

Alteraciones del metabolismo óseo-mineral tras el trasplante renal

José V. Torregrosa

Servicio de Nefrología-Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

Nefrología Sup Ext 2013;4(1):10-8

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2013.Jan.11948

RESUMEN

Las alteraciones del metabolismo óseo-mineral son una causa importante de morbilidad en el paciente con trasplante renal, que se manifiestan básicamente como hipercalcemia, hipofosforemia, disminución de la densidad mineral ósea (DMO), fracturas óseas, necrosis ósea avascular y dolores osteoarticulares (distrofia simpático refleja). Tanto la hipercalcemia como la hipofosforemia se producen fundamentalmente por la persistencia del hiperparatiroidismo secundario y los valores elevados de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23), respectivamente, y son responsables de calcificaciones en el injerto renal y pérdida de masa ósea. A la pérdida de masa ósea también contribuye de manera primordial el tratamiento esteroideo. La disminución de masa ósea condicionará la elevada prevalencia de fracturas observada en estos pacientes. Como alternativas terapéuticas para el tratamiento de la hipercalcemia disponemos de paratiroidectomía y calcimiméticos, que también pueden ser útiles para el control de la hipofosforemia. Para la prevención y el tratamiento de la disminución de la DMO las alternativas actuales son la vitamina D, los bifosfonatos, la hormona paratiroidea sintética y el denosumab. Es importante reconocer, evaluar y tratar estas alteraciones precozmente para evitar sus efectos deletéreos a corto y largo plazo.

Palabras clave: Trasplante renal. Hipercalcemia. Fractura ósea. Cinacalcet. Denosumab.

El trasplante renal se ha convertido en un proceso frecuente y de excelentes resultados. A medida que su número y tasa de supervivencia se han ido incrementando, han aparecido nuevos retos en el manejo de las complicaciones del trasplante a largo plazo. Uno de ellos lo constituyen las alteraciones del metabolismo óseo-

ABSTRACT

Bone-mineral metabolism alterations are a major cause of morbidity in renal transplant patients manifested primarily as hypercalcemia, hypophosphoremia, decreased bone mineral density, bone fractures, avascular bone necrosis and bone and joint pain (reflex sympathetic dystrophy). Both hypercalcemia as hypophosphoremia, are produced mainly by the persistence of secondary hyperparathyroidism and elevated FGF-23 respectively and are responsible for kidney graft calcification and bone loss. The loss of bone mass is also mainly caused by steroid treatment. The decrease in bone mineral density is responsible of the high prevalence of fractures observed in these patients. Treatment alternatives available for hypercalcemia are parathyroidectomy and calcimimetics, the later being also useful for the control of the hypophosphoremia. For the prevention and treatment of reduced bone mineral density current alternatives include vitamin D, bisphosphonates, synthetic PTH and denosumab. It is important to recognize, evaluate and treat these disorders early in order to avoid deleterious effects in the short and long term.

Keywords: *Kidney transplantation. Hypercalcemia. Bone fracture. Cinacalcet. Denosumab.*

mineral, que son una causa importante de morbilidad en esta población.

Después del trasplante renal es frecuente la persistencia del hiperparatiroidismo secundario, la osteodistrofia renal (ya sea de alto o bajo remodelado), el déficit relativo de vitamina D, los valores elevados de factor de crecimiento fibroblástico 23 (FCF23) y diferentes estadios de enfermedad renal crónica, a lo que hay que añadir el efecto deletéreo del tratamiento inmunosupresor, fundamentalmente de los esteroides¹⁻³.

Correspondencia: José V. Torregrosa
Servicio de Nefrología-Trasplante Renal.
Hospital Clínic, Barcelona.
VTORRE@clinic.ub.es

Las consecuencias finales de estas alteraciones se reflejan, básicamente, en los siguientes problemas:

1. Hipercalcemia.
2. Hipofosfatemia.
3. Disminución de la densidad mineral ósea (DMO).
4. Fracturas óseas.
5. Necrosis ósea avascular.
6. Dolores osteoarticulares (distrofia simpático refleja).

HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia es un hallazgo común después del trasplante de riñón, cuya incidencia y prevalencia dependen del momento de la medición y los valores séricos considerados como hipercalcemia^{4,5}.

Por lo general, ocurre dentro de los primeros tres meses después del trasplante, siendo de hasta un 60 % en el primer mes, con una tendencia a disminuir durante el primer año, aunque puede llegar a ser de hasta el 30 % al final del primer año. Posteriormente sigue disminuyendo, pero en aproximadamente un 5-10 % de los pacientes persiste a largo plazo.

Los estudios que han valorado la evolución de la calcemia después del trasplante renal se han realizado antes de la introducción del cinacalcet. El impacto positivo del cinacalcet en el control del hiperparatiroidismo secundario en diálisis conlleva que el porcentaje de pacientes que acceden al trasplante con hormona paratiroidea (PTH) controlada se haya incrementado notablemente. En estos pacientes, la suspensión del cinacalcet en el momento del trasplante hace que aflore el hiperparatiroidismo secundario que estaba aceptablemente controlado y que con ello aumente el riesgo de hipercalcemia postrasplante⁶⁻¹⁰.

La causa de la hipercalcemia postrasplante renal es la persistencia del hiperparatiroidismo secundario, siendo los pacientes que presentan unos valores séricos más elevados de PTH y calcemia en el momento del trasplante los que presentarán mayor persistencia de hiperparatiroidismo a largo plazo⁹.

Ello es debido fundamentalmente a dos factores³:

- Función autónoma de las glándulas paratiroides, habitualmente consecuencia de muchos años de evolución del hiperparatiroidismo secundario.
- Función renal subóptima, debida a la no completa normalización de la función renal y el efecto negativo de los inmunosupresores (sobre todo, los anticalcineurínicos).

Aunque también hay otros factores que pueden contribuir, como son:

- Déficit de calcitriol, secundario a la función renal subóptima y a los elevados valores de FGF-23.
- Efecto negativo de los anticalcineurínicos y esteroides.

Hay que resaltar que, en los pacientes con hipercalcemia, la fracción de excreción de calcio se encuentra aumentada, a pesar de tener valores elevados de PTH, los valores de calcitriol son similares entre los pacientes con hipercalcemia y los de normocalcemia, y los valores séricos de fosfatasas alcalinas son más elevados en los pacientes con hipercalcemia. Estos tres hallazgos sugieren que la liberación de calcio desde el esqueleto mediada por el exceso de PTH es el mecanismo más plausible de la hipercalcemia postrasplante renal⁵.

La hipercalcemia postrasplante se ha considerado como un factor más responsable del fracaso del injerto renal a medio plazo⁷, así como de calcificaciones intersticiales del injerto renal⁸, sin olvidar su efecto deletéreo sobre el sistema cardiovascular.

HIPOFOSFATEMIA

La hipofosfatemia puede afectar hasta a un 90 % de los pacientes en el postrasplante inmediato y entre 10-15 % presentan valores séricos bajos de fósforo durante meses o años¹¹.

La hipofosfatemia postrasplante es secundaria a la hipofosfatemia que se produce por:

- La persistencia de valores elevados de PTH después del trasplante renal¹², que suelen ser responsables de la hipofosfatemia a largo plazo.
- Los valores muy elevados de FGF-23 en el momento del trasplante, que suelen persistir elevados en los pri-

Artículos especiales

meros meses^{7,12}. Los valores de FGF-23 en el momento basal parecen ser los principales predictores de la hipofosfatemia postrasplante renal precoz.

Un factor más a favor del papel del FGF-23 lo constituye el hecho de que la pérdida inadecuada de fosfato por la orina puede ocurrir a pesar de la presencia de niveles bajos de PTH y puede persistir tras la normalización del hiperparatiroidismo terciario¹³. Además, en muchos casos, la hipofosfatemia postrasplante es aislada sin presencia de hipercalcemia, lo que nos hace pensar en otros mecanismos.

En estos pacientes, la hipofosfatemia tiene un efecto negativo sobre los osteoblastos y puede contribuir a complicaciones como la osteomalacia y la desmineralización ósea progresiva¹⁴, que en combinación con esteroides podría predisponer a los pacientes a un riesgo alto de fractura.

La FePO_4 elevada, la hipercalcemia y la PTH alta se han descrito como factores implicados en el desarrollo de nefrocalcinosis microscópica después del trasplante¹⁵.

PÉRDIDA DE MASA ÓSEA

La pérdida de masa ósea después del trasplante renal, medida por absorciometría dual de rayos X (DEXA), ocurre principalmente en los seis primeros meses después del trasplante y parece reducir la velocidad a partir de entonces, posiblemente por la menor dosis de corticosteroides^{16,17}. El descenso es de 5,5-19,5 % durante los primeros seis meses, de entre 2-8 % entre los seis y los doce meses y de 1-2 % a partir de entonces, con un ligero incremento de la DMO¹⁸ a veces. Estas discrepancias pueden ser debidas al uso de diferentes dosis de mantenimiento de corticoides. Estos hallazgos destacan la importancia del inicio de las medidas profilácticas desde el momento del trasplante.

A pesar de que los mecanismos patogénicos de estas anomalías no han sido aclarados completamente, la evidencia disponible sugiere que hay una serie de factores que juegan un papel muy importante, como son:

- El tratamiento inmunosupresor.
- Los valores persistentemente elevados de PTH postrasplante.

- La hipofosforemia.

Tratamiento inmunosupresor

Glucocorticoides

Los glucocorticoides inhiben la diferenciación osteoblástica e inducen apoptosis de los osteoblastos maduros y de los osteocitos¹⁹. Además, los corticoides disminuyen la absorción intestinal de calcio, creando un balance negativo de calcio, y también pueden inducir hipogonadismo. Dos estudios comparativos han demostrado que los pacientes que reciben monoterapia con ciclosporina (CsA) desde el trasplante preservan su masa ósea, mientras que aquellos que además reciben esteroides muestran una pérdida ósea significativa^{17,20}.

Anticalcineurínicos

Aunque algunos estudios *in vivo* en la rata han demostrado que tanto CsA como FK-506 inducen una osteoporosis de alto remodelado, los estudios epidemiológicos que han examinado el riesgo de fractura no han podido demostrar una asociación entre el uso de inhibidores de la calcineurina y el riesgo de fractura²¹.

Otros inmunosupresores

Estudios en animales de experimentación han mostrado que ni la azatioprina ni el micofenolato mofetilo (MMF) ni el sirolimus tienen ningún efecto negativo sobre el volumen óseo. Más recientemente se ha visto *in vitro* que sirolimus podría interferir con la proliferación y diferenciación de los osteoblastos²². Por otro lado, everolimus parece reducir la pérdida de hueso esponjoso en ratas ovariectomizadas a través de la disminución de resorción ósea mediada por osteoclastos²³.

Valores persistentemente elevados de hormona paratiroidea postrasplante

La persistencia del hiperparatiroidismo es un factor de riesgo de pérdida de masa ósea e incremento del riesgo de fracturas.

Algunos estudios han mostrado una correlación directa entre la magnitud de la pérdida ósea a nivel de la columna lumbar en los primeros meses del trasplante y los niveles de PTH pretrasplante²⁴. Es probable que los pacientes con mayor remodelado óseo en el momento del trasplante sufran un mayor balance óseo negativo en cada unidad de remodelado tras la inhibición osteoblástica inducida por los glucocorticoides corticoides. Sin embargo, la pérdida ósea a nivel del cuello femoral y la cadera en los primeros meses del trasplante parece relacionarse con los niveles de PTH pretrasplante.

La mayoría de los estudios de tipo transversal en receptores estables a largo plazo no han demostrado una correlación de los niveles prevalentes de PTH con la DMO o con los diferentes parámetros histomorfométricos²⁵. En otros estudios los niveles de PTH se relacionaron con la DMO en diferentes localizaciones, especialmente en el cuello femoral y el radio distal, aunque solo en varones²⁶.

De cualquier forma, un argumento a favor del efecto negativo de niveles excesivamente elevados de PTH postrasplante es que, tras la resolución del hiperparatiroidismo persistente mediante paratiroidectomía o tratamiento con calcimiméticos, se asiste a una recuperación de la masa ósea que oscila entre el 1-8 % en diferentes localizaciones^{27,28}.

Hipofosforemia

La hipofosforemia de las primeras semanas del trasplante se ha asociado a una disminución de la formación ósea y un retraso de la mineralización, hechos estos independientes de los niveles de PTH²⁹.

Es probable que muchos pacientes con sospecha de osteoporosis inducida por esteroides presenten en realidad un defecto de mineralización ósea y osteomalacia secundaria a la hipofosforemia.

FRACTURAS ÓSEAS

La pérdida ósea rápida que ocurre después del trasplante condiciona una elevada prevalencia (7-20 %) e inciden-

cia (3-4 % por año) de fracturas, muy superior tanto a la de la población general como a la de la población en hemodiálisis¹⁻³. Las fracturas suelen ocurrir en el postrasplante tardío y, aunque la pérdida ósea es preferentemente a nivel del hueso trabecular, la mayoría afectan al esqueleto apendicular, particularmente a pies y tobillos³⁰. Sin embargo, la prevalencia de fractura vertebral está subestimada, pues las deformidades asintomáticas no se investigan sistemáticamente.

Se ha demostrado una prevalencia de fractura vertebral del 32 % cuando se investigaron las deformidades con estudio radiológico convencional o mediante morfometría con DEXA³¹. Al ser la fractura vertebral un potente factor de riesgo para el desarrollo futuro de fracturas, su detección da la oportunidad de intervenir en la prevención secundaria. De ahí que deba incorporarse una técnica de imagen para la detección de deformidades vertebrales asintomáticas en los pacientes trasplantados con mayor riesgo de fractura.

Los factores de riesgo de fractura en la población trasplantada renal descritos en la literatura son: diabetes mellitus, sexo femenino, edad avanzada (sobre todo > 65 años), tiempo en diálisis, osteoporosis o fractura de estrés pretrasplante, dosis altas de esteroides.

Un tema de debate en la actualidad es si la DMO medida por DEXA tiene el mismo valor predictivo de fractura en el trasplante renal que en la población general. En varios estudios transversales se ha comparado la DMO en pacientes trasplantados renales con y sin fracturas. Aunque los valores son más bajos en los que sufren fracturas, existe un enorme solapamiento de valores entre ambos grupos, tanto a nivel de columna como de cadera. Sin embargo, en un estudio prospectivo reciente la existencia de osteopenia u osteoporosis a nivel de la cadera incrementó el riesgo subsiguiente de fractura 2,7 y 3,5 veces, respectivamente³².

NECROSIS ÓSEA AVASCULAR

La necrosis ósea avascular se ha descrito en un porcentaje de entre el 3-16 % de los trasplantes renales y suele afectar la cabeza femoral en el 90 % de los casos.

Artículos especiales

Su factor precipitante es el tratamiento esteroideo, aunque también se ha asociado con la hipertrigliceridemia, de ahí que los regímenes con dosis bajas o eliminación de esteroides y el control correcto de los triglicéridos pueden ser decisivos en su prevención.

Suele manifestarse por dolor intenso a nivel de la cadera, exacerbado con la deambulación o la sobrecarga, aunque a veces también se refleja en la rodilla.

La radiografía simple y sobre todo la resonancia magnética nuclear son las pruebas diagnósticas más fiables³³.

DOLORES ÓSEO-MUSCULARES (DISTROFIA SIMPÁTICO REFLEJA)

La distrofia simpático refleja o «dolor óseo epifisario en extremidades inferiores» es una entidad clínica, de etiología desconocida y poco frecuente en la población trasplantada, aunque muy invalidante. Se ha descrito fundamentalmente en pacientes que recibían anticalcineurínicos o m-TOR (mammalian target of rapamycin) sin esteroides o dosis muy bajas de esteroides.

El cuadro clínico cursa con dolor y tumefacción asimétrica a nivel de las extremidades inferiores (rodillas y tobillos) en los primeros meses del trasplante renal o al realizar conversiones en el tratamiento inmunosupresor. Los datos de laboratorio resultan anodinos, a excepción de una elevación discreta de las fosfatasas alcalinas en algunos casos.

La gammagrafía ósea constituye la prueba diagnóstica principal, y muestra una hipercaptación a nivel articular y periarticular en la fase parenquimatosa, mientras que la radiología ósea simula una osteoporosis moteada a nivel epifisario³⁴.

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Hipercalcemia

Lo aconsejable es seguir la evolución, manteniendo un estrecho control de los valores séricos de calcio, fósforo y

PTH. Si decidimos una actitud más activa, las alternativas de tratamiento son dos:

Paratiroidectomía

Hasta hace muy poco era la única alternativa posible para pacientes con hipercalcemia mantenida secundaria a HPT. Aunque existen muy pocos estudios que valoren los efectos de la paratiroidectomía después del trasplante renal, se ha visto que esta controla la calcemia y mejora la DMO³⁵. Por el contrario, se ha descrito tras la paratiroidectomía un deterioro de la función renal a corto plazo³⁶.

Probablemente, hoy en día podría quedar reservada para los pacientes que no responden al tratamiento con calcimiméticos.

Calcimiméticos (cinacalcet)

Ya existe una amplia experiencia con el uso de cinacalcet para controlar la hipercalcemia. El cinacalcet se ha mostrado eficaz para normalizar la calcemia y la fosfatemia con disminución de los valores séricos de PTH en estos pacientes³⁷⁻⁴⁰. No se ha descrito ningún efecto negativo sobre la función renal ni interacción con los inmunosupresores (anticalcineurínicos, MMF o inhibidores m-TOR).

Además, al igual que la paratiroidectomía, puede tener un efecto beneficioso sobre la DMO²⁸.

En un gran número de pacientes, el tratamiento con cinacalcet se tiene que mantener de manera indefinida para evitar la reaparición de hipercalcemia, aunque con el tiempo de seguimiento el número de pacientes a los que se les puede suspender el tratamiento sin recidiva de la hipercalcemia va aumentando. No se conoce ningún marcador que nos indique en qué pacientes se puede suspender y no van a recaer y en cuáles no.

En los pacientes que reciben una dosis de cinacalcet previa al trasplante superior a 60 mg/día, debería valorarse mantener el tratamiento postrasplante por la alta probabilidad de hipercalcemia postrasplante¹⁰.

Hipofosfatemia

Aunque la mayoría de las veces nos vemos obligados a administrar fósforo oral, hay que tener en cuenta que la eliminación de fósforo por la orina persistirá elevada y, por otro lado, puede provocar un aumento de los valores séricos de PTH y FGF-23, con lo que todavía disminuirá más la reabsorción tubular de fósforo.

Una posible alternativa, aunque todavía existe escasa experiencia, podría ser el tratamiento con calcimiméticos, que pueden ser capaces de frenar la eliminación de fósforo a nivel renal.

Prevención de la pérdida de masa ósea y fracturas

La prevención de la pérdida ósea y de las fracturas comienza en el momento del trasplante.

Inmunosupresores

La primera medida es minimizar las dosis de corticosteroides y suspenderlos desde que se considere seguro.

Por tanto, la minimización de corticosteroides con supresión a los 3-6 meses, o su supresión total a la semana del trasplante, son medidas que, si se consideran seguras, van a prevenir eficazmente la disminución de masa ósea.

Suplementos de vitamina D y calcio

El uso de suplementos de calcio y vitamina D, siempre que la calcemia lo permita, son medidas de prevención básicas, sobre todo en pacientes que reciben dosis altas de esteroides.

La administración de suplementos de calcio oral (0,5 g/día) y vitamina D, calcitriol o alfa-calcidol previene la pérdida de masa ósea en los primeros meses del trasplante^{41,42}. Sin embargo, ante el riesgo de hipercalcemia deben determinarse con periodicidad los niveles de calcio. Además,

ninguno de estos estudios ha demostrado que disminuya el riesgo de fractura.

Por otro lado, el déficit de vitamina D nutricional, detectada por niveles bajos de 25OHD3, no es infrecuente tras el trasplante renal⁴³. La 25OHD3 tiene propiedades pleiotrópicas e inmunomoduladoras; además, en las biopsias óseas de receptores estables es relativamente frecuente encontrar un defecto de mineralización secundario al déficit de 25OHD3²⁰. Por tanto, se recomienda medir periódicamente tras el trasplante los niveles de 25OHD3 y normalizarlos.

Bifosfonatos

Son análogos del pirofosfato utilizados ampliamente para el tratamiento de la osteoporosis. Como se eliminan por filtración glomerular y secreción tubular, hay que tener cautela en nuestros pacientes para evitar, por un lado, la toxicidad renal y, por otro, la acumulación del fármaco y por tanto el excesivo efecto sobre el hueso.

Con la administración oral no se ha descrito afectación renal. Con la administración endovenosa es importante mantener e incluso alargar el tiempo de infusión para evitar efectos secundarios.

Pueden estar indicados en osteoporosis severa (*t-score* o *z-score* < -2,5) y fracturas de estrés.

Antes de iniciar su prescripción hay que valorar la PTH y sopesar cuidadosamente su indicación ante sospecha de enfermedad ósea adinámica (PTH baja y fosfatasas alcalinas no elevadas).

Todos los bifosfonatos, con diferentes esquemas de dosificación, pero siempre en combinación con suplementos de calcio y vitamina D, se han demostrado eficaces tanto en la prevención de la pérdida ósea postrasplante como en el tratamiento del déficit de masa ósea establecido⁴⁴⁻⁴⁷.

El uso universal de bifosfonatos en el postrasplante no debería recomendarse, pues deben reservarse para los pacientes con riesgo elevado de fractura, evitando aquellos en que se sospeche una enfermedad ósea adinámica.

Artículos especiales

Hormona paratiroidea

La PTH sintética (teriparatida o PTH 1-84) no se ha mostrado eficaz para prevenir la pérdida ósea rápida que ocurre en los primeros meses del trasplante⁴⁸.

Su empleo debería reservarse para trasplantados con fracturas y sospecha de enfermedad adinámica, como pueden ser aquellos de más edad (> 60 años) o los diabéticos, con valores séricos bajos de PTH⁴⁹.

En cualquier caso, en pacientes con fracturas de estrés, la práctica de una biopsia ósea tras marcaje con tetraciclina puede ayudar a elegir la mejor opción en función del estado del remodelado y la mineralización ósea.

Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal con una gran afinidad y especificidad frente al receptor del factor nuclear kappa-beta (RANKL), de reciente introducción para el tratamiento de la osteoporosis. No necesita ajuste de dosis en pacientes con enfermedad renal crónica, aunque existe muy poca experiencia⁵⁰.

Si se administra, se debe vigilar la calcemia y la PTH en unos 15 días después de la primera dosis, por el riesgo de hipocalcemia e incremento agudo de la PTH. Para evitarla, se recomienda la administración diaria de vitamina D y calcio oral.

Necrosis ósea avascular

Cuando se presenta, la disminución o eliminación rápida de los esteroides, el control de la hipertrigliceridemia si procede y la administración precoz de análogos de vitamina D pueden corregir el cuadro, aunque en un 25-30 % será necesaria la artroplastía de cadera.

Dolores óseo-musculares (distrofia simpático refleja)

La distrofia simpático refleja se suele resolver espontánea y completamente en unos seis meses con normalización radiológica.

Si bien no existe un tratamiento eficaz, la administración de análogos de la vitamina D, calcitonina o bifosfonatos ha mejorado el cuadro en algunos casos³⁸.

Conflictos de interés

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:551-8.
2. Wisinger JR, Carlini RG, Rojas E, Bellorin-Font E. Bone disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1300-13.
3. 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.
4. David DS, Sakai S, Brennan L, Riggio RA, Cheigh J, Stenzel KH, et al. Hypercalcemia after renal transplantation. *N Engl J Med* 1973;289:398-401.
5. Evenepoel P, Van der 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.
6. Ozdemir FN, Afsar B, Akgul A, Usluogullari C, Akçay A, Haberal M. Persistent hypercalcemia is a significant risk factor for graft dysfunction in renal transplantation recipients. *Transplant Proc* 2006;38:480-2.
7. Egbuna OI, Taylor JG, Bushinsky DA. Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin Transplant* 2007;21:558.
8. 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.
9. 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;13:94-7.

10. Torregrosa JV, Bergua C, Martínez de Osaba MJ, Oppenheimer F, Campistol JM. Evolution of secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation in patients receiving cinacalcet on diálisis. *Transplant Proc* 2009;41:2396-8.
11. Levi M. Posttransplant hypophosphatemia. *Kidney Int* 2001;59:2377-87.
12. Barros X, Torregrosa JV, Martínez de Osaba MJ, Casals G, Paschoalin R, Durán CE, et al. Earlier decrease of FGF-23 and less hypophosphatemia in preemptive kidney transplant recipients. *Transplantation* 2012;94:830-6.
13. Evenepoel P, Meijers BK, de Jonge H, Naesens M, Bammens B, Claes K, et al. Recovery of hyperphosphatemia and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1829-36.
14. Moorhead JF, Wills MR, Ahmed KY, Baillod RA, Varghese Z, Tatler GL. Hypophosphataemic osteomalacia after cadaveric renal transplantation. *Lancet* 1974;1:694-7.
15. Evenepoel P, Lerut E, Naesens M, Bammens B, Claes K, Kuypers D, et al. Localization, etiology and impact of calcium phosphate deposits in renal allografts. *Am J Transplant* 2009;9:2470-8.
16. 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.
17. Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, Fenollosa B, Pons F, Martínez de Osaba MJ, et al. Factors involved in the loss of bone mineral density after renal transplantation. *Transplant Proc* 1995;27:2224-5.
18. 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.
19. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004;145:1835-41.
20. Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G, Cesana B, Cocucci C, Ponticelli C. Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients. *Transplantation* 1997;63:380-6.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Almond MK, Kwan JTC, Evans K, Cunningham J. Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron* 1994;66:52-7.
25. Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR, Lopez M, Martinis R, Arminio A, et al. Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. *Am J Kidney Dis* 2000;36:160-5.
26. 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.
27. Abdelhadi M, Nordenstrom J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3845-51.
28. Bergua C, Torregrosa JV, Fuster D, Gutierrez-Dalmau A, Oppenheimer F, Campistol JM. Effect of cinacalcet on hypercalcemia and bone mineral density in renal transplanted patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplantation* 2008;86:413-7.
29. Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elgueabal K, et al. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int* 2003;63:1915-23.
30. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation* 2009;87(12):1846-51.
31. Akaberi S, Simonsen O, Lindergård B, Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant patients? *Am J Transplant* 2008;8(12):2647-51.
32. Mazzaferro S, Diacinti D, Proietti E. Morphometric X-ray absorptiometry in the assessment of vertebral fractures in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(2):466-71.
33. Abbott KC, Koff J, Bohan EM, Oglesby RJ, Agodoa LY, Lentine KL, et al. Maintenance immunosuppression use and the associated risk of avascular necrosis after kidney transplantation in the United States. *Transplantation* 2005;79:330-6.
34. Torregrosa JV, Campistol JM. Reflex sympathetic dystrophy syndrome in renal transplant patients. A mysterious and

- misdiagnosed entity. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1364-5.
35. Triponez F, Clark OH, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *Ann Surg* 2008;248:18-30.
36. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, Radermacher J, Haller H. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:584-91.
37. Serra AL, Schwarz AA, Wick FH. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1315-7.
38. Bergua C, Torregrosa JV, Cofán F, Oppenheimer F. Cinacalcet for the treatment of hypercalcemia in renal transplanted patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplant Proc* 2007;39(7):2254-5.
39. Paschoalin RP, Torregrosa JV, Sánchez-Escuredo A, Barros X, Durán CE, Campistol JM. Cinacalcet treatment for stable kidney transplantation patients with hypercalcemia due to persistent secondary hyperparathyroidism: a long-term follow-up. *Transplant Proc* 2012;44(9):2588-9.
40. Paschoalin RP, Torregrosa JV, Barros X, Durán CE, Campistol JM. Cinacalcet de novo in persistent hypercalcemia after kidney transplantation secondary to hyperparathyroidism: long-term follow-up and effect of withdrawal. *Transplant Proc* 2012;44(8):2376-8.
41. De Sévaux RG, Hoitsma AJ, Corstens FH, Wetzels JF. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(6):1608-14.
42. 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;65:705-12.
43. Marcén R, del Castillo D, Capdevila L. Achieving chronic kidney disease treatment targets in renal transplant recipients: results from a cross-sectional study in Spain. *Transplantation* 2009;87(9):1340-6.
44. Palmer SC, McGregor DO, Strippoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD005015.
45. 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.
46. Torregrosa JV, Fuster D, Monegal A, Gentil MA, Bravo J, Guirado L, et al. Efficacy of low doses of pamidronate in osteopenic patients administered in the early post-renal transplant. *Osteoporos Int* 2011;22(1):281-7.
47. Torregrosa JV, Fuster D, Gentil MA, Marcen R, Guirado L, Zarraga S, et al. Open-label trial: effect of weekly risedronate immediately after transplantation in kidney recipients. *Transplantation* 2010;89(12):1476-81.
48. 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.
49. Lehmann G, Ott U, Maiwald J, Wolf G. Bone histomorphometry with teriparatide (PTH 1-34) in a patient with adynamic bone disease subsequent to parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2009;1:49-51.
50. Jamal S, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fractures and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011;26(8):1829-35.