosis in the transplant recipient. *Surg Gynecol Obstet* 159:328-334, 1984.
65. Metselaar HJ, Van Steenberge JP, Bijnen AB, Jeekel JJ, Bert van Linge y Weimar W: Incidence of osteonecrosis after renal transplantation. *Acta Orthop Scand* 56:413-415, 1985.
66. Farge D, Parfrey PS, Andre C, Kuo YL y Guttman RD: Aseptic necrosis following renal transplantation: A 25-year experience. *Transplant Proc* 17:1947-1950, 1985.
67. Meakin CJ, Hopson CN y Roy First M: Avascular (aseptic) necrosis of bone following renal transplantation. *Int J Artif Organs* 8:19-20, 1985.
68. Parfrey PS, Farge D, Parfrey NA, Hanley JA y Guttman RD: The decreased incidence of aseptic necrosis in renal transplant recipients- A case control study. *Transplantation* 41:182-187, 1986.
69. Derfus BA, Carrera GF, Komorowski RA y Ryan LM: Severe arthropathy and osteopathy following combined renal/pancreas transplantation. *Transplantation* 53:678-681, 1992.
70. Wilmink JM, Bras J, Surachno S, Heyst JL y Horst JM: Bone repair in cyclosporin treated renal transplant patients. *Transplant Proc* 21:1492-1494, 1989.
71. Goffin E, Vande Berg B y Pirson Y: Epiphyseal impaction as a cause of severe osteoarticular pain of lower limbs after renal transplantation. *Kidney Int* 44:98-106, 1993.
72. Massari U, Garay G y Ulla MR: Bone mineral content in cyclosporine treated renal transplant patients. (abstract). III International Congress on Cyclosporine. Sevilla, España. 1994.
73. Horber FF, Casez JP, Steiberg U, Czerniak A, Montandon A y Laeger Ph: Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Mineral Res* 9:1-9, 1994.
74. Slatopolsky E y Martin K: Glucocorticoids and renal transplant osteonecrosis. *Adv Exp Med Biol* 171:353-359, 1984.