



Etiopatogenia del Metabolismo Ca / P en Trasplante Renal

 Proyecto Prometeo

Metabolismo Ca/P

30 de septiembre y 1 de octubre 2011
Alcalá de Henares

Alcalá de Henares
30 de septiembre y 1 de octubre 2011

Con el patrocinio de:





Grupo de trabajo I

Alonso Hernández, Ángel

Bernal Blanco, Gabriel

Bravo Soto, Juan Antonio

Cañas, Laura

Cubero Gómez, Juan José

Fernández, Ana

Franco Esteve, Antonio

García Álvarez, Teresa

Gómez Alamillo, Carlos

Gómez Marqués, Gonzalo

Lorenzo , Inmaculada

Mendiluce Herrero, Alicia

Muñoz Cepeda, Miguel Ángel

Rodríguez Benot, Alberto

Con el patrocinio de:





Etiopatogenia del Metabolismo Ca / P en Trasplante Renal

Definiciones

Enfermedad mineral ósea del trasplante renal: alteraciones del calcio, fósforo, PTH, remodelado óseo, sde. osteopenia / osteoporosis con o sin fracturas, calcificaciones vasculares

Etiopatogenia: estudio de los factores que causan o intervienen en el desarrollo de la enfermedad mineral ósea del Tx renal



Con el patrocinio de:



Enfermedad Mineral / Ósea del Trasplante Renal

Malluche et al Nat Rev Nephrol 2010



Con el patrocinio de:



Alteraciones del Metabolismo Ca / P en Trasplante Renal

Trastornos del fósforo y del calcio

Hiperparatiroidismo

Osteopenia / Osteoporosis. Fracturas óseas

Calcificaciones Vasculares



Con el patrocinio de:





Conclusiones: metabolismo mineral: calcio y fósforo

- La absorción intestinal de Ca y P está disminuida en el post trasplante hasta los primeros 18 - 24 meses. La malabsorción de calcio y fósforo se relaciona principalmente con la dosis de esteroides y el grado de función del injerto. La administración de vit D puede corregir la absorción intestinal de calcio (ref 32 BAJO)



Con el patrocinio de:



Factors Influencing the Intestinal Absorption of Calcium and Phosphorus Following Renal Transplantation

Prometeo

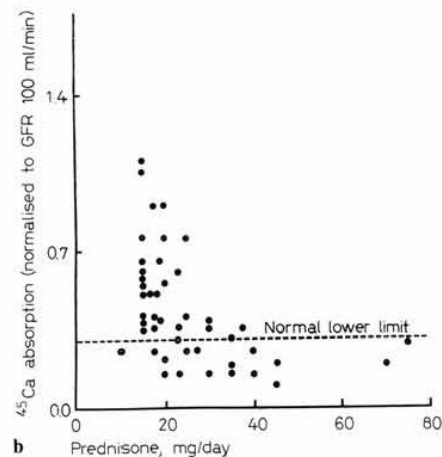
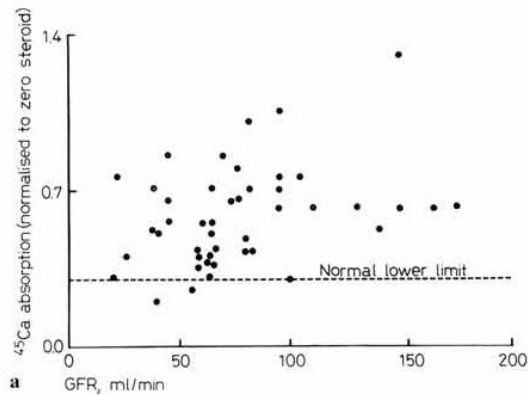


Fig. 3. *a* Relation between fractional calcium absorption corrected to zero steroid dosage and glomerular filtration rate. *b* Relation between fractional calcium absorption corrected to normal glomerular filtration rate (100 ml/min) and the steroid dosage.

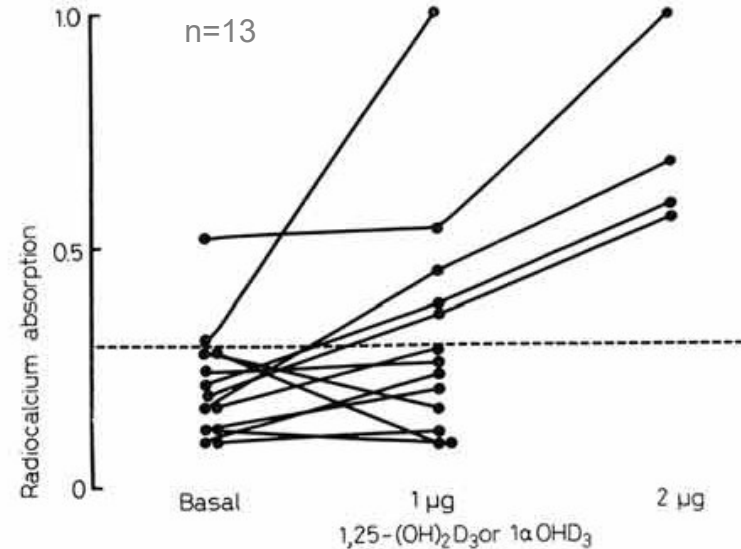


Fig. 4. Effect of vitamin D metabolites on fractional calcium absorption.

La malabsorción de calcio y fósforo en el postTx se relaciona principalmente con la dosis de esteroides

La administración de altas dosis de vit D puede corregir la absorción intestinal de calcio



Conclusiones: metabolismo mineral: fósforo

- En el trasplante es muy frecuente (90%) la hipofosforemia precoz y transitoria (3 primeros meses), mejorando al año del trasplante. La hipofosforemia y la hiperfosfaturia se han relacionado con niveles elevados pre-trasplante de PTH y de FGF23 (ref10,40; MODERADO/BAJO)



Tertiary 'Hyperphosphatoninism' Accentuates Hypophosphatemia and Suppresses Calcitriol Levels in Renal Transplant Recipients

FGF-23 pre fue el único predictor significativo del valle de P.

FGF-23 post es el único predictor independiente de FE_{PO_4}

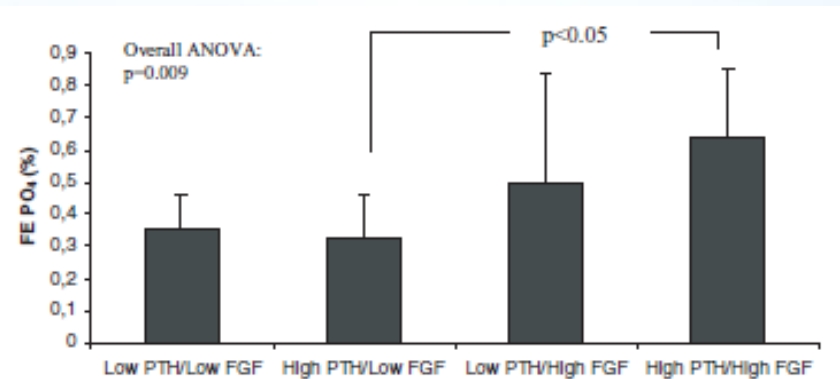
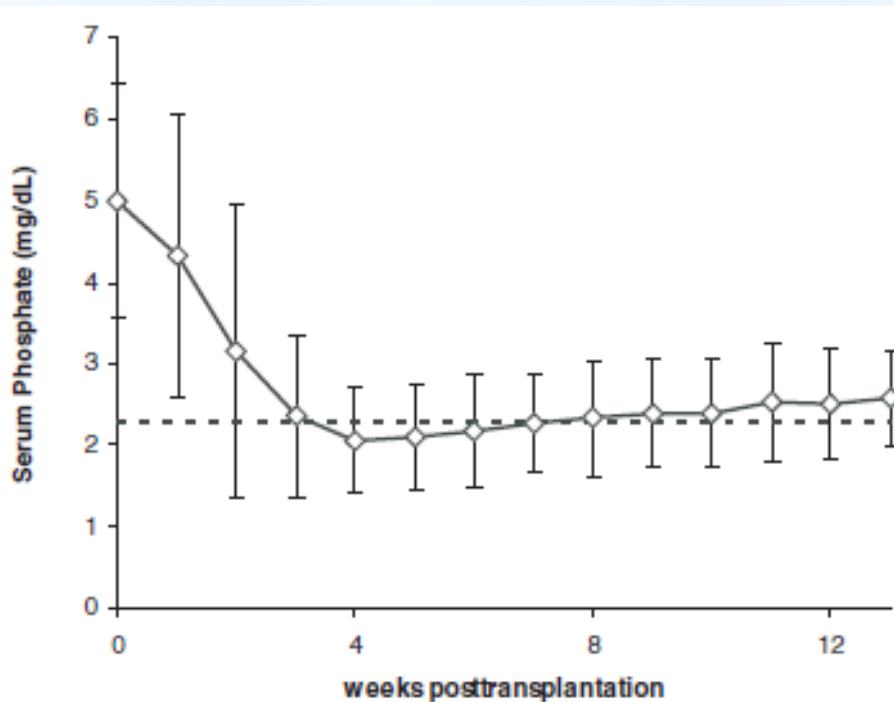


Figure 4: Mean FE_{PO_4} in patients categorized according to the PTH and FGF-23 level at month 3 (above [high] or below [low] the median).

FGF-23 puede persistir elevado en el postTx, = hiperfosfatosis terciaria.

Su evolución natural se asemeja a la PTH.

Su nivel preTx es el predictor más importante del nivel postx.

FGF-23 acentúa la hipofosfatemia y los niveles inapropiadamente bajos de calcitriol postTx.





Conclusiones: metabolismo mineral: fósforo

- La hiperfosforemia en el trasplante se asocia con el grado de insuficiencia renal y el nivel de hiperparatiroidismo (ref. 5) (MODERADO)



Con el patrocinio de:



Ref 5

- Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Ruiz JC, Martín de Francisco AL, Arias, M
- Bone metabolism according to chronic Kidney disease stages in patients undergoing transplantation: a 5 year database analysis
- Transplantation Proc. 2009 41(6):2403-5
- Cohorte retrospectiva, 1 centro.
- N=479 tx. 5 Yr follow up

Conclusiones: metabolismo mineral: Hipocalcemia

- Los niveles de calcio descienden precozmente en la primera semana post tx hasta en el 40% de los pacientes (ref 6), seguido de una elevación progresiva hasta niveles normales/altos. Esto se ha explicado por el aumento brusco del FG (incapacidad de reabsorción), esteroides altas dosis y déficit de absorción intestinal; ausencia de suplementos de vit D también contribuye a la hipocalcemia. Los pacientes con niveles altos de PTH pre Tx tienen menos hipocalcemia. (ref 6; BAJO).

- Calcium metabolism in the early posttransplant period
- Evenpoel P et al. Belgium
- Clin J Am Soc Nephrol 2009 4(3):655-72

- Prospectivo observacional
- N=201
- Monitoriza niveles de calcio en el tiempo

Conclusiones

metabolismo mineral: hipo/hipercalcemia

- La primera fase de hipoalcemia precoz se sigue una hipercalcemia en el 30-40 % de los pacientes al primer año (refs 22, 37), del 13% entre el 1 al 5 año 1 (ref 22) y del 12% a los 5 años (ref 16). Mecanismos: niveles elevados de PTH; inmovilización, hipofosfatemia, normalización del calcitriol y reabsorción de depósitos de calcio (refs1, 10).

Nivel de evidencia MUY BAJO (22), BAJO (37) y MODERADO (10)

Bone Disease after renal transplatacion Malluche y cols Nat Rev Nephro2010;6:32-40

Excelente actualización reciente sobre la patogenia de la enfermedad ósea postrasplante.

Aportaciones a resaltar:

- Tratamiento individualizado**
- Biopsia previa al tratamiento en muchos casos**
- Peligros del tratamiento con bifosfonatos en formas de bajo remodelado**

Ref 22 Disorders of calcium metabolism at various times after renal transplantation
Ann Transplant 1999; 4(1):46-53. Babarykin D et al.

Transversal. 52 pacientes en 3 grupos según tiempo tx.

Ref 10. Calcium and bone metabolism pre- and post-kidney transplantation.

Hamdy NA. Review Endocrinol Metab Clin North Am 2007

Conclusiones

Hiperparatiroidismo – PTH

Los niveles de PTH se reducen hasta más del 50% de los niveles basales en los tres primeros meses (ref 1, 9, 10, 16, 37) dependiendo del nivel de PTH pre-trasplante. Posteriormente la PTH va aumentando y sólo el 50 % de los pacientes normalizan la PTH al año (ref 1, 10) y a los 5 años (ref 9) del trasplante. Los mecanismos implicados son: la mejoría de la función renal, el descenso del P y del calcio sérico.

Existe una relación inversa entre niveles de PTH y FGR (ref 9)

Nivel MUY BAJO (1), BAJO (9, 16) MODERADO (10, 37)

Abnormal Bone and Mineral Metabolism in Kidney Transplant Patients - A Review

American Journal of Nephrology. Noviembre de 2007 (Factor impacto: 2,182 2º cuartil)

Stuart M. Sprague; Vasily Belozeroff; Mark D. Danese; Lynn P. Martin; Klaus Olgaard.

Escuela Universitaria de Medicina Feinberg de Evanston (Illinois). Departamento de Nefrología de la Universidad de Copenhague. Amgen Inc.: Insights.Inc: es una empresa consultora que hace estudios en el campo de la biotecnología.

Revisión de artículos en inglés (MEDLINE) sobre HPT; PTH; P, Hiperfosfatemia, calcio e hipercalcemia relacionados con TRR. De 557 artículos iniciales seleccionan 38 (2486 pa

Objetivos: 1º Conocer la evolución y prevalencia de HPT en pacientes con TRR; 2º evolución de la PTHi; CaT; P; 1-25D3 tras el TRR y 3º Grosor íntima; HTA y DMO

- Descenso rápido de PTH en los 6 primeros meses. Variaciones menores a partir de esa fecha. Mantienen PTHi elevadas al 5º año: 50%. Relación inversa de PTH con FG.
- Caída de CaT precoz (2 primeras semanas). Aumento hasta el 6º mes. Caída lenta a partir de esa fecha. Tienen hipercalcemia el 10% a los 2 años de TRR.
- Caída rápida del P en el 1º mes. Estabilización dentro del rango normal a partir del 3º mes. Hipofosfatemia entre el 1,6 - 39% al 6º mes.
- Incremento de 1-25D3 lento hasta los 12º meses.
- Relación entre grosor de íntima y niveles de PTH
- Relación negativa entre DMO y niveles de PTH.

Ref 9

Es una revisión con mucha disparidad entre los artículos: diseños, fechas TRR, técnicas analíticas, cronología de determinaciones, unidades etc. Intervienen empresa comercial.

Puntuación GRADE: 3 Grado Bajo



Conclusiones

Hiperparatiroidismo – PTH

Causas de persistencia de HPT en TX: severidad de HPT pre-tx, grado de autonomía del HPT, tiempo en diálisis, grado de disfunción renal (injerto), déficit de vit D, (ref 22, 29).



Con el patrocinio de:





- **ARTICULO: Disorders of Calcium Metabolism at Various Times after Renal transplantation. Babarykin et al. Annals of Transplantation 1999**

- Observacional n=52
- Tres grupos: <1 año postx; 1-5 años postx; >5 años postx
- Variables a estudio: parámetros BQ y Densitometría
- **RESULTADOS**
 - Hipercalcemia más frecuente en el 1º grupo (41,7%)
 - Calciuria más baja en el último grupo
 - PTHi y osteocalcina más altos en el primer grupo con tendencia descender posteriormente pero sin normalizarse
 - Correlación positiva PTH con creatinina y con osteocalcina
 - Correlación de osteopenia con edad, tiempo postrasplante y esteroides
- Nivel de evidencia BAJO



- **ARTICULO:** Serum osteocalcin and bone mineral metabolism following successful transplantation. Boiskin et al. Clinical Nephrology 1989

- Observacional n=34
- Trasplantes hasta 8º mes postx
- Variables a estudio: calcio, P, PTH y osteocalcina
- **RESULTADOS**
 - Correlación positiva de PTH con la osteocalcina y la Fosfatasa Alcalina
 - Normalización osteocalcina a los 2-3 meses postrasplante
 - Descenso progresivo de PTH sin normalización
 - Normalización P a la semana postrasplante
- Nivel de evidencia : BAJO



Con el patrocinio de:



Ref 29



Conclusiones

Hiperparatiroidismo –Vit D

Los pacientes trasplantados renales tienen niveles de 25 (OH) vit D más bajos comparados con sujetos sanos de la misma edad y sexo (ref 41)

Los niveles de 1,25 vit D persisten bajos post-tx y no se normalizan hasta los 18 meses (ref 9, BAJO).

Los niveles de vit D a los 3 meses se relacionan negativamente con niveles de FGF23 y creatinina y positivamente con PTH (ref 39, BAJO/MODERADO).

Con el patrocinio de:



24-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients.

Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath JI

J Clin Endocrinol Metab 2006 Feb;91(2) 526-529

- Observacional prospectivo 1 centro.
- 2 grupos: Tx renal (31) – Protección solar
- Sujetos sanos ajustados para edad y sexo (31)
- Tx renal: niveles de 25vit D10,9 ng/ml (r 8,2-14,3); control: 20 ng/ml (15,7-25.5); $p < 0.007$.
- Nivel BAJO.

Ref 41



Con el patrocinio de:



Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney Transplantation: a single- centre study (Nephrology Dialysis Transplantation 2004)
Pieter Evenepoel, Kathleen Cales, Dirk Kuypers, Bart Maes, Bert Bammens Yves Vanrentergh
(Universidad de Lovaina-Bélgica) (Factor impacto: 2,84; 1º cuartil)

Estudio unicéntrico, observacional, retrospectivo sobre 861 pac. TRR 1ª vez entre 1989 y 2004

- Objetivos:**
- Evaluar la historia natural del HPT después del TRR funcionando.
 - Factores de riesgos para presentar HPT persistente ($PTH\ 2^\circ\ año > 100$ o paratiroidectomía)
 - Cuando iniciar el tratamiento

Criterios de inclusión: tener una PTH previa al TRR
Criterios de exclusión: paratiroidectomía previa

Para el 1º objetivo miden CaT, P, PTHi por IRMA, Cr y CCr: 0-3 meses
3-6 mes ; 6-12 mes; 12 -24m, 24 -36 mes, 36 -48 mes; 48 -60mes
Para el 2º establecen un grupo control con aquellos no operados de PTX y con niveles al 2º año de $PTH < 100\text{ pg/ml}$. (313 pacientes)

Ref 16

- pre-TRR tienen $PTH > 100\text{ pg/ml}$: 37,2%
- Tras el TRR hay HPT persistente en el 17%; En aquellos con PTH previa $> 100\text{ pg/ml}$ es del 30%
- El calcio sube durante el 1º año de TRR y luego baja. Hay hiperCa el 1º año: 30,1%; luego baja al 5º año al 12,4%
- El fósforo baja en los primeros meses y luego se normaliza. Hipofosfatemia en el 1º año 39,7%; en el 5º año: 10,7%
- La FA aumenta durante el 1º año, luego descende.
- La PTH baja en los tres primeros meses y luego se estabiliza por encima de la normalidad.
- La PTH, el CaT y P pre-TRR y tiempo en diálisis son factores que condicionan el HPT persistente.
- Concluyen que el TRR no soluciona totalmente el problema del HPT.
- Consideran que el ttº para el HPT debe iniciarse antes de los 3º meses post-TRR

Calidad baja (Grado 3)



Conclusiones

Densidad Mineral Ósea (DMO) - Osteoporosis

Niveles bajos de PTH pretrasplante se relacionan con baja DMO en el primer año (ref 39).

Los niveles elevados de FGF-23 pretrasplante son un factor de riesgo para aumentar la pérdida de DMO durante el primer año del Tx.(ref 39); (BAJO)

Con el patrocinio de:



Fibroblast Growth Factor-23 and Parathyroid Hormone Are Associated with Post-Transplant Bone Mineral Density Loss

Clin J Am Soc Nephrol 5: 1887–1892, 2010.



Inmaculada Lorenzo González

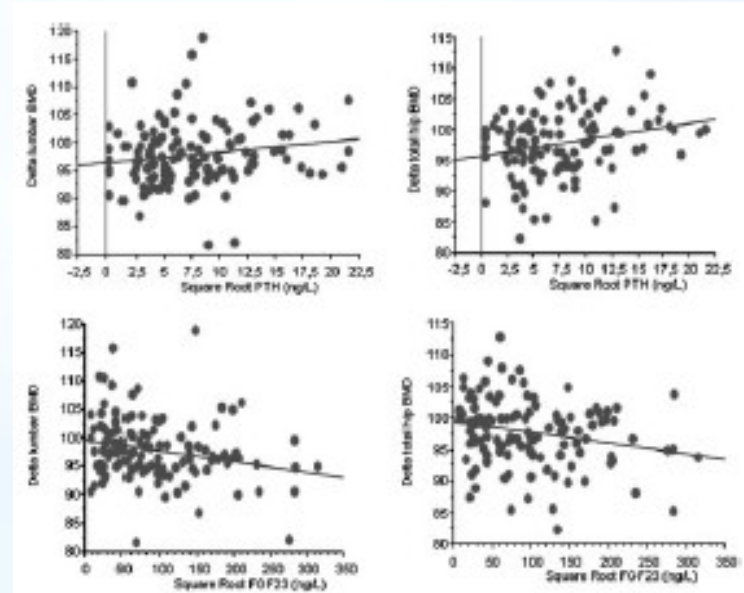
Estudio cohorte observacional retrospectivo (2 centros)

127 trasplantes renales incidentes, 48F/79M, edad 51.1±13.3 años. Seguimiento 1 año.

Hipótesis: FGF-23 elevado preTx es un factor de riesgo para acelerar la pérdida de DMO

Muestra preTx: FGF-23, vitD, PTH, Ca y P. 3 mes: P

DEXA: primeros 14 días y 1 año postTx



Ref 39

Independent Variables	Lumbar Spine			Total Hip			Femoral Neck		
	β	P	R ²	β	P	R ²	β	P	R ²
Univariate models									
Age (years)	0.010	0.784	0.001	0.017	0.633	0.002	0.006	0.889	0.0002
Dialysis vintage (m)	0.026	0.208	0.013	0.014	0.470	0.004	0.019	0.427	0.005
Serum calcium (mg/dl)	-0.436	0.392	0.006	-0.376	0.448	0.005	0.259	0.659	0.002
Serum phosphorus T0 (mg/dl)	-0.892	0.008	0.057	-0.481	0.147	0.018	-0.148	0.708	0.001
Serum phosphorus T3 (mg/dl)	-0.025	0.967	<0.0001	-0.870	0.158	0.021	-0.889	0.203	0.017
Square root PTH (ng/L)	0.190	0.057	0.029	0.262	0.005	0.062	0.372	0.0009	0.087
Square root FGF-23 (ng/L)	-0.019	0.0067	0.050	-0.017	0.010	0.053	0.001	0.861	0.016
Serum 25OH vitamin D	0.004	0.887	<0.001	-0.010	0.684	0.001	0.018	0.537	0.003
Multivariate model									
Global P		0.019	0.079		0.0008	0.132		0.025	0.077
Square root PTH	0.215	0.030	0.038	0.310	0.0009	0.086	0.380	0.0008	0.094
Square root FGF-23	-0.021	0.004	0.070	-0.022	0.0013	0.084	-0.004	0.637	0.002

Los niveles elevados de FGF-23 y/o bajos de PTH pretrasplante son un factor de riesgo para aumentar la pérdida de DMO durante el primer año del Tx.





Conclusiones

Densidad Mineral Ósea (DMO) - Osteoporosis

El 33,8% de los tx tienen osteoporosis (ref 20 MUY BAJO). Se produce una pérdida de 4-9% de DMO lumbar y 5-8% femoral en los primeros 3-6 meses, con recuperación a partir del 6 a 18 meses, al suspender dosis de esteroides (ref 10, MODERADO).

Con el patrocinio de:





- Ref 10. Calcium and bone metabolism pre- and post-kidney transplantation.
- Hamdy NA. Endocrinol Metab Clin North Am 2007 Review



Con el patrocinio de:





Conclusiones

Densidad Mineral Ósea (DMO) - Osteoporosis

Los factores predisponentes más importantes para el desarrollo de osteopenia/osteoporosis son la edad y el uso de esteroides (ref 1, 22, 39). Otros factores predisponentes son: edad, sexo, episodios de rechazo (ref 1, 22 MUY BAJO), menopausia, bajo peso, diabetes, baja ingesta de calcio, inmovilización, alcoholismo, niveles elevados de PTH, factores genéticos (ref 39); (BAJO)



Conclusiones

Densidad Mineral Ósea (DMO) - Osteoporosis

La DMO no se correlaciona con el riesgo de fractura en trasplante renal (ref 36); (BAJO)



Con el patrocinio de:





Conclusiones Inmunosupresores

Los esteroides se relacionan claramente con la osteopenia/osteoporosis en tx renal (ref 37, BAJO 42); (MODERADO)



Con el patrocinio de:



Ref 42

- High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation.
- Monier-Faugare M et al J Am Soc Nephrol 11:1093-1099, 2000
- Figuras que relacionan la reducción del turnover óseo y la dosis acumulativa de esteroides.

Ref 37 Review Malluche Nat Rev Nephrol 2010



Conclusiones Inmunosupresores

Los estudios con ICN aportan resultados controvertidos.

A pesar de que se ha asociado a CsA y tacrolimus con osteoporosis en estudios clínicos, no se ha podido demostrar mayor tasa de fracturas con el uso de estos fármacos (ref 37, BAJO). En otro estudio, La ciclosporina no ejerce un efecto significativo sobre la secreción de PTH, metabolismo calcio-fósforo y sobre el remodelado óseo (ref 24, MUY BAJO).

Con el patrocinio de:





Conclusiones Inmunosupresores

No se han encontrado evidencias clínicas que demuestren algún efecto de micofenolato o azatioprina sobre el hueso (ref 37, BAJO).



Con el patrocinio de:





Conclusiones Inmunosupresores

Los estudios con ICN aportan resultados controvertidos.

A pesar de que se ha asociado a CsA y tacrolimus con osteoporosis en estudios clínicos, no se ha podido demostrar mayor tasa de fracturas con el uso de estos fármacos (ref 37,). En otro estudio, La ciclosporina no ejerce un efecto significativo sobre la secreción de PTH, metabolismo calcio-fósforo y sobre el remodelado óseo (ref 24, MUY BAJO).



Con el patrocinio de:





Conclusiones Inmunosupresores

Los datos con los ISP (imTOR) son muy escasos para obtener conclusiones. Sin embargo, en un estudio que compara dos grupos de pacientes con CsA y rapamicina se ha descrito un menor remodelado óseo y protección de la osteoporosis con sirolimus (ref 43).



Con el patrocinio de:



Conclusiones

Factores demográficos / otros

- El 22.5% de los trasplantados renales desarrolla fracturas a los 5 años.
- La edad, el sexo femenino, la raza blanca, la incompatibilidad HLA, la diabetes, la diálisis pretrasplante, donante cadáver, y el uso de inducción agresiva incrementa el riesgo de fractura (ref 44; BAJO/MODERADO)

- Ref 44: Risk of fractures after renal transplantation in the United States. Nikkel LE, Hollenbak CS, Fox EJ et al. Transplantation 2009 27;87(12):1946-51
- Retrospectivo
- n=68814 pacientes USRDS

Conclusiones Finales

- La etiopatogenia de la enfermedad mineral ósea en trasplante renal es heterogénea e incluye:
 - Factores previos al trasplante: HPT 2º
 - Factores relacionados con el trasplante
 - Función del injerto
 - Inmunosupresores
 - Características demográficas propias del paciente y su comorbilidad