

# **TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO EN EL TRASPLANTE RENAL**

**Esther González Monte**

**Servicio de Nefrología, Hospital 12 de octubre**

La enfermedad mineral ósea postrasplante renal es una denominación que engloba las alteraciones del metabolismo mineral, óseas y extraóseas que aparecen después del trasplante renal y que se manifiestan principalmente por hiperparatiroidismo secundario (HPTS), déficit de vitamina D, hipocalcemia,

hipercalcemia, hipofosforemia, hiperfosforemia, disminución de la masa ósea (osteopenia/osteoporosis), fracturas óseas, y calcificaciones vasculares.

El hiperparatiroidismo secundario (HPTS) persistente es un hecho clínico frecuente en la población trasplantada con una prevalencia según las series publicadas que varía desde un 30 a un 50% en pacientes estables a partir del año de evolución (1). La PTH suele reducirse hasta más de un 50 % durante los 3 primeros meses postrasplante renal, de ahí la importancia de su seguimiento para identificar a los pacientes que van a quedar con un HPTS. Las causas de la persistencia de un hiperparatiroidismo postrasplante son la gravedad del hiperparatiroidismo pretrasplante, el grado de autonomía del hiperparatiroidismo, el tiempo en diálisis, el grado de disfunción del injerto y el déficit de vitamina D. Este HPTS persistente contribuye a la pérdida de la masa ósea, un mayor riesgo de fractura, hipercalcemia, hipofosforemia, y calcificaciones vasculares en pacientes trasplantados.

La vitamina D juega un papel central en la homeostasis del calcio y fósforo, es esencial para el adecuado desarrollo y mantenimiento de los huesos y tiene un papel relevante en el control del HPTS. Se ha investigado profundamente sobre las funciones no clásicas de la vitamina D, estas acciones biológicas incluyen la inmunomodulación, el control de otros sistemas hormonales, la inhibición del crecimiento celular, y la inducción de la diferenciación celular. El complejo 1,25 (OH) vitamina D también reduce la expresión de genes implicados en la atenuación de la activación del sistema renina/angiotensina, la inflamación sistémica y la proteinuria, todos ellos contribuyentes importantes de la progresión del deterioro renal y cardiovascular en la ERC (1,2). De gran interés para los nefrólogos, y un área aún poco clara, es la inducción, por la 1,25 (OH) vitamina D, de genes que codifican a las fosfatonasas FGF23 y Klotho. Ambas moléculas son críticas para evitar la retención de fósforo y la calcificación vascular (3). La importancia de todo esto radica en que los pacientes trasplantados renales tienen niveles de vitamina D más bajos que los sujetos de la población general de la misma edad y sexo, y hasta el 50 % tienen insuficiencia de vitamina D.

Por otra parte, la magnitud de la proteinuria es un factor de vital importancia en la progresión de muchas enfermedades renales (2, 3). Varios estudios han indicado claramente que la misma correlación puede ser observada en

pacientes con trasplante renal y que la sensibilidad del riñón trasplantado para un nivel de proteinuria podría ser incluso mayor que la de los riñones nativos (4-7). Hay un número acumulado de estudios que muestran una estrecha correlación entre la presencia de proteinuria en pacientes receptores de trasplante renal y la supervivencia del injerto. Estudios recientes describen que el riesgo de pérdida del injerto se correlaciona directamente con la cantidad de proteinuria y han demostrado que la presencia de una proteinuria >0.15 g/ día en el primer año post-trasplante disminuye significativamente la supervivencia del injerto (4-7).

Así mismo el grado de proteinuria está fuertemente vinculado a acontecimientos y enfermedades cardiovasculares y existen estudios que avalan que su reducción está asociada con una protección cardiovascular (3, 8). La inhibición del sistema renina-angiotensina (SRA) es la piedra angular del tratamiento de los pacientes con proteinuria (3, 8, 9). No obstante el SRA está sujeto a mecanismos de escape en múltiples niveles, que impide una inhibición suficiente del mismo (10,11). Tanto es así que la monoterapia con IECA o ARAII reduce la proteinuria en aproximadamente un 30 % (12). Por tanto, se están explorando nuevas estrategias de tratamiento antiproteinúrico. En la última década, se han obtenido datos experimentales que indican que la vitamina D y sus análogos presentan una importante función renoprotectora.

El paricalcitol es un activador selectivo del receptor de la vitamina D que ha demostrado una mejora significativa de los HPTS en pacientes con insuficiencia renal crónica, y además induce menos hipercalcemia e hiperfosforemia que otros análogos de la vitamina D (13). Estudios experimentales recientes y estudios clínicos han demostrado una reducción de la proteinuria y menos daño estructural a nivel glomerular e intersticial después del tratamiento con paricalcitol en los pacientes con nefropatía diabética (14,15). Estas influencias renoprotectoras han sido corroboradas por una reducción significativa de la albuminuria en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con paricalcitol (16).

La información sobre el tratamiento de paricalcitol para HPTS postrasplante renal todavía es muy escasa. Un estudio clínico reciente reporta los efectos de paricalcitol en HPTS en una cohorte de pacientes con trasplante renal con enfermedad renal crónica y déficit de vitamina D después de varios años

trasplante (17). Los resultados más llamativos fueron el rápido y significativo descenso de la PTHi sérica (76% de los pacientes alcanzaron una reducción mayor del 30% de los niveles de la PTH de referencia en la última visita) de referencia, sin aumento significativo de los niveles de calcio y fósforo, manteniendo estos parámetros dentro de los límites normales en la mayoría de los pacientes en tratamiento con paricalcitol. Otro efecto beneficioso hallado en este estudio fue la reducción significativa de la proteinuria. La media de reducción de la proteinuria fue del 36 % y casi la mitad de los pacientes mostraron una reducción > 50 % de los niveles de la proteinuria basal. Otro hallazgo interesante del estudio fue la notable estabilidad de la tasa del filtrado glomerular durante todo el tratamiento paricalcitol. Hipotéticamente tanto la reducción de la proteinuria y un posible efecto inmunomodulador del paricalcitol (18) podría haber jugado un papel protector en estos pacientes. En un reciente estudio experimental, el paricalcitol ha demostrado que atenúa el daño renal inducido por ciclosporina suprimiendo la inflamación, la fibrosis y fenómenos de apoptosis (19). Por último y confirmando las propiedades anti – inflamatorias de paricalcitol y otros análogos de la vitamina D reportadas en estudios previos (20), se encontró una disminución significativa en los niveles séricos de PCR después del tratamiento con paricalcitol. En resumen se ha asociado el tratamiento con paricalcitol en pacientes trasplantados con efectos beneficiosos renoprotectores y sistémicos.

Atendiendo y reconociendo todos los beneficios potenciales de la vitamina D, más allá de sus funciones sobre el bienestar osteoesquelético, existen muchos aspectos por resolver. A pesar de todos los estudios hasta la fecha, no disponemos de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que hayan examinado el efecto de terapias específicas sobre el HPTS persistente y que arrojen resultados clínicos concluyentes que incluyan mortalidad, calidad de vida o riesgo de fracturas. Además faltan resultados definitivos y diferenciadores de los distintos fármacos utilizados (vitamina D nutricional, análogos-formas activas de vitamina D o activadores selectivos de los receptores de la vitamina D) y hasta la actualidad no sabemos con seguridad si la suplementación de vitamina D por si sola produce los beneficios potenciales referidos.

A tenor de todo esto lo que sí parece evidente es que hay que prestar una considerable atención a las alteraciones óseo-mineral en la población trasplantada en la que la prevalencia del déficit de vitamina D es muy elevada. Por lo tanto parece juicioso su tratamiento desde estadios iniciales. El tratamiento con vitamina D o activadores selectivos de los receptores de vitamina D han demostrado que disminuye de forma significativa los niveles de PTH y producen efectos beneficiosos sobre la densidad mineral ósea aunque sin datos definitivos sobre la disminución en la incidencia de fracturas. Queda por despejar la incógnita si el tratamiento con vitamina D disminuye los eventos cardiovasculares, mejora la respuesta del sistema inmunitario y reduce el riesgo de tumores e infecciones.

Debido a la ausencia de ensayos acerca del beneficio de las intervenciones del HPT2 sobre la supervivencia del injerto renal y la mortalidad del paciente, se pueden establecer recomendaciones o sugerencias del tratamiento en la población trasplantada.

#### RECOMENDACIONES GUÍAS SEN Y K/ DOKI

<b>SEN 2011. Valores bioquímicos recomendados</b>		
	<b>Trasplante</b>	

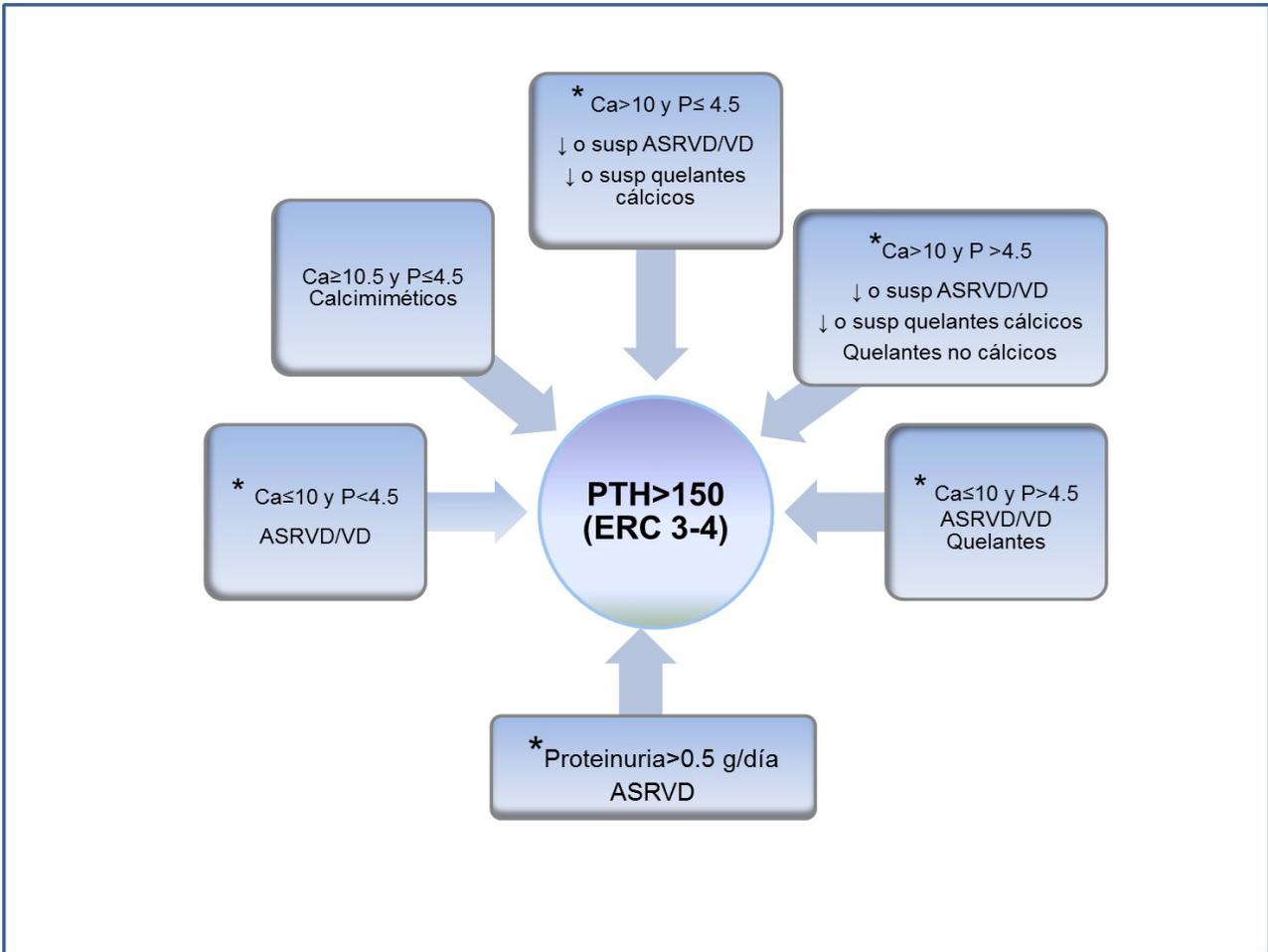
<b>Calcidiol</b>	Todos los estadios	>30 ng/ml <b>(2B)</b>
<b>Calcio</b>	Todos los estadios	8,4-9,5 mg/dl <b>(2D)</b> (Tolerancia hasta 10 mg/dl)
<b>Fósforo</b>	Todos los estadios	2,5-4,5 mg/dl <b>(2C)</b> (Tolerancia hasta 5 mg/dl en diálisis)
<b>PTH</b>	<b>Estadio 3</b> <b>Estadio 4-5</b> <b>Estadio 5D</b>	35-70 pg/ml <b>(2D)</b> 70-110 pg/ml <b>(2C)</b> 150-300 pg/ml <b>(2B)</b> <b>(evitar &lt;100-&gt;500)</b>

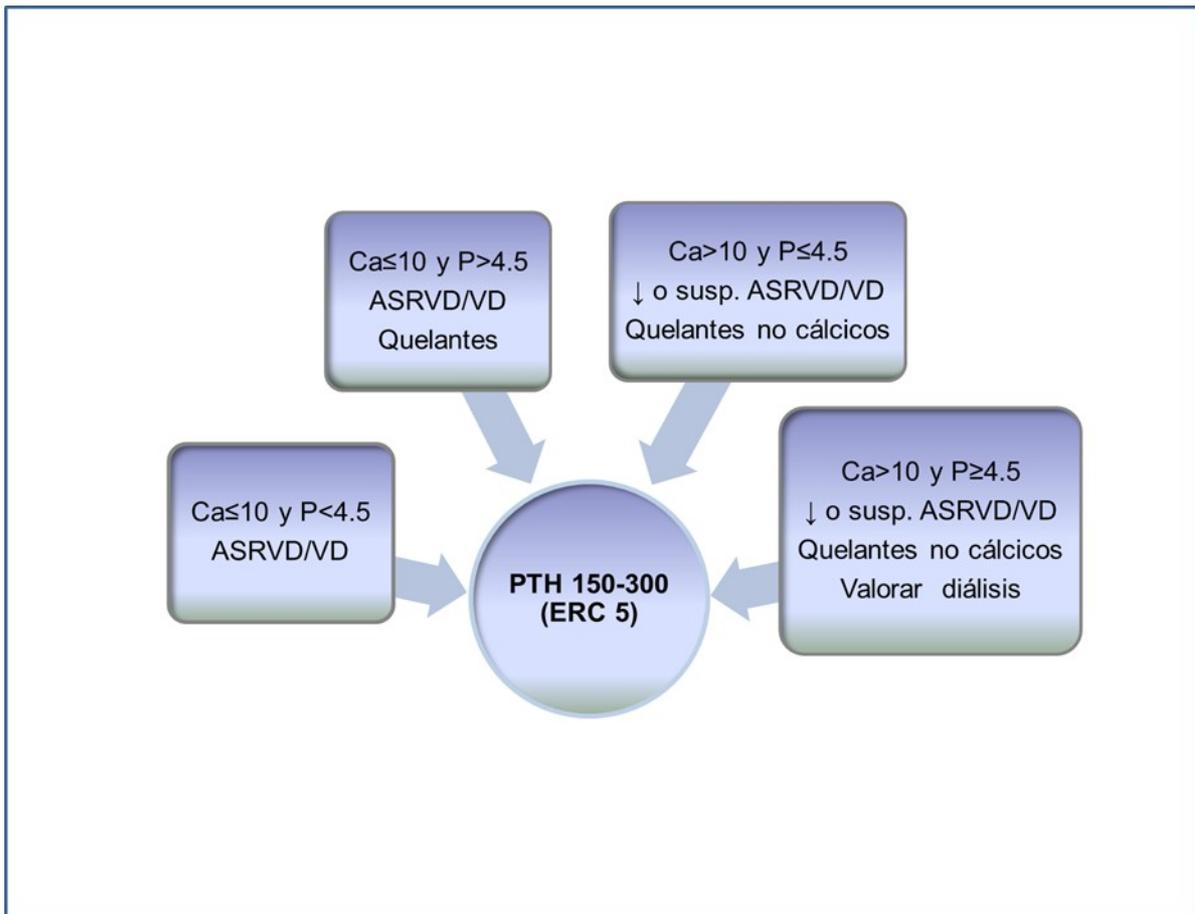
**Resumen de los valores bioquímicos recomendados en las Guías K/DOKI™ (Kidney Dialysis Outcome Initiative) para los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3, 4 y 5**

Estadio enfermedad renal crónica (ERC)	FG ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Frecuencia medición PTHi	Frecuencia medición Ca y P	Calcio mg/dl	Fósforo mg/dl	PTH-i pg/ml
3	30-59	12 meses	12 meses	8,4-9,5	2,7-4,6	35-70
4	15-29	3 meses	3 meses	8,4-9,5	2,7-4,6	70-110
5	<15	3 meses	3 meses	8,4-9,5	3,5-5,5	150-300

enfermedad renal crónica (ERC): Enfermedad Renal Crónica. FG: Filtrado Glomerular. PTH-i: PTH intacta. Ca: Calcio plasmático corregido. P: F

Sugerencias en el tratamiento del HPT2 en Trasplante renal.





## Bibliografía

1. Grotz WH, Mundinger FA, Rasenack J, et al. Bone loss after kidney transplantation: a longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10: 2096.

2. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal diseases. *Kidney Int* 2001; 60: 1131.
3. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309.
4. Amer H, Cosio FG. Significance and management of proteinuria in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2490.
5. Knoll GA. Proteinuria in kidney transplant recipients: prevalence, prognosis, and evidence-based management. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 1131.
6. Suarez ML, Cosio FG. Causes and consequences of proteinuria following renal transplantation. *Nefrologia* 2011; 31: 404.
7. Halimi JM, Laouad I, Buchler M, et al. Early low-grade proteinuria: causes, short-term evolution and long-term consequences in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 2281.
8. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1540.
9. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004, 43: S1-S230.
10. Müller DN, Luft FC: Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006, 1 221-228.
11. Velez JC: The importance of the intrarenal renin-angiotensin system. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009, 5: 89-100.
12. Wolf G, Ritz E: Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 2005, 67: 799-812.
13. Teng M, Wolf CM, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446.

14. Fishbane S, Chittineni H, Packman M, et al. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuric: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 647.
15. Alborzi P, Patel N, Peterson C, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008; 52: 249.
16. De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1543.
17. González E, Rojas J, Polanco N. Effects of oral Paricalcitol on secondary hyperparathyroidism and Proteinuria of Kidney Transplant Patients. *Transplantation* 2013; 95: 49.
18. Sochorová K, Budinský V, Rozková D, et al. Paricalcitol (19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D<sub>2</sub>) and calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>) exert potent immunomodulatory effects on dendritic cells and inhibit induction of antigen-specific T cells. *J Clin Immunol* 2009; 133: 69.
19. Park JW, Bae EH, Kim IJ, et al. Paricalcitol attenuates cyclosporine-induced kidney injury in rats. *Kidney Int* 2010; 77: 1076.
20. Rojas-Rivera J, De La Piedra C, Ramos A, et al. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2850.