



TESIS DOCTORAL

**PREVALENCIA DE ACIDOSIS METABÓLICA Y SU IMPLICACIÓN EN EL
DESARROLLO DE OSTEOPOROSIS TRAS EL TRASPLANTE RENAL**

AUTOR: SERGIO BARROSO HERNÁNDEZ

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS

Conformidad de los Directores:

Dr. Nicolás Roberto Robles Pérez-Monteoliva Dr. Juan José Cubero Gómez

Fdo.:

Fdo.:

AÑO 2016

2016

Tesis Doctoral

**Prevalencia de Acidosis Metabólica y su Implicación en el
Desarrollo de Osteoporosis tras el Trasplante Renal**

Sergio Barroso Hernández

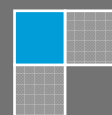
Departamento de Ciencias Biomédicas

Directores:

Dr. Nicolás Roberto Robles Pérez-Monteoliva

Dr. Juan José Cubero Gómez

sbarrosoh@senefro.org



Agradecimientos

Llevar a cabo la realización de una Tesis Doctoral no es tarea fácil. Requiere un gran esfuerzo y un importante consumo de tiempo. Tiempo del que precisamente no disponemos a día de hoy en esta cada vez más complicada profesión como es la Medicina, donde de un tiempo a esta parte y como consecuencia de errores de la sociedad y la gran presión asistencial, se ha convertido en una cuestión de números, relegándose a un segundo plano la labor investigadora del médico, obligatoria por otra parte según el juramento hipocrático, bloqueándose la continuación de los avances médicos que nos han hecho estar donde estamos. Si a esto le sumamos la conciliación familiar, el problema se complica hasta el infinito. Es por esto por lo que en primer lugar quiero darles las gracias a mi mujer y mis hijas. Les pido perdón por no haberles podido dedicar a ellas el tiempo empleado en la realización de esta tesis, que ha sido mucho. Gracias por vuestra paciencia conmigo y por hacer que a pesar de todo, cada día siga siendo un gran día. Os lo recompensaré con creces.

En segundo lugar y no por ello menos importante, quiero darles las gracias a mis padres. Gracias a ellos y a su inconmensurable esfuerzo a lo largo de toda mi carrera, han permitido que esté aquí escribiendo esta Tesis Doctoral. Gracias por haber confiado en mí.

También quiero darles las gracias a mis compañeros de trabajo, tanto a los actuales como a todos con los que he tenido la oportunidad de trabajar en algún momento. De ellos he podido aprender siempre algo, tanto desde el punto de vista científico, como humano. Quiero hacer mención especial al Dr. Luna de quien salió la idea inicial de esta tesis y quien me animó a llevarla a cabo.

Por último agradecer la confianza a mis directores de tesis, Dr. Robles y Dr. Cubero, actuales compañeros de trabajo y anteriores maestros por haberme enseñado parte de lo que sé.

Gracias a todos.

Índice General

Índice de Contenidos

ÍNDICE GENERAL	III
INTRODUCCIÓN	1
CONCEPTOS GENERALES.....	3
Patología Cardiovascular	4
Diabetes Mellitus	5
Patología Tumoral	7
Otras alteraciones asociadas al trasplante renal	9
ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO MINERAL TRAS EL TRASPLANTE RENAL.....	11
Factores implicados en el desarrollo de la patología ósea postrasplante renal	15
Osteodistrofia renal previa al trasplante.....	15
Factores inherentes al propio trasplante renal.....	27
Medicación inmunosupresora.....	27
Alteraciones del Calcio, Fósforo, PTH y Vit.D	30
ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA EVITAR LA PATOLOGÍA ÓSEA TRAS EL TRASPLANTE RENAL	34
ACIDOSIS METABÓLICA CRÓNICA, INSUFICIENCIA RENAL Y ENFERMEDAD ÓSEA.....	37
OBJETIVOS	45
OBJETIVO PRINCIPAL.....	47
OBJETIVOS SECUNDARIOS	47
MATERIAL Y MÉTODOS	51
MATERIAL.....	53
Datos demográficos.....	55
Datos analíticos	56
MÉTODOS.....	57
RESULTADOS	61
DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	63
CALCIO, FÓSFORO, PTH, VITD Y FOSFATASA ALCALINA	68
ACIDOSIS METABÓLICA.....	71
DENSITOMETRÍA ÓSEA.....	73
DETERMINANTES DE LA PRESENCIA DE ACIDOSIS METABÓLICA CRÓNICA.....	79
VALORACIÓN DEL EFECTO DE LA ACIDOSIS METABÓLICA CRÓNICA SOBRE LA PRESENCIA DE OSTEOPOROSIS AL AÑO DEL TRASPLANTE.....	84
DISCUSIÓN	89

ACIDOSIS METABÓLICA CRÓNICA Y OSTEOPOROSIS	91
CORTICOIDES Y OTRAS VARIABLES	94
PTH.....	95
CALCIO.....	96
FÓSFORO.....	97
VITAMINA D.....	97
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	99
CONCLUSIONES.....	103
BIBLIOGRAFÍA.....	109

Lista de Figuras

FIGURA 1: RIESGO DE MUERTE TRAS EL TRASPLANTE RENAL.....	4
FIGURA 2: ACTITUD A SEGUIR PARA EL DESPISTAJE DE PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN EL ESTUDIO PRETRASPLANTE.....	6
FIGURA 3: TIPOS DE ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL TRAS EL TRASPLANTE RENAL.	11
FIGURA 4: RIESGO DE FRACTURA LUMBAR SEGÚN LOS HALLAZGOS DE LA DENSITOMETRÍA.....	13
FIGURA 5: CAUSAS DE ENFERMEDAD ÓSEA POSTRASPLANTE.	14
FIGURA 6: INCIDENCIA ACUMULADA DE FRACTURA SEGÚN EDAD, SEXO Y GRADO DE INSUFICIENCIA RENAL.	17
FIGURA 7: FACTORES QUE DETERMINAN LA RESISTENCIA ÓSEA A LA APARICIÓN DE FRACTURAS.....	19
FIGURA 8: FACTORES QUE DETERMINAN LA RESISTENCIA ÓSEA A LA APARICIÓN DE FRACTURAS.....	20
FIGURA 9: CLASIFICACIÓN DE LAS ALTERACIONES ÓSEAS EN LA IRC.....	20
FIGURA 10: INHIBICIÓN DE LA VÍA WNT- β -CATENINA A TRAVÉS DE ESCLEROSTINA.....	23
FIGURA 11: DOSIS DE ESTEROIDES Y RIESGO DE FRACTURAS.....	28
FIGURA 12: EFECTO DE LOS ESTEROIDES SOBRE EL HUESO.	28
FIGURA 13: PATOGÉNESIS DE LA OSTEOPOROSIS INDUCIDA POR ESTEROIDES.....	29
FIGURA 14: GRÁFICO EVOLUCIÓN DE PTH, FGF-23 Y FÓSFORO TRAS EL TRASPLANTE.	31
FIGURA 15: EFECTOS ADVERSOS DE LA ACIDOSIS METABÓLICA CRÓNICA EN LA ENFERMEDAD RENAL.....	39
FIGURA 16: FACTORES INDUCIDOS POR LA ACIDOSIS METABÓLICA CRÓNICA QUE FAVORECEN LA EVOLUCIÓN HACIA LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL.	39
FIGURA 17: EFECTO DE LA ACIDOSIS METABÓLICA SOBRE LA ENFERMEDAD ÓSEA.....	40

Lista de Tablas

TABLA 1: TIPO DE TUMOR SEGÚN EL TIEMPO POS-TRASPLANTE.....	7
TABLA 2: TIPOS DE ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL TRAS EL TRASPLANTE RENAL.....	12
TABLA 3: COMPARATIVA DE OBJETIVOS ANALÍTICOS SEGÚN LAS GUÍAS DE LA SEN Y LAS KDIGO.	23
TABLA 4: VALORES ANALÍTICOS RECOMENDADOS POR LAS GUÍAS DE LA SEN.....	25
TABLA 5: DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES CATEGÓRICAS SEGÚN LA PRESENCIA O NO DE OSTEOPOROSIS.	75
TABLA 6: DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS SEGÚN LA PRESENCIA O NO DE OSTEOPOROSIS.	76
TABLA 7: ANÁLISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE DEL DESARROLLO DE ACIDOSIS METABÓLICA CRÓNICA DURANTE EL PRIMER AÑO.....	79
TABLA 8: EFECTO DE LA ACIDOSIS METABÓLICA CRÓNICA SOBRE LA APARICIÓN DE OSTEOPOROSIS SIN AJUSTAR Y AJUSTADO A LA PRESENCIA DE IRC.....	84
TABLA 9: EFECTO DE LA ACIDOSIS METABÓLICA CRÓNICA SOBRE LA APARICIÓN DE OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON Y SIN IRC.....	84

Lista de Gráficos

GRÁFICO 1: DIAGNÓSTICOS DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA TERMINAL.....	64
GRÁFICO 2: NÚMERO DE INCOMPATIBILIDADES HLA	64
GRÁFICO 3: GRÁFICO DE CAJAS DEL PESO DE LOS PACIENTES POR TRIMESTRES	65
GRÁFICO 4: CAMBIOS EN EL PESO SEGÚN LA EDAD DE LOS PACIENTES.....	66
GRÁFICO 5: FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADO POR CKD-EPI EN CADA TRIMESTRE	67
GRÁFICO 6: ACLARAMIENTO DE CREATININA EN ORINA DE 24 HORAS EN CADA TRIMESTRE	67
GRÁFICO 7: VALORES DE CALCIO POR TRIMESTRE	69
GRÁFICO 8: VALORES DE FÓSFORO DURANTE EL PRIMER AÑO.....	69
GRÁFICO 9: VALORES DE FOSFATASA ALCALINA EN CADA TRIMESTRE.....	70
GRÁFICO 10: HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS DE LA DISTRIBUCIÓN DEL BICARBONATO DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE.....	71
GRÁFICO 11: HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS DE LA DISTRIBUCIÓN DEL BICARBONATO AL AÑO	72
GRÁFICO 12: VALORES DE BICARBONATO EN CADA TRIMESTRE.....	72
GRÁFICO 13: DIAGRAMA DE SECTORES DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA GLOBAL.	73
GRÁFICO 14: DIAGRAMA DE SECTORES DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN COLUMNA.....	74
GRÁFICO 15: DIAGRAMA DE SECTORES DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN CADERA.	74
GRÁFICO 16: PORCENTAJE DE PACIENTES CON OSTEOPOROSIS SEGÚN CUARTILES DE BICARBONATO.....	77
GRÁFICO 17: DIAGRAMA DE CAJAS: EDAD DE LOS PACIENTES SEGÚN PRESENCIA O NO DE OSTEOPOROSIS.	78
GRÁFICO 18: DOSIS DE CORTICOIDE AJUSTADO A KG DE PESO SEGÚN LA PRESENCIA DE ACIDOSIS METABÓLICA CRÓNICA.....	80
GRÁFICO 19: NIVELES DE PTH SEGÚN LA PRESENCIA DE ACIDOSIS METABÓLICA CRÓNICA.	81
GRÁFICO 20: VALORES DE BICARBONATO POR TRIMESTRE SEGÚN PRESENCIA DE IRC.	81
GRÁFICO 21: DIAGRAMA DE PUNTOS ENTRE NIVELES DE BICARBONATO SEGÚN FILTRADO GLOMERULAR ESTIMADO EN ML/MIN MEDIANTE LA FÓRMULA CKD-EPI.....	82
GRÁFICO 22: EDAD SEGÚN LA PRESENCIA DE ACIDOSIS METABÓLICA CRÓNICA DURANTE EL PRIMER AÑO.	82
GRÁFICO 23: DIAGRAMA DE PUNTOS ENTRE NIVELES DE BICARBONATO DURANTE EL PRIMER AÑO SEGÚN EDAD	83
GRÁFICO 24: AUC MEDIANTE CURVA ROC DEL MODELO SELECCIONADO COMO DIAGNÓSTICO DE LA PRESENCIA DE ACIDOSIS METABÓLICA CRÓNICA	83

Abreviaturas

AMC: Acidosis Metabólica Crónica.

AUC: Area Under Curve

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

CICr: Aclaramiento de Creatinina

DMO: Densidad Mineral Ósea.

DM: Diabetes Mellitus.

DXA: Densitometría Ósea.

EOA: Enfermedad Ósea Adinámica.

FG: Filtrado Glomerular.

FGF-23: Fibroblast growth factor 23.

HR: Hazard Ratio.

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

IMC: Índice de Masa Corporal.

IRC: Insuficiencia Renal Crónica.

IRCT: Insuficiencia Renal Crónica Terminal.

MBD-CKD: Metabolic Bone Disease-Chronic Kidney Disease.

MOM: Metabolismo Óseo Mineral.

mTOR: mammalian Target of Rapamycin.

NAE: Nefroangiosclerosis.

ND: Nefropatía Diabética.

ODR: Osterodistrofia Renal.

OR: Odds Ratio.

PTH: Hormona Paratiroidea.

ROC: Receiver Operating Characteristic

RR: Razón de Riesgo.

TR: Trasplante Renal.

TRS: Terapia Renal Sustitutiva.

VitD: Vitamina D.

*A mi mujer Elena,
y a mis dos hijas, Carmen y María.
Os quiero.*

Introducción

Conceptos Generales

Alteraciones del Metabolismo Óseo-Mineral tras el Trasplante Renal

Estrategias Terapéuticas para evitar la Patología Ósea tras el Trasplante Renal

Acidosis Metabólica, Insuficiencia Renal y Enfermedad Ósea

Introducción

CONCEPTOS GENERALES

El trasplante renal (TR) supone la mejor opción terapéutica para los pacientes con insuficiencia renal avanzada con necesidad de diálisis, consiguiéndose una reducción de la mortalidad y una mejoría en la calidad de vida de los pacientes; sin embargo, no consigue igualar la supervivencia respecto de la población general(1).

Tras el TR se consigue una reducción a largo plazo de la tasa de muerte desde 16.1/100 pacientes/año de los pacientes que permanecen en diálisis a 3.8/100 pacientes/año de los pacientes trasplantados, lo que supone una reducción del riesgo de muerte del 69% respecto de los pacientes que permanecen en diálisis; incluso los pacientes que aún permanecen en lista de espera de TR tienen 1.7 veces más riesgo de muerte que los pacientes trasplantados, con una tasa de incidencia de 6.3/100 pacientes/año. Esta reducción del riesgo de muerte en los pacientes trasplantados no se consigue desde el primer momento postrasplante, de tal manera que el riesgo de los pacientes trasplantados durante la primera semana es 2.8 veces mayor que la de los pacientes que aún permanecen en la lista de espera no igualándose ambas supervivencias hasta los 244 días postrasplante (ver figura 1)(2).

El desarrollo de las nuevas terapias inmunosupresoras han conseguido mejoras en la supervivencia de los pacientes trasplantados superiores al 90% al primer año(3), sin embargo no ha habido grandes cambios en la supervivencia de los pacientes a largo plazo reportándose estudios con supervivencias del 70% a los 5 años y del 50% a los 10 años debido a problemas asociados al propio trasplante y a la inmunosupresión utilizada(4).

Tras el primer año postrasplante la principal causa de pérdida del injerto es la muerte del paciente con injerto funcionante. A los 5 años de seguimiento, el 57% de las pérdidas de injerto se deben a muerte del paciente con injerto funcionante,

debido principalmente a muerte de causa cardiovascular(1). En un estudio realizado por El-Zoghby et al., la muerte con injerto funcionante supuso el 43.4% de las pérdidas del injerto, siendo la mortalidad cardiovascular la responsable en el 28% de ellas(5).

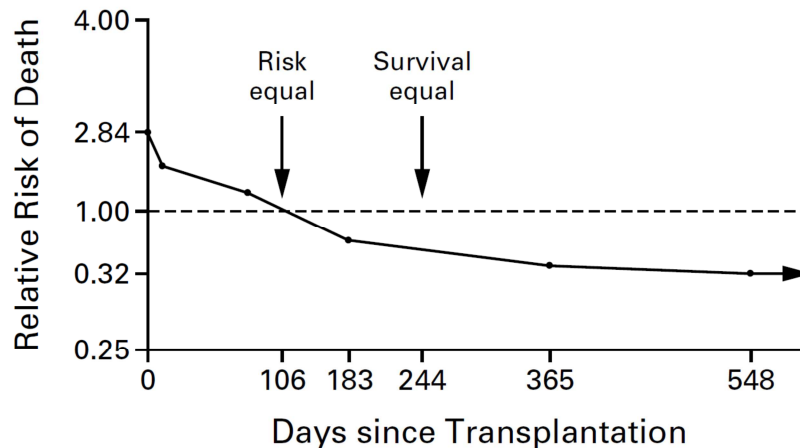


Figura 1: Riesgo de muerte tras el trasplante renal(2).

Todo lo anterior ha motivado que los estudios de investigación en los últimos años se centren en la mejoría de la supervivencia de los pacientes a largo plazo.

Entre las complicaciones más importantes que aparecen tras el TR que condicionan una menor supervivencia del injerto a largo plazo se encuentran las patologías cardiovasculares, la Diabetes Mellitus (DM) y las patologías oncológicas.

Patología Cardiovascular

La patología cardiovascular es la principal causa de muerte del paciente con injerto funcionante, ocurriendo en el 37% de los pacientes con injertos procedentes de donantes vivos, y en el 47% de los procedentes de donantes cadáver(1;6). Según los estudios, el 23% de los pacientes que reciben un TR

tendrán cardiopatía isquémica a los 15 años, lo que supone más del 18% de todas las causas de muerte.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de patología cardiovascular es la DM con un RR de 3.25, seguido del sexo varón y la edad (RR: 2.68 y 1.88 respectivamente)(7).

En un estudio reciente se objetivó que los pacientes con Función Renal Retrasada del Injerto presentaban un mayor riesgo de muerte con injerto funcionando respecto de los pacientes sin Función Renal Retrasada (HR: 1.53), siendo el riesgo de muerte por patología cardiovascular 1.73 veces mayor en estos pacientes(8).

El aumento del riesgo de muerte de estos pacientes comienza en el periodo pretrasplante durante todo el periodo evolutivo de la insuficiencia renal crónica (IRC) hasta su estadio terminal y durante el periodo que permanecen en diálisis. Se ha objetivado estenosis mayores del 50% de las coronarias en el 37%-57% de los pacientes con IRC(6).

Un estudio correcto de la patología cardiovascular previo al TR sería una actitud lógica a llevar a cabo, sin embargo no existe consenso sobre cuál es la prueba de *screening* que hay que realizar en el estudio pretrasplante (ver figura 2)(6).

El control de los factores de riesgo cardiovascular tras el TR son similares a los de la población general en cuanto a hábitos de vida saludable, dejar el tabaco, mantener cifras de tensión arterial en valores óptimos según las guías, control de la dislipemia, buen control metabólico glucémico y mantener tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico salvo contraindicación(9).

Diabetes Mellitus

El aumento de la mortalidad de los pacientes tras el TR que desarrollan DM, al igual que sucede en la población general, va ligado a la patología cardiovascular(10). Estos pacientes tienen 3 veces más riesgo de desarrollar

cardiopatía isquémica(7), presentando un 12% de ellos, eventos cardiovasculares a los 40 meses de seguimiento postrasplante(11).

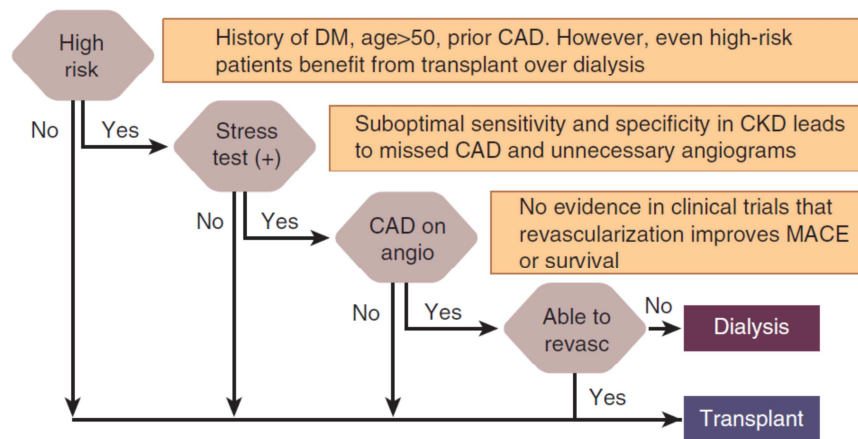


Figura 2: Actitud a seguir para el despistaje de patología cardiovascular en el estudio pretrasplante(6).

En un estudio de Cosio *et al.*, la incidencia de DM postrasplante renal era del 5.9% a los 6 meses, existiendo un aumento lineal de la incidencia con el transcurso de los años, pasando del 7.1% al primer año, al 29.8% a los 15 años(12). En un estudio posterior del mismo grupo, encontraron una incidencia acumulada del 20% de desarrollo de diabetes durante el periodo de seguimiento(13).

Entre los factores de riesgo relacionados con la aparición de DM postrasplante se encuentran la edad, siendo 2.2 veces más probable la aparición en los receptores mayores de 45 años, el sexo varón, la obesidad y la relación triglicéridos/lipoproteínas de alta densidad(12-14).

Los corticoides, usados como medicación inmunosupresora, es el fármaco más relacionado con la aparición de la diabetes postrasplante, aunque también se ha encontrado un aumento de la incidencia con la utilización de tacrolimus comparado con ciclosporina(15). En regímenes inmunosupresores basados en la utilización de tacrolimus, se ha encontrado que al año postrasplante, un 33% de

los pacientes desarrollarán una condición de prediabetes mientras que un 20% de ellos serán diabéticos.

Estos pacientes presentan además aumento de las cifras de colesterol, triglicéridos y presión de pulso (factores de riesgo clásico para patología cardiovascular), teniendo 1.88 veces más riesgo de morir por cualquier causa frente a los pacientes que no desarrollan diabetes postrasplante (22% frente al 16%)(13).

Patología Tumoral

Los pacientes con trasplante renal presentan un riesgo de desarrollar neoplasias *de novo* que es de 3 a 5 veces superior al de la población general, siendo los procesos linfoproliferativos y las neoplasias cutáneas las más frecuentes (ver tabla 1)(1).

Tabla 1: Tipo de tumor según el tiempo pos-trasplante

Tiempo pos-trasplante	Tipo tumor según tiempo pos-trasplante
< 1 año	Linfoma Páncreas Vejiga
1-2 años	Linfoma Cerebro
2-5 años	Leucemia Pulmón Linfoma Melanoma Merkel Nodal Próstata Escamoso
> años	Colorrectal Linfoma Pulmón Próstata

Adaptado de Matas et al.(1)

Los trastornos linfoproliferativos son un grupo heterogéneo de patologías hematológicas con patogénesis, histopatologías y cursos clínicos diferentes. Según los estudios, la incidencia acumulada de estos trastornos oscila entre el 0.84% y el 1.6% de los pacientes(16;17). Su aparición implica un aumento de 17.5 veces el riesgo de muerte tras el diagnóstico del proceso linfoproliferativo, dando lugar además a un riesgo 5.5 veces superior de pérdida del injerto censurando la muerte del paciente(18).

Entre los factores de riesgo destacan la edad, siendo más frecuente en los grupos de edad menores de 34 años y mayores de 65; la utilización de anticuerpos anti Linfocitos T como tratamiento de inducción aumenta el riesgo mientras que la utilización de anticuerpos anti IL-2 es factor protector (RR 1.55 y 0.72 respectivamente)(18).

En varios estudios no se ha encontrado aumento de la incidencia con la utilización de micofenolato(16;17;19); sin embargo, el riesgo con la utilización de FK-506 no está del todo definido, no encontrándose aumentos del riesgo con su utilización en la era posterior a 1996, mientras que en la época anterior se han llegado a documentar aumentos del riesgo de más de 47 veces, en probable relación quizás al resto de la terapia inmunosupresora acompañante. No se han encontrado diferencias entre la utilización de tacrolimus o ciclosporina(16;18). En cuanto a los inhibidores de la mTOR se ha encontrado un aumento del riesgo de 1.98 veces cuando se asocia a tacrolimus como tratamiento inmunosupresor de mantenimiento en los pacientes con serología negativa para el virus Ebstein-Barr en el momento del trasplante(17).

Los pacientes con serologías negativas para el virus Ebstein-Barr al momento del trasplante presentan un riesgo 5 veces superior de desarrollar procesos linfoproliferativos tras el TR respecto de los pacientes con serología positiva(18). Los pacientes que desarrollan una infección por este virus tras el trasplante renal tienen 4.39 veces más riesgo de desarrollo de procesos linfoproliferativos. Además del virus Ebstein-Barr, también se ha encontrado un aumento del riesgo de 1.5 veces superior en pacientes con serología negativa para el citomegalovirus al momento del trasplante(18).

Otras alteraciones asociadas al trasplante renal

Tras el TR, en la rutina médica diaria nuestra atención se centra principalmente en el correcto funcionamiento del injerto sobre todo en los primeros seis meses, dejando en un segundo plano otros problemas, que sin embargo, pueden dar lugar a complicaciones a largo plazo y repercutir en la calidad de vida del paciente como son las alteraciones del metabolismo óseo mineral (MOM).

El TR es capaz de revertir la mayoría de las complicaciones asociadas a la IRC; sin embargo, las alteraciones del MOM pueden persistir tras el TR si no se consigue una normalización completa de la función renal o si se produce un nuevo deterioro de la función renal como consecuencia del deterioro crónico y progresivo del injerto, además de aparecer nuevas alteraciones óseas como consecuencia de la medicación inmunosupresora relacionada con el trasplante.

Estas alteraciones del MOM tras el trasplante limitan y condicionan la calidad de vida conseguida con el mismo al igual que sucede en la población general(20).

La principal consecuencia del desarrollo de las alteraciones óseas tras el trasplante es la aparición de fracturas. Estos pacientes presentan un riesgo de fracturas de entre 3 y 5 veces mayor que la población general según los distintos estudios. El 22% de los pacientes van a desarrollar algún tipo de fracturas durante los primeros 5 años postrasplante(21) con una incidencia acumulada del 60% a los 15 años de seguimiento(22).

En un estudio llevado a cabo por Nikkel et al. con más de 68.000 pacientes, los principales determinantes de la aparición de fracturas eran el sexo mujer, la edad avanzada, la raza blanca, donante cadáver, aumento del número de incompatibilidades HLA, la nefropatía diabética como causa de la enfermedad renal crónica, permanencia en diálisis pretrasplante y un agresivo régimen inmunosupresor como tratamiento de inducción(21). En un estudio a más largo plazo, la alta actividad física del paciente resultó ser el único determinante protector, no existiendo asociación entre el riesgo de fractura y la dosis de corticoides utilizadas(22).

Además del riesgo de fracturas, las alteraciones del MOM provocan un aumento de las calcificaciones vasculares, lo que conlleva un aumento de la patología cardiovascular encontrándose la existencia de calcificaciones coronarias tras el primer año postrasplante en el 81% de los pacientes mediante pruebas de imagen(23).

Todo lo anterior ha motivado multitud de estudios para evaluar las posibles causas que dan lugar a estas alteraciones del MOM y la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) tras el TR que predisponen al desarrollo de fracturas y al aumento de las calcificaciones vasculares.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO MINERAL TRAS EL TRASPLANTE RENAL

Las alteraciones del MOM son un problema inherente a la propia enfermedad renal crónica comúnmente observado tanto en pacientes con insuficiencia renal no en diálisis como en pacientes en diálisis(24).

Aunque la enfermedad ósea es reconocida también como una complicación que aparece en los pacientes tras el TR, la utilización de herramientas para su diagnóstico precoz y la puesta en marcha de medidas para su prevención y corrección suelen ser a menudo poco aplicadas.

Los tipos de alteraciones del MOM asociados a la insuficiencia renal, conocido comúnmente como “enfermedad ósea renal”, aparecen también tras el TR y han sido descritas mediante la realización de biopsias y clasificadas en cuatro grandes grupos (ver figura 3), presentando cada una de ellos distintas alteraciones histopatológicas, analíticas y clínicas, resumidas en la tabla 2.

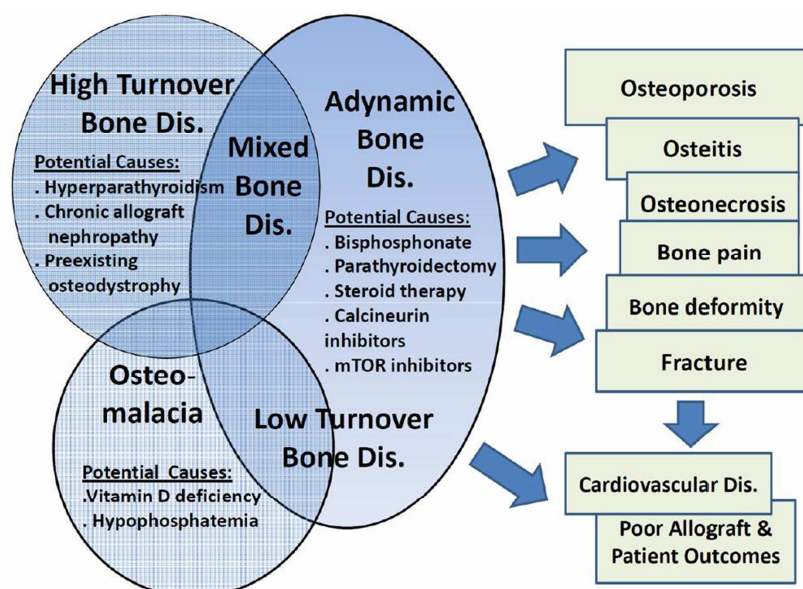


Figura 3: Tipos de alteraciones del metabolismo mineral tras el trasplante renal(25).

Tabla 2: Tipos de alteraciones del metabolismo mineral tras el trasplante renal.

Tipo	Hallazgos Histopatológicos	Anormalidades bioquímicas	Consecuencias clínicas
Enfermedad ósea hiperactiva (alto recambio)(incluyendo osteítis fibrosa)	Marcado incremento del recambio óseo, trabéculas conformadas de manera irregular, presentando sitios de remodelación anormal e inusualmente alto número de células óseas con disposición y forma anormal.	PTH elevada. Fosfatasa alcalina elevada. Niveles variables de calcio y fósforo. Bajos niveles de 1-25(OH) VitD.	Dolor óseo. Riesgo incrementado de fracturas. ¿Riesgo de pérdida del injerto? ¿Incremento del riesgo de calcificación vascular? ¿Riesgo incrementado de muerte?
Enfermedad ósea adinámica (bajo recambio óseo)	Volumen y mineralización ósea reducida por un descenso de la formación ósea. Pocos osteoides y osteoblastos. El número de osteoclastos puede ser bajo, normal o alto.	Baja o normal PTH. Baja Fosfatasa Alcalina. Niveles variables de fósforo. Tendencia a calcio elevado. Niveles variables de VitD.	¿Riesgo incrementado de calcificación vascular? ¿Riesgo incrementado de fracturas?
Osteodistrofia renal mixta	Mineralización defectuosa con o sin incremento de la formación ósea e incremento de la actividad de PTH en el hueso. Sitios heterogéneos de remodelado con incremento del número de osteoclastos. El volumen óseo es variable y depende de la causa patogénica	PTH elevada. Fosfatasa alcalina elevada. Niveles variables de calcio y fósforo. Niveles variables de VitD.	Dolor óseo. ¿Incremento del riesgo de fracturas? ¿Incremento del riesgo de muerte y pérdida del injerto?
Osteomalacia (también puede ser incluido en la categoría de bajo recambio)	Acumulación de matriz no mineralizada, en la cual el descenso en la mineralización precede o es más pronunciado que la inhibición el depósito de colágeno.	Niveles variables de PTH, Fosfatasa Alcalina, calcio y fósforo. Usualmente niveles bajos de 1.25(OH) y 25-OH VitD.	¿Riesgo incrementado de fracturas? Riesgo elevado de osteoporosis. Dolor óseo y disconfort.

Adaptado de Kalantar et al.(25)

La pérdida de DMO da lugar a la aparición de osteopenia y osteoporosis, principalmente durante los primeros 6 meses postrasplante. Se ha observado pérdidas de DMO mediante densitometrías del 5.5% al 19.5% en los primeros seis meses; del 2.6% al 8.2% desde el mes seis hasta el año, con un descenso posterior hasta el 0.4%-4.5% anual según los distintos estudios(26).

Aunque la densitometría ósea parece no tener la misma rentabilidad que en la población general para predecir el riesgo de fractura(27), se ha observado una incidencia de 3 a 4 veces superior para desarrollar fracturas en los pacientes con score menor a 2.5 desviaciones estándar respecto a los pacientes con densitometrías normales(28); esto ha motivado que en las guías KDOQI se incluya la densitometría ósea como herramienta diagnóstica para evaluar la

patología ósea tras el TR aconsejando la realización de una densitometría al momento del trasplante, al año y a los 2 años(29).

En densitometrías realizadas a pacientes en los primeros 2-5 años tras el trasplante, se ha encontrado osteopenia en el 29.5%-46% de los pacientes y osteoporosis en el 6.9%-13.9%, siendo normal en el 40%-63.5% restante, no existiendo diferencias significativas en la presencia de osteopenia/osteoporosis entre columna lumbar y cadera o entre columna y cuello femoral(30;31).

La presencia de osteopenia predispone al riesgo de fractura siendo 2.7 veces superior respecto a los pacientes con densitometrías normales, y 3.5 veces superior en los pacientes con hallazgos de osteoporosis (ver figura 4)(31).

Según un estudio de Gupta et al., entre los factores relacionados con la presencia de osteopenia/osteoporosis se encuentran el bajo índice de masa corporal, el aumento de la fosfatasa alcalina, la aparición de DM postrasplante y la edad, no existiendo diferencias significativas en cuanto a la dosis de esteroides ni el tiempo de la realización de la densitometría desde el trasplante, aunque como se verá más adelante, la utilización de esteroides es el fármaco inmunosupresor más estudiado en la relación con la aparición de osteoporosis tras el TR(30).

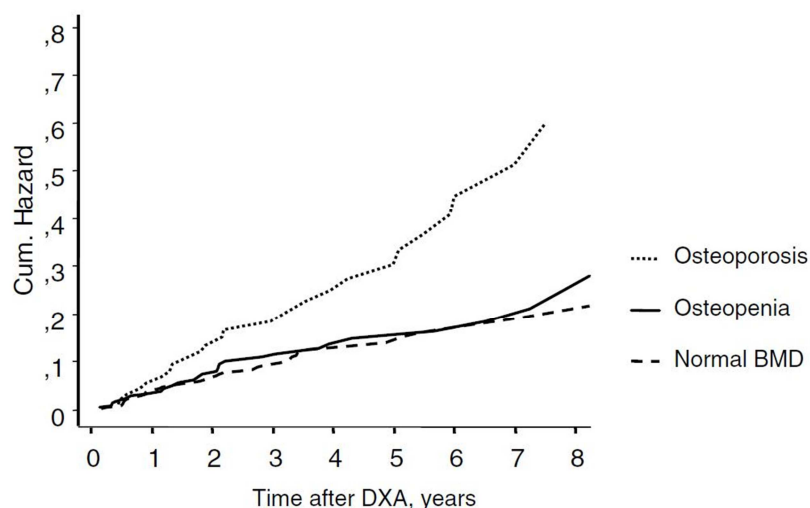


Figura 4: Riesgo de fractura lumbar según los hallazgos de la densitometría(31).

Esta pérdida de la DMO se produce como consecuencia de un desbalance entre la formación y la destrucción ósea con resultados dispares en cuanto a lo encontrado en las biopsias óseas(32). En biopsias realizadas a 20 pacientes entre los días 22 y 160 postrasplante, tan sólo 1 presentaba una biopsia normal. Tras el trasplante se observa un descenso del número de osteoblastos como consecuencia de una disminución de la osteoblastogénesis y un aumento de la apoptosis mientras que permanece inalterado el número de osteoclastos dando lugar a una deficiente formación ósea y a su mineralización mientras que permanece inalterado el proceso de resorción(33).

Las causas por las que se produce la pérdida de DMO tras el TR han sido revisadas en multitud de artículos. Las principales son: estado óseo previo al trasplante, hiperparatiroidismo mantenido tras el trasplante, la aparición de hipofosforemia e hipercalcemia, el déficit de vitamina D, el tratamiento inmunosupresor, sobre todo el esteroideo y la inmovilización(25-28;30;32;32;34-37), (ver figura 5).

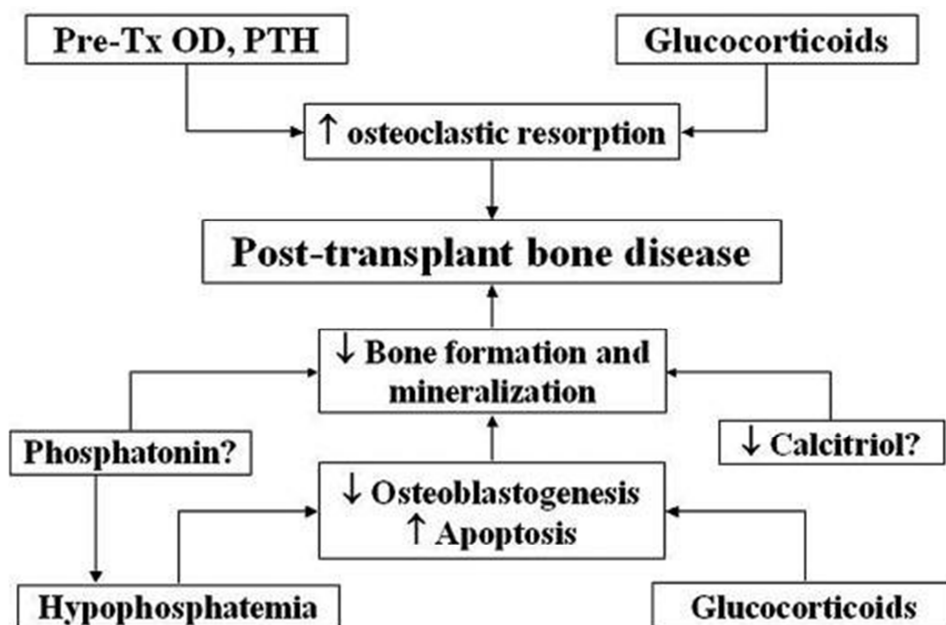


Figura 5: Causas de enfermedad ósea postrasplante(37).

Los procesos fisiopatológicos implicados en la aparición de las alteraciones del MOM aumentando el riesgo de fracturas tras el TR son los siguientes(35):

- Osteodistrofia previa al trasplante.
- Pérdida ósea tras el TR por la medicación inmunosupresora (y resto de condiciones que aparecen tras el trasplante inmediato –inmovilización, hiperparatiroidismo, etc.-).
- Estabilización ósea cuando se estabiliza la función renal.
- Nueva osteodistrofia renal cuando se deteriora la función del injerto.

Factores implicados en el desarrollo de la patología ósea postrasplante renal

Osteodistrofia renal previa al trasplante

El término Osteodistrofia renal (ODR) fue usado por primera vez en 1943 para referirse a las alteraciones óseas que se observaban en pacientes con IRC. Sin embargo, este término no engloba todo el abanico de alteraciones óseo-minerales que acompañan a la insuficiencia renal por lo que a día de hoy se prefiere el término Enfermedad Ósea Asociada a la Insuficiencia Renal Crónica [en inglés Mineral Bone Disorder-Chronic Kidney Disease (MBD-CKD)] donde se incluyen las alteraciones óseas, las alteraciones analíticas (PTH, VitD. y alteraciones del calcio y fósforo), y las calcificaciones vasculares y de tejidos blandos observados en los pacientes con insuficiencia renal, quedando relegado el término ODR sólo para las alteraciones óseas.

Los mecanismos por los que se producen las alteraciones óseas asociadas a la insuficiencia renal a pesar de ser uno de los campos con más interés científico y ocupando gran parte de las publicaciones en la comunidad nefrológica(24), no han sido todavía suficientemente dilucidados por lo que las acciones terapéuticas encaminadas a impedir su desarrollo son relativamente escasas.

El principal condicionante para su aparición es la presencia de enfermedad renal(24), por lo que la medida más eficaz es impedir el desarrollo de insuficiencia renal y su evolución a los estadios más avanzados de la misma. 1 de cada 10 mujeres y 1 de cada 20 hombres mayores de 65 años y con menos de 15 ml/min de filtrado glomerular presentarán al menos 1 fractura como demuestra Naylor et al. en un estudio de seguimiento con más de 670.000 pacientes y con distintos estadios de insuficiencia renal, demostrando un aumento del riesgo progresivo a medida que se deteriora la función renal(38), (ver figura 6).

Según el estudio DOPPS la incidencia de fracturas en la población en diálisis es superior a la de la población general, presentando los pacientes que desarrollan algún tipo de fracturas 3.7 veces más riesgo de muerte y 4.0 veces más riesgo de muerte/rehospitalización que los pacientes sin fracturas, ocurriendo principalmente durante el primer mes tras la fractura. La incidencia de fracturas que requieren hospitalización en la población en diálisis varía desde los 12 por cada 1.000 pacientes/año en Japón a los 45 por cada 1.000 pacientes/año en Bélgica; estos pacientes según el estudio eran más mayores, predominantemente mujeres, con más años en diálisis, menor IMC, mayores niveles de PTH y de Kt/V respecto de los que no desarrollaron fractura(39).

La toma de analgésicos opiáceos y de otros fármacos depresores del sistema nervioso central como las benzodiacepinas, también se ha relacionado con un aumento en la incidencia de fracturas en los pacientes en diálisis debido al aumento del riesgo de sufrir caídas(40).

En situaciones de insuficiencia renal, como consecuencia de la pérdida de masa renal y pérdida de filtrado glomerular se produce un aumento del fósforo sérico, observado en aclaramientos de creatinina por debajo de los 70 ml/min. Este aumento del fósforo provoca un aumento del Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (FGF-23) producido por el hueso con acción fosfatúrica inhibiendo la síntesis de vitamina D al aumentar la actividad de la 25-alfa-hidroxilasa.

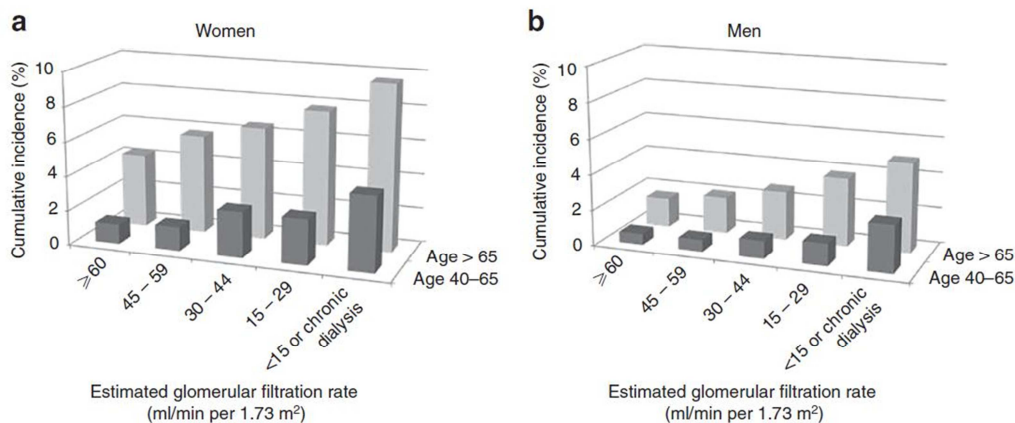


Figura 6: Incidencia Acumulada de fractura según edad, sexo y grado de insuficiencia renal(38).

Por otra parte, como consecuencia de la pérdida de masa renal se produce un descenso en la síntesis de 1-25-VitD₃; además para su síntesis necesita entrar por endocitosis la 25-OH-VitD en las células tubulares tras ser filtrada en el glomérulo, por lo que un descenso del filtrado glomerular dará lugar a una disminución en la llegada de 25-OH-vitD al túbulo. Este descenso de la VitD. provoca una disminución en la reabsorción de calcio intestinal dando lugar a hipocalcemia, que junto a la hiperfosfatemia existente y al FGF-23 dan lugar a un aumento en la síntesis de PTH provocando un hiperparatiroidismo secundario con acción sobre el tejido óseo(41).

En esta situación de uremia no sólo se produce alteración sobre el hueso, sino que también predispone a las calcificaciones vasculares que se observan ya desde estadios iniciales de la insuficiencia renal al observarse una transición osteoblástica desde las células miointimales de los vasos con formación de verdadero hueso en la pared los mismos, incluso sin existir aún alteraciones en los niveles de calcio y fósforo séricos, provocadas por aumentos del FGF-23(42).

La biopsia ósea sigue siendo a día de hoy el “Gold standar” para visualizar los cambios histomorfométricos asociados a la insuficiencia renal. Sin embargo, no es aplicable a la práctica clínica diaria al tratarse de una prueba cruenta que informa sobre la situación ósea en un momento determinado del tiempo y por tanto requeriría de biopsias sucesivas para evaluar los cambios evolutivos. A día de hoy

se utilizan marcadores serológicos y pruebas de imagen para tratar de dilucidar cuáles son los cambios más probables que se encontrarían en la biopsia, quedando relegada la misma a situaciones en las que las alteraciones del metabolismo óseo no estén claras con estos marcadores y con las pruebas de imagen(43).

En 1983 se establecieron 3 tipos de alteraciones óseas asociadas a la insuficiencia renal mediante la observación de los cambios histomorfométricos utilizando la biopsia renal, resumidos gráficamente en el trabajo de Moorthi et al.(44):

- Situación de alto remodelado óseo: existe una alta actividad ósea con aumento de la actividad osteoblástica y osteoclástica como consecuencia del hiperparatiroidismo existente, apareciendo áreas de fibrosis acuñándose el término de Osteítis Fibrosa Quística. Esta situación da lugar a una pérdida principalmente de hueso cortical que predispone al riesgo de fracturas(35).
- Situación de bajo remodelado: la actividad ósea es escasa o inexistente introduciéndose los términos de Enfermedad Ósea Adinámica (EOA) y Osteomalacia. Esta situación provoca principalmente alteración del hueso trabecular esponjoso el cual predispone a la aparición de trastornos del metabolismo calcio-fósforo y a las calcificaciones vasculares y de tejidos blandos(35).
- Osteodistrofia Urémica Mixta, como una forma mixta de las dos anteriores.

La enfermedad ósea como consecuencia de los depósitos de aluminio presentes en el agua de diálisis debido a un deficiente tratamiento de la misma, además del aluminio presente en los quelantes del fósforo utilizados, a día de hoy podemos considerarla como inexistente al mejorar las técnicas de depuración del agua utilizada para diálisis y a la no utilización de este tipo de fármacos.

En la actualidad se está produciendo un creciente aumento de la aparición de EOA como consecuencia del cambio del tipo de pacientes que comienzan diálisis

siendo cada vez más ancianos y con más comorbilidades asociadas, sobre todo la DM.

Además de la presencia de un alto o bajo remodelado óseo, la fortaleza del hueso para impedir el desarrollo de fracturas, van a venir determinados por un volumen óseo correcto y por una mineralización adecuada que determinan la cantidad de hueso existente y la calidad del mismo(44;45) (ver figura 7 y 8). Esto hace que se complique aún más la clasificación anterior como puede verse en la figura 9.

El remodelado óseo es un proceso dinámico encaminado a la reparación de microfracturas, daños por fatiga que se producen como consecuencia de la actividad física diaria, acomodarse a nuevas situaciones de estrés muscular, mantener una correcta nutrición y oxigenación ósea, etc. Constantemente entre un 10-20% del hueso se encuentra en proceso de remodelado. Su mecanismo no está totalmente clarificado en el hueso adulto y menos aún ante situaciones patológicas como la uremia(44).

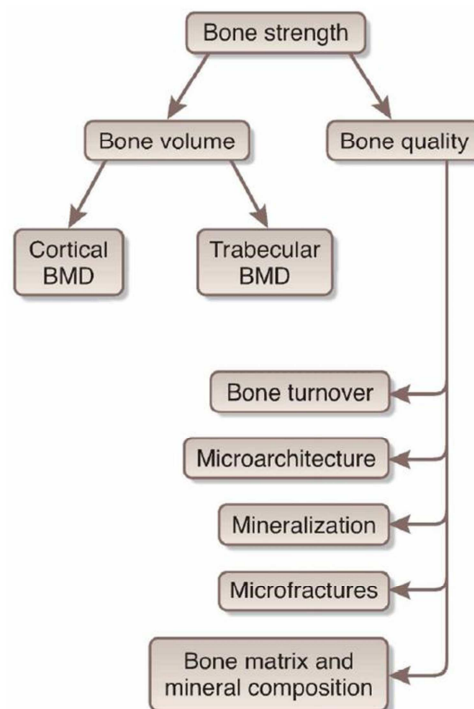


Figura 7: Factores que determinan la resistencia ósea a la aparición de fracturas(44).

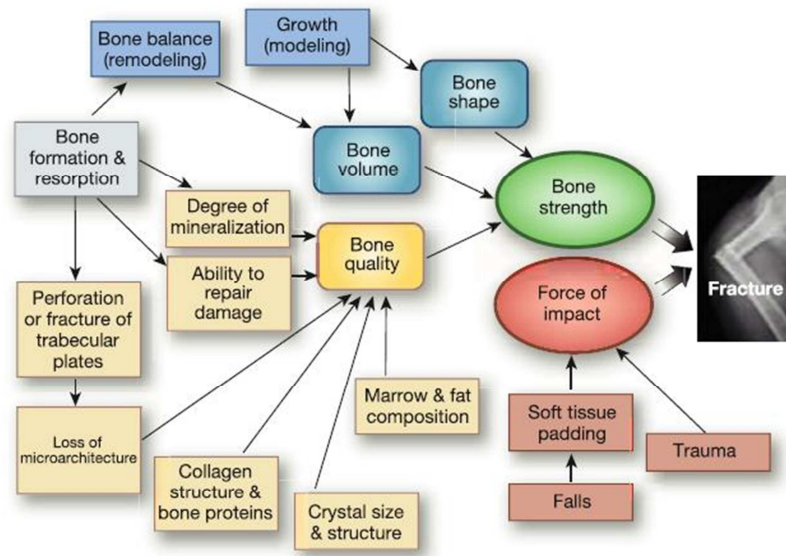


Figura 8: Factores que determinan la resistencia ósea a la aparición de fracturas(46).

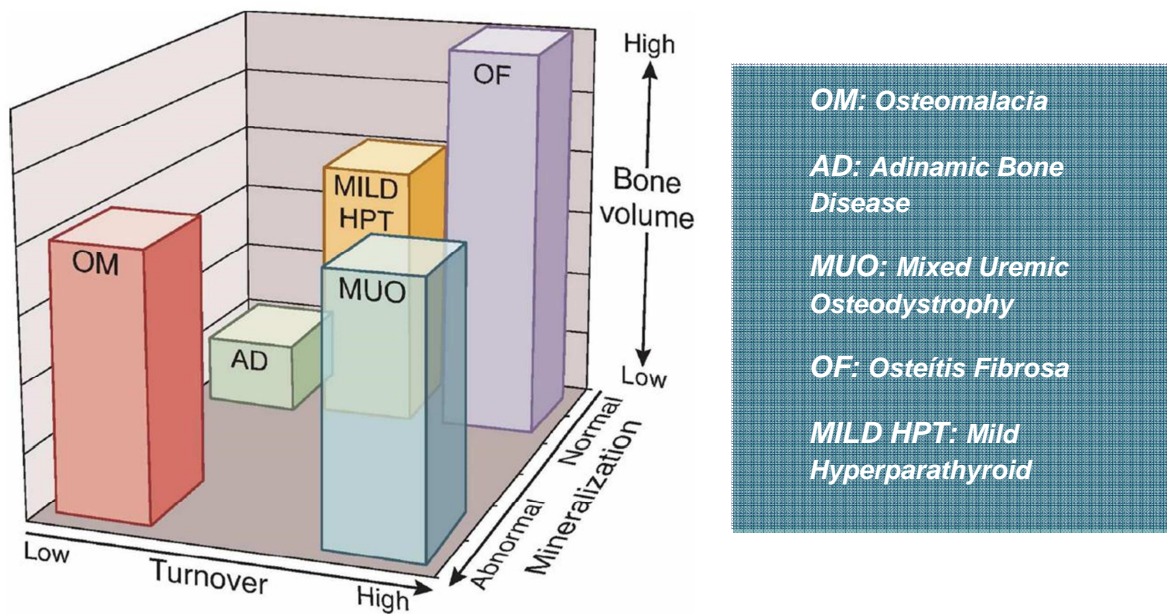


Figura 9: Clasificación de las alteraciones óseas en la IRC(44).

En condiciones normales existe un acoplamiento entre resorción ósea y formación requiriendo una correcta sincronización entre ambos procesos. La resorción es llevada a cabo por los osteoclastos mediante la liberación de ácidos y enzimas hidrolíticas que destruyen hueso viejo; posteriormente da paso a la formación ósea mediante la activación de los osteoblastos que producen una matriz proteínica compuesta principalmente por colágeno tipo I y osteocalcina, siendo posteriormente mineralizada(44;47).

Tanto la actividad osteoclástica como la osteoblástica dan lugar a la liberación de sustancias que podrían ser utilizadas como marcadores de la actividad ósea. Así se ha descrito una elevación de Fosfatasa Ácida 5b Resistente a Tartrato (TRAP-5b) producida por los osteoclastos, aumentada en la enfermedad de alto remodelado reflejo de la resorción ósea; elevación del Propéptido N-terminal del Procolágeno Tipo 1 (P1NP) producido por los osteoblastos reflejo de la formación ósea; y elevación de Esclerostina producida por los osteocitos(44;48). En pacientes con IRC estadio 5 en diálisis con un 33% de osteoporosis, tanto TRAP-5b como P1NP se han relacionado con la pérdida ósea en estos pacientes ajustados por edad, sexo, índice de masa corporal y raza(48).

La Esclerostina es un potente inhibidor de la formación ósea; es un inhibidor soluble de Wnt impidiendo la señal de la vía Wnt/ β -Catenina(49) (ver figura 10), la cual regula la función ósea en el esqueleto adulto encontrándose elevada en pacientes con IRC y en diálisis. En estadios iniciales de la insuficiencia renal donde aún no se han producido alteraciones en las concentraciones de PTH y fósforo (principales factores involucrados en las alteraciones óseas en la IRC), pero sí presencia de alteraciones óseas, se han observado cambios de Esclerostina y de la señal β -Catenina sin conocer el factor responsable que da lugar a estos cambios, indicándose como un posible candidato el Factor de Crecimiento Tisular β 1 (TGF- β 1). El TGF- β 1 es la citoquina ósea más abundante y es el mayor modulador del recambio óseo. Su inhibición mediante anticuerpos monoclonales en situaciones de alto remodelado, disminuye significativamente los mRNA de marcadores de diferenciación osteoblástica y osteoclástica, reduciendo tanto la osteoblastogénesis como la osteoclastogénesis; es decir, disminuye el

remodelado óseo sin irrumpir en el acoplamiento entre formación y resorción ósea. La inhibición del TGF- β 1 mediante el anticuerpo monoclonal ID11 consigue el efecto anterior sin modificar las cifras de urea, PTH, 1,25-OH-VitD, Calcio, Fósforo ni FGF-23. Por lo tanto, en situaciones de alto remodelado demostrados mediante biopsia ósea en situaciones iniciales de la IRC son independientes de PTH siendo probablemente mediado por Esclerostina; su descenso mediante la inhibición del TGF- β 1 mediante anticuerpos monoclonales podría ser una buena herramienta terapéutica en estas situaciones(50). Por otra parte, Esclerostina también se ha visto relacionada junto con el aumento del FGF-23 y proteína Klotho con la presencia de calcificaciones vasculares en animales de experimentación a los que se les provoca una IRC en estadio inicial(42) (estadio 2). En pacientes tras el TR en los que se valoró la presencia de calcificación en arterias hipogástricas mediante biopsia de las mismas, o en arterias coronarias mediante TAC, se encontró un aumento de los niveles de Esclerostina circulante postulando la posibilidad de utilizar la Esclerostina como biomarcador para predecir también la calcificación vascular(51).

Dado que la biopsia ósea no es aplicable a la práctica clínica diaria para el diagnóstico y seguimiento evolutivo de las alteraciones óseas asociadas a la insuficiencia renal, se ha analizado la correlación entre marcadores séricos y pruebas de imagen con la presencia de alteraciones óseas y el riesgo de fracturas. Entre los marcadores séricos el más utilizado es la PTH; se considera a día de hoy el mejor parámetro bioquímico para analizar las lesiones histológicas, sobre todo las relacionadas con la actividad osteoblástica sin necesidad de recurrir a la biopsia. Así, se considera que niveles de PTH superiores a 450-500 ng/ml se asocian a alto remodelado (osteítis fibrosa quística o formas mixtas), mientras que niveles inferiores a 100-120 ng/ml se asocian a bajo remodelado (formas adinámicas y osteomalacia)(41).

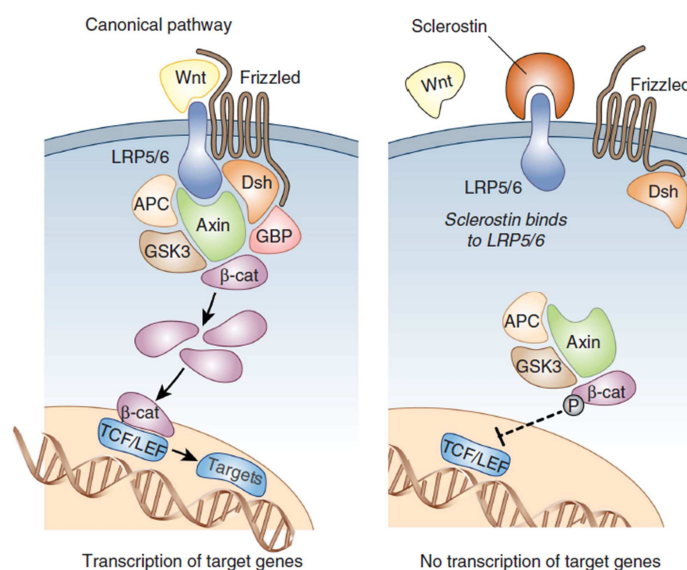


Figura 10: Inhibición de la vía Wnt-β-catenina a través de esclerostina(49).

Existen discrepancias entre los valores óptimos según las distintas guías como ocurre entre las guías de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y las guías KDIGO (ver tabla 3) siendo estas últimas más exigentes de manera que el 50% de los pacientes en hemodiálisis cumplen los objetivos de control de calcio, fósforo y PTH si se utilizan los criterios de las guías SEN, mientras que este porcentaje disminuye al 30% si se utiliza las guías KDIGO(52).

Tabla 3: Comparativa de objetivos analíticos según las guías de la SEN y las KDIGO.

Objetivo	Calcio (mg/dl)	Fósforo (mg/dl)	PTH (pg/ml)
Rango óptimo (KDIGO)	8.4-9.5	2.5-4.5	150-300
Rango aceptable (S.E.N)	8.4-10.0	2.5-5	100-500

Adaptado de Del Pozo-Fernández et al.(52)

Además de la PTH, otras sustancias que se miden de manera rutinaria para el correcto manejo de la enfermedad ósea son el calcio, el fósforo, VitD. y fosfatasa alcalina. Sustancias como el FGF-23 aún están en fase de análisis, así como otras moléculas relacionadas con el correcto acoplamiento de la actividad

osteoclástica/osteoblástica como el TGF- β 1, o moléculas derivadas de su actividad como el TRAP-5b o el P1NP comentados anteriormente.

La densitometría es la prueba de imagen utilizada en la actualidad para el diagnóstico de osteoporosis en la población general donde se ha demostrado una relación entre la aparición de osteoporosis y el riesgo de fracturas. Sin embargo, la densitometría sólo nos permite definir la densidad mineral ósea valorando el volumen óseo (cantidad de hueso) pero no el tipo histológico de base (calidad del hueso) por lo que en la práctica clínica diaria se debe evaluar además el resto de las alteraciones analíticas(36;43). Ello ha motivado la duda de si la densitometría es una prueba idónea para el diagnóstico de las alteraciones óseas asociadas a la insuficiencia renal no siendo indicada su realización rutinaria en situaciones de insuficiencia renal crónica o en diálisis(41).

En un estudio llevado a cabo con 51 pacientes con IRC, el 31.4% de ellos desarrolló una fractura, aunque sólo el 3.9% presentaban osteoporosis en la densitometría(53). Sin embargo, varios estudios demuestran su utilidad para valorar la pérdida de DMO tras el TR siendo recomendada su realización tras el trasplante para la evaluación de la misma(29;31;41).

En la actualidad se están desarrollando otras pruebas de imagen que permiten no sólo valorar el volumen óseo, sino también su calidad valorando el hueso cortical y trabecular como son la Tomografía Computerizada Cuantitativa (siglas en inglés: QCT), la Tomografía Computerizada Cuantitativa periférica (siglas en inglés: pQCT), la Tomografía Computerizada Periférica de Alta Resolución (siglas en inglés: HRpQCT) y la Resonancia Magnética de Alta Resolución (siglas en inglés: HR-RMI)(43;44), aunque aún no se ha visto su relación con el riesgo de fracturas.

Las acciones terapéuticas no van sólo encaminadas a evitar la patología ósea, sino más bien a evitar la aparición de calcificaciones vasculares que provocan un aumento del riesgo cardiovascular de estos pacientes y que condicionan la posibilidad de recibir un futuro TR. En la actualidad existen una importante batería farmacológica que se utiliza para mantener los distintos parámetros dentro de los

límites establecidos por las guías (ver tabla 4) basándose principalmente en el control del calcio, fósforo, PTH y VitD.

Tabla 4: Valores analíticos recomendados por las guías de la SEN.

Calcidiol	Todos los estadios	>30 ng/ml
Calcio	Todos los estadios	8.4-9.5 mg/dl (tolerancia hasta 10 mg/dl)
Fósforo	Todos los estadios	2.5-4.5 mg/dl (tolerancia hasta 5 mg/dl en diálisis)
PTH	Estadio 3 Estadio 4-5 Estadio 5D	35-70 pg/ml 70-110 pg/ml 150-300 pg/ml (evitar <100->500)

Adaptado de las guías S.E.N.(41)

A pesar de que el fósforo es uno de los principales implicados en el desarrollo de la patología óseo mineral asociada a la IRC, pocos son los fármacos disponibles en la actualidad y de limitada eficacia para el control del mismo; en la actualidad existe controversia sobre la utilización de quelantes del fósforo con y sin calcio, tendiendo a indicarse la utilización de aquellos que no contienen calcio al existir cierta tendencia a la disminución de las calcificaciones y del riesgo cardiovascular(41). Por contrapartida, presentan un precio bastante más elevado que aquellos que sí contienen calcio.

Existe una tendencia actual a la suplementación de vitamina D en pacientes con deficiencias de la misma (niveles de 25-OH-VitD <20-30 ng/ml) para el control del hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo, ningún estudio ha demostrado el efecto de esta suplementación con la mejoría de la DMO, el riesgo de fracturas, enfermedad cardiovascular o mortalidad en pacientes con IRC. En un metaanálisis elaborado por Kandula et al. con casi 1600 pacientes a los que se les administraba ergocalciferol o colecalciferol, se demostró una mejoría de los niveles de 25-OH-vitD de entre 13.9 a 24.1 ng/ml dependiendo del tipo de estudio, así como una reducción de la PTH de entre 31.5 y 41.7 pg/ml, con dudosa mejoría

sobre los niveles de 1,25 VitD(54); pero ningún estudio valoró los “end points” anteriormente descritos.

Consideración aparte merece el Paricalcitol; derivado de la vitamina D considerado como un Activador Selectivo de los Receptores de la Vitamina D (AsRVD) en la glándula paratiroidea con menos capacidad hipercalcemiente e hiperfosforemiente que Calcitriol, con mejor control sobre el hiperparatiroidismo secundario que éste y con disminución añadida de las calcificaciones vasculares, además de sus otros efectos a nivel sistémico independiente del metabolismo mineral como su implicación en la reducción de proteinuria en modelos animales con nefropatía diabética(55;56). Su utilización junto con cinacalcet, calcimimético que se une a los receptores del calcio de la glándula paratiroidea, parece tener efecto sinérgico sobre el control del hiperparatiroidismo y la reducción de la progresión de las calcificaciones vasculares(41).

Más controversia existe con la utilización de bisfosfonatos en la IRC. Estos fármacos son ampliamente utilizados en la población general con osteoporosis sin insuficiencia renal asociada. Podrían utilizarse en estadios iniciales de la insuficiencia renal, sin embargo su utilización en estadios avanzados no estarían indicados por el riesgo de desarrollo de EOA y favorecer las calcificaciones vasculares salvo en situaciones claras de alto remodelado donde por otra parte, la densitometría no serviría como prueba diagnóstica de esta entidad y se requeriría la realización de biopsia ósea(41;47). En algunos estudios se ha especulado sobre la posibilidad que tienen los bisfosfonatos de reducir las calcificaciones vasculares mediante la inhibición del TNF- α , el cual induce transdiferenciación osteogénica de la célula del músculo liso vascular y al impedir el depósito de calcio en la placa de ateroma. Los mecanismos exactos no están suficientemente aclarados demostrándose que pueden impedir la progresión de las calcificaciones vasculares pero no revertir las ya existentes(57).

Factores inherentes al propio trasplante renal

Medicación inmunosupresora

La terapia inmunosupresora utilizada para el TR ha ido cambiando con el paso de los años descubriéndose fármacos que consiguen minimizar las pérdidas de injertos en el postrasplante inmediato, aunque no exentos de otros efectos secundarios y sin conseguir demostrar una mayor supervivencia a largo plazo.

Los esteroides fueron los primeros inmunosupresores utilizados y, a día de hoy, siguen formando parte de cualquier combinación inmunosupresora. Dentro de sus efectos secundarios destaca el efecto sobre la DMO dando lugar a osteoporosis y por tanto a un aumento del riesgo de fracturas.

La utilización de corticoides es la causa más común de desarrollo de osteoporosis secundaria y osteonecrosis atraumática(58;59). La pérdida de DMO se produce entre el 6-12% durante el primer año con un descenso posterior al 3% anual probablemente debido a la mayor dosis de esteroides utilizada durante el primer año postrasplante(46).

Una dosis de 2.5 mg/día se considera como dosis baja, estimándose el punto de corte en 7.5 mg/día a partir del cual, y en dosis sucesivas mayores, se produce un incremento progresivo en la pérdida ósea y fracturas patológicas de manera exponencial(60), (ver figura 11).

Los corticoides producen una disminución de la osteoblastogénesis y osteoclastogénesis, además de un aumento de la supervivencia de los osteoclastos y un aumento de la apoptosis de osteoblastos, lo que da lugar a una disminución de la formación ósea manteniéndose la resorción con la consiguiente pérdida de DMO con reducción del hueso esponjoso y del grosor cortical(59;60), (ver figuras 12 y 13).

En biopsias óseas realizadas entre los días 22 y 160 postrasplante se observó una reducción de la osteoblastogénesis y del número de osteoblastos debido a un

aumento de la apoptosis de los mismos en probable relación al uso de esteroides(32).

Se produce además una disminución de la vascularización ósea por inhibición del Factor de Crecimiento derivado del Endotelio Vascular (VEGF) lo que favorece la necrosis avascular, y una reducción del volumen de agua del hueso.

En tratamientos esteroideos de larga duración, el número de osteoclastos se recupera pero el número de osteoblastos se mantiene dando lugar a una formación ósea reducida manteniéndose la resorción(58). El efecto combinado de altas dosis de esteroides, larga duración y tratamiento continuado produce un aumento del riesgo de fractura de cadera de 7 veces, y de 17 veces el riesgo de fracturas vertebrales(61).



Figura 10.1. Dosis de esteroides y riesgo de fractura

Figura 11: Dosis de esteroides y riesgo de fracturas(60).

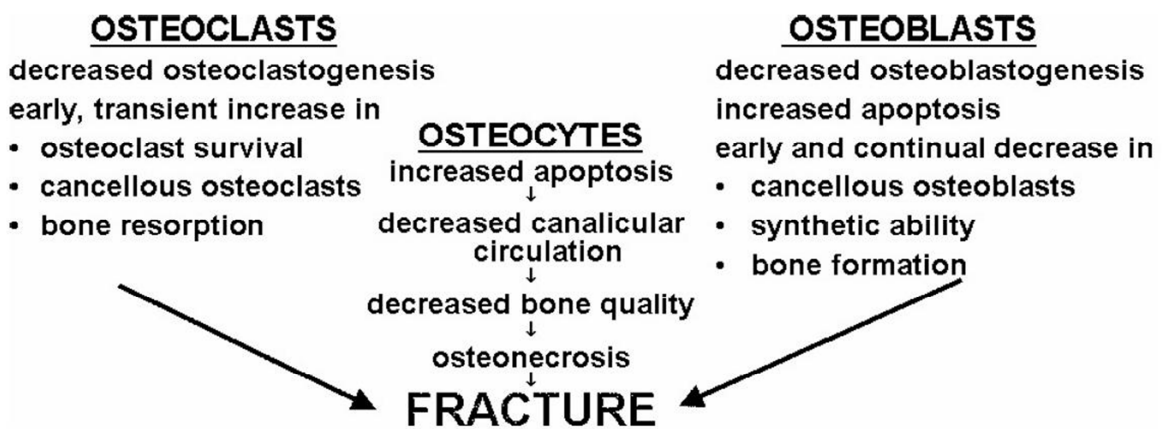


Figura 12: Efecto de los esteroides sobre el hueso(58).

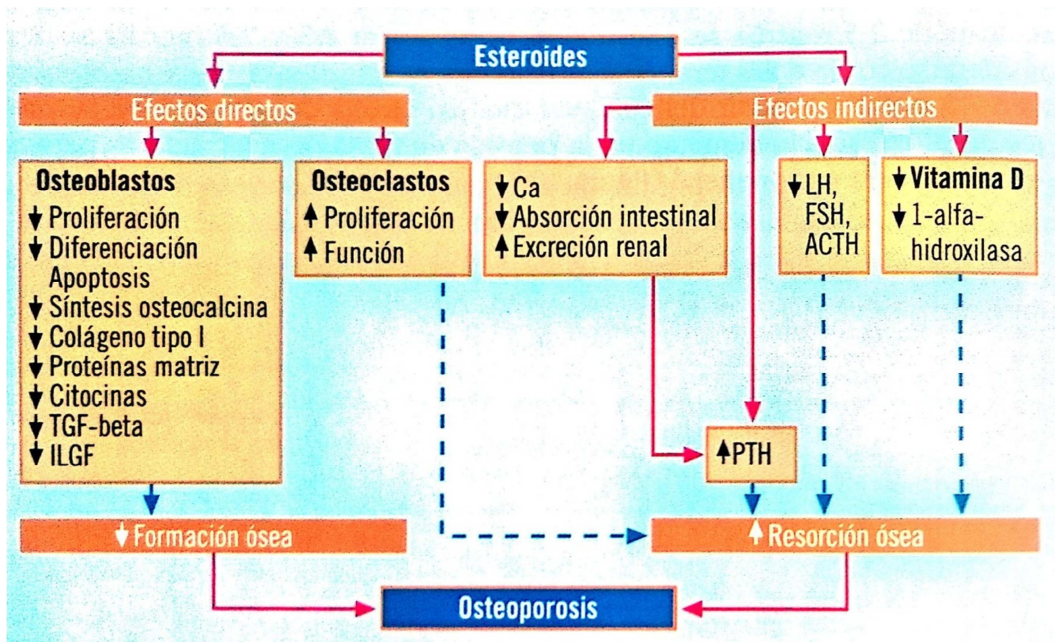


Figura 13: Patogénesis de la osteoporosis inducida por esteroides(60).

Sin embargo, no todos los estudios coinciden en afirmar que los corticoides producen alteraciones de la DMO o del riesgo de fracturas tras el TR, no encontrándose diferencias significativas en los hallazgos obtenidos por densitometría o en el riesgo de fracturas en función de la dosis de esteroides utilizadas(22;30;62); algunos estudios incluso ni siquiera evalúan la relación con el tratamiento esteroideo(21). Mientras que otros estudios confirman una clara relación entre uso de esteroides y alteraciones óseas incluso estudios realizados por el mismo grupo(62;63).

Entre otros fármacos utilizados como inmunosupresores en el TR se encuentran los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) cuyos efectos sobre el MOM no son bien conocidos, si bien parecen tener poca relevancia aunque su valoración es difícil de realizar al ir siempre acompañados de esteroides en la inmunosupresión de estos pacientes. Su descubrimiento permitió reducir las dosis de esteroides que se utilizaban previamente y producir incluso un ligero aumento de la formación ósea independientemente de otros factores relacionados como la función renal, los niveles de vitamina D o de PTH(34;64). En estudios de

investigación en ratas a las que se les administraba tacrolimus se observó un discreto aumento de la osteoporosis debido a la aparición de un alto remodelado óseo provocado por aumento de la PTH(65).

La utilización de Micofenolato de Mofetilo o de inhibidores de la m-TOR como everolimus no parece tener efectos sobre el MOM(66;67).

Alteraciones del Calcio, Fósforo, PTH y Vit.D

Estas alteraciones no pueden entenderse de manera aislada, sino que están relacionadas todas entre sí, por lo que no tiene sentido hablar de cada una de ellas por separado. En muchos casos, estas alteraciones se producen como consecuencia de la no recuperación completa de la función renal tras el TR.

Con la recuperación de la función renal tras el trasplante se produce un descenso rápido del fósforo presentado hipofosforemia entre el 62-85% de los pacientes en los primeros días postrasplante, llegando a ser incluso grave, con fósforos menores a 1.5 mg/dl en el 37% de ellos(68;69). Este descenso del fósforo se mantiene durante los primeros seis meses estabilizándose posteriormente alrededor del año tras el trasplante(70), pudiendo persistir hipofosforemia hasta en un casi 40% de los pacientes(71). Esta hipofosforemia se ha relacionado desde los primeros estudios con la persistencia de un estado de hiperparatiroidismo tras el trasplante renal; sin embargo, la aparición de hipofosforemia en pacientes con niveles normales de PTH o incluso en pacientes con paratiroidectomía previa, asociado a un estado de hiperfosfaturia con niveles de fósforo sérico bajos obligaba a la búsqueda de otros factores.

El descubrimiento del Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (FGF-23) en los últimos años, ha cambiado el panorama de estudio de las alteraciones óseas asociadas a la insuficiencia renal. Sintetizado por el hueso, posee un efecto fosfatúrico y su aumento se produce desde los estadios iniciales de la insuficiencia renal como respuesta a los aumentos del fósforo sérico(41;42;53). Los pacientes con hipofosforemia tras el trasplante presentan niveles más altos de FGF-23(69), siendo el único determinante de la aparición de hipofosforemia en

el análisis multivariante realizado en el estudio de Bhan et al.(68), (ver figura 14)(72).

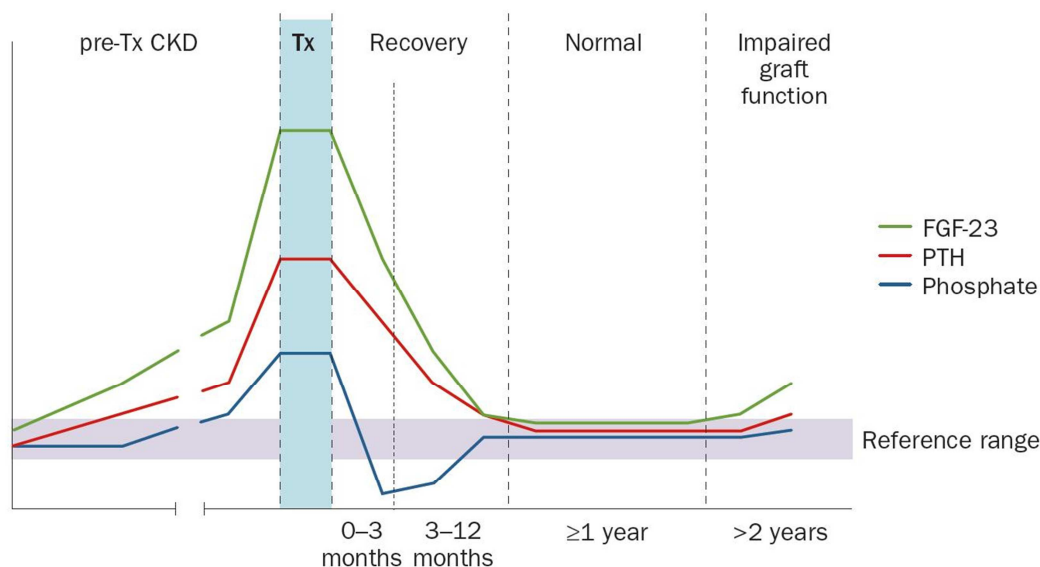


Figura 14: Gráfico evolución de PTH, FGF-23 y fósforo tras el trasplante(72).

La implicación de la hipofosforemia en el desarrollo de patología ósea podría ser el resultado de la acción sobre el hueso de las condiciones que provocan esta hipofosforemia (aumento del FGF-23, aumento de la PTH, déficit de vitamina D, no recuperación completa de la función renal), aunque la propia hipofosforemia podría provocar un descenso de la actividad osteoblástica(33).

En las primeras dos semanas tras el TR se produce un descenso del calcio sérico con un ascenso posterior hasta los 6 meses donde los valores se estabilizan, generalmente en el límite alto de la normalidad para una función renal normal, en torno a 10.4 mg/dl, permaneciendo gran parte de los pacientes con hipercalcemia incluso más allá de los 2 años(70). En un estudio con seguimiento de 861 pacientes trasplantados, el 30.9% de ellos presentaban valores de calcio superiores a 10.5 mg/dl durante el primer año de seguimiento(71). A pesar de esta situación de cambio en los niveles de calcio, su relación con la aparición de osteoporosis tras el trasplante no está muy clara; mientras que algunos estudios

encuentran relación entre los niveles bajos de calcio con la aparición de pérdida de densidad mineral ósea(73), otros no lo relacionan(74). Estos valores elevados tampoco parecen guardar relación con la función renal aunque algún estudio ha encontrado valores de calcio más alto en paciente con peor función renal(74); dado que su causa parece estar relacionada con la persistencia de una situación de hiperparatiroidismo tras el TR, es probable que este hiperparatiroidismo mantenido sea el responsable de la pérdida de DMO y los niveles de calcio sérico dependan de la capacidad de excreción urinaria que pudiera estar alterado en pacientes con peor función renal.

Como se ha comentado anteriormente, una situación de hiperparatiroidismo tras el TR participa en el desarrollo de hipercalcemia e hipofosforemia. Todos los estudios describen un descenso de la PTH por debajo de los valores previos al trasplante. El mayor descenso se produce en los 3 primeros meses(71), con una mediana de descenso a los 6 meses del 54%, produciéndose una reducción del descenso a partir de este momento(70); sin embargo, no todos los pacientes consiguen normalizar los niveles de PTH existiendo hiperparatiroidismo con cifras dispares dependiendo del momento postrasplante de la medición(71;73;75;76). A pesar de que los niveles de PTH aumentan a medida que desciende el filtrado glomerular en la población con IRC, tras el TR no se han relacionado los niveles de PTH con el filtrado glomerular, siendo los niveles de PTH previo al trasplante, la duración del tiempo en diálisis previa, así como los niveles de calcio y fósforo previos los principales determinantes de los valores de PTH postrasplante(71).

Aunque en un estudio desarrollado en pacientes con IRC no se ha demostrado la relación entre los niveles de PTH y el score de la densitometría, alegando los autores las limitaciones de la densitometría en estos pacientes(53), en los pacientes con cifras de PTH tras el TR superiores a 150 pg/ml, o aquellos con valores superiores a 200 pg/ml comparados con los que presentan cifras inferiores a 50 pg/ml, sí presentaban una menor DMO(62;74).

Más controvertido resulta la actitud a seguir ante la situación de hiperparatiroidismo tras el trasplante. El hiperparatiroidismo lleva asociado una situación de hiperfiltración glomerular por lo que la paratiroidectomía provocaría

una reducción de la función renal. Se ha demostrado que tras la cirugía los pacientes presentan peor filtrado glomerular a los 3 años pero sin que ello conlleve un empeoramiento de la supervivencia del injerto(76).

Dentro de las complejas alteraciones del MOM asociado a la insuficiencia renal, se encuentran las alteraciones de la vitamina D; a medida que desciende el filtrado glomerular se produce un descenso de sus niveles. En el momento del trasplante, todos los pacientes presentan niveles bajos de 1,25-OH-VitD(77). Tras el TR y recuperación de la función renal se produce un ascenso lento y progresivo de los valores, aunque a los 3 meses un 64% presentan aún niveles bajos de 1,25-OH-VitD, reduciéndose a un 47% a los 6 meses, correlacionándose estos valores con el aclaramiento de creatinina(77). Los valores de VitD. discrepan entre los distintos estudios, dependiendo principalmente del momento postrasplante de la medición y de si la medición que se realiza es de 25-OH-VitD o de 1,25-OH-vitD. Así podemos encontrar valores bajos de 25-OH-vitD en un 45% o 50% de los pacientes a los 8 o 9 años postrasplante(73;75), o encontrar valores bajos de 1,25-OH-vitD en el 64% o 47% a los 3 y 6 meses postrasplante o en el 6.5% de los pacientes a los 9 años(75;77). Los niveles bajos de VitD. tras el trasplante se relacionan con una menor DMO(4;75), aunque no todos los estudios están de acuerdo con esta afirmación(74).

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA EVITAR LA PATOLOGÍA ÓSEA TRAS EL TRASPLANTE RENAL

A pesar de que no todos los estudios coinciden en afirmar la relación entre los esteroides y el riesgo de fractura tras el TR, su relación con la osteoporosis en población normal y el mayor riesgo de fractura asociado, parece razonable intentar disminuir las dosis a las mínimas necesarias o incluso su suspensión si el riesgo inmunológico es asumible. Los pacientes con riesgo inmunológico elevado que requieren dosis de esteroides a dosis relativamente elevadas durante periodos largos de tiempo o que precisan de esteroides a dosis altas en bolos por episodios de rechazo agudo, se podrían beneficiar de terapia adyuvante para evitar la pérdida de DMO.

En población normal la utilización de calcio, vitamina D y bifosfonatos son las principales herramientas utilizadas para prevenir el riesgo de fracturas; sin embargo, en población trasplantada los resultados son menos optimistas. Su utilización conlleva una reducción de la pérdida de DMO tras el trasplante, pero la reducción del riesgo de fractura no queda claramente demostrada(78-81).

La prevalencia del déficit de Vitamina D es alta entre la población con IRC no en diálisis, entre la población en diálisis y tras el TR. La suplementación con vitamina D en estos pacientes da lugar a un aumento en los niveles de vitamina D y a una reducción de la PTH; sin embargo, son pocos los estudios llevados a cabo para evaluar este efecto, la mayoría de ellos observacionales y sin llegar a valorar los efectos sobre la DMO y el riesgo de fractura(54). La estrategia de asociar calcio más vitamina D como en la población normal, presenta resultados contradictorios con estudios que encuentran reducción en la pérdida de DMO al administrarlos en los primeros seis meses tras el TR, periodo en el que se produce la mayor pérdida de DMO(78), como otros donde no se ha demostrado reducir dicha(82). Además incluso, la suplementación de altas dosis de vitamina D en mujeres postmenopáusicas con déficit de la misma, sin insuficiencia renal, se consigue un aumento de la reabsorción intestinal de calcio pero sin verse reflejado en un aumento de la DMO(83).

Los pacientes con PTH elevada tras el trasplante presentan una menor DMO respecto de los pacientes con PTH con valores inferiores a 50 pg/ml(74). Las medidas a tomar para normalizar esta PTH se centran en conseguir una buena función renal y en la utilización de vitamina D(84) y/o calcimiméticos si hay hipercalcemia asociada, dejando la paratiroidectomía sólo para casos resistentes. La realización de paratiroidectomía tras el trasplante produce un deterioro de la función del injerto debido a la pérdida del efecto dilatador arterial de la PTH aunque sin diferencias en la supervivencia del injerto a los tres años de la cirugía(76). El efecto de la paratiroidectomía sobre el metabolismo óseo tras el trasplante no ha sido estudiado.

Más controvertido es la utilización de bisfosfonatos para prevenir el riesgo de fracturas tras el trasplante. En población normal o con IRC estadio 1-3 su utilización ha demostrado reducir el riesgo de fracturas(85); sin embargo, en estadios más avanzados de la insuficiencia renal la diferenciación entre osteoporosis y enfermedad metabólica ósea asociada a la insuficiencia renal es más problemático no siendo detectada por densitometría. La absorción oral de los bisfosfonatos es del 1%-7%, pasando entre el 40% y el 60% de lo absorbido al interior del hueso donde pueden permanecer hasta 10 años. El resto es eliminado en orina mediante secreción tubular proximal. Por tanto, su uso en pacientes con insuficiencia renal avanzada requiere al menos ajuste de dosis. Su mecanismo de acción es inhibiendo la actividad osteoclástica por lo que su utilización sólo es recomendable en aquellos pacientes con alto remodelado óseo no estando indicado en aquellos que presentan una enfermedad ósea adinámica debido a que puede dar lugar a un empeoramiento de la situación. Dado que ambas situaciones no siempre es posible diferenciarlas, se recomienda la realización de una biopsia ósea antes de su uso(47). Varios trabajos han evaluado su eficacia tras el TR. Todos demuestran una mejoría de la DMO tras su uso, aunque la eficacia para prevenir el riesgo de fracturas no siempre es evaluada(86-88). La utilización de pamidronato a dosis bajas en pacientes osteopénicos durante el primer año postrasplante ha demostrado prevenir la pérdida de DMO, con estabilización de los marcadores de formación ósea y sin observarse efectos adversos serios(89). A los dos años del comienzo de su utilización se produce no

sólo una mejoría de la DMO respecto al grupo placebo, sino que además existe una inhibición de la calcificación aórtica abdominal lo que podría suponer una disminución del riesgo cardiovascular de estos pacientes, no presentando además ningún efecto secundario con su utilización(88). En cuanto al riesgo de fracturas, un estudio llevado a cabo por Conley et al. en 554 trasplantados renales con más de un año tras el trasplante, el uso de bisfosfonatos a pesar de conseguir una mejor DMO paradójicamente presentó un mayor número de fracturas. Tan sólo consiguió reducir el riesgo de fractura en aquellos pacientes que partían de una situación de osteoporosis al comienzo del estudio(86). En todos los trabajos, su uso se limita siempre a pacientes con teórica función renal normal, aunque el método de evaluación de la función renal varía de unos estudios a otros no utilizando ninguno de ellos un método “gold estándar” por lo que podría haber pacientes en los que se ha utilizado con un filtrado glomerular <30 ml/min con una probable enfermedad ósea asociada a la insuficiencia renal que podría explicar estos resultados.

La utilización de raloxifeno ha demostrado disminuir el riesgo de fracturas en mujeres menopáusicas con osteoporosis sin insuficiencia renal. Su efecto en pacientes con insuficiencia renal no está suficientemente documentado, existiendo al parecer efectos positivos en animales de experimentación a los que se les provocó insuficiencia renal(90), no existiendo estudios en población trasplantada.

El efecto del uso de anticuerpos monoclonales como denosumab no está suficientemente probado en población trasplantada, existiendo en el momento de escribir esta tesis un ensayo clínico que tratar de evaluar su eficacia para prevenir la osteoporosis en el primer año del trasplante(91).

ACIDOSIS METABÓLICA CRÓNICA, INSUFICIENCIA RENAL Y ENFERMEDAD ÓSEA

La acidosis metabólica crónica (AMC) es común en los pacientes con IRC(92) especialmente con filtrados glomerulares por debajo de 30 ml/min debido a la incapacidad renal para la excreción de la carga ácida diaria derivada de la dieta. La producción diaria de ácidos va a depender del tipo y cantidad de proteínas, frutas y verduras ingeridas, y de la cantidad de ácidos orgánicos excretados por la orina; estos últimos van a depender en parte del filtrado glomerular y de la capacidad del túbulo proximal para la reabsorción de los ácidos filtrados. En condiciones normales, los túbulos renales van a generar una cantidad equivalente de bicarbonato para restituir los tampones corporales mediante la reabsorción de aproximadamente 4500 mEq de bicarbonato filtrados por el glomérulo cada día(93). Esta acidosis metabólica suele ser leve-moderada (entre 12-22 mmol/L) siendo menos frecuente encontrar valores inferiores a los 12 mmol/L. Se asocia con pérdida de masa muscular, alteraciones del crecimiento, alteración hormonal (tiroides, insulina), exacerbación de la acumulación de beta2-microglobulina y enfermedad ósea(93;94) (ver figura 15). Además, se ha demostrado que en pacientes con IRC, la propia AMC puede acelerar la progresión hacia la IRC terminal debido al desarrollo de fibrosis intersticial motivado por la presencia de un intersticio ácido (ver figura 16)(93).

Esta AMC es amortiguada por el sistema tampón óseo dando lugar a una degradación continua del hueso por disolución ósea con salida del calcio del mismo(95). Se produce un estímulo de la actividad osteoclástica con un descenso de la actividad osteoblástica por la propia acidosis metabólica agravada además por un incremento en los niveles de PTH (ver figura 17)(96). El esqueleto contiene una cantidad considerable de carbonatos intercambiables con el plasma, que se reutilizan para tamponar de modo mantenido acidosis crónicas permanentes de origen generalmente metabólicas. La utilización del carbonato óseo se acaba perdiendo en forma de CO₂ respiratorio y el calcio libre es filtrado y eliminado por el riñón dando lugar a hipercalcemia(97).

La inducción de acidosis metabólica en animales de experimentación produce un aumento plasmático de los niveles de TRAP-5b (marcador de resorción ósea) y un descenso de los valores de osteocalcina dando lugar a una disminución de la DMO debido a un adelgazamiento cortical que puede predisponer al desarrollo de fracturas(98). A mayor acidosis metabólica, menor DMO. En un estudio realizado en 51 pacientes varones con IRC entre 50 y 75 años, la acidosis metabólica se correlacionó con un peor T-Score en la densitometría ósea(53).

En pacientes con función renal normal, la presencia de AMC se asoció a una menor DMO cuando se compara con pacientes que presentan niveles de bicarbonato mayores a 24 mmol/L (99). La corrección de la acidosis metabólica con citrato potásico durante un año en pacientes con acidosis tubular renal pero con función renal normal pasando de 16.5 mmol/L a 24.6 mmol/L consiguió la normalización de la formación ósea con mejoría del hueso trabecular y de la DMO valorada por densitometría(100). A pesar de esto, los efectos de la corrección de esta acidosis metabólica sobre la evolución de la función renal, enfermedad cardiovascular, función física y salud ósea no está claramente determinado, existiendo en la actualidad varios estudios en marcha que tratan de valorarlo(101).

Tras el trasplante renal la atención médica se centra en los problemas inmunológicos, cardiovasculares, infecciosos y otras complicaciones clínicas relevantes asociadas al trasplante renal prestándose poca atención a la valoración del estado ácido-base del paciente por lo que son pocos los trabajos que valoran la presencia de acidosis metabólica, reportándose prevalencias que varían desde 11% hasta más del 50% dependiendo del momento del trasplante en el que se haga la medición de los niveles de bicarbonato, así como el punto de corte por debajo del cual se considere que un paciente presenta acidosis metabólica, existiendo trabajos que utilizan puntos de corte desde 21 mmol/l hasta los 24 mmol/l, siendo este último el punto de corte utilizado en los trabajos con mayor número de pacientes(102).

- Degradación aumentada de proteínas musculares con debilitamiento muscular y supresión del crecimiento en niños.
- Disolución de hueso y enfermedad ósea.
- Descenso en la síntesis de albúmina con predisposición a la hipoalbuminemia.
- Progresión de la IRC.
- Estimulación de la inflamación.
- Alteración en la secreción de insulina y respuesta a la misma.
- Estimulación de la acumulación de amiloide.
- Incremento en el riesgo de muerte.

Figura 15: Efectos adversos de la Acidosis Metabólica Crónica en la enfermedad renal(93)

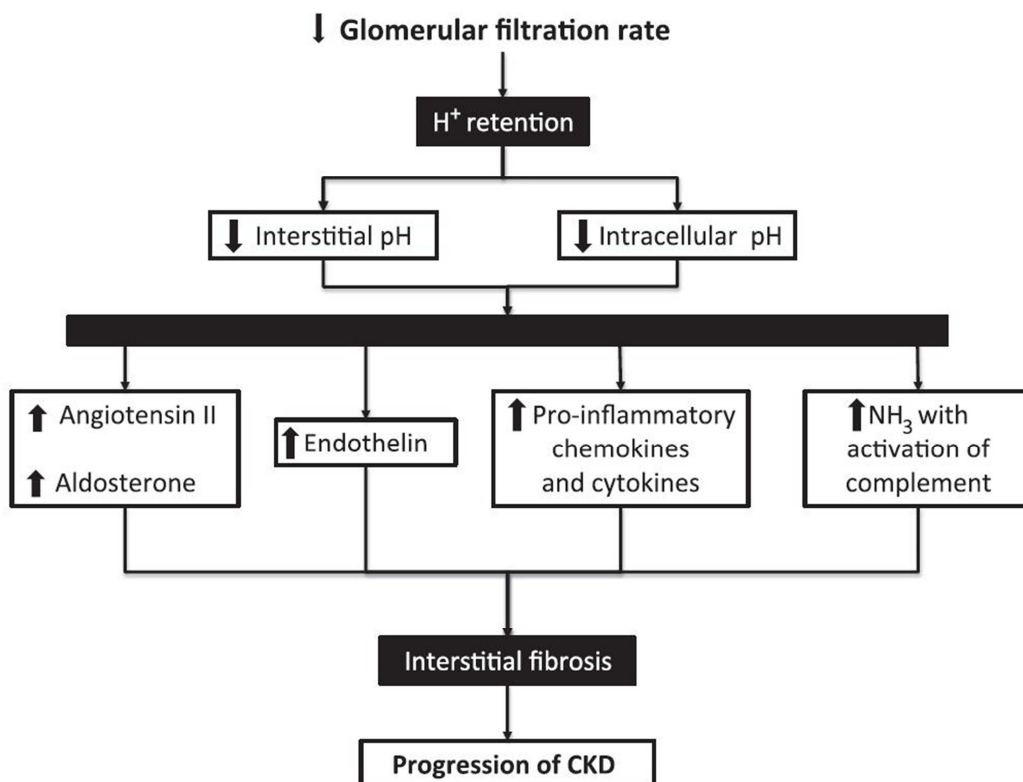


Figura 16: Factores inducidos por la Acidosis Metabólica Crónica que favorecen la evolución hacia la insuficiencia renal crónica terminal(93).

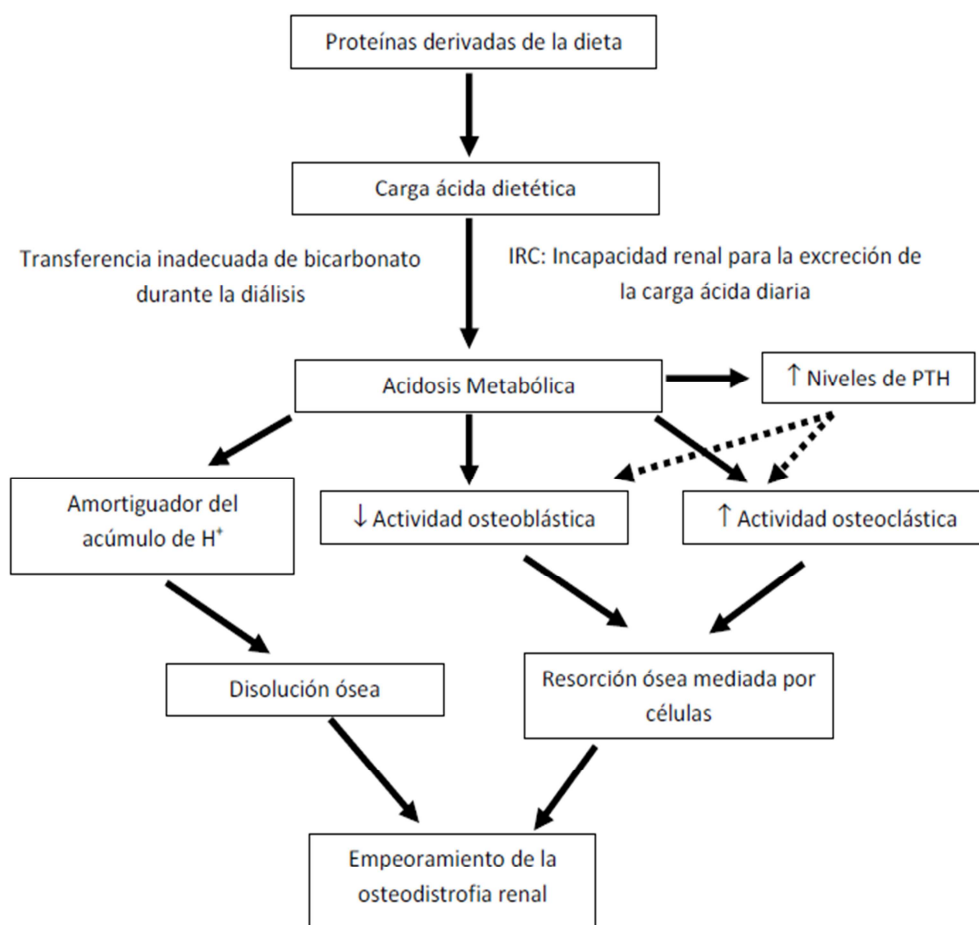


Figura 17: Efecto de la acidosis metabólica sobre la enfermedad ósea(96).

Por otra parte, son menos aún los trabajos que estudian su relación con la enfermedad mineral ósea y si la corrección de esta acidosis metabólica conlleva una disminución del riesgo de fracturas. En las guías de práctica clínica (KDOQI) se aconseja la monitorización de los niveles de bicarbonato pero con un nivel de evidencia bajo (OPINION), sin recomendaciones precisas sobre su corrección con el fin de evitar su posible influencia sobre la pérdida de DMO(29).

Como se ha comentado anteriormente, la prevalencia de acidosis metabólica (bicarbonato <24 mmol/L) puede ser importante pudiendo ser hasta del 58% de los pacientes, aunque va a depender del momento evolutivo de su determinación, siendo la edad, el filtrado glomerular, los niveles de PTH y la albúmina los principales determinantes(102;103). A lo largo del primer año del trasplante se

produce un descenso del número de pacientes con acidosis metabólica desde al primer trimestre pasando del 27% al 16% al año de seguimiento tomando como punto de corte 21 mmol/l(102), el cual se asocian a una menor DMO valorada mediante densitometría(74). Además de los factores anteriormente relacionados con la presencia de acidosis metabólica, también se incluyen otros factores como la dieta sobre todo en aquellos pacientes con una alta ingesta de proteínas de origen animal respecto de aquellos con una dieta rica en frutas o fibra(104), además del tratamiento con anticalcineurínicos debido a sus efectos tóxicos tubulares, especialmente con tacrolimus(105).

En un estudio llevado a cabo por Starke *et al.* en 30 trasplantados renales, la corrección para conseguir valores de bicarbonato superiores de 24 mmol/L con citrato potásico consigue una mejoría de la calidad ósea con un mayor *turnover* óseo valorado por biopsia de cresta ilíaca no detectándose cambios aparentes cuando se valora mediante densitometría(106).

La mayor pérdida mineral ósea se produce como se ha comentado anteriormente, durante el primer año postrasplante y fundamentalmente durante los primeros 3 meses, donde el grado de acidosis metabólica probablemente sea importante como consecuencia de la no normalización aún de la función renal.

El conocimiento de la prevalencia de acidosis metabólica durante este periodo y su relación con el riesgo de osteoporosis podría dar pie a su corrección con el fin de evitar la pérdida de DMO y el desarrollo de fracturas.

Objetivos

Objetivo Principal

Objetivos Secundarios

Objetivos

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar la relación de la acidosis metabólica durante el primer año postrasplante con la presencia de osteoporosis.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Estudiar la prevalencia de acidosis metabólica y sus determinantes durante el primer año postrasplante en nuestra población.
2. Evaluar las alteraciones óseas al primer año del trasplante mediante densitometría y estudiar qué variables se relacionan con su aparición.
3. Evaluar las alteraciones del metabolismo calcio-fósforo durante el primer año en nuestra población trasplantada.

Material y Métodos

Material

Métodos

Material y Métodos

MATERIAL

- ✓ Tipo de estudio: Estudio de cohortes ambispectivo.
- ✓ Criterios de inclusión: todos los pacientes trasplantados renales que cumplieron el primer año tras el trasplante durante el periodo del estudio en el Servicio de Nefrología del Hospital Infanta Cristina de Badajoz. Por protocolo del propio servicio, a todos los pacientes se les realiza densitometría ósea al primer año del trasplante renal.
- ✓ La Densitometría Ósea se realizó mediante técnica de absorciometría fotónica dual radiológica (DEXA). Se realizó una proyección anterior en columna lumbar (L2-L4) y en cadera (cuello femoral, trocánter mayor y triángulo de Ward). Se utilizó la clasificación T-score de la Organización Mundial de la Salud donde se comparan los resultados obtenidos con la población española de la misma edad y sexo. Se consideró un valor normal hasta -1, osteopenia hasta -2 y osteoporosis los T-score menores a -2.
- ✓ Criterios de exclusión: Se han excluido del estudio los siguientes pacientes:
 - Los que no tienen realizada una densitometría ósea al primer año del TR.
 - Pacientes a los que se les ha perdido el seguimiento.
 - Pacientes que no tienen realizadas gasometrías.
- ✓ Definición de cohorte expuesta: Se consideran como pacientes de la cohorte expuesta a aquellos pacientes que presentaron acidosis metabólica durante el primer año.
- ✓ Definición de cohorte no expuesta: Se consideran como pacientes de la cohorte no expuesta a aquellos pacientes que no presentaron acidosis metabólica durante el primer año.

- ✓ Se evaluó el número de pacientes afectados de osteoporosis entre la cohorte expuesta y no expuesta para el cálculo de la razón de riesgo (RR) mediante la macro para SPSS ¡COR(107). La estratificación de las variables independientes con las variables confundidoras se realizó con la macro para SPSS ¡SCOR(108).
- ✓ Definición de acidosis: Se consideró acidosis metabólica como la presencia de un bicarbonato <24mmol/L. Un paciente se consideró que presentaba AMC cuando las $\frac{3}{4}$ partes de sus analíticas durante el primer año del trasplante mostraron un bicarbonato <24mmol/L, es decir, se mantuvo acidótico durante las $\frac{3}{4}$ partes del año.

Se han recogido los datos de los pacientes trasplantados renales desde 22/01/2013 hasta el 10/01/2015 que habían cumplimentado un año de seguimiento.

De los 72 pacientes elegibles, 60 han cumplido los criterios de inclusión. Los 12 restantes fueron excluidos por los siguientes motivos:

- 4 pérdidas inmediatas del injerto por los siguientes motivos:
 - 2 trombosis vasculares.
 - 2 *exitus* de los pacientes por patología cardiovascular durante el postrasplante inmediato.
- 3 pérdidas durante el primer año:
 - 1 nefropatía por virus BK.
 - 1 pérdida por complicaciones urológicas.
 - 1 *exitus* por shock séptico de origen digestivo.
- 1 por cambio de domicilio.
- 4 no realizados las densitometrías por motivos injustificados.

El inicio de recogida de datos fue el 01/01/2015, finalizando la misma el 01/03/2016.

Los pacientes anteriores a la fecha de 22/01/2013 no se incluyeron en el estudio por no tenerse protocolizado en el servicio de Nefrología la realización de gasometría de manera protocolaria. Los pacientes trasplantados posterior a la

fecha 10/01/2015 no fueron incluidos por no tener realizado aún la densitometría anual en la fecha de cierre del estudio.

Datos demográficos

- Edad: Se calculó la edad exacta (en años) al momento del trasplante entre la fecha del trasplante y la fecha de nacimiento.
- Sexo: Hombre/Mujer, considerándose como grupo de riesgo para presentar osteoporosis la condición de sexo mujer.
- Peso: calculado en cada trimestre (expresado en kg).
- Talla: Medida al momento del trasplante (en m.).
- IMC: Cálculo del índice de masa corporal en cada trimestre (expresado en kg/m²).
- Tiempo en hemodiálisis/diálisis peritoneal previo: se calculó el tiempo exacto (en meses) en diálisis previo al trasplante entre la fecha de inicio de TRS y el momento del trasplante.
- Dosis acumulada de esteroides: se calculó la dosis total de esteroides recibida durante el primer año (expresado en gramos de prednisona).
- Etiología de la insuficiencia renal: Se utilizó como referencia el diagnóstico de Nefropatía Diabética (ND) o Nefroangiosclerosis (NAE) al entender que este grupo de pacientes no tenían antecedentes de toma de esteroides como tratamiento de su patología de base, al contrario del grupo con diagnóstico de glomerulopatía y nefritis intersticial.
- Condición de retrasplantado, lo cual supone haber estado sometido a dosis de corticoides superiores en el (los) trasplante(s) anterior(es).
- Tratamiento con calcimiméticos, bicarbonato, vitamina D o bisfosfonatos durante el primer año.
- Paratiroidectomía previa.

- Presencia de rechazo durante el primer año, que condiciona mayor dosis de esteroides acumulada.
- DM y desarrollo de DM postrasplante.

Datos analíticos

Se recogen los datos analíticos representativos de cada trimestre durante el primer año:

- Creatinina plasmática (mg/dl).
 - Aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas (ml/min).
 - Estimación del FG mediante la fórmula CKD-EPI (ml/min/1.73m²). Se utilizó esta fórmula por ser la más recomendada en pacientes trasplantados renales(109), frente a MDRD-IDMS, la cual infraestima del FG durante el primer años del trasplante(110;111).
 - Valores de Bicarbonato (mEq/l) mediante gasometría venosa.
 - Calcio (mg/dl)
 - Fósforo (mg/dl).
 - PTH pretrasplante (pg/ml).
 - PTH al año (pg/ml).
 - Fosfatasa Alcalina (mg/dl).
 - 25-OH Vit-D3 al año (ng/ml).
- El diagnóstico de osteoporosis se establece como la presencia de *T-score* ≤ -2.5 *SD* respecto a pacientes de misma edad y sexo según criterios de la OMS mediante densitometría valorándose los resultados obtenidos en columna lumbar y cadera.

MÉTODOS

- Los datos se analizan mediante el programa estadístico SPSS 22 para Windows.
- Las variables cuantitativas se expresan mediante media y desviación estándar (DS) o como mediana y percentil 25 (P_{25}) y 75 (P_{75}), según si cumplen criterios de distribución normal.
- Las variables cualitativas se expresan como número y porcentaje dentro de cada grupo.
- El cumplimiento de distribución normal de la muestra para variables cuantitativas se analiza mediante el estadístico Kolmogorov-Smirnov.
- La comparación entre variables cuantitativas se realiza mediante el estadístico *t-student* o *U de Mann-Whitney* para muestras independientes según cumpla criterios o no de normalidad.
- La comparación entre variables cualitativas se realiza mediante el estadístico *Chi-cuadrado* o *Estadístico Exacto de Fisher*, dependiendo del número de casos esperados en cada subgrupo.
- La relación entre la AMC y la presencia de osteoporosis se evaluó inicialmente mediante análisis univariante y posteriormente ajustada a la presencia de variables de confusión. Se calculó el RR en cada estrato con la macro para SPSS *¡COR* y *SCOR(107;108)*. Se utilizó como criterio de ajuste la *ponderación de Mantel-Haenzsel*.
- Se consideró variable de confusión entre la AMC y la presencia de osteoporosis a aquellas variables que tenían relación con la osteoporosis en el grupo sin AMC, y aquellas que tenían relación con la AMC en la muestra total.
- Los determinantes de la presencia de acidosis metabólica se analizaron mediante regresión logística multivariable ajustado por aquellas variables con significación $p < 0.2$ en el análisis univariante o aquellas que se consideraron clínicamente relevantes, utilizando el *proceso AllSetsLR para SPSS(112)* o el método de regresión por pasos de SPSS, valorando el modelo mediante la prueba de la razón de la verosimilitud; se escogió el

modelo más parsimonioso acorde al tamaño de la muestra. La capacidad diagnóstica del modelo seleccionado se valoró mediante curva ROC.

- Se utilizó el método de regresión lineal para valorar la relación de determinadas variables con aquellas variables dependientes con distribución cuantitativa.
- Se calculó la potencia del estudio mediante la macro *¡NR2IS(113)* para SPSS.

Se consideró como significativo un valor $p < 0.05$.

Resultados

Descripción de la Muestra

Calcio, Fósforo, PTH, Vitamina D y Fosfatasa Alcalina

Acidosis Metabólica

Densitometría Ósea

Determinantes de la Presencia de Acidosis Metabólica Crónica

Valoración del Efecto de la Acidosis Metabólica Crónica sobre la Osteoporosis

Resultados

DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

De los 60 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, 39 eran varones (65.0%) y 21 mujeres (35.0%). La edad media al momento del trasplante fue de 53.1 años (DS: 12.5), no existiendo diferencias significativas entre los 2 sexos (54.5 años vs 50.6 años para hombre y mujer respectivamente, $p=0.263$).

La mediana del tiempo en diálisis previa al trasplante fue de 52.8 meses (P_{25} : 35.0, P_{75} :81.9), con un predominio de los pacientes en hemodiálisis frente a diálisis peritoneal: 48 pacientes (80.0%) en hemodiálisis y 12 pacientes (20.0%) en diálisis peritoneal.

La etiología más frecuente como causa de IRCT fue el antecedente de glomerulopatía en 15 pacientes, seguido de la poliquistosis renal autosómica dominante con 13 pacientes (ver gráfico 1).

El 16.7% de los pacientes tenían el antecedente de DM, presentando DM al año del TR el 25% de los pacientes, con un 8.3% de nuevos pacientes que desarrollaron situación de prediabetes o diabetes durante el primer año.

Sólo 1 paciente tenía el antecedente de paratiroidectomía.

Durante el primer año del trasplante 6 pacientes (10.0%) recibieron tratamiento con calcimiméticos, 7 pacientes (11.7%) con vitamina D, 3 pacientes (5.0%) con bisfosfonatos y 3 pacientes (5.0%) con bicarbonato.

La dosis mediana acumulada de esteroides fue de 3592.5 mg (P_{25} :3227.5, P_{75} : 4097.5), con una dosis mediana ajustada por kilo de peso de 46.8 mg/kg (P_{25} : 41.7, P_{75} : 60.2). La mediana de dosis al día fue de 9.0 mg/día (P_{25} :8.0, P_{75} :10.6).

Resultados

El 8.3% fueron retrasplantes (5 pacientes), desarrollando un 8.3% del total episodios de rechazo agudo. El número de incompatibilidades HLA más frecuente fue 3 (ver gráfico 2).

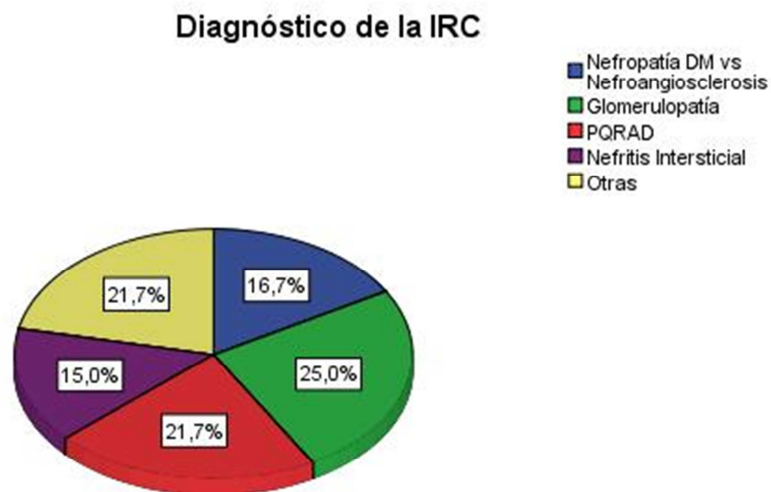


Gráfico 1: Diagnósticos de la Insuficiencia Renal Crónica Terminal

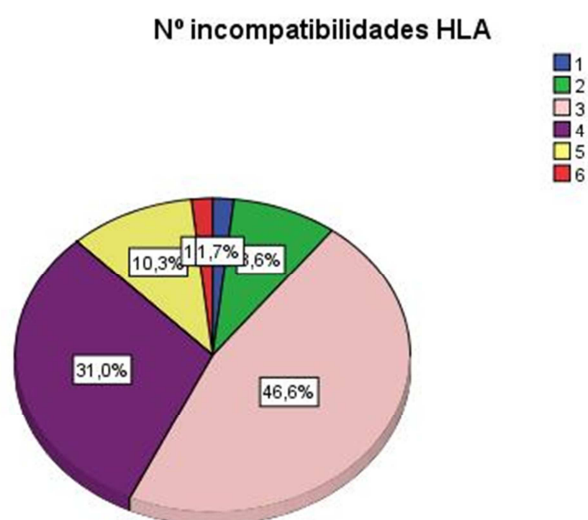


Gráfico 2: número de incompatibilidades HLA

Durante el periodo de seguimiento se produjo un ascenso progresivo del peso en la muestra total (ver gráfico 3), con un incremento medio entre el año y el momento del trasplante de 5.8 kg (DS: 7.6). Este incremento del peso fue superior para las mujeres (6.6 kg) que para los hombres (5.3 kg) aunque no fue estadísticamente significativo ($p=0.469$). El peso medio durante el primer año fue de 75.8 kg (DS: 13.3), existiendo diferencias significativas entre hombre y mujer: 80.1 kg (DS: 12.0) y 67.9 kg (DS: 12.1) respectivamente, $p<0.001$. Esta variación del peso durante el año fue dependiente de la edad, de manera que los pacientes más jóvenes ganaron peso, mientras que los más ancianos lo perdían: Coeficiente B mediante regresión lineal simple para la edad: -0.16 (IC95%: $-0.29 - -0.04$), $p=0.013$ (ver gráfico 4).

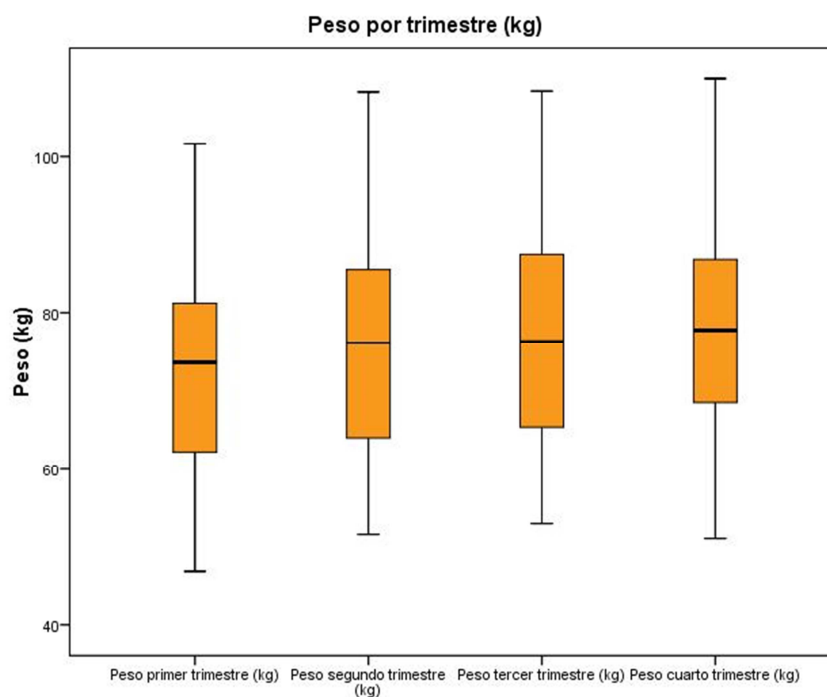


Gráfico 3: Gráfico de cajas del peso de los pacientes por trimestres

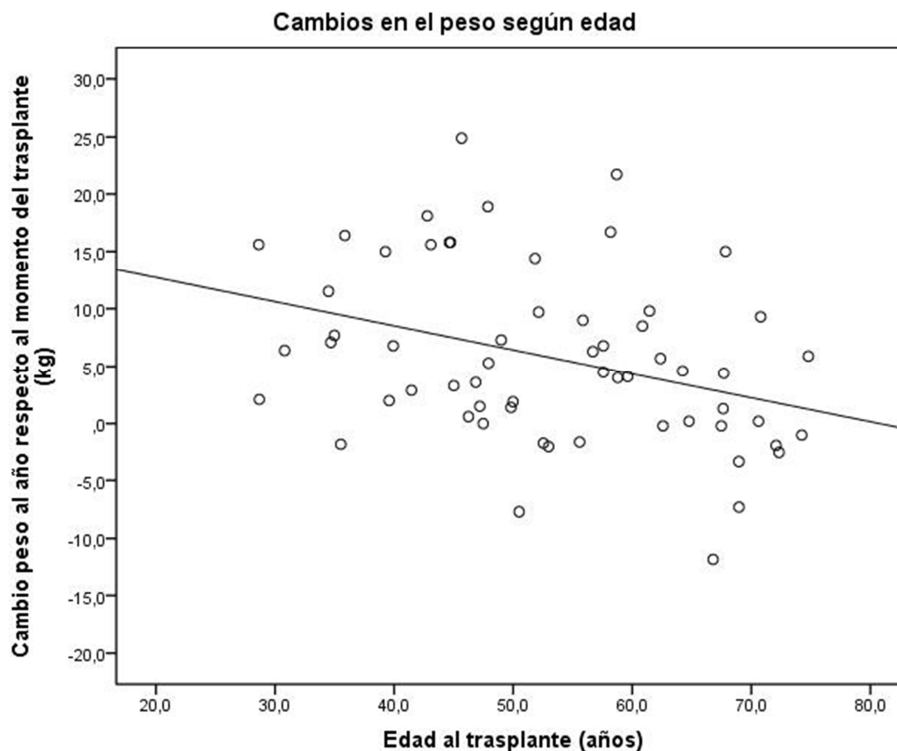


Gráfico 4: Cambios en el peso según la edad de los pacientes

La valoración de la función renal fue diferente dependiendo del método utilizado (ver gráficos 5 y 6). Mediante el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas (CICr), la mediana fue de 72.1 ml/min (P_{25} : 55.4, P_{75} : 91.5), mientras que el filtrado glomerular estimado mediante la fórmula CKD-EPI fue de 53.2 ml/min/1.73m² (P_{25} : 43.8, P_{75} : 67.3), lo que supone una diferencia mediana de 17.5 ml/min (P_{25} : 8.7, P_{75} : 32.1) entre un método y otro. Mediante CKD-EPI, el 56.7% de los pacientes presentaron IRC durante el primer año, entendido como un filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min en las $\frac{3}{4}$ partes de las determinaciones, mientras que este porcentaje fue tan solo del 23.3% mediante CICr. Al año del trasplante el FG estimado mediante CKD-EPI fue de 53.8 ml/min.

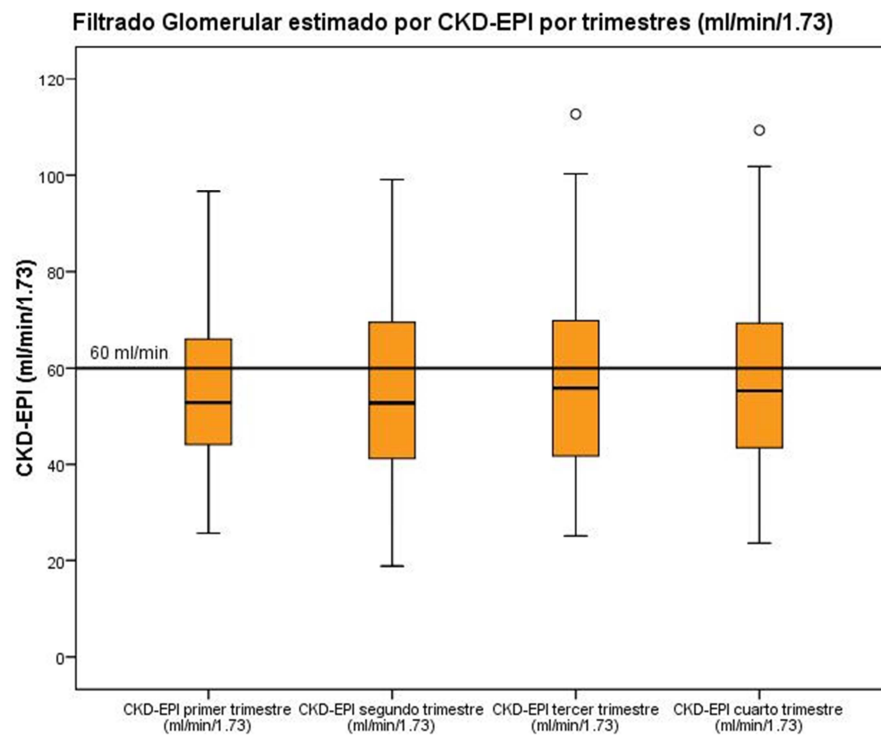


Gráfico 5: Filtrado Glomerular estimado por CKD-EPI en cada trimestre

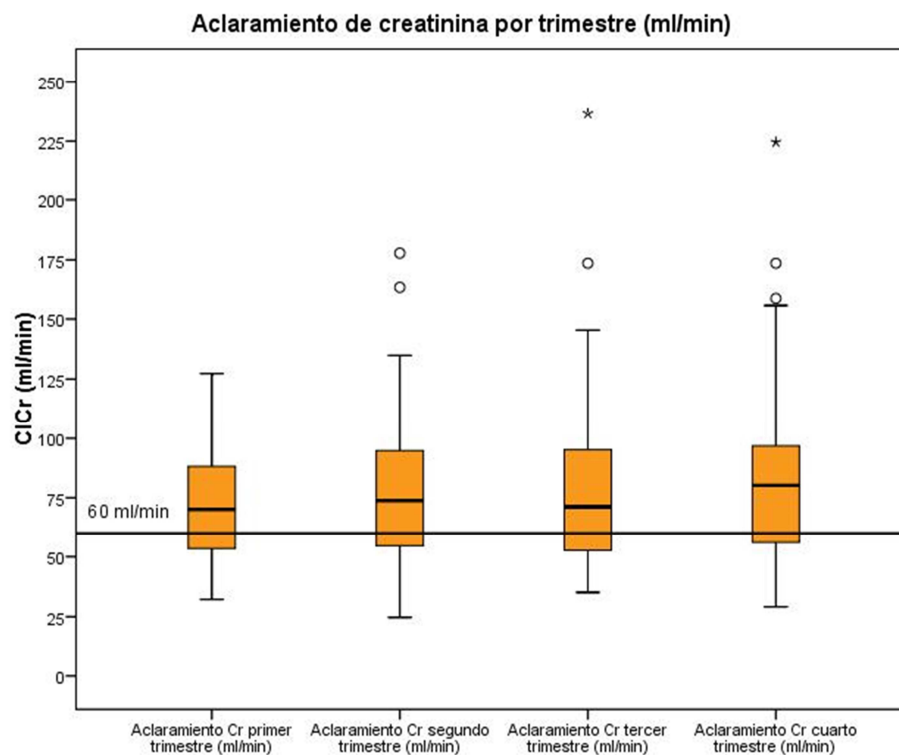


Gráfico 6: Aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas en cada trimestre

CALCIO, FÓSFORO, PTH, VitD y FOSFATASA ALCALINA

La mediana de PTH al momento del trasplante fue de 256.0 pg/ml (P₂₅: 161.0, P₇₅: 489.4), bajando a 126.3 pg/ml (P₂₅: 73.6, P₇₅: 173.2) al año del trasplante, lo que supone un descenso del 50.7%, con una diferencia mediana de 126.0 pg/ml (P₂₅: 38.5, P₇₅: 285.1). El 39.0% de ellos presentaban al año niveles de PTH superiores a 150 pg/ml. Mediante regresión lineal existió un aumento significativo de los valores de PTH según la presencia o no de IRC valorada por CKD-EPI: Coeficiente B 72.4 (IC95%: 17.0 – 127.8), p= 0.011. Este aumento fue menor si se valoraba la función renal mediante CICr no siendo estadísticamente significativo: Coeficiente B 47.9 (IC95%: -19.0 – 114.8), p= 0.157.

Los valores de calcio sufrieron pocas variaciones a lo largo del año, con un discreto ascenso a partir del segundo trimestre estabilizándose posteriormente en torno a 9.7-9.8 mg/dl en los siguientes trimestres siendo al año de 9.7 mg/dl; presentaron hipercalcemia (Ca>10.5 mg/dl) el 13.3% de los pacientes durante el primer trimestre, bajando al 5.0% al año (ver gráfico 7).

Al comienzo del seguimiento, el 31.7% de los pacientes presentaban valores de fósforo inferiores a 2.5 mg/dl, permaneciendo con hipofosforemia al año del trasplante el 18.3% de los pacientes (ver gráfico 8). El fósforo medio durante el año fue de 3.1 mg/dl. Ningún paciente presentó hipofosforemia severa (P<1.5 mg/dl), pero durante el año, el 16.7% de los pacientes presentaron niveles de fósforo inferiores a 2.5 mg/dl en las ¾ partes de las analíticas.

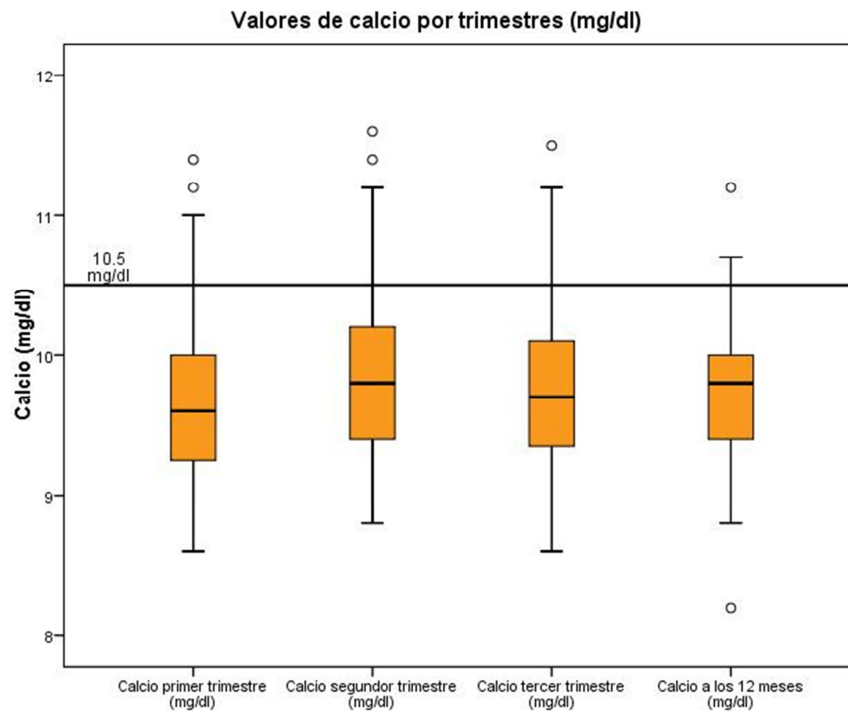


Gráfico 7: Valores de calcio por trimestre

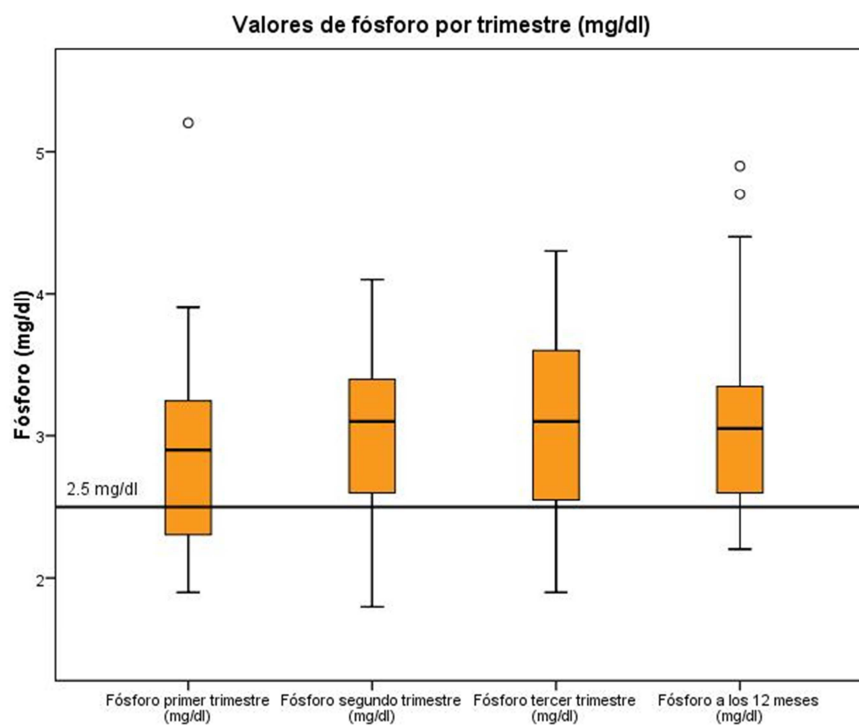


Gráfico 8: valores de fósforo durante el primer año

Resultados

La media de vitamina D (25-OH- VitD) al año fue de 16.3 ng/ml (DS: 6.8); el 73.7% de los pacientes presentaban déficit de vitamina D con valores inferiores a 20 ng/ml.

Se produjo un descenso discreto de los valores de fosfatasa alcalina desde el momento del trasplante hasta el año de seguimiento, pasando de 84.0 mg/dl a 76.5 mg/dl (ver gráfico 9).

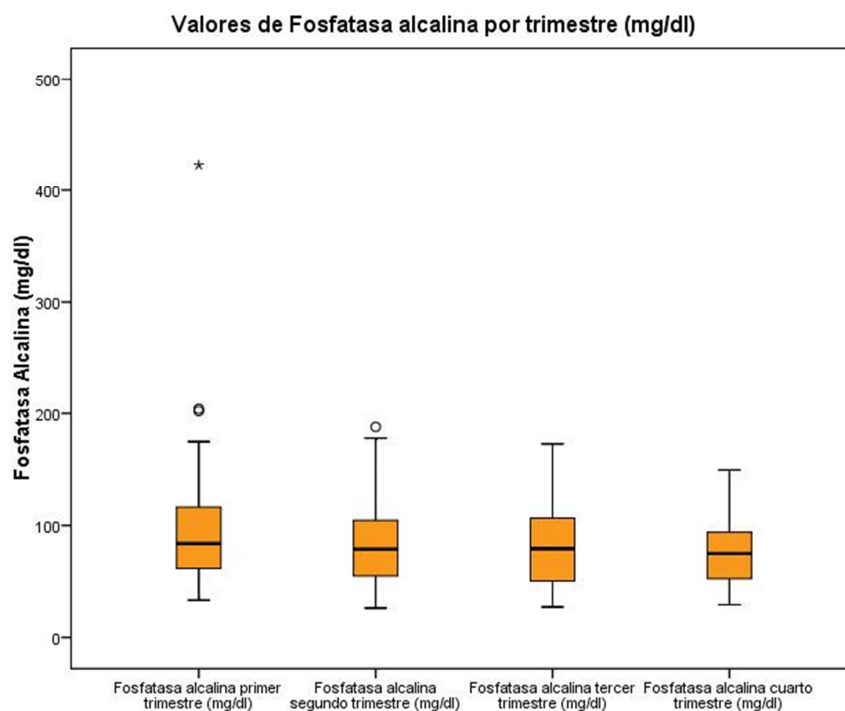


Gráfico 9: Valores de Fosfatasa Alcalina en cada trimestre

ACIDOSIS METABÓLICA

Los valores de bicarbonato durante el primer trimestre de seguimiento fue de 22.6 mEq/l (DS: 2.9), con ascenso posterior en los siguientes trimestres pasando a 24.6 mEq/l (DS: 2.9) de media al año siguiendo en ambos periodos una distribución normal (ver gráficos 10 y 11).

El 70.0% de los pacientes presentaban acidosis metabólica durante el primer trimestre ($\text{HCO}_3^- < 24$ mEq/l), bajando al 41.7% al año (ver gráfico 12). 23 pacientes (38.3%) presentaban un “estado de acidosis metabólica crónica” entendida ésta como presentar un $\text{HCO}_3^- < 24$ mEq/l en las $\frac{3}{4}$ partes de las analíticas. El 28.3% (17 pacientes) presentaban acidosis metabólica en todas las analíticas.

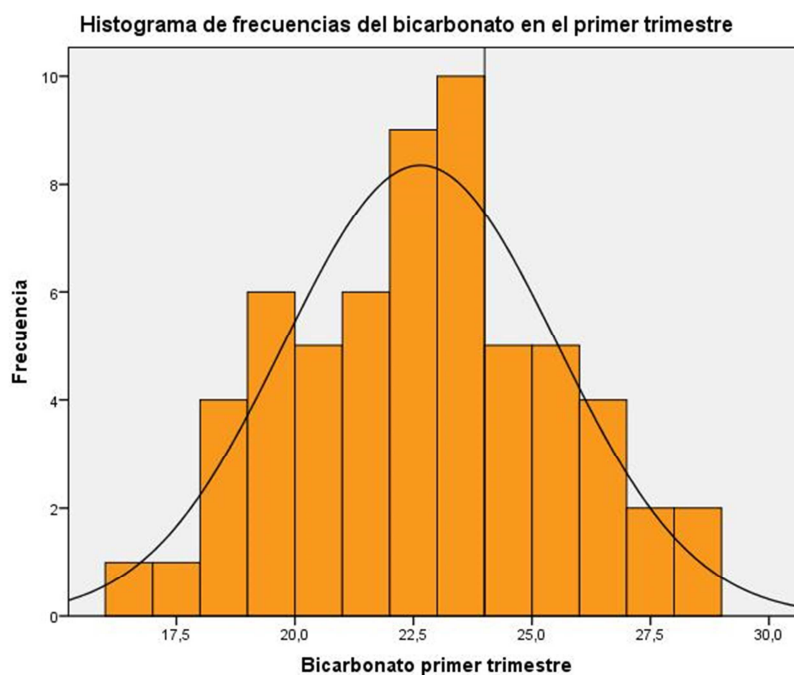


Gráfico 10: Histograma de frecuencias de la distribución del bicarbonato durante el primer trimestre

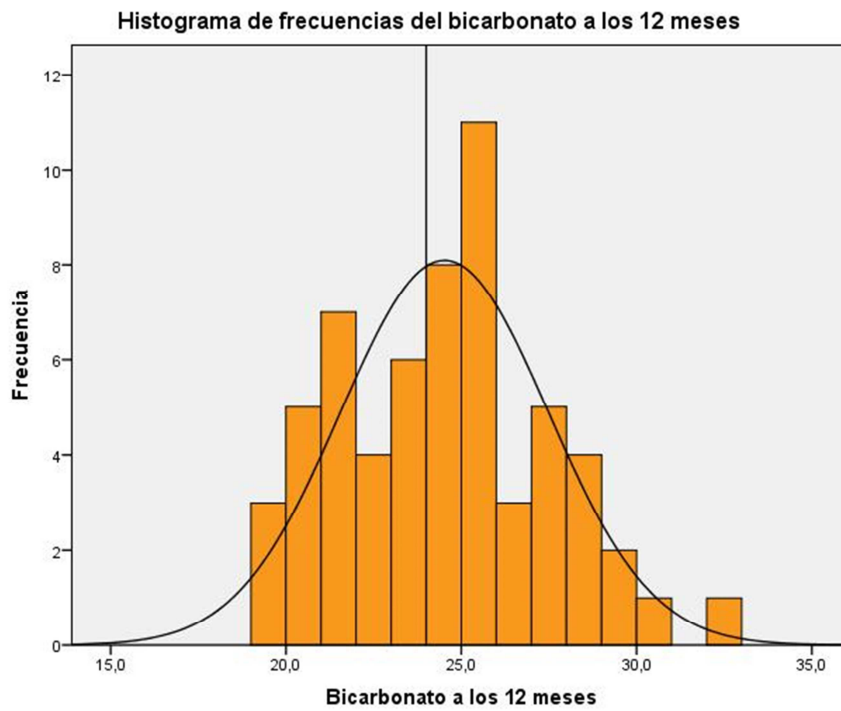


Gráfico 11: Histograma de frecuencias de la distribución del bicarbonato al año

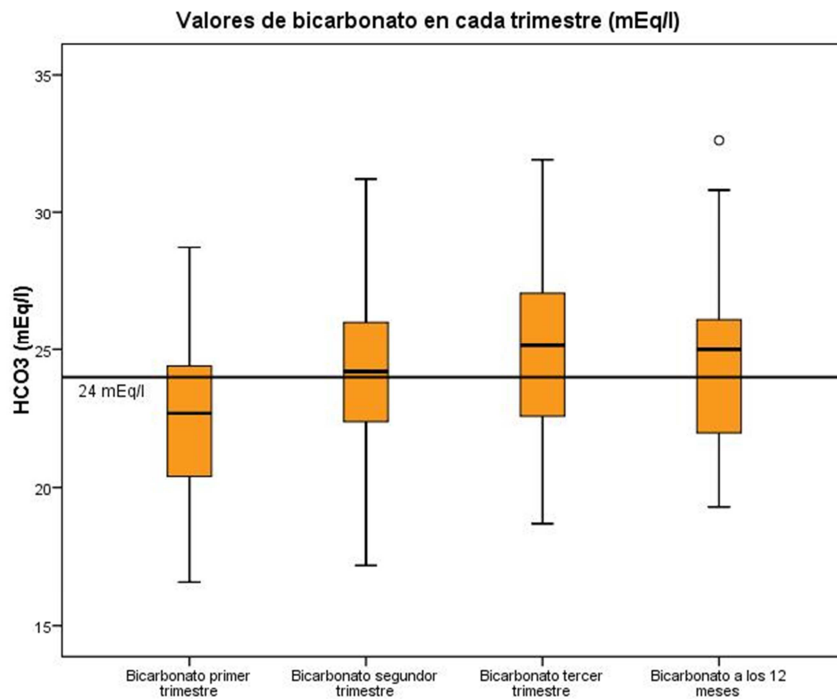


Gráfico 12: Valores de Bicarbonato en cada trimestre

DENSITOMETRÍA ÓSEA

El 72.8% de los pacientes presentaron algún tipo de alteración ósea valoradas mediante densitometría al año de seguimiento (ver gráfico 13). Presentaron pérdida de DMO (osteopenia u osteoporosis) en columna lumbar 29 pacientes (48.3%) y 39 pacientes (65.0%) en cadera. El 8.3% (5 pacientes) presentaron osteoporosis en columna lumbar y 18.3% (11 pacientes) en cadera. 4 pacientes (6.7%) presentaron osteoporosis en columna lumbar y en cadera simultáneamente. Del total de pacientes, 12 (20.0%) presentaron osteoporosis bien en columna lumbar o en cadera. Existió un mayor porcentaje de osteopenia y osteoporosis en cadera respecto a columna lumbar (ver gráficos 14 y 15).

Ningún paciente sufrió alguna fractura durante el primer año de seguimiento.

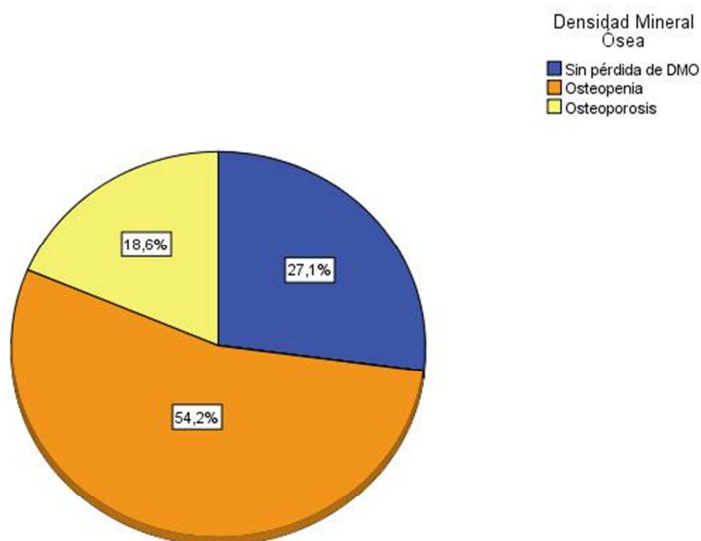


Gráfico 13: Diagrama de sectores de densidad mineral ósea global.

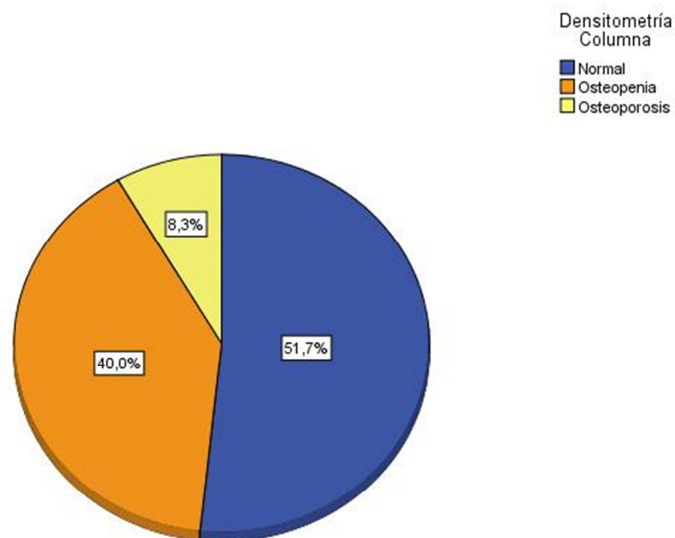


Gráfico 14: Diagrama de sectores de densidad mineral ósea en columna.

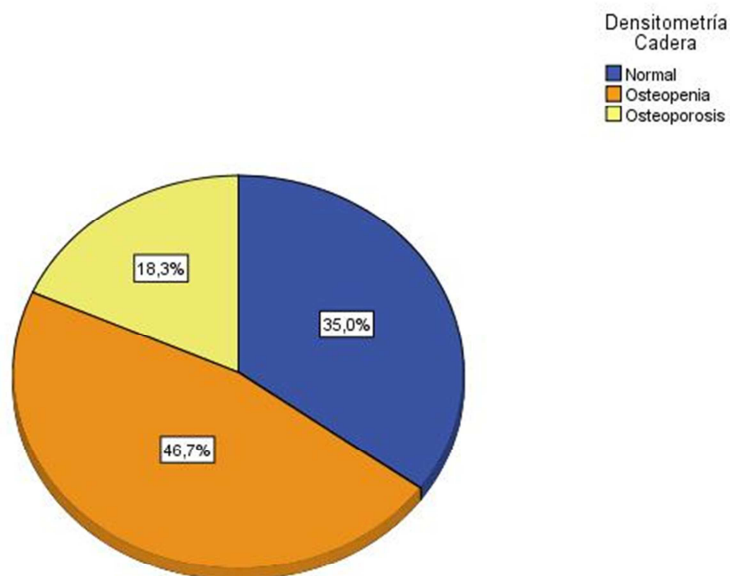


Gráfico 15: Diagrama de sectores de densidad mineral ósea en cadera.

La descripción de la muestra según la presencia o no de osteoporosis se realiza en las tablas 5 y 6. Los 3 pacientes que recibían tratamiento con bicarbonato al momento de la realización de la densitometría eran pacientes con hallazgos de osteoporosis. Existió diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con

AMC (como variable binaria) entre el grupo con y sin osteoporosis, así como al compararlos según cuartiles de bicarbonato, con una prueba de significación de Tendencia Lineal al borde de la significación ($p=0.068$), (ver gráfico 16).

No hubo diferencias en cuanto al sexo entre un grupo y otro.

Dentro de las variables cuantitativas, hubo diferencias significativas en la edad de los pacientes en ambos grupos: 51.1 años en el grupo sin osteoporosis frente a 61.4 años en el grupo con osteoporosis ($p=0.010$) (ver gráfico 17). No existieron diferencias entre ambos grupos en función de los valores de PTH al año, la dosis de corticoides administradas tanto en dosis acumulada, ajustada por kilo de peso o en mg/día, así como tampoco en el tiempo en diálisis previo al trasplante.

Tabla 5: Descripción de las variables categóricas según la presencia o no de osteoporosis.

Variables (categóricas)	<u>Sin Osteoporosis</u> n (%)	<u>Con Osteoporosis</u> n (%)
Sexo (mujer)	16 (33.3%)	5 (41.7%)
Tipo Diálisis		
HD	38 (79.2%)	10 (83.3%)
DP	10 (20.8%)	2 (16.7%)
Diagnóstico		
ND vs NAE	7 (14.6%)	3 (25.0%)
Glomerulopatía	12 (25.0%)	3 (25.0%)
PQRAD	10 (20.8%)	3 (25.0%)
Nefritis Intersticial	7 (14.6%)	2 (16.7%)
Otras	12 (25.0%)	1 (8.3%)
Retrasplante	5 (10.4%)	0 (0.0%)
Tt° Calcimiméticos	6 (12.5%)	0 (0.0%)
Tt° VitD	6 (12.5%)	1 (8.3%)
Tt° Bisfosfonatos	1 (2.1%)	2 (16.7%)
Tt° Bicarbonato	0 (0.0%)	3 (25.0%)*

(Continúa)

Resultados

Rechazo	5 (10.4%)	0 (0.0%)
DM pre-trasplante	7 (14.6%)	3 (25.0%)
DM post-trasplante	11 (22.9%)	4 (33.3%)
Acidosis Metabólica Crónica	15 (31.3%)	8 (66.7%) **
Cuartiles de Bicarbonato		
>24	30 (62.5%)	3 (25.0%)
Entre 22 y 24	8 (16.7%)	4 (33.3%)
Entre 20 y 22	8 (16.7%)	5 (41.7%)
<20	2 (4.2%)	0 (0.0%)
IRC (CKD-EPI)	25 (52.1%)	9 (75.0%)
VitD < 20 ng/ml	20 (71.4)	8 (80.0%)

*Prueba exacta de Fisher p=0.006. ** Prueba exacta de Fisher p=0.004.

Tabla 6: Descripción de las variables cuantitativas según la presencia o no de osteoporosis.

Variables (cuantitativas)	<u>Sin osteoporosis</u>	<u>Con osteoporosis</u>
	Media (DS) ó Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	Media (DS) ó Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)
PTH pre-trasplante (pg/ml)	317.4 (198.5 – 489.4)	180.8 (94.7 – 510.2)
Dosis corticoides (gr/kg)	49.8 (42.0 – 63.3)	44.9 (39.3 – 55.1)
Dosis acumulada (gr)	3720.0 (3267.5 – 4250.5)	3440.0 (2997.5 – 3760.0)
Dosis Corticoides (mg/día)	9.1 (8.0 – 11.2)	8.9 (7.9 – 9.2)
VitD al año (ng/ml)	17.1 (11.5 – 20.7)	12.9 (7.7 – 19.0)
PTH al año (pg/ml)	124.0 (77.9 – 173.2)	129.8 (56.2 – 196.1)
Edad (años)	51.1 (12.2)	61.4 (10.6)*
Calcio medio (mg/dl)	9.8 (0.5)	9.6 (0.6)
Fósforo medio (mg/dl)	3.0 (0.5)	2.9 (0.5)
Tiempo diálisis (meses)	53.4 (35.4 – 90.3)	49.3 (23.2 – 63.9)
Cambio Peso (kg)	6.3 (6.3)	3.4 (6.7)

(Continúa)

Peso medio (kg)	76.0 (12.7)	74.8 (16.4)
Cambio PTH (pg/ml)	164.3 (54.4 – 285.1)	44.6 (5.0 – 262.8)
CKD-EPI medio (ml/min)	55.2 (42.8 – 68.8)	48.6 (44.3 – 56.9)

*T-test p=0.010

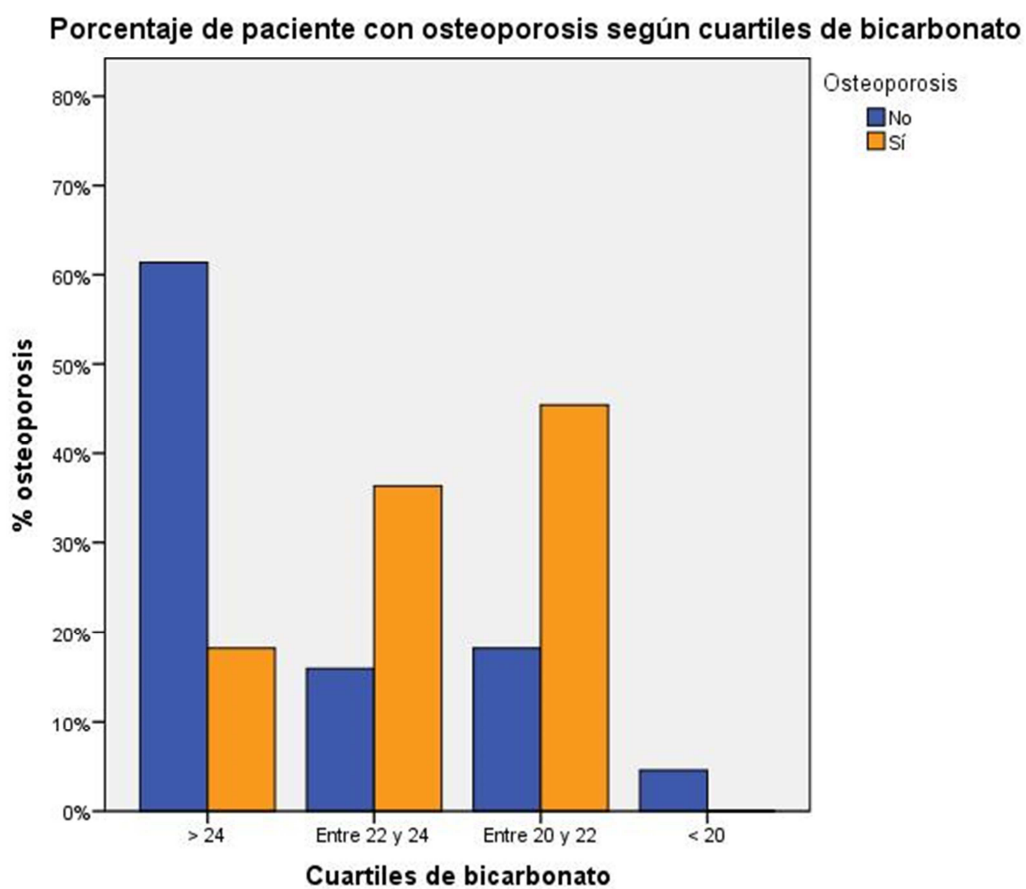


Gráfico 16: Porcentaje de pacientes con osteoporosis según cuartiles de bicarbonato

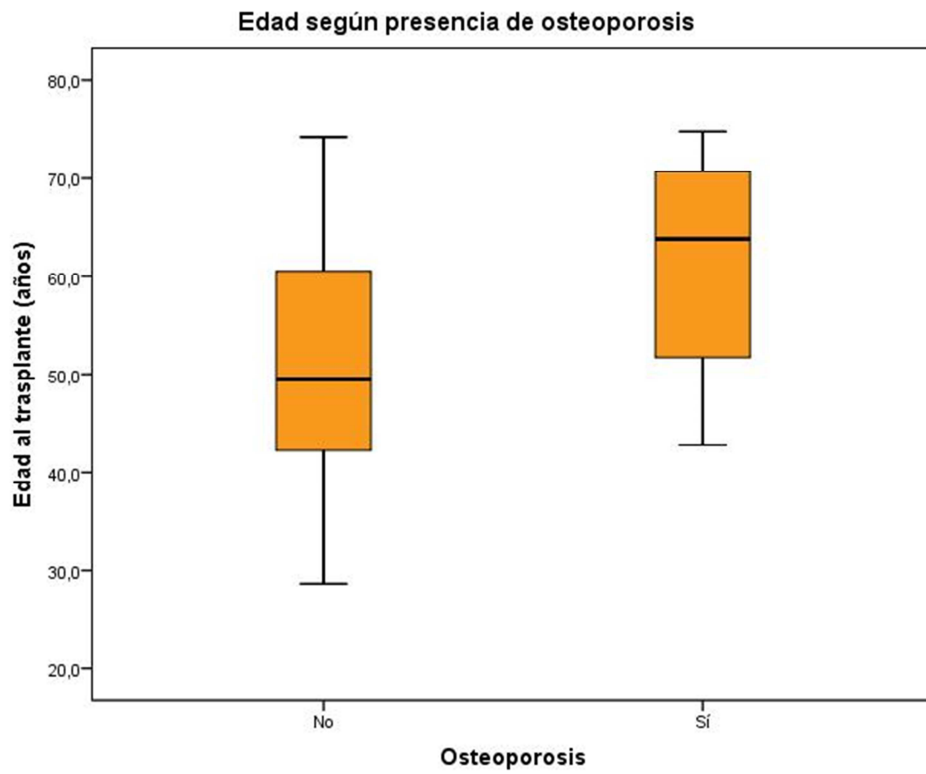


Gráfico 17: Diagrama de cajas: edad de los pacientes según presencia o no de osteoporosis.

DETERMINANTES DE LA PRESENCIA DE ACIDOSIS METABÓLICA CRÓNICA

En el análisis univariante (tabla 7), se relacionaron con la presencia de AMC la dosis de corticoides administrada ajustada por kilo de peso (ver gráfico 18), los valores de PTH que el paciente presenta al año (ver gráfico 19), y la presencia de IRC valorada mediante CKD-EPI. Se quedaron al límite de la significación estadística el haber presentado rechazo del injerto durante el primer año, el ser paciente retrasplantado y el tiempo en diálisis.

Sin embargo, mediante regresión logística multivariante, los mejores determinantes de la presencia de acidosis metabólica crónica fueron la edad y la presencia de IRC durante el año (ver gráficos 20, 21, 22 y 23), con un área bajo la curva (AUC) en curvas ROC del modelo seleccionado de 0.751 (IC95%: 0.623-0.878) (ver gráfico 24).

Tabla 7: Análisis univariante y multivariante del desarrollo de acidosis metabólica crónica durante el primer año

Variables	Univariante			Multivariante		
	OR	IC 95%	Sig.	OR	IC 95%	Sig.
Sexo	1.34	0.45-3.96	0.597			
Edad	0.98	0.94-1.02	0.273	0.95	0.90-1.00	0.033
Diagnóstico			0.298			
ND vs NAE	Ref.					
Glomerulopatía	1.71	0.34-8.68				
PQRAD	0.45	0.07-2.74				
Nefritis intersticial	1.88	0.30-11.63				
Otras	0.45	0.07-2.74				
Tipo diálisis	1.19	0.33-4.31	0.791			
Retrasplante	7.58	0.79-72.68	0.079			
Tiempo diálisis	1.01	1.00-1.02	0.062			
Rechazo	7.58	0.79-72.68	0.079			

(Continúa)

Resultados

DM	1.09	0.27-4.36	0.905			
PTH pretrasplante	1.00	1.00-1.00	0.347			
Dosis corticoides (g/kg)	1.00	1.00-1.07	0.030			
PTH al año	1.01	1.00-1.01	0.028			
Vit D al año	0.96	0.88-1.07	0.475			
DM postrasplante	1.10	0.33-3.63	0.878			
IRC (CKD-EPI)	4.73	1.44-15.46	0.010	8.32	2.03-34.17	0.003
Cambio peso (final-inicio)	1.02	0.94-1.10	0.691			
Peso medio durante año	0.99	0.95-1.92	0.572			
Tt ^o con vitamina D	0.24	0.03-2.09	0.194			

Dosis de corticoides según presencia de Acidosis Metabólica Crónica

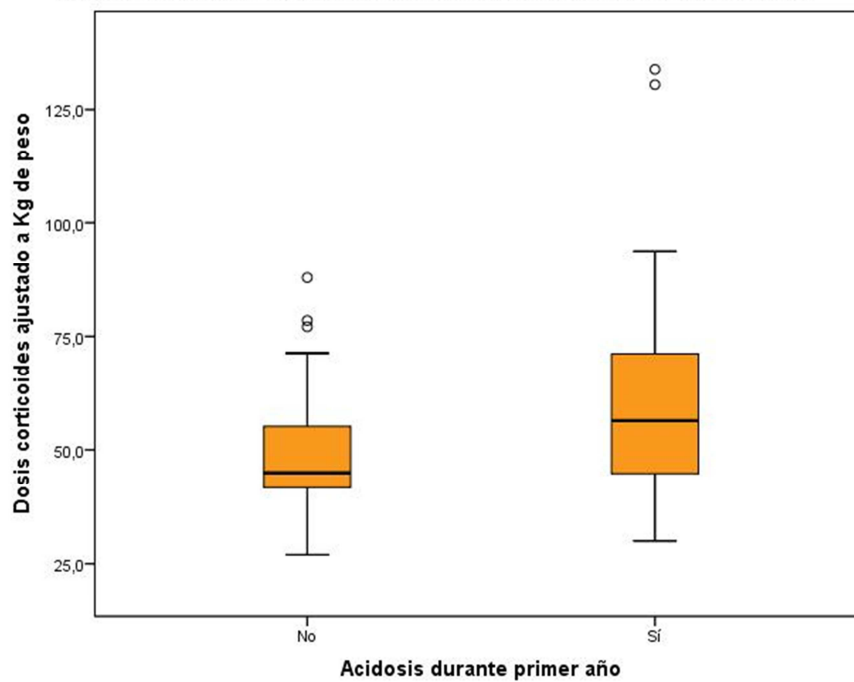


Gráfico 18: Dosis de corticoide ajustado a kg de peso según la presencia de Acidosis Metabólica Crónica.

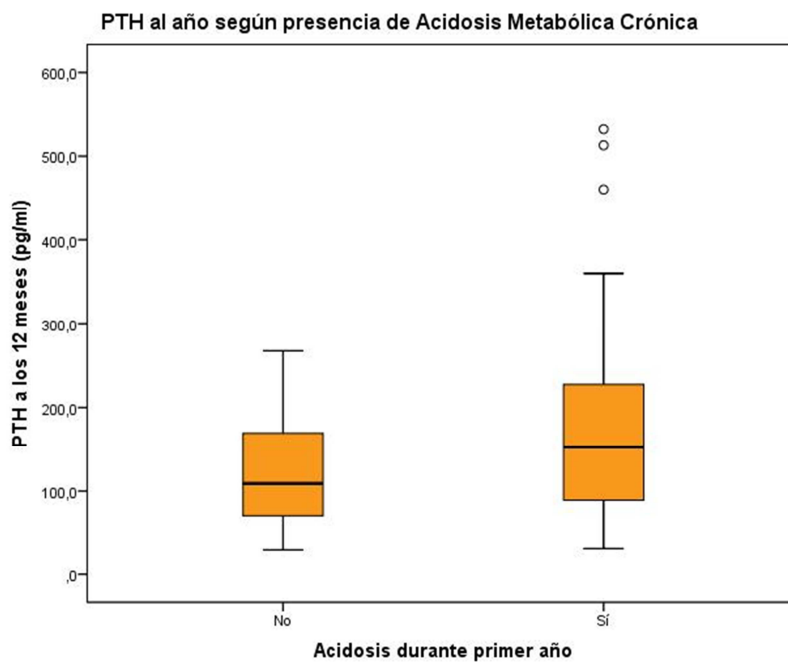


Gráfico 19: Niveles de PTH según la presencia de Acidosis Metabólica Crónica.

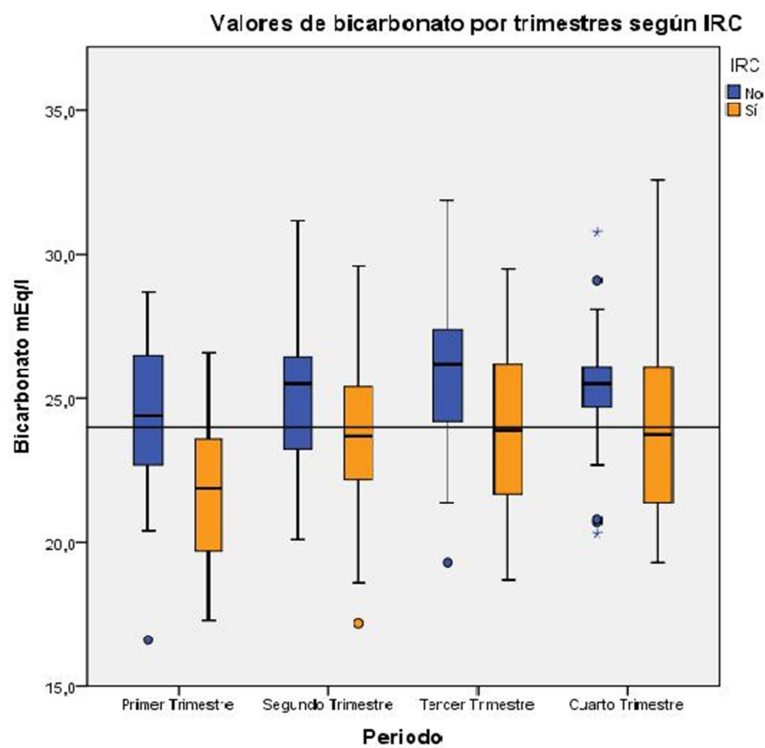


Gráfico 20: Valores de bicarbonato por trimestre según presencia de IRC.

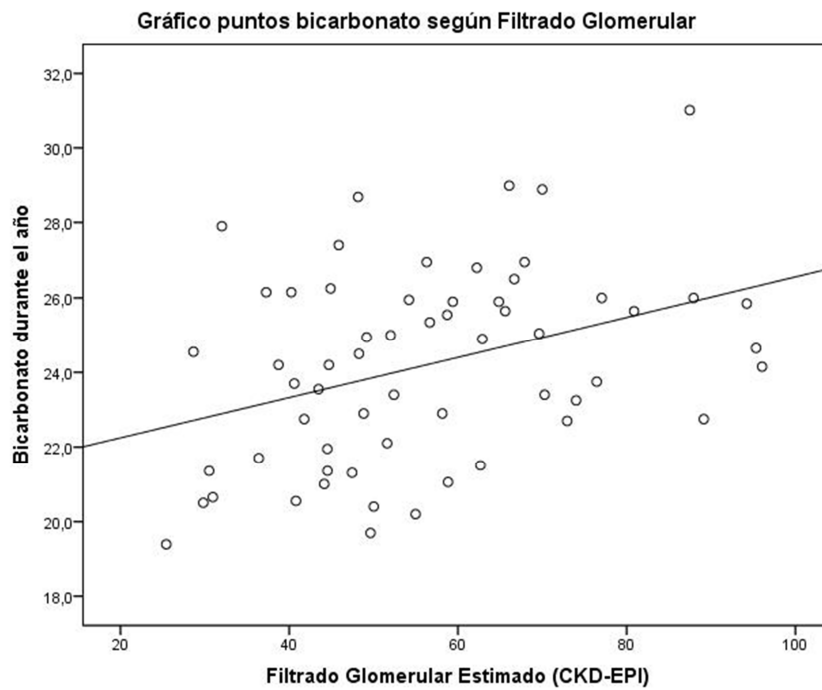


Gráfico 21: Diagrama de puntos entre niveles de bicarbonato según filtrado glomerular estimado en ml/min mediante la fórmula CKD-EPI

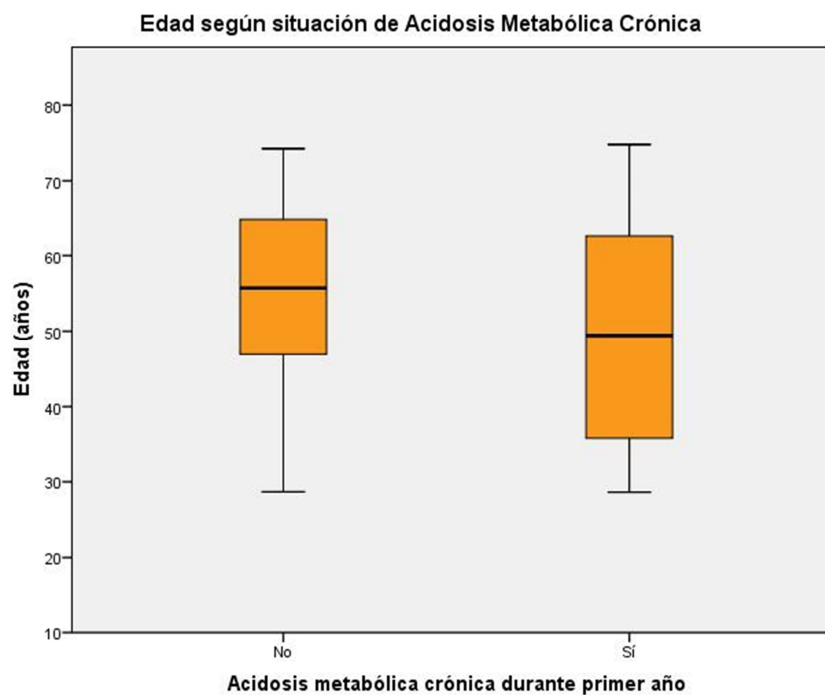


Gráfico 22: Edad según la presencia de acidosis metabólica crónica durante el primer año

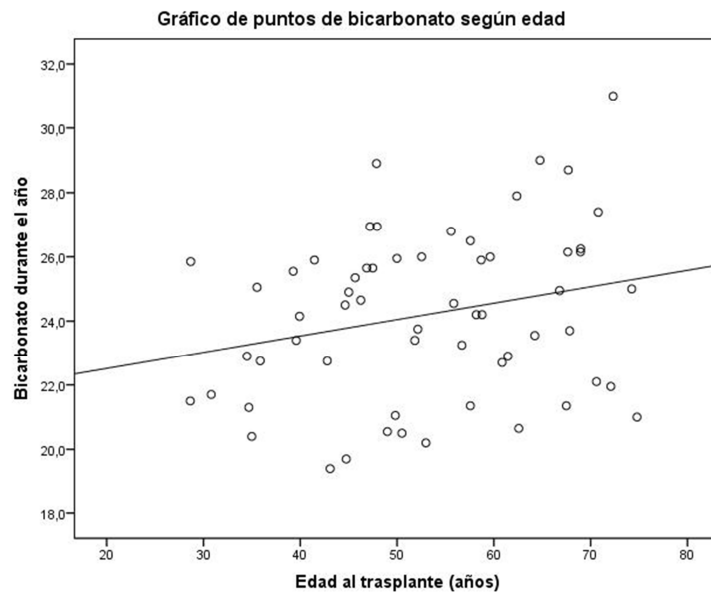


Gráfico 23: Diagrama de puntos entre niveles de bicarbonato durante el primer año según edad

Curva ROC como prueba diagnóstica del modelo elegido

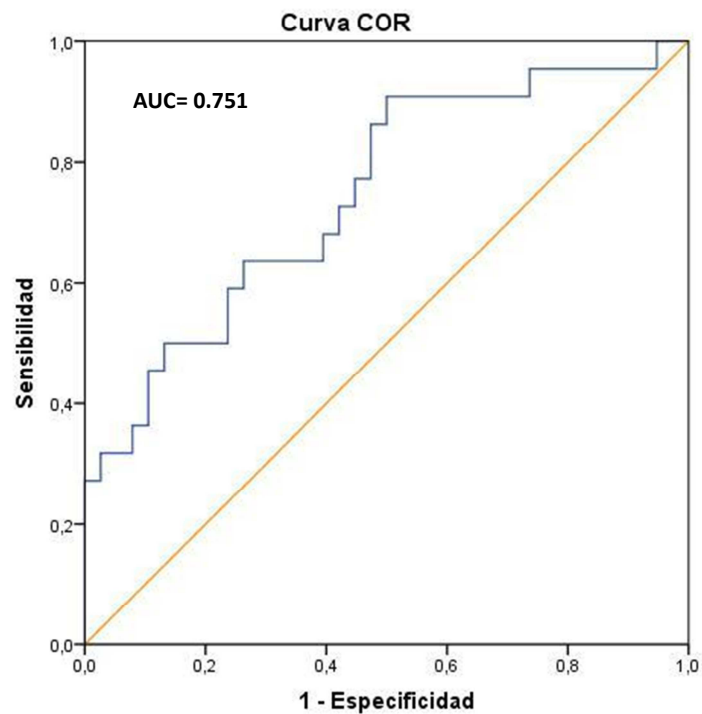


Gráfico 24: AUC mediante curva ROC del modelo seleccionado (variables Edad e IRC) como diagnóstico de la presencia de acidosis metabólica crónica

VALORACIÓN DEL EFECTO DE LA ACIDOSIS METABÓLICA CRÓNICA SOBRE LA PRESENCIA DE OSTEOPOROSIS AL AÑO DEL TRASPLANTE

La presencia de AMC durante el primer año del trasplante se asoció a un riesgo 3.2 veces para la aparición de osteoporosis: RR= 3.22 (IC 95%: 1.09 – 9.49), $p=0.025$. Existió una diferencia de un 24% del riesgo respecto de los pacientes sin AMC: RD= 0.24 (IC 95%: 0.03 – 0.45). La Diferencia de Riesgo de osteoporosis en la Población trasplantada (RDp) fue 0.09 (IC 95%: 0.00-0.18), es decir el 9% de los casos de osteoporosis que ocurrieron en la población trasplantada se podrían haber evitado si no hubieran presentado acidosis metabólica. El 69% de las osteoporosis que ocurren en el grupo con AMC probablemente sean debidas a la propia acidosis (Fracción Atribuible a los Expuestos): AFe= 0.69 (IC 95%: 0.08 – 0.89).

Se analizaron las posibles variables de confusión, siendo la presencia de IRC la única variable confundidora que provocó un cambio relevante (>10%) en el efecto de la AMC sobre la aparición de osteoporosis. Tras ajustar por la variable de confusión, la presencia de AMC se quedó al borde de la significación estadística (tabla 8), con RR diferentes según la presencia o no de IRC (ver tabla 9).

	RR	IC 95%	Sig.
Sin ajustar	3.22	1.09-9.49	0.025
Ajustado a IRC	3.67	0.89-15.10	0.072

Tabla 8: Efecto de la acidosis metabólica crónica sobre la aparición de osteoporosis sin ajustar y ajustado a la presencia de IRC

	RR	IC 95%
Sin IRC	8.40	0.94-75.31
Con IRC	1.78	0.53-5.97

Tabla 9: Efecto de la acidosis metabólica crónica sobre la aparición de osteoporosis en pacientes con y sin IRC

La potencia del estudio asumiendo una prevalencia de exposición a la acidosis metabólica crónica del 31%(104), fue del 77% para una prueba unilateral.

Discusión

Acidosis Metabólica Crónica y Osteoporosis

Corticoides y Otras Variables

PTH

Calcio

Fósforo

Vitamina D

Limitaciones del Estudio

Discusión

ACIDOSIS METABÓLICA CRÓNICA Y OSTEOPOROSIS

Con los resultados del presente estudio podemos afirmar que la AMC es un factor a tener en cuenta durante el primer año tras el TR para evitar el desarrollo de osteoporosis.

Los distintos estudios concluyen que durante este periodo de tiempo se produce la mayor pérdida de DMO, indicándose como responsables de ello múltiples factores, pero sin darle demasiada importancia a la presencia de acidosis metabólica, a pesar de que tanto en población general como fundamentalmente en población con IRC, la acidosis metabólica es un factor evidenciado que predispone al desarrollo de enfermedad ósea. Esta influencia de la AMC, modificada por la presencia de IRC, demuestra su efecto sobre el hueso en población trasplantada, confirmando los resultados de Lima et al. realizados en población con IRC no trasplantada(53).

En la muestra de estudio, el 38.3% de los pacientes presentaron acidosis metabólica en las $\frac{3}{4}$ partes de las analíticas, existiendo un 28.3% de ellos con acidosis metabólica en todas las determinaciones. Durante el primer trimestre tras el trasplante, el 70.0% de los pacientes presentaban acidosis, siendo responsable de ello probablemente la presencia de una función renal más baja que en los sucesivos meses. Al año, permanecían con acidosis metabólica el 41.7% de la muestra. Este valor contrasta con el reportado por Messa et al. donde reportan una prevalencia del 27% en el primer trimestre y del 16% al año pero utilizando un punto de corte inferior al del presente estudio (21 mmol/l)(102). En el presente trabajo se ha utilizado un punto de corte de 24 mmol/l por ser el punto de corte utilizado en los estudios con mayor número de pacientes(99;103;104) y porque en los estudios de intervención que tratan de analizar si la corrección de la acidosis consigue mejoría en el metabolismo óseo, el objetivo diana es un bicarbonato

superior a 24 mmol/l(100). Utilizando un punto de corte igual al actual (24 mmol/l) los resultados son similares a los aportados por otros estudios(104). A pesar de ello, tan sólo el 5% de los pacientes recibían tratamiento con bicarbonato oral.

La presencia de un estado de AMC durante este primer año aumentó el riesgo de desarrollo de osteoporosis 3 veces, siendo responsable del 9% de los casos de osteoporosis observados en la muestra total, con un 24% más de riesgo respecto del grupo sin AMC. Además se demostró la existencia de una tendencia lineal en el riesgo de osteoporosis, de tal manera que a mayor grado de acidosis metabólica, mayor riesgo de osteoporosis similar a lo observado en otros estudios(99).

Son pocos los estudios que valoran la prevalencia de acidosis metabólica en población trasplantada, habiéndose reportado prevalencias del 58% como en el estudio de Yakupoglu et al(103), que contrasta con el 38.3% de nuestra muestra. Sin embargo, en nuestro estudio todas las determinaciones están realizadas durante el primer año, con representación de cada trimestre tomándose varias muestras, mientras que en el estudio de Yakupoglu se realizó una sola determinación en un periodo de 4 años.

Los mejores determinantes de la presencia de AMC en esta muestra fueron la presencia de IRC valorada mediante CKD-EPI y la edad. Resultados coincidentes con los reportados por Yakupoglu et al, donde además encuentran relación con la PTH y los niveles de albúmina(103). En el presente trabajo, la PTH al año de seguimiento influyó en la presencia de AMC en el análisis univariante pero no entró a formar parte en el análisis multivariante probablemente por colinealidad con la IRC. Es lógico pensar que los pacientes con peor función renal van a presentar niveles más altos de PTH. En todos los trimestres evaluados, los pacientes con niveles más bajos de función renal presentaban valores más bajos de bicarbonato. Así, el riesgo de desarrollo de osteoporosis fue diferente para los 2 grupos, siendo el RR de 8.4 para los pacientes sin IRC y de 1.8 para los pacientes con IRC. No obstante, existe evidencia reflejada en forma de series de casos en la que se observa la presencia de acidosis metabólica en pacientes con hiperparatiroidismo primario y función renal normal, no quedando suficientemente

aclarado el mecanismo por el cual se produce, especulándose que la existencia de una hipercalciuria mantenida por los niveles elevados de PTH pudiera dar lugar a una disfunción tubular con el desarrollo de una acidosis tubular renal(114;115). En el presente trabajo no se ha valorado la calciuria de los pacientes ni la capacidad de acidificar la orina de los mismos para descartar la presencia de una acidosis tubular renal y si la acidosis metabólica encontrada fuera debido a este mecanismo.

Esta diferencia de riesgo para los dos grupos no queda suficientemente dilucidada; probablemente en los pacientes sin IRC, la acidosis metabólica sea un factor muy determinante de la aparición de osteoporosis, mientras que en los pacientes con IRC, la acidosis metabólica es un elemento más de una amplia constelación de factores que predisponen al desarrollo de enfermedad ósea.

En cuanto a la edad, cabe destacar la presencia de mayor acidosis metabólica en pacientes de menor edad. Dado que los pacientes de edades más jóvenes son los que manifiestan un incremento del peso durante el primer año, mientras que los pacientes añosos incluso pierden peso, es posible que estas diferencias de acidosis sean debidas a una mayor ingesta proteica en población joven aumentando la carga ácida dietética diaria.

El 20% de los pacientes presentaban osteoporosis al año del trasplante en la muestra del estudio. Este valor es discretamente superior al notificado por otros estudios(30;53), aunque depende del momento evolutivo tras el TR en el que se realice. Por tanto, estos pacientes van a tener aumentado el riesgo de fracturas más de tres veces respecto a los pacientes sin osteoporosis(31), y por tanto la corrección de la pérdida de DMO durante este periodo con la corrección de la acidosis podría ayudar a disminuir este riesgo.

Aunque la pérdida de DMO (osteopenia u osteoporosis) fue similar en cadera y columna, existió el doble de osteoporosis en cadera frente a columna, existiendo un 7% de paciente con osteoporosis tanto en columna como en cadera. Estos datos contractan con los resultados del estudio de Gupta et al. donde no encuentran diferencias entre columna y cadera pero en un estudio realizado en

pacientes tras 5-6 años tras el TR(30). Las diferencias en la pérdida de DMO diferente entre columna y cadera no quedan suficientemente explicadas.

CORTICOIDES Y OTRAS VARIABLES

Para la realización del presente trabajo, se cuantificó la dosis total de corticoides recibida por el paciente, así como su ajuste por peso corporal y la dosis recibida de media al día. Sin embargo, no modificó el efecto de la acidosis metabólica sobre el desarrollo de osteoporosis, ni hubo diferencias en la dosis recibida entre los pacientes con y sin osteoporosis.

Los corticoides son los fármacos inmunosupresores más relacionados con la presencia de pérdida de DMO(58). Una dosis diaria de más de 9 mg se ha relacionado con un aumento de la pérdida de DMO(62). Sin embargo, no todos los estudios coinciden en ello. En pocos estudios se utiliza la dosis total acumulada(69), o ajustada con peso del paciente para valorar la relación con la osteoporosis limitándose tan sólo a agrupar a los pacientes entre tomar o no esteroides en el momento de la densitometría(21;22;30). En este trabajo la dosis mediana al día fue de 9.0 mg, dosis similares a las reportadas por Heaf et al., con una dosis acumulada al año de casi 3.6 gramos (similar a las utilizadas por Trombetti et al.(69), pero sin embargo no se relacionó con la presencia de osteoporosis.

Desde mi punto de vista, dos pueden ser las razones que justifican la ausencia de relación de la osteoporosis con los corticoides en el presente trabajo. Por una parte, la dosis de corticoides recibida es relativamente baja. Debido a los efectos adversos conocidos de su uso, no sólo desde el punto de vista del metabolismo óseo, sino también desde el punto de vista cardiovascular, la tendencia actual es a reducir de manera precoz las dosis de corticoides. En este trabajo, a la mayoría de los pacientes se les indicaba una reducción rápida de prednisona desde los primeros días post-trasplante, recibiendo la inmensa mayoría de ellos 5 mg/día al año del TR, permaneciendo con dosis más elevadas (10 mg/día) tan sólo los

pacientes con alto riesgo inmunológico como los pacientes retrasplantados o aquellos que habían sufrido un episodio de rechazo durante el primer año. El riesgo de osteoporosis con los corticoides no sólo se debe a su dosis, sino también a tratamientos prolongados; en este trabajo, además de las bajas dosis utilizadas, el periodo de seguimiento fue tan sólo de un año, no pudiéndose por tanto valorar su efecto a más largo plazo. Por otra parte, dada la baja dosis utilizada, es posible que su efecto se vea desplazado por otras variables con más potencia durante este periodo como puede ser la AMC.

Ligado a la dosis de corticoides recibida y a la función renal, se puede explicar la relación entre la presencia de rechazo del injerto y la PTH con el riesgo de osteoporosis descrito en algunos estudios(62;74). Un rechazo del injerto va a conllevar un aumento de la dosis de corticoides, y por otra parte va a conllevar una probable menor función renal que va a llevar asociado la presencia de un nuevo aumento de las cifras de PTH y a una nueva situación de acidosis metabólica.

Tampoco existieron diferencias en cuanto al sexo, por razones probablemente similares a las anteriores. Es posible que en este tipo de pacientes (IRC, trasplante renal, etc.), exista una situación similar a lo que sucede con los factores de riesgo cardiovascular clásicos, donde existen una serie de factores de riesgos propios de este tipo de pacientes. En este caso, es posible que durante este primer año existan otros factores de riesgos para el desarrollo de osteoporosis, como la AMC, que ocasionan que factores de riesgo clásicos como el sexo femenino se vean desplazados en los análisis estadísticos de regresión.

PTH

Los valores de PTH al año del seguimiento son inferiores a los que presentaban los pacientes al momento del trasplante con un descenso del 51%, acorde a lo descrito en otros estudios(70). No obstante, son valores elevados si se valora la función renal mediante CICr, donde tan sólo un 23.3% presentan datos de IRC.

Sin embargo, mediante la estimación del FG a través de la fórmula CKD-EPI son valores esperables dado que sólo el 43% presentan una función renal por encima de los 60 ml/min. En el análisis de regresión lineal, los pacientes con IRC por CKD-EPI presentaban un aumento de PTH significativo respecto de los pacientes sin IRC; sin embargo este aumento no fue significativo si se valoraba la función renal mediante C_{ICr}. Esta diferencia de estimación de la función renal entre ambos métodos podría ser la responsable de la distinta influencia de la IRC sobre la PTH descrita en otros estudios(26;71). Los valores de PTH al año se relacionaron con la presencia de AMC, sin embargo, no existió asociación con la presencia de osteoporosis, probablemente por verse desplazada por la variable IRC.

CALCIO

Según los estudios, tras el TR se produce un descenso inicial en las primeras semanas de las cifras de calcio, con un ascenso posterior, permaneciendo los pacientes con valores en el límite alto de la normalidad al año de seguimiento(70).

Estos datos contrastan con las escasas variaciones de los valores de calcio del presente estudio donde además al año se encontraban en límites normales, con tan sólo un 3.3% de los pacientes con niveles mayores de 10.5 mg/dl a pesar de presentar niveles elevados de PTH. Este porcentaje es bastante inferior al reportado por Evenepoel et al. donde informan de un estado de hipercalcemia en el 30% de los pacientes al año, donde los valores de calcio más elevado se encuentran en el grupo con niveles de PTH también más altos(71), aunque cabe destacar que en el presente estudio, un 9% de pacientes estaban en tratamiento con calcimiméticos al año del trasplante y por tanto podría enmascarar este porcentaje de hipercalcemia el cual podría ser más alto del observado. Aunque la función renal informada por el estudio de Evenepoel es similar a la encontrada en el presente trabajo, en el primero es estimada mediante el C_{ICr} en orina de 24 horas el cual sobreestima el verdadero FG y por tanto el mayor porcentaje de hipercalcemia reportado podría explicarse por una peor función renal con incapacidad para la excreción del calcio resultante de la acción de la PTH. Por

otra parte, en estudios de revisión, este porcentaje de hipercalcemia puede ser muy variable, dependiendo del diseño de los mismos(70).

Al igual que en otros trabajos, no hubo diferencias significativas en los valores de calcio en la presencia o no de osteoporosis(74).

FÓSFORO

Situación similar sucede con los valores de fósforo. Éstos decrecen rápidamente tras el trasplante, presentado hipofosforemia, incluso severa, un porcentaje elevado de pacientes(68;69). Los valores medios de fósforo durante el año fueron normales en esta estudio, con un 10% de los pacientes que presentaban valores de fósforo por debajo del límite de la normalidad en las $\frac{3}{4}$ partes de las analíticas, y sin ningún paciente hipofosfatemia severa durante el primer trimestre. Al año del trasplante, todos los pacientes presentaban cifras normales de fósforo, dato que contrasta con lo reportado por Evenepoel et al. donde casi un 40% de los pacientes presentan hipofosfatemia al año(71). Este dato es llamativo dadas las cifras de PTH al año donde sería esperable encontrar una hipofosfatemia manifiesta debido a su efecto fosfatúrico; es posible que la presencia de más de un 50% de pacientes con IRC mediante CKD-EPI justifique estos resultados.

VITAMINA D

Los valores de VitD. encontrados en la muestra son bajos, con casi un 74% de los pacientes con niveles por debajo de 20 ng/ml, aunque no hubo relación con la presencia de osteoporosis. Estos valores son difíciles de comparar con los reflejados en otros estudios dada la enorme disparidad de las mediciones realizadas y del tipo de vitamina D medida(73;75). Sin embargo, llama la atención que son valores bastante bajos respecto a los encontrados en población general(116) para tratarse de un grupo de pacientes pertenecientes a un área

geográfica que podemos considerar con una alta exposición solar. Es posible que estos valores bajos sean debidos al relativo aislamiento domiciliario que sufren estos pacientes durante los primeros momentos del trasplante por el “miedo” al contagio infeccioso de un paciente inmunodeprimido, además de por las recomendaciones de protección solar para evitar la aparición de tumores cutáneos secundarios a los fármacos inmunosupresores, aunque la relación entre los bajos niveles de vitamina D y la escasa exposición solar no está suficientemente aclarada(117).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Son varias las limitaciones del presente estudio.

En primer lugar se trata de una muestra pequeña. Teniendo en cuenta esta limitación, se ha realizado un análisis estadístico lo más parsimonioso posible, obteniendo modelos de regresión con un número pequeño de variables las cuales presentan intervalos de confianza de los estadísticos utilizados con una amplitud aceptable, así como una buena capacidad diagnóstica de los modelos obtenidos y una potencia del estudio (72.0%) que podemos considerar aceptable.

En cuanto al diseño del estudio, se trata de un estudio de cohortes, observacional con las limitaciones que ello conlleva, cuyos resultados deben ser verificados con posterioridad mediante ensayos clínicos randomizados y aleatorizados. Sin embargo, se han recogido todas las variables que se estimaban oportunas según estudios previos, con una recogida de datos exhaustiva y sin errores, además de una escasa pérdida de pacientes, problemas inherentes a otro tipo de estudios como los estudios Caso-Control.

Por otra parte, no se dispone de una valoración basal en el momento del trasplante de la situación ósea de los pacientes mediante densitometría ósea para verificar si se han producido cambios durante el primer año. Sin embargo, al momento del TR los valores medianos de PTH se encontraban en 256 pg/ml, pudiéndolos considerar como valores óptimos según las recomendaciones de las guías y por tanto se puede presuponer, a falta de una biopsia ósea, que no se encontraban ante una EOA o una enfermedad ósea con alto remodelado(41), y por tanto, sin una pérdida de DMO evidente al momento del trasplante. Por otra parte, los valores de PTH pre-trasplante no fueron determinantes de la presencia de osteoporosis en la evolución.

Tampoco ha sido posible valorar si la inmovilización relativa a la que se ven sometidos estos pacientes durante el primer año, ha podido contribuir a la aparición de osteoporosis dada la dificultad para la recogida exacta de esta variable al ser un proceso de difícil medición.

La determinación del bicarbonato se ha realizado en gasometrías venosas. Es conocido que los valores son diferentes respecto a los obtenidos mediante gasometrías arteriales con valores inferiores en los obtenidos por gasometría venosa, sin embargo, varios estudios han determinado que las diferencias suelen ser de 1 mEq/l a favor de la gasometría venosa, aunque estas diferencias son estadísticamente no significativas y clínicamente no relevantes, por lo que los resultados del presente estudio serían similares a los que se obtendrían mediante la realización de gasometrías arteriales(118;119).

Conclusiones

Conclusiones

- Existe una alta prevalencia de acidosis metabólica durante el primer año tras el trasplante renal en nuestra población, sobre todo durante el primer trimestre, siendo la edad y la presencia de insuficiencia renal los principales determinantes de ello.
- El número de pacientes que reciben tratamiento con bicarbonato es bajo.
- La pérdida de densidad mineral ósea durante este periodo es muy elevada, con un alto porcentaje de pacientes que presentan osteoporosis al año de seguimiento.
- En nuestra población, no hubo diferencias en el porcentaje de osteoporosis en cuanto al sexo o la dosis de corticoides administrada, variables clásicas del desarrollo de osteoporosis en población general.
- Respecto a las variables relacionadas con el metabolismo óseo-mineral, los valores de PTH de los pacientes previos al trasplante se encuentran dentro de los límites establecidos por la guías, con un correcto descenso posterior, pero con niveles aún elevados al año.
- Los valores de calcio y fósforo siguieron la evolución descrita en anteriores estudios, pero con un porcentaje bajo de hipercalcemias o hipofosforemias al año.
- Cabe destacar el alto porcentaje de pacientes con déficit de vitamina D al año del trasplante en nuestra población.
- La acidosis metabólica es responsable de un porcentaje importante del aumento del riesgo de osteoporosis en el trasplante renal, y por tanto del riesgo de fracturas. Este aumento del riesgo se ve modificado por la presencia de insuficiencia renal crónica.

Estas conclusiones son extraídas de un estudio observacional con las limitaciones que de ello se derivan. Se necesitan posteriores estudios con diseño de ensayo clínico donde se demuestre que la corrección de la acidosis metabólica disminuye el riesgo de osteoporosis y el posterior descenso del riesgo de fracturas para corroborar esta afirmación.

Bibliografía

Bibliografía

- (1) Matas AJ, Humar A, Gillingham KJ, Payne WD, Gruessner RW, Kandaswamy R, et al. Five preventable causes of kidney graft loss in the 1990s: a single-center analysis. *Kidney Int* 2002 Aug;62(2):704-14.
- (2) Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999 Dec 2;341(23):1725-30.
- (3) Nishikawa K, Terasaki PI. Annual trends and triple therapy--1991-2000. *Clin Transpl* 2001;247-69.
- (4) Marcen R, Teruel JL. Patient outcomes after kidney allograft loss. *Transplant Rev (Orlando)* 2008 Jan;22(1):62-72.
- (5) El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009 Mar;9(3):527-35.
- (6) Hart A, Weir MR, Kasiske BL. Cardiovascular risk assessment in kidney transplantation. *Kidney Int* 2014 Oct 8.
- (7) Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996 Jan;7(1):158-65.
- (8) Tapiawala SN, Tinckam KJ, Cardella CJ, Schiff J, Cattran DC, Cole EH, et al. Delayed graft function and the risk for death with a functioning graft. *J Am Soc Nephrol* 2010 Jan;21(1):153-61.
- (9) Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA, et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int* 2010 Feb;77(4):299-311.
- (10) Sharif A, Baboolal K. Complications associated with new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2012 Jan;8(1):34-42.
- (11) Cosio FG, Kudva Y, van d, V, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, et al. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased

- cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 2005 Jun;67(6):2415-21.
- (12) Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int* 2001 Feb;59(2):732-7.
- (13) Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int* 2002 Oct;62(4):1440-6.
- (14) Porrini E, Moreno JM, Osuna A, Benitez R, Lampreabe I, Diaz JM, et al. Prediabetes in patients receiving tacrolimus in the first year after kidney transplantation: a prospective and multicenter study. *Transplantation* 2008 Apr 27;85(8):1133-8.
- (15) Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, Vincenti F, Filo RS. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation. FK506 Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 1997 Apr 15;63(7):977-83.
- (16) Dharnidharka VR, Ho PL, Stablein DM, Harmon WE, Tejani AH. Mycophenolate, tacrolimus and post-transplant lymphoproliferative disorder: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 2002 Oct;6(5):396-9.
- (17) Sampaio MS, Cho YW, Shah T, Bunnapradist S, Hutchinson IV. Association of immunosuppressive maintenance regimens with posttransplant lymphoproliferative disorder in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2012 Jan 15;93(1):73-81.
- (18) Kasiske BL, Kukla A, Thomas D, Wood IJ, Snyder JJ, Qiu Y, et al. Lymphoproliferative disorders after adult kidney transplant: epidemiology and comparison of registry report with claims-based diagnoses. *Am J Kidney Dis* 2011 Dec;58(6):971-80.
- (19) Funch DP, Ko HH, Travasso J, Brady J, Kew CE, Nalesnik MA, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorder among renal transplant patients in relation to the use of mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2005 Nov 15;80(9):1174-80.
- (20) Adachi JD, Ioannidis G, Pickard L, Berger C, Prior JC, Joseph L, et al. The association between osteoporotic fractures and health-related quality of life as measured by the Health Utilities Index in the Canadian

- Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2003 Nov;14(11):895-904.
- (21) Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation* 2009 Jun 27;87(12):1846-51.
- (22) Vautour LM, Melton LJ, III, Clarke BL, Achenbach SJ, Oberg AL, McCarthy JT. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int* 2004 Feb;15(2):160-7.
- (23) Kasiske BL. Cardiovascular disease after renal transplantation. *Semin Nephrol* 2000 Mar;20(2):176-87.
- (24) Druke TB, Massy ZA. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016 Feb;89(2):289-302.
- (25) Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S. Management of mineral and bone disorder after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012 Jul;21(4):389-403.
- (26) Malluche HH, Monier-Faugere MC, Herberth J. Bone disease after renal transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2010 Jan;6(1):32-40.
- (27) Mitterbauer C, Oberbauer R. Bone disease after kidney transplantation. *Transpl Int* 2008 Jul;21(7):615-24.
- (28) Riancho JA. Osteoporosis y trasplante renal. *Nefrología Sup Ext* 2013;4(1):3-9.
- (29) K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
- (30) Gupta AK, Huang M, Prasad GV. Determinants of bone mineral density in stable kidney transplant recipients. *J Nephrol* 2008 Dec;25(3):373-83.
- (31) Akaberi S, Simonsen O, Lindergard B, Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant patients? *Am J Transplant* 2008 Dec;8(12):2647-51.
- (32) Bellorin-Font E, Rojas E, Carlini RG, Suniaga O, Weisinger JR. Bone remodeling after renal transplantation. *Kidney Int Suppl* 2003 Jun;(85):S125-S128.

- (33) Rojas E, Carlini RG, Clesca P, Arminio A, Suniaga O, De EK, et al. The pathogenesis of osteodystrophy after renal transplantation as detected by early alterations in bone remodeling. *Kidney Int* 2003 May;63(5):1915-23.
- (34) Westeel FP, Mazouz H, Ezaitouni F, Hottelart C, Ivan C, Fardellone P, et al. Cyclosporine bone remodeling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation. *Kidney Int* 2000 Oct;58(4):1788-96.
- (35) Zhang R, Chouhan KK. Metabolic bone diseases in kidney transplant recipients. *World J Nephrol* 2012 Oct 6;1(5):127-33.
- (36) Lopez Oliva MO, Del Castillo CD, Sanchez PJ. [Changes in bone and mineral metabolism in kidney transplant patients with chronic kidney disease]. *Nefrologia* 2009;29 Suppl 1:31-7.
- (37) Weisinger JR, Carlini RG, Rojas E, Bellorin-Font E. Bone disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 Nov;1(6):1300-13.
- (38) Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, Fraser LA, Jamal SA, Cadarette SM, et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014 Oct;86(4):810-8.
- (39) Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014 Jan;85(1):166-73.
- (40) Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006 Oct;70(7):1358-66.
- (41) Torregrosa JV, Bover J, Cannata AJ, Lorenzo V, de Francisco AL, Martinez I, et al. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrologia* 2011;31 Suppl 1:3-32.
- (42) Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, Monier-Faugere MC, Malluche H, Hruska KA. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int* 2014 Jan;85(1):142-50.
- (43) Babayev R, Nickolas TL. Can one evaluate bone disease in chronic kidney disease without a biopsy? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014 Jul;23(4):431-7.

-
- (44) Moorthi RN, Moe SM. Recent advances in the noninvasive diagnosis of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2013 Nov;84(5):886-94.
- (45) Ott SM. Bone strength: more than just bone density. *Kidney Int* 2016 Jan;89(1):16-9.
- (46) LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, Ballanti P, Adami S, Milani S, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* 1990 Jan;8(1):39-51.
- (47) Liu WC, Yen JF, Lang CL, Yan MT, Lu KC. Bisphosphonates in CKD patients with low bone mineral density. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:837573.
- (48) Malluche HH, Davenport DL, Cantor T, Monier-Faugere MC. Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 Jul;9(7):1254-62.
- (49) Evenepoel P, D'Haese P, Brandenburg V. Sclerostin and DKK1: new players in renal bone and vascular disease. *Kidney Int* 2015 Aug;88(2):235-40.
- (50) Liu S, Song W, Boulanger JH, Tang W, Sabbagh Y, Kelley B, et al. Role of TGF-beta in a mouse model of high turnover renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res* 2014 May;29(5):1141-57.
- (51) Qureshi AR, Olauson H, Witasz A, Haarhaus M, Brandenburg V, Wernerson A, et al. Increased circulating sclerostin levels in end-stage renal disease predict biopsy-verified vascular medial calcification and coronary artery calcification. *Kidney Int* 2015 Dec;88(6):1356-64.
- (52) del Pozo-Fernandez C, Lopez-Menchero-Martinez R, Alvarez-Avellan L, Albero-Molina MD, Sanchez-Rodriguez L. Compliance with objectives based on different guidelines (KDIGO/S.E.N.) and analysis of the individual variability of mineral metabolism in haemodialysis patients in the medium term. *Nefrologia* 2013;33(5):675-84.
- (53) Lima GA, Paranhos-Neto FD, Silva LC, de Mendonca LM, Delgado AG, Leite M, Jr., et al. Bone Density Is Directly Associated With Glomerular Filtration and Metabolic Acidosis but Do Not Predict Fragility Fractures in Men With Moderate Chronic Kidney Disease. *J Clin Densitom* 2014 Apr 4.
- (54) Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ, Jr., Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a

- systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Jan;6(1):50-62.
- (55) Gonzalez E, Rojas-Rivera J, Polanco N, Morales E, Morales JM, Egido J, et al. Effects of oral paricalcitol on secondary hyperparathyroidism and proteinuria of kidney transplant patients. *Transplantation* 2013 Apr 15;95(7):e49-e52.
- (56) Deb DK, Sun T, Wong KE, Zhang Z, Ning G, Zhang Y, et al. Combined vitamin D analog and AT1 receptor antagonist synergistically block the development of kidney disease in a model of type 2 diabetes. *Kidney Int* 2010 Jun;77(11):1000-9.
- (57) Lemann J, Jr., Adams ND, Wilz DR, Brenes LG. Acid and mineral balances and bone in familial proximal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2000 Sep;58(3):1267-77.
- (58) Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012 Sep;41(3):595-611.
- (59) Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998 Jul 15;102(2):274-82.
- (60) Torregrosa JV. *Patología Óseo Metabólica en Trasplante Renal*. 2006.
- (61) Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int* 2004 Apr;15(4):323-8.
- (62) Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N. Hyperparathyroidism and long-term bone loss after renal transplantation. *Clin Transplant* 2003 Jun;17(3):268-74.
- (63) Marcen R, Caballero C, Galeano C, Pascual J, Ocana J, Tenorio M, et al. Lumbar bone mineral density after kidney transplantation: a three-year prospective study. *Transplant Proc* 2005 Apr;37(3):1466-7.
- (64) Bozkaya G, Nart A, Uslu A, Onman T, Aykas A, Dogan M, et al. Impact of calcineurin inhibitors on bone metabolism in primary kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2008 Jan;40(1):151-5.
- (65) Kirino S, Fukunaga J, Ikegami S, Tsuboi H, Kimata M, Nakata N, et al. Regulation of bone metabolism in immunosuppressant (FK506)-treated rats. *J Bone Miner Metab* 2004;22(6):554-60.

- (66) Dissanayake IR, Goodman GR, Bowman AR, Ma Y, Pun S, Jee WS, et al. Mycophenolate mofetil: a promising new immunosuppressant that does not cause bone loss in the rat. *Transplantation* 1998 Jan 27;65(2):275-8.
- (67) Kneissel M, Luong-Nguyen NH, Baptist M, Cortesi R, Zumstein-Mecker S, Kossida S, et al. Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts. *Bone* 2004 Nov;35(5):1144-56.
- (68) Bhan I, Shah A, Holmes J, Isakova T, Gutierrez O, Burnett SM, et al. Post-transplant hypophosphatemia: Tertiary 'Hyper-Phosphatoninism'? *Kidney Int* 2006 Oct;70(8):1486-94.
- (69) Trombetti A, Richert L, Hadaya K, Graf JD, Herrmann FR, Ferrari SL, et al. Early post-transplantation hypophosphatemia is associated with elevated FGF-23 levels. *Eur J Endocrinol* 2011 May;164(5):839-47.
- (70) Sprague SM, Belozeroff V, Danese MD, Martin LP, Olgaard K. Abnormal bone and mineral metabolism in kidney transplant patients--a review. *Am J Nephrol* 2008;28(2):246-53.
- (71) Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004 May;19(5):1281-7.
- (72) Baia LC, Heilberg IP, Navis G, de Borst MH. Phosphate and FGF-23 homeostasis after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2015 Nov;11(11):656-66.
- (73) Savaj S, Ghods FJ. Vitamin D, parathyroid hormone, and bone mineral density status in kidney transplant recipients. *Iran J Kidney Dis* 2012 Jul;6(4):295-9.
- (74) Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N. Bone loss after renal transplantation: role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine and systemic disease. *Clin Transplant* 2000 Oct;14(5):457-63.
- (75) Lim WH, Coates PS, Russ GR, Coates PT. Hyperparathyroidism and vitamin D deficiency predispose to bone loss in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009 Sep 15;88(5):678-83.
- (76) Kandil E, Florman S, Alabbas H, Abdullah O, McGee J, Noureldine S, et al. Exploring the effect of parathyroidectomy for tertiary

- hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Med Sci* 2010 May;339(5):420-4.
- (77) de Sevaux RG, Hoitsma AJ, van Hoof HJ, Corstens FJ, Wetzels JF. Abnormal vitamin D metabolism and loss of bone mass after renal transplantation. *Nephron Clin Pract* 2003 Jan;93(1):C21-C28.
- (78) de Sevaux RG, Hoitsma AJ, Corstens FH, Wetzels JF. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002 Jun;13(6):1608-14.
- (79) Palmer SC, Strippoli GF, McGregor DO. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2005 Apr;45(4):638-49.
- (80) Palmer SC, McGregor DO, Strippoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD005015.
- (81) Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY, Marshall C, Thistlethwaite JR, Sprague SM. Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. *Transplantation* 2004 Oct 27;78(8):1233-6.
- (82) Wissing KM, Broeders N, Moreno-Reyes R, Gervy C, Stallenberg B, Abramowicz D. A controlled study of vitamin D3 to prevent bone loss in renal-transplant patients receiving low doses of steroids. *Transplantation* 2005 Jan 15;79(1):108-15.
- (83) Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, Johnson MG, Lemon CC, Vo TN, et al. Treatment of Vitamin D Insufficiency in Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2015 Aug 3.
- (84) Borrego Utiel FJ, Bravo Soto JA, Merino Perez MJ, Gonzalez C, I, Lopez J, V, Garcia AT, et al. Effect of paricalcitol on mineral bone metabolism in kidney transplant recipients with secondary hyperparathyroidism. *Nefrologia* 2015 Jul;35(4):363-73.
- (85) Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 Jan;4(1):221-33.
- (86) Conley E, Muth B, Samaniego M, Lotfi M, Voss B, Armbrust M, et al. Bisphosphonates and bone fractures in long-term kidney transplant recipients. *Transplantation* 2008 Jul 27;86(2):231-7.

- (87) Huang WH, Lee SY, Weng CH, Lai PC. Use of alendronate sodium (Fosamax) to ameliorate osteoporosis in renal transplant patients: a case-control study. *PLoS One* 2012;7(11):e48481.
- (88) Okamoto M, Yamanaka S, Yoshimoto W, Shigematsu T. Alendronate as an effective treatment for bone loss and vascular calcification in kidney transplant recipients. *J Transplant* 2014;2014:269613.
- (89) Torregrosa JV, Fuster D, Monegal A, Gentil MA, Bravo J, Guirado L, et al. Efficacy of low doses of pamidronate in osteopenic patients administered in the early post-renal transplant. *Osteoporos Int* 2011 Jan;22(1):281-7.
- (90) Newman CL, Creecy A, Granke M, Nyman JS, Tian N, Hammond MA, et al. Raloxifene improves skeletal properties in an animal model of cystic chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015 Oct 21.
- (91) Rudolf Wuethrich. Denosumab for Prevention of Osteoporosis in Renal Transplant Recipients (POSTOP). ClinicalTrials gov identifier: NCT01377467 2014Available from: URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01377467>
- (92) Hakim RM, Lazarus JM. Biochemical parameters in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1988 Mar;11(3):238-47.
- (93) Kraut JA, Madias NE. Metabolic Acidosis of CKD: An Update. *Am J Kidney Dis* 2016 Feb;67(2):307-17.
- (94) Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2005 Jun;45(6):978-93.
- (95) Lemann J, Jr., Litzow JR, Lennon EJ. The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest* 1966 Oct;45(10):1608-14.
- (96) Brezina B, Qunibi WY, Nolan CR. Acid loading during treatment with sevelamer hydrochloride: mechanisms and clinical implications. *Kidney Int Suppl* 2004 Sep;(90):S39-S45.
- (97) Tejedor A, Tejedor M. Trastornos del equilibrio ácido-básico. In: Arias M, editor. *Hernando Nefrología Clínica*. 4ª ed. 2014. p. 113-46.

- (98) Gasser JA, Hulter HN, Imboden P, Krapf R. Effect of chronic metabolic acidosis on bone density and bone architecture in vivo in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014 Mar 1;306(5):F517-F524.
- (99) Chen W, Melamed ML, Abramowitz MK. Serum Bicarbonate and Bone Mineral Density in US Adults. *Am J Kidney Dis* 2014 Aug 26.
- (100) Domrongkitchaiporn S, Pongskul C, Sirikulchayanonta V, Stitchantrakul W, Leeprasert V, Ongphiphadhanakul B, et al. Bone histology and bone mineral density after correction of acidosis in distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2002 Dec;62(6):2160-6.
- (101) Witham MD, Lamb EJ. Should chronic metabolic acidosis be treated in older people with chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant* 2015 Sep 28.
- (102) Messa PG, Alfieri C, Vettoretti S. Metabolic acidosis in renal transplantation: neglected but of potential clinical relevance. *Nephrol Dial Transplant* 2015 May 2.
- (103) Yakupoglu HY, Corsenca A, Wahl P, Wuthrich RP, Ambuhl PM. Posttransplant acidosis and associated disorders of mineral metabolism in patients with a renal graft. *Transplantation* 2007 Nov 15;84(9):1151-7.
- (104) van den Berg E, Engberink MF, Brink EJ, van Baak MA, Joosten MM, Gans RO, et al. Dietary acid load and metabolic acidosis in renal transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 Nov;7(11):1811-8.
- (105) Heering P, Ivens K, Aker S, Grabensee B. Distal tubular acidosis induced by FK506. *Clin Transplant* 1998 Oct;12(5):465-71.
- (106) Starke A, Corsenca A, Kohler T, Knubben J, Kraenzlin M, Uebelhart D, et al. 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.
- (107) Macro !COR for SPSS Statistics. Cohort Study (Risk): Association Measures [computer program]. Version V2009.07.03 2009.
- (108) Macro !SCOR for SPSS Statistics. Stratified Cohort Study (Risk): Standardized and pooled estimates. [computer program]. Version V2012.03.20 2012.
- (109) Stevens LA, Schmid CH, Greene T, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration

- (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². *Am J Kidney Dis* 2010 Sep;56(3):486-95.
- (110) Gera M, Slezak JM, Rule AD, Larson TS, Stegall MD, Cosio FG. Assessment of changes in kidney allograft function using creatinine-based estimates of glomerular filtration rate. *Am J Transplant* 2007 Apr;7(4):880-7.
- (111) Townamchai N, Praditpornsilpa K, Chawatanarat T, Avihingsanon Y, Tiranathanagul K, Katavetin P, et al. The validation of estimated glomerular filtration rate (eGFR) equation for renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 2013 Mar;79(3):206-13.
- (112) Script AllSetsReg - Logistic regression model [computer program]. Version V2009-04-06 2009.
- (113) Macro !NR2IS for SPSS Statistic. Sample Size (Risk) & Power Determination: Two independent samples [computer program]. 2009.
- (114) Lo TE, Tan IT. Distal renal tubular acidosis in primary hyperparathyroidism. *BMJ Case Rep* 2015;2015.
- (115) Muthukrishnan J, Hari Kumar KV, Jha R, Jha S, Modi KD. Distal renal tubular acidosis due to primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2008 Dec;14(9):1133-6.
- (116) Souberbielle JC. Epidemiology of vitamin-D deficiency. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2016 Mar 1;14(1):7-15.
- (117) Haq A, Svobodova J, Imran S, Stanford C, Razzaque MS. Vitamin D deficiency: A single centre analysis of patients from 136 countries. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016 Feb 11.
- (118) Lim BL, Kelly AM. A meta-analysis on the utility of peripheral venous blood gas analyses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department. *Eur J Emerg Med* 2010 Oct;17(5):246-8.
- (119) Bloom BM, Grundlingh J, Bestwick JP, Harris T. The role of venous blood gas in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Emerg Med* 2014 Apr;21(2):81-8.