

Enfermedad ósea post-trasplante. Efecto de los inmunosupresores sobre el hueso

S. Epstein, MD

Director del Centro de Osteoporosis y Enfermedad ósea metabólicas. Universidad de Allegheny de Ciencias de la Salud. Philadelphia, Pennsylvania. USA.

El trasplante de órganos constituye hoy en día la única alternativa de tratamiento de la enfermedad de un órgano en fase terminal. La lista de órganos capaces de ser trasplantados y el número de receptores están siempre aumentando debido, entre otras cosas, a los avances en la inmunosupresión. Estos fármacos, en particular los inhibidores de la calmodulina-calcineurina, prolongan la supervivencia de injerto y receptor, pero las complicaciones del trasplante especialmente debidas a los inmunosupresores se están convirtiendo en las más prevalentes y notables.

Una de estas complicaciones post-trasplante es la patología ósea. Los fármacos responsables de esta rápida y agresiva pérdida ósea y alta incidencia de fracturas incluyen glucocorticoides (Gcs), ciclosporina (CsA) y tacrolimus (FK-506). Esta pequeña revisión tratará cada uno de estos fármacos y su relación con la enfermedad ósea post-trasplante. Además, también se discutirán la fisiopatología y síndrome clínico de la enfermedad ósea post-trasplante.

Glucocorticoides: estos agentes son inhibidores potentes de la cascada de citoquinas e inhiben la respuesta inflamatoria con variedad de recursos incluyendo TNF-beta. Las citoquinas IL₁, IL₆, TNF inhibidas por Gcs también fomentan la reabsorción ósea «in vitro» e «in vivo». Por consiguiente, los glucocorticoides deben actuar a través de mecanismos independientes en el hueso. De hecho Gcs inhiben los factores de crecimiento producidos por osteoblastos como IGF₁ y IGF₁₁, y TGFβ conduciendo hacia el deterioro de la formación ósea. Además, la síntesis de osteocalcina también se encuentra inhibida. De este modo, el efecto principal de Gcs es inhibir la formación ósea mientras se encuentra mínimamente afectada. Otros factores importantes de la acción de Gcs en el hueso que conducen a la pérdida ósea son:

- 1) hiperparatiroidismo secundario.
- 2) inhibición de esteroides sexuales.
- 3) fomenta la hipercalcemia.
- 4) inhibe la absorción de calcio desde el intestino.

La dosis de Gcs documentada para producir pérdida ósea es mayor de 7,5 mg/día de prednisona. Sin embargo, también es importante la duración de administración de Gcs además de la dosis.

Ciclosporina A:

Nuestro laboratorio fue el primero en informar sobre el exceso de reconstrucción ósea y la pérdida ósea con CsA en vivo. CsA produce un aumento en la formación (incremento de osteocalcín) y en el exceso de reabsorción, siendo la pérdida ósea el resultado neto, no es el caso de Gcs. Clínicamente en humanos esto ha sido demostrado después de un trasplante cardíaco, hepático y renal, pero los estudios han sido confundidos por la co-administración de Gcs. Una convincente evidencia para una función de CsA y FK506 procede de estudios de trasplante cardíaco donde a pesar de unas dosis muy bajas de Gcs, la pérdida ósea particularmente en la cadera continua con un aumento en suero osteocalcín. tacrolimus (FK506).

Este hongo macrolide actúa a través del mismo conducto que CsA y entonces la pérdida ósea será previsible. Esto ocurre en animales de experimentación y clínicamente, a pesar de que algunos preliminares ofrecen datos que clínicamente sugieren menor pérdida ósea comparado con CsA. De nuevo los estudios están nublados por la combinación de la terapia glucocorticoide. Un trabajo reciente muy interesante sobre el cultivo de células renales ha demostrado un crecimiento en la expresión de IL6 tras la administración de FK506 que puede explicar los efectos de reabsorción en el hueso.

Nuevos agentes: Mycophenolate mofetil - Este antagonista de la purina no provoca pérdida ósea en estudios experimentales "in vivo".

Rapamicina (sirolimus): hemos demostrado que este inmunosupresor no parece tener efectos negativos sobre los huesos de las ratas y cuando se combina con bajas dosis de CsA, la combinación no produce pérdida ósea.

Correspondencia: S. Epstein, MD
Director del Centro de Osteoporosis y
Enfermedad Ósea Metabólicas
Universidad de Allegheny de Ciencias de la Salud
Philadelphia, Pennsylvania
USA

Perfil clínico: en general, la enfermedad de origen también influye en la enfermedad ósea.

Trasplante renal: aquí la proporción de pérdida ósea es mayor en los seis primeros meses (como generalmente es el caso de la mayoría de trasplantes de órganos) y los varones parecen perder más hueso que las mujeres. La pérdida ósea es continua durante años tras el trasplante y la incidencia de fracturas varía en un 20-30%. La incidencia de fracturas es particularmente alta en pacientes diabéticos, quizá debido al aumento de la incidencia de enfermedad ósea adinámica en esta población. Frente a la persistencia de hiperparatiroidismo existe polémica sobre si provoca pérdida de masa ósea o no.

Trasplante hepático: La cirrosis biliar primaria ha sido la enfermedad hepática más ampliamente investigada antes y después del trasplante. Posteriormente al trasplante la densidad mineral del hueso espinal ha mejorado en algunas series pero no en todas. Las anomalías de la vitamina D, hypogonadism, etc. todo contribuye a la pérdida ósea. La incidencia de fractura en receptores de trasplante de hígado puede variar entre 10-63% dependiendo de la población estudiada. La pérdida ósea en estos pacientes es como máximo de seis meses a un año pero continua otra vez después de un año y la incidencia de fractura continua aumentando hasta los tres años.

Trasplante cardíaco: Este panorama clínico sigue un modelo similar al hepático y la incidencia de fracturas múltiples de columna lumbar y de la cadera es muy alta. De nuevo, la mayoría de las fracturas vertebrales ocurren durante los seis primeros meses. Una cadera con densidad ósea normal no concede inmunidad a futuras pérdidas óseas o fracturas de cadera.

Trasplante pulmonar: Estos pacientes parecen tener la pérdida ósea más severa, especialmente porque la enfermedad pulmonar crónica esta asociada con osteoporosis incluso antes del trasplante. La proporción de pérdida ósea y de incidencia de fractura parece mayor que en otros órganos trasplantados. Esto podría ser debido a las dosis más altas de fármacos inmunosupresores empleados en estos pacientes.

Trasplante de médula ósea: La pérdida ósea se da en esta población debido al hypogonadism y a los fármacos inmunosupresores. Sin embargo, la incidencia de fractura, de cualquier modo, no ha estado bien documentada en estos pacientes.

ADMINISTRACION Y TRATAMIENTO

Desafortunadamente, no han sido realizadas pruebas contundentes aleatorias controladas de placebo. No obstante, basado en estudios clínicos en pacientes

tratados con Gcs se dispone de algunas opciones terapéuticas. El mejor método para diagnosticar el riesgo de futuras fracturas y demostrar la eficacia de la terapia es usar medidas de densidad mineral ósea. Esto se realiza en una línea básica de 6 meses, uno año y 2dos años después del trasplante, midiendo la densidad mineral en columna lumbar y cuello femoral.

La terapia a este nivel es empírica y como se ha mencionado anteriormente está basada en datos publicados sobre pacientes tratados con Gcs y estudios limitados al trasplante. Nuestra política es administrar calcio y análogos de la vitamina D controlando regularmente el calcio en el suero (en intervalos de tres meses). Nosotros defendemos los estrógenos con o sin progesterone en las mujeres amenorreicas o postmenopáusicas y para los hombres hypogonadales, defendemos también testosterona preferiblemente como remiendo si se dispone del mismo. En vista a la rápida pérdida ósea e incidencia de fractura, es aconsejable el tratamiento con un bifosfonato. Los primeros estudios en pacientes tras el trasplante han mostrado que estos compuestos son efectivos. La dosis óptima, el método de administración y la duración del tratamiento de los diferentes bifosfonatos todavía tienen que ser demostrados. En los pacientes trasplantados de riñón, los problemas de hiperparatiroidismo persistente y la enfermedad ósea adinámica plantean decisiones terapéuticas comprometidas con respecto a una terapia óptima. Solamente tras amplios estudios clínicos prospectivos podremos obtener la respuesta. La mejor solución puede ser el desarrollo de agentes inmunosupresores que sean menos tóxicos para el hueso, o tratar profilácticamente incluso meses antes del trasplante y así evitar facturas postrasplante.

BIBLIOGRAFIA

1. Epstein S, Shane E: Osteoporosis trasplante. Osteoporosis, Marcus R, Feldman D. Eds. Chapt 48, 947-957. *Academic Press Inc* 1996.
2. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F, Thomas S: La ciclosporina A en vivo produce severa osteopenia en las ratas. Efecto de la dosis y la duración de la administración. *Endocrinology* 125: 2571-2577, 1988.
3. Buchinsky FJ, Rucinski B, Mann GN, Isserow JA, Bryer HP, Armstrong EC, Epstein S: La influencia de la T lymphocyte en el metabolismo mineral óseo en las ratas. *Endocrinology* 117: 1173-1174, 1995.
4. Sambrook PN, Kelly PJ, Keogh A, McDonald P, Spratt J, Freund J, Eisman J: Pérdida ósea después del trasplante de corazón - un estudio prospectivo. *J. Heart Lung Transplant* 13: 116-121, 1994.
5. Meys E, Fontagnes E, Fourade N, Thomasson A, Pouget M, Delmas P: La pérdida ósea tras trasplante hepático orthotopic. *Am J Med* 97: 447-450, 1994.
6. Lukert BD, Raiz LG: La osteoporosis inducida por glucocorticoides: Patogenesis y manejo. *Ann Intern Med* 112: 352-364, 1990.

PREGUNTAS AL DR. EPSTEIN

(Ponencia: Efectos de la inmunosupresión sobre el metabolismo óseo)

1. Solamente quisiera clarificar un punto. En sus recomendaciones para las medidas contrarias que usted enumeró justo al final de su ponencia, hay una lista bastante formidable de terapias para poner en marcha. ¿Ha puesto en marcha el paquete completo como tal en el momento del trasplante o lo ha hecho en una rápida sucesión?

La pregunta es: ¿Valoramos la rápida pérdida de masa ósea o la situación cuando reciba su trasplante? ¿Utilizamos todo el paquete completo de calcio, Vitamina D, hormonas sexuales y bisfosfonatos justo al principio o preseleccionamos qué pacientes trataremos y con qué? Yo creo que si se tratase la pérdida ósea inducida por glucocorticoides y al principio la densidad mineral ósea fuera normal, nosotros, probablemente hubiéramos simplemente seguido con calcio, calcitriol y quizá terapia de hormonas sexuales y valorar de nuevo estos pacientes después de seis meses. No obstante, nuestra experiencia con trasplantes, especialmente de hígado y cardíaco han sido tan dramáticos que ahora queremos dar a estos pacientes la mejor elección para ellos. Por lo tanto, nosotros, por decirlo de alguna manera, lanzamos un paquete completo, particularmente por que una densidad mineral ósea femoral normal en los varones no predice una futura pérdida ósea. ¿Tenemos algún dato bueno para comparar? Si me van a preguntar qué datos tenemos para comparar: Vitamina D3, 1 alfa-calcidiol es mejor que 1-25-calcitriol. ¿Qué dato tenemos de que el calcio y la Vitamina D o los análogos son mejores que la combinación de calcio, Vitamina D o los alendronato solos? No tenemos. Tenemos algunos estudios que son conflictivos, que ustedes han visto presentados esta mañana en la discusión de la Mesa Redonda, mostrando que algunos pacientes respondieron a 1.25, otros pacientes respondieron a al bifosfonato y algunos no tienen efecto para cambiar el curso de la enfermedad. Por lo tanto, esto es una pregunta abierta. Sólo puedo decirles lo que nosotros recomendamos porque nosotros estamos muy asustados por las consecuencias de esta patología.

2. No nos ha dicho nada acerca de su experiencia con hiperparatiroidismo secundario en este grupo de pacientes. Ya sabemos que hemos hablado mucho esta mañana de esto, pero me gustaría saber su opinión personal sobre esto.

Nosotros, de hecho, tenemos un poco más de libertad desde el punto de vista de cuándo intervinimos.

Esta mañana se ha mencionado un período de espera de un año, con calcemias no superiores a 11.5 mg/dl. Nosotros hemos extendido este tiempo a cerca de 18 meses antes de realizar una paratiroidectomía, obviamente dependiendo del nivel de calcio sérico.

En el ensayo que estamos involucrados actualmente, que estudia los efectos de un bifosfonato sobre la enfermedad ósea post-trasplante renal hemos incluso permitido unas cifras de 12 mg/dl durante aproximadamente tres meses, entonces si baja a 11.5 mg/dl, hay que observar al paciente y lo tratamos con bifosfonato. ¿Utilizamos calcio y Vitamina D si el paciente tiene un calcio sérico de 11.5? La respuesta es que nosotros usamos calcio, pero no usamos 1.25 Vitamina D. Con hipocalcemia no utilizamos 1.25 pero si que usamos calcio para intentar modificar la secreción de PTH, pero depende del tamaño de la glándula y de la duración de la hipocalcemia.

3. Acerca de los efectos tóxicos de la Rapamicina u otros fármacos similares en el hueso. Sabemos que estos fármacos tienen efectos tóxicos en el tejido testicular que disminuyen los niveles de testosterona sérica. ¿Me ha sorprendido que no hayan observado ningún efecto deteriorante en el hueso?

Porque el efecto tóxico es dosis dependiente y la dosis que usted emplea es suficientemente alta para observar anomalías testiculares. Nosotros nos fijamos en esto. Hemos realizado estudios. Miramos particularmente todas las hormonas hipotalámicas y no observamos, en el nivel que usamos, ninguna disminución en las testosteronas. El efecto de la rapamicina del que usted está hablando, se da, de hecho, en el hueso largo, en los finales de crecimiento del hueso. Ahí es donde se encontró

el defecto en términos de condrocito y anomalías de condrocito. Otra vez, en las dosis que utilizamos no encontramos esta anomalía. Por su puesto, puede ser preocupante si piensa en utilizar esta combinación de fármacos en niños que todavía estén creciendo. Creo que deberíamos tener reservas en este sentido, si pensamos en los efectos no sobre el crecimiento circunferencial del hueso, ni sobre el crecimiento endocórtico, sino que es en el hueso largo donde está la preocupación. Otra vez estoy seguro de que está relacionado con la dosis. No vimos anomalías cuando usamos dosis pequeñas combinadas con ciclosporina, ni en la testosterona ni anomalías de la placa de crecimiento.

4. Me gustaría hacer un comentario y una pregunta. El comentario es que me resultan muy sorprendentes las cifras tan altas de porcentaje de fracturas que usted ha encontrado en cualquier tipo de trasplante. Me he dado cuenta de que la gente americana está muy asustada por la enfermedad ósea adinámica debido al riesgo de fracturas. Y esta mañana y en mi propia experiencia no hemos visto muchas fracturas en la enfermedad ósea adinámica, mientras que ustedes ven montones de fracturas después del trasplante. Por lo tanto es todavía peor: no es solamente una amenaza sino un hecho real.

Y la pregunta es: ¿Todos los artículos que ha citado son de origen americano o también hay artículos de origen europeo? Debido a la diferencia de incidencia en diabetes, como usted dijo, podría ser este un factor de riesgo.

Este es un buen punto. No hay duda. Muchos de ustedes son conscientes de que esta incidencia de adinamia o bajo turnover es intrigante para mucha gente, particularmente de otros países: no observan la tan extraordinaria elevada proporción. La pregunta de las fracturas es geográfica, depende del país: Escandinavia, Upsala, creo que el hospital es Hootigan. Tienen evidencia de casi un 50% de fracturas después aproximadamente de tres a cinco años, de las cuales, la mayoría se dio en diabéticos. Esto ha sido presentado en un *abstract*. El dato que les mostré era de Suiza y, de hecho, si miramos la mayoría de la literatura sobre trasplante renal viene de Europa. Mucha no viene de América. Creo que hay varias razones: creo que los europeos han sido mucho más conscientes de lo que pasaba después del trasplante, comparado con nuestros colegas en América y probablemente comparado con sus colegas en U.K. Parece ser que ciertos países fueron muy conscientes de esto: España mucho, los italianos y los franceses han sido todos mucho más sobresalientes que los americanos y los británicos. He citado a través de todas las fuentes y no me he mostrado partidario de U.S.A.

5. ¿Nos podría resumir que le pasa al calcio, PTH y Vitamina D desde el principio hasta el final del período de tratamiento con fosfonatos, y si hay alguna diferencia en estos cambios en los pacientes en general versus pacientes de hígado? ¿Y si hay alguna cosa por la que deberíamos preocuparnos con estos cambios?

No puedo contestarle sistemáticamente porque cada enfermedad tiene sus propios problemas.

Lo que hemos encontrado en nuestros trasplantes de hígado, que es similar en el trasplante renal en los pacientes que no tienen función renal del injerto, es que por algunas razones desconocidas, los pacientes con trasplante de hígado tienen las cifras más bajas de 1-25(D3) que hemos visto, a pesar de mantener una buena función renal. Desconocemos la razón. Podría ser un efecto directo, quizá, de los glucocorticoides o de la ciclosporina sobre la hidroxilación 1-alfa. Creo, en general, con la excepción del subgrupo de pacientes renales que tienen hiperparatiroidismo persistente, que las modalidades del tratamiento y los cambios bioquímicos que se verán serán bastante similares en todos los pacientes trasplantados.

El calcio óseo aumentará inicialmente, quizá durante uno o dos años y entonces se equilibrará. Este es un modelo consistente.

Las hormonas paratiroides aumentarán inicialmente, pero entonces bajarán y se mantendrán otra vez en sus niveles normales.

Por lo tanto, con la excepción del subgrupo de pacientes que tras el trasplante renal tienen hiperparatiroidismo persistente o hipoparatiroidismo persistente, muchos de los cambios bioquímicos que se verán parecen ser similares en los diferentes grupos de pacientes trasplantados.

S. EPSTEIN, MD

6. ¿Ha probado en sus modelos animales la combinación de ciclosporina A y MMF? Considerando que el MMF es un fármaco sin efectos negativos sobre el hueso.

No lo hemos utilizado, y permítame decirle exactamente por qué no. La razón principal es que las compañías farmacéuticas no nos subvencionarían para hacer el estudio.

Para hacer la respuesta corta: no, no lo hemos hecho. ¿Deberíamos hacerlo? Probablemente deberíamos hacerlo si consiguiéramos financiación.