

Tratamiento de las alteraciones óseas y del metabolismo mineral postrasplante

Josep F. Crespo¹, Juan J. Amenábar², Isabel Beneyto³, Carmen Bernis⁴, Natividad Calvo⁵, Patricia Delgado⁶, Roberto Gallego⁷, Ernesto Gómez⁸, Rita Guerra⁹, Manel Perelló¹⁰, Ana Ramos¹¹, Manuel Á. Rodríguez¹², Eugenia Solá¹³

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bilbao

³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Tenerife

⁷ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

⁸ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

⁹ Servicio de Nefrología. Hospital Insular de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria

¹⁰ Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

¹¹ Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid

¹² Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz

¹³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Nefrología Sup Ext 2013;4(1):43-51

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2013.Jan.11952

INTRODUCCIÓN

A nivel del metabolismo calcio-fosfórico, son diversos los problemas que se plantean en el postrasplante renal¹. El más clásico es el de la masa ósea baja. Hablamos de masa ósea baja y no de osteoporosis, ya que, en puridad, la osteoporosis es una masa ósea baja en un hueso sano por lo demás, o sea, sin otros trastornos asociados. Por el contrario, el hueso del trasplantado renal casi siempre tiene otros problemas asociados, como un hiperparatiroidismo persistente o una adinamia ósea, que deberemos tener en cuenta en el momento de tratar la propia masa ósea baja.

Otro problema frecuente postrasplante es el de la hormona paratiroidea (PTH) elevada persistente. Y una deriva-

ción de este, cuando es de cierta gravedad, es la hipercalcemia. También es frecuente, y se ha considerado en muchos casos como una derivación de la PTH elevada persistente, la hipofosfatemia que presentan una fracción significativa de los pacientes trasplantados renales en los primeros meses postrasplante.

Otro problema, no completamente nuevo, pero sí más frecuente hoy, es el de la hiperfosfatemia. Deriva de funciones renales reducidas, estadios 3 y, sobre todo, 4 y 5 de la enfermedad renal crónica (ERC). Su frecuencia mayor es debida al cambio de perfil del donante que se ha dado los últimos años, «utilizando» cada vez más donantes cadáver con criterios cada vez más expandidos, lo cual tiene como consecuencia que en España cerca de las dos terceras partes de los receptores se encuentran en estadio 3, 4 o 5 de ERC.

Finalmente, siguen dándose casos puntuales de calcifilaxis en el postrasplante, disponiendo hoy de una batería amplia de tratamientos para el paciente trasplantado renal.

Correspondencia: Josep F. Crespo

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia.

jfcrespoa@gmail.com

MÉTODOS

Siguiendo la metodología del grupo Prometeo, que ya es conocida, se hizo una búsqueda de artículos en la base PubMed con los términos referentes al problema objeto de estudio, citados en la introducción. Se seleccionaron finalmente 24 artículos por el grupo de tratamiento. Los criterios de selección fueron: rigor metodológico, antigüedad no superior a 15 años y cubrir con ellos los diferentes aspectos del tema a tratar, ya esbozados en la introducción: diferentes tratamientos de masa ósea baja postrasplante, tratamiento de PTH elevada persistente postrasplante, de hipercalcemia e hipofosfatemia postrasplante, etc. Se incluyeron dos guías clínicas recientes: la KDIGO de seguimiento postrasplante de 2009 y la de la Sociedad Española de Nefrología de 2011, así como algunos artículos de revisión.

El análisis de calidad y clasificación por niveles de evidencia se realizó según los criterios de Oxford.

RESULTADOS

Repleción de vitamina D nativa o nutricional

Varios trabajos han mostrado que, al igual que en otras subpoblaciones, el déficit de vitamina D nutricional es amplio entre los pacientes trasplantados. Y que puede reponerse de manera segura con diferentes preparados de vitamina D: colecalciferol, calcidiol, etc.².

Existe cierta controversia en relación con el objetivo de niveles de 25-hidroxivitamina D₃ que se ha de perseguir; aunque lo más aceptado es superior a 30 ng/ml, algunos autores lo cuestionan y proponen objetivos menores, como superior a 20 ng/ml³ (tabla 1).

Masa ósea baja

Todo el interés se ha dirigido a prevenir la pérdida rápida de masa ósea que se produce en los primeros meses postrasplante, inducida fundamentalmente por el tratamiento esteroideo.

Tabla 1. Repleción de vitamina D nativa o nutricional: objetivos y medios

Niveles diana: > 30 ngg/ml (30-45 ng/ml, amplio 20-60 ng/ml, posiblemente suficiente > 20 ng/ml).

Dosis orientativa/día: 600-1200 UI/día.

Vitamina D3 o colecalciferol: frasco de 10 ml = 20.000 UI. Del mismo, 1 gota = 67 UI, 3 gotas = 200 UI. Dosis orientativa/día: 9-18 gotas/día

Calcifediol o calcidiol o 25-hidroxivitamina D3:

ampollas bebidas de 0,266 mg = 16.000 UI. Dosis orientativa: 1 ampolla/15-30 días (máximo 1 ampolla/semana)

Asociaciones comerciales fijas de calcio y vitamina D3:

En general asocian 400 UI de colecalciferol con 500-600 mg de calcio elemento. Pueden ser útiles. En pacientes que precisen dosis elevadas de colecalciferol existe el riesgo de aporte de calcio excesivo (pues 800-1200 UI de colecalciferol conllevan el aporte de 1000-1800 mg de calcio elemento). No se recomienda utilizar como política general

Hay acuerdo general en que el factor patogénico de esta pérdida de masa ósea en los primeros meses postrasplante es el tratamiento esteroideo⁴. A nivel de inmunosupresores posiblemente otros factores influyan, pero su valoración es difícil debido a la propia potencia del efecto de los glucocorticoides. También hay acuerdo en que la retirada del tratamiento esteroideo se sigue de un incremento de masa ósea y en que esta retirada debe considerarse en los pacientes con masa ósea baja comprobada o asociación de diversos factores de riesgo de esta⁵. Sin embargo, como algunos autores han puesto de manifiesto, la reducción paulatina de dosis de esteroides administrados tiene como consecuencia que hoy la pérdida de masa ósea en el primer año postrasplante sea baja, comparada con el pasado⁴.

Toda la literatura revisada aborda la prevención de la masa ósea baja los primeros 6-12 meses postrasplante. Como dice con claridad la guía KDIGO: «hay datos insuficientes para servir de guía del tratamiento después de los primeros 12 meses»⁶.

Ha habido dos grandes abordajes empleados en la literatura con este objetivo: combinaciones de calcio oral y algún metabolito de vitamina D activa y el empleo de bifosfonatos.

Torres et al.⁷ consiguieron demostrar que con la administración de 0,5 µg de calcitriol en días alternos los primeros tres meses postrasplante más 0,5 g/día de calcio oral durante un año, contra la administración de placebo los primeros tres meses e igualmente más 0,5 g/día de calcio oral durante un año, había un beneficio en la pérdida de masa ósea en el fémur proximal. El-Agroudy et al.⁸ en un trabajo muy parecido al anterior, pero con alfacalcidol 0,5 µg/día más calcio oral 0,5 g/día, durante un año ambos, contra placebo más calcio oral 0,5 g/día, también durante un año, demostraron también beneficio en la masa ósea, tanto en el raquis lumbar como en el cuello femoral y el antebrazo.

Un beneficio suplementario que se observó en estos estudios en el grupo tratado con un metabolito activo de la vitamina D fue una mayor reducción y control de los niveles de PTH. Los episodios de hipercalcemia con estos tratamientos fueron pocos y de fácil control.

En otro estudio prospectivo la adición de 25.000 UI de colecalciferol mensuales a 400 mg de calcio oral/día contra la administración exclusiva de 400 mg de calcio oral/día durante el primer año no consiguió demostrar beneficio en la masa ósea, aunque sí en el control de la PTH⁴.

Así pues, la repleción de vitamina D nutricional no parece ser suficiente para conseguir el beneficio en masa ósea, a diferencia de la activa^{4,7,8}. No obstante, la repleción de vitamina D nutricional a niveles de calcidiol por encima de 20-30 ng/ml parece conveniente en todos los pacientes, tanto por el mejor control de la PTH como por los efectos extrarrenales o pleiotrópicos de esta (corazón, músculo esquelético, inmunidad, supervivencia, etc.)².

Existe una literatura más amplia sobre la utilización de los bifosfonatos. Todos ellos, tanto orales como intravenosos, han sido probados en estudios prospectivos postrasplante. Se han administrado en sus dosis habituales en un período de 6 a 12 meses postrasplante, contra placebo o no tratamiento. En general, todos han demostrado beneficio en la masa ósea en todos los territorios en que se midió o, al menos, en alguno de ellos⁹⁻¹⁴ (tabla 2).

En general los bifosfonatos han sido bien tolerados¹⁰⁻¹⁴. En algún estudio se ha demostrado su beneficio en la reducción del dolor óseo¹³. Algún estudio con biopsia ósea y/o marcadores de remodelado ha mostrado mayor índice de adinamia ósea en el brazo de los bifosfonatos, congruente con su mecanismo de acción¹².

Esta reducción del remodelado óseo inducida por los bifosfonatos es lo que hace aconsejable, ante la sospecha de enfermedad ósea adinámica en el paciente con masa ósea baja, antes de iniciar el tratamiento, la realización de una biopsia ósea. En caso de confirmarse la adinamia, se evitaría el uso de bifosfonatos u otro antirresortivo y se utilizaría un fármaco anabólico, teriparatida o PTH sintética⁶.

No hay estudios comparativos entre bifosfonatos orales e intravenosos o de los orales e intravenosos entre sí.

El único estudio existente de calcitonina contra placebo demostró beneficio de esta en la masa ósea¹⁵.

El único estudio existente postrasplante del fármaco anabólico teriparatida, un ensayo clínico con 26 pacientes,

Tabla 2. Bifosfonatos: tipos, dosis y pautas

Alendronato: 70 mg/semana o 10 mg/día, v.o.

Risedronato: 35 mg/semana o 75 mg/día x 2 días consecutivos/mes o 5 mg/día, v.o.

Ibandronato: 150 mg/mes, v.o. o 3 mg/3 meses, i.v.

Pamidronato: 60 mg/6 meses, i.v. (no aprobada indicación de osteoporosis)

Ácido zoledrónico: 5 mg/año, i.v.

- De elección orales
- Precauciones de toma
- IV muy lentos y diluidos (nefrotoxicidad)
- Revisión bucodental previa (osteonecrosis de maxilar)
- Si salud bucodental no segura, preferir v.o. y vida media corta: Alen- o Risedronato
- Si FG < 30 ml/min: reducir dosis 50%. Si FG < 15 ml/min: contraindicados
- Ciclos totales de 3-5 años en los orales y 3 años en los i.v. Podrían convenir subciclos de no más de 1-2 años y descansos (remodelado óseo)

consiguió demostrar una pérdida menor de masa ósea, en comparación con placebo, a nivel femoral, no en otros territorios. No hubo una ganancia clara de masa ósea, solo menor pérdida¹⁶. Este modesto resultado y su elevado coste fuerzan a aquilatar su indicación exclusiva a los casos en que los antirresortivos están contraindicados, o sea, en casos de adinamia ósea.

No hay estudios postrasplante con otros tratamientos de la masa ósea baja empleados en la población general como el raloxifeno, el estroncio o el denosumab. Por tanto, su uso postrasplante solo estaría justificado sobre la base de las evidencias de que disponemos en la población general, cuando no pudiéramos emplear ninguno de los tratamientos con los que sí hay experiencias descritas.

Un metaanálisis revisó comparativamente los bifosfonatos, la vitamina D y la calcitonina y concluyó que cada uno de ellos por separado frente a placebo o no tratamiento era eficaz en prevenir la pérdida de masa ósea^{17,18}. En las comparaciones entre metabolitos de vitamina D y bifosfonatos, estos últimos mostraban mayor potencia¹⁸.

El mismo metaanálisis mostraba que ninguna intervención aislada conseguía una reducción de la tasa de fracturas, en comparación con placebo; sin embargo, combinando resultados para todas las intervenciones activas frente a placebo se demostró que el beneficio de alguna intervención sobre la enfermedad ósea frente a ninguna reducía el riesgo de fracturas en un 49 %¹⁸.

Hay que considerar por otro lado que, si bien la densidad mineral ósea (DMO) en la población general se relaciona muy bien con el riesgo de fracturas o con los hallazgos de la biopsia ósea, en la población trasplantada renal ello no es así necesariamente, por tratarse de un hueso con otra patología asociada. Y, así, pacientes con DMO normal pueden estar en riesgo incrementado de fractura, por ejemplo, por tratarse de un hueso adinámico.

Existe un pequeño riesgo de insuficiencia renal aguda con la infusión de los bifosfonatos intravenosos, especialmente si la función renal previa a la infusión es ya reducida, por lo que se aconseja reducir la dosis a la mitad si la in-

tensidad de filtración glomerular es inferior a 30 ml/min o la creatinina sérica es superior a 2 mg/dl y hacer una infusión muy lenta y diluida^{1,19}.

En la figura 1 se aporta un algoritmo general de la prevención y tratamiento de la masa ósea baja postrasplante.

Control del calcio, el fósforo y la hormona paratiroidea postrasplante

Tras el trasplante renal, un porcentaje de pacientes que oscila entre el 30 % y el 50 % en las diferentes series publicadas presenta cifras de PTH elevadas, situación que se ha llamado de hiperparatiroidismo persistente. A su vez, más del 10 % de los pacientes de las diferentes series asocian cifras de PTH elevadas con hipercalcemia²⁰⁻²².

Todo ello refleja la situación no resuelta de la glándula paratiroidea alterada por la uremia y todos sus factores asociados en la época de la diálisis.

La resolución espontánea de la situación con el trasplante y la salida del ambiente urémico, al menos en los casos que cursan con hipercalcemia, que se asocian a mayor autonomización de la glándula, no es frecuente. Depende de la función renal del injerto y del grado de autonomización de la glándula pretrasplante⁵.

El cambio de perfil del donante que se ha registrado en España los últimos años con una elevada fracción de pacientes con función renal reducida no ayuda a la resolución de esta situación.

Además, si el injerto tiene buena función renal, los niveles persistentemente elevados de PTH inducen fosfatemia elevada y causan hipofosfatemia, que, en algunos casos, puede ser grave. En la patogenia de la hipofosfatemia, además de la PTH elevada, se ha descrito la persistencia de niveles elevados postrasplante de fosfatónicas (factor de crecimiento fibroblástico 23 [FGF-23]), aun cuando el fosfato en sangre esté normal o bajo^{5,23}.

La hipercalcemia postrasplante puede producir tanto la pérdida del injerto por calcificaciones túbulo-

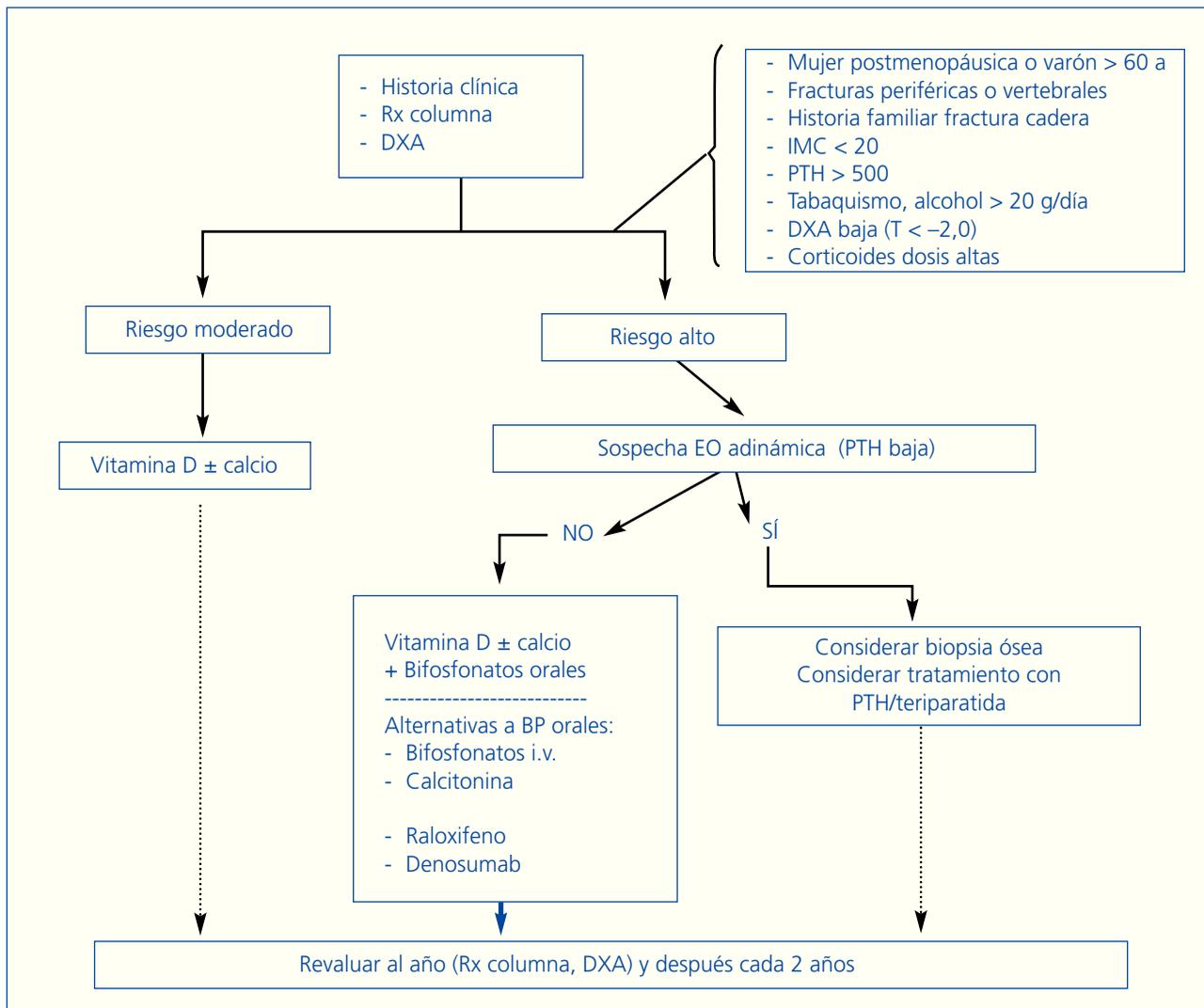


Figura 1. Prevención y tratamiento de la masa ósea baja postrasplante.

BP: bifosfonatos; DXA: absorciometría de rayos X de doble energía (técnica de densitometría ósea); EO: enfermedad ósea; IMC: índice de masa corporal; PTH: hormona paratiroidea; Rx: radiografía.

intersticiales como la muerte del paciente por todas las complicaciones derivadas de la calcificación vascular, lo cual hace que su tratamiento sea un objetivo de primer orden²⁴.

Por otro lado, la PTH persistentemente elevada ejerce un efecto «extractor» de calcio del hueso y produce finalmente pérdida de masa ósea⁵.

Hasta época reciente el tratamiento aceptado de todos estos problemas encadenados era puramente sintomá-

tico y solo parcialmente fisiopatológico. La hipercalcemia impedía la utilización de metabolitos de la vitamina D para frenar la PTH y todo lo que se podía hacer para intentar reducir la calcemia era: dieta restrictiva en calcio, ingesta generosa de agua y sal, diuréticos de asa, evitación de diuréticos distales, etc. Por su parte, en la hipofosfatemia grave se daban aportes orales de fosfato.

La introducción del calcimimético cinacalcet ha venido a cambiar todo este panorama.

Se han publicado múltiples series, pequeñas y sin grupo control, pero todas muy concordantes en sus resultados de utilización de cinacalcet en pacientes trasplantados renales con PTH y calcemia elevadas. El efecto que produce es una reducción significativa de la calcemia, que se consigue normalizar o llevar a cifras próximas a la normalidad en la mayoría de los casos. También la PTH experimenta reducciones significativas, dependientes de la dosis, que van del 10 % al 50 % del valor inicial. Por su parte, la fosfatemia sufre elevaciones pequeñas, pero significativas, importantes para el control de la hipofosfatemia^{20-22,25}. También hay datos incipientes de que puede mejorar la DMO^{20,21}.

Un aspecto que ha preocupado desde el inicio ha sido el de la posible interacción de cinacalcet con los inmunosupresores, en especial con los metabolizados a través del citocromo P450. Ninguno de los estudios publicados encuentra interacción alguna, clínicamente significativa, entre cinacalcet y los inmunosupresores²⁰⁻²².

Otro aspecto que preocupaba era el de los posibles deterioros de la función renal ligados al uso de cinacalcet, secundarios a la interacción con los inmunosupresores o a la propia reducción de la PTH. Esto último derivaba de las observaciones hechas a partir de paratiroidectomías postrasplante con su consecuencia, en algunos casos, de deterioros de la función renal, posiblemente ligados a empeoramiento de la perfusión del injerto por efecto de la reducción de la PTH²². Ninguno de los estudios publicados ha mostrado deterioro de la función renal en los pacientes en relación con el uso de cinacalcet²⁰⁻²².

Por otro lado, cinacalcet, en general, es bien tolerado. Solo un porcentaje de pacientes bajo, inferior al 5-10 %, ha tenido efectos secundarios digestivos (náuseas, vómitos, etc.), que, en la mayoría de los casos, se consigue superar con reducción o fraccionamiento de la dosis y solo en un 1-3 % de los casos ha obligado a su interrupción^{21,25}.

Por ello, cinacalcet se ha convertido en el eje del tratamiento de los pacientes que asocian PTH elevada con hipercalcemia postrasplante. En la figura 2 se

aporta un esquema general del manejo de la calcemia y la PTH elevadas postrasplante. También, en algunos casos, la introducción de cinacalcet es la única manera de conseguir el control de una hipofosfatemia grave postrasplante (ver esquema de manejo de la hipofosfatemia postrasplante en la figura 3).

En algunos casos, en especial si la función renal postrasplante es buena y la glándula no está muy autonomizada, puede producirse una tendencia a la normalización de la calcemia y la PTH en el primer año postrasplante por regresión de la glándula. Por ello, si los trastornos no son graves, se aconseja una actitud expectante durante el primer año postrasplante. Pasado este, procede en todos los casos una actitud más intervencionista para intentar llevar a valores normales tanto la calcemia como la PTH.

Un autor ha observado que hay una buena correlación entre la dosis final de cinacalcet que llevaba el paciente prestrasplante, en diálisis, y el riesgo de elevación postrasplante de la PTH y la calcemia. Sin duda, la dosis requerida de cinacalcet prestrasplante se relaciona bien con el grado de autonomización de la glándula paratiroidea. Lo observado fue que, si la dosis era de 60 mg/día o superior, era un fuerte predictor de recidiva de PTH elevada postrasplante y sus consecuencias, hipercalcemia, hipofosfatemia, etc. Sugiere el autor que, en estos casos, podría ser útil continuar con el cinacalcet desde el postrasplante inmediato. Ello es objeto de controversia. Por el contrario, si la dosis es de 30 mg/día o inferior, el riesgo de recidiva es muy bajo y procedería una actitud expectante inicial prolongada²⁶.

La introducción de cinacalcet ha tenido como consecuencia una reducción clara del número de paratiroidectomías postrasplante realizadas, quedando muy reducidas sus indicaciones a casos graves que no toleran o donde no se consigue controlar con cinacalcet¹.

Hiperfosfatemia y calcifilaxis

A medida que la función renal del injerto se deteriora, o en otros casos desde el inicio, derivado del cambio de per-

fil del donante, el rechazo u otras incidencias, por partir el injerto de una función renal muy reducida, la fosfatemia puede elevarse.

Su manejo no es diferente al de la misma situación en pacientes no trasplantados. Así lo indica la guía KDIGO: «es razonable manejar estas anomalías como para pacientes con ERC estadios 3-5»⁶.

La selección entre captadores cálcicos o no cálcicos se hará, entre otros, en función del nivel de calcemia y el grado de calcificación vascular del paciente. En pacientes trasplantados, no en diálisis, el efecto del cinacalcet sobre el fósforo es siempre de elevación discreta, por lo que, a dife-

rencia de los algoritmos de tratamiento de los pacientes en diálisis, no parece aconsejable su introducción para tratar la hiperfosfatemia, aunque la PTH esté elevada, al menos hasta que la fosfatemia esté controlada. Deberá considerarse también la dieta y el hecho de que todos los preparados de vitamina D incrementan la absorción digestiva de fósforo^{1,6}.

En los poco frecuentes casos de calcifilaxis que se presentan postrasplante, su tratamiento tampoco es diferente al de esta en otras situaciones^{1,6}. Aunque, si no es un caso muy grave, suele preferirse, después de un tratamiento de inducción inicial intravenoso, seguir por vía oral con cinacalcet, bifosfonatos, etc.

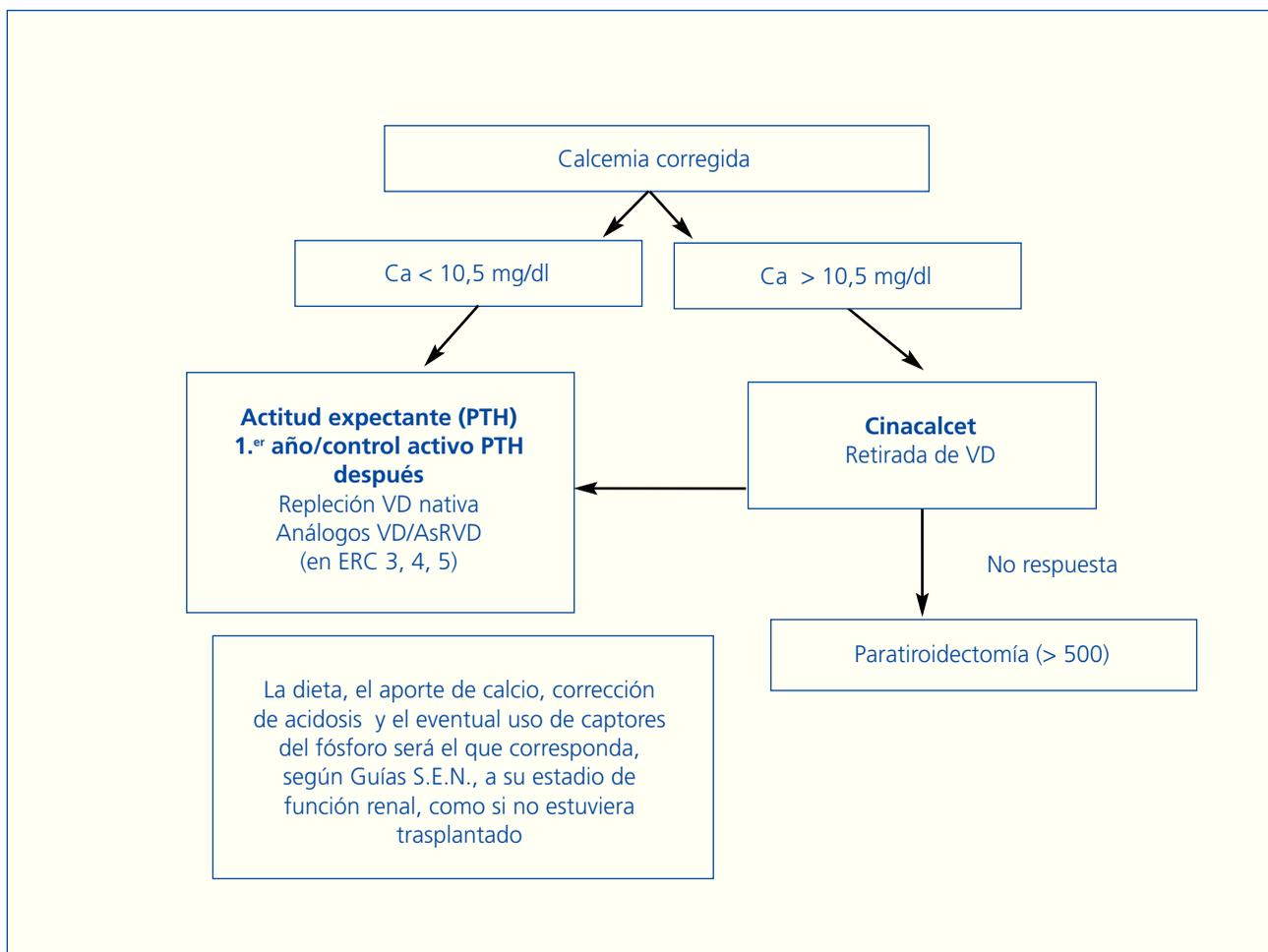


Figura 2. Control de la calcemia y la hormona paratiroidea postrasplante renal.

AsRVD: agonista selectivo del receptor de la vitamina D; Ca: calcio; ERC: enfermedad renal crónica; PTH: hormona paratiroidea; VD: vitamina D.

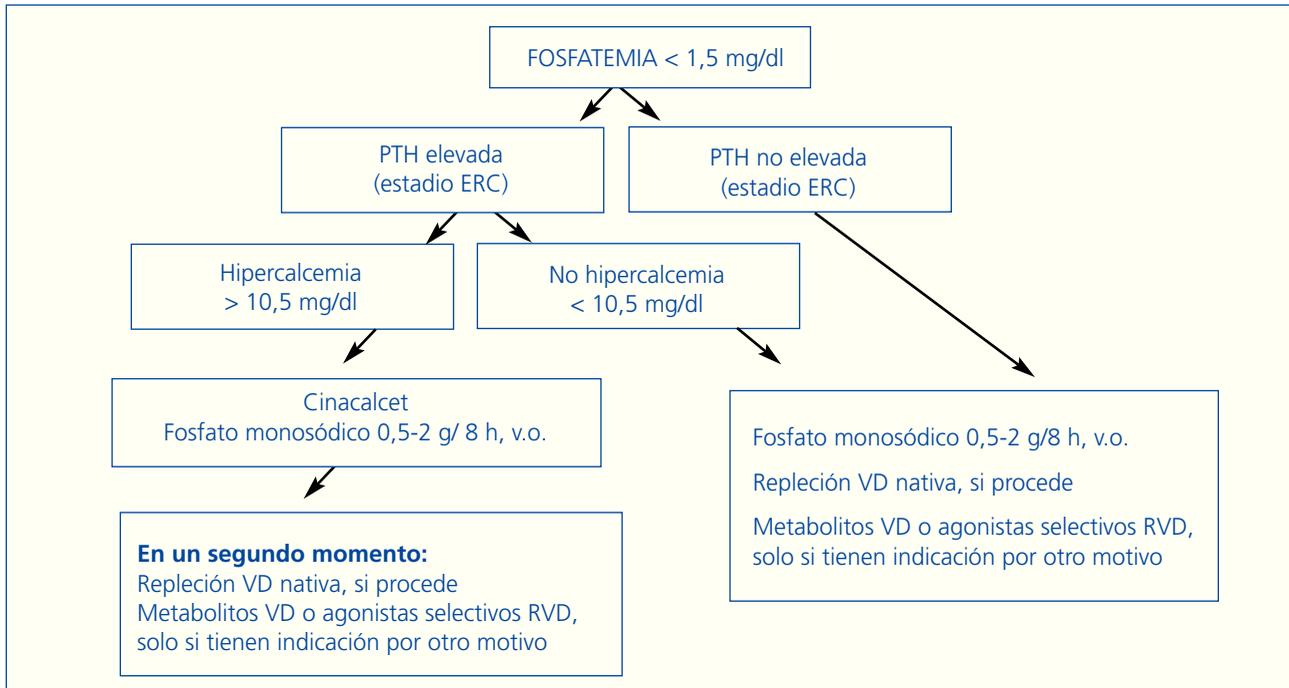


Figura 3. Tratamiento de la hipofosfatemia postrasplante.

ERC: enfermedad renal crónica; PTH: hormona paratiroidea; RVD: receptor de la vitamina D; VD: vitamina D.

CONCEPTOS CLAVE

1. La repleción de vitamina D nutricional en los pacientes trasplantados renales es conveniente (evidencia nivel B, recomendación fuerte) y puede hacerse de manera segura (evidencia nivel C, recomendación débil).
2. En la prevención de la masa ósea baja postrasplante en pacientes de bajo riesgo inmunológico debe considerarse la reducción, o suspensión en su caso, de los esteroides (evidencia nivel A, recomendación fuerte).
3. Combinaciones de calcitriol o alfacalcidol con calcio oral, ambos en dosis bajas, o bifosfonatos orales o intravenosos son las estrategias farmacológicas de elección en la prevención y el tratamiento de la masa ósea baja en el primer año postrasplante (ambas estrategias de tratamiento: evidencia nivel A, recomendación fuerte). Faltan datos sobre el tratamiento de esta misma situación después del primer año.
4. En casos de masa ósea baja con sospecha de adinamia ósea, debe considerarse una biopsia ósea. Si se confirma la adinamia, o no se realiza la biopsia, los antirresortivos están contraindicados y serán de elección los anabólicos (teriparatida o PTH sintética) (evidencia nivel C, recomendación débil).
5. En casos de hipercalcemia postrasplante con PTH elevada, el cinacalcet es eficaz en la reducción de la calcemia y la PTH, produciendo también elevación de los niveles bajos de fosfatemia. Es, pues, el tratamiento de elección de esta situación (evidencia nivel B, recomendación fuerte).
6. Cinacalcet no interacciona con los inmunosupresores ni se han observado con su uso deterioros de la función renal del injerto (evidencia nivel B).
7. La hiperfosfatemia y la calcifilaxis postrasplante deben tratarse de igual manera que estas mismas situaciones en otros momentos evolutivos de la ERC. También las indicaciones de paratiroidectomía postrasplante se considerarán de igual manera (las tres situaciones: evidencia nivel D, recomendación débil).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torregrosa JV, Bover J, Cannata J, Lorenzo V, de Francisco ALM, Martínez I, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-M.M.). *Nefrología* 2011;31(Suppl 1):3-32.
2. Kanter J, Crespo J, Beltrán S, Gavela E, Sancho A, Ávila A, et al. Vitamin D deficiency in a renal transplant population: safe repletion with moderate doses of calcidiol. *Transplant Proc* 2010;42:2917-20.
3. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1483-90.
4. Wissing KM, Broeders N, Moreno-Reyes R, Gervy C, Stallenberg B, Abramowicz D. A controlled study of vitamin D3 to prevent bone loss in renal-transplant patients receiving low doses of steroids. *Transplantation* 2005;79(1):108-15.
5. Sessa A, Esposito A, Iavicoli GD, Lettieri E, Dente G, Costa C, et al. Immunosuppressive agents and bone disease in renal transplant patients with hypercalcemia. *Transplant Proc* 2010;42(4):1148-55.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Transplant bone disease. Am J Transplant* 2009;9(Suppl 3):S1-155.
7. Torres A, García S, Gómez A, González A, Barrios Y, Concepción MT, et al. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. *Kidney Int* 2004;65(2):705-12.
8. El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M, Ghoneim MA. Preventing bone loss in renal transplant recipients with vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(11):2975-9.
9. Mitterbauer C, Schwarz C, Haas M, Oberbauer R. Effects of bisphosphonates on bone loss in the first year after renal transplantation--a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(8):2275-81.
10. Cruz DN, Brickel HM, Wysolmerski JJ, Gundberg CG, Simpson CA, Klinger AS, et al. Treatment of osteoporosis and osteopenia in long-term renal transplant patients with alendronate. *Am J Transplant* 2002;2(1):62-7.
11. Grotz W, Nagel C, Poeschel D, Cybulla M, Petersen KG, Uhl M, et al. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(7):1530-7.
12. Coco M, Glicklich D, Faugere MC, Burris L, Bognar I, Durkin P, et al. Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(10):2669-76.
13. Torregrosa JV, Fuster D, Pedrosa S, Diekmann F, Campistol JM, Rubí S, et al. Weekly risedronate in kidney transplant patients with osteopenia. *Transpl Int* 2007;20(8):708-11.
14. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, Kletzmayer J, Schwarz C, Mitterbauer C, et al. Zoledronic acid to prevent bone loss in the first 6 months after renal transplantation. *Kidney Int* 2003;63(3):1130-6.
15. Grotz WH, Rump LC, Niessen A, Schmidt-Gayk H, Reichelt A, Kirste G, et al. Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. *Transplantation* 1998;66:1004-8.
16. Cejka D, Benesch T, Krestan C, Roschger P, Klaushofer K, Pietschmann P, et al. Effect of teriparatide on early bone loss after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008;8(9):1864-70.
17. Palmer SC, Strippoli GF, McGregor DO. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2005;45(4):638-49.
18. Palmer SC, McGregor DO, Strippoli GFM. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD005015.
19. Miller PD. Treatment of osteoporosis in chronic kidney disease and endstage renal disease. *Curr Osteoporos Rep* 2005;3:5-12.
20. Toro FJ, Bernal G, Navarro M, Cabello V, García R, Pereira P, et al. Calcimimetics and bone mineral density in renal transplant patients with persistent secondary hyperparathyroidism. *Transplant Proc* 2009;41(6):2144-7.
21. Bergua C, Torregrosa JV, Fuster D, Gutiérrez-Dalmau A, Oppenheimer F, Campistol JM. Effect of cinacalcet on hypercalcemia and bone mineral density in renal transplanted patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplantation* 2008;86(3):413-7.
22. Borstnar S, Erzen B, Gmeiner Stopar T, Kocjan T, Arnol M, Kandus A, et al. Treatment of hyperparathyroidism with cinacalcet in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2010;42(10):4078-82.
23. Trombetti A, Richert L, Hadaya K, Graf JD, Herrmann FR, Ferrari SL, et al. Early post-transplantation hypophosphatemia is associated with elevated FGF-23 levels. *Eur J Endocrinol* 2011;164(5):839-47.
24. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH, Haller H, et al. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant* 2005;5:1934-41.
25. de Francisco AL. New strategies for the treatment of hyperparathyroidism incorporating calcimimetics. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(5):795-811.
26. Torregrosa JV, Bergua C, Martínez de Osaba MJ, Oppenheimer F, Campistol JM. Evolution of secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation in patients receiving cinacalcet on dialysis. *Transplant Proc* 2009;41(6):2396-8.