ARTÍCULO ORIGINAL

Intensidad y frecuencia de alteraciones del metabolismo óseo postrasplante renal

Óscar L. Medina¹; Rubén D. Luna²; Karen Pardo³; Fabián A. Dávila⁴

¹Médico Endocrinólogo, Fundación Clínica Shaio

²Cirujano trasplantólogo, Fundación Clínica Shaio

³Licenciada de enfermería del programa de trasplante, Fundación Clínica Shaio

⁴Médico Epidemiólogo –Bioestadístico, Fundación Clínica Shaio

Correspondencia: oscar.medina@shaio.org

Fecha de recepción: 20/10/2016

Fecha de aceptación: 24/10/2016

Introducción

Los pacientes llevados a trasplante renal, potencialmente desarrollan enfermedad ósea relacionada con trasplante, esta ocurre tempranamente luego del trasplante, con una rápida disminución en la densidad mineral ósea en los primeros 6 a 12 meses, de origen multifactorial; combina alteraciones en el metabolismo del calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D después de trasplante renal exitoso⁽¹⁻⁶⁾.

La pérdida de densidad ósea continúa en el tiempo aunque a menor velocidad durante muchos años, impactando de manera importante la morbilidad de estos pacientes, ya que la presencia de fracturas ha sido asociada a una importante influencia en la calidad de vida y mortalidad de estos pacientes^(2,7).

La magnitud de la enfermedad ósea posterior al trasplante ha sido relacionada con diversos factores como la severidad del compromiso previo en la función renal, uso de terapia inmunosupresora, estado posmenopáusico, presencia de diabetes, tabaquismo, inactividad física, uso previo de glucocorticoides en el curso de la enfermedad renal y tiempo de enfermedad renal previa por su influencia en el pico de masa ósea⁽⁸⁻¹⁰⁾.

El seguimiento de las variables fisiológicas y parámetros químicos sanguíneos de los pacientes postrasplante renal constituye una forma objetiva para definir la efectividad en el tratamiento en estos pacientes⁽³⁾.

A la fecha se desconoce la frecuencia e intensidad de las alteraciones en los niveles de calcio sérico, fósforo, paratohormona y vitamina D, en los pacientes llevados a trasplante renal.

Se desconoce el impacto real del trasplante renal en las alteraciones en el metabolismo del calcio, fósforo, PTH y vita-

mina D, en la población general y en poblaciones latinoamericanas. Los datos clínicos disponibles respecto a los cambios en estas variables bioquímicas está basada en series de poblaciones anglosajonas, estas muestran datos variables con persistencia de hiperparatiroidismo entre el 24% y hasta el 70% de la población trasplantada renal, llama la atención que la literatura describe que en el 30%-45% de los pacientes con hiperparatiroidismo previo persiste generando hipercalcemia, lo cual con frecuencia es motivo de paratiroidectomía^(2,7,11). Esta misma condición ocurre para los valores de vitamina D, encontrando déficit entre 40% y 60% de la población y trastornos del equilibrio, calcio-fósforo con hiperfosfatemia persistente en 20 a 30% de los pacientes^(4,5).

Existe poca evidencia (expertos) acerca de la persistencia del hiperparatiroidismo secundario en los pacientes postrasplante renal.

Del conocimiento del cambio al seguimiento de las variables fisiológicas y parámetros químicos sanguíneos de los pacientes postrasplante renal se podrán definir medidas objetivas para estimar la efectividad del tratamiento.

El presente estudio propone una evaluación de los registros en la base de datos de seguimiento a los pacientes, que dé un sustento a la efectividad y eficiencia del programa, en función de la magnitud de cambio en los niveles de calcio sérico, fósforo, paratohormona y vitamina D, en los pacientes llevados a trasplante renal de la FCS.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

Se revisaron y ajustaron los registros de la base de datos de seguimiento postrasplante renal, a una matriz de datos apilados en una hoja de cálculo de Microsoft Excel; se exportó la matriz al software estadístico SPSS (versión 22.0); se describieron las características generales, la intensidad y frecuencia de las alteraciones en los niveles de calcio sérico, fósforo, paratohormona y vitamina D, de la población estudiada. Los resultados se presentan en tablas y gráficos de distribución de frecuencia, las variables cualitativas se presentan con frecuencias absolutas y relativas, las variables cuantitativas se

presentan con medias, desviaciones estándar e intervalos de confianza del 95% (de la distribución normal, bajo el contraste de Kolmogorov Smirnov) y se representan en histogramas de frecuencia general y por subgrupos (edad, sexo y tasa de filtración glomerular).

Resultados

Se evaluaron 215 registros de pacientes del programa de trasplante renal, el sexo femenino aportó 81 casos (37,7% del total); la edad media de los pacientes fue de 42,93 (DE 13,82 años); el tiempo medio transcurrido desde el trasplante hasta la muestra inicial en el programa fue de 4,49 años (máximo 26 y mínimo 0 años); los paraclínicos iniciales mostraron niveles

medios de PTH en 125,2; de 1,25 DVD3 en 43,82; de calcio en 8,99; de albúmina 4,38; de fósforo en 3,48 y ácido úrico 6,84; los niveles de 25-DVD3 y los de ácido úrico mostraron diferencias significativas entre los valores medios por sexo (**tabla 1 y figuras 1, 2 y 3**).

Se exploraron las diferencias de medias para muestras emparejadas entre los resultados iniciales y los del seguimiento, encontrando diferencias significativas entre los valores iniciales y control (primera vs. segunda y tercera muestra) en los niveles medios de calcio (disminuyó 6,03 unidades entre el primero y segundo seguimiento, y 3,51 entre el primero y tercer seguimiento) (**tabla 2 y tabla 3**), el resto de los parámetros evaluados no mostraron diferencias significativas entre los seguimientos.

Tabla 1. Características generales de los pacientes del estudio

Variable	Masculino	Femenino	Total	P valor
	Media (Max - Min)	Media (Max - Min)	Media	
Edad (años)	44,89 (72 - 12)	39,68 (66 - 11)	42,93 (72 - 11)	0,007*
Tiempo desde el trasplante (años)	4,34 (24 - 0)	4,71 (26 - 0)	4,49 (26 - 0)	0,606
PTH	132,52 (1811 - 1)	114,33 (630 - 0)	125,21 (1811 - 0)	0,569
1,25-DVD3	42,9 (73 - 7)	45,15 (95 - 1)	43,82 (95 - 1)	0,665
25-DVD3	27,96 (47 - 12)	17,5 (23 - 4)	24,3 (47 - 4)	0,000*
Calcio	9,01 (11 - 1)	8,94 (11 - 1)	8,99 (11 - 1)	0,880
Albúmina	4,38 (5 - 4)	4,38 (5 - 4)	4,38 (5 - 4)	0,977
Fósforo	3,46 (5 - 3)	3,51 (5 - 2)	3,48 (5 - 2)	0,656
Ácido Úrico	7,18 (10 - 4)	6,4 (11 - 4)	6,84 (11 - 4)	0,025*

N = 215 pacientes

DE = desviación estándar; Max= valor máximo; Mín.= valor mínimo; PTH = Paratohormona; DVD = Di-hidroxi Vitamina D; P Valor = nivel de significancia bilateral para la diferencia de medias.

Figura 1. Pirámide poblacional

Figura 2. Histograma de frecuencia de los valores de PTH inicial

Figura 3. Distribución de valores de 25 DVD3 en primer (izq.) y segundo (der.) seguimiento **Tabla 2. Diferencias para muestras emparejadas entre los resultados iniciales y seguimiento**

Par de comparación	Media (IC 95%)	P valor*
PTH (primera muestra) - PTH (segunda muestra)	-4,25 (-0,47 ;42)	0,319
PTH (primera muestra) - PTH (tercera muestra)	27,31 (-21,31 ;75,93)	0,118
1,25-DVD3 (primera muestra) - 1,25-DVD3 (segunda muestra)	3 (1,41 ;5)	0,109
1,25-DVD3 (primera muestra) - 1,25-DVD3 (tercera muestra)	-21,5 (-150,89 ;107,89)	0,317
Albúmina (primera muestra) - Albúmina (segunda muestra)	0 (-0,07 ;68)	0,473
Albúmina (primera muestra) - Albúmina (tercera muestra)	-0,06 (-0,38 ;0,25)	0,335
Calcio (primera muestra) - Calcio (segunda muestra)	6,03 (7,6 ;21)	0,000*
Calcio (primera muestra) - Calcio (tercera muestra)	3,51 (0,73 ;6,28)	0,009*
Fósforo (primera muestra) - Fósforo (segunda muestra)	-0,17 (-1,28 ;29)	0,105
Fósforo (primera muestra) - Fósforo (tercera muestra)	0 (-0,21 ;0,21)	0,499

* P Valor = nivel de significancia bilateral para la diferencia de medidas relacionadas

Tabla 3. Distribución de 25-DVD3 (primera muestra) por nivel

Variables	Recuento (%)
Niveles de 25-DVD3 (primera muestra)	Suficiente (>30) 55 (53,9)
	Insuficiencia (30-15) 33 (32,4)
	Déficit (<15) 14 (13,7)

Por último, se exploró de forma independiente la diferencia por sexo entre los valores iniciales y finales (tercer seguimiento) de los niveles de 25-DVD3, encontrando diferencias significativas en el sexo masculino (disminución media de 4,28 unidades) (tabla 4).

Discusión

Las alteraciones en el metabolismo del calcio, fósforo, PTH y vitamina D están relacionadas con complicaciones macro y microvasculares. La hormona paratiroidea (PTH) es el principal regulador del balance del calcio en condiciones fisiológicas y patológicas asociadas con enfermedad cardiovascular y juega un papel mayor en la fisiopatología de la remodelación ósea^(2,3,12). La presencia de receptores para PTH en el sistema cardiovascular, incluyendo vasculatura (células musculares lisas y células endoteliales) y cardiomiocitos sugiere que la secreción de paratohormona puede jugar un papel importante en la enfermedad cardiovascular más allá de sus acciones

Tabla 4. Diferencia para muestras emparejadas por sexo, entre los resultados de la primera y la tercera muestra de los niveles de 26 DVD3

Pares de análisis		Media	P valor*
Masculino	25-DVD3 (primera muestra) - 25-DVD3 (segunda muestra)	4,29 (-1 ; 9,57)	0,052
	Ácido úrico (primera muestra) - Ácido úrico (segunda muestra)	0,54 (-0,2932 ; 1,3756)	0,094
Femenino	25-DVD3 (primera muestra) - 25-DVD3 (segunda muestra)	-20,87 (-55,0825 ; 13,3505)	0,083
	Ácido úrico (primera muestra) - Ácido úrico (segunda muestra)	0,47 (-0,4391 ; 1,3846)	0,137

*p valor para un nivel de significancia unilateral

en el metabolismo óseo⁽¹³⁾. En pacientes con hiperparatiroidismo primario se ha documentado un aumento en la mortalidad cardiovascular y desarrollan un amplio espectro de eventos cardiovasculares adversos, tales como disfunción coronaria microvascular, calcificación subclínica de la válvula aórtica⁽¹⁴⁾, incremento en la rigidez aórtica, disfunción endotelial e hipertensión arterial^(15,16); en hiperparatiroidismo secundario como lo que ocurre en pacientes con enfermedad renal crónica causa anomalías en el metabolismo óseo y calcificación extra esquelética como calcificación valvular y aumento en la mortalidad vascular⁽¹⁴⁾. Estudios observacionales recientes muestran que niveles elevados de PTH son un marcador importante de riesgo cardiovascular con un valor predictivo importante para enfermedad cardiovascular y mortalidad en individuos aun sin presencia de hiperparatiroidismo. Adicionalmente el déficit de vitamina D sobrerregula el sistema renina angiotensina aldosterona, resultando en el aumento en el riesgo cardiovascular, a pesar de que no ha podido ser establecida una relación causal hay una literatura creciente que muestra diferencia en la presencia de diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia y enfermedad coronaria, para esta última en modelos invariables después de ajustarse para factores de riesgo convencionales.

Las modificaciones en el metabolismo posterior a trasplante renal han sido eventos subestimados en los protocolos de seguimiento de los grupos médico-quirúrgicos, estas tienen un impacto negativo en la calidad de vida relacionada con el riesgo de fractura patológica y riesgo cardiovascular; los protocolos de manejo publicados a la fecha cuentan con niveles de evidencia basados en la opinión de expertos, desconociendo el comportamiento de nuestra población local multiétnica con respuesta de adaptación hormonal aún por aclarar^(1,3,14).

En este estudio, el 46,1% de los pacientes presentaron trastornos en los niveles de 25 OH vitamina D3 (insuficiencia y déficit), con un empeoramiento en los niveles de 25 OH vitamina D3 en los estudios de seguimiento. El mismo comportamiento ocurrió para los niveles de ácido úrico, encontrando medias en hombre de 7,1 mg/dl y mujeres en 6,4 mg/dl, encontrando una diferencia significativa, con la salvedad de que no se diferenció a los pacientes según la terapia inmunosupresora recibida.

El presente estudio mostró limitaciones con respecto al comportamiento temprano de los niveles de PTH, 1-25 y 25 hidrox vitamina D, ya que el tiempo medio de inicio del seguimiento fue de 4,49 años, de tal forma que desconocemos cómo fue el comportamiento bioquímico de estos pacientes en los años iniciales posteriores a trasplante. Los datos fueron consistentes con los descritos en la literatura internacional y mostraron una media de PTH elevada 3 veces por encima del rango de referencia en 125,2 pg/ml sin diferencias significativas al seguimiento postrasplante, con niveles de 1,25 VD3, de calcio, albúmina y fósforo dentro de niveles de normalidad. No se encontró modificación en los niveles de PTH en el seguimiento.

En nuestra población un pequeño grupo de pacientes requirió manejo quirúrgico por niveles elevados en estas proporciones, lo cual difiere de los datos encontrados en la literatura internacional.

Aunque históricamente se ha considerado la elevación de PTH en valores por encima de 10 veces superior al rango de referencia como un valor a considerar manejo quirúrgico con paratiroidectomía, olvidamos que valores inferiores condicionan el aumento significativo en el riesgo cardiovascular y la aparición de comorbilidades que modifican el pronóstico del paciente y encarecen la atención médica, es por eso que la intención final del estudio es generar un llamado de atención en el seguimiento e intervención temprana en las alteraciones en el metabolismo de PTH y de los niveles de vitamina D en esta población específica.

Conclusiones

- El presente estudio demostró cambios significativos en los niveles séricos de calcio antes y después del trasplante renal, con hiperparatiroidismo e hipovitaminosis D persiste postrasplante.
- Se requiere de estudios adicionales de tipo prospectivo, para evaluar el riesgo de fractura y cardiovascular consecuente con las alteraciones metabólicas demostradas.
- Se sugiere el desarrollo de políticas internacionales que reglamentan el seguimiento de alteraciones del metabolismo óseo en estos pacientes.

Referencias

1. Nishioka S, Sofue T, Inui M, et al. Mineral and bone disorder is temporary in patients treated with early rapid corticosteroid reduction after kidney transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2014;46(2):514-520. doi:10.1016/j.transproceed.2013.11.153.
2. Perrin P, Caillard S, Javier RM, et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(10):2653-2663. doi:10.1111/ajt.12425.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;2(113):S1-S130. doi:10.1038/ki.2009.188.
4. Kwon YE, Kim H, Oh HJ, et al. Vitamin D Deficiency Is an Independent Risk Factor for Urinary Tract Infections After Renal Transplants. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(9):e594. doi:10.1097/MD.0000000000000594.
5. Connolly GM, Cunningham R, McNamee PT, Young IS, Maxwell AP. Elevated serum phosphate predicts mortality in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2009;87(7):1040-1044. doi:10.1097/TP.0b013e31819cd122.
6. Evenepoel P, Meijers BKI, de Jonge H, et al. Recovery of hyperphosphatemia and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(6):1829-1836. doi:10.2215/CJN.01310308.
7. Lou I, Foley D, Odorico SK, et al. How Well Does Renal Transplantation Cure Hyperparathyroidism? *Ann Surg.* 2015;262(4):653-659. doi:10.1097/SLA.0000000000001431.
8. Khalili N, Rostami Z, Kalantar E, Einollahi B. Hyperglycemia after renal transplantation: Frequency and risk factors. *Nephrourol Mon.* 2013;5(2):753-757. doi:10.5812/numonthly.10773.
9. Central H, Privado H, Cannata JB. Trastornos del metabolismo óseo y mineral en el trasplante renal. 2015;14(33080):1-9.
10. Einollahi B, Taheri S. Renal transplantation practice in Iran and the middle east: report from Iran and a review of the literature. *Ann Transpl.* 2008;13(1):5-14.
11. Hesketh CC, Knoll GA, Molnar AO, Tsampalieros A, Zimmerman DL. Vitamin D and kidney transplant outcomes: a protocol for a systematic review and metaanalysis. *Syst Rev.* 2014;3(1):64. doi:10.1186/2046-4053-3-64.
12. National Kidney Foundation. *Parathyroid Hormone and Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease*; 2012. https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-4899_GB_SHPT-PTH_v8.pdf.
13. Ostovan MA, Fazelzadeh A, Mehdizadeh AR, Razmkon A, Malek-Hosseini S-A. How to decrease cardiovascular mortality in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2006;38(9):2887-2892. doi:10.1016/j.transproceed.2006.08.091.
14. Cianciolo G, Capelli I, Angelini ML, et al. Importance of vascular calcification in kidney transplant recipients. *Am J Nephrol.* 2014;39(5):418-426. doi:10.1159/000362492.
15. Kurowski A. Comparative Analysis of Hypertension and its Causes among Renal Replacement Therapy Patients. *Ann Transplant.* 2014;19:556-568. doi:10.12659/AOT.891248.
16. Vipattawat K, Kitiyakara C, Phakdeekitcharoen B, et al. Vascular calcification in long-term kidney transplantation. *Nephrology (Carlton).* 2014;19(4):251-256. doi:10.1111/nep.12210.