

OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON TRASPLANTE CARDÍACO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

A. L. NEGRI

CÁTEDRA DE POSTGRADO EN OSTEOLOGÍA.
ESCUELA DE POSTGRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA.
UNIVERSIDAD DEL SALVADOR. BUENOS AIRES. ARGENTINA.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas el trasplante de órganos se ha transformado en una terapia establecida y efectiva para el fallo terminal de varios órganos. La mejoría en la sobrevida a corto, mediano y largo plazo se ha debido fundamentalmente a la mayor efectividad inmunosupresora de los esquemas que contienen ciclosporina. En Argentina el número de trasplantes ha ido creciendo a lo largo de los años, efectuándose anualmente aproximadamente 400 trasplantes de riñón, 120 trasplantes de hígado y 80 intratorácicos (especialmente de corazón). Desafortunadamente la mejoría en la sobrevida se ha asociado al desarrollo de osteoporosis que aparece en los primeros años postrasplante y que puede producir gran discapacidad. La gravedad de esta osteoporosis varía con el tipo de órgano transplantado, siendo menor la afectación del esqueleto en el trasplante renal y mayor en el hepático, cardíaco y pulmonar. Esto se debe a que los pacientes con enfermedad terminal de dichos órganos tienen distinto grado de afectación esquelética y diferentes alteraciones del metabolismo fosfocalcico previo al trasplante. En esta revisión comentaremos las características clínicas de la osteoporosis que sigue al trasplante cardíaco, haciendo también énfasis en las medidas preventivas y de tratamiento que se han intentado hasta el momento.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA OSTEOPOROSIS POSTERIOR AL TRASPLANTE CARDÍACO

A diferencia de la insuficiencia renal o hepática, la insuficiencia cardíaca no se ha asociado a ningún trastorno bien definido del metabolismo óseo o mineral. A pesar de ello, la densidad mineral ósea (DMO) puede estar baja en los pacientes previo al trasplante cardíaco comparado con sujetos de igual sexo y edad¹⁻³. En un estudio reciente⁴ en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada el 7% tenía osteoporosis (T-score inferior a -2,5) y el 43% tenía osteopenia (T-score entre -1 y -2,5) en la columna lumbar, mientras que el 19% tenía osteoporosis y el 42% tenía osteopenia a nivel del cuello femoral. En estos últimos pacientes se detectaron concentraciones séricas muy bajas de 25 hidroxivitamina D3 ($\leq 9 \text{ pg/ml}$) en el 17% y concentraciones muy bajas de calcitriol ($\leq 15 \text{ pg/ml}$) en el 26% de los mismos. Otros factores que contribuyen a la baja DMO de estos pacientes incluye la terapia con diuréticos de asa (que reciben el 85% de los pacientes), el deficiente aporte de calcio, la presencia de azoemia prerenal o congestión hepática, así como la inmovilización prolongada y el hipogonadismo. La prevalencia de fracturas vertebrales en los pacientes posterior al trasplante cardíaco oscila según los estudios entre el 18% y el 50%^{3,5-7}. En nuestra serie la prevalencia fue del 29% en pacientes con una media de seguimiento de 36 meses⁶. En un estudio longitudinal reciente la tasa de fracturas fue del 36% a pesar de la suplementación de estos pacientes con calcio y vitamina D, siendo la tasa mayor en mujeres que en hombres⁷. La mayoría de las fracturas comprometen a la columna y el 85% de las mismas ocurre durante los pri-

meros 6 meses que siguen al trasplante. No hubo parámetro bioquímico o densitométrico que permitiera predecir quién iba a presentar una fractura postrasplante. En un estudio transversal⁶ encontramos que los pacientes con mayor reducción de la DMO de cuello femoral eran los que presentaban las fracturas vertebrales. En un estudio de seguimiento reciente Leidig-Bruckner et al⁸ analizaron la frecuencia y los predictores de fracturas osteoporóticas en 235 pacientes consecutivos con trasplante cardíaco ($n = 105$) y trasplante hepático ($n = 130$). Las fracturas de columna las evaluaron en radiografías obtenidas antes del trasplante y luego anualmente. Estos autores hallaron que en el primer y segundo año postrasplante la proporción de pacientes que tenían por lo menos una fractura vertebral era ligeramente mayor en el grupo con trasplante cardíaco (21% el primer año y 27% el segundo) que en el grupo hepático (14% el primer año y 21% el segundo). Durante el tercero y cuarto año un tercio de los pacientes en ambos grupos tenía una o más fracturas vertebrales. El análisis multivariado mostró al incremento de la edad y la densidad mineral ósea lumbar como predictores de fracturas vertebrales para los pacientes con trasplante cardíaco y a la presencia de fracturas vertebrales pretrasplante como predictores para el grupo hepático. Varias series longitudinales han descrito el patrón de pérdida ósea que sigue al trasplante cardíaco⁹⁻¹⁴. La DMO de columna lumbar disminuye el 6% y el 10% durante el primer año, especialmente en los primeros 6 meses; la DMO de la cadera disminuye durante todo el primer año entre el 10% y el 15% por debajo de los valores pretrasplante. La pérdida ósea cesa durante el segundo año, observándose una ligera recuperación de la DMO de columna durante el tercer año. En cuanto a los parámetros bioquímicos, durante el primer

Correspondencia: A.L. Negri, MD, FACP.
Instituto de Investigaciones Metabólicas.
Libertad, 836, 1^{er} piso.
Buenos Aires 1012.
Argentina.
Correo electrónico: negri@casasco.com.ar

mes hay descenso importante de los niveles de osteocalcina con elevación de los parámetros de resorción¹⁴. Los valores de osteocalcina se normalizan al sexto mes, al igual que los valores de hidroxiprolina urinaria, y al cabo del año se encuentran ligeramente por encima de los basales. Se produce una reducción ligera y estable de la función renal probablemente debida a la acción de la ciclosporina que se asocia a un descenso del calcitriol y un aumento de la PTH. En los varones se observan descensos de la testosterona, especialmente en los primeros meses, que luego se recuperan al año¹⁴.

En cuanto al papel de los fármacos inmunosupresores en la pérdida ósea, un estudio longitudinal observó que a mayor dosis acumulativa de prednisona durante el primer trimestre postrasplante había una mayor pérdida ósea a nivel del cuello femoral y que durante la segunda mitad del año la tasa de pérdida ósea en columna lumbar y cuello femoral se relacionaba con la dosis diaria de prednisona¹³. En nuestro estudio encontramos mayor pérdida ósea a nivel del cuello femoral en aquellos que habían tenido mayor número de rechazos tratados con corticoides⁶. En un estudio sobre los mecanismos que llevan a la pérdida ósea posterior al trasplante cardíaco Guo et al¹⁵ concluyeron que:

1. La baja masa ósea encontrada tras el trasplante cardíaco se asocia a incremento en el turnover óseo, que a su vez resulta de cierto grado de reducción de la función renal inducida por la ciclosporina.
2. Los corticoides están implicados en la pérdida ósea rápida inicial, mientras que un leve hiperparatiroidismo secundario posterior puede contribuir al trastorno del remodelado óseo que sigue a la pérdida ósea rápida.
3. La disminución de los niveles de andrógenos no parece ser un factor importante de pérdida ósea en los varones transplantados.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POSTERIOR AL TRASPLANTE CARDÍACO

Hasta la fecha la mayor parte de los estudios sobre prevención y tratamiento en los

receptores de trasplante cardíaco han tenido un seguimiento de 1 a 2 años y han sido diseñados para evaluar una terapia de duración limitada. Además, la mayor parte de los estudios no ha tenido un grupo randomizado placebo de control.

Uno de los primeros intentos de tratamiento de la osteoporosis posterior al trasplante cardíaco fue el de Meys et al¹⁶. Estos autores estudiaron pacientes con trasplante cardíaco que fueron asignados a dos grupos de tratamiento: el grupo I consistió en pacientes con un Z-score en columna lumbar por encima de -1,5 desviación estándar (DE) y sin fracturas vertebrales (n = 139) que recibieron 1 g de calcio elemento y 25 µg (1.000 IU) de calcidiol; el grupo II recibió las mismas dosis de calcio y calcidiol pero asociado a 200 mg de monofluorofosfato de sodio (n = 64). Los pacientes en el grupo II fueron divididos en dos subgrupos: sujetos osteopénicos (Z-score < -1,5 DE) sin fracturas y sujetos osteoporóticos con fracturas. En el grupo I de pacientes sin osteopenia ni osteoporosis que recibió calcio y calcidiol no se observó declinación de la DMO lumbar a lo largo de 24 meses de seguimiento. En el grupo II se observó un incremento lineal de la DMO de columna que alcanzó el 12,5% tras 12 meses y el 29,5% después de 24 meses de tratamiento. El incremento promedio fue más pronunciado después de 24 meses entre los pacientes osteopénicos que entre los pacientes osteoporóticos (37,7% y 21,4% respectivamente).

Vann Cleemput et al¹⁷ efectuaron un estudio randomizado en 41 pacientes receptores de trasplante cardíaco en los cuales él comparó el etidronato cíclico con alfacalcidiol más calcio. Estos autores observaron que la terapia con alfacalcidiol era más efectiva que el etidronato cíclico pero que ninguno de los dos tratamientos prevenía completamente la pérdida ósea. A pesar del tratamiento, los pacientes con etidronato cíclico perdieron 7,7% a los 6 meses y 10,3% a los 12 meses en la columna lumbar, mientras que los pacientes tratados con alfacalcidiol experimentaron una pérdida del 4,6% a los 6 meses y del 7% a los 12 meses en la misma región. El régimen con etidronato cíclico en ese estudio fue descrito como la administración de carbonato de calcio por 11 semanas seguido

de etidronato por 2 semanas, sugiriendo que la terapia con etidronato no se inició hasta aproximadamente 3 meses después del trasplante.

García-Delgado¹⁸ estudiaron 40 pacientes con trasplante cardíaco que fueron randomizados a recibir tratamiento con calcitonina (n = 13; 100 U/d por vía nasal), etidronato (n = 14; tratamiento cíclico con 400 mg por vía oral diario por 2 semanas cada 3 meses) o calcidiol (n = 13; 32.000 IU/semanales). Todos los grupos recibieron 1 g de calcio elemento. Tras 18 meses de tratamiento la DMO a nivel lumbar se había incrementado en 4,9% en el grupo en tratamiento con calcidiol frente a -1,19% y -0,10% en los grupos en tratamiento con calcitonina y etidronato respectivamente. Siete pacientes desarrollaron fracturas por aplastamiento vertebrales durante el estudio: cuatro pertenecían al grupo calcitonina y tres al grupo tratado con etidronato. Ningún paciente en el grupo calcidiol presentó fracturas vertebrales. La tasa global de fracturas fue del 17,5%, que es una frecuencia menor a la hallada en pacientes con trasplante cardíaco sin fármacos antirresortivos (que es de aproximadamente el 35%).

Shane et al¹⁹ efectuó un estudio piloto que usaba un régimen más complejo que incluía una sola infusión por vía intravenosa pretrasplante de 60 mg de pamidronato, seguida de cuatro ciclos de etidronato (400 mg/d por 14 días cada 3 meses) asociado a 1 g/día de calcio elemento, calcitriol 0,25 µg/d y vitamina D 400 UI en 18 pacientes tras el trasplante cardíaco y los comparó con controles históricos que recibieron solamente 1 g de calcio y 400 UI de vitamina D. Al cabo de un año los pacientes tratados con bifosfonato perdieron menos hueso a nivel de la columna lumbar (-0,2% ± 0,9% frente a -6,8% ± 1,0%) y a nivel del cuello femoral (-2,7% ± 1,4% frente a -10,6% ± 1,1%) y tuvieron menos fracturas (3 frente a 17, p < 0,02) que el grupo de control histórico.

Bianda et al²⁰ comparó dos regímenes médicos profilácticos tras el trasplante cardíaco. Así randomizaron a 26 receptores de trasplante cardíaco consecutivos a recibir ya sea calcitriol oral continuo (0,5 µg/d) combinado con calcitonina nasal de salmón (200 U/día) por los primeros tres meses (grupo A) o pamidronato

intermitente intravenoso (0,5 mg/kg de peso corporal) cada tercer mes (grupo B). La DMO y los índices bioquímicos de recambio óseo fueron medidos a nivel basal y a los 3, 6, 12 y 18 meses tras el trasplante. Durante el primer año de tratamiento las tasas de pérdida ósea a nivel de la columna lumbar y del cuello femoral estaban ligera pero significativamente más bajas en los pacientes tratados con pamidronato, pero la diferencia no fue más significativa entre los dos grupos después de los 18 meses. Las dos medidas preventivas, calcitriol con calcitonina y pamidronato atenuaron la rápida y severa pérdida ósea tras el trasplante cardíaco.

Sambrook et al²¹ estudiaron la eficacia del tratamiento con calcitriol para prevenir la pérdida ósea en pacientes que recibieron un trasplante cardíaco o pulmonar. Efectuaron un estudio doble ciego de dos años de seguimiento en el que 65 pacientes fueron randomizados a recibir placebo a calcitriol (0,5-0,75 µg/día), este último por 12 ó 24 meses. Todos los pacientes recibieron 600 mg de calcio por día. Se evaluó la DMO cada 6 meses por 2 años. No hubo diferencias significativas entre grupos con respecto a la dosis acumulativa de corticoides o ciclosporina a lo largo de 2 años. La pérdida ósea a nivel del fémur proximal se redujo o se previno con el tratamiento con calcitriol por dos años comparado con el tratamiento con calcio solo. El tratamiento con calcitriol por 12 meses seguido de calcio por otros 12 meses resultó en una similar pérdida ósea a nivel femoral proximal que aquella observada en pacientes tratados con calcio sólo por 24 meses, sugiriendo que la profilaxis con calcitriol necesita ser continuada más allá de los 12 meses. A nivel de la columna lumbar no se observaron diferencias significativas entre los grupos. A lo largo del período de 2 años ocurrieron 22 nuevas fracturas/deformidades vertebrales en 4 pacientes tratados sólo con calcio mientras que ocurrió una fractura vertebral en un paciente tratado con calcitriol. Como efectos colaterales, la hipercalcemia leve común en el grupo tratado con calcitriol lo mismo que una hipercalciuria leve (59% en los tratados frente a 10% en los controles); las creatininas séricas no fueron diferentes entre los grupos tras 2 años.

En otro estudio, Henderson et al²² compararon un metabolito activo de la vitamina D con el etidronato más calcio tras el trasplante cardíaco y pulmonar. Ellos randomizaron 41 pacientes a recibir calcitriol (0,5 mg/día) por 6 meses o etidronato, 400 µg/día por 14 días seguidos de 76 días de carbonato de calcio 1,25 g/día. Los pacientes en el grupo calcitriol no recibieron calcio suplementario. Para su comparación usaron un grupo de referencia de 25 pacientes reclutados para un estudio de observación previo sobre DMO tras el trasplante cardíaco. Los estudios sobre DMO se efectuaron a nivel de la columna lumbar, el cuello femoral y el cuerpo entero a nivel basal (en promedio 15 ± 6 días tras el trasplante) y a los 6, 12 y 24 meses después del trasplante. Los cambios en la DMO durante los primeros 12 meses no difirieron entre los grupos de tratamiento con calcitriol y etidronato en ningún sitio y hubo una significativa disminución en la DMO en todas las regiones estudiadas durante los 12 meses del estudio.

En la columna lumbar el grupo de referencia perdió significativamente más hueso durante los primeros 6 meses que cualquiera de los grupos en tratamiento. A los 12 y 24 meses la única diferencia significativa apareada fue entre el grupo de etidronato y el grupo de referencia. Seis pacientes desarrollaron fracturas sintomáticas durante el segundo año del período de estudio, pero los números no difirieron significativamente entre los grupos. Kreig et al²³ evaluaron prospectivamente los efectos sobre la DMO de un tratamiento a tres años de infusiones cada cuatro meses de 60 mg de pamidronato, combinado con 1 g de calcio y 1.000 U de vitamina D por día en receptores de trasplante cardíaco osteoporóticos, y el tratamiento con calcio y vitamina D en receptores de trasplante cardíaco sin osteoporosis. La DMO fue medida a nivel de la columna lumbar y el cuello femoral por DEXA en todos los pacientes cada 6 meses durante 2 años y luego de 3 años. En el grupo de 17 pacientes que recibieron sólo calcio y vitamina D se observó una significativa reducción en la DMO tras 6 meses siguiendo al injerto: -6,6% a nivel de la columna lumbar y -7,8% a nivel del cuello femoral. Después de 2 años la DMO tendió a recuperarse a nivel de la columna lumbar, mientras que

la pérdida persistió a nivel del cuello femoral después de 3 años. Once pacientes comenzaron tratamiento con pamidronato en promedio de 6 meses tras el injerto, debido a que presentaban osteoporosis a nivel de la columna lumbar y/o cuello femoral. A lo largo de todo el período de tratamiento se notó un continuo e importante incremento en la DMO a nivel de la columna lumbar, alcanzando un 18,3% después de 3 años (14,3% comparado con la DMO al tiempo del injerto). La DMO a nivel del cuello femoral disminuyó en el primer año en -3,4%, pero se recuperó totalmente después de 3 años de tratamiento. En los tres pacientes que comenzaron pamidronato inmediatamente después del trasplante el tratamiento previno la dramática reducción en DMO a nivel de la columna lumbar y el cuello femoral observado en pacientes no osteoporóticos tratados con calcio y vitamina D.

COLOFÓN

Las fracturas en el postrasplante cardíaco son un hecho frecuente que altera la calidad de vida de los pacientes. Su prevención y tratamiento con bifosfonatos y/o derivados activos de la vitamina D parece posible aunque su efectividad no está completamente establecida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muchmore JS, Cooper DKC, Ye Y, Schlegel VT, Zuhdi N. Loss of vertebral bone density in heart transplant patients. *Transplant Proc* 1991; 23:1184-5.
2. Lee AH, Mull RL, Keeman GF, Callegari PE, Dalinka MK, Eisen HJ, et al. Osteoporosis and bone morbidity in cardiac transplant recipients. *Am J Med* 1994;96:35-41.
3. Shane E, Rivas M del C, Silverberg SJ, Kim TS, Staron RB, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis after cardiac transplantation. *Am J Med* 1993; 94:257-64.
4. Shane E, Mancini D, Aaronson K, Silverberg SJ, Seibel MJ, Addesso V, et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med* 1997;103: 197-207.
5. Rich GM, Mudge GH, Laffel GL, LeBoff MS. Cyclosporine A and prednisone-associated osteoporosis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1992;11:950-8.
6. Negri AL, Perrone S, Gallo R, Bogado CE, Zanchetta. Osteoporosis following heart trans-

- plantation. *Transplantation Proceedings* 1996; 28(6):3323-6.
7. Shane E, Rivas M, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, Kuiper J, et al. Fracture after cardiac transplantation: a prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 1740-6.
 8. Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D, Conradt C, Klose C, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *The Lancet* 2001;357:342-7.
 9. Sambrook PN, Kelly PJ, Keogh A, Macdonald P, Spratt P, Freund J, et al. Bone loss after cardiac transplantation: a prospective study. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:116-21.
 10. Van Cleemput J, Daenen W, Nijs J, Geusens P, Dequeker J, Vanhaecke J. Timing and quantification of bone loss in cardiac transplant recipients. *Transplant Int* 1995;8:196-200.
 11. Berguer DG, Kreig M-A, Thiebaud D, Burckhardt P, Stumpe F, Hurni M, et al. Osteoporosis in heart transplant recipients: a longitudinal study. *Transplant Proc* 1994;26:2649-51.
 12. Henderson NK, Sambrook PN, Kelly PJ, Macdonald P, Keogh AM, Spratt P, et al. Bone mineral loss and recovery after cardiac transplantation. *Lancet* 1995;ii:905.
 13. Shane E, Rivas M, McMahon DJ, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, et al. Bone loss and turnover after cardiac transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1497-506.
 14. Sambrook PN, Kelly PJ, Fontana D, Nguyen T, Keogh A, Macdonald P, et al. Mechanisms of rapid bone loss following cardiac transplantation. *Osteoporosis Int* 1994;4:273-6.
 15. Guo C-Y, Johnson A, Locke TJ, Eastell R. Mechanisms of bone loss after cardiac transplantation. *Bone* 1998;22(3):267-71.
 16. Meys E, Terreux-Duvert F, Beaume-Six T, Dureau G, Meunier PJ. Bone loss after cardiac transplantation: Effects of calcium, calcidiol and monofluorophosphate. *Osteoporosis Int* 1993;3:322-9.
 17. Van Cleemput J, Daenen W, Geusens P, Dequeker P, Van de Werff, Vanhaecke J. Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients: A comparison of bisphosphonates and vitamin D. *Transplantation* 1996;61(10): 1495-9.
 18. García-Delgado I, Prieto S, Gil-Fraguas L, Robles E, Rufilanchas JJ, Hawkins F. Calcitonin, etidronate, and calcidiol treatment in bone loss after cardiac transplantation. *Calcify Tissue Int* 1997;60(2):155-9.
 19. Shane E, Rodino MA, McMahon DJ, Addesso V, Staron RB, Seibel MJ, et al. Prevention of bone loss after heart transplantation with antiresorptive therapy: a pilot study. *J Heart Lung Transplantation* 1998;17(11): 1096-8.
 20. Bianda T, Linka A, Junga G, Brunner H, Steiner H, Kiowski W, et al. Prevention of osteoporosis in heart transplant recipients: a comparison of calcitriol, with calcitonin and pamidronate. *Calcif Tissue Int* 2000;67(2):116-21.
 21. Sambrook P, Henderson N, Keogh A, Macdonald P, Glanville A, Spratt P, et al. Effect of calcitriol on bone loss after cardiac or lung transplantation. *J Bone Miner Res* 2000;15: 1818-24.
 22. Henderson K, Eisman J, Keogh A, MacDonald P, Glanville A, Spratt P, et al. Protective effect of short-term calcitriol of cyclical etidronate on bone loss after cardiac or lung transplantation. *J Boner Miner Res* 2001;16(3): 565-71.
 23. Kreig MA, Seydoux C, Sandini L, Goy JJ, Berguer DG, Tiebaud D, et al. Intravenous pamidronate as treatment for osteoporosis after heart transplantation: a prospective study. *Osteoporos Int* 2001;12(2):112-6.

NOTICIAS

PREMIOS AL MEJOR TRABAJO EN REEMO 2002

EDICIONES DOYMA, S.A.

CONVOCA

LOS PREMIOS AL MEJOR TRABAJO ORIGINAL Y AL MEJOR TRABAJO CLÍNICO PUBLICADOS EN LA REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES METABÓLICAS ÓSEAS DURANTE EL AÑO 2002

1. Concurren a él todos los trabajos originales y clínicos publicados en la REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES METABÓLICAS ÓSEAS, durante el año 2002.
2. El Consejo Editorial realizará para cada grupo una selección de los tres mejores trabajos.
3. El Comité Editorial posteriormente otorgará un premio de 602,41 €, acompañado de un diploma, al mejor trabajo de cada grupo. El premio será entregado al primer firmante del trabajo.
4. Las decisiones de los Jurados responderán a criterios de independencia y de objetividad.
5. El resultado será hecho público en la VII Reunión SEIOMM de 2003.