

Complicaciones Metabólicas y del Metabolismo Mineral y Óseo en el Trasplante Renal

PATRICIA DELGADO MALLÉN¹, ARMANDO TORRES RAMÍREZ²

¹Médico Adjunto del Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Tenerife

²Jefe del Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Tenerife

COMPLICACIONES METABÓLICAS Diabetes de novo, estados prediabéticos y síndrome metabólico

El Documento de Consenso sobre alteraciones del metabolismo de la glucosa post-trasplante recomienda utilizar el término Diabetes Mellitus Posttrasplante (DMPT), en lugar del Diabetes de Novo Post-trasplante, pues sin un test de tolerancia oral a la glucosa (TOG) no se puede descartar una Diabetes no diagnosticada en lista de espera [1]. Adicionalmente tampoco se debe diagnosticar una DMPT en base a hiperglucemias detectadas en los primeros 3 meses, generalmente transitorias, y asociadas a una mayor exposición a los inmunosupresores, infecciones, o tratamiento de rechazo agudo.

Las distintas alteraciones del metabolismo de la glucosa tras el trasplante son comunes y se definen en la (Tabla 1) [1] [2].

La HbA1c se ve modificada por la anemia, disfunción renal, y por el uso de agentes estimuladores de la eritropoyesis. Por esta razón no debe usarse como criterio para el despistaje diagnóstico al menos hasta el año del trasplante [1].

La DMPT aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares, de mortalidad, y específicamente de muerte del paciente con injerto funcional [3] [4] [5]. Los estados prediabéticos, en especial la intolerancia a la glucosa, se han asociado a ateromatosis carotídea postrasplante [6]. La presencia de síndrome metabólico al año del trasplante es un factor de riesgo de diabetes de novo que además disminuye la supervivencia de injerto y paciente [7].

Los factores más importantes de riesgo de DMPT presentes antes del trasplante son comunes a los de la Diabetes tipo 2: edad, sobrepeso/obesidad, historia familiar de diabetes, síndrome metabólico, infección por virus de la hepatitis C y raza (negra e hispana) [1] [2] [5]. El riesgo se incrementa a medida que lo hace el número de factores de riesgo. La intolerancia a la glucosa, detectada a través de un test de TOG en lista de espera, multiplica por 2.5 el riesgo de DMPT [8]. En el postrasplante los factores más importantes son la inmunosupresión y el uso de β -bloqueantes; más recientemente se han descrito la hipomagnesemia y la infección por CMV [5]. Los esteroides provocan resistencia a la insulina, y los anticalcineurínicos reducen su secreción de manera dependiente de la dosis (el tacrolimus más que la ciclosporina). Los anti-mTOR (sirolimus, everolimus), también son diabetógenos, en especial combinados con anticalcineurínicos [5], aunque se desconoce si ocurre lo mismo en caso de exposición reducida a ambos.

La etapa de mayor riesgo de aparición de DMPT, en la que debe determinarse la glucemia con más frecuencia, corresponde al primer trimestre [2]. El control de las glucemias durante la hospitalización es importante para evitar la glucotoxicidad de la célula beta. Un ensayo piloto comparó un grupo aleatorizado a recibir insulina NPH si la glucemia vespertina al tercer día era ≥ 140 mg/dl, con otro tratado según el estándar de práctica clínica [9]. Los pacientes insulinizados inicialmente tuvieron una menor incidencia de DMPT al año

(20 vs 48%) pero más episodios de hipoglucemia. Por tanto, y hasta que los resultados de la ampliación de este ensayo estén disponibles, en los pacientes sin factores de riesgo de DMPT puede ser más seguro iniciar la insulina en los primeros días del trasplante cuando la glucemia vespertina esté por encima de 140-180 mg/dl como recomienda la ADA para la población general. El mayor efecto de los corticosteroides sobre la glucemia se observa tras 8-12 horas de su administración. Por ello, una vez de alta de hospitalización, se recomienda medir la glucemia capilar vespertina en los pacientes con esteroides y factores de riesgo de DMPT.

Las medidas de prevención de la diabetes de la DMPT incluyen:

- En pacientes de riesgo en lista de espera, realizar una sobrecarga oral de glucosa que verifique la existencia de intolerancia a la glucosa o diabetes oculta, y poner en práctica cambios en el estilo de vida, modificaciones dietéticas, y eventualmente tratamiento con hipoglicemiantes orales.

- Los pacientes con mayor riesgo de DMPT se benefician de una mayor vigilancia y control de la glucemia durante la hospitalización y los tres primeros meses del trasplante.

- Inmunosupresión: no se recomienda elegir el régimen de inmunosupresión en base al riesgo de DMPT sino al riesgo inmunológico y de rechazo agudo y crónico [1]. En ausencia de riesgo inmunológico, se recomienda una reducción más rápida de los corticosteroides, así como evitar niveles valle de Tacrolimus >10-12 ng/ml en las primeras semanas en los pacientes con mayor riesgo de DMPT.

Una vez que se desarrolla diabetes de novo postrasplante es importante la implicación del equipo de endocrinología. Las medidas terapéuticas y las dianas de glucemia serán similares a las propias de la diabetes tipo 2 [10]:

1. Educación diabetológica. Es importante que el paciente esté informado sobre la enfermedad y sus consecuencias, ya que aumentará su implicación en el tratamiento y el autocuidado.

2. Promover un estilo de vida saludable: dieta, ejercicio físico.

3. Actuar sobre otros factores de riesgo cardiovascular: control estricto de la HTA (bloqueantes del SRAA), tratamiento de la dislipemia (estatinas), antiagregación con AAS.

4. Tratamiento farmacológico: sigue en general las recomendaciones para la Diabetes tipo 2 con algunas salvedades. La elección del agente hipoglucemiante depende de la función renal, del perfil de seguridad de los fármacos y de sus interacciones con los inmunosupresores [5]. Para lograr un óptimo control glucémico las insulinas pueden utilizarse como primer, segundo o tercer escalón, asociadas o no a los antidiabéticos orales. La metformina que mejora la resistencia a la insulina, es segura aunque con rigurosa monitorización, en pacientes en su fase estable con GFR >30-40 ml/min. Las tiazolidinedionas (pioglitazona), también insulinosensibilizantes, se han utilizado en la DMPT, pero sus efectos secundarios como edemas, insuficiencia cardíaca y fracturas han limitado su uso. Se pueden emplear fármacos secretagogos como las sulfonilureas (se recomienda la glipizida por su menor interacción con los anticalcineurínicos), y especialmente las glinidas (la repaglinida tiene el mejor perfil de seguridad post-trasplante) [11]. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 como sitagliptina, vildagliptina, y linagliptina son también eficaces [12]. El papel de las incretinas (análogos de GLP-1 como exenatide o liraglutide) es más incierto pues pueden modificar la absorción de los inmunosupresores al retrasar el vaciado gástrico y producir efectos secundarios gastrointestinales. Por último, los inhibidores del

cotransporte Na-Glucosa en el túbulo proximal (SLGT-2) producen descenso de peso y tienen beneficios potenciales a nivel cardiovascular y renal. Sin embargo, el riesgo de cetoacidosis normoglucémica, y de infecciones genitales y urinarias deben balancearse antes de usarlos.

Dislipidemia

La presentan un 50-60% de los pacientes trasplantados, ya desde etapas tempranas postrasplante (44% a los 6 meses) [13], aunque con los esquemas modernos de inmunosupresión la tendencia es a disminuir. Supone un factor de riesgo de morbimortalidad cardiovascular y de disfunción crónica del injerto [14]; su tratamiento reduce los eventos cardiovasculares entre un 20 y un 29% [15].

El patrón más frecuente es el tipo IIa: elevación de colesterol total y colesterol-LDL, y triglicéridos normales o aumentados. El colesterol-HDL puede encontrarse normal, aumentado o disminuido. Los niveles de ApoB se encuentran elevados, con ApoA normal y Lp(a) normal o aumentado (en caso de insuficiencia renal). La hipertrigliceridemia es más frecuente en los primeros meses, coincidiendo con las dosis más elevadas de esteroides, o más tardíamente en el seno de un síndrome metabólico.

Etiopatogénicamente, en la aparición de dislipemia postrasplante inciden numerosos factores dependientes del paciente (edad, sexo, hábitos de vida, y factores genéticos), de sus comorbilidades (obesidad, diabetes, enfermedad hepática, consumo de alcohol, patología tiroidea) o inherentes al propio trasplante (función del injerto, proteinuria, fármacos inmunosupresores) [16].

Los inmunosupresores afectan de distinta manera al metabolismo lipídico [17]:

- Los esteroides aumentan las concentraciones de triglicéridos, colesterol total, colesterol-LDL y colesterol-VLDL, reduciendo los niveles de colesterol-HDL. Este efecto es dosis dependiente. Su retirada mejora la dislipidemia y la necesidad de tratamiento hipolipemiante.
- Los anticalcineurínicos (ciclosporina, tacrolimus) elevan las cifras de colesterol total, colesterol-LDL y ApoB. En menor medida también elevan los triglicéridos. Es un efecto dosis dependiente. La tasa de aparición de dislipemia de novo con ciclosporina es del 36% a los 3 años del trasplante, y con tacrolimus a dosis bajas del 26% [18]. Tacrolimus induce menos dislipemia que ciclosporina, y la conversión de ciclosporina a tacrolimus ha demostrado mejorar el perfil lipídico en los pacientes trasplantados.
- Los inhibidores de m-TOR (sirolimus, everolimus) producen una marcada elevación de las cifras de triglicéridos y colesterol-VLDL, así como elevación de colesterol total, colesterol-LDL y colesterol no-HDL de manera dependiente de la dosis. Los esquemas actuales de combinación de dosis bajas de inhibidores de m-TOR y anticalcineurínicos, son menos hiperlipemiantes.
- Fármacos inmunosupresores con efecto neutro sobre el perfil lipídico son micofenolato de mofetilo, micofenolato sódico, azatioprina, terapias de inducción (timoglobulina, rituximab, basiliximab) y belatacept.

Históricamente, el tratamiento de la dislipemia en el trasplante estaba dirigido a conseguir unos niveles diana de lípidos séricos [19] (colesterol-LDL ≤ 100 mg/dl o incluso ≤ 70 mg/dl, colesterol no HDL ≤ 130 mg/dl, triglicéridos ≤ 200 mg/dl).

No obstante, en las últimas Guías Clínicas (KDIGO 2013 Lipid Management Guideline) se recomienda realizar una determinación basal de perfil lipídico postrasplante, sin medidas de seguimiento posterior, y tratar a todos los pacientes adultos trasplantados con estatinas independientemente de los niveles de colesterol-LDL [20]. En paralelo a su efecto hipolipemiante, las estatinas proporcionan beneficios adicionales derivados de sus efectos pleiotrópicos (antiinflamatorios, antiproliferativos, antineoplásicos, inmunomoduladores y

moduladores de función endotelial) [21] [22].

El abordaje de la dislipemia postrasplante se resume del siguiente modo [20] [23] [24]:

- Medidas generales: dieta (baja en grasas saturadas, rica en frutas, verduras, legumbres, soja y nueces), reducción de peso, ejercicio físico moderado (3 horas/semana), abstinencia del alcohol y tratamiento de los trastornos del metabolismo de la glucosa postrasplante.
- Tratamiento farmacológico: los fármacos de elección son las estatinas. La dosis debe reducirse al 50% en pacientes que reciben ciclosporina o tacrolimus, ya que estos inmunosupresores aumentan los niveles plasmáticos de las estatinas favoreciendo la aparición de efectos secundarios. Son de elección la atorvastatina (10-20 mg/día), la pravastatina (20-40 mg/día, la que menos interacción presenta con otros fármacos), la fluvastatina (20-40 mg/día) y la pitavastatina (1-2 mg/día, única estatina no asociada a efecto diabetógeno). La simvastatina es la que presenta más interacción con otros fármacos (anticalcineurínicos, amlodipino) produciendo altas tasas de miositis, elevación de enzimas hepáticas, rhabdmiolisis y efecto diabetógeno, por lo que es preferible evitarla o monitorizar estrechamente la posible aparición de dichos efectos secundarios. La rosuvastatina a dosis altas puede aumentar la proteinuria y provocar disfunción renal en la población general, por lo que es recomendable usarla con precaución o evitarla hasta obtener más información en el trasplante renal [25]. Ezetimiba (10 mg/día) y Omega 3 (\geq 4g/día) asociados a estatinas, o en pacientes intolerantes a estatinas, también se han demostrado eficaces en el manejo de la dislipemia postrasplante [26]. En pacientes con hipertrigliceridemia severa (>500 mg/dl), se puede considerar el tratamiento con fibratos, de elección el gemfibrozilo (600 mg/día), aunque puede asociarse a miositis, rhabdmiólisis y elevación reversible de la creatinina plasmática, que deben monitorizarse, por lo que cuando se combinen estatinas y fibratos es recomendable extremar la vigilancia sobre dichos efectos secundarios. Por último, el ácido nicotínico (250 mg/día iniciales, máximo 2 g/día), aunque ha caído en desuso en nuestro medio por su perfil de efectos secundarios (rubicundez, prurito, náuseas e hiperglucemia), puede resultar eficaz en el control de los triglicéridos.

Terapias hipolipemiantes en desarrollo: se investiga en población general el papel de nuevos fármacos hipolipemiantes, como los anticuerpos monoclonales inhibidores de la PCSK9 (evolcumab, alirocumab) con gran eficacia en reducir los niveles de colesterol-LDL (hasta un 60% desde valores basales). Su aplicación en la población trasplantada está aún por establecer [27].

Hiperuricemia y gota

Por consenso, se define como niveles de ácido úrico > 6 mg/dl en mujeres y > 7 mg/dl en hombres [28]. Su frecuencia en trasplantados renales es elevada (80%, casi 6 veces superior a la de la población general). Generalmente se trata de una hiperuricemia asintomática, aunque puede cursar como monoartritis microcristalina (10%), que con frecuencia es recurrente sobre todo si existen antecedentes de gota pretrasplante [29]. La poliartritis, los tofos y la litiasis úrica del injerto son menos frecuentes. A los 3 años del trasplante, el 7.6% de los pacientes habrán desarrollado gota de novo [29] y los factores de riesgo asociados son similares a los de la población general: hiperuricemia >6.8 mg/dl que es el nivel de sobresaturación del ácido úrico, sobrepeso y obesidad, consumo de alcohol, uso de diuréticos, deterioro del filtrado, e hipertensión arterial. A estos factores hay que añadir los propios del trasplante destacando el uso de anticalcineurínicos (ciclosporina $>$ tacrolimus, aunque la conversión de ciclosporina a tacrolimus no modifica la uricemia) [29] [30].

En la ERC de pacientes no trasplantados la hiperuricemia se ha relacionado con el deterioro del filtrado y los eventos cardiovasculares mientras que el tratamiento con alopurinol puede disminuir estos eventos [31]. Sin embargo, los estudios realizados en el trasplante no

son concluyentes. Un metanálisis que incluyó 12 estudios de calidad media-alta según la escala de Newcastle-Ottawa mostró que la hiperuricemia fue un factor de riesgo independiente de nefropatía crónica del trasplante y pérdida de injerto [32]. Sin embargo, no existe ningún ensayo clínico doble ciego que demuestre el beneficio de la reducción de la uricemia con alopurinol u otros fármacos alternativos sobre la supervivencia de injerto y paciente, deterioro del filtrado, o eventos cardiovasculares [30]. Por tanto la recomendaciones actuales para la hiperuricemia asintomática en los receptores de un trasplante renal son las propias de la población general: medidas dietéticas (bajar de peso, evitar el alcohol), suspensión de los diuréticos si es posible, y utilización de losartán por su efecto uricosúrico, como hipotensor de elección [33]. Para algunos autores el uso de alopurinol, o febuxostat en caso de intolerancia, están indicados con hiperuricemias superiores a 8 mg/dl con la intención de reducirla a niveles de 6.8 mg/dl o inferiores, que es el nivel de sobresaturación de ácido úrico [30].

Tratamiento del ataque agudo de gota

El primer objetivo en el manejo del ataque agudo de gota en receptores de trasplante renal es evitar las interacciones de fármacos con los inmunosupresores así como la nefrotoxicidad. Deben evitarse los AINE y la colchicina no es la primera opción, siendo lo más seguro los corticosteroides orales, parenterales, o intraarticulares (siempre que se descarte una artritis infecciosa). Una pauta que suele ser eficaz consiste en aumentar la prednisona oral a 20-40 mg/día, con reducción rápida en una semana. Tanto la Cmax como el área debajo de la curva de colchicina están considerablemente elevadas en receptores de trasplante renal tratados con tacrolimus con respecto a los sujetos normales, por lo que en caso de usarse debe reducirse su dosis en al menos el 50% [34] [35]. La corticotropina y los biológicos anti-TNF o antagonistas de la IL-1 pueden ser útiles en situaciones especiales debiendo derivarse al paciente a una unidad de reumatología [35]. En la población general el tratamiento farmacológico crónico se reserva para pacientes con ataques de gota recurrentes (> 1 episodio al año), presencia de tofos, o evidencia de erosiones articulares [33]. Sin embargo, los receptores de trasplante renal tienen una alta tasa de recurrencia por lo que el tratamiento con hipouricemiantes debe iniciarse desde el primer ataque [29]. El objetivo será alcanzar una uricemia

Para la profilaxis de nuevas crisis de gota puede utilizarse la colchicina que debe mantenerse al menos 6 meses [35]. Debido a que la mayoría de los pacientes reciben tacrolimus y tienen filtrado inferior a 50 ml/mn la dosis debe reducirse a 0.5 mg cada 48-72 horas, determinando con periodicidad la CK-NAC (miositis y rabdomiolisis, en especial en pacientes con estatinas), el recuento de neutrófilos, y las transaminasas (hepatotoxicidad) [34] [35]. Además de los anticalcineurínicos, otros fármacos inhibidores de CYP3A4 o de la glicoproteína P como diltiazem, macrólidos, y fluconazol pueden causar efectos adversos serios [35].

FUNCIÓN REPRODUCTORA. EMBARAZO Disfunción sexual.

Es un problema común tras el trasplante (45-50%, de intensidad moderada-grave en un 30%) [36], que con frecuencia no se comunica al médico, y que produce una significativa reducción de la calidad de vida del paciente. En pacientes portadores de doble trasplante simultáneo de riñón-páncreas, esta proporción puede aumentar hasta casi el 80% [37].

Se puede manifestar como disminución de la libido, disfunción eréctil y disminución de la frecuencia de relaciones sexuales [36] [37]. Suele tener su origen en causas psíquicas u orgánicas, como el uso de β -bloqueantes, la neuropatía periférica y la interrupción del flujo a ambas arterias hipogástricas.

Entre los pacientes con ERC estadio V también es frecuente el hipogonadismo, y no siempre se corrige tras el trasplante. Los niveles

bajos de testosterona se han relacionado con un aumento de la mortalidad en esta población. La terapia sustitutiva con testosterona exógena (administrable en gel, parches o gránulos) mejora los niveles plasmáticos de testosterona y síntomas como fatiga y disfunción eréctil [38] [39] pero su uso debe estar controlado en una unidad de andrología.

Los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil, vardenafil, tadalafilo) se han mostrado seguros y eficaces en el tratamiento de la disfunción eréctil postrasplante. Pueden mejorar también la función orgásmica y el nivel de satisfacción sexual, sin cambios en el deseo sexual [40]. Suelen ser bien tolerados [41]. Los efectos secundarios más frecuentes suelen ser de intensidad leve (cefalea, náuseas, molestias gastrointestinales), aunque hay casos descritos de priapismo y sordera. Se contraindican en presencia de cardiopatía isquémica y en pacientes que reciben tratamiento con nitratos y agonistas alpha-adrenérgicos, por riesgo de hipotensión grave y síncope.

Los pacientes trasplantados deben ser informados sobre prácticas sexuales seguras. En caso de actividad sexual con distintas parejas, para minimizar el riesgo de adquirir infecciones como VIH, CMV, VHC, VHB, VPH y VHS, se debe aconsejar la utilización de preservativos de látex como método de barrera.

Función reproductora en la mujer

En los 6 primeros meses postrasplante se produce una rápida recuperación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en las mujeres, revirtiendo así el hipogonadismo hipogonadotrópico y volviendo a la normalidad los niveles hormonales y la capacidad reproductiva [42] [43].

Se debe recomendar un método anticonceptivo eficaz desde el postrasplante inmediato a las trasplantadas en edad fértil [44]. Los anovulatorios actuales, con dosis bajas de estrógenos y progestágenos, pueden utilizarse vigilando la presión arterial y el riesgo de complicaciones tromboticas. Los dispositivos intrauterinos no están contraindicados en portadoras de trasplante de órgano sólido no complicado, aunque son menos eficaces en estas pacientes e incrementan el riesgo de infección. Los métodos de barrera se asocian a un elevado índice de fallo en la contracepción, por lo que no se consideran idóneos. En pacientes que hayan satisfecho su deseo familiar, se debe ofertar la ligadura quirúrgica de trompas.

Embarazo

En general, se recomienda retrasar la gestación hasta el 1º-2º año postrasplante. Tras el trasplante, el embarazo adecuadamente planificado finaliza a término con éxito en el 80% de los casos [42] [43] [44] [45] [46] [47] [48]. Para garantizar la máxima tasa de éxito, minimizando las complicaciones materno-fetales, es altamente recomendable programar con suficiente antelación la gestación, considerando la gestación de "alto riesgo" y realizando un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinar.

La gestación no supondrá un riesgo de deterioro o pérdida del injerto en pacientes con función renal previa conservada, tensión arterial controlada y mínima o nula proteinuria. La incidencia de preeclampsia es 6 veces superior a la de la población general. No aumenta la incidencia de rechazo agudo durante el embarazo, siendo el riesgo mayor en el puerperio. Las principales complicaciones que pueden aparecer durante la gestación en pacientes trasplantadas son [48] [49]:

- Maternas: preeclampsia (24-38%), diabetes gestacional (3-8%), parto por cesárea (43-64%)

- Fetales: prematuridad (40-60%), bajo peso al nacer (42-46%), retraso del crecimiento intrauterino (30-50%), abortos (11-26%).

El uso de prednisona, anticalcineúricos (ciclosporina, tacrolimus) y azatioprina es seguro durante la gestación. La lactancia materna no está contraindicada [50] [51] en pacientes con estos fármacos. Es preferible el parto vaginal normal, recurriendo a la cesárea en caso de indicación obstétrica.

Las principales recomendaciones sobre el embarazo en el trasplante [9] [10] [11] [12] [13] [14] [15], se resumen en la (Tabla 2).

ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO

La fractura osteoporótica y el hiperparatiroidismo persistente son dos complicaciones frecuentes del post-trasplante, responsables de una considerable morbilidad y mortalidad.

Osteoporosis y fracturas óseas.

La osteoporosis se define como una reducción de la masa ósea con deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que incrementa la fragilidad ósea y la susceptibilidad a la fractura. En el primer año del trasplante renal ocurre una pérdida de densidad mineral ósea (DMO) que posteriormente se estabiliza. Con la inmunosupresión actual dicha pérdida es inferior a etapas previas, pero la DMO permanece significativamente inferior a la de la población general [52]. Esta pérdida de masa ósea incrementa el riesgo de fractura, y resulta de una combinación de factores: a) osteodistrofia renal preexistente; b) intensidad de la inmunosupresión, en especial el uso y dosis acumulada de esteroides; c) grado de hiperparatiroidismo persistente; y d) reducción de la función renal [52] [53]. En consecuencia, el riesgo de fractura en los tres primeros años del trasplante es superior al de una población comparable en diálisis para luego disminuir y hacerse inferior [52] [53]. A largo plazo se ha observado que la resistencia mecánica del hueso cortical medida con microindentación de la tibia in vivo, se mantiene en valores cercanos a la normalidad [54]. En los últimos años debido a la mejora del manejo de las alteraciones del metabolismo mineral en diálisis y tras el trasplante, así como a los avances en la inmunosupresión, se ha reducido la incidencia de fractura de cadera y de cualquier localización [55]. Un estudio reciente demostró que la incidencia de fracturas en el primer año se redujo desde el 9.1% en el período 2004-2006 al 3.1% en el período 2009-2011 [56].

Las fracturas suelen ocurrir preferentemente a nivel de tobillos y pies, así como en la cadera [52]. La prevalencia de fracturas vertebrales sintomáticas es de aproximadamente un 2%, pero la de las deformidades vertebrales asintomáticas de grado moderado a severo alcanza el 15% [57]. Los factores de riesgo de fractura más importantes son: la edad (en especial >60 años), el sexo femenino, la diabetes, la historia previa de fracturas, la intensidad de la inmunosupresión con esteroides, y el grado de hiperparatiroidismo post-trasplante. Unos niveles de PTH ≥ 130 pg/ml a los tres meses del trasplante incrementa el riesgo de fractura 7.5 veces [58]. En las mujeres trasplantadas la elevación de la PTH se asocia de manera independiente a fractura vertebral asintomática [57].

Para la evaluación del riesgo de fractura la densitometría ósea (DXA) ha demostrado ser útil pues los pacientes con osteopenia u osteoporosis en la cadera tienen un riesgo 2.7 y 3.5 veces superior, respectivamente, de sufrir una fractura a largo plazo comparado con los que tienen una densidad ósea normal [59]. Sin embargo, aunque la DXA es un método preciso, no invasivo y coste eficaz para estimar la masa ósea, es una medida bidimensional y no estima la microestructura ósea ni su resistencia mecánica. Se precisan estudios bien diseñados con nuevos métodos que miden la calidad del tejido óseo, como la tomografía computarizada periférica de alta resolución (HR-pQCT) y la microindentación ósea in vivo, que investiguen su papel en la evaluación del riesgo de fractura post-

trasplante renal. La herramienta FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) que no precisa de la DXA para su cálculo, estima la probabilidad de fractura mayor osteoporótica a 10 años de una manera precisa en la población general generando recomendaciones para el tratamiento en los grupos de riesgo. En el trasplante renal ha demostrado predecir el riesgo de fractura de manera modesta [60] y se requieren estudios adicionales de validación antes de recomendar su uso para tomar decisiones.

Las medidas de prevención incluyen:

- Uso de las dosis mínimas necesarias de corticosteroides según las circunstancias de cada paciente. Es destacable que los pacientes con retirada rápida a los tres días de trasplante no sufren pérdida de la densidad ósea a nivel lumbar y de cadera al año, pero sí a nivel del radio mediada por los efectos catabólicos de la PTH sobre el hueso cortical [61].
- Administración de suplementos de Calcio y vitamina D (500-1000 mg/día de calcio elemento y vitamina D3: 400-800 UI/día) salvo que estén contraindicados en caso de hipercalcemia, mientras dure el tratamiento con corticoides con el fin de contrarrestar la disminución de la absorción intestinal de calcio.
- Los niveles de 25OHD₃ deben medirse periódicamente en especial en las mujeres pues el 40% sufre deficiencia de vitamina D (niveles menores 15 ng/mL) en los estadios I-III de la ERC contribuyendo a mantener el hiperparatiroidismo [57]. En estos casos deben ajustarse las dosis de vitamina D₃ o administrar 0,266 mg de calcidiol (25OHD₃) cada 2-4 semanas.
- Corregir el hiperparatiroidismo: en los pacientes que a los 3 meses mantengan niveles de PTH por encima de 130-150 pg/ml deben recibir tratamiento con un activador del receptor de vitamina D como paricalcitol [62] [63] o calcitriol, suspendiendo entonces la vitamina D nativa, o calcimiméticos [64], según la calcemia.
- Las Guías KDIGO recomiendan con nivel de opinión, la práctica de una densitometría ósea (DXA) en el primer trimestre en receptores con más riesgo de fractura y en caso de osteoporosis iniciar un tratamiento preventivo con un agente antiresortivo tipo bifosfonato siempre que el filtrado sea >30 ml/mn [65]. El risedronato 35 mg/semana vía oral, o cada 2 semanas si el filtrado es inferior a 40-50 ml/mn es una buena alternativa [66].

El tratamiento de los pacientes con fractura osteoporótica establecida consiste en bifosfonatos por vía oral. La duración del tratamiento no se debe prolongar más allá de los dos años, y se debe prevenir la necrosis mandibular mediante revisión odontológica previa. La experiencia con el agente antiresortivo Denosumab, un anticuerpo monoclonal anti-RANKL que no se elimina por vía renal, demuestra que incrementa la densidad ósea a nivel de columna y cadera en el primer año del trasplante [67]. También incrementa la densidad ósea volumétrica medida con HR-pQCT en la tibia distal y radio. El Denosumab incrementó el riesgo de cistitis pero no de pielonefritis aguda, urosepsis u otras infecciones [68]. Aunque no existe suficiente experiencia, en los casos con resistencia a los antiresortivos y sospecha de enfermedad de bajo remodelado óseo, puede considerarse el tratamiento con teriparatida que tiene efecto anabolizante a nivel osteoblástico.

Hiperparatiroidismo persistente

En los receptores que parten de niveles de PTH menor de 300 pg/ml, éstos ascienden ligeramente en los primeros meses para luego caer al año por debajo de los valores basales [69]. Globalmente, entre el 40-50% de todos los receptores tienen unos niveles de PTH al

año igual a 130 pg/ml, dos veces el límite alto de la normalidad [69]. La prevalencia de hipercalcemia por hiperparatiroidismo persistente al año del trasplante es del 25% en los receptores con hiperparatiroidismo significativo antes del trasplante, y del 10% en los restantes [69]. A largo plazo el 6.5% de los pacientes presentan hipercalcemia [57]. La nefrocalcinosis, demostrada en biopsias de protocolo a los 3-6 meses del trasplante, se relaciona con el grado de hiperparatiroidismo pretrasplante y con la presencia de hipercalcemia post-trasplante [70] y aunque su impacto en los resultados del trasplante es controvertido, una medida de prevención eficaz es mantener los niveles de PTH pretrasplante en los rangos recomendados en las Guías. La introducción de los calcimiméticos ha supuesto un antes y un después en el manejo de la hipercalcemia post-trasplante: la mayoría de los enfermos responden al tratamiento con Cinacalcet® 30-60 mg/día [62]. Para los pacientes con hiperparatiroidismo severo en diálisis, que requieren dosis más elevadas de calcimiméticos (mayor o igual a 60 mg/día), se ha sugerido no discontinuar el calcimimético tras el trasplante para evitar una hipercalcemia por efecto rebote [72].

Un ensayo clínico reciente comparó el tratamiento con cinacalcet con la paratiroidectomía subtotal en receptores con hipercalcemia después de los seis meses del trasplante [71]. La paratiroidectomía resultó superior para controlar la hipercalcemia, mejoró la densidad ósea a nivel del cuello femoral y fue más coste-eficaz. Por tanto, es previsible que la infrautilización de la paratiroidectomía como opción terapéutica del hiperparatiroidismo post-trasplante, o terciario, revierta en los próximos años [73]

Hiperparatiroidismo secundario a la enfermedad renal crónica del trasplante

El 80% de los pacientes con más de un año de trasplante presentan insuficiencia renal crónica en estadios 3-5 [57]. Las recomendaciones para el control del hiperparatiroidismo secundario, la retención de fósforo, y las calcificaciones vasculares son las mismas que en pacientes no trasplantados.

Hipofosforemia

En las primeras cuatro semanas del trasplante el 40-50% de los pacientes desarrollan hipofosforemia secundaria a un escape tubular de fósforo [69], por niveles elevados de parathormona o de factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) [74]. La hipofosforemia precoz debe corregirse con suplementos orales de fósforo, ya que puede inducir apoptosis osteoblástica y contribuir a la pérdida de masa ósea [75]. En cambio, la hipofosforemia tardía secundaria a hiperparatiroidismo persistente no debe corregirse con aportes de fósforo.

Tablas

Tabla 1.

Criterios Diagnósticos	Frecuencia al año del trasplante
Diabetes Mellitus Post-trasplante:	22% (30% a los 3 años)
▪ Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl en más de una ocasión	
▪ Glucemia al azar ≥ 200 mg/dl con síntomas	
▪ Glucemia a las 2 horas de un test TOG ≥ 200 mg/dl	
Intolerancia a la Glucosa:	25%
▪ Glucemia 2h tras test TOG ≥ 140 y < 200 mg/dl	
Glucemia basal alterada:	9% (aislada o combinada con intolerancia a la glucosa)
Glucemia en ayunas ≥ 100 y < 126 mg/dl	
Síndrome Metabólico:	23% (38% a los 3 años)
Obesidad central, disminución de HDL-c, hipertrigliceridemia, glucemia basal alterada, hipertensión arterial (3 de 5 criterios)	

Frecuencia de distintas alteraciones del metabolismo de la glucosa al año del trasplante (2). Los criterios diagnósticos son aplicables con el paciente estable, al menos 3 meses post-trasplante, sin tratamiento reciente para el rechazo, y sin infecciones activas. TOG: test de tolerancia orla a la glucosa.

Tabla 2.

Condiciones previas
Planificación e información a la paciente de los posibles riesgos.
Injerto estable: creatinina plasmática < 1.4 mg/dl, proteinuria < 500mg/día.
Ausencia de rechazo agudo reciente (6 meses previos)
Bajas dosis de inmunosupresores. Hipertensión controlada ($< 140/90$)
Ajuste anticipado del tratamiento inmunosupresor
Dosis bajas de prednisona (< 15 mg/día)
Suspender micofenolato de mofetilo, micofenolato sódico, everolimus o sirolimus (al
Anticalcineurínicos son seguros, monitorizar niveles plasmáticos estrechamente.
Control riguroso de la hipertensión arterial:
Elevado riesgo de preeclampsia. Mantener TA $\leq 140/90$mmHg.
Suspender bloqueantes del SRAA.
Fármacos seguros: alfa-metildopa, hidralazina, labetalol, beta-bloqueantes
Screening y tratamiento obligado de bacteriuria asintomática (penicilinas)
Parto y puerperio
Vaginal posible, cesárea si indicación obstétrica.
Minimizar instrumentalización.
Evitar sobrecarga de volumen.
Considerar aumentar dosis de prednisona (situación de estrés añadido), monitorizar
Lactancia materna permitida si tratamiento inmunosupresor con prednisona,

Recomendaciones para el embarazo en pacientes trasplantadas

Referencias Bibliográficas

1. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, [\[Pubmed\]](#)
2. Porrini EL, Díaz JM, Moreso F, Delgado Mallén PI, Silva Torres I, Ibernón M, Bayés-Genís B, Benítez-Ruiz R, Lampreabe I, Lauzurrica R, Osorio JM, Osuna A, Domínguez-Rollán R, Ruiz JC, Jiménez-Sosa A, González-Rinne A, Marrero-Miranda D, Macía M, García J, Torres A. Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Mar;31(3):495-505. [\[Pubmed\]](#)
3. Wauters RP, Cosio FG, Suarez Fernandez ML, Kudva Y, Shah P, Torres VE. Cardiovascular consequences of new-onset hyperglycemia after kidney transplantation. *Transplantation*. 2012 Aug 27;94(4):377-82. [\[Pubmed\]](#)
4. Dienemann T, Fujii N, Li Y, Govani S, Kosaraju N, Bloom RD, Feldman HI. Long-term patient survival and kidney allograft survival in post-transplant diabetes mellitus: a single-center retrospective study. *Transpl Int*. 2016 Sep;29(9):1017-28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27284760>. [\[Pubmed\]](#)
5. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Post-Transplant Diabetes Mellitus: Causes, Treatment, and Impact on Outcomes. *Endocr Rev*. 2016 Feb;37(1):37-61. [\[Pubmed\]](#)
6. Alvarez A, Fernandez J, Porrini E, Delgado P, Pitti S, Vega MJ, González-Posada JM, Rodríguez A, Pérez L, Marrero D, Luis D, Velázquez S, Hernández D, Salido E, Torres A. Carotid atheromatosis in nondiabetic renal transplant recipients: the role of prediabetic glucose homeostasis alterations. *Transplantation*. 2007 Oct 15;84(7):870-5. [\[Pubmed\]](#)
7. Porrini E, Delgado P, Bigo C, Alvarez A, Cobo M, Checa MD, Hortal L, Fernández A, García JJ, Velázquez S, Hernández D, Salido E, Torres A. Impact of metabolic syndrome on graft function and survival after cadaveric renal transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2006 Jul;48(1):134-42. [\[Pubmed\]](#)
8. Caillard S, Eprinchard L, Perrin P, Braun L, Heibel F, Moreau F, Kessler L, Moulin B. Incidence and risk factors of glucose metabolism disorders in kidney transplant recipients: role of systematic screening by oral glucose tolerance test. *Transplantation*. 2011 Apr 15;91(7):757-64. [\[Pubmed\]](#)
9. Hecking M, Haidinger M, Döller D, Werzowa J, Tura A, Zhang J, Tekoglu H, Pleiner J, Wrba T, Rasoul-Rockenschaub S, Mühlbacher F, Schmaldienst S, Druml W, Hörl WH, Krebs M, Wolzt M, Pacini G, Port FK, Säemann MD. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Apr;23(4):739-49. [\[Pubmed\]](#)
10. Boerner B, Shivaswamy V, Goldner W, Larsen J. Management of the hospitalized transplant patient. *Curr Diab Rep*. 2015 Apr;15(4):19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25721247>. [\[Pubmed\]](#)
11. Türk T, Pietruck F, Dolff S, Kribben A, Janssen OE, Mann K, Philipp T, Heemann U, Witzke O. Repaglinide in the management of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Am J*

- Transplant. 2006 Apr;6(4):842-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16539642>. [PubMed]
12. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Antlanger M, Stemer G, Pleiner J, Kopecky C, Kovarik JJ, Döller D, Pacini G, Säemann MD. Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Transplant*. 2014 Jan;14(1):115-23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24279801>. [PubMed]
 13. Gaston RS, Kasiske BL, Fieberg AM, et al. Use of cardioprotective medications in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9(8): 1811-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19519808>. [PubMed]
 14. Gosmanova EO, Tangpricha V, Gosmanov AR. Endocrine-metabolic pathophysiology and treatment approaches following kidney transplantation: a review. *Endocr Pract* 2012;18:579-90. [PubMed]
 15. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003 Jun 14; 361 (9374): 2024-31. [PubMed]
 16. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet* 2011;378:1419-27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22000138>. [PubMed]
 17. Frederic Cofan, Ángel Alonso-Melgar, Cristina Canal, Marta Crespo, Pedro Errasti, Julia Fijo, Álex Gutiérrez-Dalmau, Luisa Jimeno, María López-Oliva, Eduardo Melilli, Natalia Polanco, Elena Román, Rafael Romero, Rosa Sánchez-Hernández. Inmunosupresores y alteraciones de los lípidos. *Nefrología Suplemento Extraordinario* 2013;4:35-40 | doi: 10.3265/Nefrologia Suplemento Extraordinario.pre2013.Nov.12341 [PubMed]
 18. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9(8): 1876-85. [PubMed]
 19. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*. 2010; 77(4): 299-311. [PubMed]
 20. Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014 Jun;85(6):1303-9. [PubMed]
 21. May MB, Glode A. Novel Uses for Lipid-Lowering Agents. *J Adv Pract Oncol*. 2016 Mar;7(2):181-187 [PubMed]
 22. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ*

23. Antonio Franco, Carlos Gómez-Alamillo, Alberto Rodríguez-Benot, Ángel Alonso-Hernández, Ana Fernández, Teresa García-Álvarez, Gonzalo Gómez-Marqués, Francisco M. González, Francisco Llamas, Miguel A. Muñoz, Carmen de Gracia, Ana Ramos, Enrique Luna, Alicia Mendiluce. Tratamiento de la hiperlipemia postrasplante.
24. Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and Its Therapeutic Challenges in Renal Transplantation. *Am J Transplant*. 2012 Aug;12(8):1975-82 [\[PubMed\]](#)
25. Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin Therapy: Review of Safety and Potential Side Effects. *Acta Cardiol Sin*. 2016 Nov;32(6):631-639. [\[PubMed\]](#)
26. Savvidaki E, Koukoulaki M, Benou A, Roumeliotou M, Fourtounas C, Kalliakmani P, et al. Ezetimibe is effective in the treatment of persistent hyperlipidemia of renal allograft recipients. *Clin Nephrol* 2011;75(2):107-12. [\[PubMed\]](#)
27. Banach M, Aronow WS, Serban MC, Rysz J, Voroneanu L, Covic A. Lipids, blood pressure and kidney update 2015. *Lipids Health Dis*. 2015 Dec 30;14:167 [\[PubMed\]](#)
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Nov; 9 Suppl 3:S 102-103.
29. Stamp LK(1), Chapman PT: Gout and organ transplantation. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Apr;14(2):165-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22258500>. [\[PubMed\]](#)
30. Bellomo G: Asymptomatic hyperuricemia following renal transplantation. *World J Nephrol*. 2015 Jul 6;4(3):324-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26167455>. [\[PubMed\]](#)
31. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A, Pérez de Jose A, Cedeño S, Linares T, Luño J: Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial.. *Am J Kidney Dis*. 2015 Apr;65(4):543-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25595565>. [\[PubMed\]](#)
32. Huang Y, Li YL, Huang H, Wang L, Yuan WM, Li J: Effects of hyperuricemia on renal function of renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*. 2012;7(6):e39457.
33. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, Pillinger MH, Merrill J, Lee S, Prakash S, Kaldas M, Gogia M, Perez-Ruiz F, Taylor W, Lioté F, Choi H, Singh JA, Dalbeth N, Kaplan S, Niyyar V, Jones D, Yarows SA, Roessler B, Kerr G, King C, Levy G, Furst DE, Edwards NL, Mandell B, Schumacher HR, Robbins M, Wenger N, Terkeltaub R; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to

- hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1431-46. [\[Pubmed\]](#)
34. Amanova A, Kendi Celebi Z, Bakar F, Caglayan MG, Keven K: Colchicine levels in chronic kidney diseases and kidney transplant recipients using tacrolimus. [\[Pubmed\]](#)
35. El-Zawawy H, Mandell BF: Managing gout: how is it different in patients with chronic kidney disease? *Cleve Clin J Med*. 2010 Dec;77(12):919-28.
36. Raiz L, Davies EA, Ferguson RM. Sexual functioning following renal transplantation. *Health Soc Work* 2003; 28: 264-272. [\[Pubmed\]](#)
37. Jurgensen JS, Ulrich C, Horstrup JH, et al. Sexual dysfunction after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40:927-930. [\[Pubmed\]](#)
38. Majzoub A, Shoskes DA. A case series of the safety and efficacy of testosterone replacement therapy in renal failure and kidney transplant patients. *Transl Androl Urol*. 2016 Dec;5(6):814-818. [\[Pubmed\]](#)
39. Majzoub A, Sabanegh E Jr. Testosterone replacement in the infertile man. [\[Pubmed\]](#)
40. Sharma RK, Prasad N, Gupta A et al. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate in renal allograft recipients: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 128-133. [\[Pubmed\]](#)
41. Lasaponara F, Sedigh O, Pasquale G, Bosio A, Rolle L, Ceruti C, Timpano M, Negro CL, Paradiso M, Abbona A, Segoloni GP, Fontana D. Phosphodiesterase type 5 inhibitor treatment for erectile dysfunction in patients with end-stage renal disease receiving dialysis or after renal transplantation. *J Sex Med*. 2013 Nov;10(11):2798-814. [\[Pubmed\]](#)
42. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from de National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): Outcomes of Pregnancy after Transplantation. *Clinical Transplants*, 2004, Chapter 9: 103-114.
43. Sibanda N, Briggs JD, Davidson JM, Johnson RJ, Rudge CJ. Pregnancy after organ transplantation: a report from de UK Transplant Pregnancy Registry. *Transplantation* 2007; 83 (10): 1301-7. [\[Pubmed\]](#)
44. Guazzelli CA, Torloni MR, Sanches TF, Barbieri M, Pestana JO. Contraceptive counseling and use among 197 female kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2008 Sep 15;86(5):669-72. [\[Pubmed\]](#)
45. Mahboob Lezna-Pezeshki. Pregnancy after renal transplantation: points to consider. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 703-707. [\[Pubmed\]](#)
- 46.

- Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, Sáenz P, Roma E, Poveda JL, Vento M. In utero exposure to mycophenolate mofetil: a characteristic phenotype?. *Am J Med Genet A* 2008; 146 (1): 1-7.
47. Bramham K, Lightstone L. Pre-pregnancy counseling for women with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2012;25(4):450-9. [\[Pubmed\]](#)
48. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients : a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2011; 11 (11): 2388-404. [\[Pubmed\]](#)
49. Shah S, Verma P. Overview of Pregnancy in Renal Transplant Patients. *Int J Nephrol*. 2016;2016:4539342.
50. Constantinescu S, Pai A, Coscia LA, Davison JM, Moritz MJ, Armenti VT. Breast-feeding after transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014 Nov;28(8):1163-73. [\[Pubmed\]](#)
51. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, da Silva J, Nelson-Piercy C, Cetin I, Costedoat-Chalumeau N, Dolhain R, Förger F, Khamashta M, Ruiz-Irastorza G, Zink A, Vencovsky J, Cutolo M, Caeyers N, Zumbühl C, Østensen M. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016 May;75(5):795-810. [\[Pubmed\]](#)
52. Weisinger JR, Carlini RG, Rojas E, Bellorin-Font E. Bone disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Nov;1(6):1300-13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699362>. [\[Pubmed\]](#)
53. Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P, Eastell R, Khwaja A. Bone Disease after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Jul 7;11(7):1282-96. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26912549>. [\[Pubmed\]](#)
54. Pérez-Sáez MJ, Herrera S, Prieto-Alhambra D, Nogués X, Vera M, Redondo-Pachón D, Mir M, Güerri R, Crespo M, Díez-Pérez A, Pascual J. Bone density, microarchitecture and tissue quality long-term after kidney transplant. *Transplantation*. 2016 Jul 27. [\[Pubmed\]](#)
55. Sukumaran Nair S, Lenihan CR, Montez-Rath ME, Lowenberg DW, Chertow GM, Winkelmayer WC. Temporal trends in the incidence, treatment and outcomes of hip fracture after first kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2014 Apr;14(4):943-51. [\[Pubmed\]](#)
56. Perrin P, Kiener C, Javier RM, Braun L, Cognard N, Gautier-Vargas G, Heibel F, Muller C, Olagne J, Moulin B, Caillard S. Recent changes in chronic kidney disease-mineral and bone disorders (CKD-MBD) and associated fractures after kidney transplantation. *Transplantation*. 2016 Aug 19. [Epub ahead of print PubMed PMID: 27547867].
57. Torres A, Torregrosa V, Marcen R, Campistol JM, Arias M, Hernández D, Fernández C, Esforzado N, Paschoalin R, Pérez N, García AI, Del Amo M, Pomés J, González Rinne A, Marrero D, Pérez E, Henríquez F, Díaz JM, Silva I, López V, Perello M, Ramos D, Beneyto I, Cruzado JM, Martínez

- Castelao A, Bravo J, Rodríguez M, Díaz C, Crespo J, Anaya F, Rodríguez ML, Cubero JJ, Pascual P, Romero R, Andrés Belmonte A, Checa MD, Jiménez C, Escuin F, Crespo M, Mir M, Gómez G, Bayes B, González MJ, Gutiérrez A, Cuberes M, Rodríguez Benoit A, García T, Llamas F, Ortega A, Conde JL, Gómez Alamillo C. Mineral metabolism disorders, vertebral fractures and aortic calcifications in stable kidney transplant recipients: The role of gender (EMITRAL study). *Nefrologia*. 2016 May-Jun;36(3):255-67. [\[Pubmed\]](#)
58. Perrin P, Caillard S, Javier RM, Braun L, Heibel F, Borni-Duval C, Muller C, Olagne J, Moulin B. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Oct;13(10):2653-63. [\[Pubmed\]](#)
59. Akaberi S, Simonsen O, Lindergård B, Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant patients? *Am J Transplant*. 2008 Dec;8(12):2647-51. [\[Pubmed\]](#)
60. Naylor KL, Leslie WD, Hodsman AB, Rush DN, Garg AX. FRAX predicts fracture risk in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2014 May 15;97(9):940-5. [\[Pubmed\]](#)
61. Iyer SP, Nikkel LE, Nishiyama KK, Dworakowski E, Cremers S, Zhang C, McMahon DJ, Boutroy S, Liu XS, Ratner LE, Cohen DJ, Guo XE, Shane E, Nickolas TL. Kidney transplantation with early corticosteroid withdrawal: paradoxical effects at the central and peripheral skeleton. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Jun;25(6):1331-41. [\[Pubmed\]](#)
62. Evenepoel P, Cooper K, Holdaas H, Messa P, Mourad G, Olgaard K, Rutkowski B, Schaefer H, Deng H, Torregrosa JV, Wuthrich RP, Yue S. A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Transplant*. 2014 Nov;14(11):2545-55. [\[Pubmed\]](#)
63. Trillini M, Cortinovis M, Ruggenenti P, Reyes Loaeza J, Courville K, Ferrer-Siles C, Prandini S, Gaspari F, Cannata A, Villa A, Perna A, Gotti E, Caruso MR, Martinetti D, Remuzzi G, Perico N. Paricalcitol for secondary hyperparathyroidism in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2015 May;26(5):1205-14. [\[Pubmed\]](#)
64. Amer H, Griffin MD, Stegall MD, Cosio FG, Park WD, Kremers WK, Heilman RL, Mazur MJ, Hamawi K, Larson TS, Kumar R. Oral paricalcitol reduces the prevalence of posttransplant hyperparathyroidism: results of an open label randomized trial. *Am J Transplant*. 2013 Jun;13(6):1576-85. [\[Pubmed\]](#)
65. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009 Nov; 9 Suppl 3:S1-S155.
66. Torregrosa JV, Fuster D, Gentil MA, Marcen R, Guirado L, Zarraga S, Bravo J, Burgos D, Monegal A, Muxí A, García S: Open-label trial: effect of weekly risedronate immediately after transplantation in kidney recipients. *Transplantation*. 2010 Jun 27; 89(12):1476-81.
67. Bonani M, Frey D, Brockmann J, Fehr T, Mueller TF, Saleh L, von Eckardstein A, Graf N, Wüthrich

- RP. Effect of Twice-Yearly Denosumab on Prevention of Bone Mineral Density Loss in De Novo Kidney Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant*. 2016 Jun;16(6):1882-91. [\[Pubmed\]](#)
68. Bonani M, Frey D, de Rougemont O, Mueller NJ, Mueller TF, Graf N, Wüthrich RP. Infections in de novo kidney transplant recipients treated with the RANKL inhibitor denosumab. *Transplantation*. 2016 Oct 28. [\[Pubmed\]](#)
69. Wolf M, Weir MR, Kopyt N, Mannon RB, Von Visger J, Deng H, Yue S, Vincenti F. A Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2016 Jan;100(1):184-93. [\[Pubmed\]](#)
70. Evenepoel P, Lerut E, Naesens M, Bammens B, Claes K, Kuypers D, Vermeersch P, Meijers B, Van Damme B, Vanrenterghem Y. Localization, etiology and impact of calcium phosphate deposits in renal allografts. *Am J Transplant*. 2009; 9(11):2470-8. [\[Pubmed\]](#)
71. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, Taco O, Mast R, Gómez-Vaquero C, Polo C, Revuelta I, Francos J, Torras J, García-Barrasa A, Bestard O, Grinyó JM. A Randomized Study Comparing Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients with Hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Aug;27(8):2487-94. [\[Pubmed\]](#)
72. Evenepoel P, Sprangers B, Lerut E, Bammens B, Claes K, Kuypers D, Meijers B, [\[Pubmed\]](#)
73. Lou I, Schneider DF, Levenson G, Foley D, Sippel R, Chen H. Parathyroidectomy is underused in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery*. 2016 Jan;159(1):172-9. doi: 10.1016/j.surg.2015.08.039. [\[Pubmed\]](#)
74. Trombetti A, Richert L, Hadaya K, Graf JD, Herrmann FR, Ferrari SL, Martin PY, Rizzoli R. Early post-transplantation hypophosphatemia is associated with elevated FGF-23 levels. *Eur J Endocrinol*. 2011 May; 164(5):839-47. [\[Pubmed\]](#)
75. Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elguezabal K, Weisinger JR, Hruska KA, Bellorin-Font E. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int*. 2003 May;63(5):1915-23. [\[Pubmed\]](#)