



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**TESIS DOCTORAL**  
**DOCTORADO EN MEDICINA**  
**DEPARTAMENT DE MEDICINA**  
**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

**ENFERMEDAD ÓSEA EN EL PACIENTE RENAL: AVANCES  
EPIDEMIOLÓGICOS Y DIAGNÓSTICOS**

María José Pérez Sáez

Directores:

Julio Pascual Santos

Adolfo Díez Pérez

Servicio de Nefrología y de Medicina Interna - Hospital del Mar

Institut Mar d'Investigacions Mediques

Barcelona

Octubre 2016



# Índice

Agradecimientos

Listado de publicaciones

Abreviaturas

## 1. Introducción general

**1.1. Enfermedad renal crónica: definición, prevalencia, mortalidad**

**1.2. Enfermedad mineral ósea asociada a la enfermedad renal crónica**

***1.2.1. Hiperparatiroidismo secundario asociado a la enfermedad renal crónica***

***1.2.2. Hiperparatiroidismo secundario y trasplante renal***

***1.2.3. Enfermedad ósea asociada a la enfermedad renal crónica***

***1.2.4. Enfermedad ósea y trasplante renal***

***1.2.5. Osteoporosis asociada a la enfermedad renal crónica***

***1.2.6. Osteoporosis y trasplante renal***

***1.2.7. Fracturas y enfermedad renal crónica***

**1.3. Diagnóstico de la enfermedad mineral ósea en la enfermedad renal crónica**

***1.3.1. Diagnóstico del hiperparatiroidismo secundario***

***1.3.2. Diagnóstico de la enfermedad ósea***

***1.3.3. Evaluación de las calcificaciones extra-óseas***

**1.4. Análisis de riesgos competitivos**

## 2. Proyectos que constituyen la presente tesis

**2.1. Increased hip fracture and mortality in chronic kidney disease individuals: The importance of competing risks**

**2.2. Bone density, microarchitecture and tissue quality long-term after kidney transplant**

### **3. Discusión**

**3.1. Epidemiología de las fracturas en la enfermedad renal crónica**

**3.2. Evaluación ósea en los pacientes con enfermedad renal crónica**

### **4. Conclusiones**

### **Referencias bibliográficas**

### **Apéndice**

## **AGRADECIMIENTOS**



La presente tesis doctoral se ha desarrollado durante el período 2012-2016, en el seno de mis primeros años de adjunta de Nefrología en el Hospital del Mar, Barcelona, y no hubiera sido posible sin la colaboración, el soporte y el apoyo incondicional prestado por diferentes personas que forman parte de mi vida profesional y personal.

Gracias a Julio Pascual, mi mentor, mi jefe y mi director de tesis. Le agradezco en primer lugar darme la oportunidad de unirme a su equipo en Barcelona. Por confiar en mí, por invertir en mí tiempo, energía y recursos. Por ser la persona que ha marcado mi carrera profesional. Por darnos el privilegio todos los días de aprender de él. Y por el apoyo insustituible que nos brinda siempre, y en especial en la dirección de esta tesis.

A Adolfo Díez, mi co-director de tesis, por interminables reuniones y debates sobre el hueso y la enfermedad renal, por sus ideas siempre brillantes y por su absoluta disposición y disponibilidad para el trabajo.

A Daniel Prieto, por asomarme al mundo de la Epidemiología, por el tiempo dedicado y por la paciencia y el cariño siempre demostrado durante el desarrollo de esta tesis.

A Xavier Nogués, por su visión, aportaciones y colaboración en los trabajos realizados.

A Sabina Herrera, Laia Vilaplana y María Vera, mis compañeras de batalla durante estos años de trabajo de tesis, por su ilusión, su energía, y su ayuda a todos los niveles.

A Marta Crespo, por hacer de mí una mejor nefróloga de trasplante, por su incansable espíritu de aprendizaje y su excepcional actitud ante la investigación y, sobre todo, por todas las manos tendidas.

A Marisa Mir, por sentarse a mi lado durante los últimos cinco años, en todos los sentidos.

A mis compañeros del Hospital del Mar, por acogerme y confiar en mí desde el principio, por el conocimiento compartido y por todos los días de buen ambiente laboral que vivo en mi Servicio.

A Pedro Aljama y a todos mis adjuntos del Hospital Reina Sofía de Córdoba, que me enseñaron a trabajar duro y me formaron como nefróloga. También a mis compañeras

residentes, en especial a Katia Toledo, por ser mi co-R, mi amiga, mi confidente y por mantener siempre la ilusión por el trabajo.

A Dolores Redondo y Raquel Ojeda, dos personas clave en mi vida antes y durante mi estancia en Barcelona, por enseñarme todos los días cosas nuevas y por ser mis compañeras de vida y de aventuras por el mundo. Porque ellas son siempre mi plan A.

A mis amigas de toda la vida de Granada, porque ellas son el suelo que piso y que nunca se mueve. Mi ancla.

A mis hermanos Javier y Guillermo, por quererme, apoyarme y soportarme siempre. También cuando soy insufrible.

A mi madre, por cuidarme todos los días de mi vida, aun estando lejos, y por enseñarme a ser valiente como ella.

Y a mi padre, por transmitirme la cultura del esfuerzo desde pequeña y por creer fervientemente que soy capaz de cualquier cosa que me proponga en la vida.

Es mi padre, y a él le dedico esta tesis.

## **LISTADO DE PUBLICACIONES**



I. Pérez-Sáez MJ, Prieto-Alhambra D, Barrios C, Crespo M, Redondo D, Nogués X, Díez-Pérez A, Pascual J

**Increased hip fracture and mortality in chronic kidney disease individuals: The importance of competing risks**

Bone 2015;73:154-9

II. Pérez-Sáez MJ, Herrera S, Prieto-Alhambra D, Nogués X, Vera M, Redondo-Pachón D, Mir M, Güerri R, Crespo M, Díez-Pérez A, Pascual J

**Bone density, microarchitecture and tissue quality long-term after kidney transplant**

Transplantation 2016 [Epub ahead of print]



## **ABREVIATURAS**



1,25 VD, 1,25 di-hidroxi-vitamina D  
25 VD, 25-hidroxi-vitamina D  
25OHD, 25-hidroxi-vitamina D  
Alb/creat, ratio albúmina/creatinina  
AF, antecedentes familiares  
AP, antecedentes personales  
BF, bisfosfonatos  
Ca, calcio  
CC, cistatina C  
CIE, Código Internacional de Enfermedades  
CKD, chronic kidney disease  
CTC, corticoides  
DE, desviación estándar  
DF, donante fallecido  
DL, dorso-lumbar  
DMO, densidad mineral ósea  
DOPPS, Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study  
DP, diálisis peritoneal  
DV, donante vivo  
DXA, densitometría ósea  
EEUU, Estados Unidos  
EMO, enfermedad mineral ósea  
Enf, enfermedad  
ERC, enfermedad renal crónica  
ERCT, enfermedad renal crónica terminal  
FG, filtrado glomerular  
FGF-23, fibroblast growth factor-23  
FGe, filtrado glomerular estimado  
FRAX, Fracture Risk Assessment Tool  
FRN, función renal normal  
GC, glucocorticoides  
H, hombres

HD, hemodiálisis  
HPT, hiperparatiroidismo  
HR, hazard ratio  
IC, intervalo de confianza  
ICN, inhibidor de calcineurina  
iFMO, índice de fuerza mineral ósea  
IMC, índice de masa corporal  
imTOR, inhibidor de mTOR  
IPR, indentación por punto de referencia  
KDIGO, Kidney Disease Improvement Global Outcomes  
KDOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative  
KM, Kaplan Meier  
M, mujeres  
NCI, nefropatía crónica del injerto  
ODR, osteodistrofia renal  
o/e, observado/esperado  
OP, osteoporosis  
OR, odds ratio  
P, fósforo  
p-a, personas-año  
PTH, parathormona  
PTx, paratiroidectomía  
RIC, rango intercuartílico  
Rx, radiografía  
S.E.N., Sociedad Española de Nefrología  
SHR, sub-hazard ratio  
SIDIAP, Sistema d'Informació per al Desenvolupament de l'Investigació en Atenció  
Primaria  
STO, score trabecular óseo  
TR, trasplante renal  
vit, vitamina

## **INTRODUCCIÓN**



# 1. Introducción general

## 1.1. Enfermedad renal crónica: definición, prevalencia, mortalidad

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses [1]. Por tanto incluye:

- Daño renal diagnosticado por método directo (alteraciones histológicas en biopsia renal) o de forma indirecta por marcadores como la albuminuria o proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen.
- Alteración del FG (< 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

De acuerdo al FG calculado o estimado con distintas fórmulas, la ERC se clasifica en los siguientes grados [2]:

**Tabla 1.** Grados de la ERC.

				Categorías de albuminuria*		
				Descripción y rango		
				A1	A2	A3
				Normal o ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Muy elevada
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Categorías FG (ml/min/m <sup>2</sup> ) Descripción y rango	G1	Normal o elevado	≥90	No ERC en ausencia de daño renal		
	G2	Ligeramente disminuido	60-89			
	G3a	Leve-moderadamente disminuido	45-59			
	G3b	Moderada-gravemente disminuido	30-44			
	G4	Gravemente disminuido	15-29			
	G5	Insuficiencia renal avanzada	<15			

\* La albuminuria se expresa como ratio albúmina/creatinina.

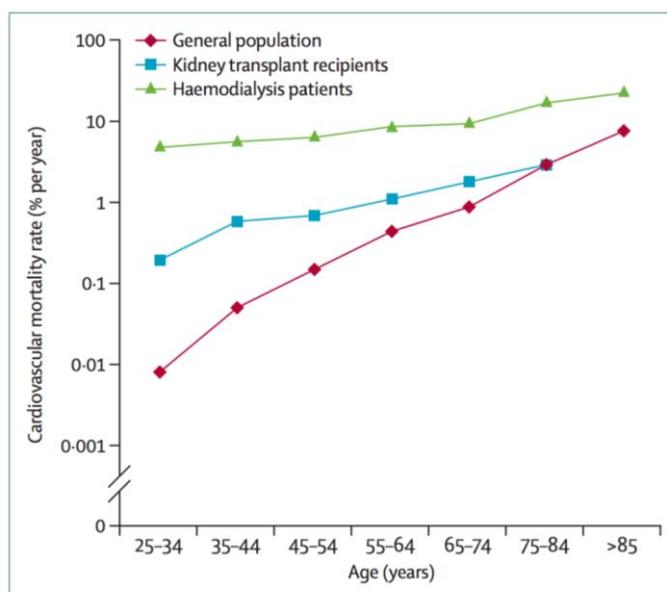
Los colores muestran el riesgo de complicaciones específicas de la enfermedad renal, riesgo de progresión y riesgo cardiovascular. Verde: bajo riesgo o riesgo de referencia (en ausencia de daño renal no se puede catalogar como ERC). Amarillo: riesgo moderado. Naranja: riesgo alto. Rojo: riesgo muy alto. FG, filtrado glomerular; ERC, enfermedad renal crónica.

Se considera que un paciente presenta insuficiencia renal cuando su FG estimado (FGe) es inferior a 60, es decir, se encuentra en grado 3, 4 o 5 de ERC.

La ERC tiene una alta prevalencia, y afecta a un 5-10% de la población mundial [3]. De acuerdo con el estudio EPIRCE publicado en 2010, la prevalencia de la ERC grados 3-5 en España se sitúa en el 6.8% de la población, con un intervalo de confianza (IC) al 95% de 5.4 a 8.2% (3.3% para edades comprendidas entre 40 y 64 años y 21.4% para edades >64 años). La prevalencia de la ERC llamada “terminal” (ERCT), es decir, que precisa terapia renal sustitutiva con diálisis o trasplante renal fue del 0.03% [4]. Los últimos datos publicados en 2014 del Registro Español de Enfermos Renales revelan una prevalencia global de la ERCT en España de 1179.3 personas por millón de población [5]. En Catalunya, en el año 2014 había 4.227 pacientes en hemodiálisis (HD), 358 en diálisis peritoneal (DP) y 5.278 trasplantados renales (TR) con riñón funcionante [6].

Esta alta prevalencia, con tendencia a aumentar debido al envejecimiento global de la población, la morbilidad que conlleva la propia enfermedad y el coste asociado a la terapia renal sustitutiva, hacen de la ERC un problema creciente de salud pública.

Los pacientes con ERC tienen un riesgo de mortalidad más elevado que la población general [7]. En el caso de la ERC terminal, la mortalidad anual en España se sitúa en torno al 15% en los pacientes en HD, 8% en los pacientes en DP y 2.5% en los pacientes portadores de un trasplante renal [5]. Globalmente, la primera causa de mortalidad de los pacientes es la cardiovascular. Los pacientes con ERC presentan una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos [4]. Además, la ERC por sí misma constituye un potente factor de riesgo cardiovascular. Entre los pacientes en tratamiento con diálisis periódica, el riesgo de morir por un evento cardiovascular es 10-20 veces mayor al de su homólogo sin ERC y, aunque este riesgo disminuye tras el trasplante renal, continúa siendo 3 a 5 veces superior [8]. Como puede observarse en la Figura 1, esta diferencia en la mortalidad cardiovascular es mucho más acusada entre los pacientes jóvenes con ERC.



**Figura 1.** Tasa de mortalidad cardiovascular entre los pacientes en terapia renal sustitutiva (hemodiálisis y trasplante renal), comparado con la población general. (Jardine *et al.* [8], adaptado de Foley *et al.* [9]).

## 1.2. Enfermedad mineral ósea asociada a la enfermedad renal crónica

Parte de este aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con ERC viene determinado por las alteraciones del metabolismo mineral asociadas a la ERC.

El grupo de trabajo *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) [10] recomienda el uso del término enfermedad mineral ósea asociada a la ERC (EMO-ERC) para integrar todas las alteraciones bioquímicas, óseas y calcificaciones extra-óseas que ocurren como consecuencia de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC, manifestándose por las siguientes alteraciones, bien aisladas o en combinación:

- Anormalidades del calcio (Ca), fósforo (P), parathormona (PTH) y vitamina D.
- Alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad ósea.
- Calcificaciones cardiovasculares o de tejidos blandos.

El término de osteodistrofia renal queda restringido únicamente a las alteraciones de la morfología y arquitectura ósea propias de la ERC, y requiere biopsia ósea para su confirmación.

Existen multitud de estudios publicados que analizan el hiperparatiroidismo secundario e inherente a la ERC, las alteraciones bioquímicas que se producen y sus asociaciones con morbilidad del paciente, y las distintas estrategias terapéuticas para controlarlo.

Las consecuencias clínicas de este hiperparatiroidismo mantenido en el tiempo se focalizan en dos puntos clave: el vaso y el hueso. En términos de investigación, la enfermedad ósea asociada a la ERC, tema de la presente tesis, ha experimentado dos picos modales de publicaciones: 1) desde mediados de los años 90 a principios de los 2000, en los que se realizaron estudios epidemiológicos sobre fracturas asociadas fundamentalmente a la ERC en diálisis y 2) en los últimos años, al mejorarse las técnicas diagnósticas de la enfermedad ósea.

### 1.2.1. Hiperparatiroidismo secundario asociado a la enfermedad renal crónica

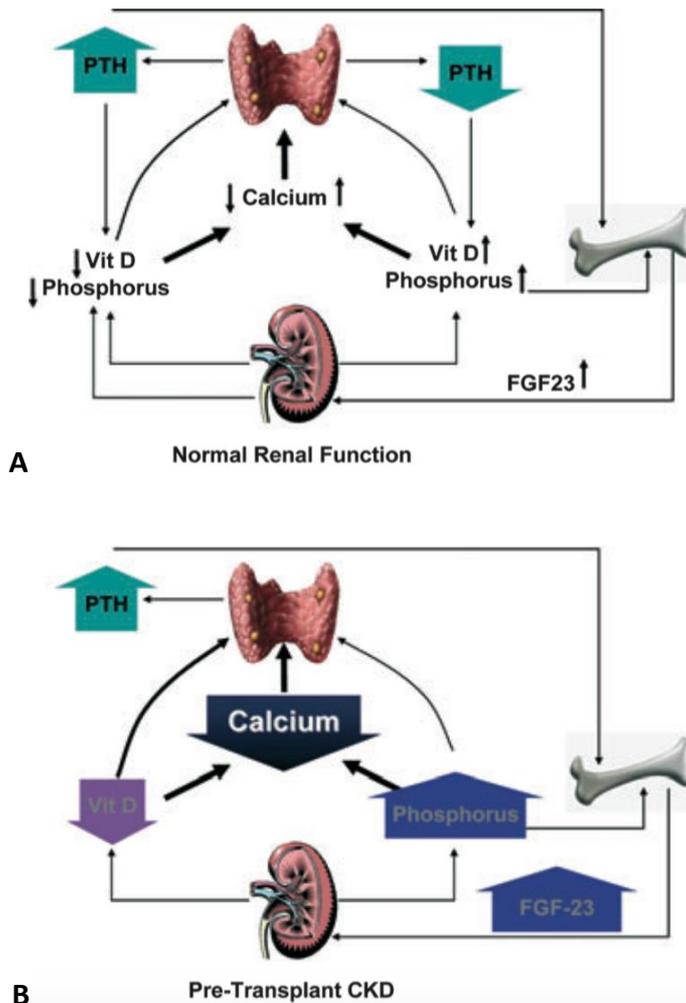
El hiperparatiroidismo secundario se define de manera global como la alteración que conlleva niveles elevados de PTH, secundarios a un estímulo crónico y anormal para su producción y secreción. En la ERC, el hiperparatiroidismo secundario se caracteriza por un perfil clínico consistente en una PTH elevada estimulada por hiperfosfatemia e hipocalcemia, en presencia de bajas concentraciones de 1,25 di-hidroxi-vitamina D (1,25 VD).

*Cuando el FG comienza a descender* en el seno de una ERC (FG por debajo de 70 ml/min), comienza a desarrollarse un déficit en la excreción de fósforo y una reducción en la producción de 1,25 VD que conduce a la disminución de niveles séricos de calcio y al aumento de la secreción de PTH por parte de las glándulas paratiroides (Figura 2). Además, la hiperfosfatemia del hiperparatiroidismo secundario se asocia a un aumento en la expresión de la hormona fosfática *fibroblast growth factor-23* (FGF-23) [11-14], que puede agravar los ya elevados niveles de PTH mediante la inhibición de la síntesis de 1,25 VD y por tanto, la inhibición de la absorción de calcio a nivel intestinal [13,15]. Asimismo, el déficit del sustrato 25-hidroxi-vitamina D (25 VD), por falta de ingesta o de exposición solar, puede contribuir también al desarrollo de

hiperparatiroidismo secundario y enfermedad metabólica ósea, especialmente en estadios precoces.

Para reducir los niveles de fósforo y PTH, el hiperparatiroidismo secundario se trata normalmente con captadores del fósforo, esteroides o análogos de vitamina D y calcimiméticos.

La interacción entre los distintos parámetros que conforman el hiperparatiroidismo secundario (Ca, P, PTH), así como la respuesta al tratamiento debe analizarse con algoritmos más sofisticados de predicción que los clásicamente utilizados [16].

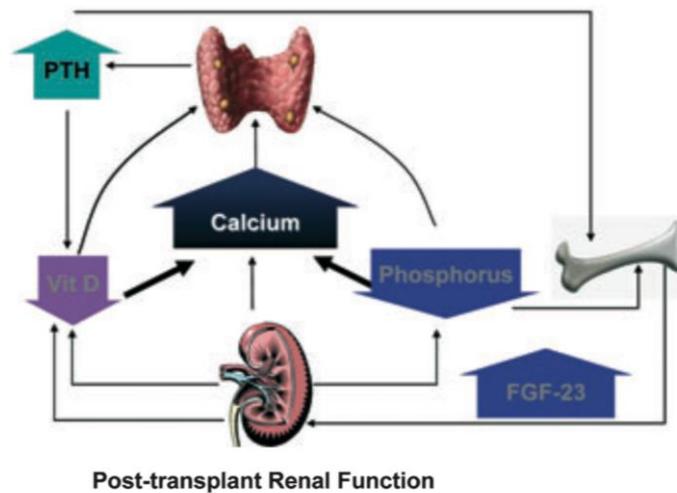


**Figura 2. A.** En situación de *normalidad en la función renal*, la PTH se regula mediante retroalimentación negativa a través de los niveles séricos de calcio. Si el calcio baja, la glándula paratiroides incrementa la secreción de PTH, con efecto a tres niveles: 1) aumenta la síntesis de 1,25 VD que a nivel intestinal incrementa la absorción de calcio; 2) aumenta la reabsorción tubular de calcio y la excreción de fósforo a nivel renal; y 3) aumenta la resorción ósea que libera calcio al torrente sanguíneo. Cerrando el circuito, los niveles altos de calcio y vitamina D inhiben la secreción de PTH actuando en sus respectivos receptores de la paratiroides. La excreción de fósforo se regula a nivel renal mediante la PTH producida en la paratiroides y el FGF-23 producido en el hueso. Niveles altos de fósforo estimulan la producción de ambas hormonas fosfáticas y el FGF-23 además inhibe la síntesis de vitamina D. **B.** En situación de *ERC*, la disfunción renal lleva a un circuito fútil, en el que el riñón es incapaz de excretar el fósforo, lo que lleva a un aumento de PTH y FGF-23. Además, produce menos 1,25 VD, que conduce a hipocalcemia y a su vez estimula la producción de PTH. Esta PTH es no puede actuar a nivel renal para excretar el fósforo o producir 1,25 VD, y además estimula el recambio óseo para mantener los niveles de calcio sérico. (Adaptada de Copley *et al.* [17]).

*PTH*, parathormona; *Vit D*, vitamina D; *FGF-23*, fibroblast growth factor-23; *CKD*, chronic kidney disease.

### 1.2.2. Hiperparatiroidismo secundario y trasplante renal

Con la recuperación de la función renal tras el trasplante renal, se restituye la capacidad de sintetizar 1,25 VD y de responder al estímulo de la hiperfosfatemia mediante la excreción urinaria de fósforo, restableciéndose por tanto el desbalance que dio lugar inicialmente al hiperparatiroidismo secundario en la ERC [18]. Sin embargo, estas correcciones metabólicas no siempre resultan en la normalización de la PTH, y el hiperparatiroidismo persistente postrasplante es un fenómeno frecuente, produciéndose hasta en un tercio de pacientes trasplantados a los 12 meses postrasplante y en un 20% cinco años tras el trasplante renal, incluso en aquellos pacientes que alcanzan buena función renal [19]. Este hiperparatiroidismo persistente se produce por diversos factores. En primer lugar, en la etapa de ERC previa al trasplante renal, la glándula paratiroidea se hiperplasia y en muchos casos obtiene cierto grado de autonomía, con capacidad de secretar PTH independientemente del cese de los estímulos para ello. Además, en aquellos pacientes con hiperparatiroidismo severo pretrasplante, disminuyen los receptores de calcio y vitamina D en la glándula, haciéndola más resistente a los mecanismos de control de secreción de la hormona. Por otro lado, el paciente trasplantado renal con frecuencia solo consigue una recuperación parcial de la función renal, quedando en situación de ERC que podemos denominar ERC-TR, con un FG reducido, por debajo de 60 ml/min. En esta situación, persisten las alteraciones propias de la ERC, que siguen estimulando la glándula paratiroidea [20] (Figura 3).



**Figura 3.** En la situación de hiperparatiroidismo *postrasplante renal inmediato*, la PTH y el FGF-23 permanecen elevados a pesar de obtenerse función renal. Sin embargo, y al contrario del hiperparatiroidismo de la ERC no TR, el riñón es capaz de responder al estímulo fosfatúrico de la PTH y el FGF-23, resultando en hipofosfatemia. Los niveles elevados de FGF-23 conllevan también una insuficiencia de 1,25 VD. El riñón funcionante responde a la PTH elevada y aumenta la reabsorción tubular de calcio y la resorción ósea, y puede producirse hipercalcemia. A largo plazo, el hiperparatiroidismo se vuelve *persistente*, y la glándula paratiroides se vuelve insensible a los estímulos de la hipercalcemia o hipofosfatemia, manteniendo niveles altos de PTH. Por tanto, en el trasplante renal y sobre todo a largo plazo postrasplante, se produce una situación de niveles elevados de PTH con insuficiencia de vitamina D e hiper/normocalcemia con hipo/normofosfatemia. (Adaptada de Copley *et al.* [17]).

*PTH, parathormona; Vit D, vitamina D; FGF-23, fibroblast growth factor-23.*

Por estos motivos, aunque la mayoría de las alteraciones asociadas a la ERC se resuelven tras el trasplante renal, las alteraciones asociadas a la EMO pueden persistir después del trasplante, e incluso verse agravadas o aparecer nuevos desórdenes secundarios a algunos de los fármacos inmunosupresores que reciben los pacientes, como los glucocorticoides [21,22]. A pesar de la relevancia clínica y el impacto económico que pueden acarrear estas alteraciones, la EMO postrasplante renal está pobremente estudiada, especialmente en aquellos pacientes que llevan un tiempo de evolución prolongado tras el trasplante renal [23].

El estudio EMITRAL, desarrollado en varias unidades de trasplante renal de España, valoró las alteraciones de la EMO asociada al paciente TR “estable” (mediana de tiempo desde el trasplante superior a cinco años). Se analizaron 727 receptores de TR

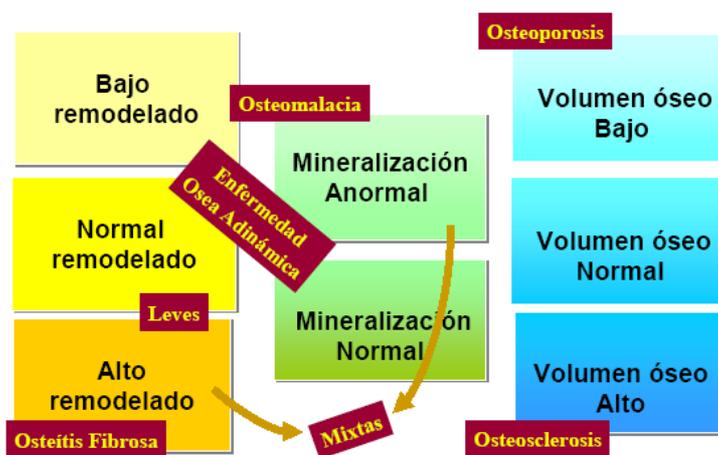
y se objetivó un déficit de 25 VD más acusado en mujeres con estadios de ERC-TR más precoces. Este déficit se correlacionó con valores más elevados de PTH [24].

Pueden distinguirse dos fases tras el trasplante renal: a) el postrasplante precoz, en el que muchas de las alteraciones analíticas asociadas al hiperparatiroidismo que el paciente arrastra desde estadios precoces de la ERC se resuelven con la recuperación de la función renal; y b) el postrasplante a largo plazo, en el que con frecuencia estas alteraciones persisten, debido a una glándula paratiroides autónoma, no sujeta al cese de estímulos previos. Además en muchas ocasiones no se alcanza la función renal deseada y estos pacientes quedan con una insuficiencia renal crónica que perpetua el hiperparatiroidismo [17,23].

1.2.3. Enfermedad ósea asociada a la enfermedad renal crónica

El grupo KDIGO ha clasificado las formas de osteodistrofia renal. Como ya se ha referido, este término se aplica exclusivamente para la definición de las alteraciones morfológicas óseas asociadas a la ERC, e incluye parámetros de: 1) remodelado óseo (alto, bajo, normal); 2) tasa de mineralización (normal o anormal); y 3) volumen óseo (cantidad de hueso por unidad de volumen de tejido óseo total, que puede ser también bajo, normal o alto) (Figura 4).

**Figura 4.** Formas de osteodistrofia renal (KIDGO) [10].



El tipo de osteodistrofia renal de *alto remodelado* se caracteriza por la presencia de actividad celular a nivel óseo (osteoblastos y osteoclastos). El alto remodelado óseo viene determinado por niveles altos de PTH y su perfil histológico es la osteítis fibrosa. La tasa de mineralización generalmente es alta, y si es normal, se denomina enfermedad mixta.

En la osteodistrofia renal de *bajo remodelado* sin embargo, la actividad celular es baja. Las formas clínicas de bajo remodelado se caracterizan por niveles bajos de PTH y se clasifican por la tasa de mineralización: si es deficiente, la entidad histológica es la osteomalacia (el tejido osteoide se acumula porque no llega a mineralizarse); y si la mineralización es normal, es una enfermedad ósea adinámica. El acúmulo de aluminio [25], actualmente poco frecuente, representaba una causa habitual de osteomalacia cuando el uso de quelantes de base aluminica era el tratamiento estándar de la hiperfosfatemia.

Por otro lado, tanto la enfermedad de alto como de bajo remodelado pueden asociarse con masa o volumen óseo normal, aumentado (osteo esclerosis) o disminuido (osteopenia u osteoporosis). El volumen óseo describe un aspecto cuantitativo del hueso mientras que el alto o bajo remodelado describe un aspecto cualitativo de la histología ósea. Normalmente, el bajo volumen óseo se asocia a enfermedad ósea adinámica [26,27].

#### 1.2.4. Enfermedad ósea y trasplante renal

En la ERC-TR, el conjunto de alteraciones metabólicas que se producen también tienen su expresión histológica en la osteodistrofia renal [28-30].

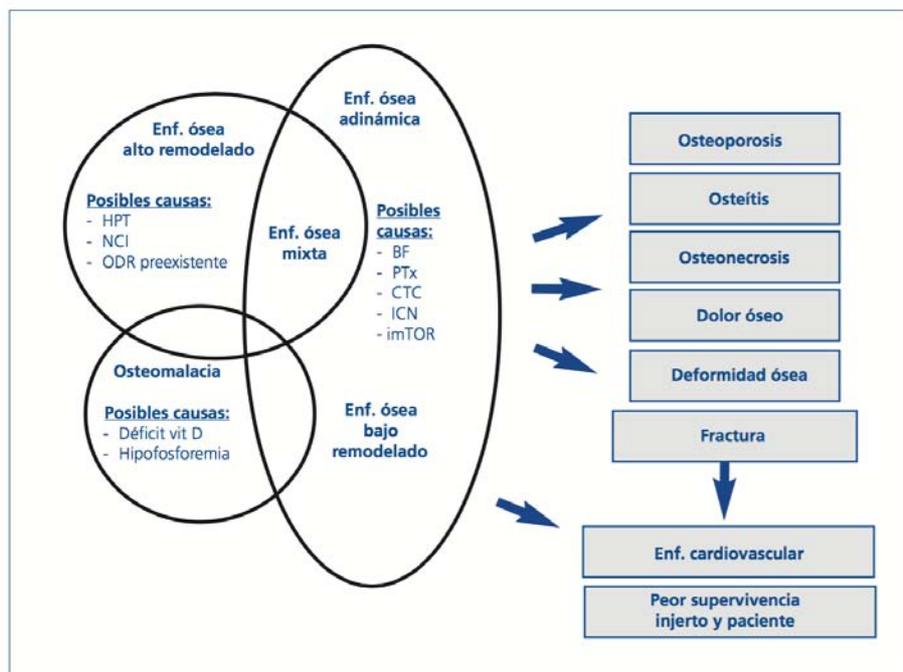
Si nos centramos en la histología ósea postrasplante renal, en los primeros estudios publicados con biopsias óseas, las lesiones óseas encontradas eran muy heterogéneas [31,32]. Podía encontrarse una alta prevalencia de enfermedad de alto remodelado asociada a un hiperparatiroidismo secundario persistente [33,34]; histología con formación ósea normal [33] y enfermedad ósea de bajo remodelado [35,36]. La mineralización prolongada sin osteoide también ha sido descrita [33,35,36], mientras que la osteomalacia franca ha sido un hallazgo raramente observado [37].

Más recientemente, se han publicado algunos trabajos sobre la histología ósea

postrasplante donde se describe una menor masa ósea en los pacientes trasplantados comparados con la población general, ajustados por edad y sexo [38]; alta prevalencia de enfermedad ósea adinámica postrasplante [39]; disminución de la formación ósea en el postrasplante precoz [40]; y otros datos menos uniformes [41]. Si analizamos todos los estudios en los que hay disponible biopsia ósea, la enfermedad ósea de bajo remodelado parece ser un hallazgo frecuente tras el trasplante renal. La principal alteración en el remodelado óseo postrasplante es el descenso en la formación ósea y la mineralización, a favor de la resorción ósea persistente.

Existen circunstancias propias del trasplante renal, que no se encuentran en los pacientes con ERC previa al trasplante, que pueden favorecer el desarrollo de un tipo u otro de osteodistrofia renal (Figura 5).

**Figura 5.** Principales tipos de enfermedad mineral ósea en pacientes trasplantados (Pérez-Sáez *et al.* [42], adaptado de Kalantar-Zadeh *et al.* [43]).



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

### 1.2.5. Osteoporosis asociada a la enfermedad renal crónica

Como se ha mencionado anteriormente, la EMO asociada a la ERC se caracteriza por alteraciones en el recambio, la mineralización y el volumen óseo, que producen fragilidad ósea y un mayor riesgo de fracturas [28].

De manera similar, la osteoporosis se define como una alteración a nivel de la fuerza ósea que predispone a un mayor riesgo de fracturas. La fuerza ósea viene determinada por la integración de dos características principales: cantidad y calidad ósea. La densidad mineral ósea (DMO) se expresa como gramos de mineral por área o volumen óseo y en cualquier individuo viene determinada por la masa ósea máxima alcanzada y la cantidad de pérdida ósea (inducida o fisiológica a lo largo de la vida).

Otros dos aspectos contribuyen a la fuerza mecánica del hueso. El primero es la distribución espacial del hueso, tanto a nivel macroscópico (geometría) como microscópico (microarquitectura), y el segundo es la composición del tejido óseo. La distribución espacial ósea se puede determinar mediante diferentes técnicas de imagen, desde la radiografía simple (Rx) hasta la tomografía de alta definición [44] o la resonancia magnética [45]. Cuánto más alta sea la resolución de las imágenes, mejor será la posibilidad de estimar la estructura ósea microscópica. Los componentes del tejido óseo son igualmente relevantes para la fuerza ósea. Son muchos los constituyentes del tejido que pueden contribuir a un mejor o peor comportamiento mecánico del hueso, incluyendo características del colágeno [46], cristalinidad [47], grado y homogeneización de la mineralización [48] y proteínas no colágenas [49].

La Organización Mundial de la Salud define la osteoporosis como una DMO 2.5 desviaciones estándar por debajo de la media de mujeres jóvenes de raza caucásica. Además, la osteoporosis se puede clasificar en primaria (la que sufren las mujeres postmenopáusicas, por ejemplo) y secundaria a fármacos (como los glucocorticoides) o a condiciones sistémicas (hipogonadismo o ERC) [50].

Las fracturas son la principal manifestación clínica de la osteoporosis y se prevé que la incidencia aumente en los próximos años [51], con el consecuente y notable impacto médico y económico [52].

Con el envejecimiento global de la población y la mejoría de los tratamientos y cuidados específicos de la ERC, la población afecta por esta enfermedad presenta cada vez una edad más avanzada. En este marco, la osteoporosis y fracturas se convierten en un problema de mayor prevalencia y por tanto, de mayor interés para los nefrólogos. Durante años, la osteodistrofia renal ha representado la enfermedad ósea por excelencia de la ERC [53,54]. Sin embargo, además de ella, se sabe que la EMO asociada a la ERC comporta una serie de alteraciones también a nivel vascular, y el eje riñón-vaso-hueso cobra protagonismo, ya que además de alteraciones en la histología ósea, se produce un aumento en la morbimortalidad [55,56], con impacto significativo en los costes [57,58].

#### 1.2.6. Osteoporosis y trasplante renal

En el paciente trasplantado renal, las alteraciones óseas suponen una causa principal de morbilidad a largo plazo, con una prevalencia de un 30-35% de osteoporosis [59,60]. Clásicamente se ha descrito que en las primeras etapas del TR se produce un descenso rápido y muy significativo de la DMO: entre un 5.5% y un 19.5% [35,61,62] en los seis primeros meses postrasplante; aproximadamente un 1.6% por mes trasplantado [63]. Posteriormente, el ritmo de pérdida disminuye hasta un 2.6-8.2% [64,65] entre el sexto y el duodécimo mes, y a un 0.4-4.5% de ahí en adelante [66,67]. La recuperación a partir de los 12-18 meses postrasplante puede estar en relación con la reducción de la dosis de glucocorticoides [21]. La pérdida principal es a expensas de hueso trabecular, aunque el cortical también puede verse afectado.

Los factores predisponentes más importantes para el desarrollo de baja masa ósea postrasplante renal son la edad y el uso de glucocorticoides. Otros factores descritos son el sexo femenino, los episodios de rechazo, la menopausia, el bajo peso, la diabetes, la baja ingesta de calcio, la inmovilización, el alcoholismo y los factores genéticos (Tabla 2).

Aunque varios estudios sugieren que los niveles elevados de PTH en la etapa de ERC previa al trasplante renal se asocian con una mayor pérdida de masa ósea tras el trasplante, los datos son contradictorios, ya que otros estudios señalan que son los niveles bajos de PTH en la etapa pretrasplante los que se asocian a mayor pérdida de

masa ósea en el postrasplante precoz [68]. En cuanto a la situación de hiperparatiroidismo persistente tras el TR, también se ha descrito enfermedad ósea de alto o bajo remodelado en estos pacientes [41,69]. Recientemente, se ha relacionado la situación de hiperparatiroidismo persistente postrasplante con un mayor riesgo de fracturas, de hasta 7.5 veces mayor en los pacientes que presentaban una PTH>130 ng/l a los 3 meses postrasplante [70].

La hipofosfatemia por otro lado, es un factor contribuyente a la pérdida de masa ósea [71]; por tanto, niveles altos de FGF-23 pretrasplante se asocian con una pérdida mayor de DMO durante el primer año del trasplante [68].

**Tabla 2.** Factores que predisponen a una baja masa ósea en los pacientes que reciben un trasplante renal.

Edad
Uso de glucocorticoides
Episodios de rechazo agudo (aumento dosis de glucocorticoides)
Sexo femenino
Menopausia
Bajo peso
Factores genéticos
Diabetes mellitus
Inmovilización
Ingesta alcohólica
Baja ingesta de calcio

Los fármacos inmunosupresores pueden tener un impacto relevante en el desarrollo de la enfermedad ósea postrasplante renal, que conduce a una mayor propensión a fracturas entre estos pacientes [72-74]. Los glucocorticoides se relacionan claramente con la baja masa ósea en los pacientes trasplantados renales [75-77]. La pérdida de masa ósea inducida por glucocorticoides se ha relacionado con: a) efecto tóxico directo sobre el osteoblasto y aumento de la actividad osteoclástica [77]; 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

[60,77,78]. 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 glucocorticoides [21,79-83].

Por otro lado, se ha descrito una tasa mayor de osteoporosis asociada a los inhibidores de calcineurina [84,85]; sin embargo, no se ha demostrado en la clínica mayor número de fracturas entre los pacientes en tratamiento con estos fármacos [86,87].

En estudios experimentales con roedores, no se han encontrado evidencias clínicas que demuestren efectos específicos del micofenolato o la azatioprina sobre el volumen óseo [88,89].

En cuanto a los inhibidores de la señal de proliferación, el sirolimus podría interferir con la proliferación y la diferenciación de osteoblastos [90], aunque no se ha demostrado efecto deletéreo óseo en roedores [91]. El everolimus reduce la pérdida de masa ósea esponjosa en ratas ooforectomizadas disminuyendo la resorción mediada por osteoclastos [92].

#### 1.2.7. Fracturas y enfermedad renal crónica

El verdadero impacto clínico de la EMO asociada a la ERC se centra en dos puntos principales: el vaso, con el desarrollo de calcificaciones vasculares y el aumento de riesgo cardiovascular [93,94]; y el hueso, con las fracturas.

En la literatura se ha descrito un aumento del riesgo de fracturas en la población con ERC, matizado según el grado de insuficiencia renal o la necesidad de terapia renal sustitutiva.

En los pacientes con ERC que requieren diálisis periódica, se ha observado una incidencia de fractura de cadera cuatro veces mayor que en la población general [95]. Globalmente, los estudios se centran en población en hemodiálisis [96-107] y los resultados publicados son muy variables, oscilando la incidencia de fractura de cadera de 2.9 a casi 30 por cada mil personas-año. La mayoría de estudios fueron realizados a través de registros en población estadounidense (Tabla 3), aunque también se dispone de datos en población asiática -japonesa- y europea (Tabla 4).

**Tabla 3.** Principales estudios que describen el riesgo de fractura en el paciente en diálisis en Estados Unidos.

<b>Estudio</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Población (n)</b>	<b>Principales hallazgos</b>
<b>Alem [95]</b>	Registro	326.464 Caucásicos	Incidencia fractura de cadera (n=6542): 7.45/1.000 p-a (H); 13.63/1.000 p-a (M) HR 4.44 (IC 95%, 4.16-4.75) H HR 4.40 (IC 95%, 4.17-4.64) M
<b>Coco [97]</b>	Retrospectivo	1.272	Incidencia fractura de cadera (n=56): 11.7/1.000 p-a (H); 24.1/1.000 p-a (M) Ratio o/e 14.2 (H); 17.4 (M) Asociación con PTH baja
<b>Ball [98]</b>	Registro	41.095	Incidencia fractura de cadera (n=971): 2.9/1.000 p-a
<b>Nair [100]</b>	Registro	409.040	Incidencia fractura de cadera (n=17.887): 29.3/1.000 p-a Pico en el año 2004 y descenso posterior
<b>Arneson [101]</b>	Registro	86.387 146.835 203.857	Incidencia fractura de cadera: 1993: 11.9/1.000 p-a 2004: 21.9/1.000 p-a 2010: 16.6/1.000 p-a
<b>Beaubrun [103]</b>	Registro	168.278 234.919	Incidencia fractura de cadera: 2000: 29.6/1.000 p-a 2009: 20.6/1.000 p-a
<b>Wetmore [105]</b>	Registro	327.615	Incidencia de fracturas (n=44.014): 5.36 – 7.83/100 p-a Variaciones geográficas a lo largo de EEUU

*H, hombres; DMO, densidad mineral ósea; PTH, parathormona; EEUU, Estados Unidos; p-a, personas-año; M, mujeres; o/e, observado/esperado; DOPPS, Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study; HD, hemodiálisis; DP, diálisis peritoneal; HR, hazard ratio.*

**Tabla 4.** Principales estudios que describen el riesgo de fractura en el paciente en diálisis realizados en poblaciones asiáticas y europeas.

Estudio	Tipo de estudio	Población (n)	Principales hallazgos
<b>Atsumi</b> [96] Japón	Transversal	187 H asiáticos	Prevalencia fractura vertebral: 20.9% Asociación con DMO y PTH baja
<b>Jadoul</b> [99] (DOPPS-II)*	Retrospectivo	12.782	Incidencia fractura de cadera: 8.9/1.000 p-a Incidencia cualquier fractura: 25.6/1.000 p-a Asociación con PTH alta
<b>Wakasugi</b> [102] Japón	Registro	128.141	Incidencia fractura de cadera: 7.57/1.000 p-a (H); 17.43/1.000 p-a (M) Ratio o/e: 6.2 (H); 4.9 (M)
<b>Chen</b> [104] Japón	Registro	28.048 (HD) 3.506 (DP)	Incidencia de fractura de cadera: 13.60/1.000 p-a (HD) 6.25/1.000 p-a (DP)
<b>Hansen</b> [106] Europa	Registro	7.566	Cualquier fractura: HR 3.14 [2.97-3.31]
<b>Dey</b> [107] Europa	Registro	907 (HD) 108 (DP)	Incidencia de fractura sintomática (n=340): 99.2/1.000 p-a 57.6/1.000 p-a

\*Incluye también pacientes de Estados Unidos

H, hombres; DMO, densidad mineral ósea; PTH, parathormona; DOPPS, Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study; p-a, personas-año; M, mujeres; o/e, observado/esperado, HD, hemodiálisis; DP, diálisis peritoneal.

Por otro lado, la asociación de la ERCT a un mayor riesgo de fractura no ha sido solo descrita en población en diálisis. También se ha encontrado mayor incidencia de fracturas entre los pacientes trasplantados renales en diversas poblaciones (Tablas 5 y 6). Es decir, además de la persistencia de un hiperparatiroidismo analítico, los pacientes trasplantados renales presentan un mayor riesgo de fracturas comparados con la población general. Este riesgo es inicialmente incluso más alto que el que tienen los pacientes en diálisis, debido al uso de dosis altas de glucocorticoides en las etapas iniciales del trasplante [98]. Además, se ha comprobado que el riesgo es persistente en el postrasplante tardío [21,108-119].

**Tabla 5.** Principales estudios que describen el riesgo de fractura en los pacientes con trasplante renal en población de Estados Unidos y Canadá\*.

<b>Estudio</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Población</b>	<b>Principales hallazgos</b>
<b>Kalker [108]</b>	Retrospectivo	214	Incidenia acumulada de fractura (100% pie): 10% a 2 años
<b>Ramsey-Goldman [109]</b>	Retrospectivo	432	Incidenia fractura (pie 42.4%): 39/1.000 p-a
<b>Abott [110]</b>	Registro	33.479	Incidenia de fractura (fémur 34.8%): 6.90/1.000 p-a (H); 9.93/1.000 p-a (M)
<b>Ball [98]</b>	Registro	59.944	Incidenia fractura de cadera: 3.3/1.000 p-a
<b>Conley [112]</b>	Retrospectivo	554	Incidenia fractura (no vertebral ni cadera): No BF 36.7/1.000 p-a vs. BF 99.6/1.000 p-a
<b>Nikkel [113]</b>	Registro	77.430	Incidenia acumulada fractura (pie/tobillo 28.2%): 22.5% a 5 años
<b>Rizzari [115]</b>	Prospectivo	791 (DV) 450 (DF)	Incidenia acumulada de fractura (con retirada precoz de GC): 1-4% (1 año); 9-33% (10 años)
<b>Nikkel [21]</b>	Registro	68.814	Incidenia fractura (fémur 29%): 5.8/1.000 p-a (retirada GC precoz) vs. 8/1.000 p-a
<b>Naylor [117]*</b>	Registro	4.821	Incidenia fractura no vertebral (antebrazo, húmero, cadera): 5.6/1.000 p-a 11.1/1.000 p-a (M >50 años)
<b>Naylor [118]*</b>	Registro	2.723	Incidenia fractura mayor: 8.1/1.000 p-a

*p-a, personas-año; EEUU, Estados Unidos; DV, donante vivo; DF, donante fallecido; GC, glucocorticoides; H, hombres; M, mujeres; BF, bisfosfonatos.*

**Tabla 6.** Principales estudios que describen el riesgo de fractura en los pacientes con trasplante renal en población europea.

<b>Estudio</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Población</b>	<b>Principales hallazgos</b>
<b>De Sevaux</b> [111]	Prospectivo	61	Incidencia de fractura (un 50% de cadera ): 34/1.000 p-a
<b>Opelz</b> [114]	Registro	20.509	Incidencia acumulada fractura cadera: 0.85% a 5 años
<b>Ferro</b> [116]	Registro	21.769	Incidencia de fractura hospitalaria: 9.9/1.000 p-a 1.54/1.000 p-a
<b>Hansen</b> [106]	Registro	1.504	Cualquier fractura: HR 1.94 [1.72-2.18]
<b>Dey</b> [107]	Registro	1.081	Incidencia de fractura sintomática: 37.6/1.000 p-a

*p-a, personas-año; HR, hazard ratio.*

Incluso en estadios iniciales de la ERC se puede observar un mayor riesgo de fracturas [120-133], ya que con alteraciones del FG leve-moderadas, los pacientes pueden presentar hiperparatiroidismo secundario y déficit de vitamina D. Sin embargo, los datos no son uniformes, ya que otros estudios no encuentran mayor riesgo de fracturas en pacientes con ERC [134,135]. Esta discordancia puede ser debida a diferencias en la población de estudio, diferencias en la definición y sitio de fractura, así como en la consideración de ERC. Además, en muchos estudios, la población estudiada se seleccionó de registros de atención especializada, pudiendo no ser representativa de la población general con ERC de una determinada zona geográfica.

**Tabla 7.** Principales estudios que describen el riesgo de fractura en la enfermedad renal crónica de grado leve o moderado, antes de requerir terapia renal sustitutiva, en población de Estados Unidos o Canadá\*.

Estudio	Población	Definición ERC	Sitio de fractura	Riesgo de fractura (95% IC) <sup>a</sup>
Nickolas [121]	6.270 Edad >50 años	<59 ml/min	Cadera	OR 2.32 (1.13–4.74)
Ensrud [122]	9.704 mujeres Edad >65 años	45–59 ml/min <45 ml/min 45–59 ml/min <45 ml/min	Cadera Trocanterea	HR 1.41 (0.59–3.36) HR 3.69 (1.21–11.24) HR 5.04 (1.38–18.45) HR 1.24 (0.60–2.56)
Jamal [123]*	6.458 mujeres	<45 ml/min	Cualquiera Vertebral	OR 1.3 (1.0–1.6) OR 2.5 (1.6–3.9)
Fried [124]	5.888 mujeres Edad >65 años	<60 ml/min Cada DE incremento CC	Cadera Cadera	HR 1.38 (0.99–1.94) HR 1.16 (1.01–1.33)
La Croix [125]	93.676 Edad 50-79 años	<60 ml/min CC	Cadera	OR 2.5 (1.32-4.72)
Dooley [126]	13.632 hombres Edad 50-90 años	30-59 ml/min 15-29 ml/min	Cadera	HR 1.28 (0.88-1.66) HR 3.98 (2.25-7.74)
Jamal [134]*	635 Edad >50 años	<68.5 ml/min	Cualquiera	Sin asociación
Ensrud [129]	93.673 mujeres Edad 50-79 años	<60 ml/min	No vertebral	OR 2.46 (1.16-5.21)
Yenchek [130]	2.754 Edad 70-79 años	<60 ml/min	No vertebral	HR 2.10 (1.24-3.59) <sup>c</sup>
Elliot [135]*	1.815.943 Edad ≥18 años	60-90 ml/min	Muñeca Cadera Vertebral	Sin asociación
Ensrud [131]	5.994 hombres Edad >65 años	<60 ml/min	Cadera	HR 1.96 (1.25-3.09) <sup>d</sup>
Daya [132]	10.955	<60 ml/min Alb/creatx2	Hospitalaria	HR 1.24 (1.05-1.47) HR 1.10 (1.06-1.14)
Kim [133]	34.096 (ERC) 239.086 (FRN)	Código CIE-9	Cadera	1.81/1.000 (ERC) 1.18/1.000 p-a (FRN)

<sup>a</sup>Tras el ajuste multivariante. <sup>b</sup>Tras el ajuste por propensity scores. <sup>c</sup>HR para el riesgo de fractura de pacientes con ERC + osteoporosis (definida por DMO en cuello femoral).

<sup>d</sup>En los < 60 a vs >75 a solo en aquellos con FG estimado por CC, no en aquellos con FG estimado por creatinina o por la combinación de creatinina y CC. ERC, enfermedad renal crónica; IC, intervalo de confianza; OR, odds ratio; HR, hazard ratio; DE, desviación estándar; CC, cistatina C; DMO, densidad mineral ósea; Alb/creat, ratio albúmina/creatinina; FRN, función renal normal; CIE, clasificación internacional de enfermedades.

**Tabla 8.** Principales estudios que describen el riesgo de fractura en la enfermedad renal crónica de grado leve o moderado, antes de requerir terapia renal sustitutiva, en población europea.

Estudio	Población	Definición ERC	Sitio de fractura	Riesgo de fractura (95% IC) <sup>a</sup>
Dukas [120]	5.313 Edad >65 años	<65 ml/min	Cadera	OR 1.57 (1.18–2.09)
			Muñeca	OR 1.79 (1.39–2.31)
			Vertebral	OR 1.31 (1.19–1.55)
Nitsch [121]	5.111 hombres y 8.056 mujeres Edad >75 años	45-59 ml/min	Cadera	HR 1.06 (0.71-1.58)
				<45 ml/min
				HR 1.81 (1.11-2.96) <sup>b</sup>
Kinsella [128]	1.702 mujeres	30-59 ml/min	Cualquier fractura previa	OR 1.4 (1-1.9)

<sup>a</sup>Tras el ajuste multivariante. <sup>b</sup>Tras el ajuste por propensity scores.

ERC, enfermedad renal crónica; IC, intervalo de confianza; OR, odds ratio; HR, hazard ratio.

### 1.3. Diagnóstico de la enfermedad mineral ósea en la enfermedad renal crónica

La EMO asociada a la ERC es una entidad con afectación sistémica y con graves consecuencias clínicas, por lo que una evaluación precisa del estatus mineral-óseo es una necesidad dentro del marco del seguimiento del paciente con ERC.

El diagnóstico puede requerir varias pruebas con el fin de establecer el perfil de riesgo cardiovascular o constatar una eventual fractura ósea en cada paciente. Además, se trata de una enfermedad dinámica, que se modifica con la evolución del paciente y los distintos grados de ERC.

Un diagnóstico clínico se realiza para intentar prescribir un tratamiento eficaz. En el caso de la EMO asociada a la ERC, disponemos de diversos fármacos para el control del hiperparatiroidismo secundario, aunque aún no se ha demostrado que controlando estos parámetros se mejore la morbimortalidad cardiovascular o se reduzca la incidencia de fracturas.

De hecho, disponemos de diversas guías que “sugieren” unos determinados niveles de calcio, fósforo, PTH o vitamina D, pero siempre se basan para ello en estudios de asociación, sin haber evidenciado una causalidad con resultados globales de pacientes con ERC [10,136,137].

Estas guías también sugieren los test diagnósticos necesarios para identificar las alteraciones y monitorizar la respuesta al tratamiento, aunque, como veremos más adelante, el establecimiento de la salud ósea propiamente dicha y el tratamiento recomendado son asignaturas pendientes dentro de la EMO asociada a la ERC.

### 1.3.1. Diagnóstico del hiperparatiroidismo secundario

El diagnóstico del hiperparatiroidismo secundario viene definido por una serie de alteraciones en el metabolismo del calcio, fósforo, PTH y vitamina D. Se trata de parámetros analíticos que son determinados en suero con distinta periodicidad, de acuerdo con el estadio de ERC en el que nos encontremos.

Los valores séricos que se proponen para la práctica clínica, según las actuales guías de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.), el grupo KDIGO y el grupo *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) [10,136,137], son los que se muestran en la tabla 9, aunque en muchas ocasiones son muy difíciles de conseguir, especialmente en ERC grado 3-5 no diálisis [138].

**Tabla 9.** Valores bioquímicos séricos recomendados para los distintos grados de enfermedad renal crónica.

<b>Grado de ERC</b>	<b>PTH pg/ml</b>	<b>Ca mg/dl</b>	<b>P mg/dl</b>	<b>CaxP mg/dl</b>	<b>25 VD ng/ml</b>
1 (> 90 ml/min)	< 35	8.4- 9.5	2.5 -4.5	< 45	15-30
2 (60-89 ml/min)	< 35	8.4- 9.5	2.5 -4.5	< 45	15-30
3 (30-59 ml/min)	< 35-70	8.4- 9.5	2.5 -4.5	< 45	15-30
4 (15-29 ml/min)	70-150	8.4- 9.5	2.5 -4.5	< 45	-
5 o 5D (<15 ml/min)	150-300	8.4- 9.5	2.5 -4.5	< 45	-

*ERC, Enfermedad Renal Crónica; PTH, parathormona; Ca, calcio; P, fósforo; 25 VD, 25-hidroxi-vitamina D.*

Dentro del trasplante renal, las guías y revisiones nos facilitan una serie de recomendaciones [42,137], con bajo grado de evidencia.

**Tabla 10.** Valores bioquímicos recomendados para los distintos grados de enfermedad renal crónica en el paciente ya trasplantado (ERC-TR).

Parámetro	Estadio ERC	Valor recomendado
<b>25-hidroxi-vitamina D</b>	Todos los grados	> 30 ng/ml
<b>Calcio</b>	Todos los grados	8.4-9.5 mg/dl (tolerancia hasta 10 mg/dl)
<b>Fósforo</b>	Todos los grados	2.5-4.5 mg/dl
<b>PTH</b>	Grado 3T	35-70 pg/ml
	Grados 4-5T	70-110 pg/ml
	Estadio 5T	150-300 pg/ml (evitar >500 o < 100 pg/ml)

*ERC, Enfermedad Renal Crónica; TR, trasplante renal; PTH, parathormona.*

### 1.3.2. Diagnóstico de la enfermedad ósea

#### **a) Valores bioquímicos**

En la osteodistrofia renal, el indicador bioquímico por excelencia es el nivel plasmático de PTH. Valores de PTH intacta por debajo de 120 pg/ml se asocian a osteodistrofia renal de bajo remodelado mientras que valores superiores a 450 pg/ml se asocian casi siempre con enfermedades de alto remodelado [26].

Otros parámetros que podemos determinar para ayudar al diagnóstico del tipo de osteodistrofia renal son la fosfatasa alcalina (sobre todo su fracción ósea que refleja la actividad osteoblástica) y la osteocalcina (sintetizada por el osteoblasto). Ambas se encuentran elevadas en la osteodistrofia renal de alto remodelado.

#### **b) Técnicas de imagen**

La *radiografía ósea* tiene valor diagnóstico para identificar lesiones características de la osteodistrofia renal, pero los cambios son tardíos. Su valor diagnóstico viene determinado por la capacidad de detectar fracturas vertebrales asintomáticas en la población ERC, que es el principal factor de riesgo para desarrollar una fractura clínica. La *densitometría ósea* (DXA) es actualmente el método estándar para determinar la

DMO en la población general y es usada como despistaje de osteoporosis en población ERC.

Normalmente se analizan 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 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 descender los valores de DMO, sin realmente cambiar el contenido mineral óseo.

En pacientes con ERC grados 3-5D no se recomienda la realización rutinaria de DXA para la determinación de la DMO, debido a dos razones fundamentales: 1) su bajo poder predictivo de fracturas en esta población en comparación con la población general y 2) no es una técnica capaz de diagnosticar el tipo de osteodistrofia renal que padece el paciente. En la población con ERC, la DMO lumbar o en cadera puede ser malinterpretada y conducir a la administración inadecuada de fármacos antirresortivos. El sitio de elección para la medición de DMO en los pacientes con ERC es el radio distal.

Aunque un reciente meta-análisis mostró que en población con ERC, tanto en grado avanzado en tratamiento con diálisis o en grados más precoces, los pacientes con DMO más baja a nivel lumbar y cuello femoral eran los que presentaban mayor incidencia de fracturas [139], con esta técnica no podemos captar otras propiedades óseas tan importantes para el desarrollo de fractura como la microarquitectura o la calidad tisular ósea.

A pesar de estas interferencias, la DXA es el método de elección para monitorizar longitudinalmente cambios en la DMO [140].

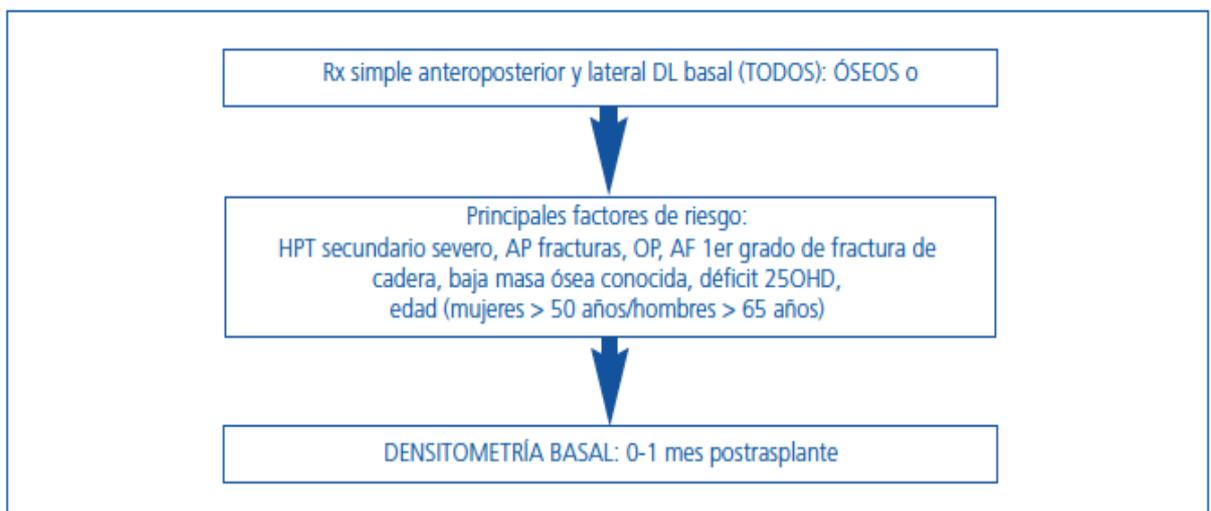
Teniendo en cuenta el coeficiente de variación de la DXA, la mayoría de los expertos recomiendan no repetirla a intervalos inferiores a dos años, salvo que se prevean pérdidas de hueso muy marcadas (corticoides en dosis altas, etc.).

Las recomendaciones en la población trasplantada según la Guía de la Sociedad Española de Nefrología son [137]:

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

Actualmente, la referida guía clínica recomienda el despistaje de fracturas vertebrales asintomáticas en todos los pacientes que vayan a someterse a un trasplante renal y de osteoporosis mediante DXA en aquellos con factores de riesgo de fractura –que son la mayoría- [137].

**Figura 6.** Estudio basal recomendado en el paciente con ERC que recibe un trasplante renal, según el riesgo de alteraciones en el metabolismo óseo-mineral. Se considera *basal* cuando se realiza entre el perioperatorio y hasta el primer mes postrasplante.



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

### c) Biopsia ósea

La biopsia ósea de cresta ilíaca con doble marcaje con tetraciclinas y el estudio histomorfométrico es el método más preciso para el diagnóstico de la lesión ósea subyacente. Al ser un método invasivo, actualmente su indicación es excepcional y se recomienda limitar a las siguientes indicaciones [137]:

- Fracturas patológicas en ausencia o ante mínimo trauma.

- Pacientes sintomáticos en presencia de parámetros clínicos o analíticos incongruentes (por ejemplo, dolor óseo con hipercalcemia inexplicable por causa farmacológica o enfermedad sistémica y valores séricos de PTH no concluyentes).
- Sospecha de enfermedad ósea por aluminio u osteomalacia.
- Previamente al inicio de tratamiento con bisfosfonatos, ya que pueden agravar la enfermedad de bajo remodelado óseo.

#### **d) Otras técnicas**

La DXA ósea se limita a medir la cantidad de hueso, pero no otros aspectos de gran importancia para la fuerza ósea como la microarquitectura trabecular ósea [141,142] o la calidad del tejido óseo. En otros contextos clínicos, se ha constatado que la determinación de la calidad tisular ósea mediante un procedimiento mecánico como es la indentación ósea establece mejor el riesgo de fractura [143-146].

Debido a que la ERC y el trasplante renal implican una serie de factores y alteraciones que pueden tener un impacto en la calidad del tejido óseo y su estructura, parece necesario explorar otros métodos y pruebas diagnósticas para establecer la salud ósea en estos pacientes [147-149].

En ese sentido, tres pruebas diagnósticas han emergido en los últimos años:

- La *tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución*, que ha sido utilizada tanto en pacientes con ERC [150,151], como en pacientes trasplantados renales [22,152]. Esta técnica, junto con resonancia magnética de alta resolución, miden la densidad volumétrica de la región cortical y trabecular por separado, por lo que se puede analizar la microarquitectura ósea. No obstante, son técnicas mucho más caras y hasta el momento no se han desarrollado en la práctica habitual en pacientes con ERC.
- El *score trabecular óseo (STO)*, que establece la microarquitectura trabecular ósea en la columna lumbar utilizando un *software* específico en las imágenes obtenidas mediante la DXA [141,142].
- La *microindentación ósea*, una nueva técnica mínimamente invasiva, capaz de medir directamente propiedades mecánicas del hueso a nivel tisular [143-146,153,154]. La indentación microscópica mide la resistencia del tejido cortical

óseo a la apertura de micro-cracks, el fenómeno íntimamente ligado al crack inicial que da lugar a la fractura ósea. Hasta la fecha, se han desarrollado dos técnicas principales, la microindentación cíclica y la microindentación por impacto. Ambas quedan englobadas en el término genérico de *indentación por punto de referencia* (IPR) y están basadas en el principio de que cuanto más profundo penetre una aguja en la cara anterior de la tibia, menos resistente será el tejido óseo ante un cambio mecánico. La primera se utilizó en los primeros trabajos clínicos realizados [143,154]. La segunda simplifica la metodología para tomar medidas, y se ha utilizado en estudios posteriores [144-146,155]. Los resultados de la microindentación por impacto son expresados como un índice de fuerza mineral ósea (iFMO), en unidades absolutas.

**Figura 7.** Imagen del dispositivo que se utiliza para la microindentación ósea y el procedimiento.



Por otro lado, la aplicación de la herramienta FRAX (*Fracture Risk Assessment Tool*), diseñada por la Organización Mundial de la Salud y muy utilizada en otras poblaciones, no está extendida entre los pacientes con ERC [156]. El FRAX estima la probabilidad de

fractura mayor osteoporótica (vertebral clínica, cadera, antebrazo y húmero) a 10 años, aplicando un algoritmo basado en la edad, el sexo y factores clínicos (con o sin la DMO). Se desconoce si esta herramienta tiene la misma aplicabilidad en la población renal. Recientemente se ha publicado un estudio en el que se aplicó el score FRAX a pacientes trasplantados renales con una media de 1.1 años postrasplante, encontrando que la mayoría de pacientes eran categorizados como de “bajo riesgo” de fractura a 10 años, y concordando la estimación con la tasa de fractura observada [157].

Se desconoce la mejor manera de estimar qué paciente con ERC va a fracturarse, pero el desarrollo y la mejora de métodos diagnósticos que nos permitan determinar el riesgo de fractura de cada paciente es crucial para considerar la aplicación de un determinado tratamiento preventivo.

### 1.3.3. Evaluación de las calcificaciones extra-óseas

No existe consenso en cuanto a cómo realizar la correcta evaluación y seguimiento de las calcificaciones extra-óseas en la ERC.

Se recomienda ampliar el estudio con técnicas de imagen en pacientes de alto riesgo o en candidatos a trasplante renal. En estos pacientes, se individualizará en cada caso la rentabilidad diagnóstica de las siguientes pruebas de imagen [26,137]:

1. Radiografía abdomen lateral: es útil para valorar calcificaciones vasculares pero no se recomienda su realización de rutina.
2. Angio-tomografía axial computarizada (sin contraste): menos invasiva que la arteriografía, proporciona imágenes de buena calidad para el estudio morfológico del árbol vascular, cuando sea necesaria su evaluación (por ejemplo, de cara al estudio de la viabilidad vascular de un implante renal).
3. Ecocardiograma: evalúa las calcificaciones valvulares, la geometría y función cardíaca pero no se recomienda su realización por este único motivo.
4. Ecografía carotídea: detecta calcificaciones en placas de aterosclerosis y estenosis carotídea y permite la medición del grosor íntima-media.

5. Velocidad de la onda del pulso carotídeo-femoral: mide la rigidez (o pérdida de distensibilidad) arterial.
6. Tomografía axial computarizada helicoidal o tomografía con multidetectores: utilizado para la detección de enfermedad coronaria, incluyendo calcificaciones.
7. *Electron-beam computed tomography*: se trata de la mejor técnica validada para la detección de calcificaciones coronarias, aunque por su elevado coste no está disponible en muchos hospitales.

#### **1.4. Análisis de Riesgos Competitivos**

En muchos estudios, un resultado es evaluado observando su aparición de manera longitudinal en el tiempo. De esta forma, se sigue a cada sujeto de la cohorte durante un tiempo hasta que se produce el evento. Por ejemplo, el evento de interés puede ser la muerte o la aparición de una fractura. El análisis estadístico utilizado se denomina análisis de tiempo hasta el evento o análisis de supervivencia [158]. El método más frecuentemente utilizado para estimar la probabilidad de un evento es un enfoque no paramétrico, denominado método de Kaplan-Meier (KM). El supuesto principal de la estimación de KM de la supervivencia es que las observaciones censuradas acabarían presentando el evento si el seguimiento fuera lo bastante largo.

Es decir, si un sujeto (observación) fallece durante el tiempo de seguimiento (se censura), el análisis de KM nos daría un resultado falsamente positivo, al ser considerado como potencial presentador del evento (fractura).

Por tanto, se produce la llamada situación de riesgo competitivo cuando la aparición del evento 1 modifica la capacidad de observar el evento 2.

Los estudios epidemiológicos en los que se describe una mayor incidencia de fracturas entre la población con ERC no han tenido en cuenta el riesgo competitivo con la muerte del paciente.

Dos fenómenos pueden ser más prevalentes en una determinada subpoblación con respecto a la población general, en nuestro caso la subpoblación la conforman los sujetos con ERC y los fenómenos son la muerte del paciente y la fractura ósea. Estos dos fenómenos pueden competir entre ellos, sobreestimando en tal caso el riesgo de

fractura en dicha subpoblación, al no tener en cuenta que el riesgo de morir también es más elevado, y por tanto habrá más observaciones censuradas en la subpoblación ERC que en la población general.

Con los modelos estadísticos habitualmente aplicados, es decir, el análisis de KM, se sobreestima el riesgo del evento 2 (fractura) cuando el evento 1 (muerte) está compitiendo con él, considerando las observaciones censuradas como posibles presentadoras del evento y revelando por tanto, un riesgo falsamente elevado.

Hay que tener en cuenta que los dos eventos que compiten no tienen por qué ser siempre un evento clínico con la muerte del paciente.

## **PROYECTOS QUE CONSTITUYEN LA PRESENTE TESIS**



## 2. Proyectos que constituyen la presente tesis

### ***2.1. Increased hip fracture and mortality in chronic kidney disease individuals: The importance of competing risks. Bone 2015;73:154-9.***

#### Hipótesis de trabajo

Según lo descrito en la literatura, tanto la muerte del paciente como la incidencia de fracturas son fenómenos más frecuentes en la población ERC que en la población general.

Nuestra hipótesis de trabajo se basó en la posible sobreestimación del riesgo de fractura en la población con ERC, ya que no se disponía de estudios poblacionales que hubiesen ajustado los resultados obtenidos por un análisis de riesgos competitivos.

De hecho, se ha puesto en duda la utilidad de las herramientas de estimación del riesgo de fractura cuando la mortalidad del paciente es mucho mayor, como por ejemplo en población muy anciana.

#### Objetivos

1) Estudiar el exceso de riesgo de fractura de cadera asociado a la ERC en una amplia muestra representativa de la población de nuestro ámbito geográfico, teniendo en cuenta el exceso de riesgo de mortalidad existente entre los pacientes con ERC comparados con la población general.

2) Comparar estos resultados con aquellos obtenidos mediante métodos estadísticos basados en modelos de regresión de Cox, que no tienen en cuenta el riesgo competitivo con la muerte.

#### Material y métodos

Realizamos un estudio de cohortes poblacional retrospectivo utilizando los datos de la base SIDIAP<sup>Q</sup> (Sistema d'Informació per al Desenvolupament de l'Investigació en Atenció Primària). SIDIAP<sup>Q</sup> contiene el registro informatizado de más de 1.300 médicos

de familia en Catalunya, con información de aproximadamente un 30% de la población catalana (más de 2 millones de personas) [159]. Esta base incluye datos sociodemográficos, diagnósticos clínicos y registros de farmacia [160]. Solo los médicos de familia que alcanzan un estándar de calidad en sus registros son incluidos en la base SIDIAP<sup>Q</sup> [161]. Los profesionales sanitarios registran mediante el sistema de codificación del Código Internacional de Enfermedades-10 (CIE-10) los diagnósticos de los pacientes, así como datos antropométricos y variables relacionadas con el estilo de vida (hábito tabáquico y alcohólico).

Posteriormente, para minimizar errores se fusionaron los datos de SIDIAP<sup>Q</sup> con el registro hospitalario catalán, ya que la fractura de cadera suele ser un evento que requiere ingreso hospitalario.

La fecha de muerte del paciente se obtuvo por el Registro Nacional de Mortalidad.

La población de estudio la conformaron sujetos de edad igual o mayor a 50 años registrados en SIDIAP<sup>Q</sup> a 1 de enero de 2007.

La variable “ERC” quedó establecida mediante códigos CIE-10.

Las fracturas de cadera incidentes durante el período de estudio (del 01-01-2007 al 31-12-2009) se obtuvieron de SIDIAP<sup>Q</sup> mediante códigos CIE-10. Para completar la información se utilizaron también datos de los registros de admisión hospitalarios.

Se calculó la incidencia de fractura de cadera y la tasa de mortalidad en los individuos con y sin ERC, junto con el IC al 95%, asumiendo una distribución de Poisson.

Se utilizó el método de regresión de Cox para establecer el riesgo (estimado por Hazard Ratio (HR)) de muerte y de fractura de cadera en la población ERC. Posteriormente se generó un modelo de riesgo competitivo o modelo de Fine y Gray [162], por el que se establecieron los riesgos ajustados de fractura de cadera en pacientes con y sin ERC teniendo en cuenta la diferencia en mortalidad entre las dos poblaciones (Sub-Hazard Ratio (SHR)).

Los modelos fueron ajustados por potenciales variables confusoras: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, consumo de alcohol, tratamiento con esteroides orales – definido como la toma durante más de 90 días de prednisolona 5 mg al día o similar- y antecedente de diabetes mellitus.

Definimos interacciones con la edad ( $\leq 65$  años vs.  $> 65$  años), el sexo y la diabetes mellitus tipo 2.

Se realizó un análisis de KM para estimar la incidencia acumulada de fractura de cadera ajustada por edad y estratificando por el estatus de ERC.

### Resultados

Un total de 873.073 pacientes  $\geq 50$  años estaban registrados en SIDIAP<sup>Q</sup> a fecha 01-01-2007. De éstos, 15.062 tenían ERC en la fecha de inicio de estudio y 17.872 desarrollaron la enfermedad durante el tiempo de seguimiento, resultando un total de 32.934 pacientes (3.77% de la población) con diagnóstico de ERC. Los pacientes, tanto con ERC como sin ERC, fueron seguidos una mediana de 2.99 años. El 2% de los individuos incluidos en la base de datos se perdió durante el seguimiento.

En cuanto a las características basales de ambos grupos (ERC y no-ERC), los pacientes con enfermedad renal eran mayores, más obesos y había un mayor porcentaje entre ellos de varones, diabéticos y consumidores de esteroides.

Durante el tiempo de seguimiento, fallecieron 41.151 sujetos; 4.823 (14.6%) de los pacientes con ERC y 36.328 (4.3%) de los no-ERC. En un modelo de Cox ajustado, el HR de riesgo de mortalidad asociado a la ERC fue de 1.83 [IC 95%, 1.78–1.89]. Identificamos una interacción significativa con la edad, de manera que el HR ajustado a esta interacción para los individuos  $\leq 65$  años con ERC fue de 3.35 [IC 95%, 2.80-4.01] y en los  $> 65$  años de 1.81 [IC 95%, 1.76-1.87].

Atendiendo a la incidencia de fractura, 522 (1.59%) pacientes con ERC y 6.292 (0.75%) sin ERC tuvieron una fractura de cadera durante el tiempo de seguimiento. La incidencia de fractura de cadera sin ajustar fue de 8.7/1.000 personas-año [IC 95%, 7.4-9.4] en los pacientes con ERC y de 2.7/1.000 personas-año [IC 95%, 2.6-2.7] en los pacientes sin ERC.

Aplicando un modelo de regresión de Cox ajustado por edad y sexo, la ERC se asoció significativamente a tener una fractura de cadera (HR 1.19 [IC 95%, 1.09–1.30]). Al incluir otras variables como IMC, tabaquismo y consumo de alcohol, el riesgo continuaba siendo significativo (HR 1.22 [IC 95%, 1.11–1.34]), al igual que en el modelo ajustado por todas las variables (HR 1.16 [IC 95%, 1.06–1.27]).

El exceso de riesgo para fractura de cadera no se vio modificado por el sexo o el antecedente de diabetes mellitus. Sin embargo, se encontró una potente interacción con la edad, de manera que los individuos de edad igual o inferior a 65 años con ERC presentaban mayor riesgo para fractura de cadera (HR 2.26 [IC 95%, 1.11–4.56]) comparado con los mayores de 65 años (HR 1.15 [IC 95%, 1.05–1.27]).

Cuando se aplicó el modelo de Fine y Gray de riesgo competitivo, el riesgo de fractura de cadera en la población ERC (SHR) ajustado por edad y sexo fue de 1.17 [IC 95%, 1.06–1.30]). Al ajustar además por IMC, tabaquismo y consumo de alcohol fue de 1.20 [IC 95%, 1.08-1.33]; y al ajustar por el modelo completo, de 1.14 [IC 95%, 1.03-1.27].

No se observó una interacción significativa con el sexo y la diabetes mellitus, aunque de nuevo se identificó una interacción con la edad, siendo los pacientes más jóvenes los que presentaban más exceso de riesgo de fractura de cadera (SHR 2.18 [IC 95%, 1.02-4.66]).

En la población con ERC, tanto la mortalidad (en un 83%) como la fractura de cadera (en un 16%) están incrementadas con respecto a la población general. Sin embargo, cuando se tiene en cuenta este exceso de riesgo de mortalidad, la relación entre la ERC y la fractura de cadera se ve atenuada, poniendo en evidencia la importancia de los análisis de riesgos competitivos cuando dos eventos compiten entre sí para producirse a lo largo del tiempo.

**2.2. Bone density, microarchitecture and tissue quality long-term after kidney transplant. *Transplantation* 2016 Jul 27. [Epub ahead of print].**

Hipótesis de trabajo

El análisis de la literatura de estudio de la EMO en la ERC permitió concluir que las alteraciones presentes en el postrasplante renal tardío están pobremente caracterizadas. Otros factores, como el tratamiento con glucocorticoides, podrían jugar un papel más importante en la salud ósea de estos pacientes que las propias alteraciones metabólicas de la enfermedad renal en sí.

Nuestra hipótesis de trabajo se fundamentó en la evaluación integral no invasiva de la enfermedad ósea de pacientes trasplantados renales de larga evolución, atendiendo a todos los aspectos que conforman la resistencia ósea de cara a una eventual fractura.

Objetivos

- 1) Establecer el estado de la EMO en los pacientes TR desde la perspectiva del hiperparatiroidismo analítico y la salud ósea, atendiendo a:
  - a. la cantidad ósea medida por DMO mediante DXA.
  - b. la microarquitectura ósea medida por el score trabecular óseo.
  - c. las propiedades mecánicas del hueso mediante la indentación ósea.
- 2) Testar la microindentación ósea como técnica diagnóstica en estos pacientes para el establecimiento del riesgo de fracturas.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal cruzado en una cohorte de pacientes trasplantados renales de larga evolución (superior a los 10 años postrasplante), comparándolos con controles sanos sin antecedentes de insuficiencia renal, enfermedad ósea, artritis reumatoide, otras enfermedades endocrino-metabólicas, tratamiento con bisfosfonatos, corticosteroides orales u otros fármacos con efecto a nivel óseo.

Se realizó una historia clínica a todos los pacientes atendiendo a los factores de riesgo de fractura. El riesgo de fractura osteoporótica se calculó con la versión española de FRAX.

Se recogieron muestras de sangre y orina de 24h en todos los pacientes.

Se realizó Rx de columna dorsolumbar para detectar fracturas vertebrales asintomáticas. Las Rx fueron evaluadas por dos observadores independientes según el método semicuantitativo de Genant [163], aceptando como fractura un grado I o superior (pérdida de más del 20% de altura vertebral).

Se determinó la DMO mediante DXA ósea en columna lumbar y cadera (Hologic QDR 4500 SL<sup>®</sup> (*Hologic Inc. Bedford, MA, USA*)).

El STO es un índice de textura que evalúa las variaciones del nivel de gris en los píxeles de las imágenes proporcionadas por la DXA, y refleja la microarquitectura trabecular a nivel de las vértebras lumbares [142]. Se consideran valores normales por encima de 1.350, parcialmente degradado entre 1.200 y 1.350; y degradado por debajo de 1.200. El STO fue evaluado en el mismo sitio de medida de la DMO en columna lumbar usando iNsight<sup>®</sup> v 2.1 (*Med.Imaps, Merignac, France*).

La microindentación ósea se realizó en la cara anterior de la tibia con un dispositivo indentador de mano con punto de referencia, Osteoprobe<sup>®</sup> (*Active Life Scientific, Santa Barbara, CA, USA*). Después de administrar anestesia local en el punto de punción, se aplica con el dispositivo una precarga de 10 Newton de fuerza seguida de una indentación de 30 Newton utilizando una aguja cónica de 4  $\mu$ . La media de 8 valores de indentación se transforma por un algoritmo computarizado (*Active Life Technologies, Santa Barbara, CA, USA*). Después, se realizan cinco indentaciones de calibración sobre un bloque de polimetilmetacrilato. Como se ha descrito previamente [154], el ratio entre el valor proporcionado por el hueso y por el bloque nos facilita el parámetro final, denominado iFMO y que viene expresado en unidades absolutas. El protocolo técnico para el uso de la microindentación por impacto se ha descrito recientemente [164].

Se realizó un análisis de correlación de Pearson entre variables analíticas como la PTH, el FG o la vitamina D con la DMO o el TBS.

Se utilizaron modelos de regresión lineal múltiple para analizar la asociación entre ser trasplantado renal y el iFMO ajustando por edad, sexo e IMC.

Para establecer la relación entre el iFMO y la DMO con la prevalencia de fractura entre los receptores de TR, se aplicó un modelo de regresión logística ajustando de nuevo por edad, sexo e IMC.

## Resultados

Se estudiaron 40 pacientes trasplantados renales de más de 10 años de evolución y 94 controles sanos. La edad media fue de  $63.8 \pm 11.1$  años y el 57.5% eran mujeres. El IMC medio fue  $26.5 \pm 3.8$  Kg/m<sup>2</sup>.

La mediana de tiempo desde el trasplante fue de 17 años [rango intercuartílico (RIC) 13.2-20.7].

Doce pacientes estaban recibiendo dosis bajas de prednisona (5 mg/día), y los otros 28 no recibían esteroides.

Los pacientes presentaban una creatinina sérica de  $1.5 \pm 0.6$  mg/dl, un FGe de  $42.6 \pm 14.3$  ml/min y una proteinuria de 275 mg/24h [RIC 153-419].

En cuanto a la inmunosupresión, el 50% había recibido anticuerpos antilinfocitarios como inducción, un 97.5% recibían un inhibidor de calcineurina, 82.5% antimetabolitos y un 20% inhibidores de mTOR. Todos los pacientes recibieron inicialmente glucocorticoides, pero en 28 de ellos se retiraron, con una mediana de tiempo desde el trasplante hasta la retirada de 16 meses [RIC 12-23]. Diez pacientes recibieron dosis extra de esteroides, con una dosis acumulada total de 72.6 mg/kg [RIC 56.2-166.4].

La mediana de score FRAX fue de 5.8 [3.3-8.4] para fractura mayor y de 1.5 [0.8-3.3] para fractura de cadera.

Los niveles plasmáticos de calcio fueron  $9.8 \pm 0.5$  mg/dl, de fósforo  $3.5 \pm 0.7$  mg/dl, de PTH 120 ng/ml [RIC 68-210], de 25 VD  $20 \pm 10.7$  pg/ml y de fosfatasa alcalina  $18.5 \pm 10.2$  U/l.

Se identificaron fracturas vertebrales asintomáticas en la Rx de estudio en el 34.2% de los pacientes. Diez pacientes tenían fracturas grado I y tres grado II.

Se evaluaron la DMO, el STO y el iFMO en los pacientes trasplantados y en los controles. La DMO fue más baja entre los pacientes trasplantados que en los controles en los tres puntos analizados: columna lumbar ( $0.925 \pm 0.15$  vs.  $0.982 \pm 0.14$ ;  $p=0.025$ ), cadera total ( $0.792 \pm 0.14$  vs.  $0.902 \pm 0.13$ ;  $p<0.001$ ) y cuello femoral ( $0.667 \pm 0.13$  vs.  $0.775 \pm 0.12$ ;  $p<0.001$ ).

El score trabecular óseo también fue más bajo en el grupo de trasplantados, aunque sin alcanzar la significación estadística en el modelo ajustado ( $1.21 \pm 0.14$  vs.  $1.3 \pm 0.15$ ;  $p=0.072$ ).

Por último, no hubo diferencias en el modelo ajustado entre la fuerza ósea medida por microindentación en los pacientes trasplantados con respecto a los controles ( $79.1 \pm 7.7$  vs.  $82.9 \pm 7.8$ ;  $p=0.145$ ).

Se observó una correlación modesta pero estadísticamente significativa entre los niveles de 25 VD y la DMO, más fuerte a nivel de cadera total ( $r=0.428$ ;  $p=0.008$ ). Sin embargo, no se encontró correlación entre el FG y la DMO o el iFMO. Tampoco entre los niveles de DMO y iFMO. El STO tampoco se relacionó con ninguno de los parámetros antes mencionado.

Finalmente, se analizaron por separado los pacientes que estaban tomando glucocorticoides con respecto a los que no y los pacientes fracturados vs. los no fracturados, sin encontrar diferencias en ninguno de los parámetros analizados en ambos casos.

A pesar de que persiste una DMO más baja mucho tiempo después del TR, la microarquitectura ósea y la calidad ósea tisular son normales en los trasplantados renales de larga evolución, lo que sugiere una importante recuperación en la salud ósea.

## **DISCUSIÓN**



### **3. Discusión**

En la presente tesis, se estudia la ERC y la enfermedad mineral ósea desde dos puntos de vista:

- 1) La epidemiología de las fracturas en la población renal y las consideraciones a tener en cuenta con el análisis de riesgos competitivos.
- 2) El establecimiento del riesgo de fractura en la población con ERC que ha recibido un TR y lo mantiene funcionando por un largo periodo, con técnicas diagnósticas que van más allá de las clásicamente aplicadas, ya que éstas pueden no determinar correctamente la salud ósea de los pacientes renales y el consecuente riesgo de fractura.

#### **3.1. Epidemiología de las fracturas en la enfermedad renal crónica**

En el primer estudio, abordamos el tema de la epidemiología de la fractura de cadera mediante un estudio de cohortes poblacional retrospectivo en el que se estudió el exceso de riesgo de muerte y de fractura de cadera entre la población ERC de una muestra representativa de más de 800.000 personas en Catalunya, tanto con un modelo de regresión de Cox, como teniendo en cuenta el riesgo competitivo con la muerte del paciente.

Demostramos que la ERC se asociaba con un riesgo de mortalidad ajustado por edad y sexo un 70% mayor que la población general y también se asociaba con mayor riesgo de fractura de cadera. Con un modelo estadístico que tiene en cuenta la diferencia en mortalidad entre los dos grupos (modelo de Fine y Gray de riesgos competitivos) [162], demostramos que la ERC se asoció con un 17% de exceso de riesgo de fractura de cadera ajustado por edad y sexo, mientras que en el modelo tradicional de Cox, que no tiene en cuenta el riesgo competitivo con la muerte del paciente, este riesgo era de un 19%.

Esto supone una sobreestimación relativa del riesgo de fractura de cadera de un 10.5%.

Cabe destacar, que encontramos una interacción muy importante con la edad del paciente a la hora de evaluar los dos eventos. De hecho, los pacientes con ERC  $\leq 65$  años presentaban un exceso de riesgo de muerte 3.35 veces superior a los sujetos sin ERC. Asimismo, el peso de la ERC en la asociación con la fractura de cadera fue mayor entre los sujetos con ERC  $\leq 65$  años, con un riesgo ajustado por edad y sexo 2.3 veces superior a sus homólogos sin ERC, incluso tras ajustar por la muerte del paciente como riesgo competitivo. Esto supone un exceso de riesgo de fractura de cadera muy significativo entre la población con ERC más joven.

Nuestra hipótesis sobre el peso de la ERC en la fractura de cadera entre los más jóvenes se fundamentó en que la ERC podría comportarse como un factor de riesgo más relevante para fracturas entre los pacientes que tienen mejor “salud ósea” (siendo estos a priori los más jóvenes), creando un efecto de “regresión a la media” y siendo el potencial objetivo sobre el que debe actuarse con el propósito de evitar fracturas futuras.

Dentro de la ERC, un número significativo de estudios han confirmado un aumento de riesgo de fractura de cadera en pacientes en programa hemodiálisis, con una incidencia que varía de 2.9 a 29.4 por cada 1.000 personas/año (Tablas 3 y 4) [95-104], similar a la incidencia de fractura de cadera de 8.7 por cada 1.000 personas/año encontrada en nuestro estudio con una población de pacientes con ERC en diferentes grados en la población catalana. Sin embargo, de los 32.934 pacientes observados durante el período de estudio que fueron etiquetados mediante un código CIE-10 equivalente a “ERC”, aproximadamente un 12% podrían corresponder a pacientes en hemodiálisis, si atendemos al número de pacientes en programa de hemodiálisis en Catalunya en 2014, por lo que no consideramos que el paciente en diálisis represente una mayoría de nuestra población de estudio.

Los pocos estudios que han analizado la incidencia de fracturas en pacientes en programa de diálisis peritoneal describen también una mayor tasa de fracturas comparado con la población general, aunque menor que la de la población en hemodiálisis [104,107]. Es preciso destacar que en la población ERC de nuestro estudio, los pacientes en diálisis peritoneal supondrían un grupo muy minoritario, aproximadamente un 0.08%.

Los estudios poblacionales que han analizado la tendencia de un evento a lo largo del tiempo, en este caso la incidencia de fractura de cadera, en población trasplantada y en hemodiálisis durante los últimos 20 años, han descrito un descenso en la incidencia en los últimos años [100,101]. Los estudios de este tipo se realizaron en Estados Unidos, con lo que la extrapolación directa a nuestro entorno no sería aconsejable.

Por otro lado, en los pacientes con ERC que recibieron un trasplante renal, también se ha descrito una mayor incidencia de fracturas, de nuevo con resultados muy variables dependiendo del año de estudio y el sitio de fractura, con una incidencia que oscila de 3.3 (cadera) [98] a 36.7 (no vertebral, no cadera) e incluso 99.6 (no vertebral, no cadera y en tratamiento con bisfosfonatos) [112] por cada 1.000 personas/año.

Por otro lado, y como se resume en la Tabla 3, la incidencia acumulada de fractura también puede variar de un 10% a 2 años (fracturas del pie) [108] a un 0.85% durante los cinco primeros años (fracturas de cadera) [114] o 9.33% a diez años postrasplante (fracturas en diversos sitios) [115]. Tablas 5 y 6.

Otro hecho demostrado en la literatura, es que el riesgo de fractura de cadera es inicialmente mayor en los pacientes trasplantados que en los pacientes en diálisis, al menos durante los 630 primeros días después del trasplante [98].

En la población de nuestro estudio los pacientes trasplantados renales supondrían un 16% de la muestra total de sujetos con ERC.

Estos datos concuerdan con la fisiopatología de la ERC terminal: una función renal gravemente alterada conlleva un pobre manejo del fósforo, un déficit de vitamina D y un incremento en los niveles de PTH. El resultado se manifiesta en una cortical ósea dañada, precursor principal de una eventual fractura. Además, hay que tener en cuenta que la población con ERC se constituye fundamentalmente por pacientes de edad avanzada, frágiles y con una marcada sarcopenia, y que todo ello supone un aumento del riesgo de caídas [165-167].

No obstante, un cálculo aproximado sugiere que más del 70% de los pacientes de nuestra población de estudio con ERC se encontraban en una fase no terminal.

De hecho, además de encontrar en la literatura una asociación entre la ERC terminal y las fracturas, varios estudios se han centrado en correlacionar también los grados iniciales de la ERC con un aumento del riesgo de fractura.

El FG estimado se ha relacionado de manera inversa con el riesgo de fractura de cadera en diferentes estudios: se ha observado un riesgo multiplicado por dos con FG < 60 ml/min comparado con aquellos con FG superior [121]; el riesgo se multiplica por tres cuando el FG cae por debajo de 45 ml/min en mujeres [122], y por cuatro cuando el FG se encuentra entre 30 y 15 ml/min en hombres [126].

Sin embargo, otros estudios no han encontrado asociación entre un FG estimado más bajo y un mayor riesgo de fractura de cadera [134,135]. El estudio de Jamal *et al.* mostró una mayor pérdida de masa ósea medida por DXA en aquellos sujetos que tenían un deterioro de función renal. Sin embargo, se produjeron pocos eventos (33 fracturas), posiblemente insuficientes para establecer la asociación entre el FG y el riesgo de fractura. Por otro lado, el estudio de Elliot no encontró una mayor incidencia de fractura de cadera, muñeca o vertebral entre los pacientes con FG más bajo. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes en este estudio presentaban una ERC grado 3 con FG estimado entre 30 y 60 ml/min, posiblemente con un hiperparatiroidismo menos severo y un menor riesgo de fractura que en grados más avanzados de ERC.

Otros estudios han relacionado incluso el daño renal (proteinuria) sin insuficiencia renal con un mayor riesgo de fractura hospitalaria [132].

A pesar de que el impacto de la ERC en la mortalidad de los pacientes que la padecen es bien conocido y descrito en los distintos estudios, es ignorado a la hora de establecer la relación entre la ERC y el riesgo de fractura, llevando a una sobreestimación del riesgo de fractura al no tener en cuenta el riesgo competitivo que se establece entre los dos eventos (fractura y muerte).

Un número creciente de estudios están resaltando la importancia de tener en cuenta el riesgo competitivo con la muerte, por ejemplo entre sujetos ancianos, a la hora de definir un riesgo determinado para fractura [168]: si no tenemos en cuenta esta competencia, el riesgo de fractura quedará sobreestimado.

En nuestro estudio, la mortalidad global fue un 80% más alta entre los pacientes con ERC, incluso tras ajustar por potenciales factores confusores. Se justifica por tanto la

necesidad de tener en cuenta este exceso de riesgo de mortalidad a la hora de determinar el riesgo real de fractura de cadera. Si aplicamos un modelo convencional de regresión de Cox, aunque ajustemos por múltiples factores, no tendremos en cuenta la diferencia en la mortalidad entre las dos poblaciones, y estaremos obviando un hecho determinante a la hora de establecer el riesgo de un determinado evento a lo largo del tiempo, lo que nos llevará a la sobreestimación del riesgo real del mismo.

El exceso de riesgo de mortalidad entre los pacientes con ERC ha de tenerse en cuenta en multitud de eventos en los que este riesgo pueda competir, como es el riesgo de progresión a ERC terminal: el riesgo de muerte es más elevado que el de progresión a ERCT en estadios iniciales de ERC [169]. Por otro lado, el riesgo de cáncer en la población ERC también ha sido evaluado utilizando esta metodología y parece que la ERC no juega un papel en el desarrollo de cáncer [170,171]. En la población trasplantada renal, la recurrencia de la enfermedad renal de base tras el trasplante es un fenómeno que podría sobreestimarse con el análisis de KM, ya que si el paciente pierde el injerto renal o fallece antes de que se produzca la recidiva, se asumiría que esta podría eventualmente producirse, por lo que análisis de riesgos competitivos es necesario para su estimación real [172]. En cuanto al acceso al trasplante renal de los pacientes que se encuentran en diálisis, se demostró que en Estados Unidos existía una diferencia para entrar en lista de espera de trasplante entre pacientes de raza hispánica y caucásica, aunque esta diferencia se atenuaba tras el ajuste por el análisis de riesgos competitivos con la mortalidad [173].

Simultáneamente a la publicación de nuestro estudio en el año 2015, un grupo británico realizó un estudio poblacional similar, estimando el riesgo de fractura en la población trasplantada y teniendo en cuenta el análisis de riesgos competitivos [116]. Los autores concluyen que la incidencia de fracturas entre la población trasplantada en Inglaterra es más baja que la previa descrita por los estadounidenses, pero no lo atribuyen directamente al ajuste del análisis por riesgos competitivos.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones que deben ser consideradas.

La principal limitación es la falta de validación de cada evento de manera individual. A pesar de ello, las fracturas de cadera fueron validadas en la base de datos SIDIAP<sup>Q</sup> de

Atención Primaria y la posterior fusión con los registros de admisión hospitalarios mejoró el porcentaje de datos perdidos.

En segundo lugar, nuestra definición de ERC es la que el médico de Atención Primaria había codificado en la historia clínica electrónica. Utilizamos una serie de códigos CIE-10 validados como diagnósticos de ERC en todos sus grados para la identificación de pacientes en datos administrativos. Estos códigos incluyen pacientes con ERC terminal en diálisis o trasplantados renales, aunque su representación en la muestra total de pacientes es muy inferior a los pacientes con ERC no terminal. Desafortunadamente no disponemos de datos de laboratorio para establecer el riesgo de fractura según los distintos estadios de ERC de acuerdo con el FG estimado.

La prevalencia de ERC en nuestra población (3.77%) resultó más baja que la reportada en otros estudios poblaciones de países occidentales [3], probablemente porque como hemos mencionado, el diagnóstico de ERC recayó sobre la identificación por el médico de Atención Primaria de un código de la CIE-10, quedando identificados por tanto los casos sintomáticos o más graves de ERC.

Las fortalezas de nuestro estudio vienen definidas por: a) la representatividad de los datos, recogidos en la práctica clínica habitual, y b) el gran tamaño muestral. La inclusión de una extensa población joven, de menor edad que la clásicamente estudiada en los estudios epidemiológicos, permitió identificar con claridad una interacción de la incidencia de fractura con la edad: entre los adultos jóvenes (de 50 a 64 años), la asociación existente entre la ERC y la fractura de cadera fue mucho más fuerte que la hallada entre los pacientes de edad más avanzada.

Además, el análisis de riesgos competitivos, no descrito previamente en la literatura para definir el evento “fractura”, añade un valor adicional de relevancia a los resultados. Los pacientes jóvenes con ERC mantuvieron el exceso de riesgo de fractura de cadera comparados con la población sin ERC tras este ajuste.

### 3.2 Evaluación ósea en los pacientes con enfermedad renal crónica

En el segundo estudio, nos planteamos analizar el estatus de la salud ósea de una cohorte de pacientes trasplantados renales de larga evolución atendiendo a diferentes características del hueso que contribuyen a la fuerza ósea.

Desarrollamos un estudio caso-control en el que los casos estaban formados por pacientes TR de más de diez años de evolución, y los controles correspondían a sujetos sanos sin enfermedad renal u otra relevante para la salud ósea.

En la cohorte de pacientes TR observamos una alta prevalencia de HPT secundario y deficiencia de vitamina D. La DMO fue más baja en los pacientes trasplantados que en los controles sanos, mientras que la microarquitectura trabecular y la calidad tisular ósea medida por microindentación, fue comparable en ambos grupos.

En términos generales, los resultados obtenidos mostraron la práctica completa normalización ósea en el postrasplante tardío, a pesar de que los valores de DMO eran inferiores a los de los controles sanos.

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio publicado donde se realiza una evaluación completa de la salud ósea en trasplantados renales atendiendo a diferentes niveles, desde la cantidad ósea, pasando por la microestructura trabecular y la calidad del tejido óseo.

Muchas de las alteraciones inherentes a la ERC que no son solucionadas con la diálisis pueden resolverse tras el TR, al conseguir el paciente la recuperación de la función renal. Sin embargo, alteraciones relacionadas con la EMO asociada a la ERC, en este caso a la ERC del trasplantado renal, pueden persistir e incluso agravarse en el postrasplante precoz. Así se demostró en un estudio publicado por Ball *et al.*, en el que el riesgo de fractura de cadera era más elevado en los pacientes trasplantados comparado con los pacientes que permanecían en diálisis durante aproximadamente el primer año y medio postrasplante, e igualándose este riesgo tras este punto [98]. El riesgo de fractura incrementado en el paciente trasplantado a corto plazo ha sido clásicamente justificado por las dosis más elevadas de glucocorticoides que reciben en etapas más iniciales del trasplante [21].

A largo plazo, podemos encontrarnos con dos escenarios: 1) el paciente trasplantado con función renal normal y FG habitualmente por encima de 60 ml/min, y 2) el paciente trasplantado con un grado de ERC. Cabría esperar que en la situación de función renal “normal” tras el trasplante, el paciente no presentara alteraciones típicas de la EMO, quedando estas relegadas a los pacientes con cierto grado de disfunción del injerto. Sin embargo, la situación de hiperparatiroidismo persistente tras el trasplante renal, incluso a largo plazo y con función renal normal es un hecho frecuente en ambas situaciones [17]. Es decir, algunas de las características de la EMO asociada a la ERC pueden persistir a lo largo del trasplante, ocasionando morbimortalidad en el paciente y un aumento de los costes [110]. De hecho, aunque la tasa de fracturas en la población trasplantada experimenta una reducción de 1 a 2 años postrasplante [86,98,117,119], ésta permanece más alta que la encontrada en la población general. Los últimos estudios publicados muestran una incidencia menor de fracturas a la previamente observada, tanto en cohortes norteamericanas [117], como en cohortes europeas con análisis bien ajustados atendiendo a riesgos competitivos [116].

Nuestros resultados confirmaron que el hiperparatiroidismo persistente postrasplante es un fenómeno frecuente, incluso después de muchos años tras el trasplante y a pesar de alcanzar el paciente una buena función renal (nuestra cohorte presentaba una creatinina media de 1.5 mg/dl). Este hiperparatiroidismo se caracteriza por una elevación de la PTH con normocalcemia y normofosfatemia [23,174] y puede estar presente hasta en un 20% de los pacientes trasplantados renales tras cinco años del trasplante [17]. Una PTH persistentemente elevada puede ser explicada por la autonomía que adquiere la glándula paratiroides en la etapa de ERC anterior al trasplante, pero también en parte por la deficiencia de vitamina D que encontramos entre los pacientes trasplantados [175]. En nuestra cohorte, a pesar de residir en una región mediterránea con muchas horas de exposición al sol, los pacientes presentaban niveles muy bajos de 25 VD, incluso más bajos que los previamente descritos por otros grupos en el norte de Europa [176]. Aunque la evidencia que recomienda unos determinados niveles de vitamina D en la población con ERC no es sólida [10,137], los pacientes que presentaban niveles más elevados de 25 VD tenían DMO más altas. No

obstante, esto no se reproducía con el STO o la fuerza ósea medida por microindentación.

Una PTH elevada por sí sola no justifica la enfermedad ósea que padecen los pacientes con ERC. De hecho, en un estudio realizado en trasplantados renales de larga evolución y con buena función renal, se demostró que éstos no presentaban alteraciones en la histología ósea a pesar de niveles de PTH en sangre ligeramente incrementados [177]. Por lo tanto, un paciente con ERC puede tener un cierto grado de hiperparatiroidismo secundario y tener una salud ósea normal.

Los receptores de TR experimentan una pérdida precoz de DMO en los primeros meses tras el TR (hasta un 20% en los 6 primeros meses) [62], atribuida tanto al hiperparatiroidismo persistente como a dosis más altas de glucocorticoides en el postrasplante precoz, que incrementan la resorción ósea e inhiben la formación ósea [178]. El resultado de esta pérdida de DMO precoz, como se ha comentado, es un riesgo de fractura superior con respecto a los sujetos sanos, que puede variar según las series, el sitio de fractura evaluado y el momento postrasplante en el que se encuentre el paciente, pero que en todo caso es de dos a tres veces superior con respecto a la población general [86,106]. Sin embargo, si atendemos al score FRAX de predicción de riesgo de fractura mayor y osteoporótica a diez años, nuestros pacientes presentaban un riesgo de fracturas bajo, en consonancia con estudios previos publicados [157].

Por otro lado, la prevalencia de fracturas asintomáticas entre los receptores de TR a largo plazo ha sido establecida entre un 30-60% [179-181], similar a la que se detectó en nuestra cohorte de pacientes (un tercio de ellos presentaron fractura vertebral en la Rx de columna dorso-lumbar realizada), aunque la mayoría de ellas solo fueron deformidades vertebrales. En el estudio EMITRAL, considerando las fracturas vertebrales desde grado II, encontraron una prevalencia de más baja (15%) y se correlacionó con niveles más altos de PTH solo en mujeres [24]. Estas fracturas vertebrales pueden presentarse en los pacientes TR con valores de DMO determinados por DXA normales o equivalentes a osteopenia, similar a los descritos en la población general [179,182]. Los pacientes trasplantados renales de nuestra cohorte presentaron valores de DMO ajustados por edad, sexo e IMC inferiores a los controles tanto en columna lumbar como en cadera total.

La DMO no es el único parámetro que determina la fuerza ósea, definida como la capacidad del hueso para absorber la energía de un impacto antes de romperse. Otras propiedades como la elasticidad, la disposición espacial trabecular, la calidad de la matriz de colágeno y otros factores, son también responsables de la fuerza ósea [149]. La DMO medida por DXA se estableció clásicamente como el mínimo requerido para determinar la enfermedad ósea en pacientes con ERC. Sin embargo, en la práctica real, no es una técnica que se utilice de manera habitual y periódica, ya que su capacidad para predecir fracturas en pacientes con ERC no está claramente establecida [10]. Aunque un reciente meta-análisis demuestra que existe un mayor riesgo de fracturas entre los pacientes con ERC no terminal y terminal en diálisis con bajos valores de DMO [139], otros aspectos como la calidad ósea [149], podrían contribuir sustancialmente al mayor riesgo de fracturas observado en la población renal. Además, las limitaciones de la DXA van más allá, ya que las medidas pueden estar artefactadas por las calcificaciones extra-óseas que presentan comúnmente los pacientes con ERC, la osteomalacia y la osteoesclerosis [149].

La DXA es una técnica insuficiente para establecer la fuerza ósea en población con ERC. En población sin ERC, se han evidenciado fracturas óseas en presencia de DMO normal o ligeramente disminuida [183].

Aunque la prueba diagnóstica estándar-oro para establecer la salud ósea “real” de los pacientes viene determinada por la biopsia ósea, la práctica de ésta es cruenta y muy poco habitual. En este sentido, y dado que la DXA no es capaz de captar todos los aspectos que conformarán la resistencia ósea a las fracturas, se necesitan pruebas diagnósticas para completar el establecimiento del riesgo de fractura en estos pacientes.

El STO analiza la microarquitectura trabecular a nivel vertebral, parámetro asociado a riesgo de fractura de manera independiente [141]. Se han descrito valores más bajos de STO en población en hemodiálisis [184]. Recientemente, Naylor *et al.* han observado que los pacientes trasplantados renales tienen valores de STO más bajos que la población general [185], y ello conlleva un mayor riesgo de fractura ósea. Este estudio establecía el STO en el postrasplante temprano, y en nuestra cohorte de TR de

más de diez de años de evolución, encontramos valores de STO similares a los controles, apuntando a una recuperación casi total de la salud ósea en estos pacientes.

Además del STO, realizamos microindentación ósea a los pacientes trasplantados y a los controles, una técnica mínimamente invasiva que por primera vez se ha utilizado en pacientes renales.

La indentación por punto de referencia es capaz de medir directamente propiedades mecánicas del hueso a nivel tisular y fue descrita por primera vez en una serie clínica en 2010 [154]. Los dos primeros estudios clínicos se realizaron mediante microindentación cíclica: en una cohorte de mujeres con fracturas osteoporóticas [154] y en una cohorte de fracturas femorales atípicas [143].

Posteriormente, la microindentación por impacto se ha aplicado en el estudio de otras poblaciones en las que el riesgo de fractura se puede establecer solo de manera parcial con la DXA:

- Mujeres postmenopáusicas diabéticas [144,186]
- Mujeres escandinavas con alto riesgo de fractura [183]
- Pacientes con osteopenia y fracturas por fragilidad [145]
- Pacientes bajo tratamiento con glucocorticoides [146]
- Pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana [155]
- Pacientes con gastritis atrófica [187]
- Mujeres con fracturas de estrés [188]
- Mujeres ancianas [189]

Por tanto, la microindentación complementaría, no reemplazaría, los métodos de análisis óseos existentes, particularmente en aquellas poblaciones en las que DMO no explica de manera total la propensión a la fractura.

Independientemente de la DMO, las propiedades medidas a nivel tisular que son capturadas por la IPR pueden ayudar a explicar la fragilidad ósea en diferentes situaciones.

La osteoporosis es el resultado del deterioro de la densidad ósea, la microarquitectura y las propiedades tisulares óseas que pueden darse de manera individual o combinada, y en diferentes proporciones dependiendo de la situación patológica que estemos

tratando. Por ejemplo, en mujeres ancianas la IPR no añade ningún valor a la predicción del riesgo de fractura [189], quizá por ser un sector poblacional en el que la DMO y la microarquitectura juegan un papel primordial en la pérdida de fuerza ósea. Este hecho también puede observarse en pacientes con gastritis atrófica [187]. Sin embargo, en mujeres con diabetes tipo 2, tanto la DMO como la microarquitectura trabecular estaban preservados, mientras que el iFMO fue el componente más deteriorado de la fuerza ósea [144].

Nuestros pacientes presentaron valores de fuerza ósea medidos por microindentación y determinados por el iFMO, similares a los de los controles sanos (ajustados por edad, sexo e IMC). Esto podría deberse al pequeño tamaño muestral, en el que valores con menor dispersión como los de la DMO pueden mostrar diferencias estadísticamente significativas, pero si la variabilidad aumenta, como en el caso de la iFMO, la significación podría perderse. Sin embargo, el hecho de no encontrar diferencias probablemente se deba a que la afectación ósea en esta población trasplantada de larga evolución no es muy relevante, presentando estos receptores valores similares a la población general en términos de calidad ósea, a pesar de tener valores elevados de PTH y déficit de vitamina D. Además, estos datos concuerdan con otros previamente descritos en los que se analizaba que las alteraciones óseas en el postrasplante son temporales y revierten con una reducción rápida o suspensión de glucocorticoides [21], y especialmente en el esqueleto central [22]. Es muy probable que se produzca una recuperación ósea en el seno de un tratamiento inmunosupresor libre de glucocorticoides (casi el 80% de nuestra cohorte no llevaba glucocorticoides como tratamiento inmunosupresor de base en el momento del estudio).

Las principales limitaciones de nuestro estudio son el tamaño muestral y el diseño transversal descriptivo. Además de esto, la muestra seleccionada podría tener un sesgo de selección, ya que los pacientes que sobreviven diez años tras el trasplante renal y con el riñón funcionando quizá presentan mejores características, entre las que podría estar una mejor salud ósea. Puede que los pacientes que fallecen antes o que cuyo trasplante funcionando no supera la mediana de supervivencia del injerto descrita en la literatura, tengan un peor estatus óseo.

Sin embargo, es la primera vez que se describe en pacientes renales una aproximación a la calidad ósea mediante una técnica novedosa como es la microindentación ósea, capaz de captar propiedades mecánicas del hueso y aportar información adicional acerca de la fuerza ósea. En otras poblaciones de pacientes se ha asociado a fracturas óseas independientemente de la DMO [143-146,183], proporcionando a esta técnica la viabilidad clínica de ser aplicada en enfermos renales para establecer la salud ósea y el riesgo de fracturas.

Para determinar el valor predictivo para fracturas de la microindentación ósea en esta población y monitorizar los valores de iFMO en respuesta a distintas estrategias terapéuticas, serán necesarios estudios longitudinales con mayor número de pacientes.



## **CONCLUSIONES**



## 4. Conclusiones

1. La fractura de cadera es más frecuente entre la población con ERC, incluso tras ajustar por potenciales factores confusores.
2. El impacto de la ERC sobre esa frecuencia se reduce cuando se tiene en consideración el exceso de riesgo de mortalidad que la población con ERC padece con respecto a la población general.
3. El impacto de la ERC en la fractura de cadera es mayor en la población más joven, entre los que encontramos más del doble de riesgo, incluso tras realizar el análisis de riesgos competitivos.
4. Es necesario estandarizar el uso de métodos estadísticos que tengan en cuenta el análisis de riesgo competitivo con mortalidad en estudios en población ERC en los que se quiera establecer el riesgo de un determinado evento relevante en salud, ya que dicho riesgo podría estar sobreestimado con un análisis de supervivencia estándar como es el análisis de Kaplan-Meier.
5. Aunque los pacientes TR de larga evolución presentaban valores de DMO más bajos que los controles aparejados por edad, sexo e IMC
6. A pesar de ello, la microarquitectura trabecular y la calidad tisular ósea medida *in vivo* mediante microindentación, se había recuperado diez años tras el trasplante renal, a pesar de presentar estos pacientes una alta prevalencia de hiperparatiroidismo secundario y deficiencia de vitamina D.
7. La densitometría ósea es una técnica que mide solo parcialmente el riesgo de fractura en los pacientes con ERC, por lo que el diagnóstico de fragilidad ósea y riesgo de fractura en estos pacientes debería realizarse mediante técnicas que determinen diferentes aspectos de la salud ósea.



## **BIBLIOGRAFÍA**



## Bibliografía

1. Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González-Parra E, Álvarez-Guisasola F, et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008;28(3):273–82.
2. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* 2013. Disponible en: <http://kdigo.org/home/guidelines/>
3. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 2004;66(4):1310–4.
4. Otero A, de Francisco ALM, Gayoso P, García F, on behalf of the EPIRCE Study Group. *Nefrología* 2010;30(1):78-86.
5. Disponible en: [http://www.senefro.org/contents/webstructure/REER\\_Cong\\_SEN\\_2015.pdf](http://www.senefro.org/contents/webstructure/REER_Cong_SEN_2015.pdf)
6. Disponible en: [http://trasplantaments.gencat.cat/web/.content/minisite/trasplantament/registres\\_activitat/registre\\_de\\_malalts\\_renals/arxiu/Informe-2014-FINAL.pdf](http://trasplantaments.gencat.cat/web/.content/minisite/trasplantament/registres_activitat/registre_de_malalts_renals/arxiu/Informe-2014-FINAL.pdf)
7. Matsushita K, Van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9731):2073–81.
8. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. *Lancet* 2011;378(9800):1419-27.
9. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32(5 suppl 3):S112–19.
10. 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* 2009;Suppl 113:S1–S130.
11. Pande S, Ritter CS, Rothstein M, Wiesen K, Vasiliadis J, et al. FGF-23 and sFRP-4 in chronic kidney disease and post-renal transplantation. *Nephron Physiol* 2006;104(1):23-32.
12. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 2003;64(6):2272-9.

13. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004;19(3):429-35.
14. Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodríguez M. Pathophysiology of calcium, phosphorus, and magnesium dysregulation in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2015;28(6):564-77.
15. Razzaque MS, St-Arnaud R, Taguchi T, Lanske B. FGF-23, vitamin D and calcification: the unholy triad. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(10):2032-35.
16. Rodríguez M, Salmeron MD, Martín-Malo A, Barbieri C, Mari F, et al. A new data analysis system to quantify associations between biochemical parameters of chronic kidney disease-mineral bone disease. *Plos One* 2016;25(1):e0146801.
17. Copley JB, Wüthrich RP. Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Clin Transplant* 2011;25(1):24-39.
18. Messa P, Sindici C, Cannella G, Miotti V, Risalti A, et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 1998;54(5):1704-13.
19. Bertoni E, Rosati A, Larti A, Merciai C, Zanazzi M, et al. Chronic kidney disease is still present after renal transplantation with excellent function. *Transplant Proc* 2006;38(4):1024-5.
20. Lewin E. Involution of the parathyroid glands after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12(4): 363-71.
21. 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.
22. Iyer SP, Nikkel LE, Nishiyama KK, et al. Kidney transplantation with early corticosteroid withdrawal: paradoxical effects at the central and peripheral skeleton. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:1331-41.
23. Molnar MZ, Naser MS, Rhee CM, Kalantar-Zadeh K, Bunnapradist S. Bone and mineral disorders after transplantation: therapeutic strategies. *Transplant Rev.* 2014;28(2):56-62.
24. Torres A, Torregrosa V, Marcén R, Campistol JM, Arias M, et al. Mineral metabolism disorders, vertebral fractures and aortic calcifications in stable kidney transplant recipients: The role of gender (EMITRAL study). *Nefrología* 2016;26(3):255-67.
25. Cannata-Andía JB, Fernández-Martín JL. The clinical impact of aluminium overload in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17: Suppl 2:9-12.
26. E. Fernández-Giráldez, M Rodríguez Portillo. Alteraciones del metabolismo mineral y osteodistrofia renal. Sección XVI, Insuficiencia renal Crónica. Capítulo 66.6, pág 912-917. *Nefrología Clínica*, 4ª edición, Ed. Panamericana.
27. Cannata-Andía J, Rodríguez-García M, Gómez Alonso C. Osteoporosis and adynamic bone

- in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2013;26(01):73-89
28. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Woodman W, Martin K, Olgaard K. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–53.
  29. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995;333:166-74.
  30. 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.
  31. 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.
  32. Bonomini V, Feletti C, Di Felice A, Buscaroli A. Bone remodelling after renal transplantation (RT). *Adv Exp Med Biol* 1984;178:207-16.
  33. 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.
  34. 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.
  35. 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.
  36. 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.
  37. 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.
  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. 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.
  40. 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.

41. 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.
42. Pérez-Sáez MJ, Crespo M, Cofan F, Alonso-Melgar A, Díaz JM, et al. Enfermedad mineral ósea del trasplante renal: clínica y diagnóstico. *Nefrología* 2013;4(1):27-42.
43. 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.
44. Graeff C, Marin F, Petto O, et al. High resolution quantitative computed tomography-based assessment of trabecular microstructure and strength estimates by finite-element analysis of the spine, but not DXA, reflects vertebral fracture status in men with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2013;52:568–77.
45. Nyman JS, Granke M, Singleton RC, GM Pharr. Tissue-Level Mechanical Properties of Bone Contributing to Fracture Risk. *Curr Osteoporos Rep* 2016;14:138–50.
46. Garnero P. The Role of Collagen Organization on the Properties of Bone. *Calcif Tissue Int* 2015;97:229–40.
47. Morris MD, Mandair GS. Raman assessment of bone quality. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:2160–9.
48. Roschger P, Paschalis EP, Fratzl P, Klaushofer K. Bone mineralization density distribution in health and disease. *Bone* 2008;42:456–66.
49. Bala Y, Seeman E. Bone's Material Constituents and their Contribution to Bone Strength in Health, Disease, and Treatment. *Calcif Tissue Int* 2015;97:308–26.
50. Consensus NIH. Development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785–95.
51. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761–7.
52. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res* 2007;22:465–75.
53. Malluche HH, Faugere MC. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1989;321(1):317–9.
54. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Miner Res* 2011;26:1368–76.
55. Taal MW, Roe S, Masud T, Green D, Porter C, Cassidy MJD. Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003;63:1116–20.

56. Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C, Naves-Díaz M, et al. Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:239–246.
57. Schumock GT, Sprague SM. Clinical and economic burden of fractures in patients with renal osteodystrophy. *Clin Nephrol* 2007;67:201–8.
58. Doan QV, Gleeson M, Kim J, Borker R, Griffiths R, Dubois RW. Economic burden of cardiovascular events and fractures among patients with end-stage renal disease. *Curr Med Res Opin* 2007;23:1561–9. 58.
59. Julian BA, Benfield M, Quarles LD. Bone loss after organ transplantation. *Transplant Rev* 1993;7:82.
60. Cunningham J. Posttransplantation bone disease. *Transplantation* 2005;79:629-33.
61. 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.
62. Mikuls TR, Julian BA, Bartolucci A, Saag KG. Bone mineral density changes within six months of renal transplantation. *Transplantation* 2003;75:49-54.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Perrin P, Cailard S, Javier RM, Braun L, Heibel F, et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:2653-63.
  71. 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.
  72. 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.
  73. Epstein S. Posttransplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res* 1996;11:1-7.
  74. 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.
  75. Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:73-81.
  76. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:454-7.
  77. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-64.
  78. 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.
  79. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21(1):CD005632.
  80. Khwaja K, Asolati M, Harmon J, Melancon JK, Dunn T, et al. Outcome at 3 years with a prednisone free maintenance regimen: a single-center experience with kidney transplant recipients. *Am J Transplantat* 2004;4(6):980-7.
  81. Khwaja K, Asolati M, Harmon JV, Melancon JK, Dunn TB, et al. Rapid discontinuation of prednisone in higher-risk kidney transplant recipients. *Transplantation* 2004;78(9):1397-9.
  82. Matas AJ, Kandaswamy R, Humar A, Payne WD, Dunn DL, et al. Long-term immunosuppression, without maintenance prednisone, after kidney transplantation. *Ann Surg* 2004;240(3):510-6.

83. Kandaswamy R, Melancon JK, Dunn T, TanM, Casingal V, et al. A prospective randomized trial of steroid free maintenance regimens in kidney transplant recipients - an interim analysis. *Am J Transplantat* 2005;5(6):1529–36.
84. Ugur A, Guvener N, Isiklar I, Turan M, Erdal R, Haberal M. Osteoporosis after renal transplantation: single center experience. *Transplantation* 2001;71:645-9.
85. 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.
86. Vautour LM, Melton LJ 3rd. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int* 2004;15:160-7.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Rodríguez-Portillo M. Vascular calcification and arteriosclerosis in chronic kidney disease patients. *Med Clin (Barc)* 2009;132: Suppl 1:43-7.
94. Cannata JB, Rodríguez-García M, Carrillo-López N, et al. Vascular calcifications: pathogenesis, management and impact on clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:S267-73.
95. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DI, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fractures among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;58(1):396–9.

96. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, Shimizu S, Ohmura A, Inoue T. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 1999;33(2):287-93.
97. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1115–21.
98. 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.
99. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006;70:1358–66.
100. Nair SS, Mitani AA, Goldstein BA, Chertow GM, Lowenberg DW, Winkelmayer WC. Temporal trends in the incidence, treatment, and outcomes of hip fracture in older patients initiating dialysis in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(8):1336-42.
101. Arneson TJ, Li S, Liu J, Kilpatrick RD, Newsome BB, St Peter WL. Trends in hip fracture rates in US hemodialysis patients, 1993-2010. *Am J Kidney Dis* 2013;62(4):747-54.
102. Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, et al. Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2013;31(3):315-21.
103. Beaubrun AC, Kilpatrick RD, Frebarger JK, Bradbury BD, Wang L, Brookhart MA. Temporal trends in fracture rates and postdischarge outcomes among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(9):1461-9.
104. Chen YJ, Kung PT, Wang YH, Huang CC, Hsu SC, et al. Greater risk of hip fracture in hemodialysis than in peritoneal dialysis. *Osteopor Int* 2014;25(5):1513-8.
105. Wetmore JB, Liu J, Wirtz HS, Gilbertson DT, Cooper K, et al. Geovariation in fracture risk among patients receiving hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11(8):1413-21.
106. Hansen D, Olesen JB, Gislason GH, Abrahamsen B, Hommel K. Risk of fracture in adults on renal replacement therapy: a Danish national cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2016 [epub ahead of print].
107. Dey V, Farrah TE, Traynor JP, Spalding EM, Robertson SE, Geddes CC. Symptomatic fracture risk in the renal replacement therapy population. *Nephrol Dial Transplant* 2016 [epub ahead of print].
108. Kalker AJ, Pirsch JD, Heisey D, et al. Foot problems in the diabetic transplant recipient. *Clin Transplant* 1996;10:503.
109. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, et al. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res* 1999;14:456.
110. Abbott KC, Oglesby RJ, Hypolite IO, et al. Hospitalizations for fractures after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol* 2001;11:450-7.

111. de Sevaux RG, Hoitsma AJ, van Hoof HJ, et al. Abnormal vitamin D metabolism and loss of bone mass after renal transplantation. *Nephron Clin Pract* 2003;93:C21.
112. Conley E, Muth B, Samaniego M, et al. Bisphosphonates and bone fractures in long-term kidney transplant recipients. *Transplantation* 2008;86:231.
113. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, et al. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation* 2009;87:1846.
114. Opelz G, Dohler B. Association of mismatches for HLA-DR with incidence of posttransplant hip fracture in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2011;91:65.
115. Rizzari MD, Suszynski TM, Gillingham KJ, et al. Ten-year outcome after rapid discontinuation of prednisone in adult primary kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:494.
116. Ferro CJ, Arnold J, Bagnall D, Ray D, Sharif A. Fracture risk and mortality post-kidney transplantation. *Clin Transplant* 2015;29:1004-12.
117. Naylor KL, Jamal SA, Zou G, et al. Fracture Incidence in Adult Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2016;100(1):167-175.
118. Naylor KL, Zou G, Leslie WD, Hodsman AB, Lam NN, et al. Risk factors for fracture in adult kidney transplant recipients. *World J Transplant* 2016;6(2):370-9.
119. Naylor KL, Li AH, Lam NN, et al. Fracture risk in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation* 2013;95(12):1461-70.
120. Dukas L, Schacht E, Stähelin HB. In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of 65 ml/min is a risk factor for falls and fractures. *Osteoporos Int* 2005;16:1683–90.
121. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3223–32.
122. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Lui LY, Taylor BC, Ishani A, et al. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med* 2007;167(2):133–9.
123. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA, Hochberg M, Ishani A, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2007;22:503–8.
124. Fried LF, Biggs ML, Shlipak MG, Seliger S, Kestenbaum B, Stehman-Breen C, et al. Association of kidney function with incident hip fracture in older adults. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:282–6.
125. La Croix AZ, Lee JS, Wu L, Cauley JA, Shlipak S, Ott SM, et al. Cystatin-C, renal function, and incidence of hip fracture in postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(8):1434–41.

126. Dooley AC, Weiss NS, Kestenbaum B. Increased risk of hip fracture among men with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51(1):38–44.
127. Nitsch D, Mylne A, Roderick PJ, Smeeth L, Hubbard R, Fletcher A. Chronic kidney disease and hip fracture-related mortality in older people in the UK. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1539.1544.
128. Kinsella S, Chavrimootoo S, Molloy MG, Eustace JA. Moderate chronic kidney disease in women is associated with fracture occurrence independently of osteoporosis. *Nephron Clin Pract* 2010;116(3):c256–62.
129. Ensrud KE, Barbour K, Canales MT, Danielson ME, Boudreau RM, Bauer DC, et al. Renal function and nonvertebral fracture risk in multiethnic women: the Women's Health Initiative (WHI). *Osteoporos Int* 2012;23(3):887–99.
130. Yenchek RH, Ix JH, Shlipak MG, Bauer DC, Rianon NJ, Kritchevsky SB, et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1130–6.
131. Ensrud KE, Parimi N, Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Steffes M, et al. Estimated GFR and risk of hip fracture in older men: comparison of associations using cystatin C and creatinine. *Am J Kidney Dis* 2014;63(1):31–9.
132. Daya NR, Voskertchian A, Schneider AL, Ballew S, McAdams DeMarco M, et al. Kidney function and fracture risk: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis* 2016;67(2):218-26.
133. Kim SM, Long J, Montez-Rath M, Leonard M, Chertow GM. Hip fracture in patients with non-dialysis-requiring chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2016 [epub ahead of print].
134. Jamal SA, Swan VJ, Brown JP, Hanley DA, Prior JC, Papaioannou A, et al. Kidney function and rate of bone loss at the hip and spine: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Am J Kidney Dis* 2010;55(2):291.299.
135. Elliot MJ, James MT, Quinn RR, Ravani P, Tonelli M, Palacios-Derflingher L, et al. Estimated GFR and fractures risk: a population-based study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1367–76.
136. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42[Suppl 3]:S1–S201.
137. Torregrosa JV, Bover J, Cannata-Andía J, Lorenzo V, de Francisco ALM, 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.

138. Górriz JL, Molina P, Bover J, Barril G, Martín-de Francisco AL, et al. Characteristics of bone mineral metabolism in patients with stage 3-5 chronic kidney disease not on dialysis: results of the OSERCE study. *Nefrología* 2013;33(1):46-60
139. Bucur RC, Panjwani DD, Turner L, Rader T, Wes SL, Jamal SA. Low bone mineral density and fractures in stages 3-5 CKD: an updated systematic review and meta-analysis. *Osteopor Int* 2015;26:449-458.
140. Naylor KL, Garg AX, Hodsmán AB, Rush DN, Leslie WD. Long-term changes in bone mineral density in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2014;98(12):1279-85.
141. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 2016;31(5):940-8.
142. Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular bone score: a non invasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 2014;29:518–530.
143. Güerri-Fernández RC, Nogués X, Quesada Gómez JM, et al. Microindentation for in vivo measurement of bone tissue properties in atypical femoral fracture patients and controls. *J Bone Miner Res* 2013;28(1):162-8.
144. Farr JN, Drake MT, Amin S, et al. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res* 2014;29(4):787-95.
145. Malgo F, Hamdy NA, Papapoulos SE, et al. Bone material strength as measured by microindentation in vivo is decreased in patients with fragility fractures independently of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(5):2039-45.
146. Mellibovsky L, Prieto-Alhambra D, Mellibovsky F, et al. Bone Tissue Properties Measurement by Reference Point Indentation in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2015;30:1651-6.
147. Akaberi S, Simonsen O, Lindergård B, Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant recipients? *Am J Transplant* 2008;8(12):2647-51.
148. Jamal SA, West SL, Miller PD. Fracture risk assessment in patients with chronic kidney disease. *Osteoporosis Int* 2012;23(4):1191-8.
149. Ott SM. Bone strength: more than just bone density. *Kidney Int* 2016;89(1):16-9.
150. Tsampalieros A, Kalkwarf HJ, Wetzsteon RJ, Shults S, Zemel BS, et al. Changes in bone structure and the muscle-bone unit in children with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;28(3):480-8.
151. Nickolas TL, Stein E, Cohen A, Thomas V, Staron RB, et al. Bone mass and microarchitecture in CKD patients with fracture. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1371-80.

152. Nishiyama KK, Pauchard Y, Nikkel LE, Iyer S, Zhang C, et al. Longitudinal HR-pQCT and image registration detects endocortical bone loss in kidney transplantation patients. *J Bone Miner Res* 2015;30(3):554-61.
153. Hansma P, Yu H, Schultz D, et al. The tissue diagnostic instrument. *Rev Sci Instrum* 2009;80(5):054303.
154. Díez- Pérez A, Güerri R, Nogués X, et al. Microindentation for in vivo measurement of bone tissue mechanical properties in humans. *J Bone Miner Res* 2010;25(8):1877-85.
155. Güerri-Fernandez R, Vestergaard P, Carbonell C, et al. HIV infection is strongly associated with hip fracture risk, independently of age, gender, and comorbidities: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2013;28:1259-63.
156. FRAX World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool. World Health Organization; 2011. Disponible en: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.aspx>.
157. Naylor KL, Leslie WD, Hodsman AB, Rush DN, Garg AX. FRAX predicts fracture risk in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2014;97(9):940-5.
158. Pintilie M. Análisis de riesgos competitivos. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(7):599-65.
159. García-Gil M del M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care* 2011;19(3):135-45.
160. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, del M García-Gil M, Hermosilla E, Ramos R, et al. SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research. *Med Clin (Barc)* 2012;138(14):617-21.
161. García-Gil M del M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care* 2011;19(3):135-45.
162. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94-446:496-509.
163. Genant HK, Wu CY, vanKujik C, Nevitt M. Vertebral fracture assessment using a semi-quantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.
164. Díez-Pérez A, Bouxsein ML, Eriksen EF, Khosla S, Nyman JS, et al. Recommendations for a standard procedure to assess cortical bone at the tissue-level in vivo using impact microindentation. *Bone Reports* 2016;5:181-185.
165. Tinetti ME, Kumar C. The patient who falls: It's always a trade-off. *JAMA* 2010;303:258-66.
166. Domański M, Ciechanowski K. Sarcopenia: a major challenge in elderly patients with end-stage renal disease. *J Aging Res* 2012;2012:754739.

167. Kim JC, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Frailty and protein-energy wasting in elderly patients with end stage kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(3):337–51.
168. Bolland MJ, Jackson R, Gamble GD, Grey A. Discrepancies in predicted fracture risk in elderly people. *BMJ* 2013;346:e8669. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e8669> (Published 21 January 2013).
169. Sud M, Tangri N, Levin A, Pintilie M, Levey AS, Naimark DM. CKD stage at nephrology referral and factors influencing the risks of ESRD and death. *Am J Kidney Dis* 2014; 63(6):928–36.
170. Wong G, Zoungas S, Lo S, Chalmers J, Cass A, Neal B, et al. The risk of cancer in people with diabetes and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(8):3337–44.
171. Christensson A, Savage C, Sjoberg DD, Cronin AM, O'Brien MF, Lowrance W, et al. Association of cancer with moderately impaired renal function at baseline in a large, representative, population-based cohort followed for up to 30 years. *Int J Cancer* 2013;133(6):1452–8.
172. Moroni G, Longhi S, Quaglini S, Gallelli B, Banfi G, Montagnino G, et al. The long-term outcome of renal transplantation of IgA nephropathy and the impact of recurrence on graft survival. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(5):1305–14.
173. Arce CM, Goldstein BA, Mitani AA, Lenihan CR, Winkelmayr WC. Differences in access to kidney transplantation between Hispanic and non-Hispanic whites by geographic location in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(12):2149–57.
174. 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.
175. Stavroulopoulos A, Cassidy MJD, Porter CJ, Hosking DJ, Roe DS. Vitamin D Status in Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2007;7:2546–52.
176. Penny H, Frame S, Dickinson F, et al. Determinants of vitamin D status in long-term renal transplant patients. *Clin Transplant* 2012;26:E617-23.
177. Montalbán C, de Francisco ALM, Mariñoso ML, Zubimendi JA, García Unzueta M, et al. Bone disease in long-term adult kidney transplant patients with normal renal function. *Kidney Int* 2003;63(Suppl85):S129-132.
178. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:82-8.
179. Marcén R, Caballero C, Uriol O, et al. Prevalence of Osteoporosis, Osteopenia, and Vertebral Fractures in Long-Term Renal Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2007;39(7):2256-8.

180. Duriex S, Mercadal L, Orcel P, et al. Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients. *Transplantation* 2002;74:496-500.
181. Mazzaferro S, Diacinti D, Proietti E, et al. Morphometric X-ray absorptiometry in the assessment of vertebral fractures in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21: 466–71.
182. Siris ES, Brennan SK, Barrett-Connor E, et al. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 2006;17(4):565-74.
183. Duarte Sosa D, Vilaplana L, Güerri R, et al. Are the High Hip Fracture Rates Among Norwegian Women Explained by Impaired Bone Material Properties? *J Bone Miner Res* 2015;30:1784-9.
184. Burnerová L, Ronová P, Veresová J, et al. Osteoporosis and impaired trabecular bone score in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2016;41:345-54.
185. Naylor KL, Lix LM, Garg AX, et al. Trabecular bone score in kidney transplant recipients. *Osteoporos Int* 2016;27:1115–21.
186. Furst JR, Bandeira LC, Fan WW, et al. Advanced Glycation Endproducts and Bone Material Strength in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2502–10.
187. Aasarød KM, Mosti MP, Stunes AK, et al. Impaired skeletal health in patients with chronic atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:74–81.
188. Duarte-Sosa D, Eriksen EF. Women with previous stress fractures show reduced bone material strength. *Acta Orthop* 2016;1–6.
189. Rudäng R, Zoulakis M, Sundh D, et al. Bone material strength is associated with areal BMD but not with prevalent fractures in older women. *Osteoporos Int* 2016;27:1585-1592.

## **ANEXO**

*Pérez-Sáez MJ, Crespo M, Cofan F, Alonso-Melgar A, Díaz JM, et al. Enfermedad mineral ósea del trasplante renal: clínica y diagnóstico. Nefrología 2013;4(1):27-42.*