Navegador temático del conocimiento nefrológico.

Editores: Dr. Víctor Lorenzo y Dr. Juan Manuel López-Gómez

ISSN: 2659-2606

Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología.

Alteraciones del Metabolismo Mineral y Óseo tras el Trasplante Renal

Armando Torres Ramírez[a], Cristian Acosta Sorensen[b], Constanza M Trujillo-Gargano[b]
a Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife
b Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de Canarias, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife

Enlaces de Interés

- Alteraciones del Metabolismo Mineral: Calcio, Fósforo, PTH, Vitamina D, FGF-23, Klotho. MD Arenas

Fecha actualización: 21/07/2025

TEXTO COMPLETO

INDICE:

1. Introducción

2. Osteoporosis y fracturas óseas

    2.1 Técnicas de valoración de la salud ósea

    2.2 Valoración de la salud ósea en el trasplante renal

3. Factores de riesgo de fractura

    3.1 Factores de riesgo generales de fractura

    3.2 Factores de riesgo relacionados con el trasplante renal

4. Prevención de la fractura

    4.1 Minimización de corticosteroides

    4.2 Control del hiperparatiroidismo

    4.3 Corrección de la acidosis

    4.4 Cuando considerar el tratamiento antirresortivo preventivo?

4.5 Prevención de las caídas

5. Tratamiento de la fractura establecida

6. Hiperparatiroidismo persistente

6.1 Historia natural

6.2 Tratamiento con vitamina D

6.3 Calcimiméticos

6.4 Paratiroidectomía

7. Hiperparatiroidismo secundario a la Enfermedad Renal Crónica

8. Hipofosforemia

9. Necrosis Ósea avascular

ABREVIATURAS:

TR: Trasplante renal

MOM: Metabolismo óseo y mineral

DMO: Densidad mineral ósea

DXA: Absorciometría de rayos X de doble energía

HRpQCT: Tomografía Axial Computarizada Cuantitativa de Alta Resolución.

RxCTL: Radiografía de Toráx y Lumbar lateral

MiO: Microindentación ósea

MRO: Marcadores de remodelado óseo

PTH: Hormona paratiroidea

FGF-23: Factor de crecimiento fibroblástico 23

NOA: Necrosis ósea avascular

ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO TRAS EL TRASPLANTE RENAL.

1. INTRODUCCION

El trasplante renal (TR) corrige al menos en parte las alteraciones del metabolismo óseo y mineral (MOM) propias de la ERC. Sin embargo, al mismo tiempo supone una situación única, resultado de una combinación de factores como la persistencia de las alteraciones del MOM, el efecto de los inmunosupresores, el grado de recuperación de la función renal, la presencia de acidosis, la función gonadal y el envejecimiento. Por tanto, tras el TR más que resolverse las alteraciones del MOM se

asiste a un cambio de su fenotipo que también influye en la morbimortalidad.

2. OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS ÓSEAS.

La osteoporosis se define como una reducción de la masa ósea con deterioro de su microarquitectura, que incrementa la fragilidad y la susceptibilidad a la fractura. Tradicionalmente, en el primer año del TR se ha detectado una pérdida importante de densidad mineral ósea (DMO), de hasta un 20%, que posteriormente se estabiliza [1] [2]. Esta magnitud de pérdida se ha relacionado con el riesgo de fractura osteoporótica puesto que a efectos comparativos, es muy superior a la que ocurre en la osteoporosis posmenopáusica a nivel lumbar que es del 1.7% anual [3]. Con la reducción de la tasa de rechazo agudo y el uso de protocolos de exposición reducida a corticosteroides (o de retirada rápida) dicha pérdida es inferior a la observada en etapas previas [3] [4] e incluso algunos estudios recientes no han detectado pérdida de DMO al año del TR en el esqueleto axial (columna y cadera) [5] [6]. Estas mejoras en la inmunosupresión y el mejor manejo de las alteraciones del metabolismo mineral en diálisis, han reducido la incidencia de fractura de cadera y de cualquier localización [7]. Un estudio unicéntrico demostró que la incidencia de fracturas en el primer año se redujo desde el 9.1% en el período 2004-2006 al 3.1% en el período 2009-2011 [8].

Las fracturas suelen ocurrir preferentemente a nivel del esqueleto apendicular (tobillos y pies), así como en la cadera [3] [4]. La prevalencia de fracturas vertebrales sintomáticas es de aproximadamente un 2%, pero la de las deformidades vertebrales asintomáticas de grado moderado a severo, consideradas como equivalentes a fracturas, fue del 15% en un estudio multicéntrico español [9]. Hay que destacar que la presencia de estas deformidades asintomáticas son un factor de riesgo destacable de fractura osteoporótica principal (cadera, vertebral clínica, de humero, o radio) [9].

Las fracturas también influyen en los resultados del TR. Así, en receptores >50 años, la fractura incidente vertebral, de cadera o extremidades, se ha asociado a un incremento del riesgo de mortalidad del 2.8, 1.34, y 1.85, respectivamente [10]. El riesgo de pérdida de injerto también se incrementa de 1.3 a 1.4 veces [10].

2.1 Técnicas de valoración de la salud ósea.

Analizar la salud ósea del paciente que recibe un TR es relevante porque permite analizar el riesgo de fractura de manera anticipada e intervenir para su prevención. Revisamos a continuación las técnicas disponibles para a continuación analizar la experiencia disponible en el TR.

- Densidad Mineral Ósea (DMO): La DMO estimada con DXA (absorciometría de rayos X de doble energía) es el estándar de práctica clínica para valorar la masa ósea entendida como la cantidad de mineral por unidad de área. En población general >50 años la herramienta FRAX mejora la predicción de fractura cuando se le añade la DXA a nivel de cadera [11].

- “Indice Trabecular Óseo” (Trabecular Bone Score, TBS): Analiza la textura ósea obtenida mediante DXA en la columna lumbar utilizando un software específico. El TBS analiza la microarquitectura ósea y valores bajos se asocian en población no renal a fractura osteoporótica principal con independencia de la DMO [12].

- Tomografía Axial Computarizada periférica de alta resolución (HRpQCT): Analiza a nivel del radio y la tibia la masa ósea volumétrica (mg de hidroxiapatita por cm3) del hueso trabecular, y la microestructura trabecular aportando su número y separación. A nivel de hueso cortical analiza su densidad volumétrica, grosor y porosidad. Finalmente, mediante análisis computacional estima la

competencia biomecánica ósea [5]. Se trata de una técnica muy informativa sobre la salud ósea pero no disponible para la práctica clínica en la mayoría de los centros.

- Microindentación ósea (MiO): La MiO es una técnica mínimamente invasiva que analiza las propiedades mecánicas del hueso a través de medir la resistencia del hueso cortical a la apertura de grietas microscópicas. Cuanto más profundo penetre la aguja exploratoria en la cara anterior de la tibia, menos resistente será el tejido óseo al impacto [4]. El parámetro final utilizado es el índice de resistencia in vivo (BMSi) [4]. En un estudio se valoró el BSMi en mujeres con fractura reciente del radio distal o de fémur, y en controles sanos. Tras ajustar por factores de riesgo, incluyendo la DMO por DXA, un BSMi bajo se asoció al riesgo de fractura distal de radio, existiendo una tendencia significativa para la de cadera [13]. Resultados similares se han observado en varones con o sin ERC [14]. Con estos fundamentos se puede afirmar que la medición de la BSMi es un buen candidato para estudios prospectivos orientados a mejorar la predicción de la fractura por fragilidad.

- Histomorfometría Ósea: La biopsia ósea sin decalcificar tras doble marcaje con tetraciclinas [15] es el patrón oro para valorar el remodelado óseo y la mineralización pero no se relaciona con la masa ósea. Es una técnica invasiva disponible en pocos centros, pero en los casos de osteoporosis refractaria aporta información imprescindible para elegir el tratamiento más apropiado.

- Radiografía lateral de columna torácica y lumbar (Rx-CTL): La Rx-CTL lateral centrada en T7 y L3 es el método de elección para el diagnóstico de una fractura vertebral. Está especialmente indicada cuando se objetiva una pérdida de altura, cifosis torácica, o bien dolor dorso-lumbar de inicio reciente [11].

- Marcadores del remodelado óseo (MRO): La mayoría de las Guías de Práctica Clínica consideran que la principal indicación de los MRO está en el seguimiento para evaluar la adherencia y eficacia del tratamiento [11].

2.2 Valoración de la salud ósea en el TR.

- DXA: Aunque la DMO estimada mediante esta técnica es una medida bidimensional y no valora la microestructura ósea ni su resistencia mecánica, varios estudios prospectivos han demostrado que la DMO a nivel de la cadera predice el riesgo de fractura en pacientes con ERC estadios 3 a 5D [16]. De manera similar, varios estudios prospectivos recientes han demostrado que una DMO baja en las primeras semanas del TR (en columna o cuello femoral), aumenta el riesgo de fractura posTR si bien de manera menos robusta que en la osteoporosis primaria [17] [18] [19] (Figura 1). Por tanto, las Guías KDIGO actualizadas a 2017 recomiendan la utilización de esta técnica en pacientes de riesgo siempre que sus resultados vayan a tener un impacto en el tratamiento [16].

- TBS: En una cohorte de pacientes con TR se ha demostrado que una TBS baja, indicativa de una microarquitectura ósea anormal, fue frecuente siendo además un predictor de fractura independientemente de la DMO por DXA [20]. En un estudio prospectivo se compararon los cambios de TBS y de los distintos parámetros de la HRpQCT en el primer año del TR [20]. Se demostró una correlación de la TBS con los parámetros derivados de la HRpQCT, tanto a nivel de hueso trabecular como compacto, así como con la rigidez ósea [21]. Estos resultados sugieren que el TBS puede ser un método útil para monitorizar los cambios de calidad y competencia biomecánica ósea, así como facilitar una estratificación del riesgo de fractura tras el TR.

- HRpQCT: Su utilización en el TR ha sido escasa y no existen estudios que describan su utilidad para predecir la fractura. No obstante, un estudio prospectivo analizó los cambios de masa ósea, así como de microarquitectura y competencia biomecánica, durante el primer año, en 47 receptores de TR con retirada rápida de corticosteroides [5]. También se analizó la DMO por DXA no observándose

cambios significativos tanto a nivel de columna lumbar como de cadera, aunque sí a nivel del radio distal (pérdida entre 2.2 y 2.9% según la localización). La HRpQCT en el radio distal demostró una pérdida ósea tanto cortical (3.9%) como trabecular (4.4%), así como de la competencia biomecánica del hueso [5]. De manera destacable, los niveles promedio de PTH se asociaron negativamente a la pérdida de hueso cortical. Por tanto, este estudio demuestra que con las nuevas pautas de reducción de corticosteroides se suele preservar la masa ósea a nivel del esqueleto axial. En cambio, a nivel del hueso apendicular, donde suelen ocurrir las fracturas, existe una pérdida de hueso cortical dependiente del grado de hiperparatiroidismo [5].

- MiO: En un estudio prospectivo, Perez-Saez y col [22] han observado que con una exposición reducida a corticosteroides (5 mg/día de prednisona a partir del día 42 del TR), sin ningún tratamiento óseo, la MiO y la TBS se mantienen estables durante el primer año. Esto resalta la importancia de la exposición reducida a corticosteroides para mantener la salud ósea tras el TR. Se necesitan estudios adicionales que establezcan el papel de la MiO para predecir la fractura en el TR.

- Histomorfometría ósea: En los pocos estudios disponibles con biopsias óseas repetidas antes y después del TR se ha observado una disminución de la resorción y de la formación óseas, con cambios variables en la mineralización [6] [23] [24] [25].

- Rx-CTL: En un estudio multicéntrico español de 615 receptores de TR prevalentes, con más de 60 meses de promedio posTR, la incidencia de fractura vertebral asintomática grado 1 fue del 26% y de grado 2 del 15% [9].

- MRO: Los marcadores de resorción o de formación ósea solo han demostrado una correlación débil con los parámetros de la histomorfometría ósea en el TR, y tampoco han demostrado utilidad en la predicción de fracturas [26].

3. FACTORES DE RIESGO DE FRACTURA. 3.1 Factores de riesgo generales de fractura

Los más importantes son la edad (en especial >50 años), el sexo femenino, la diabetes, y la historia previa de fracturas [27]. La inflamación crónica-malnutrición también ha sido identificada como factor de riesgo de fractura en un estudio prospectivo en receptores prevalentes [28]. El riesgo de caídas (Tabla 1) es también un factor importante en la actualidad dada la demografía, comorbilidades y polimedicación de los receptores de TR [27].

3.2 Factores de riesgo relacionados con el TR

Son la dosis acumulada de esteroides, y el grado de hiperparatiroidismo post-trasplante. En un estudio unicéntrico francés, unos niveles de PTH ≥130 pg/ml a los tres meses del TR incrementó el riesgo de fractura 7.5 veces [29] (Figura 2). Los pacientes trasplantados prevalentes con fractura vertebral asintomática muestran niveles más elevados de PTH que los que no la tienen, de manera independiente a otros factores de riesgo [30]. Un hallazgo similar se ha descrito en España aunque solo en mujeres [9]. Además, como se ha comentado, en el primer año de TR los niveles promedio de PTH se relacionan directamente con la pérdida de hueso cortical apendicular (radio) [5].

Para la evaluación del riesgo de fractura en el momento del TR, la densitometría ósea (DXA), a pesar de sus limitaciones, ha demostrado ser útil. Varios estudios prospectivos han demostrado que una DMO baja a nivel de columna o cadera en las primeras semanas del TR, aumenta el riesgo de fractura posteriormente [17] [18] [19]. La herramienta FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) que utiliza criterios clínicos (edad, sexo, IMC, fractura previa, padres con fractura de cadera, tabaco, alcohol, y otros), con o sin la DXA, estima la probabilidad de fractura principal (cadera, vertebral

clínica, de humero, o radio) o de cadera solamente, a 10 años, de una manera precisa en la población general [31]. En el TR ha demostrado predecir el riesgo de fractura de manera aceptable aunque se necesitan más estudios de validación [32]. En la (Tabla 1) se resumen los factores de riesgo de fractura tras el TR.

4. PREVENCIÓN DE LA FRACTURA. 4.1 Minimización de corticosteroides

Los corticosteroides disminuyen la absorción intestinal de calcio y la actividad osteoblástica ósea, produciendo osteoporosis y favoreciendo el desarrollo de fracturas. La exposición reducida a corticosteroides tras el TR minimiza la pérdida ósea [4] [5] [6] y la retirada rápida de esteroides tras el TR se asocia a una reducción del 30% en el riesgo de fractura [33]. Como se comentó, la reducción de la dosis de prednisona hasta los 5 mg/día desde el día 42 del TR, preserva los parámetros pretrasplante de salud ósea [22]. En los pacientes que requieran dosis más elevadas de corticosteroides (rechazo agudo, elevado riesgo inmunológico) deben seguirse las recomendaciones para evitar la osteoporosis por corticosteroides [11].

4.2 Control del Hiperparatiroidismo

Como ya se comentó el grado de hiperparatiroidismo tras el TR es un factor de riesgo significativo de fractura, incluso en pacientes con exposición reducida o retirada rápida de corticosteroides. Para el control del hiperparatiroidismo normocalcémico pueden utilizarse los metabolitos de la Vitamina D, y para el asociado a hipercalcemia o hipercalciuria, los calcimiméticos (ver apartado 6) y (Tabla 2).

4.3 Corrección de la acidosis

La acidosis metabólica postrasplante no es infrecuente y puede favorecer la osteoporosis a través de incrementar la actividad osteoclástica [34]. En un ensayo clínico controlado de un año de duración, la corrección de la acidosis con citrato potásico mejoró la mineralización ósea con respecto al grupo control (cloruro potásico); sin embargo, no existieron ventajas en otros parámetros de salud ósea [35]. En un estudio retrospectivo, el tratamiento con bicarbonato sódico no influyó en la tasa de fracturas ni en la mortalidad [36].

4.4 Cuando considerar el tratamiento antirresortivo preventivo?

No existe ningún estudio controlado y randomizado que demuestre una disminución de la tasa de fracturas posTR con la utilización de un tratamiento antirresortivo desde las primeras semanas o meses del TR (27). Sin embargo, es una buena opción para pacientes con alto riesgo de fractura como aquellos con fractura previa por fragilidad, o bien con osteoporosis diagnostacada antes del TR, especialmente si se prevé una exposición a dosis mayores de esteroides como los pacientes hipersensibilizados (Tabla 1) (Figura 3). Los bifosfonatos pueden utilizarse con filtrados de hasta 30 ml/mn [37] y el risedronato (35 mg/semana) es una buena opción [38]. Dos estudios controlados con biopsias óseas repetidas antes y después del TR, no han demostrado que los bifosfonatos incrementen el riesgo de enfermedad ósea adinámica [6] [39]. Una alternativa a los bifosfonatos es el Denosumab (60 mg s.c./6meses) que ha demostrado preservar durante el primer año la DMO tanto a nivel del esqueleto axial como apendicular [40] [41].

4.5 Prevención de las caídas

Dada la edad, comorbilidades y polimedicación de los receptores de TR en la actualidad (Tabla 1), se hace imprescindible informar a los pacientes y familiares sobre los cuidados para prevenir las caídas.

5. TRATAMIENTO DE LA FRACTURA ESTABLECIDA.

El objetivo es incrementar la salud ósea y prevenir nuevas fracturas. Además de las medidas generales para el tratamiento de la osteoporosis en la población general, y de la corrección de las alteraciones específicas del metabolismo mineral del TR, los agentes antirresortivos son los recomendados. Con filtrado >30 ml/min un bifosfonato oral es la primera elección dada la elevada experiencia en enfermos no renales o con ERC [11] [37]. En una revisión sistemática reciente se observó que los bifosfonatos reducen la tasa de fracturas tras el TR aunque con bajo nivel de certeza [42]. La duración del tratamiento no está establecida pero de manera similar a la población no trasplantada, no deben sobrepasarse los 5 años, reevaluando entonces el riesgo de fractura. Deben también aplicarse las medidas de prevención de necrosis ósea mandibular [11]. Con mayor deterioro de la función renal, el Denosumab, un anticuerpo monoclonal anti-RANKL que no se elimina por vía renal, es una buena alternativa (60 mg s.c/6 meses) [40] [41]. El Denosumab incrementa el riesgo de cistitis, aunque no de pielonefritis aguda, urosepsis u otras infecciones [40]. Al contrario de los bifosfonatos, el Denosumab no se incorpora a la matriz ósea y se han descrito fracturas vertebrales tras su retirada [43]. Por tanto, se recomienda un tratamiento alternativo de la osteoporosis cuando se suspenda.

Aunque no existe suficiente experiencia, en los casos con resistencia a los antirresortivos y sospecha de enfermedad de bajo remodelado óseo (PTH suprimida y fosfatasa alcalina ósea por debajo de los límites normales), es razonable el tratamiento con teriparatida por su efecto anabolizante osteoblástico e incluso la terapia secuencial anabolizante y antirresortiva [11]. En estos casos complejos es aconsejable disponer de una biopsia ósea confirmatoria antes de iniciar el tratamiento. El único estudio controlado con placebo en el que se ha investigado el efecto de la teriparatida sobre la densidad y la histomorfometría óseas tras el TR, tiene varias limitaciones importantes que impiden su extrapolación al tratamiento de la fractura establecida (escaso número de pacientes y período de exposición limitado a los 6 primeros meses del TR) [44].

El Romosozumab es un nuevo agente biológico que bloquea la esclerostina e incrementa la formación a la vez que inhibe la resorción ósea. En ensayos fase III ha demostrado un potente efecto positi vo sobre la DMO en la osteoporosis postmenopáuica [45]. La primera experiencia en TR se realizó en 12 pacientes, observándose que un año de tratamiento aumentó la DMO a nivel vertebral en un 15.18% y un 8.83% en la cadera total [46]. No tuvo efectos adversos destacables y parece que puede llegar a ser una buena alternativa en pacientes resistentes a otros tratamientos o con osteoporosis severa.

6. MANEJO DEL HIPERPARATIROIDISMO PERSISTENTE. 6.1 Historia natural

Los niveles de PTH mejoran rápidamente después del TR debido a la recuperación de la función renal y a la corrección de las alteraciones del metabolismo mineral, que condicionan una regresión de la hiperplasia paratiroidea. En los receptores con grados significativos de hiperparatiroidismo antes del trasplante (PTH >300 pg/ml) la PTH desciende rápidamente hasta los tres meses para luego hacerlo más lentamente hasta el año del TR [47]. En los receptores que parten de niveles de PTH <300 pg/ml, éstos ascienden ligeramente en los primeros meses para luego caer al año por debajo de los valores basales [47]. Globalmente, el hiperparatiroidismo se resuelve por completo en solo el 30% y 50% de los receptores al año y dos años, respectivamente, del TR [27] [48]. Los factores que favorecen el hiperparatiroidismo persistente son el grado de hiperparatiroidismo pretrasplante, la insuficiente recuperación de la función renal, y unos niveles bajos de vitamina D [27]. El denominado hiperparatiroidismo terciario se desarrolla cuando el tejido hiperplásico paratiroideo continúa de manera autónoma produciendo PTH a pesar de la recuperación de la función renal, asociándose a hipercalcemia. La incidencia de hipercalcemia puede alcanzar el 30% al final del primer año, manteniéndose en torno al 5-10% a más largo plazo [9] [48]. En biopsias de

protocolo se ha demostrado que la hipercalcemia e hipofosforemia postrasplante se asocian a la aparición de microcalcificaciones tubulointersticiales [49] [50]. Su repercusión sobre la función renal es un tema de controversia y no ha sido confirmada en un estudio prospectivo [50]. Sin embargo, dos estudios retrospectivos recientes han demostrado una asociación entre hiperparatiroidismo postrasplante normocalcémico y supervivencia del injerto censurada para la muerte del paciente [51] [52]. En el primero de ellos se realizó un análisis multivariante convincente, ajustando por el filtrado estimado al año y por la puntuación de propensión [51]. Por tanto, aunque la influencia del hiperparatiroidismo postrasplante sobre la función y supervivencia del injerto es un tema controvertido, sí que se recomienda la monitorización de los niveles de PTH postrasplante y su control.

6.2 Tratamiento con Vitamina D

En los receptores de TR existe una alta incidencia de déficit de vitamina D, especialmente en las mujeres, que incrementa los niveles de PTH [9] [53]. El uso de vitamina D nativa (vitamina D3: colecalciferol) en el primer año del TR, comenzando con 100.000U/2 semanas los primeros dos meses y luego cada 2 meses, se asoció a una elevación de los niveles de 25OHD3 y a un descenso secundario de los niveles de PTH [53]. Así mismo, en un ensayo reciente el colecalciferol a dosis de 4000 UI/día durante el primer año del TR, elevó los niveles de 25OHD3, redujo los niveles de PTH y la pérdida de DMO a nivel de columna lumbar, frente a placebo [54]. El tratamiento con vitamina D explicó el 39% del efecto del tratamiento sobre la DMO [54]. La incidencia de efectos adversos, especialmente de hipercalcemia, fue similar en ambos grupos.

El uso de Calcitriol a dosis de 0.5 mcg/48h durante el primer año redujo la pérdida de densidad ósea así como los niveles de PTH frente a placebo [55]. Así mismo, en pacientes estables prevalentes, la administración de 600-1200 mg de calcio y 400-800 U de vitamina D3/día durante un año, corrige el déficit de vitamina D y reduce los niveles de PTH [56]. Por último, en el estudio PARIDOINAL se comparó el tratamiento con paricalcitol (1 m.c.g./día) vs calcidiol (20 m.c.g./día, equivalentes a 0.28 mg/2 semanas) durante los primeros 6 meses del TR, en receptores con hiperparatiroidismo significativo pretrasplante (PTH 250-600 pg/ml). En ambos grupos se redujo la PTH aunque lo hizo de manera más profunda con paricalcitol de tal manera que 2/3 de los casos mostraron valores <70 pg/ml. No hubo diferencias en la DMO entre grupos, y el filtrado estimado al final del estudio fue superior en el grupo de calcidiol [57].

Recientemente se ha publicado el estudio VITALE, un ensayo clínico multicéntrico que comparó los efectos esqueléticos y extraesqueléticos de la vitamina D nativa en receptores de TR no diabéticos, reclutados entre 12-24 meses del TR, y con deficiencia o insuficiencia de vitamina D (25OHD3<30 ng/ml). El grupo control recibió la dosis mínima de vitamina D (12.000 U de colecalciferol cada 2 semanas por 2 meses y luego mensual, por 22 meses, equivalente a 400 UI/día). El grupo de tratamiento recibió dosis elevadas de 100.000 UI cada 2 semanas por 2 meses, y luego mensualmente por 22 meses [58]. Los niveles de vitamina D se elevaron 6 ng/ml en el grupo control y 23 ng/ml en el de dosis alta, mientras que los niveles de PTH solo se redujeron en este último grupo. Por intención de tratar, el grupo de altas dosis tuvo menor incidencia de fracturas (OR 0.24; IC95% 0.07-0.86; p=0.03). En el análisis por protocolo, el grupo de altas dosis mostró una reducción de eventos adversos cardiovasculares mayores con respecto al grupo control (HR 0.37; IC95%: 0.15-0.9; p=0.03). La incidencia de efectos adversos potencialmente relacionados con una intoxicación por vitamina D fue similar en ambos grupos [58].

En resumen, en los últimos años se han añadido evidencias que apoyan la recomendación de las Guías KDIGO de corregir la insuficiencia o deficiencia de vitamina D en los receptores de TR desde fases tempranas [16]. Además, los pacientes con hiperparatiroidismo persistente no hipercalcémico ni hipercalciúrico, pueden tratarse con derivados de la vitamina D. Aunque un estudio unicéntrico

relacionó el riesgo de fractura con unos niveles de PTH ≥130 pg/ml a los 3 meses [29], no existe consenso sobre el punto de corte ideal para intervenir. Lo más recomendable es hacerlo en base a la tendencia en el tiempo de los niveles de PTH y no por un valor aislado.

Finalmente, merece un comentario la reciente publicación de un ensayo clínico a doble ciego y controlado en el que se comparan 0.5 mcg/día de calcitriol frente a placebo durante el primer año del TR, en pacientes con retirada rápida de esteroides al 4º día . Todos los pacientes de ambos brazos recibieron 1.000 UI/día de vitamina D3. No hubo diferencias entre grupos en los niveles de PTH ni en ninguno de los parámetros de densidad (DMO) ni salud ósea cortical (HRpQCT) [59]. Sin embargo, la incidencia de hipercalcemia fue superior en el brazo de calcitriol. Por tanto, los resultados de estudio son aplicables a casos donde los esteroides no juegan un papel sobre los cambios óseos y la suplementación con vitamina D nativa suele ser suficiente.

6.3 Calcimiméticos

La introducción de los calcimiméticos ha supuesto un antes y un después en el manejo de la hipercalcemia postrasplante por hiperparatiroidismo terciario: la mayoría de los enfermos responden al tratamiento con Cinacalcet® 30-60 mg/día normalizando los niveles de calcio, elevando los de fósforo, y reduciendo los de PTH de manera significativa, sin modificar la función renal a pesar de la elevación de la calciuria [60]. Para los pacientes con hiperparatiroidismo severo en diálisis, que requieren dosis más elevadas de calcimiméticos (≥60 mg/día), se ha sugerido no discontinuar el calcimimético tras el TR para evitar una hipercalcemia por efecto rebote [48] [61]. En presencia de hipercalcemia moderada (<10.5 mg/dl) es razonable una monitorización inicial de la calcemia a la espera de su normalización. Con hipercalcemias superiores, en especial ≥11 mg/dl o sintomáticas, está indicado el inicio de calcimiméticos. En la actualidad no se conoce la duración óptima del tratamiento, ni se dispone de un biomarcador que guíe la toma de decisiones por lo que su supresión debe realizarse de una forma personalizada [48].

6.4 Paratiroidectomía

Un ensayo clínico controlado comparó el tratamiento con cinacalcet con la paratiroidectomía subtotal en receptores con hipercalcemia después de los seis meses del trasplante. La paratiroidectomía resultó superior para controlar la hipercalcemia, mejoró la densidad ósea a nivel del cuello femoral y fue más coste-eficaz [62]. Hoy se acepta por tanto, que existe una infrautilización de la paratiroidectomía como opción terapéutica del hiperparatirodismo terciario postrasplante [63] [64]. Sin embargo, las potenciales complicaciones de la cirugía (infección de la herida, parálisis del nervio recurrente, síndrome del hueso hambriento que requiere altas dosis de calcio y vitamina D, y deterioro de la función renal) aconsejan limitarla a aquellos casos que requieren altas dosis de calcimiméticos (>60 mg/día de cinacalcet) o que no responden a los mismos [48]. Dentro de las diferentes opciones, la paratiroidectomía subtotal, que consiste en la exeresis de las 4 glándulas, excepto una porción de glándula bien vascularizada y de apariencia macroscópica normal, ofrece buenos resultados y es menos agresiva [48].

7. HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO A LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DEL TRASPLANTE

El 80% de los pacientes con más de un año de trasplante presentan insuficiencia renal crónica en estadios 3-5 [9]. Las recomendaciones para el control del hiperparatiroidismo secundario, la retención de fósforo, y las calcificaciones vasculares son las mismas que en pacientes no trasplantados.

8. HIPOFOSFOREMIA

En las primeras cuatro semanas del trasplante el 40-50% de los pacientes desarrollan hipofosforemia secundaria a un escape tubular de fósforo [47], consecuencia de unos niveles elevados de parathormona o/y de FGF-23 [65]. La hipofosforemia precoz, sobre todo si es <2 mg/dl, debe corregirse con suplementos orales de fósforo, ya que puede inducir apoptosis osteoblástica, deterioro de la mineralización ósea, y contribuir a la pérdida de masa ósea [66] [67]. En cambio, la hipofosforemia secundaria a hiperparatiroidismo persistente en fase estable no debe corregirse con aportes de fósforo pues estimulan la secreción de PTH y FGF23 al tiempo que reducen los niveles de calcitriol [48].

9. NECROSIS ÓSEA AVASCULAR (NOA)

Con la inmunosupresión moderna y la reducción significativa de las dosis de corticosteroides, la NOA postrasplante es un evento poco frecuente. En un estudio unicéntrico su incidencia fue del 2.2%, apareciendo los primeros síntomas al año del TR. Los factores de riesgo identificados en el análisis multivariante fueron la dosis acumulada de glucocorticoides (principalmente para el tratamiento del rechazo agudo) y un índice de masa corporal >26 [68]. En la Universidad de Minnesota su incidencia ha caído desde 7.2% a 1.1% en el período 2001-2024 [69].

TABLAS

TABLA 1. FACTORES DE RIESGO DE FRACTURA POSTRASPLANTE RENAL

PRETRASPLANTE	POSTRASPLANTE
Edad (>50 años)	Dosis acumulada de corticosteroides
Sexo femenino	Grado de Hiperparatiroidismo Postrasplante
Fractura Previa	Inflamación Crónica-Malnutrición
Osteoporosis densitométrica (columna o cadera)	Riesgo de caídas:
Diabetes	Inestabilidad postural
Tiempo en diálisis prolongado	Disminución de la agudeza visual
	Enfermedad vascular periférica
	Neuropatía periférica
	Hipotensión ortostática
	Fármacos (hipnóticos, antihipertensivos en especial alfa-bloqueantes)

Tabla 1.

TABLA 2. MEDIDAS DE PREVENCION DE LA FRACTURA POSTRASPLANTE RENAL.

MEDIDAS	COMENTARIOS
Minimización de corticosteroides	**Valorar riesgo inmunológico**
Corrección alteraciones Metabolismo Mineral posTR: - Corregir déficit/insuficiencia de Vitamina D desde etapas tempranas - Control del Hiperparatiroidismo normocalcémico: Valorar cambio a Calcitriol o Paricalcitol si PTH persiste elevada en ausencia de hipercalcemia - Control del Hiperparatiroidismo terciario (hipercalcemia): Calcimiméticos - Corregir hipofosforemia profunda temprana (suplementos).	- Monitorizar: Evitar Hipercalcemia/Hipercalciuria - Considerar riesgo/beneficio de Paratiroidectomía. - No usar suplementos de fósforo en la fase estable para tratar la hipofosforemia.
Control de la Acidosis (¿)	Si es posible con Citrato Potásico
Tratamiento antiresortivo preventivo **Prevención de las caídas, actividad física, nutrición adecuada.**	Considerar riesgo/beneficio en pacientes de riesgo elevado: - Fractura previa - Osteoporosis pre-TR Pacientes frágiles y polimedicados, mayor riesgo.

Tabla 2.

Figura 1. Incidencia de fracturas post-trasplante en función de la presencia de una DMO por DXA Normal, en rango de Osteopenia (T score -1 a -2,5 DE) o de Osteoporosis (T score <-2.5 DE) en las Primeras semanas del trasplante. (a) Cuello femoral; (b) Columna lumbar [18].

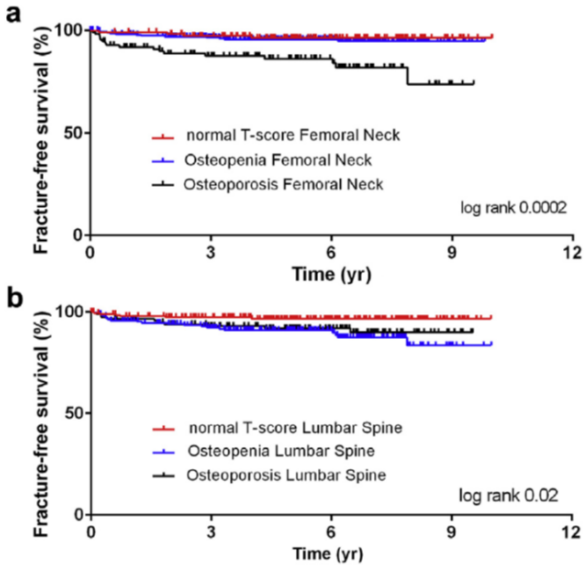

Figura 1.

Figura 2. Tasa acumulativa de fracturas en función de los niveles de PTH a los 3 meses del Trasplante [29].

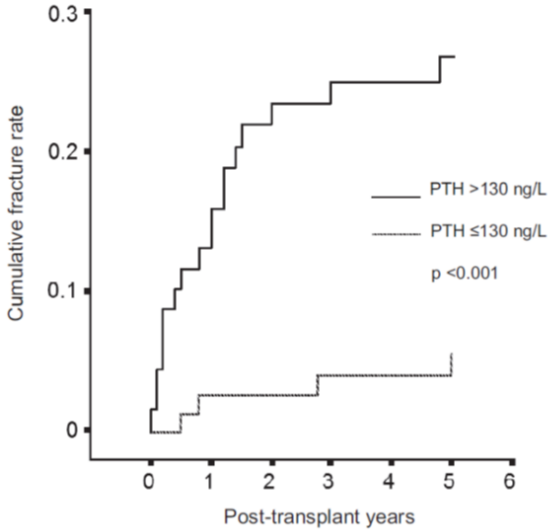

Figura 2.

Figura 3. Propuesta de uso temprano de antiresortivos en receptores de trasplante renal con elevado riesgo de fractura. No existen estudios controlados y randomizados que hayan demostrado reducción de la tasa de fractura con esta estrategia o similares (27).

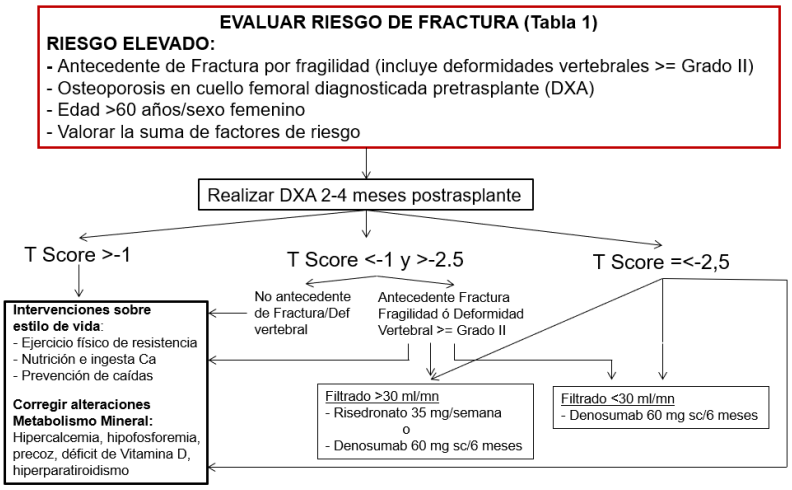

Figura 3.

Referencias Bibliográficas

1. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapidloss of vertebral mineral density after renal transplantation. N Engl J Med. 1991 Aug 22;325(8):544-50.
2. Brandenburg VM, Politt D, Ketteler M, Fassbender WJ, Heussen N, Westenfeld R, Freuding T, Floege J, Ittel TH. Early rapid loss followed by long-term consolidation characterizes the development of lumbar bone mineral density after kidney transplantation. Transplantation. 2004 May 27;77(10):1566-71.
3. Anastasilakis AD, Tsourdi E, Makras P, Polyzos SA, Meier C, McCloskey EV, Pepe J, Zillikens MC. Bone disease following solid organ transplantation: A narrative review and recommendations for management from The European Calcified Tissue Society. Bone. 2019 Oct;127:401-418.
4. Pérez-Sáez MJ, Prieto-Alhambra D, Díez-Pérez A, Pascual J. Advances in the evaluation of bone health in kidney transplant patients. Nefrologia. 2018 Jan - Feb;38(1):27-33.
5. Iyer SP, Nikkel LE, Nishiyama KK, Dworakowski E, Cremers S, Zhang C, McMahon DJ, Boutroy S, Liu XS, Ratner LE, Cohen DJ, Guo XE, Shane E, Nickolas TL. Kidney transplantation with early corticosteroid withdrawal: paradoxical effects at the central and peripheral skeleton. J Am Soc Nephrol. 2014 Jun;25(6):1331-41.
6. Marques IDB, Araújo MJCLN, Graciolli FG, Dos Reis LM, Pereira RMR, Alvarenga JC, Custódio MR, Jorgetti V, Elias RM, Moysés RMA, David-Neto E. A Randomized Trial of Zoledronic Acid to Prevent Bone Loss in the First Year after Kidney Transplantation. J Am Soc Nephrol. 2019 Feb;30(2):355-365.
7. Sukumaran Nair S, Lenihan CR, Montez-Rath ME, Lowenberg DW, Chertow GM, Winkelmayer WC. Temporal trends in the incidence, treatment and outcomes of hip fracture after first kidney transplantation in the United States. Am J Transplant. 2014 Apr;14(4):943-51.
8. Perrin P, Kiener C, Javier RM, Braun L, Cognard N, Gautier-Vargas G, Heibel F, Muller C, Olagne J, Moulin B, Ohlmann S. Recent Changes in Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders and Associated Fractures After Kidney Transplantation. Transplantation. 2017 Aug;101(8):1897-1905.
9. Torres A, Torregrosa V, Marcen R, et al. Mineral metabolism disorders, vertebral fractures and aortic calcifications in stable kidney transplant recipients: The role of gender (EMITRAL study). Nefrologia. 2016 May-Jun;36(3):255-67.
10. Salter ML, Liu X, Bae S, Chu NM, Miller Dunham A, Humbyrd C, Segev DL, McAdams-DeMarco MA. Fractures and Subsequent Graft Loss and Mortality among older Kidney Transplant Recipients. J Am Geriatr Soc. 2019 Aug;67(8):1680-1688. doi: 10.1111/jgs.15962. Epub 2019 May 6. PMID: 31059126; PMCID: PMC6684377.

11. Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, Fiter Aresté J, Gifre L, Gómez Vaquero C, Candelas Rodríguez G, Francisco Hernández FM, Guañabens Gay N. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. Reumatol Clin (Engl Ed). 2019 Jul-Aug;15(4):188-210. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2018.09.004. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30470636.
12. Silva BC, Leslie WD. Trabecular Bone Score: A New DXA-Derived Measurement for Fracture Risk Assessment. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017 Mar;46(1):153-180.
13. Rozental TD, Walley KC, Demissie S, Caksa S, Martinez-Betancourt A, Parker AM, Tsai JN, Yu EW, Bouxsein ML. Bone Material Strength Index as Measured by Impact Microindentation in Postmenopausal Women With Distal Radius and Hip Fractures. J Bone Miner Res. 2018 Apr;33(4):621-626.
14. Holloway-Kew KL, Rufus-Membere P, Anderson KB, Betson A, Gaston J, Kotowicz MA, Diez-Perez A, Hyde NK, Pasco JA. Bone material strength index is associated with prior fracture in men with and without moderate chronic kidney disease. Bone. 2020 Apr;133:115241.
15. Lorenzo V: Atlas de Osteodistrofia Renal. https://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=25
16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKDMBD Update Work Group: KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Available at: https://kdigo.org/guidelines/ckd-mbd/.
17. Akaberi S, Simonsen O, Lindergård B, Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant patients? Am J Transplant. 2008 Dec;8(12):2647-51
18. Evenepoel P, Claes K, Meijers B, Laurent MR, Bammens B, Naesens M, Sprangers B, Pottel H, Cavalier E, Kuypers D. Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. Kidney Int. 2019 Jun;95(6):1461-1470.
19. Lee ES, Lim JH, Cho JH, Jung HY, Choi JY, Park SH, Kim YL, Ro H, Lee S, Han SY, Jung CW, Park JB, Kim MS, Yang J, Ahn C, Kim CD; KNOW-KT Study Group. Pretransplant Osteoporosis and Osteopenia are Risk Factors for Fractures After Kidney Transplantation. Transplant Proc. 2019 Oct;51(8):2704-2709.
20. Naylor KL, Lix LM, Hans D, Garg AX, Rush DN, Hodsman AB, Leslie WD. Trabecular bone score in kidney transplant recipients. Osteoporos Int. 2016 Mar;27(3):1115-1121.
21. Luckman M, Hans D, Cortez N, Nishiyama KK, Agarawal S, Zhang C, Nikkel L, Iyer S, Fusaro M, Guo EX, McMahon DJ, Shane E, Nickolas TL. Spine Trabecular Bone Score as an Indicator of Bone Microarchitecture at the Peripheral Skeleton in Kidney Transplant Recipients. Clin J Am Soc Nephrol. 2017.
22. Pérez-Sáez MJ, Herrera S, Prieto-Alhambra D, Vilaplana L, Nogués X, Vera M, Redondo-Pachón D, Mir M, Güerri R, Crespo M, Díez-Pérez A, Pascual J. Maintenance low dose systemic glucocorticoids have limited impact on bone strength and mineral density among incident renal allograft recipients: A pilot prospective cohort study. Bone. 2018 Nov;116:290-294.
23. Coco M, Pullman J, Cohen HW, Lee S, Shapiro C, Solorzano C, Greenstein S, Glicklich D. Effect of risedronate on bone in renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol. 2012 Aug;23(8):1426-37.
24. Evenepoel P, Behets GJ, Viaene L, D''Haese PC. Bone histomorphometry in de novo renal transplant recipients indicates a further decline in bone resorption 1 year posttransplantation. Kidney Int. 2017 Feb;91(2):469-476.
25. Keronen S, Martola L, Finne P, Burton IS, Kröger H, Honkanen E. Changes in Bone Histomorphometry after Kidney Transplantation. Clin J Am Soc Nephrol. 2019 Jun 7;14(6):894-903.
26. Evenepoel P, Cavalier E, D''Haese PC. Bone biomarkers in de novo renal transplant recipients. Clin Chim Acta. 2020 Feb;501:179-185.
27. Khairallah P, Nickolas TL. Bone and Mineral Disease in Kidney Transplant Recipients. Clin J Am Soc Nephrol. 2022 Jan;17(1):121-130. doi: 10.2215/CJN.03410321. Epub 2021 Jun 14. PMID: 34127484; PMCID: PMC8763144.

28. Gaipov A, Cseprekal O, Potukuchi PK, Kabulbayev K, Remport A, Mathe Z, Talwar M, Balaraman V, Fülöp T, Eason JD, Mucsi I, Kovesdy CP, Molnar MZ. Association between malnutrition-inflammation score and risk of subsequent self-reported bone fractures in prevalent kidney transplant recipients. Osteoporos Int. 2019 Mar;30(3):611-620.
29. Perrin P, Caillard S, Javier RM, Braun L, Heibel F, Borni-Duval C, Muller C, Olagne J, Moulin B. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. Am J Transplant. 2013 Oct;13(10):2653-
30. Giannini S, Sella S, Silva Netto F, Cattelan C, Dalle Carbonare L, Lazzarin R, Marchini F, Rigotti P, Marcocci C, Cetani F, Pardi E, D''Angelo A, Realdi G, Bonfante L. Persistent secondary hyperparathyroidism and vertebral fractures in kidney transplantation: role of calcium-sensing receptor polymorphisms and vitamin D deficiency. J Bone Miner Res. 2010 Apr;25(4):841-8.
31. FRAX: Herramienta de evaluación del riesgo de fractura: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=sp
32. Naylor KL, Leslie WD, Hodsman AB, Rush DN, Garg AX. FRAX predicts fracture risk in kidney transplant recipients. Transplantation. 2014 May 15;97(9):940-5.
33. Nikkel LE, Mohan S, Zhang A, McMahon DJ, Boutroy S, Dube G, Tanriover B, Cohen D, Ratner L, Hollenbeak CS, Leonard MB, Shane E, Nickolas TL. Reduced fracture risk with early corticosteroid withdrawal after kidney transplant. Am J Transplant. 2012 Mar;12(3):649-59.
34. Yakupoglu HY, Corsenca A, Wahl P, Wuthrich RP, Ambuhl PM: Posttransplant acidosis and associated disorders of mineral metabolismin patients with a renal graft. Transplantation 84: 1151¿ 1157, 2007.
35. Starke A, Corsenca A, Kohler T, Knubben J, Kraenzlin M, Uebelhart D, Wüthrich RP, von Rechenberg B, Müller R, Ambühl PM. Correction of metabolic acidosis with potassium citrate in renal transplant patients and its effect on bone quality. Clin J Am Soc Nephrol. 2012 Sep;7(9):1461-72.
36. Schulte K, Püchel J, Schüssel K, Borzikowsky C, Kunzendorf U, Feldkamp T. Effect of Sodium Bicarbonate in Kidney Transplant Recipients With Chronic Metabolic Acidosis. Transplant Direct. 2019 Jun 27;5(7):e464.
37. Bover J, Bailone L, López-Báez V, Benito S, Ciceri P, Galassi A, Cozzolino M. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD: treatment considerations. J Nephrol. 2017 Oct;30(5):677-687.
38. Torregrosa JV, Fuster D, Gentil MA, Marcen R, Guirado L, Zarraga S, Bravo J, Burgos D, Monegal A, Muxí A, García S: Open-label trial: effect of weekly risedronate immediately after transplantation in kidney recipients. Transplantation. 2010 Jun 27; 89(12):1476-81.
39. Coco M, Pullman J, Cohen HW, Lee S, Shapiro C, Solorzano C, Greenstein S, Glicklich D. Effect of risedronate on bone in renal transplant recipients. J Am Soc Nephrol. 2012 Aug;23(8):1426-37.
40. Bonani M, Frey D, Brockmann J, Fehr T, Mueller TF, Saleh L, von Eckardstein A, Graf N, Wüthrich RP. Effect of Twice-Yearly Denosumab on Prevention of Bone Mineral Density Loss in De Novo Kidney Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. Am J Transplant. 2016 Jun;16(6):1882-91
41. Bonani M, Frey D, Graf N y cols. Effect of denosumab on trabecular bone score in de novo kidney transplant recipients. Nephrol Dial Transplant. 2019 Oct1;34(10):1773-1780.
42. Palmer SC, Chung EY, McGregor DO, Bachmann F, Strippoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Oct 22;10:CD005015.
43. Tripto-Shkolnik L, Fund N, Rouach V, Chodick G, Shalev V, Goldshtein I. Fracture incidence after denosumab discontinuation: Real-world data from a large healthcare provider. Bone. 2020 Jan;130:115150.
44. Cejka D, Benesch T, Krestan C, Roschger P, Klaushofer K, Pietschmann P, Haas M. Effect of teriparatide on early bone loss after kidney transplantation. Am J Transplant. 2008 Sep;8(9):1864-70. doi: 10.1111/j.1600-6143.2008.02327.x. PMID: 18786230.
45. PMID: 40353207

46. PMID: 40353207
47. Wolf M, Weir MR, Kopyt N, Mannon RB, Von Visger J, Deng H, Yue S, Vincenti F. A Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation. Transplantation. 2016 Jan;100(1):184-93.
48. Torregrosa JV, Ferreira AC, Cucchiari D, Ferreira A. Bone Mineral Disease After Kidney Transplantation. Calcif Tissue Int. 2021 Apr;108(4):551-560. doi: 10.1007/s00223-021-00837-0. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33765230.
49. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH, Haller H, Schwarz A. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. Am J Transplant. 2005 Aug;5(8):1934-41. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.00938.x. PMID: 15996242.
50. Evenepoel P, Lerut E, Naesens M, Bammens B, Claes K, Kuypers D, Vermeersch P, Meijers B, Van Damme B, Vanrenterghem Y. Localization, etiology and impact of calcium phosphate deposits in renal allografts. Am J Transplant. 2009; 9(11):2470-8.
51. Okada M, Tominaga Y, Sato T, Tomosugi T, Futamura K, Hiramitsu T, Ichimori T, Goto N, Narumi S, Kobayashi T, Uchida K, Watarai Y. Elevated parathyroid hormone one year after kidney transplantation is an independent risk factor for graft loss even without hypercalcemia. BMC Nephrol. 2022 Jun 17;23(1):212. doi:10.1186/s12882-022-02840-5. PMID: 35710357; PMCID: PMC9205154.
52. Crepeau P, Chen X, Udyavar R, Morris-Wiseman LF, Segev DL, McAdams-DeMarco M, Mathur A. Hyperparathyroidism at 1 year after kidney transplantation is associated with graft loss. Surgery. 2023 Jan;173(1):138-145. doi: 10.1016/j.surg.2022.07.031. Epub 2022 Oct 14. PMID: 36244806.
53. Courbebaisse M, Thervet E, Souberbielle JC, Zuber J, Eladari D, Martinez F, Mamzer-Bruneel MF, Urena P, Legendre C, Friedlander G, Prié D. Effects of vitamin D supplementation on the calcium-phosphate balance in renal transplant patients. Kidney Int. 2009 Mar;75(6):646-51.
54. Tsujita M, Doi Y, Obi Y, Hamano T, Tomosugi T, Futamura K, Okada M, Hiramitsu T, Goto N, Isaka Y, Takeda A, Narumi S, Watarai Y. Cholecalciferol Supplementation Attenuates Bone Loss in Incident Kidney Transplant Recipients: A Prespecified Secondary Endpoint Analysis of a Randomized Controlled Trial. J Bone Miner Res. 2022 Feb;37(2):303-311. doi: 10.1002/jbmr.4469. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34747516; PMCID: PMC9298992.
55. Torres A, García S, Gómez A, González A, Barrios Y, Concepción MT, Hernández D, García JJ, Checa MD, Lorenzo V, Salido E. Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. Kidney Int. 2004 Feb;65(2):705-12.
56. Jiménez Álvaro S, Marcén R, Villacorta J, Fernández-Rodríguez A, Galeano C, Villafruela JJ, Teruel JL, Burgos FJ, Quereda C. Cholecalciferol supplements improve vitamin D deficiency in renal transplant recipients. Transplant Proc. 2010 Oct;42(8):2921-3.
57. Cruzado JM, Lauzurica R, Pascual J, Marcen R, Moreso F, Gutierrez-Dalmau A, Andrés A, Hernández D, Torres A, Beneyto MI, Melilli E, Manonelles A, Arias M, Praga M. Paricalcitol Versus Calcifediol for Treating Hyperparathyroidism in Kidney Transplant Recipients. Kidney Int Rep. 2017 Sep 28;3(1):122-132.
58. PMID: 36695682
59. PMID: 40089990
60. Evenepoel P, Cooper K, Holdaas H, Messa P, Mourad G, Olgaard K, Rutkowski B, Schaefer H, Deng H, Torregrosa JV, Wuthrich RP, Yue S. A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. Am J Transplant. 2014 Nov;14(11):2545-55.
61. Evenepoel P, Sprangers B, Lerut E, Bammens B, Claes K, Kuypers D, Meijers B, Vanrenterghem Y. Mineral metabolism in renal transplant recipients discontinuing cinacalcet at the time of transplantation: a prospective observational study. Clin Transplant. 2012 May-Jun; 26(3):393-402.
62. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, Taco O, Mast R, Gómez-Vaquero C, Polo C, Revuelta I, Francos J, Torras J, García-Barrasa A, Bestard O, Grinyó JM. A Randomized Study Comparing Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients with

Hyperparathyroidism. J Am Soc Nephrol. 2016 Aug;27(8):2487-94.
63. Dulfer RR, Koh EY, van der Plas WY, Engelsman AF, van Dijkum EJMN, Pol RA, Vogt L, de Borst MH, Kruijff S, Schepers A, Appelman-Dijkstra NM, Rotmans JI, Hesselink DA, van Eijck CHJ, Hoorn EJ, van Ginhoven TM; Dutch Hyperparathyroid Study Group. Parathyroidectomy versus cinacalcet for tertiary hyperparathyroidism; a retrospective analysis. Langenbecks Arch Surg. 2019 Feb;404(1):71-79.
64. Lou I, Schneider DF, Leverson G, Foley D, Sippel R, Chen H. Parathyroidectomy is underused in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. Surgery. 2016 Jan;159(1):172-9.
65. Trombetti A, Richert L, Hadaya K, Graf JD, Herrmann FR, Ferrari SL, Martin PY, Rizzoli R. Early post-transplantation hypophosphatemia is associated with elevated FGF-23 levels. Eur J Endocrinol. 2011 May; 164(5):839-47.
66. Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De Elguezabal K, Weisinger JR, Hruska KA, Bellorin-Font E. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. Kidney Int. 2003 May;63(5):1915-23.
67. Jørgensen HS, Behets G, Bammens B, Claes K, Meijers B, Naesens M, Sprangers B, Kuypers DRJ, Cavalier E, D''Haese P, Evenepoel P. Natural History of Bone Disease following Kidney Transplantation. J Am Soc Nephrol. 2022 Mar;33(3):638-652. doi: 10.1681/ASN.2021081081. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35046132; PMCID: PMC8975071.
68. Felten R, Perrin P, Caillard S, Moulin B, Javier RM. Avascular osteonecrosis in kidney transplant recipients: Risk factors in a recent cohort study and evaluation of the role of secondary hyperparathyroidism. PLoS One. 2019 Feb 22;14(2):e0212931.
69. PMID: 40435015.