

# Diálisis y Trasplante

## Evolución del metabolismo óseo-mineral y de la lesión vascular y ósea tras el trasplante renal.

Armando Coca Rojo<sup>1</sup>, Jesús Bustamante Bustamante<sup>2</sup>, Alicia Mendiluce Herrero<sup>1,2</sup>.

1: Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid. España.

2: Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid, Valladolid. España.

### Palabras Clave

Enfermedad óseo-mineral

Trasplante renal

Calcificación vascular

Osteoporosis

Fracturas óseas

### Keywords

Bone mineral disease

Kidney transplant

Vascular calcifications

Osteoporosis

Bone fractures

### Metabolismo óseo-mineral y Trasplante Renal

El trasplante renal constituye actualmente el tratamiento renal sustitutivo de primera elección en todos aquellos individuos con enfermedad renal crónica (ERC) en los que no exista una contraindicación para su ejecución, con tasas de supervivencia del paciente y del injerto superiores al 90% transcurrido el primer año<sup>1</sup>. Tras la realización de un trasplante renal funcional, el incremento del filtrado glomerular permite la corrección total o parcial de muchos de los desórdenes metabólicos propios de la ERC.

Sin embargo, es habitual observar tanto en etapas tempranas como tardías de la evolución de los pacientes trasplantados la persistencia de alteraciones del metabolismo óseo-mineral, consecuencia tanto de factores propios de la ERC, como la evolución de la osteodistrofia renal previa al trasplante, como de factores inherentes al trasplante, como la función del injerto, el uso de medicación inmunosupresora o trastornos de tipo hormonal<sup>2</sup>. La evolución de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en el post-trasplante depende del momento evolutivo del mismo<sup>3</sup>. El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), una hormona con capacidad fosfatúrica,

presenta una elevada concentración plasmática en pacientes con ERC fruto del acúmulo progresivo de fósforo en estos enfermos<sup>4,5</sup>. Dicho factor es el responsable de la importante pérdida de fósforo a nivel urinario que se produce en las primeras etapas tras la realización de un trasplante renal funcional. El nivel plasmático de FGF-23 sufre una notable corrección a lo largo del primer año tras el trasplante, lo que ayuda a estabilizar la concentración sérica de fósforo. Este descenso en los niveles de FGF-23 llega a alcanzar en algunas series el 97%, recuperando valores basales a lo largo de los primeros 12 meses<sup>6,7</sup>.

Tras la realización del trasplante renal, los niveles de PTH muestran un descenso de entre un 19 y un 71% respecto a los presentes antes del trasplante<sup>8,9</sup>. Pese a esta caída, más del 50% de los pacientes trasplantados continúan presentando un hiperparatiroidismo entre los 2 y los 5 años tras el trasplante.<sup>10,12</sup> El hiperparatiroidismo persistente es responsable del mantenimiento de la elevación del calcio y el descenso del fósforo séricos, éste último asociado a una excreción fraccional de fósforo incrementada<sup>13</sup>. La severidad del hiperparatiroidismo secundario experimentado por el enfermo durante su etapa en diálisis es un

Armando Coca Rojo

Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid. España.

a.coca.rojo@gmail.com

importante factor predictor de la evolución del mismo tras el trasplante <sup>14,15</sup>.

Los valores séricos de calcio descienden inicialmente, manteniéndose en el rango superior de la normalidad en la mayoría de los casos transcurridos los primeros 3-6 meses tras el trasplante <sup>9, 16, 17</sup>. Aproximadamente un 10% de los enfermos presenta hipercalcemia <sup>18</sup>. La concentración sérica de fósforo, normalmente elevada en pacientes con ERC sufre un importante descenso tras la cirugía, hasta situarse en el rango inferior de la normalidad o incluso por debajo durante el primer mes tras el trasplante y tendiendo posteriormente a estabilizarse <sup>17, 21, 19</sup>. Transcurridos los primeros tres meses tras la cirugía, un 30% de los enfermos continúa presentando hipofosfatemia (20). Los niveles plasmáticos de vitamina D se sitúan por debajo de la normalidad antes de la cirugía, con un lento ascenso tras la misma para alcanzarla hacia el mes 12 tras el trasplante <sup>17, 21, 22</sup>. Pese a esto, casi la mitad de los trasplantados renales mantiene cifras de 25-OH vitamina D por debajo de la normalidad (23). El tiempo transcurrido tras el trasplante parece ser un factor directamente asociado con esta carencia. El riesgo de presentar un déficit de 25-OH vitamina D se reduce en un 10% por cada año transcurrido desde el trasplante <sup>24</sup>.

La inmunosupresión juega un importante papel en la persistencia de la enfermedad óseo-mineral en el trasplantado renal. La administración de glucocorticoides induce el desarrollo de osteoporosis en aproximadamente el 50% de los pacientes que reciben dicho tratamiento, de forma dosis y tiempo dependiente <sup>25, 26</sup>. Los anticalcineúricos, uno de los pilares fundamentales de la terapia inmunosupresora actual inducen una forma de enfermedad ósea de alto remodelado caracterizada por un incremento de la formación y resorción de hueso y de la concentración de osteocalcina y calcitriol, en un proceso que parece estar mediado por linfocitos T <sup>27</sup>. No se han observado efectos perjudiciales a nivel óseo relacionados con la administración de everólimus, sirólimus, rapamicina o mifeprenolato mofetil. En el caso de everólimus y rapamicina, algunos estudios indican una posible acción protectora a nivel óseo <sup>28, 29</sup>.

## Consecuencias de la Enfermedad Óseo-Mineral en el Trasplantado Renal

Las alteraciones del metabolismo óseo-mineral provocan lesiones en diferentes órganos y tejidos, siendo el aparato cardiovascular y el esqueleto los más afectados. Los pacientes que han recibido un trasplante renal presentan, pese a la existencia de un injerto renal funcional, una elevada morbimortalidad de origen cardiovascular, fruto de la conjunción de factores de riesgo cardiovascular clásicos como la hipertensión o la diabetes junto con otros factores específicos de la enfermedad renal o del trasplante, como la inmunosupresión, las infecciones o la disfunción del injerto <sup>30</sup>. Las

enfermedades cardiovasculares suponen la primera causa de fallecimiento en pacientes trasplantados, especialmente a partir del primer año, cuándo pueden llegar a suponer hasta un 50% del total de fallecimientos <sup>31-34</sup>. Dado que la mayoría de individuos trasplantados fallece con un injerto normofuncionante, la patología cardiovascular se ha convertido además en una de las causas principales de pérdida del injerto <sup>35, 36</sup>.

La prevalencia de calcificaciones vasculares en pacientes trasplantados es elevada <sup>37, 38</sup>. La evaluación del grado de calcificación en arterias coronarias, carótidas, aorta, iliacas o arterias periféricas permite estudiar el desarrollo de la aterosclerosis en pacientes con ERC. El nivel de calcificación vascular presente en trasplantados renales se encuentra incrementado respecto a la población general y disminuido al compararlo con los valores obtenidos en pacientes en diálisis <sup>37, 38</sup>. El efecto del trasplante renal sobre el avance de la calcificación vascular no ha sido definido de forma precisa por el momento. Algunos autores han descrito un enlentecimiento de intensidad variable en el avance de la calcificación vascular a nivel coronario y aórtico tras el trasplante, situando la tasa de progresión anual del grado de calcificación coronaria entre un 8 y un 38% <sup>39-41</sup>. Las consecuencias de la calcificación vascular en esta población también han sido estudiadas. La presencia de calcificaciones en arterias coronarias y aorta en trasplantados renales implican un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y una mayor mortalidad <sup>42-44</sup>.

El hueso es otro punto de interés fundamental a la hora de valorar las consecuencias que las alteraciones del metabolismo óseo-mineral acarrearán a nivel orgánico. En trasplantados renales se ha observado una rápida pérdida de masa ósea durante los primeros seis meses tras el trasplante, en torno a un 7-10%, que afecta especialmente al hueso trabecular. La masa ósea parece estabilizarse e incluso tiende a la recuperación en torno a los 12 meses post-trasplante <sup>45-47</sup>. Algunos estudios a largo plazo han descrito estabilidad e incluso ligeros incrementos en la densidad mineral-ósea mientras que otros autores se han observado pérdidas que llegan a cuantificar en torno a 0.5-4.5% anual, dato que parece dependiente del consumo de glucocorticoides <sup>48</sup>.

La pérdida de masa ósea que se produce en el post-trasplante inmediato condiciona una alta prevalencia de fracturas, entre el 7 y el 20% <sup>25, 49, 50</sup>, sucediendo generalmente en el post-trasplante tardío y con localización preferente en pies y tobillos <sup>50</sup>. Se ha comprobado además que una densidad mineral ósea más reducida se asocia de forma directa con un mayor grado de calcificación vascular <sup>51, 52</sup>. Los trasplantados renales presentan un mayor riesgo de fracturas respecto a la población general de la misma edad y sexo <sup>53</sup>, debido a la disminución de la masa ósea producida principalmente en los primeros seis meses tras el trasplante. Entre los factores de riesgo de frac-

tura en la población trasplantada destacan la edad superior a 60 años, el sexo femenino, los antecedentes de fracturas, la existencia de un hiperparatiroidismo persistente, la diabetes y el tratamiento previo con corticoides<sup>2</sup>. El padecimiento de diabetes mellitus tipo 1 multiplica más de tres veces la prevalencia de fracturas respecto a pacientes no diabéticos<sup>53</sup>.

## Conclusiones

La enfermedad óseo-mineral es un trastorno que persiste pese a la realización de un trasplante renal funcional y que contribuye al desarrollo y evolución de la calcificación vascular. El trasplante renal parece producir un enlentecimiento en la progresión de la calcificación vascular aunque los estudios disponibles hasta el momento no ofrecen resultados concluyentes debido al pequeño tamaño y a la heterogeneidad de las muestras empleadas. A nivel óseo existe un mayor riesgo en esta población de presentar osteoporosis y fracturas óseas fruto de la combinación de factores promotores de enfermedad ósea tanto previos al trasplante, como la evolución del hiperparatiroidismo secundario a la ERC, como propios del trasplantado renal, como la pauta de inmunosupresión utilizada.

## Bibliografía

- Vázquez MA. Chronic rejection of renal transplants: new clinical insights. *Am J Med Sci*; 320: 43-58.
- Sprague SM, Belozeroff V, Danese MD, Martin LP, Olgaard K. Abnormal bone and mineral metabolism in kidney transplant patients – a review. *Am J Nephrol* ; 28(2): 246-253.
- López MO, Del Castillo D, Sánchez J. Alteraciones del metabolismo óseo mineral en la enfermedad renal crónica del paciente trasplantado renal. *Nefrología* ; 29(sup. 1): 31-37.
- Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, Fukumoto S, Hosoya T, Geiyo F, et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* ; 44(2): 250–256.
- Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF) -23 are associated with increased mortality in long hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* ; 24(9): 2792-2796.
- Evenepoel P, Meijers BK, de Jonge H, Naesens M, Bammens B, Claes K, et al. Recovery of hyperphosphatoninism and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* ; 3(6): 1829-1836.
- Han SY, Hwang EA, Park SB, Kim HC, Kim HT. Elevated fibroblast growth factor 23 levels as a cause of early post-renal transplantation hypophosphatemia. *Transplant Proc*; 44(3): 657-660.
- Bonnin MR, Gonzalez MT, Griñó JM, Cruzado JM, Bover J, Martinez JM, et al. Changes in serum osteocalcin levels in the follow-up of kidney transplantation. *Ann Clin Biochem* ; 34: 651–655.
- Suwelack B, Gerhardt U, Witta J, Hillebrandt U, Hohage H. Effect of parathyroid hormone levels on carotid intima-media thickness after renal transplantation. *Am J Hypertens* ; 14(10): 1012–1018.
- Rubello D, Giannini S, D'Angelo A, Nobile M, Carraio G, Rigotti P, et al. Secondary hyperparathyroidism is associated with vitamin D receptor polymorphism and bone density after renal transplantation. *Biomed Pharmacother*; 59(7): 402–407.
- Kusec V, Smalcelj R, Cvijetic S, Rozman B, Skreb F. Determinants of reduced bone mineral density and increased bone turnover after kidney transplantation: cross-sectional study. *Croat Med J*; 41(4): 396–400.
- Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, Antonello A, Di Landro D, Marchini F, et al. Persistently increased bone turnover and low bone density in long-term survivors to kidney transplantation. *Clin Nephrol*; 56(5): 353–363.
- Sirilak S, Chatsrisak K, Ingsathit A, Kantachuesiri S, Sumethkul V, Stitchantrakul W, et al. Renal phosphate loss in long-term kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* ; 7(2): 323-331.
- Dewberry LC, Tata S, Graves S, Weber CJ, Sharma J. Predictor of tertiary hyperparathyroidism: Who will benefit from parathyroidectomy? *Surgery*; 156(6):1631-1636.
- Luis D'Marco, Antonio Bellasi, Sandro Mazzaferro, and Paolo Raggi. Vascular calcification, bone and mineral metabolism after kidney transplantation. *World J Transplant* ; 5(4): 222–230.
- Claesson K, Hellman P, Frödin L, Rastad J. Prospective study of calcium homeostasis after renal transplantation. *World J Surg* (1998); 22(6): 635–641.
- De Sevaux RG, Hoitsma AJ, van Hoof HJ, Corstens FJ, Wetzels JF.. Abnormal vitamin D metabolism and loss of bone mass after renal transplantation. *Nephron Clin Pract*; 93(1): C21–C28.
- Muirhead N, Zaltman JS, Gill JS, Churchill DN, Poulin-Costello M, Mann V, et al. Hypercalcemia in renal transplant patients: prevalence and management in Canadian transplant practice. *Clin Transplant*; 28(2):161-165.
- Cayco AV, Wysolmerski J, Simpson C, Mitnick MA, Gundberg C, Klinger A, et al. Posttransplant bone disease: evidence for a high bone resorption state. *Transplantation*; 70(12): 1722–1728.
- Bhan I, Shah A, Holmes J, Isakova T, Gutierrez O, Burnett SM, Jet al. Post-transplant hypophosphatemia: Tertiary 'Hyper-Phosphatoninism'? *Kidney Int*; 70(8): 1486-1494.
- Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhövel F, Schmidt-Gayk H, Witzke O, Wagner K, et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*; 13(2): 436–442.
- Söylemezoglu O, Derici U, Arinsoy T, Hasanoglu A, Ozkaya O, Dalgic et al. Changes in bone mineral density, insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 in kidney transplant recipients. A longitudinal study. *Nephron*; 91(3): 468–473.
- Keyzer CA, Riphagen IJ, Joosten MM, Navis G, Muller Kobold AC, Kema IP, Bakker SJ, et al; NIGRAM consortium. Associations of 25(OH) and 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D with long-term outcomes in stable renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab*; 100(1): 81-89.

- 24 Beique LC, Kline GA, Dalton B, Duggan K, Yilmaz S. Predicting deficiency of vitamin D in renal transplant recipients in northern climates. *Transplantation*; 95(12): 1479-1484.
- 25 Torregrosa JV. Patología óseo metabólica del trasplante renal. Ediciones Mayo; 2006.
- 26 Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.*; 32(1): 135-157.
- 27 Walsh CT, Zydowsky LD, McKeon FD. Cyclosporin A, the cyclophilin class of peptidylprolyl isomerases, and blockade of T-cell signal transduction. *J Biol Chem.*; 267(19): 13115-13118.
- 28 Shui C, Riggs BL, Khosla S. The immunosuppressant rapamycin, alone or with transforming growth factor beta, enhances osteoclast differentiation of RAW264.7 monocyte-macrophage cells in the presence of RANK-ligand. *Calcif Tissue Int.*; 71(5): 437-446.
- 29 Kneissel M, Luong-Nguyen NH, Baptist M, Cortesi R, Zumstein-Mecker S, Kossida S, et al. Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts. *Bone.*; 35(5): 1.144-1.156.
- 30 Ojo AO. Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation*; 82(5):603-11.
- 31 Brynner H, Brunner FP, Chantler C, Donckerwolcke RA, Jacobs C, Kramer P, et al. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, X, 1979. *Proc Eur Dial Transplant Ass*; 17: 2-86.
- 32 Schweitzer EJ, Matas AJ, Gillingham KJ, Payne WD, Gores PF, Dunn DL, et al, Najarian JS. Causes of renal allograft loss. Progress in the 1980s, challenges for the 1990s. *Ann Surg* (1991); 214(6): 679-688.
- 33 Matas AJ, Gillingham KJ, Sutherland DE. Half-life and risk factors for kidney transplant outcome-importance of death with function. *Transplantation* (1993); 55(4): 757-761.
- 34 Hill MN, Grossman RA, Feldman HI, Hurwitz S, Dafoe DC. Changes in causes of death after renal transplantation, 1966 to 1987. *Am J Kidney Dis* (1991) 17: 512-518.
- 35 Goldman L et al. Cecil Medicine. 23rd Edition. Saunders Elsevier; 2007.
- 36 Lindholm A, Albrechtsen D, Frödin L, Tufveson G, Persson NH, Lundgren G. Ischemic heart disease-major cause of death and graft loss after renal transplantation in Scandinavia. *Transplantation* (1995); 60(5): 451-457.
- 37 Salama DS, Narooinejad M, Saffari S, Khak M. Comparison of intima-media thickness of the common carotid artery in dialysis and kidney transplant recipient patients. *Exp Clin Transplant* (2011); 9(1): 26-31.
- 38 Stompór T, Kraśniak A, Sułowicz W, Dembińska-Kieć A, Janda K, Wójcik K, et al. Changes in common carotid artery intima-media thickness over 1 year in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* (2005); 20(2): 404-412.
- 39 Mazzaferro S, Pasquali M, Taggi F, Baldinelli M, Conte C, et al. Progression of coronary artery calcification in renal transplantation and the role of secondary hyperparathyroidism and inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol* (2009); 4(3): 685-690.
- 40 Moe SM, O'Neill KD, Reslerova M, Fineberg N, Persohn S, Meyer CA. Natural history of vascular calcification in dialysis and transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*; 19(9): 2387-2393.
- 41 Seyahi N, Cebi D, Altıparmak MR, Akman C, Ataman R, et al. Progression of coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*; 27(5): 2101-2107.
- 42 Nguyen PT, Henrard S, Coche E, Goffin E, Devuyst O, Jadoul M.. Coronary artery calcification: a strong predictor of cardiovascular events in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*; 25(11): 3773-3778.
- 43 Roe P, Wolfe M, Joffe M, Rosas SE. Inflammation, coronary artery calcification and cardiovascular events in incident renal transplant recipients. *Atherosclerosis*; 212(2): 589-594.
- 44 Munguia P, Caramelo R, Rubio MV, Sahdalá L, Arnaudas L, Paul J, et al. Pre-Transplant Assessment of Vascular Calcification as a Risk Factor of Mortality, Graft Loss, and Cardiovascular Events in Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc*; 47(8): 2368-2370.
- 45 Horber FF, Casez JP, Steiger U, Czerniak A, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Min Res*; 9(1): 1-9.
- 46 Torres A, Machado M, Concepción MT, Martín N, Lorenzo V, Hernández D, et al. Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after renal transplantation. *Kidney Int*; 50(5): 1726-1733.
- 47 Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium Metabolism and Skeletal Problems after Transplantation. *J Am Soc Nephrol*; 13(2): 551-558.
- 48 Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CS, Mucsi I, Bunnapradist S. Management of mineral and bone disorders after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*; 21(4): 389-403.
- 49 Grotz WH, Munding FA, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation*; 58(8): 912-915.
- 50 Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, Stuart FP, Abecassis MM, Kaufman DB, Langman CB, Salinger MH, Sprague SM. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res*; 14(3): 456-463.
- 51 Chen Z, Sun J, Haarhaus M, Barany P, Wennberg L, Ripsweden J, et al. Bone mineral density of extremities is associated with coronary calcification and biopsy-verified vascular calcification in living-donor renal transplant recipients. *J Bone Miner Metab*. Dec 2. [Epub ahead of print].
- 52 Chen Z, Qureshi AR, Ripsweden J, Wennberg L, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Vertebral bone density associates with coronary artery calcification and is an independent predictor of poor outcome in end-stage renal disease patients. *Bone*; 92: 50-57.
- 53 Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *New Eng J Med*; 325(8): 544-550.