



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
SERVICIO DE NEFROLOGÍA

**“ALTERACIONES ÓSEAS EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON
TRASPLANTE RENAL EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO”**

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA:

Dra. Yoselyn Cortés Güemes

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

ASESOR DE TESIS:

Dr. en C. Fernando Arturo Reyes Marín

NUM DE REGISTRO HJM2484/14-R

México, julio 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DRA. MARIA DEL SOCORRO VITAL FLORES

JEFA DEL SERVICIO DE NEFROLOGÍA

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE NEFROLOGÍA

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. FERNANDO ARTURO REYES MARÍN

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEFROLOGÍA

HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO

DEDICATORIA

A mis padres, las personas que más admiro, siempre serán un ejemplo a seguir,
mi logro es de ustedes.

A Julio, mi compañero de vida, por su amor y paciencia.

A mi hermano, quien ha sido mi cómplice toda la vida.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Reyes Marín por su apoyo para guiar este trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN	5
MARCO TEÓRICO	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
JUSTIFICACIÓN	32
OBJETIVOS	33
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	34
MATERIAL Y MÉTODOS	36
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	37
RESULTADOS	38
DISCUSIÓN	47
CONCLUSIÓN	50
BIBLIOGRAFÍA	51
CONSIDERACIONES ÉTICAS	56

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El desarrollo de nuevas terapias de inmunosupresión ha conducido a un incremento en la supervivencia del injerto renal en un 90% a un año, con índices reportados de más del 70% a 5 años y más del 50% a 10 años en estudios a largo plazo. Los pacientes con trasplante renal presentan un alto porcentaje de pérdida de hueso posterior al trasplante, principalmente en los primeros 6 meses, con una reducción en la densidad mineral ósea (BMD) medida por absorciometría de rayos x de energía dual (DEXA) reportada en 5.5-19.5%. Estudios recientes han observado que la disminución del volumen óseo y el bajo recambio se han asociado a calcificaciones cardiovasculares, incrementando así la morbimortalidad en los pacientes. Además, la disminución en la densidad mineral ósea se ha asociado con incremento en el riesgo de fractura a 360-380% comparado con la población general. Dado que el porcentaje de alteraciones óseas en este grupo de pacientes es alto, y conlleva repercusiones a largo plazo que afectan directamente la calidad de vida, se condujo este estudio para determinar su prevalencia en dos hospitales con programa de trasplante renal e identificar factores de riesgo asociados al desarrollo de éstas.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio de cohorte, descriptivo, transversal, observacional y prospectivo, en 2 unidades hospitalarias, Hospital Juárez de México (HJM) y Hospital Regional ISSEMYM. Se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia a partir de una base de datos. Fueron captados y citados 40 pacientes del programa de Trasplante renal, a quienes se les realizó medición de la BMD de columna y cadera por DEXA para determinar la prevalencia de alteraciones óseas, así como niveles séricos de paratohormona (PTH) para determinar su correlación con la densidad mineral ósea medida. Se describió la estadística descriptiva por medio de medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Para la estadística inferencial se utilizó X^2 para evaluar variables cualitativas y el coeficiente de correlación de Pearson para evaluar la correlación de variables cuantitativas continuas. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS: La prevalencia de alteración ósea (osteopenia u osteoporosis) a nivel de columna en pacientes post trasplantados fue del 45% y la prevalencia a nivel de cadera fue del 22.5%. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre: la presencia de hipertensión arterial sistémica (HAS) y alteración ósea a nivel de columna ($X^2 = .017$, p 0.89) y cadera ($X^2 = 3.441$, p = 0.064); tipo de tratamiento inmunosupresor y alteración ósea a nivel de columna ($X^2 = 1.242$, p 0.74), y cadera ($X^2 = 5.37$, p 0.14); el tiempo desde trasplante renal (TR) hasta la DEXA y alteración ósea a nivel de columna ($X^2 = 3.967$, p 0.13) y cadera ($X^2 = 1.303$, p 0.52); el tiempo de tratamiento sustitutivo de la función renal previo al trasplante y alteración ósea a nivel de columna ($X^2 = 4.27$, p 0.11) y cadera ($X^2 = 1.16$, p 0.56). Se encontró una correlación inversa estadísticamente significativa ($r = -0.411$, p 0.008) entre la PTH y el T score de columna, con un coeficiente de determinación (r^2) de 0.16 (16%). Asimismo, una correlación inversa estadísticamente significativa ($r = -0.389$, p <0.013) entre la PTH y el T score de cadera, con un coeficiente de determinación (r^2) de 0.15 (15%).

CONCLUSIÓN: La prevalencia de alteraciones óseas en la población de pacientes con trasplante renal en el HJM y HR ISSEMYM fue de 45% a nivel de columna y de 22.5% a nivel de cadera. Este estudio sugiere una correlación inversa entre los niveles séricos de paratohormona y la disminución en la densidad mineral ósea.

MARCO TEÓRICO

En personas con riñones sanos, los niveles séricos de fósforo y calcio se mantienen a través de la interacción de tres hormonas: Hormona Paratiroidea (PTH); 1,25(OH)₂D (calcitriol), el metabolito activo de vitamina D; y fosfatonas, de las cuales el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) es el más característico. Estas hormonas actúan en tres órganos blanco primarios: hueso, riñón e intestino. El riñón juega un papel crítico en la regulación del calcio sérico y las concentraciones de fósforo; por lo tanto, los desequilibrios son comunes en pacientes con enfermedad renal crónica (CKD). Las alteraciones se observan inicialmente en pacientes con filtrado glomerular (GFR) menor de 60ml/min y es casi uniforme a un GFR por debajo de 30ml/min. Con el desarrollo progresivo de CKD, el cuerpo se esfuerza para mantener concentraciones séricas normales de calcio y fósforo con la producción alterada de calcitriol, PTH y FGF 23. Eventualmente, esta respuesta compensatoria se vuelve incapaz de mantener una homeostasis mineral normal resultando en (1) niveles séricos alterados de calcio, fósforo, PTH, calcitriol y FGF23; (2) alteraciones en la remodelación y mineralización del hueso (osteodistrofia renal); y (3) calcificación de tejidos blandos y arterias.¹

En 2006, el término enfermedad ósea mineral de la enfermedad renal crónica se desarrolló para describir esta triada de anormalidades. Estos tres componentes están asociados con un incremento en el riesgo de fracturas, enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 4 y 5.²

ANORMALIDADES BIOQUÍMICAS Y HORMONALES

La retención de fosfato y el hiperparatiroidismo secundario son las alteraciones bioquímicas que caracterizan a la enfermedad mineral ósea. El hiperparatiroidismo secundario inicia de forma temprana en el curso de la CKD, y su prevalencia se incrementa cuando el filtrado glomerular disminuye <60ml/min por 1.73m². Las principales alteraciones que contribuyen a su patogénesis son: retención de

fosfato, disminución en la concentración de calcitriol, incremento en la concentración de FGF-23 y la expresión reducida de los receptores de Vitamina D (VDRs), receptores sensibles a calcio (CaSRs), receptores del factor de crecimiento de fibroblasto, y klotho en las glándulas paratiroides.³

Se piensa que la retención de fosfato es la que desencadena varios componentes de la enfermedad mineral ósea. Se inicia temprano en la CKD cuando la caída en el GFR disminuye el filtrado de la carga de fosfato. Tres principales teorías han sido propuestas para explicar cómo la retención de fosfato promueve la liberación de PTH: Inducción de hipocalcemia, disminución en la formación o actividad de calcitriol e incremento en la expresión del gen de PTH. En la homeostasis del fosfato la PTH actúa incrementando la excreción de fosfato principalmente disminuyendo el cotransportador sodio-fosfato en el túbulo proximal renal, sin embargo, su efecto cambia conforme disminuye el filtrado glomerular, cuando la reabsorción de fosfato por los túbulos renales no puede ser disminuida por debajo del mínimo umbral, la continua liberación de PTH libera fosfato del hueso exacerbando la hiperfosfatemia.⁴

Desde el estadio 2 de la CKD, los niveles séricos de 25 (OH) vitamina D (calcidiol) disminuyen. Una reducida exposición al sol, alteración en la síntesis de la piel de colecalciferol causada por la enfermedad renal y restricciones dietéticas en pacientes con CKD contribuyen a la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D. Asimismo, la uremia altera la absorción intestinal de Vitamina D de la dieta, y en pacientes con CKD con proteinuria severa hay una pérdida importante de la proteína de unión de Vitamina D (DBP) conduciendo a una pérdida renal de los metabolitos de Vitamina D. Además, la expresión del receptor tubular megalina que es responsable de la reabsorción del complejo calcidiol-DBP se encuentra disminuida en CKD.⁵⁻⁷

Por otro lado, también existe una deficiencia de calcitriol, la disponibilidad de la 1-alfa hidroxilasa, involucrada en la producción de calcitriol a partir de calcidiol, está reducida por varios mecanismos que incluyen: hiperfosfatemia, FGF-23, acidosis, hiperuricemia y uremia. La enfermedad renal crónica también se caracteriza por la

resistencia de vitamina D ya que hay una pérdida progresiva del receptor de vitamina D (VDR) en las glándulas paratiroides.⁵⁻⁷

Las bajas concentraciones de calcitriol incrementan la secreción de PTH por diversos mecanismos directos e indirectos: promoviendo el desarrollo de hipocalcemia al disminuir la absorción intestinal de calcio y la liberación de calcio del hueso, disminuyendo el número de VDRs en la células paratiroides (siendo más prominente en áreas de nódulos conduciendo a la formación nodular), suprimiendo el efecto inhibitorio de calcitriol en la glándula paratiroide.⁵⁻⁷

El calcio es el principal regulador de la secreción de PTH, cualquier cambio en el calcio ionizado sérico es sentido por un receptor específico de membrana, CaSR, que se expresa en la superficie de las células de las glándulas paratiroides. La hipocalcemia se debe a la retención de fosfato, la disminución de calcitriol y la resistencia de las acciones calcémicas de la PTH en el hueso. La caída en la concentración del calcio en la CKD es un potente estímulo para la liberación de PTH, incrementa directamente las concentraciones de RNAm de la PTH y estimula la proliferación de las células paratiroides. Por otro lado, la disminución en el número de CaSRs en la CKD está relacionada con la retención de fosfato y la inadecuada supresión de PTH por el calcio.⁸⁻¹⁰

FGF-23 es secretado en el hueso por los osteocitos y osteoblastos en respuesta al calcitriol, el incremento en la dieta de fosfato, PTH y calcio. Klotho, es una proteína transmembrana requerida para la activación del receptor FGF-23. Su principal función es mantener una concentración normal de fosfato, en las células proximales tubulares causa inhibición de la expresión del cotransportador Na/Pi Ila. Por otro lado inhibe la expresión de 1-alfa hidroxilasa, conduciendo a disminución en la síntesis de calcitriol. FGF-23 suprime la PTH por la glándula paratiroides, sin embargo en CKD se sugiere que la glándula es resistente a dicha acción en uremia, pudiendo estar relacionado una expresión disminuida del receptor 1 de FGF y klotho en la glándula paratiroides hiperplásica. FGF-23 se encuentra aumentado en CKD debido a la retención de fosfato.^{11,12}

Algunos pacientes con CKD desarrollan elevadas concentraciones de PTH asociado con hipercalcemia, esta entidad es llamada hiperparatiroidismo terciario, refleja en parte la severa hiperplasia paratiroides con una secreción autónoma de PTH que no responde adecuadamente a las concentraciones séricas de calcio. El estado prolongado de estimulación del crecimiento de la célula paratiroide debido a hiperfosfatemia, calcitriol bajo, hipocalcemia resulta en hiperplasia nodular. Las glándulas paratiroides nodulares no involucionan a pesar de la resolución de algunos de los mecanismos desencadenadores. Otro factor patogénico importante en el caso de hiperparatiroidismo terciario es la transformación neoplásica conduciendo al crecimiento de una adenoma paratiroide monoclonal.^{13,14}

OSTEODISTROFIA RENAL

La osteodistrofia renal (ROD) es una manifestación de la alteración mineral ósea de la enfermedad renal crónica (CKD-MBD), resultado de efectos al hueso vía disminución en el reclutamiento de osteoblastos, disminución en la formación de hueso e incremento del deterioro del tejido óseo por los osteoclastos.

KDIGO recomienda que se incluyan tres parámetros en la evaluación de la patología ósea: recambio óseo, mineralización y volumen (sistema TMV). Este sistema de clasificación de osteodistrofia renal sirve para enfatizar las contribuciones de estos parámetros en la calidad del hueso.²

El espectro de anormalidades óseas vistas en la osteodistrofia renal incluye lo siguiente: *Osteítis fibrosa*, una manifestación del hiperparatiroidismo caracterizada por un incremento en la actividad de osteoblastos y osteoclastos, fibrosis peritrabecular e incremento en el recambio óseo; *Osteomalacia*, una manifestación del defecto en la mineralización del nuevo osteoide formado principalmente causado por el depósito de aluminio, el recambio óseo está disminuido; *Enfermedad ósea adinámica*, una condición caracterizada por un recambio bajo anormal; *Osteopenia u Osteoporosis*; *Osteodistrofia renal mixta*, una combinación de estas anormalidades; Otras alteraciones con manifestaciones óseas (acidosis crónica, amiloidosis B2-microglobulina).¹⁵

La anomalía metabólica más frecuente en pacientes con CKD prediálisis es la de alto recambio óseo, presente en un 90%, con la variedad adinámica presente en el 5%. En los pacientes con diálisis, el porcentaje de la enfermedad adinámica es mayor, del 20-40%, aunque depende del tipo de diálisis y de la carga de calcio dada a cada paciente.¹⁶⁻¹⁷

La osteodistrofia renal conlleva un incremento en el riesgo de fracturas de 2 a 14 veces más en estos pacientes, dolor óseo, además de 16 a 270% de incremento en el riesgo de mortalidad. Las complicaciones de fracturas a nivel de la cadera incluyen: sangrado, infección, pérdida de la independencia, incremento en la mortalidad. Las fracturas de la columna vertebral conducen a pérdida de la estatura, reducción de la función pulmonar, reflujo gastrointestinal, discapacidad crónica. En niños, retraso en el crecimiento y deformidades esqueléticas que reducen la calidad de vida.²

Estos efectos secundarios han prestado atención en métodos para mejorar el diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento de la ROD. La biopsia de hueso de cresta transiliaca con doble marcaje con tetraciclina con histomorfometría es el estándar de oro para el diagnóstico y clasificación de ROD, y sirve de base para tomar decisiones terapéuticas. Sin embargo, la biopsia renal no es práctica en todos los pacientes, en 2009 fueron publicadas recomendaciones por KDIGO de las indicaciones clínicas para la realización de biopsia renal en pacientes con enfermedad renal crónica: fracturas, hipercalcemia y/o hipofosfatemia inexplicables, dolor óseo persistente, posible intoxicación con aluminio, antes del tratamiento con bifosfonatos. Por tal motivo, ha habido interés en el uso de métodos bioquímicos y de imagen, tanto tradicionales como modernos, para evaluar el tipo de ROD, el riesgo de fractura y normar conductas terapéuticas.^{2,18}

Osteoporosis es definida por el consenso de la National Institutes of Health (NIH) como una condición en la cual se altera la resistencia del hueso debido a una baja densidad mineral del hueso (BMD) y pobre calidad del hueso.¹⁹

La densidad del hueso puede ser medida con absorciometría de rayos x de energía dual (DEXA) o también llamada densitometría ósea. La calidad del hueso se refiere a las propiedades materiales del hueso que incluyen recambio óseo, microarquitectura, mineralización, microdaño acumulado y propiedades de la colágena. Lo anterior, no es evaluado por DEXA si no a través de la biopsia de hueso de la cresta transiliaca con doble marcaje con tetraciclina con histomorfometría, análisis de muestras de biopsia también miden la densidad del hueso. El diagnóstico clínico se basa en la definición de la Organización Mundial de la Salud (T score igual o menor de 2.5 medido por DEXA) o la ocurrencia de una fractura de bajo trauma a cualquier nivel de la densidad mineral ósea. La Organización mundial de la salud también desarrolló un modelo de riesgo validado (FRAX), que combinando la densidad mineral ósea del cuello del hueso femoral con edad, sexo, raza, y factores de riesgo clínicos para fractura, provee una probabilidad a 10 años de fractura osteoporótica que es superior a la BMD sola. La estimación de la GFR no se encuentra incluida en el modelo FRAX. La utilidad clínica de FRAX para evaluar el riesgo de fractura en CKD no está bien estudiada.^{20,21}

ABSORCIOMETRÍA DE RAYOS X DE ENERGÍA DUAL (DEXA). El papel de DEXA para clasificar el riesgo de fractura en CKD ha sido controversial. Actualmente las guías KDIGO no recomiendan el screening de BMD en pacientes con CKD estadio 3-5 con enfermedad mineral ósea. Esta recomendación está basada en estudios transversales que evaluaron la relación de BMD y la historia de fracturas en poblaciones con CKD. La mayoría de estos estudios fueron hechos entre pacientes con Enfermedad renal terminal (ESRD) en diálisis, que mostraron resultados discordantes con la medición de BMD por DEXA en la predicción de fracturas dentro de la mayoría de la población con ESRD.²

Lo anterior, es secundario a que DEXA no es una test preciso para distinguir osteoporosis de enfermedad mineral ósea que predomina en la enfermedad renal. La enfermedad mineral ósea en estos pacientes afecta predominantemente el hueso cortical, al contrario de la osteoporosis donde el hueso trabecular es el más

afectado. Ciertos sitios como el antebrazo están compuestos principalmente de hueso cortical, lo que influye en las diferencias vistas en el riesgo de fractura en varios sitios de medición de BMD. Otro aspecto importante es que la patogénesis de ROD no es uniforme, y más importante, el tipo de ROD no se correlaciona con una densidad mineral ósea baja, alta o normal. Además, niveles elevados de paratohormona, que son comunes en CKD, pueden ser anabólicos para el hueso trabecular (menos denso) y catabólico para el hueso cortical (más denso).^{18,22}

A pesar de lo mencionado anteriormente, se han desarrollado estudios prospectivos que indican que una baja densidad ósea medida por DEXA predice el riesgo de fractura.

Yenchek et al, realizaron un estudio prospectivo con un total de 2754 pacientes, 587 con CKD, evaluando en ambos grupos si la BMD medida por DEXA se asociaba con el riesgo de fracturas, con un seguimiento de 11 años, definiendo osteoporosis como densidad mineral ósea del cuello femoral (FNBMD) con un T score por debajo de 2.5 y CKD con una GFR <60ml/min por 1.73m², reportándose que la presencia de osteoporosis se asociaba con mayor riesgo de fractura con o sin CKD (P<0.001) sin importar el estado de CKD (interacción P=0.56), con un Hazard Ratio (95%) de 1.64 (1.20 a 2.25) y de 2.10 (1.24 a 3.39) en aquellos pacientes con osteoporosis sin y con CKD respectivamente.²²

Limori et al, en su estudio con 485 pacientes en hemodiálisis evaluaron el papel diagnóstico de DEXA en la predicción de fracturas, con un seguimiento de 5 años, reportaron que la BMD medida por DEXA, especialmente en la región total de la cadera, era útil para predecir cualquier tipo de fractura en mujeres con niveles de paratohormona baja, así como discriminar la prevalencia de fracturas en la columna vertebral, a pesar del género o de los niveles de paratohormona, con una incidencia de fracturas de 1.9 por 100 pacientes por año, y un Hazard Ratio del riesgo de fractura midiendo la BMD del total de la cadera de 0.65 (0.49 a 0.87).²³

Akaberli et al, asimismo evaluaron el valor de DEXA en la predicción de fracturas en 238 pacientes con trasplante renal, con un seguimiento de 10 años, reportando

que el riesgo acumulado de fracturas fue significativamente diferente en BMD normal, osteopenia y osteoporosis en la cadera ($p < 0.0001$), en el análisis de riesgo proporcional de Cox incluyendo edad, género y nefropatía diabética mostró un aumento significativo en el riesgo de fractura para osteoporosis (3.5, CI 1.8-6.4, $p = 0.0001$) así como para osteopenia (2.7, 1.6-4.6, $p = 0.0003$).²⁴

Por lo anterior, las mediciones con DEXA permiten estratificar a pacientes con CKD en base al riesgo de fractura. Dado que DEXA no da información específica acerca de la causa subyacente de ROD, no puede ser usado para guiar el tratamiento.

MÉTODOS DE IMAGEN DE ALTA RESOLUCIÓN. En la década pasada, métodos de imagen de alta resolución fueron desarrollados para mejorar la evaluación de anomalías estructurales que están asociadas con la enfermedad metabólica del hueso.

Las técnicas de imagen de alta resolución miden y cuantifican la BMD cortical y trabecular en tercera dimensión, geometría, microarquitectura y fuerza. La tomografía computada cuantitativa periférica (pQCT) tiene una resolución de $300 \mu\text{m}^3$ y mide la BMD volumétrica y la geometría de los compartimentos cortical y trabecular.

Nickolas et al, realizaron un estudio prospectivo con 53 pacientes con CKD estadio 2 a 5, en el cual emplearon la pQCT de alta resolución para elucidar los efectos de CKD a nivel óseo, con un seguimiento de 1.5 años, encontrando que a nivel de radio distal había una disminución significativa en el área cortical, densidad, y engrosamiento e incremento en la porosidad: -2.9% (95% CI -3.7 a -2.2), -1.3% (95% CI -1.6 a -0.6), -2.8% (95% CI -3.6 a -1.9), y +4.2% (95% CI 2.0 a 6.4), respectivamente. El área trabecular del radio se incrementó significativamente: +0.4% (95% CI 0.2 a 0.6), sin cambios significativos en la densidad trabecular o la microarquitectura. Niveles elevados en el tiempo de Hormona paratiroidea y marcadores de recambio óseo predijeron el deterioro cortical.²⁵

Se necesitan estudios prospectivos para determinar si las mediciones de la masa ósea y la microarquitectura por p-QCT de alta resolución predicen fractura y si terapias que mitigan las anomalías en la microarquitectura detectadas protegen contra fractura. Sin embargo, similar a DEXA, dado que no se miden parámetros dinámicos o de mineralización, como el recambio óseo, no pueden ser tomadas decisiones terapéuticas basándose en estas mediciones.

MARCADORES BIOQUÍMICOS DE RECAMBIO ÓSEO. El principal papel del remodelado óseo es reparar el microdaño que ocurre en el esqueleto con el estrés mecánico diario. En el cuerpo humano existe un recambio óseo tanto en hueso cortical como esponjoso, es regulado por factores sistémicos (PTH, fósforo, 1,25-dihidroxitamina D, FGF-23, esclerostina), así como factores locales del hueso (RANKL [ligando del receptor activado del factor nuclear- κ], osteoprotegerina, esclerostina, factores de crecimiento de insulina, efrina B2/efrina B4). En la práctica clínica hay varios marcadores bioquímicos de recambio óseo que pueden ser medidos, de resorción y de formación de hueso.²¹

La PTH y la fosfatasa alcalina específica de hueso (BSAP) son los marcadores de recambio óseo más comúnmente usados en CKD-MBD. Marcadores de formación de hueso como BSAP, osteocalcina y propéptido N-terminal procolágeno tipo 1 (P1NP), representan la función de los osteoblastos. Marcadores de resorción ósea, como fosfatasa ácida 5b tartrato resistente (TRAP-5b) y telopéptidos C-terminal de colágeno tipo 1 (CTX), son marcadores del número y función de osteoclastos, respectivamente. Rangos de referencia de los marcadores de recambio óseo (BMTs) en CKD no existen. Algunos BMTs son aclarados en riñón (osteocalcina, P1NP y CTX), y sus altos coeficientes de variación disminuyen su utilidad. Algunos estudios sugieren que el valor predictivo de BMTs es superior en niveles extremos y que el uso combinado de múltiples BMTs, con o sin PTH, mejora la sensibilidad y especificidad.¹⁸

Las mediciones de PTH y BTMs parecen orientar más en la predicción de pérdida de hueso y fracturas que en predecir el tipo de recambio óseo.

Hartmut H. et al, en un estudio prospectivo con pacientes en CKD estadio 5, compararon la BMD medida por DEXA y por tomografía computada cuantitativa (QCT) y evaluaron los parámetros bioquímicos de predicción de pérdida de hueso: PTH, BSAP, P1NP, TRAP-5b, FGF-23, esclerostina y Dickkopf-1(DKK-1). Se midió la BMD de la cadera y la columna vertebral así como los parámetros bioquímicos séricos al momento de inicio del estudio y después de un año. En las mediciones al inicio, QCT y DEXA de la columna identificaron similares proporciones de osteoporosis (13.6% y 13.6%), pero en la cadera, DEXA identificó más osteoporosis (22.2% versus 13.6%). BMD se correlacionó con PTH, BSAP, esclerostina, TRAP-5b y FGF-23. Al año, QCT de la cadera identificó más pacientes que presentaron pérdida de hueso (51.3%) que DEXA (38.5%). Después del ajuste multivariable, la esclerostina y el TRAP-5b predijeron pérdida de hueso medida por QCT en la cadera; P1NP predijo ganancia de hueso por QCT en la columna a nivel cortical.²⁶

CALCIFICACIONES CARDIOVASCULARES

En los pacientes en diálisis existe un riesgo cuarenta veces mayor de muerte cardiovascular (CVD). Esto puede ser explicado parcialmente con la presencia de factores de riesgo tradicionales, sugiriéndose que otros mecanismos pueden estar involucrados. La evidencia indica que alteraciones en el metabolismo mineral pueda contribuir al desarrollo de CVD, debido principalmente al desarrollo de calcificaciones vasculares.

En estadios avanzados de CKD, la calcificación arterial ocurre en el espacio subintimal, donde está asociado con la aterosclerosis clásica, y en la capa muscular media de la pared del vaso, asociándose con una compliancia vascular reducida, resultando en una disminución de la perfusión coronaria y un incremento en la ocurrencia de falla cardíaca y muerte. El incremento en la rigidez vascular ocasiona un incremento en la velocidad de onda de pulso y un retorno acelerado de las ondas de reflexión, con el consecuente aumento en la poscarga, con mayor estrés miocárdico, consumo de oxígeno y reducción en la perfusión coronaria, por último, esto ocasiona hipertrofia ventricular, incremento en la fibrosis miocárdica,

muerte del miocito y falla cardíaca por lo general asociada a disfunción diastólica con función sistólica preservada.²⁷

Central al proceso de calcificación se encuentran las células de músculo liso vascular (VSMC). Las VSMCs son de origen mesenquimatoso y bajo estrés pueden diferenciarse en diferentes células derivadas del mesangio como osteoblastos, condrocitos y adipocitos, conduciendo a calcificación, producción de matriz alterada y acumulación de lípidos.²⁸

En los sitios de calcificación, las VSMCs experimentan un cambio fenotípico osteocondrocítico y una sobre-expresión de proteínas reguladoras de la mineralización que se encuentran normalmente confinadas al hueso y cartílago. Estas proteínas incluyen factores de transcripción, como Runx2 (antes Cbfa-1), osterix, Msx2 y Sox9, que inducen la diferenciación y la expresión de proteínas de matriz del hueso, osteopontina, osteocalcina, fosfatasa alcalina y colágeno tipo 1. Para crear un ambiente permisible para la calcificación, cuerpos de unión especializados de membrana, llamados vesículas de matriz, sirven como sitios de nucleación para hidroxapatita.^{29,30}

En condiciones normales, las vesículas derivadas de VSMC no calcifican ya que están cargados de inhibidores de la mineralización como la proteína de matriz Gla (MGP), Fetuin-A, y osteoprotegerina (OPG).^{29,30}

El medio urémico contiene varios factores de riesgo y reduce los niveles fisiológicos de inhibidores que permiten la iniciación y progresión de calcificación vascular. Moe et al, demostraron en estudios in vitro que el suero urémico comparado con el suero humano control inducía la expresión de Cbfa 1 por la reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa (RT-PCR) en VSMC en bovino, tiempo dependiente.³¹

Mientras que el calcio y el fósforo pueden tener distintos efectos en VSMCs, sus efectos sinérgicos, en particular a través de la formación de nanocristales, han mostrado recientemente que aceleran la calcificación. El proceso clave incluye

diferenciación osteocondrocítica, apoptosis, liberación de vesículas y alteración en los niveles de inhibidores de calcificación.³²

Varios estudios han reportado fuertes asociaciones entre pérdida de hueso, calcificación arterial y enfermedad cardiovascular.

Taal et al, demostraron por primera vez que pacientes en diálisis con una reducción de la masa ósea del total de la cadera (osteopenia u osteoporosis), medido por DEXA, además de elevaciones en calcio y fósforo, tenían altos índices de muerte cardiovascular comparado con pacientes con BMD normal.³³

London et al, como hallazgos en su estudio obtuvieron que intervenciones terapéuticas asociadas con una disminución excesiva de la actividad de la paratiroide (paratiroidectomía, carga excesiva de calcio o aluminio) favorecía un bajo recambio óseo y enfermedad adinámica del hueso, asociándose con el desarrollo y progresión de calcificación arterial.³⁴

Adragao et al, realizaron a 38 pacientes en hemodiálisis, biopsia de hueso y tomografía computarizada multicorte, para evaluar la asociación entre volumen de hueso, recambio, y calcificaciones coronarias. Reportaron una prevalencia de bajo recambio óseo en el 50% y bajo volumen óseo en el 16%. El bajo volumen óseo fue un factor de riesgo significativo para calcificaciones coronarias en pacientes en hemodiálisis.³⁵

Raggi et al, demostraron que una baja BMD de la columna vertebral está asociado con un incremento en la velocidad de onda de pulso en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5, soportando la moción de una interacción entre enfermedad ósea y vascular en este grupo de pacientes.³⁶

ENFERMEDAD ÓSEA DESPUÉS DEL TRASPLANTE RENAL

El desarrollo de nuevas terapias inmunosupresoras ha conducido a más del 90% en el incremento de supervivencia al año de los injertos renales después del trasplante. Además, estudios de seguimiento a largo plazo reportan supervivencias del aloinjerto renal mayores al 70% a los 5 años y mayores al 50%

a los 10 años después del trasplante. En consecuencia, mejorar la supervivencia a largo plazo y la calidad de vida de los receptores de trasplante se ha convertido en el principal punto de interés de los cuidados dirigidos en este grupo de pacientes, e incluye prevención de complicaciones cardiovasculares, enfermedad ósea y fracturas.³⁷

Alteraciones en el metabolismo óseo son complicaciones comunes después del trasplante renal y que representan importantes causas de morbilidad y mortalidad. La enfermedad del hueso post trasplante es diferente de formas comunes de osteoporosis, comprende un espectro de alteraciones metabólicas del remodelado óseo que incluye factores pre trasplante, principalmente la osteodistrofia renal preexistente al momento del trasplante, y factores que ocurren posterior al trasplante: estado de la PTH, hipofosfatemia, terapia inmunosupresora, función renal.³⁸

OSTEODISTROFIA RENAL PREEXISTENTE

La incidencia y la prevalencia de bajo recambio óseo, particularmente enfermedad ósea adinámica, se ha incrementado considerablemente, convirtiéndose en el principal tipo de alteración en pacientes con diálisis en varios centros. Por lo tanto, parece razonable considerar el bajo recambio óseo como factor de riesgo para el desarrollo o agravamiento de las lesiones de la enfermedad adinámica del hueso en el periodo temprano post trasplante, favorecido por el uso de altas dosis de glucocorticoides.¹⁶

Asimismo, se debe de tener en cuenta que en pacientes con bajo recambio óseo, la pérdida del hueso esponjoso es principalmente vista, al contrario de los pacientes con alto recambio óseo que presentan mayor pérdida de hueso cortical, siendo afectada la función metabólica del hueso. Los resultados clínicos de la alteración en la actividad metabólica resulta en la incapacidad de mantener una homeostasis mineral, lo que se asocia con calcificaciones vasculares y en el tejido blando.³⁵

La naturaleza y evolución de la osteodistrofia preexistente después del trasplante renal no ha sido bien establecida. Estudios sugieren que puede no resolver completamente, por lo general persiste o evoluciona en un tipo de lesión diferente, dependiendo de la condición médica del paciente, de la función del injerto y del tratamiento.

HIPOGONADISMO

Además de la disminución fisiológica en los esteroides gonadales que están asociados con la edad y la menopausia, la disfunción endocrina que conduce a un hipogonadismo prematuro o alteración en la función gonadal es una característica común en pacientes con CKD. Por lo tanto, el papel del hipogonadismo y la menopausia post osteoporótica deben ser valorados al evaluar la salud ósea en pacientes con CKD y pacientes con trasplante renal.³⁸

CONSECUENCIAS METABÓLICAS DEL HUESO POST TRASPLANTE.

HORMONA PARATIROIDEA. Los niveles de PTH usualmente disminuyen rápidamente (>50%) en los primeros 3-6 meses después del trasplante renal debido a una reducción en la masa funcional de la glándula paratiroide. Este efecto es secundario a una mejora en los niveles de calcio, fósforo y 1,25(OH) Vitamina D. La disminución rápida de PTH es seguida de una más gradual probablemente secundaria a involución lenta o incompleta de la glándula paratiroides.³⁹

Niveles elevados de PTH persisten en más del 25% de los receptores de trasplante renal después de un año del trasplante. Es sabido que las glándulas paratiroides con hiperplasia nodular no involucionan a pesar de la resolución de algunos mecanismos desencadenantes, sin embargo se han relacionado otros factores de riesgo.

Reinhardt et al, en su estudio prospectivo con receptores de trasplante renal, relacionaron de forma significativa la persistencia del hiperparatiroidismo con la alteración en la función del injerto renal y con niveles bajos de 25 OH vitamina D.⁴⁰

Messa et al, sugirieron que la severidad del hiperparatiroidismo secundario preexistente es el principal factor determinante de su persistencia después del trasplante renal, y que la persistencia del hiperparatiroidismo está caracterizada por un patrón de secreción autónoma de PTH. Además, la presencia del polimorfismo bb del receptor de Vitamina D se asociaba con niveles más altos de PTH.⁴¹

Evenepoel et al, reportaron que los pacientes con PTH y producto calcio-fósforo altos en el momento del trasplante tuvieron mayor riesgo de presentar hiperparatiroidismo secundario persistente especialmente si la función renal era subóptima.³⁹

Los niveles de PTH después de la restauración de la función renal podrían tener un papel en mantener un alto recambio óseo. Sin embargo, en varios estudios, los hallazgos histopatológicos del hueso son heterogéneos, sin aparente correlación con los niveles de PTH séricos.⁴²

Por otro lado, se ha observado una correlación positiva entre la superficie de osteoblastos y los niveles séricos de PTH pre y post trasplante, sugiriendo un papel importante de la hormona en preservar el número de osteoblastos y su actividad después del trasplante.⁴³

METABOLISMO DEL CALCIO. Posterior al trasplante renal, la resolución de la uremia, y la mejora en los niveles de fosfato, 1,25(OH)₂ vitamina D, y el persistente incremento de PTH, contribuyen a hipercalcemia, incrementando la liberación de calcio del hueso.³⁷

La hipercalcemia ocurre en más del 53% de los pacientes con trasplante renal, principalmente en el periodo temprano al trasplante. En la mayoría de los pacientes la resolución ocurre espontáneamente durante el primer año después del trasplante, en 5 a 10% de los pacientes persiste, sin embargo, resuelve gradualmente dentro de 2 a 5 años adicionales.⁴⁴

La hipercalcemia se ha asociado con daño en la función del injerto, de forma aguda induciendo vasoconstricción, o crónica mediando la calcificación de tejidos blandos y a nivel vascular.⁴⁵

METABOLISMO DEL FOSFATO. Van de Cauter et al, observaron que los niveles elevados de fosfato se estabilizaban dentro de parámetros normales a los 6 meses postrasplante, sin embargo, se presentó hipofosfatemia en 25 % de los pacientes durante todo el seguimiento.⁴⁶

La hipofosfatemia que es frecuentemente vista después del trasplante renal está relacionada con hiperfosfaturia en más del 90% de los pacientes y se desarrolla a partir de múltiples vías: elevación de PTH persistente, alteración en la expresión del co-transportador sodio-fosfato (NaPi II) en el túbulo proximal, hipersensibilidad tubular a PTH después de la normalización de la función renal. Estudios en los últimos años han identificado los niveles altos de FGF-23 como el mejor predictor del nadir de fosfato posterior al trasplante renal.⁴⁷⁻⁴⁸

Se ha demostrado, que pacientes con un incremento en la apoptosis osteoblástica tienen niveles de fosfato significativamente menores comparados con aquellos sin apoptosis evidente. Además, la hipofosfatemia se ha asociado con alteraciones severas en el recambio óseo que incluyen una disminución en la actividad de osteoblastos que conduce a raquitismo y osteomalacia.³⁸

Un estudio reciente controlado, sugirió que la inmunosupresión a base de rapamicina prolonga la fuga de fosfato del injerto renal, conduciendo a niveles bajos de fosfato sérico durante las primeras semanas después del trasplante.⁴⁹

VITAMINA D. La mejora en la función renal después del trasplante revela una reserva subóptima de 25(OH) vitamina D, además se hace aparente que los niveles de 1,25(OH)₂ vitamina D se encuentran por debajo de lo esperado a pesar de la presencia de señales fisiológicas que estimulan su producción, como niveles de PTH elevados.³⁷

Algunos autores han sugerido que los niveles de 1,25 dihidroxivitamina (OH)₂ Vitamina D son normales a los 30 días post trasplante, mientras otros han encontrado niveles bajos de dicha hormona en el 78% de los pacientes en el mismo tiempo.⁵⁰

Varias hipótesis han sido propuestas para explicar el metabolismo disfuncional de la Vitamina D post trasplante. Estas incluyen: niveles elevados de FGF-23, déficit en la actividad de 1 alfa-hidroxilasa, deficiencia gonadal, terapia inmunosupresora, deterioro en la función renal.

Fleseriu et al, demostraron que los niveles de 1,25 (OH)₂ Vitamina D permanecían bajos en la mitad de los pacientes incluso a 6 meses post trasplante, y no se correlacionó con PTH pero si lo hizo significativamente con el GFR.⁵¹

TERAPIA INMUNOSUPRESORA

GLUCOCORTICOIDES. Los mecanismos por los cuales afectan el metabolismo del hueso es multifactorial. Inhiben la formación de hueso al reducir la proliferación de osteoblastos, así como su función y su vida media; promueven osteoclastogénesis; reducen absorción intestinal de calcio incrementando la excreción de calcio urinario con el desarrollo de hiperparatiroidismo persistente.³⁸

Monier et al, mostraron que dosis acumuladas de glucocorticoides desde el momento del trasplante se correlacionaban negativamente con el volumen y recambio óseo ($P < 0.05$ a 0.01).⁵²

Se ha observado una disminución rápida de la densidad mineral ósea vertebral después del trasplante renal. Julian et al, demostraron una disminución de la densidad de $8.8 \pm 7\%$ durante los 18 meses después del trasplante, ocurriendo principalmente en los primeros 6 meses, demostrando una desproporcionada pérdida de hueso esponjoso (la columna lumbar está constituida principalmente de hueso esponjoso) con el tratamiento con glucocorticoides.⁵³

No hay estudios hasta el momento que soporten una asociación entre el uso de corticosteroides y riesgo de fractura en receptores de trasplante renal incluso a largo plazo (>6 años).

A pesar de lo anterior, dado los múltiples efectos de los glucocorticoides se recomiendan dosis bajas o evitar su uso.

CICLOSPORINA. Su efecto en el remodelado óseo es controversial. Estudios in vitro muestran inhibición en la reabsorción, mientras que estudios in vivo de animales muestran un acelerado recambio óseo con osteopenia, al estimular la secreción de células T.

En 139 receptores de trasplante renal que recibieron ciclosporina, se demostró un incremento en los niveles de fosfatasa alcalina con un pico a los 8 +/- 6 meses y que excedió el rango normal en los 16 +/- 10 meses post trasplante.⁵⁴

La ciclosporina puede conducir a hipomagnesemia, Ugur et al, mostraron que niveles bajos de magnesio predicen una BMD baja en el cuello del fémur. La hipomagnesemia leve incrementa los niveles de PTH, la hipomagnesemia severa disminuyen la secreción de PTH, por otro lado, disminuye la respuesta calcémica del hueso a la PTH.⁵⁵

Hay estudios que muestran que la ciclosporina como monoterapia puede no tener un efecto dañino, e incluso efectos benéficos en la BMD. Westeel et al, demostraron que la combinación de dosis bajas de prednisona y ciclosporina se asocian a estabilización de BMD medida por DEXA 3 a 24 meses post trasplante.⁵⁶

TACROLIMUS. El uso y progresión de osteoporosis ha sido demostrado en estudios animales. Induce diferenciación osteoblástica con activación concurrente del RNAm de la fosfatasa alcalina y osteocalcina en ratones. Al contrario, en ratas, induce expresión del RNAm del factor de diferenciación de osteoclastos, ocasionando junto con la PTH, un alto recambio óseo. Algunos autores han

demostrado una pérdida pronunciada de hueso esponjoso comparado con la ciclosporina.

Boskaya et al, no encontraron diferencia en los marcadores séricos de recambio óseo en pacientes receptores de trasplante renal tratados con ciclosporina y tacrolimus, sugiriendo que las anomalías óseas secundarias a estos pueden ser similares.⁵⁷

Estudios que se han basado en el riesgo de fractura no han podido establecer una asociación entre el uso de inhibidores de calcineurina y riesgo de fractura.

OTROS INMUNOSUPRESORES. Pueden ejercer efectos protectores en el esqueleto, principalmente al reducir el uso de glucocorticoides. En un estudio in vitro, Everolimus redujo la pérdida de hueso esponjoso en ratas ovariectomizadas al disminuir la resorción de hueso mediada por osteoclastos.⁵⁸

EFECTO DE LA FUNCIÓN RENAL DISMINUIDA

El nivel de función renal que es logrado como resultado del trasplante es un determinante crítico de si un hiperparatiroidismo secundario estará presente. Pacientes que no logran un GFR > 70ml/min por 1.73m² se encuentran en alto riesgo de progresión de la enfermedad ósea. La pérdida crónica progresiva de la función renal después del trasplante conduce a anomalías histológicas similares a las observadas antes del trasplante.³⁸

IMPLICACIONES CLÍNICAS

DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y FRACTURAS

La magnitud de pérdida de hueso depende del intervalo de tiempo después del trasplante renal. La reducción en la BMD medida por DEXA ha sido reportada en 5.5-19.5% durante los primeros 6 meses, y sólo el 2.6-8.2% entre los 6 y 12 meses después del trasplante. Seguimientos a largo plazo (>6 años) notaron una pérdida anual en la BMD lumbar de 0.4-4.5%.³⁷

Marcén et al, desarrollaron un estudio prospectivo de 4 años para evaluar la evolución a largo plazo de la BMD en receptores de trasplante renal, encontraron que un tercio de los pacientes presentaban pérdida de hueso principalmente durante el primer año de seguimiento, asociándose a alta dosis de esteroide, alta BMD basal, bajos niveles de calcitriol. Más del 50% de los pacientes presentaron osteopenia a los 4 años.⁵⁹

La función mecánica del hueso está dada principalmente por el hueso cortical, si hay disminución de éste el resultado clínico es la fractura. Aproximadamente el 7-10% de todos los receptores de trasplante renal sufrirán una o más fracturas, el riesgo total es de 360-380% mayor que en la población sana, con un 30% más importante durante los primeros 3 años después del trasplante que en pacientes en diálisis.⁶⁰

Los receptores de trasplante renal se encuentran en particular riesgo de fractura vertebral. El cociente de hueso esponjoso/cortical varía de acuerdo a la región. El hueso esponjoso es el tipo más activo, por lo tanto, cambios metabólicos tienden a afectarlo más, lo que puede explicar la alta prevalencia de osteoporosis vertebral y de radio, los cuales son ricos en hueso esponjoso. Además, la terapia inmunosupresora tiene un efecto importante en este nivel.⁵⁵

Patel et al, en su estudio con 165 pacientes receptores de trasplante renal, reportaron que el 16% de los pacientes presentó deformidades vertebrales o historia de fractura de bajo trauma. Estos pacientes tendían a ser de adultos mayores, con mayor duración de la enfermedad renal, del tiempo de diálisis, del tiempo desde el trasplante, mayor dosis acumulada de esteroide, con presencia de marcadores de resorción ósea. El riesgo fue mayor en mujeres, particularmente si eran postmenopáusicas. El análisis de regresión logística mostró que sólo la duración de la diálisis o el tiempo desde el trasplante incrementó significativamente el riesgo de fractura, con un riesgo relativo de 1.21 (CI, 1.00-1.48) y 1.14 (CI, 1.05-1.23), respectivamente.⁶¹

CALCIFICACIONES CARDIOVASCULARES

La enfermedad cardiovascular, asociada principalmente con calcificaciones vasculares, ha sido reconocida como la principal causa de mortalidad no sólo en pacientes con CKD si no también en receptores de trasplante renal.

Nguyen et al, evaluaron en 281 receptores de trasplante renal la prevalencia de las calcificaciones coronarias (CAC) y en aorta torácica (AoC) con tomografía en espiral multicorte, detectándose en 81 y 85%, respectivamente. Por regresión lineal, predictores independientes de ambos, incluyeron edad avanzada, mayor tiempo de diálisis, historia de eventos cardiovasculares, múltiples trasplantes, tabaquismo; únicamente para CAC, fueron la edad, estatinas, paratiroidectomía; únicamente para AoC, fueron presión de pulso alta, uso de anti vitamina K, terapia corta de micofenolato de mofetilo.⁶²

TRATAMIENTO

El manejo de la enfermedad renal ósea después del trasplante debe de tomar en cuenta al menos tres diferentes aspectos: el óptimo tratamiento de la osteodistrofia renal antes del trasplante renal y la prevención de la enfermedad ósea durante el primer año después del trasplante, cuando se ha demostrado que la pérdida de hueso es más importante; el tratamiento de la disminución de la masa ósea en el paciente a largo plazo; que la enfermedad ósea post trasplante es una alteración compleja que se extiende más allá de una simple osteoporosis e incluye alteraciones locales y sistémicas óseas y del metabolismo mineral que deben de ser detectadas y tratadas.

Estudios publicados que han tomado en cuenta los aspectos comentados anteriormente tienen limitaciones significativas, que incluyen falta de aleatorización, inadecuado número de pacientes, y que muchos pacientes son tratados con diferentes agentes inmunosupresores o con fármacos que afectan potencialmente el metabolismo mineral y óseo.

Existen varias guías con recomendaciones para reducir la enfermedad ósea posterior al trasplante renal.

Las *European Best Practice Guidelines* recomiendan que todos los receptores de trasplante renal tengan una medición de la BMD antes del trasplante, que reciban ergocalciferol o calcitriol durante la administración con glucocorticoide y que tengan una dosis acumulada mínima de glucocorticoide. Para pacientes con osteopenia establecida, se recomienda el tratamiento con bifosfonatos, aunque no se discute el modo y duración del tratamiento. Se recomienda la terapia de reemplazo gonadal cuando existe una insuficiencia de hormonas sexuales.

La *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*, recomienda que se monitorice el calcio y la PTH a intervalos establecidos posterior al trasplante. Limitar el uso de glucocorticoides y realizar mediciones de la BMD para evaluar la presencia o el desarrollo de osteoporosis. Si se encuentra una BMD con un T score menor de -2 desviaciones estándar se recomienda el uso de bifosfonatos parenterales.

El *International Congress of the Transplantation Society* recomienda una medición pre trasplante de la BMD por DEXA para detectar una osteoporosis establecida y cada 6 meses posterior al trasplante. Asimismo, recomienda una dosis mínima de esteroide, suplemento con vitamina D y calcio, y reemplazo de las hormonas sexuales, si se identifica osteopenia se propone el uso de bifosfonatos por un año.

La *Kidney Disease Improving Global Outcomes 2009*, sugiere que en pacientes con una GFR mayor de 30ml/min por 1.73m², se mida la BMD en los primeros tres meses después del trasplante renal si reciben corticosteroides o tienen factores de riesgo para osteoporosis. En pacientes en el primer año post trasplante, con una GFR mayor de 30ml/min por 1.73m² y baja BMD, se sugiere el tratamiento con vitamina D, calcitriol / alfalcidol, o bifosfonatos. Considera razonable la realización de biopsia de hueso para guiar tratamiento específicamente antes del uso de bifosfonatos.

En 2009 se publicó en Cochrane el primer estudio sistemático que evaluó los beneficios y efectos adversos del tratamiento empleado para reducir la

enfermedad ósea posterior al trasplante renal. Los resultados reportaron que el tratamiento con bifosfonatos, vitamina D o calcitonina tienen efectos beneficiosos en el porcentaje de la BMD en la columna lumbar en los primeros meses posterior al trasplante. Hallazgos similares se vieron para la BMD en el cuello femoral, excepto para la calcitonina. Toxicidad relacionada con el tratamiento poco común. El análisis combinado para cualquier intervención de la enfermedad ósea mostró una reducción en el riesgo relativo de fractura de 49% después de 6 a 12 meses de tratamiento. Sin embargo, el óptimo agente, ruta de administración y duración del tratamiento no están bien establecidos.⁶³

Dada el frecuente hallazgo de bajo recambio óseo en pacientes con trasplante renal, y la alta asociación que tienen estos pacientes con calcificaciones cardiovasculares, agentes terapéuticos sin efectos negativos en el recambio óseo son de gran importancia clínica. Teriparatide (fragmento de PTH N-terminal), dado en inyecciones subcutáneas diarias, conduce a una ganancia en el volumen óseo. Sin embargo, aún no ha sido establecida la seguridad de este tratamiento en receptores de trasplante renal, por lo que recomendaciones sobre su uso no pueden ser dadas hasta el momento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente ha mejorado de forma importante la supervivencia a largo plazo del injerto renal en el paciente con trasplante, con la necesidad de enfocarse en aspectos que mejoren la calidad de vida de estos pacientes, con especial atención en la prevención de complicaciones cardiovasculares y enfermedad ósea, los cuales representan una causa importante de morbi-mortalidad. La enfermedad renal ósea-mineral es una complicación común en estos pacientes, a pesar del éxito tras el trasplante, se ha descrito que es secundaria a múltiples factores que incluyen estado del hueso pretrasplante, tratamiento inmunosupresor, hipofosfatemia y alteraciones del eje calcio- vitamina D, así como la disminución crónica en la función renal. Como implicaciones clínicas secundarias a la disminución de la densidad mineral ósea se encuentra el riesgo elevado de fracturas, hasta un 360-380% más comparado con la población general, con diversas complicaciones secundarias a éstas que incluyen: sangrado, infección, pérdida de la independencia, incremento de la mortalidad. En los pacientes con trasplante renal el mayor porcentaje de fracturas se ha reportado a nivel de la columna vertebral, éstas en específico pueden conducir a pérdida de la estatura, reducción de la función pulmonar, reflujo gastrointestinal, discapacidad crónica con deformidades esqueléticas, lo que reduce la calidad de vida en estos pacientes. Por otro lado, la incidencia y la prevalencia de bajo recambio óseo, particularmente enfermedad ósea adinámica, se ha incrementado considerablemente, convirtiéndose en el principal tipo de alteración en pacientes con diálisis, con estudios que asocian fuertemente dicha alteración con calcificaciones vasculares y en tejido blando, lo que hace razonable considerar el bajo recambio óseo como factor de riesgo para el desarrollo o agravamiento de las lesiones de la enfermedad adinámica del hueso en el periodo temprano post trasplante, favorecido por altas dosis de glucocorticoides. La enfermedad cardiovascular, asociada principalmente con calcificaciones vasculares, ha sido reconocida como la principal causa de mortalidad no sólo en pacientes con enfermedad renal crónica sino también en receptores de trasplante renal.

En base a lo anterior se plantearon las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Cuál es la prevalencia de alteraciones óseas medidas por densitometría ósea en pacientes con trasplante renal?
- ¿Las comorbilidades y el tratamiento inmunosupresor en estos pacientes influye en el desarrollo de alteraciones óseas?
- ¿Cuál es la asociación entre el tiempo desde el trasplante renal y alteraciones óseas?
- ¿Existe correlación entre los niveles de paratohormona y la densidad mineral ósea en este grupo de pacientes?

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad renal ósea después del trasplante es una complicación común en receptores de trasplante renal, y representa una causa importante de mortalidad y morbilidad. El manejo de estos pacientes debe de tomar en cuenta al menos tres diferentes aspectos: el óptimo tratamiento de la osteodistrofia renal antes del trasplante renal y la prevención de la enfermedad ósea durante el primer año después del trasplante, cuando se ha demostrado que la pérdida de hueso es más importante; el tratamiento de la disminución de la masa ósea en el paciente a largo plazo; que la enfermedad ósea post trasplante es una alteración compleja que se extiende más allá de una simple osteoporosis e incluye alteraciones locales y sistémicas óseas y del metabolismo mineral que deben de ser detectadas y tratadas.

A pesar de que es un tema conocido y existen guías con recomendaciones para reducir la enfermedad ósea posterior al trasplante renal, es una práctica que se lleva principalmente en países de primer nivel, en nuestro país, y particularmente en el Hospital Juárez de México es una medida que no se practica. Por lo anterior, es importante conocer la prevalencia de enfermedad ósea posterior al trasplante renal en esta población con el fin de identificar pacientes en riesgo y establecer medidas de prevención o de tratamiento según sea necesario.

OBJETIVO DE LA INVESTIGACION

A. OBJETIVO GENERAL

- Conocer la prevalencia de las alteraciones óseas, medidas por Densitometría Ósea en pacientes con trasplante renal.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar asociación entre alteraciones óseas y comorbilidades.
- Valorar asociación entre tipo de terapia inmunosupresora y alteraciones óseas.
- Determinar asociación entre tiempo desde el trasplante renal y alteraciones óseas.
- Correlacionar niveles de paratohormona y densidad mineral ósea.

HIPÓTESIS

No requiere al ser un estudio descriptivo.

TIPO DE ESTUDIO

- Observacional, prospectivo, transversal, descriptivo.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

I. TAMAÑO DE MUESTRA

Se calculó asumiendo un valor alfa del 5%, potencia del 80%, una prevalencia de alteraciones óseas en trasplantados del 30%, aplicando la fórmula para una proporción se obtuvo una n= 40 pacientes.

II. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Individuos mayores de 18 años
- Individuos con trasplante renal sin importar etiología de la enfermedad renal
- Pacientes con un filtrado glomerular mayor de 30 ml/min
- Pacientes cuyo tratamiento y seguimiento esté a cargo del servicio de trasplante renal del HJM-HR Tlalnepantla ISSEMYM.

2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Individuos menores de 18 años
- Individuos cuyo tratamiento y seguimiento esté a cargo de otra institución de salud
- Pacientes con alteración oncológica
- Pacientes con desnutrición severa
- Pacientes bajo tratamiento con fármacos anticoagulantes y anticonvulsivantes

DEFINICIÓN DE VARIABLES

NOMBRE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE EXPRESIÓN
EDAD	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Años cumplidos	Años
GÉNERO	Cualitativa dicotómica	Condición orgánica, masculina o femenina de los animales y las plantas	Hombre Mujer	Masculino Femenino
HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA	Cualitativa dicotómica	Cifras de presión sistólica iguales o mayores a 140mmHg y/o cifras de presión diastólica iguales o mayores de 90mmHg	Etapa I > 140-159/90-99 mmHg Etapa II > 160/100mmHg	mmHg
TIEMPO DE TRASPLANTADOS	Cualitativa categórica	Tiempo transcurrido desde la realización del trasplante renal	Años	0-1 años 1-5 años > 5 años
TIPO DE PÉRDIDA ÓSEA	Cualitativa dicotómica	Se determina por la presencia del valor T de la densitometría ósea	Valor de T de la densitometría ósea	Osteopenia: Índice T entre -1 y -2,5 DE Osteoporosis: Índice T inferiores a -2.5
PARATOHORMONA	Cuantitativa continua	Hormona proteica que interviene en el metabolismo del calcio y el fósforo	Niveles normales 10-55 pgr/ml	Picogramos/ml
TERAPIA INMUNOSUPRESORA	Cualitativa categórica	Medicamentos que regulan la respuesta inmunológica	Dosis de los medicamentos que los pacientes reciben	mg/g

MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia a partir de una base de datos de pacientes en el programa de Trasplante renal, fueron captados y citados un total de 21 pacientes del Hospital Juárez de México y 19 pacientes del Hospital Regional ISSEMYM Tlalnepantla.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con un diagnóstico de enfermedad renal crónica sin importar etiología a quienes se les realizó trasplante renal, se excluyeron aquellos pacientes con un filtrado glomerular por debajo de $30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, con alteración oncológica, desnutrición severa, bajo tratamiento anticoagulante y anticonvulsivante.

Se realizó medición de la densidad mineral ósea por densitometría ósea. Se utilizó el equipo de densitometría GE Lunar Systems Berelux BBVA Modelo Prodigy Advance 2007. Se definió osteopenia con un índice de T score entre -1 y -2.5 desviación estándar (DE) y Osteoporosis con un índice de T score de -2.5 DE.

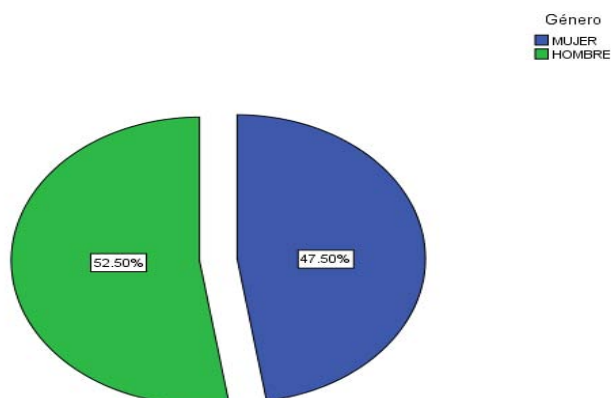
Se tomaron niveles de paratohormona con el método de segunda generación Immulite de Siemens. Se consideraron valores normales 10-55 pgr/ml.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Las variables numéricas, cuantitativas se expresarán como promedio y desviación estándar.
- Para analizar las variables cualitativas se utilizó X^2 .
- Se hizo coeficiente de correlación de Pearson para la asociación entre PTH y densidad mineral ósea en pacientes trasplantados.
- Valores de $p < 0.05$ se consideraron como estadísticamente significativos.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 40 pacientes de 2 unidades hospitalarias quienes habían recibido trasplante renal y Tx inmunosupresor, el género masculino tuvo una prevalencia de 52.5%, y el femenino del 47.5%.

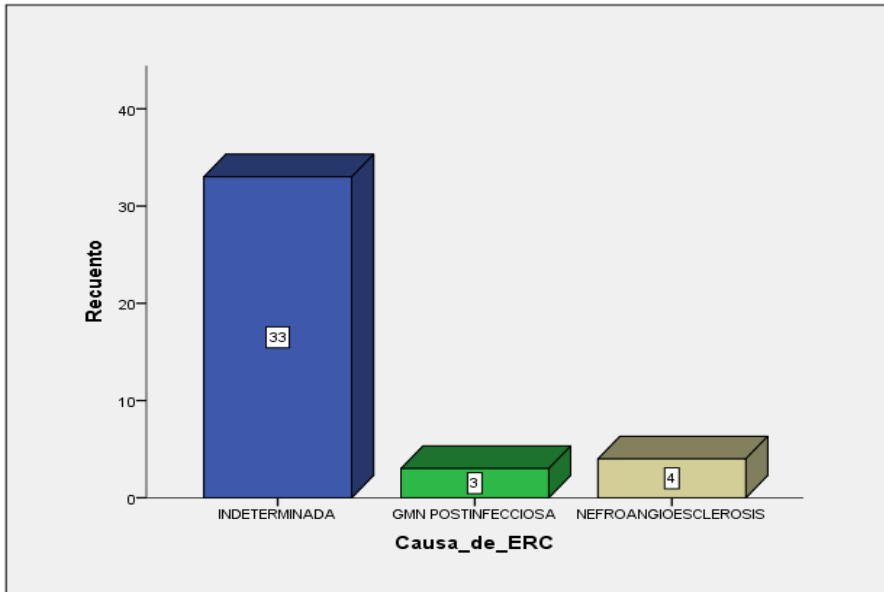


La edad de la población fue de 32.5 ± 10.7 años, con un tiempo promedio de tratamiento sustitutivo de la función renal antes del TR de 2.7 ± 1.7 años. El promedio de tiempo desde el TR hasta la DEXA fue de 5.4 ± 6.2 años. El promedio del T score para columna y cadera estuvieron por arriba del valor de la osteopenia. El valor en suero de la PTH fue de 145.73 ± 80.3 pg/ml.

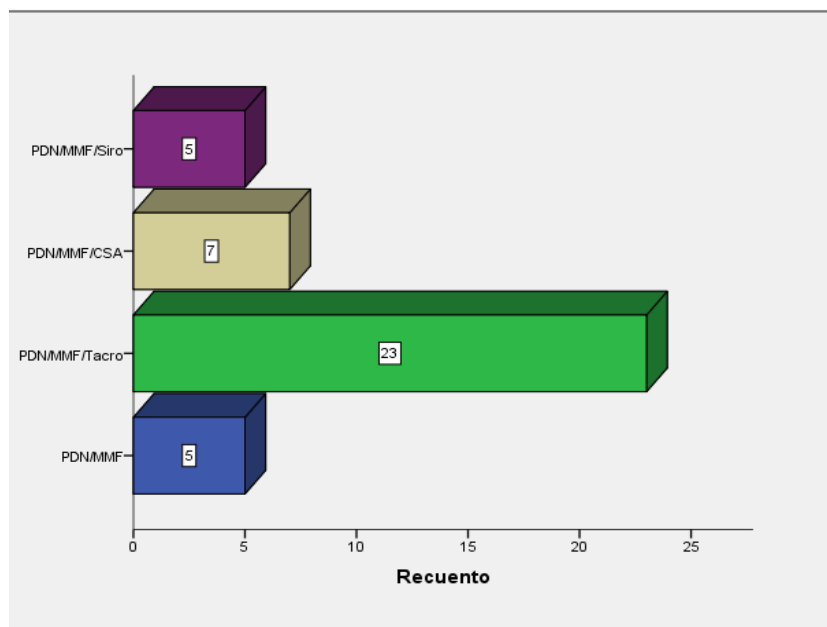
ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	40	17	56	32.53	10.789
Peso	40	38	90	62.28	9.759
IMC	40	16	36	24.08	3.696
Tiempo de TSFR antes de TR (años)	40	0	8	2.70	1.772
Tiempo desde TR hasta DEXA (años)	40	0.25	30.00	5.4145	6.22752
GFR ml/min/1.73m²	40	32	131	58.87	23.940
Tscore columna	40	-4.6	2.6	-0.710	1.5295
Tscore cadera	40	-3.2	2.4	0.050	1.2558
PTH	40	37.2	350.0	145.737	80.3331
Calcio	40	7.5	11.1	9.193	0.7304
Fósforo	40	2.2	6.5	3.780	0.9062
N válido (según lista)	40				

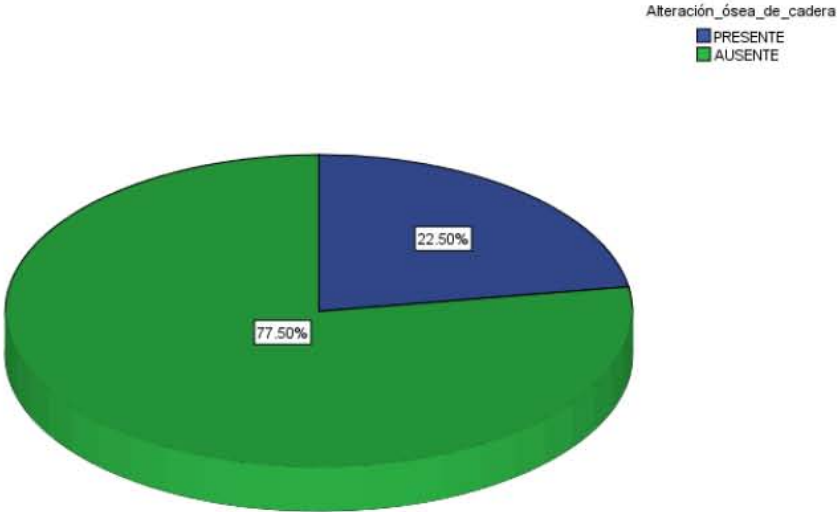
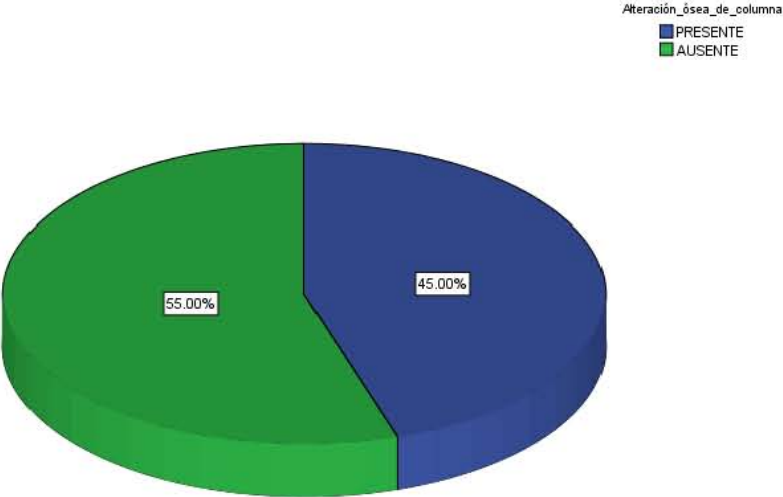
La causa de la ERC fue identificada en 7 casos, de los cuales 4 correspondieron a nefroangioesclerosis y 3 a GMN postinfecciosa.



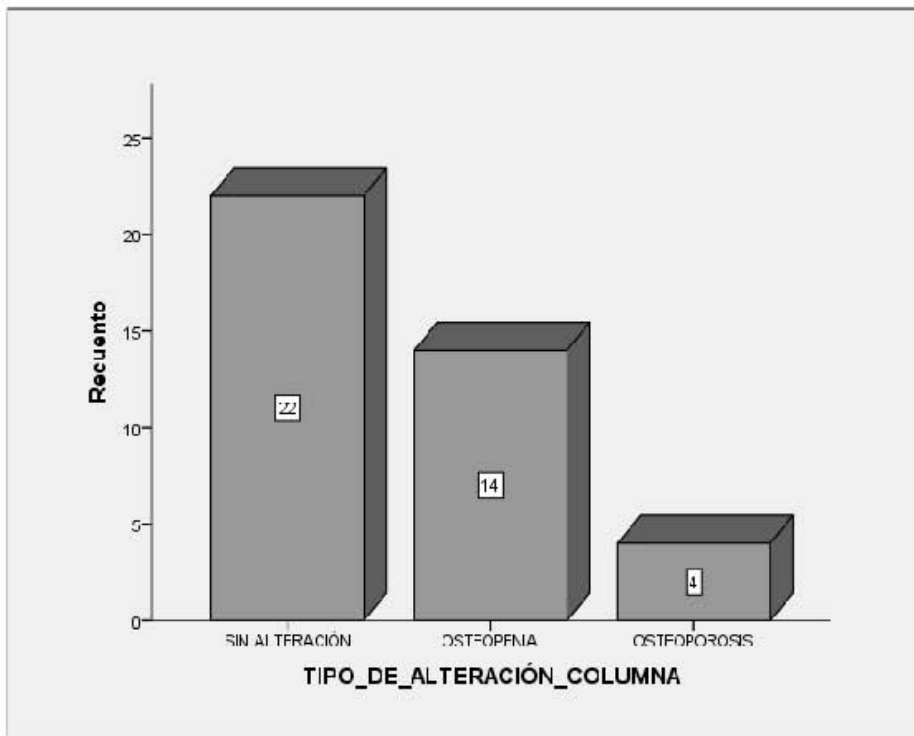
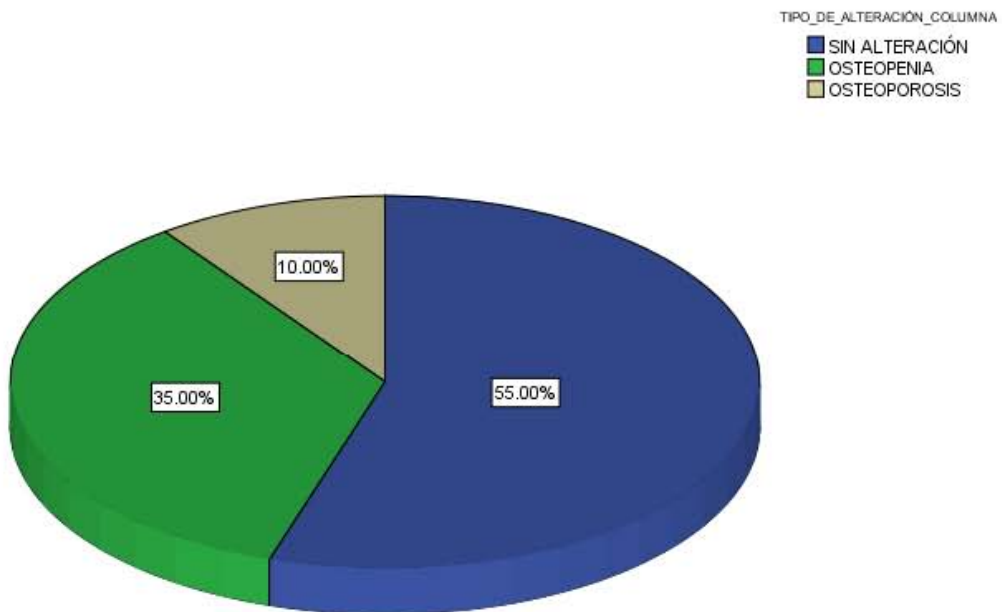
La mayoría de los pacientes recibieron Tx a base de PDN/MMF/Tacro con 23 pacientes.



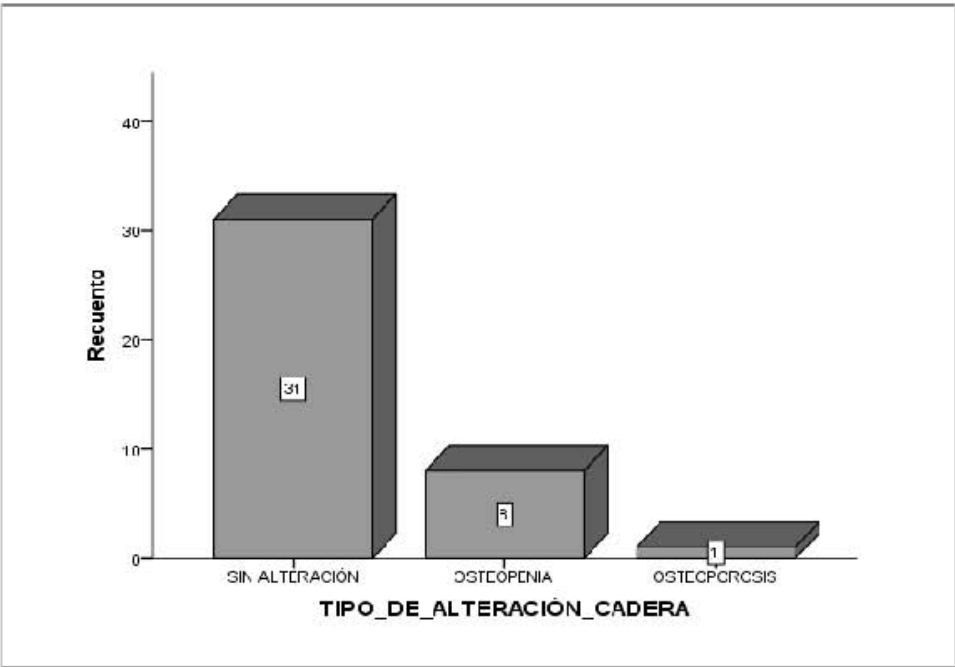
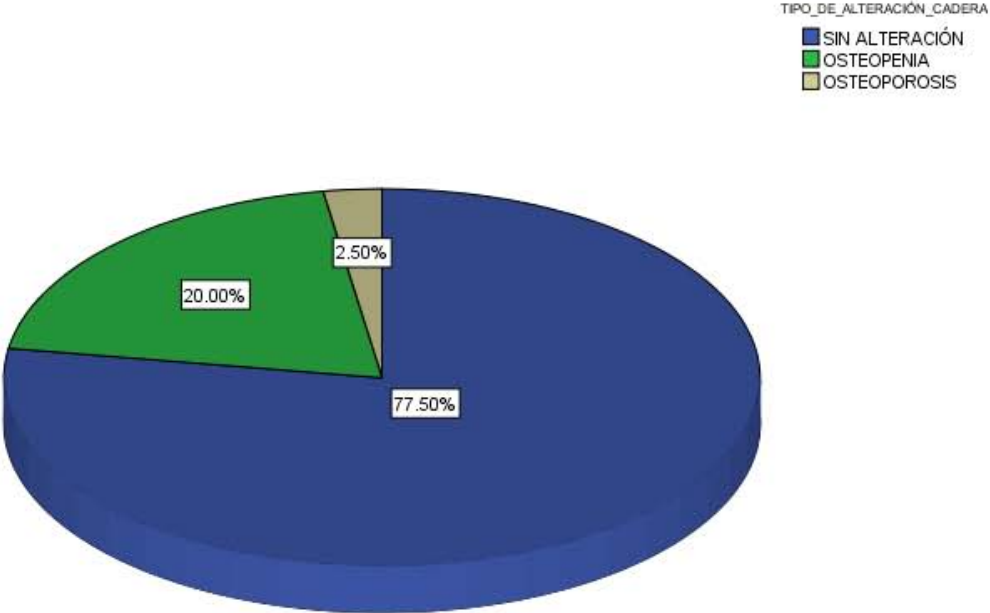
La prevalencia de la alteración ósea a nivel de la columna fue del 45%, la cual fue mayor a la prevalencia de la alteración ósea a nivel de la cadera que fue del 22.5%.



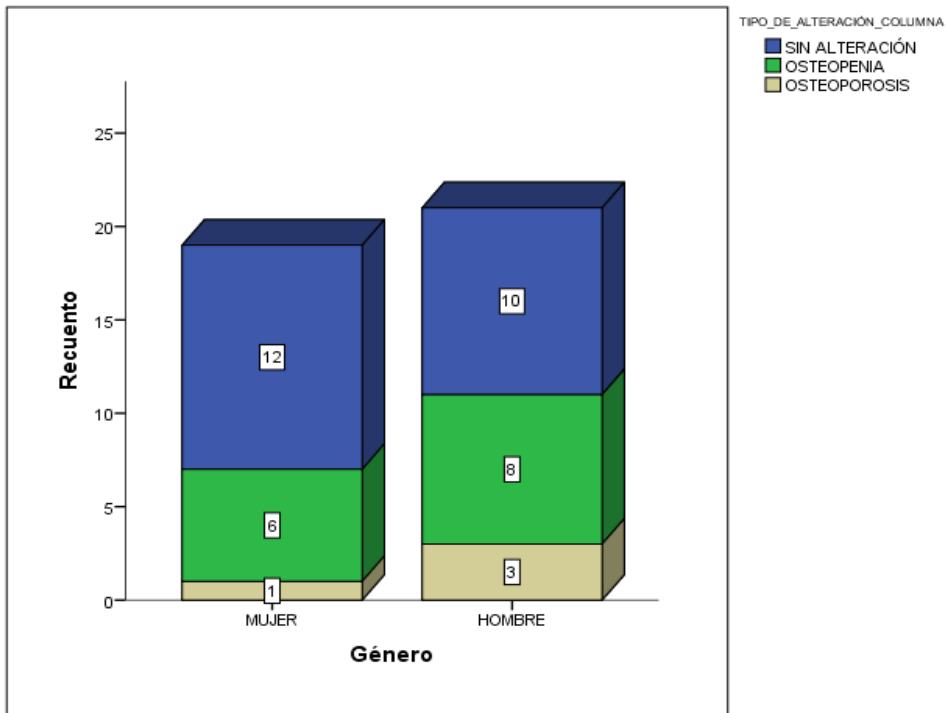
Tipo de alteración ósea a nivel de columna en la población global.



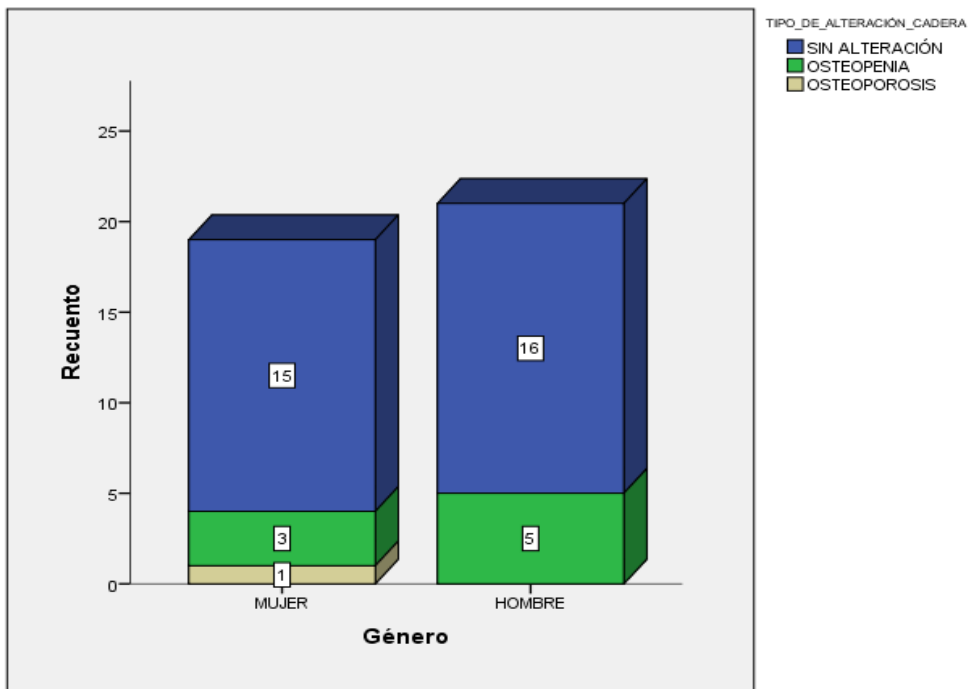
Tipo de alteración a nivel de cadera en la población global.



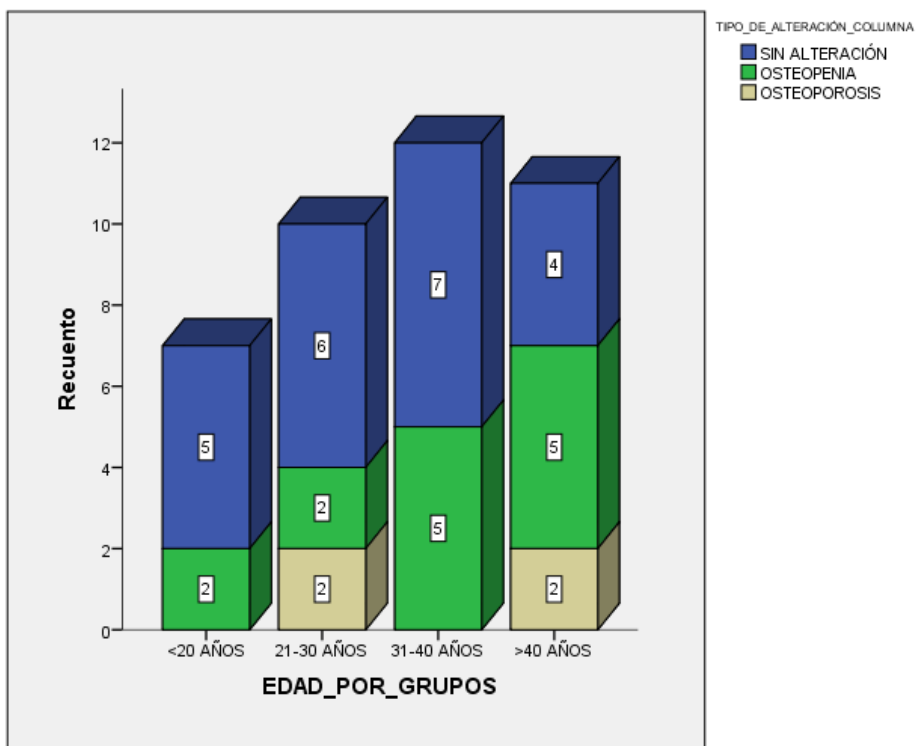
Relación entre el género y el tipo de alteración ósea a nivel de columna.



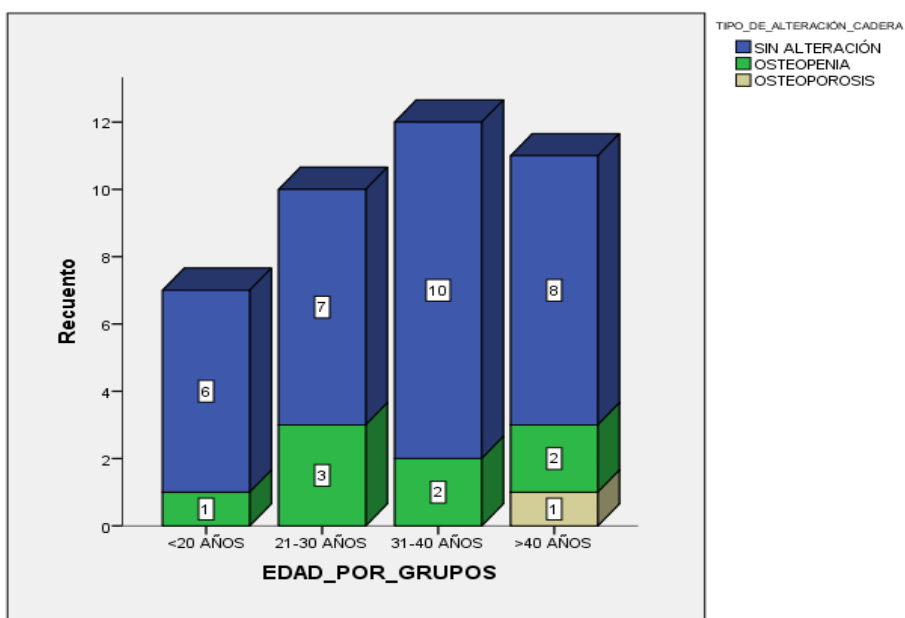
Relación entre el género y el tipo de alteración ósea a nivel de cadera.



Relación entre los grupos de edad y el tipo de alteración ósea a nivel de columna.



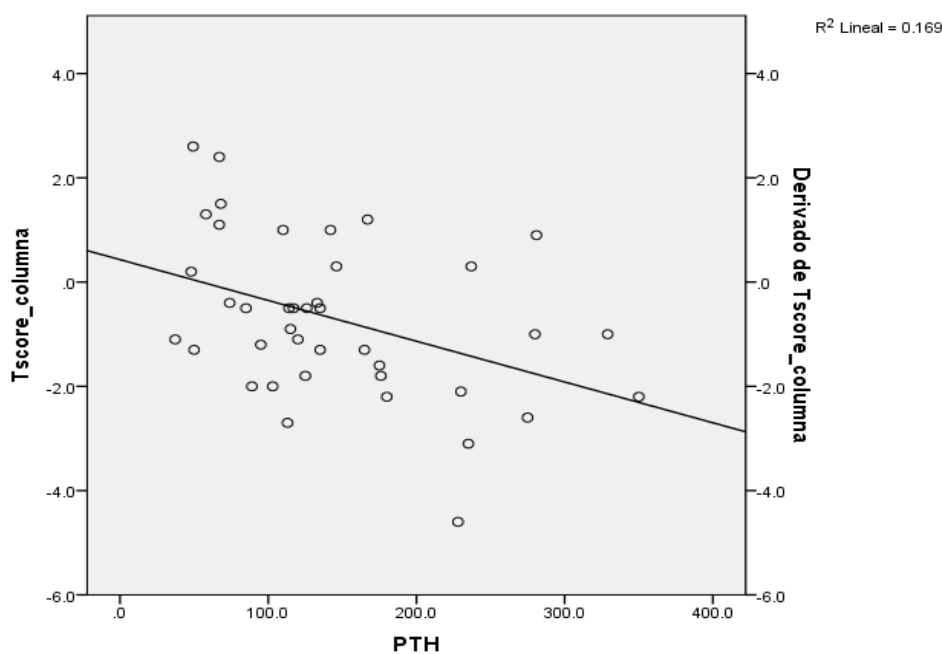
Relación entre los grupos de edad y el tipo de alteración ósea a nivel de cadera.



VARIABLES asociadas a alteración ósea en columna.

VARIABLE	TOTAL DE PACIENTES (n)	PACIENTES CON ALTERACIÓN ÓSEA DE COLUMNA (n)	VALOR DE X ²	VALOR DE P
HAS	16	7	0.017	.897
TIEMPO DE TSFR			4.279	0.118
< 3 AÑOS	22	8		
3-5 AÑOS	16	10		
> 5 AÑOS	2	0		
TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR	40	18	1.242	0.743
PDN/MMF	5	3		
PDN/MMF/TACRO	23	9		
PDN/MMF/CSA	7	3		
PDN/MMF/SIRO	5	3		
TIEMPO DE TR			3.967	0.138
< 1 AÑO	8	2		
1-5 AÑOS	22	9		
>5 AÑOS	10	7		

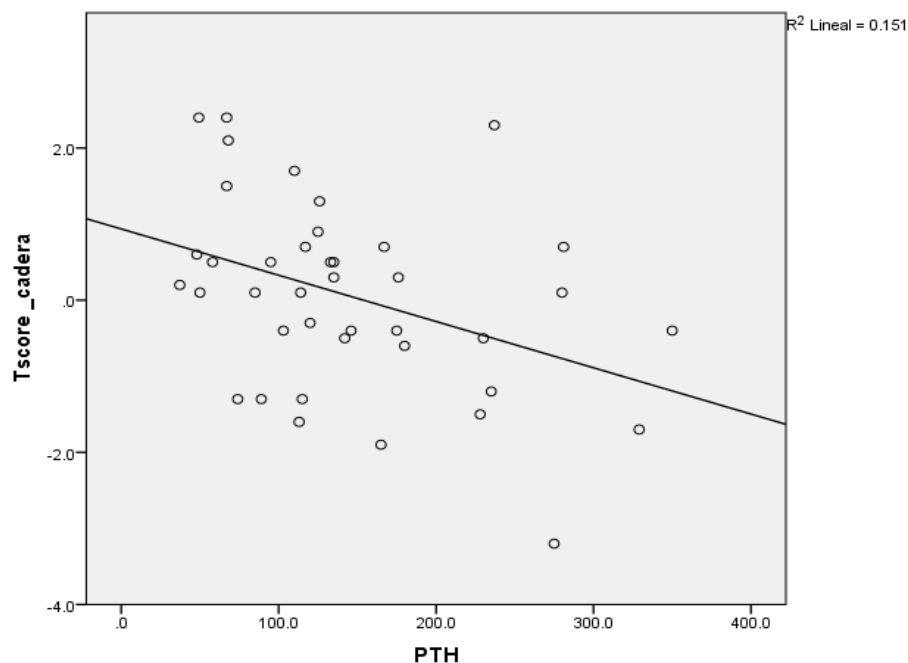
Se evaluó por medio del coeficiente de correlación de Pearson la correlación de la PTH con el T score de columna. Se obtuvo un valor de $r = -0.411$, con un valor de $p = 0.008$. Se muestra la gráfica de dispersión con la línea de regresión simple, observando un coeficiente de determinación (r^2) = 0.16.



VARIABLES asociadas a alteración ósea en cadera.

VARIABLE	TOTAL DE PACIENTES (n)	PACIENTES CON ALTERACIÓN ÓSEA DE CADERA (n)	VALOR DE X ²	VALOR DE P
HAS	16	6	3.441	0.064
TIEMPO DE TSFR			1.160	0.560
< 3 AÑOS	22	4		
3-5 AÑOS	16	4		
> 5 AÑOS	2	1		
TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR	40	9	5.378	0.146
PDN/MMF	5	1		
PDN/MMF/TACRO	23	3		
PDN/MMF/CSA	7	2		
PDN/MMF/SIRO	5	3		
TIEMPO DE TR			1.303	0.521
< 1 AÑO	8	3		
1-6 AÑOS	22	4		
>5 AÑOS	10	2		

Se evaluó por medio del coeficiente de correlación de Pearson la correlación de la PTH con el T score de cadera. Se obtuvo un valor de $r = -0.389$, con un valor de $p = 0.013$. Se muestra la gráfica de dispersión con la línea de regresión simple, observando un coeficiente de determinación (r^2) = 0.15.



DISCUSIÓN

El presente estudio aborda un tema relevante en el contexto de un paciente que es sometido a trasplante renal y el desarrollo de alteraciones óseas (osteopenia y osteoporosis) que son factores de riesgo para fracturas y enfermedad cardiovascular, lo que a su vez condiciona un incremento en la morbimortalidad.

Los resultados mostraron una prevalencia de alteración ósea a nivel de columna más frecuente que la de cadera, encontrándola del doble (45% vs 22.5%), con el mayor número de pacientes afectados en el periodo de 1 a 5 años posterior al trasplante renal. Estos datos son similares a lo reportado por Marcén et al ⁵⁹, quienes en su estudio con una cohorte de 86 pacientes, reportaron que más del 50% de los pacientes se encontraban osteopénicos a los 4 años. Por otro lado, el mayor porcentaje de afección a nivel de columna concuerda con lo reportado previamente en la literatura, la cual hace mención de un riesgo incrementado de fracturas a nivel vertebral dado la alta cantidad de hueso esponjoso presente en las vértebras y el efecto del tratamiento inmunosupresor sobre este tipo de hueso.

Con respecto a grupos de alto riesgo, hubo una tendencia en pacientes con edad mayor a presentar alteración ósea de columna y cadera, tanto osteopenia como osteoporosis, asimismo, el género masculino se vio más afectado. Lo último se encuentra en contradicción con varios estudios, entre los que destaca el de Patel et al ⁶¹, quienes encontraron una alta prevalencia de alteraciones óseas en mujeres principalmente en aquellas posmenopáusicas.

A pesar de que ha sido reportado en estudios que el riesgo de fractura se encuentra incrementado directamente con la duración previa al trasplante renal del tratamiento sustitutivo de la función renal y el tiempo de post trasplante, en este estudio no se logró corroborar dicha asociación.

Llama la atención que aunque no se detectó asociación significativa entre la presencia de HAS y la alteración ósea en ambos niveles, se encontró una tendencia entre la HAS y dicha alteración ósea a nivel de cadera, lo cual puede sugerir que al aumentar el tamaño de la muestra se pueda detectar asociación significativa entre ambas variables.

Por otro lado, no se encontró asociación significativa entre el tipo de tratamiento inmunosupresor y alteración ósea, sin embargo, el único tratamiento con el que la mayoría de los pacientes de manera proporcional (3 de los 5 casos) presentaron alteración ósea a nivel tanto de columna como de cadera fue con la terapia triple con prednisona, micofenolato de mofetilo y sirolimus. Lo anterior se encuentra en contra de lo reportado en la literatura acerca de los inhibidores de m-TOR, que sugiere que estos fármacos tienen efectos protectores en el esqueleto, principalmente al reducir el uso de glucocorticoides, así como al disminuir la resorción de hueso mediada por osteoclastos.

Se detectó correlación significativa entre la PTH y el grado de desmineralización ósea, en donde a mayor aumento de la PTH hubo menor puntaje del T score tanto en columna como en cadera. El coeficiente de determinación encontrado indicó que la PTH explica un 16% la variabilidad del T score en columna y un 15% la variabilidad del T score de cadera. Los niveles de PTH después de la restauración de la función renal podrían tener un papel en mantener un alto recambio óseo, sin embargo, no hay estudios hasta el momento en los que se correlacionen los hallazgos histopatológicos del hueso con los niveles séricos de PTH.

A la luz de nuestros resultados y guiándonos en las recomendaciones de las guías actuales para reducir la enfermedad ósea posterior al trasplante renal se debe hacer énfasis en captar a los pacientes desde el momento previo al trasplante, realizando una medición de densitometría ósea para identificar pacientes con alteración ósea y establecer medidas de prevención para evitar la progresión, así como captar a aquellos pacientes que requieran alguna terapéutica específica,

realizándose biopsia de hueso en caso necesario para guiar dicho manejo. Asimismo, es importante guiar tanto las medidas preventivas como de tratamiento con los niveles séricos de PTH ya que como se reportó en este estudio se correlaciona directamente con la frecuencia de alteraciones óseas, sin olvidar la importancia de otros valores bioquímicos de importancia: calcio, fósforo, vitamina D, y FGF23 que son los principales afectados en pacientes con enfermedad renal crónica y que su alteración favorece la perpetuación del daño a nivel óseo.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio encontramos que nuestro diseño fue transversal, la cantidad de pacientes que incluimos, que sólo se realizó en 2 unidades hospitalarias y que no se incluyeron en el análisis posibles variables que pudieran ser confusoras como el estado nutricional o tipo de alimentación. A manera de perspectiva es deseable diseñar estudios, con mayor tamaño de muestra, multicéntricos y contemplando otras variables que permitan identificar con mayor precisión su asociación.

CONCLUSIONES

Las alteraciones óseas (osteopenia u osteoporosis) son hallazgos frecuentes en pacientes con trasplante renal, con una prevalencia reportada en este estudio del 45% a nivel de columna y 22.5% a nivel de cadera.

En este estudio se encontró una correlación inversa estadísticamente significativa ($r = -.411$, $p < .01$) entre la PTH y el T score de columna, con un coeficiente de determinación (r^2) de .16 (16%). Así como una correlación inversa estadísticamente significativa ($r = -.389$, $p < .05$) entre la PTH y el T score de cadera, con un coeficiente de determinación (r^2) de .15 (15%).

BIBLIOGRAFÍA

1. Brenner B, Taal M, Chertow G. The Kidney. Ninth Ed. Philadelphia: ELSEVIER;2012.
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009;76 Suppl(113):Sviii-Six.
3. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. *Clin J Am Soc Nephrol.*2011;6:913-921.
4. Evidence that serum phosphate is independently associated with serum PTH in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.*1997;30:809.
5. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney International.*2007;71:31-38.
6. Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney International.*1992;41:161-165.
7. The Uses and Abuses of Vitamin D Compounds in Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disease (CKD-MBD). *Seminars in Nephrology.*2014;34(6):660-668.
8. Calcium-sensing receptor expression and parathyroid hormone secretion in hyperplastic parathyroid glands from humans. *J Am Soc Nephrol.*2005;16:2190.
9. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int.*1997;51:328.
10. Cellular and molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol.*2005;63:119.
11. How Fibroblast Growth Factor 23 Works. *J Am Soc Nephrol.*2007;18:1637-1647.
12. Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients.2010;77:232-238.
13. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure.1995;48:259-272.

14. Non-suppressible parathyroid hormone secretion is related to gland size in uremic secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;50:1663-1671.
15. Metabolic Bone Disease in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:875-885.
16. Adynamic renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12:1978-1985.
17. The spectrum of renal bone disease. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(suppl 4):14-18, discussion 37-43.
18. Lessons learned from noninvasive Assessment of Bone Disease in CKD. *Nephrology Self-Assessment Program*. 2014;13(3).
19. NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-795.
20. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a Who Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1-129.
21. Bone Disease in CKD: A Focus on Osteoporosis Diagnosis and Management. *Am J kidney Dis*. 2014;64(2):290-304.
22. Bone Mineral Density and fracture Risk in Older Individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;1130-1136.
23. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients-a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:345-351.
24. Can DXA Predict Fractures in Renal Transplant Patients?. *American Journal of Transplantation*. 2008;8:2647-2651.
25. Rapid Cortical Bone Loss in Patients With Chronic Kidney Disease. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013;28:1811-1820.
26. Bone Mineral Density and Serum Biochemical Predictors of Bone Loss in Patients with CKD on Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:1254-1262.
27. Contribution of Bone and Mineral Abnormalities to Cardiovascular Disease in patients with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:836-843.

28. Human Vascular Smooth Muscle Cells Undergo Vesicle-Mediated Calcification in Response to Changes in Extracellular Calcium and Phosphate Concentrations: A Potential Mechanism for Accelerated Vascular Calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2857-2867.
29. Mechanistic Insights into Vascular Calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:179-189.
30. Chronic Mineral Dysregulation Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Adaptation and Extracellular Matrix Calcification. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:103-112.
31. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney International.* 2003;63:1003-1011.
32. Hyperphosphatemia-induced nanocrystals upregulate the expression of bone morphogenetic protein-2 and osteopontin genes in mouse smooth muscle cells in vitro. *Kidney International.* 2011;79:414-422.
33. Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. *Kidney International.* 2003;63:1116-1120.
34. Arterial Calcifications and Bone Histomorphometry in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1943-1951.
35. Low Bone Volume- A risk Factor for Coronary Calcifications in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:450-455.
36. Pulse Wave Velocity Is Inversely Related to Vertebral Bone Density in Hemodialysis Patients. *Hypertension.* 2007;49:1278-1284.
37. Bone disease after renal transplantation. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010;6:32-40.
38. Bone Disease after Renal Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:1300-1313.
39. Natural History of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1281-1287.
40. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13:436-442.

41. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int.* 1998;54:1704-1713.
42. Prevalence and Causes of Low Bone Density and Fractures in Kidney Transplant Patients. *J Bone Miner Res.* 2001;16:1863-1870.
43. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney International.* 2003;63:1915-1923.
44. Persistent Hypercalcemia Is a Significant Risk Factor for Graft Dysfunction in Renal Transplantation Recipients. *Transplantation Proceedings.* 2006;38:480-482.
45. Clinical Manifestations of Hypercalcemia and Hypophosphatemia. *Transplantation Proceedings.* 2012;44:651-656.
46. Long-Term Evolution of the Mineral Metabolism After Renal Transplantation: A prospective, Single-Center Cohort Study. *Transplantation Proceedings.* 2011;43:3470-3475.
47. Evidence for a PTH-independent humoral mechanism in post-transplant hypophosphatemia and phosphaturia. *Kidney International.* 2001;60:1182-1196.
48. Tertiary Hiperphosphatoninism Accentuates Hypophosphatemia and Suppresses Calcitriol Levels in Renal Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation.* 2007;7:1193-1200.
49. Impaired phosphate handling of renal allografts is aggravated under rapamycin-based immunosuppression. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:378-382.
50. Serum calcitriol concentrations in the early follow-up after renal transplantation. *Transplant Proc.* 1992;24(1):103-104.
51. Failure of successful renal transplant to produce appropriate levels of 1,25 – dihydroxyvitamin D. *Osteoporos Int.* 2007;18:363-368.
52. High Prevalence of Low Bone Turnover and Occurrence of Osteomalacia after Kidney Transplantatio. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:1093-1099.

53. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med.* 1991;325:544-50.
54. Cyclosporin A-induced transient rise in plasma alkaline phosphatase in kidney transplant patients. *Transpl. Int.* 1993;6:99-107.
55. Osteoporosis after renal transplantation: single center experience. *Transplantation.* 2001;71(5):645-649.
56. Cyclosporine bone remodeling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation. *Kidney International.* 2000;58:1788-1796.
57. Impact of Calcineurin Inhibitors on Bone Metabolism in Primary Kidney Transplant Patients. *Transplantation Proceedings.* 2008;40:151-155.
58. Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts. *Bone.* 2004;35:1144-1156.
59. Lumbar Bone Mineral Density in Renal Transplant Patients on Neoral and Tacrolimus: A Four-Year Prospective Study. *Transplantation.* 2006;81:826-831.
60. Hospitalizations for fractures after renal transplantation in the United States. *Ann. Epidemiol.* 2001;11:450-457.
61. Prevalence and Causes of Low Bone Density and Fractures in Kidney Transplant Patients. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2001;16:1863-1870.
62. Prevalence and Determinants of Coronary and Aortic Calcifications Assessed by Chest CT in Renal Transplant Recipients. *Am J Nephrol.* 2007;27:329-335.
63. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009;3:CD005015.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En el desarrollo de este trabajo se privilegió el principio de beneficencia y no maleficencia en cada uno de los pacientes que participaran en este proyecto.

La investigación se apegó a las disposiciones establecidas en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, Título Segundo (De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos), Capítulo I, Artículo 13, 14 Fracción I, III, V, VI, VII y VIII, Artículo 16, 17 Fracción II, III, Artículo 18, Artículo 19, Artículo 20 y Artículo 21, Fracción VI, VII y VIII. (Secretaría de Salud, 1987).

Título Segundo Capítulo I.

Artículo 13. Se establecieron normas de respeto durante el desarrollo de la entrevista, así como durante los procedimientos que se efectuaron con cada participante. Esto es, respetar el principio a la dignidad humana, el derecho a ser informado acerca de la naturaleza del estudio, el derecho de no participar, las responsabilidades del investigador y los riesgos y beneficios del estudio.

Artículo 14 Fracción V. Se contó con el consentimiento informado y por escrito del paciente como sujeto de estudio.

Artículo 14 Fracción VI. La investigación se realizó por profesionales de medicina con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, se contó con los recursos necesarios que garantizaron el bienestar del sujeto de investigación.

Artículo 14, Fracción VII. Se contó con el dictamen favorable de las comisiones de investigación y ética del Hospital Juárez de México.

Artículo 17, Fracción II y III. Esta investigación se consideró como investigación de riesgo mayor que el mínimo por el hecho de realizar procedimientos como exploración física. En todos los procedimientos se protegió la integridad del sujeto de estudio cuidando que no sufriera daño alguno.

Artículo 18. El investigador principal suspendería la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la

investigación. Asimismo, será suspendida de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifieste.

Artículo 19. Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda.

Artículo 20. Se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

Artículo 21, Fracción, VI, VII, VIII. Al sujeto de estudio se le garantizó que recibiría respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto. Que tenía la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se crearan perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento. Se le aseguró que no se revelaría su identidad y que se mantendría la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.