

Enfermedad mineral ósea del trasplante renal: clínica y diagnóstico

M. José Pérez-Sáez¹, Marta Crespo¹, Frederic Cofan², Ángel Alonso-Melgar³, Joan M. Díaz⁴, Pedro Errasti⁵, Julia Fijo⁶, Pilar Fraile⁷, Álex Gutiérrez-Dalmau⁸, Ana Hernández⁹, Luisa Jimeno¹⁰, María O. López¹¹, Rafael Romero¹², María J. Sanahuja¹³, Rosa Sánchez¹⁴

¹ Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

² Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

³ Servicio de Nefrología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid

⁴ Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona

⁵ Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

⁷ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. Salamanca

⁸ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

⁹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

¹⁰ Servicio de Nefrología. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia

¹¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

¹² Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

¹³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

¹⁴ Servicio de Nefrología. Hospital General de Segovia.

Nefrología Sup Ext 2013;4(1):27-42

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2013.Jan.11951

La enfermedad mineral ósea del trasplante renal (TR) es el término que se emplea en la actualidad para englobar las alteraciones del metabolismo mineral, óseas y extraóseas, que aparecen en el TR. En este capítulo queremos presentar las conclusiones que se alcanzaron en las jornadas Prometeo dedicadas a este tema en relación con la clínica que lo caracteriza y su diagnóstico.

CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas asociadas a la enfermedad mineral ósea del TR comprenden desde alteraciones analíticas aisladas hasta fracturas óseas, dependiendo del

grado y severidad de la enfermedad mineral ósea previa y de la intervención de otros factores implicados en este tipo de pacientes, como el tratamiento inmunosupresor.

Alteraciones analíticas

Trastornos del calcio

El perfil del calcio de los pacientes trasplantados renales difiere del perfil del paciente con hiperparatiroidismo (HPT) y enfermedad renal crónica (ERC). En el postrasplante precoz (desde el primer día posintervención quirúrgica), el calcio desciende en aproximadamente un 40 % de los pacientes¹. Este hecho puede ser debido a un cese de los suplementos de vitamina D y de los captadores de fósforo cálcicos en el momento del trasplante. Además, un aumento brusco en la excreción urinaria de calcio, el empleo de dosis altas de esteroides y el déficit de ab-

Correspondencia: Marta Crespo

Servicio de Nefrología.
Hospital del Mar. Barcelona.
96685@parcdesalutmar.cat

sorción intestinal también contribuirían a este trastorno. Los pacientes con niveles altos de hormona paratiroidea (PTH) pretrasplante presentan menos hipocalcemia pos-TR (grado de evidencia BAJO). Posteriormente, se produce un incremento en los niveles de calcio sérico hasta niveles normales/altos. Hasta un 66 % de los pacientes trasplantados renales tienen hipercalcemia dentro de los tres primeros meses pos-TR²⁻⁸. Aunque esta hipercalcemia tiende a resolverse en la mayoría en los primeros 6-8 meses⁹, se ha comprobado que persiste en un 42 % después del primer año pos-TR, en un 12 % entre el primer y el quinto año, y en un 13 % de pacientes con más de cinco años pos-TR¹⁰ (grado de evidencia ALTO). El tiempo en hemodiálisis (HD) y los niveles de PTH pre-TR son factores que se han relacionado con la hipercalcemia persistente pos-TR¹¹. Esta hipercalcemia puede venir sustentada por tres vías diferentes: el aumento de la reabsorción tubular de calcio en un riñón funcionante, el aumento de la absorción intestinal y el aumento de la resorción ósea; todas ellas estimuladas por la PTH. Aunque sí se ha comprobado que los pacientes trasplantados renales tienen aumentada la reabsorción tubular de calcio³, no está tan claro el aumento esperado en la absorción intestinal de calcio (por aumento en la síntesis de vitamina D en un riñón funcionante)³. En cuanto al papel hipercalcemiante de la PTH a nivel óseo, se ha asociado la hipercalcemia pos-TR a enfermedad de alto y bajo remodelado óseo^{3,12,13}, según si el hueso del paciente trasplantado es resistente a la PTH (no contribuyendo en este caso la resorción ósea a la hipercalcemia)¹⁴ o si el mecanismo por el que el hueso se mantiene resistente a la PTH se libera tras el TR (en cuyo caso aun niveles bajos de PTH pueden contribuir a una enfermedad ósea de alto remodelado y a una acción hipercalcemiante de la PTH a través de la resorción ósea)¹⁵ (grado de evidencia MODERADO).

Trastornos del fósforo

En la enfermedad mineral ósea pos-TR, en contra de lo que ocurre en la ERC, se produce una hipofosforemia debida a pérdida urinaria (muy frecuente en el período postrasplante precoz; más del 90 % de los pacientes),

que persiste una media de cinco semanas pos-TR (grado de evidencia ALTO)¹⁶⁻¹⁸. Esta hipofosforemia está condicionada por una PTH elevada pre-TR que puede llevar a cabo su efecto fosfatúrico en un riñón funcionante¹⁸. A su vez, niveles elevados de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) en el período pretrasplante favorecen la hipofosforemia pos-TR, ya que también estimulan la eliminación urinaria de fósforo¹⁹. El grado de HPT pretrasplante²⁰ (grado de evidencia ALTO) y los niveles elevados de FGF-23¹⁹ (grado de evidencia MODERADO) se relacionan por tanto con esta hipofosforemia en el período postrasplante precoz. A medida que los niveles de PTH se van normalizando, los niveles de fósforo también, y tan solo un 5 % de los pacientes persisten con hipofosforemia un año después del trasplante²¹. Algunos estudios recientes sugieren que la hipofosforemia postrasplante es a menudo independiente de la PTH²², jugando un mayor papel el FGF-23^{19,23,24} y posiblemente otras fosfatoinas^{17,25}. La hipofosforemia se relaciona con alteraciones en el remodelado óseo que incluyen descenso en la actividad osteoblástica que conduce a raquitismo y osteomalacia^{25,26}.

La hiperfosforemia en el trasplante es un trastorno tardío y se asocia con el grado de insuficiencia renal y el nivel de HPT secundario (grado de evidencia ALTO).

Alteración de la hormona paratiroidea

Inmediatamente después del TR se produce un descenso en la PTH, con una pendiente más acusada en los tres primeros meses pos-TR², bajando la PTH hasta un 50 % de sus valores basales, según el nivel de PTH pre-TR, a expensas de una reducción en la masa glandular funcional²⁷. Sin embargo, un tercio de los pacientes trasplantados renales permanece con niveles inadecuadamente elevados de PTH después de seis meses postrasplante, más del 25 % al año^{2,6} y hasta un 20 % después de cinco años²⁸. Este HPT persistente puede deberse a hiperplasia monoclonal de la glándula paratiroidea^{15,29}.

Además, la disfunción crónica del injerto con filtrado glomerular estimado (FGe) inferior a 60 ml/min/1,73 m²,

una circunstancia frecuente entre los trasplantados renales, conlleva un HPT secundario. Existe una relación inversa entre los niveles de PTH y FGF^{20,28,30} (grado de evidencia BAJO). Estos pacientes con un grado de insuficiencia renal presentan hiperplasia en la glándula paratiroides³¹, con disminución de los receptores de calcio y de vitamina D en el tejido paratiroideo que incrementa la resistencia a los mecanismos de control de la PTH^{32,33}. Varios factores se han relacionado como contribuyentes a la persistencia del HPT pos-TR, como la severidad del HPT pre-TR (que probablemente refleja el grado de autonomía de la glándula) y el tiempo en diálisis previo al trasplante^{31,33,34}. También influyen el grado de disfunción del injerto³⁰, los niveles bajos de vitamina D y el déficit de expresión de receptores de vitamina D, calcio y FGF-23 en la paratiroides^{6,35-37} (grado de evidencia MUY BAJO).

Por otra parte, es importante destacar que dos estudios publicados en trasplantados renales con biopsias óseas no encuentran correlación entre los niveles de PTH y el remodelado óseo^{13,38}. Otro estudio reciente, además, siembra la duda sobre el rango estipulado para PTH para cada estadio de ERC y su sensibilidad/especificidad para detectar un aumento de marcadores bioquímicos de remodelado óseo³⁹.

Niveles de vitamina D

A diferencia de los pacientes con ERC, los pacientes trasplantados tienen la capacidad de sintetizar calcitriol (1,25OH-vitamina D). Sin embargo, en el período pos-TR precoz, a pesar de los altos niveles de PTH y de la hipofosforemia (estímulos para la síntesis de 1,25OH-vitamina D), el déficit de calcitriol es prevalente comparado con la población general⁴⁰ y no se normaliza hasta los 12 meses postrasplante (grado de evidencia BAJO). Esto podría estar condicionado por un déficit en los depósitos de calcidiol (25OH-vitamina D) y una actividad de la 1 α -hidroxilasa disminuida¹⁹. Además, niveles elevados de FGF-23 reducen la expresión de la 1 α -hidroxilasa⁴¹, por lo que se ha establecido una relación independiente entre los niveles de FGF-23 y el déficit de vitamina D⁴². Los factores predictores de niveles bajos

de 1,25OH-vitamina D son la terapia inmunosupresora, los niveles de PTH, el FGF-23 y la función renal¹⁹ (grado de evidencia MODERADO).

Los pacientes trasplantados renales también presentan niveles de calcidiol más bajos comparados con sujetos sanos de la misma edad y sexo (grado de evidencia BAJO), tanto en el postrasplante inmediato como a largo plazo⁴³; y un 50 % (entre un 30 % y un 80 %) de los receptores de TR tienen insuficiencia de 25OH-vitamina D pos-TR⁴⁴. El déficit de calcidiol se relaciona de forma inversa con la PTH, independientemente de los niveles de calcitriol. Este déficit se ha explicado por una exposición solar reducida en estos pacientes debido a su riesgo de cáncer de piel⁴⁵.

Alteraciones óseas

El conjunto de alteraciones metabólicas de la insuficiencia renal crónica, incluido el TR, tiene su expresión histológica en la osteodistrofia renal, que se clasifica en cuatro grupos principales: enfermedad ósea de alto remodelado, de bajo remodelado o adinámica, osteodistrofia renal mixta y osteomalacia^{46,47} (figura 1).

En los primeros estudios publicados con biopsias óseas, las lesiones óseas histológicas encontradas en los trasplantados renales eran muy heterogéneas^{48,49}, incluyendo una alta prevalencia de enfermedad de alto remodelado asociada a un HPT secundario persistente^{50,51}, histología con formación ósea normal⁵⁰ y enfermedad ósea de bajo remodelado^{52,53}. La mineralización prolongada sin osteoide también ha sido descrita^{50,52,53}, mientras que la osteomalacia franca ha sido un hallazgo raramente observado⁵⁴.

Más recientemente, se han publicado algunos trabajos sobre la histología ósea pos-TR donde se describe una menor masa ósea de los pacientes trasplantados comparados con la población general, ajustados por edad y sexo³⁸; alta prevalencia de enfermedad ósea adinámica postrasplante⁵⁵; disminución de la formación ósea en el postrasplante precoz⁵⁶; y otros datos menos uniformes⁵⁷.

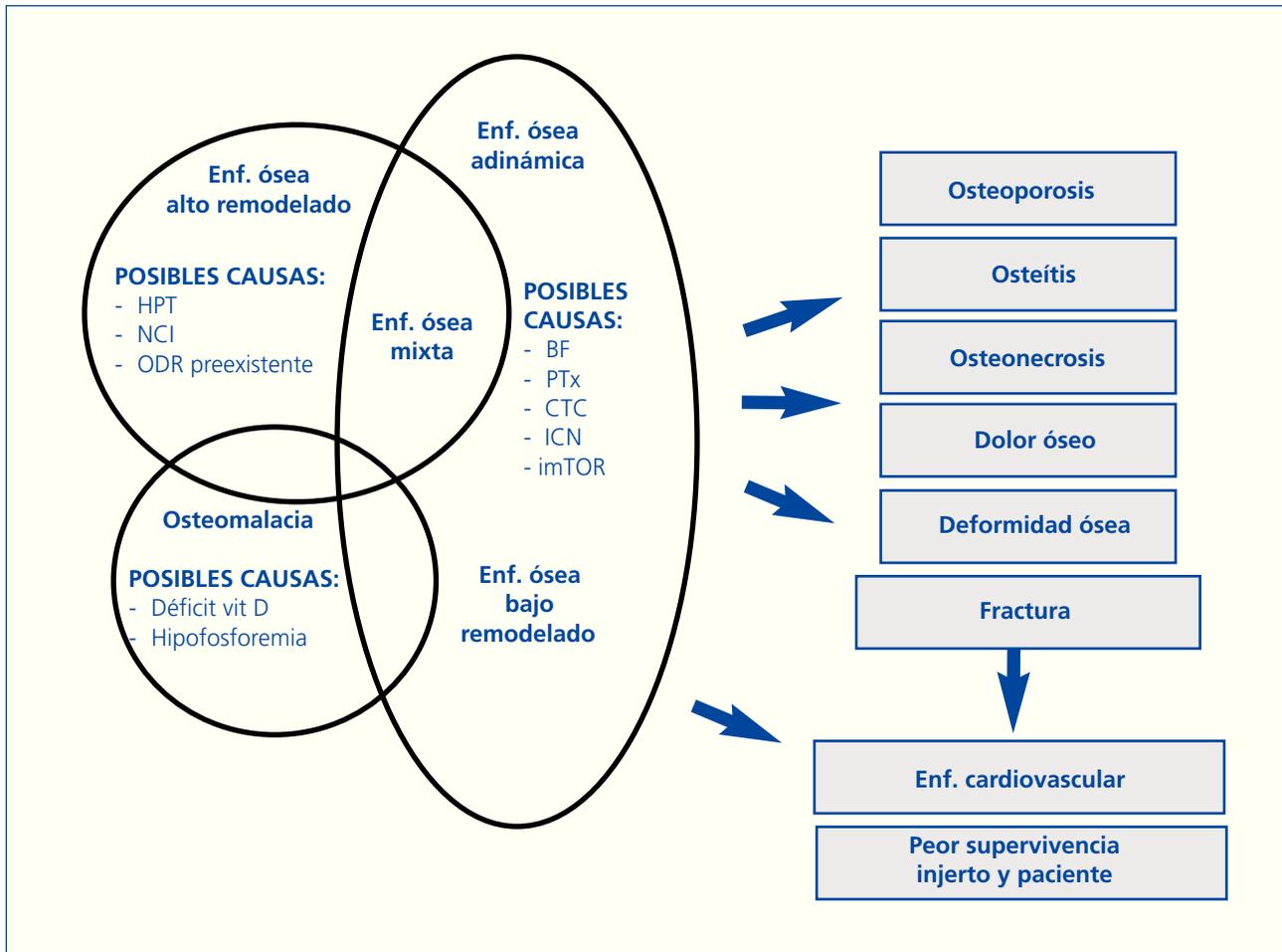


Figura 1. Principales tipos de enfermedad mineral ósea en pacientes trasplantados.

BF: bifosfonatos; CTC: corticoides; Enf: enfermedad; HPT: hiperparatiroidismo; ICN: inhibidores de la calcineurina; imTOR: inhibidores de mTOR; NCI: nefropatía crónica del injerto; ODR: osteodistrofia renal; P: fósforo; PTx: paratiroidectomía; vit: vitamina.

Adaptado de Kalantar-Zadeh et al.¹⁰⁸.

Si analizamos todos los estudios con biopsia ósea, la enfermedad ósea de bajo remodelado (incluidas la enfermedad adinámica y la osteomalacia) parece ser un hallazgo frecuente. La principal alteración en el remodelado óseo pos-TR es el descenso en la formación ósea y la mineralización a favor de la resorción ósea persistente.

Osteoporosis

Las alteraciones óseas suponen una causa principal de morbilidad en los pacientes trasplantados renales a lar-

go plazo^{58,59}. El 30-35 % de los pacientes trasplantados tiene osteoporosis (grado de evidencia BAJO).

La densidad mineral ósea (DMO) medida por densitometría desciende rápidamente en los primeros seis meses después del trasplante (de un 5,5 % a un 19,5 %^{52,60,61}, aproximadamente un 1,6 % por mes trasplantado⁶²), con pérdida del 4-9 % de DMO lumbar y 5-8 % femoral en este primer período. Posteriormente, el ritmo de pérdida decrece a solo un 2,6-8,2 %^{63,64} entre el sexto y el duodécimo mes, y a un 0,4-4,5 % de ahí en adelante^{65,66}. La recuperación a partir de los 12-18 meses pos-TR puede estar en relación con la reducción de la dosis de esteroides

(grado de evidencia MODERADO). La pérdida principal es a expensas de hueso trabecular, aunque el cortical se puede ver afectado también.

En los pacientes con HPT persistente después del trasplante se ha descrito enfermedad ósea de alto o bajo remodelado^{13,57}.

Los factores predisponentes más importantes para el desarrollo de «baja masa ósea» son la edad y el uso de esteroides (grado de evidencia BAJO). Otros factores descritos son el sexo, los episodios de rechazo (grado de evidencia MUY BAJO), la menopausia, el bajo peso, la diabetes, la ingesta baja de calcio, la inmovilización, el alcoholismo, los niveles elevados de PTH y los factores genéticos (grado de evidencia BAJO).

Aunque varios estudios sugieren que los niveles elevados de PTH pre-TR se asocian con una mayor pérdida de masa ósea pos-TR, los datos son contradictorios, ya que otros estudios señalan que son los niveles bajos de PTH los que se asocian a mayor pérdida de masa ósea en el postrasplante precoz⁶⁷ (grado de evidencia BAJO).

La hipofosforemia es un factor contribuyente a la pérdida de masa ósea⁶⁸; por tanto, niveles altos de FGF-23 pre-TR se asocian con una pérdida mayor de DMO durante el primer año del trasplante⁶⁷ (grado de evidencia BAJO).

Los fármacos inmunosupresores pueden tener un impacto relevante en la enfermedad mineral ósea⁶⁹⁻⁷². Los esteroides se relacionan claramente con la «baja masa ósea» pos-TR (grado de evidencia BAJO/MODERADO). Durante los primeros meses pos-TR, se produce un remodelado acelerado mediado por esteroides que lleva a una pérdida de masa ósea en hueso esponjoso⁵⁸. La pérdida de masa ósea inducida por esteroides⁷³⁻⁷⁵ se ha relacionado con: a) efecto tóxico directo sobre el osteoblasto y aumento de la actividad osteoclástica⁷⁵; b) descenso de la absorción intestinal de calcio; c) reducción de las hormonas gonadales; d) disminución de la producción de IGF-1 (factor de crecimiento insulínico-1) I; e) descenso de sensibilidad a la PTH; f) aumento del RANKL (activador del ligando del receptor del factor nuclear kappa-

beta); y g) aumento de la osteoclastogénesis^{59,75,76}. De hecho, se ha descrito una reducción en el riesgo de fractura en los pacientes a los que se les hace una retirada precoz de los esteroides⁷⁷.

Se ha descrito una tasa mayor de osteoporosis asociada a los inhibidores de calcineurina (ICN)^{78,79}; sin embargo, no se ha demostrado en la clínica mayor número de fracturas^{80,81} (grado de evidencia BAJO).

En estudios experimentales con roedores, no se han encontrado evidencias clínicas que demuestren algún efecto de micofenolato o azatioprina sobre el volumen óseo^{82,83} (grado de evidencia BAJO).

En cuanto a los inhibidores de la señal de proliferación, sirolimus podría interferir con la proliferación y la diferenciación de osteoblastos⁸⁴, aunque no se ha demostrado efecto delétero óseo en roedores⁸⁵, y everolimus reduce la pérdida de masa ósea esponjosa en ratas ooforectomizadas disminuyendo la resorción mediada por osteoclastos⁸⁶ (grado de evidencia BAJO).

Los ICN aumentan el riesgo de osteonecrosis por aumento de la vasoconstricción⁸⁷ y los esteroides pueden causar osteonecrosis por diferenciación de células madre mesenquimales a adipocitos con aumento de la presión intraósea, colapso de los sinusoides de la médula y aumento de apoptosis de osteoblastos y osteoclastos⁸⁸.

Fracturas

El 20-25 % de los trasplantados renales desarrolla fracturas (vertebrales y periféricas) a los cinco años pos-TR (grado de evidencia MODERADO). La incidencia es de 3,6 a 3,8 veces mayor que en la población general^{80,90} (grado de evidencia ALTO), incluso en el postrasplante precoz⁹¹. El riesgo de fractura de cadera es un 34 % mayor en los pacientes que se trasplantan que en los que permanecen en lista de espera en HD en las primeras semanas, pero desciende un 1 % por mes hasta igualarse el riesgo en el día 630⁹⁰.

La edad avanzada y la nefropatía diabética son factores de riesgo de fractura, mientras que la actividad física es

Revisiones

un factor protector⁸⁰. Otros factores descritos asociados a fractura son el bajo peso, el sexo femenino y el trasplante páncreas-riñón, la raza blanca, la incompatibilidad HLA, la diabetes, la diálisis pre-TR, el injerto procedente de donante cadáver y el uso de inducción agresiva^{89,91-93} (grado de evidencia BAJO/MODERADO).

Los pacientes trasplantados tienen un riesgo especial de fracturas vertebrales, mayor que el de fractura en las extremidades inferiores⁸⁰.

Afectación vascular

Las calcificaciones vasculares son frecuentes en la población en diálisis y son un predictor independiente de mortalidad cardiovascular y por todas las causas en estos pacientes⁹⁴. La prevalencia de calcificaciones vasculares en el momento del trasplante es alta (25-50 %) y varía según la exploración empleada en su valoración (grado de evidencia ALTO). La presencia de calcificaciones vasculares detectadas por radiología simple se asocia con un incremento de la mortalidad global y cardiovascular en los pacientes no diabéticos⁹⁵ (grado de evidencia MODERADO).

En pacientes trasplantados renales también se han observado calcificaciones coronarias^{96,97}. Un estudio realizado en 79 individuos asintomáticos demostró que hasta el 65 % tenía calcificaciones coronarias en el momento del TR y estas se relacionaban con la edad del receptor y el tiempo en diálisis previo al TR⁹⁸ (grado de evidencia MODERADO). Aunque el TR reduce la incidencia de calcificaciones coronarias a tasas similares a las de la población general y enlentece su progresión con respecto a los sujetos que permanecen en HD⁹⁹, es frecuente que exista progresión de calcificaciones coronarias en relación con el HPT pos-TR⁹⁶.

Supervivencia del paciente y del injerto

La presencia de niveles elevados de PTH y de calcemia se ha relacionado con calcificación del injerto¹⁰⁰, que tiene un impacto negativo sobre la supervivencia del injer-

to. La hipercalcemia pos-TR puede dañar la función del injerto renal mediante la inducción de vasoconstricción¹⁰¹ o creando depósitos túbulo-intersticiales¹⁰². Además se ha relacionado con la calcificación vascular y de tejidos blandos y con el aumento del riesgo cardiovascular pos-TR¹⁰⁰. La hipercalcemia condiciona peor supervivencia del injerto y del paciente^{100,102}. También las alteraciones del fósforo pre-¹⁰³ y postrasplante^{104,105} se han asociado con anemia⁵⁰ y con una peor supervivencia del injerto y de los pacientes trasplantados renales (grado de evidencia BAJO) y el FGF-23 ha mostrado un valor predictivo negativo en estudios de prevalencia realizados sobre TR¹⁰⁶. Asimismo, niveles elevados de PTH pre-¹⁰⁷ y pos-TR⁹⁸ están asociados a peores resultados, incluida la peor función del injerto.

La masa ósea baja pretrasplante también se ha asociado con un incremento de la mortalidad pos-TR (grado de evidencia MODERADO), como las fracturas que requieren hospitalización, que conllevan un riesgo mayor de mortalidad del paciente⁹¹.

DIAGNÓSTICO

Las recomendaciones diagnósticas de la enfermedad mineral ósea pos-TR se fundamentan en las diferentes guías de práctica clínica^{109,114}, fundamentalmente centradas en la enfermedad mineral ósea de la ERC. La práctica habitual es aplicar a los pacientes trasplantados las medidas de los pacientes con ERC, aunque existen algunas salvedades.

El HPT postrasplante ocurre aproximadamente en la mitad de los pacientes que se someten a trasplante^{31,115,116}. Sin embargo, a menudo no es diagnosticado o sufre un diagnóstico tardío. La identificación precoz de los pacientes con riesgo es imprescindible para la instauración de un tratamiento adecuado.

Los pacientes trasplantados renales pueden ser clasificados en tres categorías con respecto al HPT¹¹⁷:

- Aquellos que no presentan HPT persistente con/sin alteraciones de la PTH que se resuelven en los tres primeros meses postrasplante.

- Aquellos con HPT secundario persistente debido a una involución retrasada de las glándulas paratiroides hiperplásicas.
- Aquellos con HPT terciario por expansión monoclonal de la glándula paratiroides previa al TR.

Son varias las herramientas diagnósticas que podemos usar para identificar las alteraciones del metabolismo óseo mineral de los pacientes con TR.

Determinaciones analíticas

Debido a la variabilidad en los parámetros analíticos del metabolismo óseo mineral a lo largo del pos-TR, se recomienda:

Determinaciones en el peritrasplante

Determinaciones de calcio y fósforo en cada control analítico (al menos semanalmente hasta que permanezcan estables) (grado de evidencia MODERADO).

En este momento del trasplante, como se ha descrito anteriormente, las alteraciones más frecuentemente observadas son la hipocalcemia y la hipofosforemia. Es importante tener en cuenta el ajuste de los niveles de calcio en pacientes con hipoalbumi-

nemia (hecho también frecuente en el postrasplante inmediato).

La hipofosforemia, un trastorno muy frecuente en el postrasplante inmediato, se asocia a pérdida de masa ósea en el pos-TR^{3,26}.

Determinaciones en el postrasplante

La frecuencia de las determinaciones analíticas a lo largo del trasplante dependerá de la presencia de alteraciones y de la magnitud de estas, así como del grado de progresión de la ERC. La recomendación de la frecuencia en la determinación de los parámetros analíticos se resume en la tabla 1.

No existe una correlación exacta entre los niveles de calcio y fósforo y la enfermedad ósea subyacente, pero su monitorización es imprescindible a la hora de elegir un tratamiento y de monitorizar sus posibles efectos secundarios. La hipercalcemia postrasplante es frecuente y se ha relacionado con enfermedad de alto y bajo remodelado^{12,13,25}; la hiperfosforemia es un trastorno tardío, asociado a la progresión de la ERC en el TR.

A pesar de que en la ERC se considera la PTH como un buen marcador de la enfermedad ósea subyacente, no

Tabla 1. Frecuencia recomendada para determinaciones analíticas en el seguimiento postrasplante

ESTADIO	Ca/P	PTH	25OHD	Fosfatasa alcalina	Equilibrio ácido-base
ERC 1-3T	6 meses	Basal, y 6-12 meses según valor	Basal y 2 meses Cada 6 meses si suplementos	Anual o + si PTH ▲	Anual
ERC 4T	3-6 meses	6-12 meses	12 meses Cada 6 meses si suplementos	Anual o + si PTH ▲	3-6 meses
ERC 5T	1-3 meses	3-6 meses	12 meses Cada 6 meses si suplementos	Anual o + si PTH ▲	3 meses

25OHD: 25-hidroxivitamina D; Ca: calcio; ERC: enfermedad renal crónica; P: fósforo; PTH: hormona paratiroidea.

En caso de alteraciones analíticas o manipulaciones terapéuticas, se debe incrementar la frecuencia de las determinaciones para monitorizar eficacia y posibles efectos secundarios.

Revisiones

existe esta correlación entre los niveles de PTH y el remodelado óseo en el TR^{13,38} (grado de evidencia BAJO).

Además, un estudio reciente cuestiona la correlación entre los niveles recomendados de PTH para cada estadio de la ERC y otros marcadores bioquímicos de remodelado óseo³⁹.

La fosfatasa alcalina (FA) total también puede ser útil junto con la PTH como predictora de remodelado óseo. Las ventajas que podría aportar la FA ósea no justifican su coste adicional.

El estudio de otros marcadores de remodelado óseo no es válido en receptores de TR sin función renal normal. Incluso en aquellos con función renal normal su valor aún no está claro (grado de evidencia MODERADO).

En cuanto a la vitamina D, clásicamente se define como «insuficiencia» de 25OH-vitamina D (25OHD) o calcidiol los niveles inferiores a 30 ng/ml, y «deficiencia» los niveles menores de 15 ng/ml. Debido a la alta prevalencia de niveles inadecuados de vitamina D entre la población trasplantada (entre un 30 % y un 80 %

de los pacientes presenta «insuficiencia»⁴⁴), se aconseja la medición de niveles de calcidiol basales y si existe intervención terapéutica (grado de evidencia BAJO). No está justificada la determinación seriada frecuente de 1,25OH-vitamina D para el seguimiento de las alteraciones del metabolismo óseo mineral en el paciente con TR.

Asimismo, los trastornos del equilibrio ácido-base son frecuentes entre los trasplantados renales (más del 50 % tienen niveles de bicarbonato < 24 mmol/l¹¹⁸). Esta acidosis metabólica pos-TR ha sido relacionada con niveles elevados de PTH y fósforo y con niveles bajos de calcio¹¹⁸ (grado de evidencia MUY BAJO), observándose también que la corrección de la acidosis disminuye los niveles de PTH¹¹⁹. Por estos motivos, se recomienda la determinación de parámetros de equilibrio ácido-base al menos anualmente.

Los valores séricos de estos parámetros que se proponen para nuestra práctica clínica según la revisión de la literatura, la guía de la Sociedad Española de Nefrología y las K-DOQI/DIGO son los que se muestran en la tabla 2. Si bien, las evidencias no son firmes para aconsejar unos valores bioquímicos determinados, especialmente de PTH.

Tabla 2. Valores bioquímicos recomendados para los distintos estadios de enfermedad renal crónica en el trasplante renal

Trasplante renal		
Calcidiol	Todos los estadios	> 30 ng/ml (2B)
Calcio	Todos los estadios	8,4-9,5 mg/dl (2D) (Tolerancia hasta 10 mg/dl)
Fósforo	Todos los estadios	2,5-4,5 mg/dl (2C)
PTH	Estadio 3T	35-70 pg/ml (2D)
	Estadio 4-5T	70-110 pg/ml (2C)
	Estadio 5T	150-300 pg/ml (2B) (Evitar > 500 o < 100)

PTH: hormona paratiroidea.

Adaptada de las guías S.E.N. para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en pacientes con enfermedad renal crónica.

Entre paréntesis aparecen los niveles de evidencia para cada determinación.

Técnicas de imagen (tabla 3)

Se recomienda un estudio basal (entre el mes 0 y 1 posttrasplante) a todos los pacientes con TR para evaluar el riesgo de fractura y la posible afectación vascular basal. Para ello, se realizará una radiografía simple anteroposterior y lateral de columna dorso-lumbar a todos los pacientes, para identificar posibles fracturas lumbares y calcificaciones vasculares.

Los principales factores de riesgo asociados a fracturas son: HPT secundario severo, antecedentes personales de fracturas, osteoporosis previa, antecedentes familiares de primer grado de fractura de cadera, masa ósea baja conocida, déficit de 25OHD, edad mujeres > 50 años y varones > 65 años. En estos pacientes se realizará una densitometría basal entre el mes 0 y 1 posttrasplante (figura 2).

Tabla 3. Técnicas de imagen

Trasplante renal	
Radiografía simple	Detección de calcificaciones vasculares Riesgo o sospecha de fracturas vertebrales
	Radiografía lateral columna dorso-lumbar Radiografía de abdomen anteroposterior
Densitometría ósea	Estudio basal y bienal: - Mujeres > 50 años/hombres > 65 años - Riesgo elevado Estudio anual si tratamiento con bifosfonatos

Adaptada de las guías S.E.N. para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en pacientes con enfermedad renal crónica.

Radiografía simple

La radiografía simple lateral de columna dorso-lumbar y la radiografía anteroposterior de abdomen inferior permiten detectar calcificaciones vasculares y evaluar fracturas vertebrales, para así poder estratificar el riesgo de nuestros pacientes (grado de evidencia ALTO).

A pesar de que las alteraciones radiológicas siempre suceden a las analíticas, se recomienda la realización de

una radiografía dorso-lumbar basal en el período peri-trasplante, que nos ayudará a catalogar el riesgo de fracturas en el postrasplante y a instaurar el debido tratamiento (grado de evidencia BAJO), ya que la detección de fracturas vertebrales mediante radiografía es predictora de nuevas fracturas (grado de evidencia ALTO).

La identificación de calcificaciones vasculares en el momento del trasplante y estratificar al paciente como de mayor riesgo cardiovascular puede ayudar a la hora de instaurar estrategias terapéuticas que minimicen este riesgo.

Densitometría ósea

La densitometría ósea (DXA) es actualmente el método estándar para determinar la DMO en la población general y es usada como *screening* de osteoporosis en esta población.

Normalmente se analiza el cuello del fémur y la columna vertebral (proyección anteroposterior y lateral). La DXA proporciona información acerca de la cantidad total de mineral en la zona de hueso escaneada y no distingue cambios en el volumen óseo, densidad o matriz ósea. Además no distingue entre hueso cortical

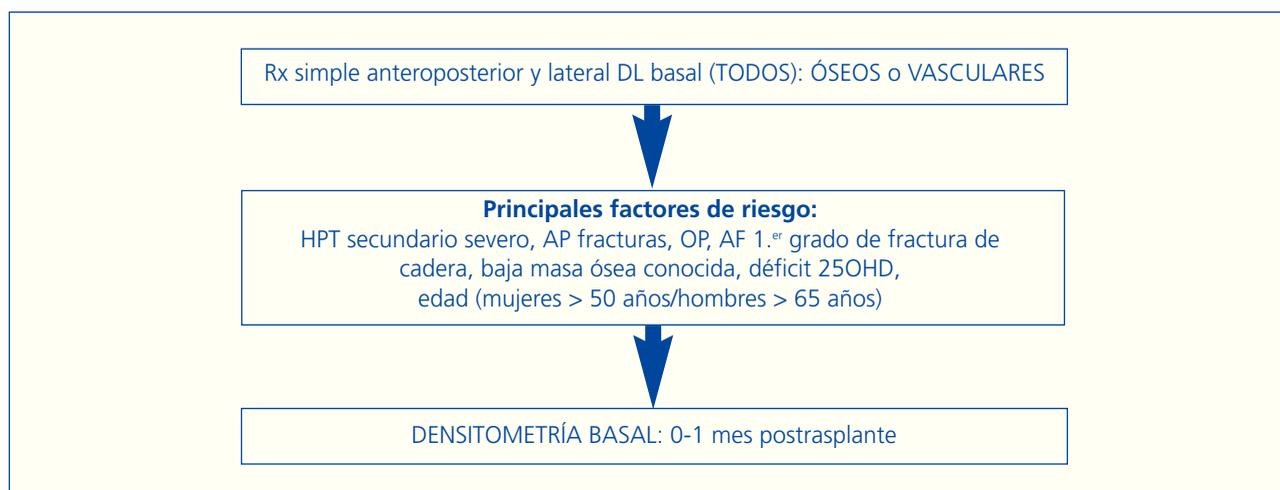


Figura 2. Estudio basal (0-1 mes postrasplante) según riesgo de las alteraciones en el metabolismo óseo-mineral.

25OHD: 25OH-vitamina D; AF: antecedentes familiares; AP: antecedentes personales; DL: dorso-lumbar; HPT: hiperparatiroidismo; OP: osteoporosis; Rx: radiografía.

Revisiones

y esponjoso. En pacientes con ERC, la calcificación tisular o vascular puede interferir con las medidas en hueso y dar valores falsamente elevados. Asimismo, la movilización de calcio postrasplante podría disminuir los valores de DMO, sin realmente cambiar el contenido mineral óseo. A pesar de estas interferencias, la DXA es el método de elección para monitorizar longitudinalmente cambios en la DMO.

La detección de la disminución de masa ósea por DXA predice la aparición de fracturas en receptores de TR con FGe > 30 ml/min (grado de evidencia ALTO). Sin embargo, no se recomienda la realización de DXA en población 4 y 5T, ya que no predice el riesgo de fractura y no se relaciona con la enfermedad ósea del paciente (grado de evidencia MODERADO). La DMO evidenciada por densitometría disminuye durante el primer año postrasplante (desde un 7 % en la columna lumbar¹²⁰ y casi un 4 % en el cuello del fémur¹²¹ en estudios más antiguos, hasta alrededor de un 2 % en la columna y en el cuello femoral en otros más recientes⁶⁷). Después del primer año postrasplante, la DMO se reduce progresivamente de forma moderada.

El papel de la PTH en la pérdida de masa ósea medida por DXA es controvertido, pues algunos estudios encuentran asociación entre el HPT y la pérdida de DMO en los primeros meses postrasplante^{65,122,123} y otros no hallan relación¹²⁴. Del mismo modo, los datos sobre el FGF-23 y su asociación con la pérdida de DMO también son contradictorios^{67,125}.

Por lo tanto, dado el coeficiente de variación de la DXA, la mayoría de los expertos recomiendan no repetirla a intervalos inferiores a dos años, salvo que se prevean pérdidas de hueso muy marcadas (corticoides en dosis altas, etc.). Las recomendaciones en la población trasplantada serían (grado de evidencia ALTO):

- Estudio basal y bienal en mujeres > 50 años y varones > 65 años o pacientes con riesgo elevado.
- Estudio anual si se realiza tratamiento con bifosfonatos.

La DXA en receptores infantiles de TR se relaciona mal con la afectación ósea (grado de evidencia MODERADO).

Biopsia ósea

La biopsia ósea de la cresta ilíaca con doble marcaje con tetraciclinas y el estudio histomorfométrico es el método más preciso para el diagnóstico de la lesión ósea subyacente y es el «patrón oro» para estudiar el valor predictivo de otras técnicas diagnósticas menos invasivas (grado de evidencia ALTO).

Existe una deficiente correlación entre las alteraciones analíticas y las alteraciones histológicas en la biopsia ósea. Pacientes sin alteraciones analíticas relevantes pueden presentar alteraciones en la biopsia ósea (grado de evidencia ALTO).

La biopsia ósea podría estar indicada en casos en los que se plantee paratiroidectomía o tratamiento con bifosfonatos si los datos clínico-analíticos no son definitivos (grado de evidencia ALTO).

Las indicaciones concretas de biopsia ósea que se postulan son¹¹⁴:

- Hipercalcemia e hipofosfatemia inexplicables.
- Fracturas patológicas en ausencia de o ante un mínimo traumatismo.
- Enfermos sintomáticos (por ejemplo, con dolor óseo inexplicable) en presencia de parámetros clínicos incongruentes.
- Preparatiroidectomía si ha habido una exposición importante al aluminio en el pasado o si los parámetros bioquímicos de HPT secundario no son evidentes.
- Antes del inicio del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con filtrado glomerular muy reducido, sobre todo si el valor de PTH es muy bajo.

Evaluación de calcificaciones extraesqueléticas

No existe evidencia científica en la que apoyar la evaluación y seguimiento de las calcificaciones vasculares en pacientes con TR.

Se han postulado numerosas técnicas diagnósticas para la ERC¹¹⁴:

- **Radiografía simple** (manos, abdomen y lateral de columna dorso-lumbar): para valorar las calcificacio-

nes vasculares. Como se ha mencionado anteriormente, la presencia de calcificaciones vasculares detectadas por radiología simple se ha asociado con un incremento de la mortalidad global y cardiovascular en los pacientes no diabéticos⁹⁵ (grado de evidencia MODERADO). Por este motivo, se recomienda en la evaluación basal del receptor de TR (0-1 mes posttrasplante).

- **Ecocardiograma.** Evalúa las calcificaciones valvulares, la geometría y la función cardíaca.
- **Angiotomografía.** Técnica útil y menos invasiva que la angiografía para el estudio morfológico del árbol vascular.
- **Ecografía carotídea.** Detecta calcificaciones en placas de ateroma y estenosis en caso de presentar clínica neurológica. Además permite medir el grosor íntima-media en los vasos carotídeos e incluso detecta calcificaciones que afectan solo a la lámina elástica interna.
- **Velocidad de la onda del pulso carótido-femoral (VOP).** Mide la rigidez (o pérdida de distensibilidad) arterial. La VOP se relaciona con el grado de calcificación vascular.
- **Tomografía axial computarizada helicoidal** o tomografía con multidetectores. Técnica útil para la detección de calcificaciones coronarias. Un estudio reciente observó que solo el 41,4 % de una cohorte de 99 pacientes trasplantados renales estaba completamente libre de calcificaciones coronarias¹²⁶.
- **Electron-beam computed tomography.** La mejor técnica validada para la detección de calcificaciones coronarias, pero extraordinariamente cara.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Evenepoel P, Van Den Bergh B, Naesens M, De Jonge H, Bammens B, Claes K, et al. Calcium metabolism in the early posttransplantation period. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:665-72.
2. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1281-7.
3. Cundy T, Kanis JA, Heynen G, Morris PJ, Oliver DO. Calcium metabolism and hyperparathyroidism after renal transplantation. *Q J Med* 1983;52:67-78.
4. Ramezani M, Einollahi B, Asl MA, Nafar M, Pourfarziani V, Moradi M, et al. Calcium and phosphorus metabolism disturbances after renal transplantation. *Transplant Proc* 2007;39:1033-5.
5. Stavroulopoulos A, Cassidy MJ, Porter CJ, Hosking DJ, Roe SD. Vitamin D status in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:2546-52.
6. Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhövel F, Schmidt-Gayk H, Witzke O, Wagner K, et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:436-42.
7. Schwartz GH, David DS, Riggio RR, Saville PD, Whitsell JC, Stenzel KH, et al. Hypercalcemia after renal transplantation. *Am J Med* 1970;49:42-51.
8. Messa P, Cafforio C, Alfieri C. Calcium and phosphate changes after renal transplantation. *J Nephrol* 2010;23:175-81.
9. Straffen AM, Carmichael DJ, Fairney A, Hulme B, Snell M. Calcium metabolism following renal transplantation. *Ann Clin Biochem* 1994;31:125-8.
10. Babarykin D, Adamsone I, Amerika D, Folkmane I, Rozental R. Disorders of calcium metabolism at various times after renal transplantation. *Ann Transplant* 1999;4:46-53.
11. Fassi J, Rosa Díez G, Imperiali N, Groppa R, Giordani MC, Plantalech L. Prevalence of hypercalcemia following kidney transplantation. *Bone* 2007;41:11.
12. Roe SD, Porter CJ, Godber IM, Hosking DJ, Cassidy MJ. Reduced bone mineral density in male renal transplant recipients: evidence for persisting hyperparathyroidism. *Osteoporos Int* 2005;16:142-8.
13. Borchhardt K, Sulzbacher I, Benesch T, Födinger M, Sunder-Plassmann G, Haas M. Low-turnover bone disease in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:2515-21.
14. Iwasaki Y, Yamato H, Nii-Kono T, Fujieda A, Uchida M, Hosokawa A, et al. Insufficiency of PTH action on bone in uremia. *Kidney Int Suppl* 2006;70:S34-6.

15. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:551-8.
16. Ambuhl PM, Meier D, Wolf B, Dydak U, Boesiger P, Binswanger U. Metabolic aspects of phosphate replacement therapy for hypophosphatemia after renal transplantation: impact on muscular phosphate content, mineral metabolism, and acid/base homeostasis. *Am J Kidney Dis* 1999;34:875-83.
17. Levi M. Post-transplant hypophosphatemia. *Kidney Int* 2001;59:2377-87.
18. Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:136-48.
19. Evenepoel P, Naesens M, Claes K, Kuypers D, Vanrenterghem Y. Tertiary 'hyperphosphatoninism' accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7:1193-200.
20. Messa P, Sindici C, Cannella G, Miotti V, Risaliti A, Gropuzzo M, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 1998;54:1704-13.
21. Madsen S, Olgaard K, Lund B, Lund B, Sorensen OH. Pathogenesis of hypophosphatemia in kidney necrograft recipients: a controlled trial. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1979;16:618-23.
22. Bhan I, Shah A, Holmes J, Isakova T, Gutierrez O, Burnett SM, et al. Posttransplant hypophosphatemia: tertiary 'Hyper-Phosphatoninism'? *Kidney Int* 2006;70:1486-94.
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;164:839-47.
24. Evenepoel P, Meijers BK, de Jonge H, Naesens M, Bammens B, Claes K, et al. Recovery of hyperphosphatoninism and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1829-36.
25. Green J, Debby H, Lederer E, Levi M, Zajicek HK, Bick T. Evidence for a PTH-independent humoral mechanism in posttransplant hypophosphatemia and phosphaturia. *Kidney Int* 2001;60:1182-96.
26. Moorhead JF, Wills MR, Ahmed KY, Baillod RA, Varghese Z, Tatler GL. Hypophosphatemic osteomalacia after cadaveric renal transplantation. *Lancet* 1974;1:694-7.
27. Bonarek H, Merville P, Bonarek M, Moreau K, Morel D, Aparicio M, et al. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. *Kidney Int* 1999;56:642-9.
28. Bertoni E, Rosati A, Larti A, Merciai C, Zanazzi M, Rosso G, et al. Chronic kidney disease is still present after renal transplantation with excellent function. *Transplant Proc* 2006;38:1024-5.
29. Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1311-4.
30. Ambrus C, Molnar MZ, Czira ME, Rosivall L, Kiss I, Rempert A, et al. Calcium, phosphate and parathyroid metabolism in kidney transplanted patients. *Int Urol Nephrol* 2009;41:1029-38.
31. Torres A, Rodríguez AP, Concepción MT, García S, Rufino M, Martín B, et al. Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pre-transplant PTH concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 3):94-7.
32. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993;92:1436-43.
33. Lewin E. Involution of the parathyroid glands after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:363-71.
34. Houssaini TS, Arrayhani M, Rhou H, Amar Y, Benamar L, Ouzeddoun N, et al. Predictors of hyperparathyroidism in renal transplant recipients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008;19:401-3.
35. Caravaca F, Fernández MA, Cubero J, Aparicio A, Jiménez F, García MC. Are plasma 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentrations appropriate after successful kidney transplantation? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 3):91-3.
36. Druke TB. Primary and secondary uremic hyperparathyroidism: from initial clinical observations to recent findings. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1384-7.
37. Krajisnik T, Olauson H, Mirza MA, Hellman P, Akerström G, Westin G, et al. Parathyroid Klotho and FGF-receptor 1 expression decline with renal function in hyperparathyroid patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2010;78:1024-32.
38. Monier-Faugere MC, Mawad H, Qi Q, Friedler RM, Malluche HH. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1093-9.

39. Kovesdy CP, Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujaszasi A, Sarvary E, et al. Diagnostic accuracy of serum parathyroid hormone levels in kidney transplant recipients with moderate-to-advanced CKD. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c78-85.
40. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Herberth J. Bone disease after renal transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:32-40.
41. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004;19:429-35.
42. Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR, Luo Q, Pi M, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1305-15.
43. Stein EM, Shane E. Vitamin D in organ transplantation. *Osteoporos Int* 2011;22:2107-18.
44. Boudville NC, Hodsman AB. Renal function and 25-hydroxyvitamin D concentrations predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2621-4.
45. Ewers B, Gasbjerg A, Moelgaard C, Frederiksen AM, Marckmann P. Vitamin D status in kidney transplant patients: need for intensified routine supplementation. *Am J Clin Nutr* 2008;87:431-5.
46. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995;333:166-74.
47. Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, Maloney NA, Segre GV, Pei Y. Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis* 1995;26:836-44.
48. Sanchez CP, Salusky IB, Kuizon BD, Ramirez JA, Gales B, Ettenger RB, et al. Bone disease in children and adolescents undergoing successful renal transplantation. *Kidney Int* 1998;53:1358-64.
49. Bonomini V, Feletti C, Di Felice A, Buscaroli A. Bone remodelling after renal transplantation (RT). *Adv Exp Med Biol* 1984;178:207-16.
50. Carlini RG, Rojas E, Arminio A, Weisinger JR, Bellorin-Font E. What are the bone lesions in patients with more than four years of a functioning renal transplant? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 3):103-4.
51. Briner VA, Thiel G, Monier-Faugere MC, Bognar B, Landmann J, Kamber V, et al. Prevention of cancellous bone loss but persistence of renal bone disease despite normal 1,25 vitamin D levels two years after kidney transplantation. *Transplantation* 1995;59:1393-400.
52. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991;325:544-50.
53. Velasquez-Forero F, Mondragon A, Herrero B, Pena JC. Adynamic bone lesion in renal transplant recipients with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(Suppl 3):58-64.
54. Felsenfeld AJ, Gutman RA, Drezner M, Llach F. Hypophosphatemia in long-term renal transplant recipients: effects on bone histology and 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Miner Electrolyte Metab* 1986;12:333-41.
55. Cruz EA, Lugon JR, Jorgetti V, Draibe SA, Carvalho AB. Histologic evolution of bone disease 6 months after successful kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004;44:747-56.
56. Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elguezabal K, et al. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int* 2003;63:1915-23.
57. Lehmann G, Ott U, Stein G, Steiner T, Wolf G. Renal osteodystrophy after successful renal transplantation: a histomorphometric analysis in 57 patients. *Transplant Proc* 2007;39:3153-8.
58. Julian BA, Benfield M, Quarles LD. Bone loss after organ transplantation. *Transplant Rev* 1993;7:82.
59. Cunningham J. Posttransplantation bone disease. *Transplantation* 2005;79:629-33.
60. Lippuner K, Casez JP, Horber FF, Jaeger P. Effects of deflazacort versus prednisone on bone mass, body composition, and lipid profile: a randomized, double blind study in kidney transplant patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3795-802.
61. Mikuls TR, Julian BA, Bartolucci A, Saag KG. Bone mineral density changes within six months of renal transplantation. *Transplantation* 2003;75:49-54.
62. Horber FF, Casez JP, Steiger U, Czerniak A, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Miner Res* 1994;9:1-9.
63. Nam JH, Moon JI, Chung SS, Kim SI, Park KI, Song YD, et al. Pamidronate and calcitriol trial for the prevention of early bone loss after renal transplantation. *Transplant Proc* 2000;32:1876.
64. Brandenburg VM, Politt D, Ketteler M, Fassbender WJ, Heussen N, Westenfeld R, et al. Early rapid loss followed by long-term consolidation characterizes the development of lumbar bone mineral density after kidney transplantation. *Transplantation* 2004;77:1566-71.

65. Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, Gagné M, Cardinal J, Ouimet D. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 1996;28:105-14.
66. Cruz DN, Wysolmerski JJ, Brickel HM, Gundberg CG, Simpson CA, Mitnick MA, et al. Parameters of high bone-turnover predict bone loss in renal transplant patients: a longitudinal study. *Transplantation* 2001;72:83-8.
67. Kanaan N, Claes K, Devogelaer JP, Vanderschueren D, Depresseux G, Goffin E, et al. Fibroblast growth factor-23 and parathyroid hormone are associated with post-transplant bone mineral density loss. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1887-92.
68. Ghanekar H, Welch BJ, Moe OW, Sakhaee K. Post-renal transplantation hypophosphatemia: a review and novel insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:97-104.
69. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F, Thomas S. Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 1988;123:2571-7.
70. Epstein S. Posttransplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res* 1996;11:1-7.
71. Bone histology in renal transplant patients receiving cyclosporin. *Lancet* 1988;1:1048-9.
72. Dumoulin G, Hory B, Nguyen NU, Henriët MT, Bresson C, Regnard J, et al. Lack of evidence that cyclosporine treatment impairs calcium-phosphorus homeostasis and bone remodeling in normocalcemic long-term renal transplant recipients. *Transplantation* 1995;59:1690-4.
73. Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:73-81.
74. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:454-7.
75. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-64.
76. Cunningham J. Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:223-34.
77. Nikkel LE, Mohan S, Zhang A, McMahon DJ, Boutroy S, Dube G, et al. Reduced fracture risk with early corticosteroid withdrawal after kidney transplant. *Am J Transplant* 2012;12:649-59.
78. Ugur A, Guvener N, Isiklar I, Turan M, Erdal R, Haberal M. Osteoporosis after renal transplantation: single center experience. *Transplantation* 2001;71:645-9.
79. Marcén R, Caballero C, Pascual J, Teruel JL, Tenorio M, Ocaña J, et al. Lumbar bone mineral density in renal transplant patients on neoral and tacrolimus: a four-year prospective study. *Transplantation* 2006;81:826-31.
80. Vautour LM, Melton LJ 3rd. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int* 2004;15:160-7.
81. Patel S, Kwan JT, McCloskey E, McGee G, Thomas G, Johnson D, et al. Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. *J Bone Miner Res* 2001;16:1863-70.
82. Bryer HP, Isserow JA, Armstrong EC, Mann GN, Rucinski B, Buchinsky FJ, et al. Azathioprine alone is bone sparing and does not alter cyclosporin A-induced osteopenia in the rat. *J Bone Miner Res* 1995;10:132-8.
83. Dissanayake IR, Goodman GR, Bowman AR, Ma Y, Pun S, Jee WS, et al. Mycophenolate mofetil: a promising new immunosuppressant that does not cause bone loss in the rat. *Transplantation* 1998;65:275-8.
84. Singha UK, Jiang Y, Yu S, Luo M, Lu Y, Zhang J, et al. Rapamycin inhibits osteoblast proliferation and differentiation in MC3T3-E1 cells and primary mouse bone marrow stromal cells. *J Cell Biochem* 2008;103:434-46.
85. Joffe I, Katz I, Sehgal S, Bex F, Kharode Y, Tamasi J, et al. Lack of change of cancellous bone volume with short-term use of the new immunosuppressant rapamycin in rats. *Calcif Tissue Int* 1993;53:45-52.
86. Kneissel M, Luong-Nguyen NH, Baptist M, Cortesi R, Zumstein-Mecker S, Kossida S, et al. Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts. *Bone* 2004;35:1144-56.
87. Elder GJ. From marrow oedema to osteonecrosis: common paths in the development of posttransplant bone pain. *Nephrology (Carlton)* 2006;11:560-7.
88. Paydas S, Balal M, Demir E, Sertdemir Y, Erken U. Avascular osteonecrosis and accompanying anemia, leucocytosis, and decreased bone mineral density in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2011;43:863-6.
89. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation* 2009;87:1846-51.
90. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 2002;288:3014-8.

91. Abbot KC, Oglesby RJ, Hypolite IO, Kirk AD, Ko CW, Welch PG, et al. Hospitalizations for fractures after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol* 2001;11:450-7.
92. Chiu MY, Sprague SM, Bruce DS, Woodle ES, Thistlethwaite JR Jr, Josephson MA. Analysis of fracture prevalence in kidney-pancreas allograft recipients. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:677-83.
93. Opelz G, Döhler B. Association of mismatches for HLA-DR with incidence of posttransplant hip fracture in kidney transplant. *Transplantation* 2011;91:65-9.
94. London GM. Cardiovascular calcifications in uremic patients: Clinical impact on cardiovascular function. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S305-9.
95. Hernández D, Rufino M, Bartolomei S, González-Rinne A, Lorenzo V, Cobo M, et al. Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int* 2005;67:2015-20.
96. Mazzaferro S, Pasquali M, Taggi F, Baldinelli M, Conte C, Muci ML, et al. Progression of coronary artery calcification in renal transplantation and the role of secondary hyperparathyroidism and inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:685-90.
97. Oschatz E, Benesch T, Kodras K, Hoffmann U, Haas M. Changes of coronary calcification after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2006;48:307-13.
98. Rosas SE, Mensah K, Weinstein RB, Bellamy SL, Rader DJ. Coronary artery calcification in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2005;5:1942-7.
99. Moe S, O'Neill KD, Resterova M, Fineberg N, Persohn S, Meyer CA. Natural history of vascular calcification in dialysis and transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2387-93.
100. 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.
101. David DS, Sakai S, Brennan BL, Riggio RA, Cheigh J, Stenzel KH, et al. Hypercalcemia after renal transplantation. Long-term follow-up data. *N Engl J Med* 1973;289:398-401.
102. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, McNair R, Schurgers LJ, Proudfoot D, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2857-67.
103. Sampaio MS, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mehrotra R, Mucsi I, Sim JJ, et al. Association of pretransplant serum phosphorus with posttransplant outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2712-21.
104. Moore J, Tomson CR, Tessa Savage M, Borrows R, Ferro CJ. Serum phosphate and calcium concentrations are associated with reduced patient survival following kidney transplantation. *Clin Transplant* 2011;25(3):406-16.
105. Connolly GM, Cunningham R, McNamee PT, Young IS, Maxwell AP. Elevated serum phosphate predicts mortality in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009;87:1040-4.
106. Wolf M, Molnar MZ, Amaral AP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, et al. Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:956-66.
107. Roodnat JJ, van Gurp EA, Mulder PG, van Gelder T, de Rijke YB, de Herder WW, et al. High pretransplant parathyroid hormone levels increase the risk for graft failure after renal transplantation. *Transplantation* 2006;82:362-7.
108. Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S. Management of mineral and bone disorder after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:389-403.
109. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1-201.
110. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2000;35(6 Suppl 2):S1-140.
111. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1-130.
112. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, Coen GM, Fukagawa M, Langman C, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2004;43:558-65.
113. KDIGO Clinical Practice Guideline for the care of kidney transplant recipients. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Am J Transplant* 2009;9:S1-155.
114. Torregrosa V, Bover J, Cannata Andía J, Lorenzo V, de Francisco AL, 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.-MM). *Nefrología* 2011;31(Suppl 1):3-32.

115. Koch Nogueira PC, David L, Cochat P. Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2000;14:342-6.
116. Lobo PI, Cortez MS, Stevenson W, Pruett TL. Normocalcemic hyperparathyroidism associated with relatively low 1:25 vitamin D levels post-renal transplant can be successfully treated with oral calcitriol. *Clin Transplant* 1995;9:277-81.
117. Copley JB, Wüthrich RP. Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Clin Transplant* 2011;25:24-39.
118. Yakupoglu HY, Corsenca A, Wahl P, Wüthrich RP, Ambühl PM. Posttransplant acidosis and associated disorders of mineral metabolism in patients with a renal graft. *Transplantation* 2007;84:1151-7.
119. Lu KC, Shieh SD, Li BL, Chu P, Jan SY, Lin YF. Rapid correction of metabolic acidosis in chronic renal failure: effect on parathyroid hormone activity. *Nephron* 1994;67:419-24.
120. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991;325:544-50.
121. Almond MK, Kwan JT, Evans K, Cunningham J. Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron* 1994;66:52-7.
122. Moreno A, Torregrosa JV, Pons F, Campistol JM, Martínez de Osaba MJ, Oppenheimer F. Bone mineral density after renal transplantation: long-term follow-up. *Transplant Proc* 1999;31:2322-3.
123. Torres A, Machado M, Concepción MT, Martín N, Lorenzo V, Hernández D, et al. Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after renal transplantation. *Kidney Int* 1996;50:1726-33.
124. Cayco AV, Wysolmerski J, Simpson C, Mitnick MA, Gundberg C, Klinger A, et al. Posttransplant bone disease: evidence for a high bone resorption state. *Transplantation* 2000;70:1722-8.
125. Dolgos S, Hartmann A, Bonsnes S, Isaksen GA, Godang K, Ueland T, et al. Early changes in bone mass, biochemical bone markers and fibroblast growth factor 23 after renal transplantation. *Scand J Clin Lab Invest* 2009;69:161-7.
126. Shu KH, Tsai IC, Ho HC, Wu MJ, Chen CH, Cheng CH, et al. Coronary artery calcification in kidney transplant recipients with long-term follow up. *Transplant Proc* 2012;44:687-90.