



Revisión breve

Avances en la valoración de la salud ósea en el trasplantado renal

María José Pérez-Sáez^{a,b,c}, Daniel Prieto-Alhambra^{b,d,e}, Adolfo Díez-Pérez^{b,e,f}
y Julio Pascual^{a,b,c,*}

^a Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Institut Mar d'Investigacions Mèdiques, Barcelona, España

^c REDinREN, Instituto Carlos III, Madrid, España

^d Oxford NIHR Musculoskeletal Biomedical Research Unit. Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences. University of Oxford, Oxford, Inglaterra, Reino Unido

^e CIBERFES, Instituto Carlos III, Madrid, España

^f Servicio de Medicina Interna, Hospital del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de enero de 2017

Aceptado el 5 de abril de 2017

On-line el 11 de noviembre de 2017

Palabras clave:

Enfermedad mineral ósea

Trasplante renal

Fracturas

Resistencia ósea

Score trabecular óseo

Microindentación ósea

RESUMEN

La enfermedad ósea asociada a la enfermedad renal crónica, y en particular en el paciente trasplantado renal, representa una causa de frecuente morbimortalidad, sobre todo porque predispone a un mayor riesgo de fractura osteoporótica. Este hecho, bien conocido desde hace décadas, no ha estimulado lo suficiente hasta la fecha el desarrollo de una adecuada estrategia diagnóstica. Si dejamos aparte la biopsia ósea, técnica invasiva y escasamente utilizada, no disponemos de herramientas capaces de estimar de manera precisa el riesgo de fractura en el paciente renal. La escasa validación externa de técnicas aplicadas en la población general como la densitometría ósea hace que su uso tampoco sea sistemático. Por tanto, la identificación de qué pacientes tienen mayor riesgo de fractura y son susceptibles de intervención preventiva es una necesidad no cubierta.

La resistencia ósea, definida como la capacidad del hueso para resistir la fractura, viene determinada por la cantidad de material mineral (medida como densidad mineral ósea por densitometría ósea), la arquitectura trabecular y la calidad del tejido óseo. El score trabecular óseo estima la microarquitectura ósea y valores bajos se han demostrado como predictores independientes de mayor riesgo de fractura. La microindentación ósea es una técnica mínimamente invasiva capaz de medir la resistencia ósea que el hueso opone a la apertura de *micro-cracks* (separación microscópica de fibras de colágena mineralizada), y con ello, las propiedades biomecánicas del tejido óseo. La buena correlación con el riesgo de fractura de los parámetros medidos con el score trabecular óseo o la microindentación en

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: julpascual@gmail.com (J. Pascual).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.04.002>

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

diversas poblaciones, superior a la propia densitometría ósea, nos ha estimulado a desarrollar su potencial aplicación en los pacientes con enfermedad renal crónica y trasplantados renales.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Advances in the evaluation of bone health in kidney transplant patients

A B S T R A C T

Keywords:

Bone mineral disease
Kidney transplant
Fractures
Bone strength
Trabecular bone score
Bone microindentation

Bone disease related to chronic kidney disease and, particularly, to kidney transplant patients is a common cause of morbidity and mortality, especially due to a higher risk of osteoporotic fractures. Despite the fact that this has been known for decades, to date, an appropriate diagnostic strategy has yet to be established. Apart from bone biopsy, which is invasive and scarcely used, no other technique is available to accurately establish the risk of fracture in kidney patients. Techniques applied to the general population, such as bone densitometry, have not been subjected to sufficient external validation and their use is not systematic. This means that the identification of patients at risk of fracture and therefore those who are candidates for preventive strategies is an unmet need.

Bone strength, defined as the ability of the bone to resist fracture, is determined by bone mineral density (measured by bone densitometry), trabecular architecture and bone tissue quality. The trabecular bone score estimates bone microarchitecture, and low values have been described as an independent predictor of increased fracture risk. Bone microindentation is a minimally invasive technique that measures resistance of the bone to micro-cracks (microscopic separation of mineralised collagen fibres), and therefore bone tissue biomechanical properties. The superiority over bone densitometry of the correlation between the parameters measured by trabecular bone score and microindentation with the risk of fracture in diverse populations led us to test its feasibility in chronic kidney disease and kidney transplant patients.

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El establecimiento de la salud ósea en la población con enfermedad renal crónica (ERC) sigue siendo una asignatura pendiente. Las guías disponibles indican que la salud ósea se evalúe mediante pruebas como la radiografía de columna para el despistaje de fracturas vertebrales asintomáticas o la densitometría ósea (*dual X-ray absorptiometry*, DXA) para la determinación de la densidad mineral ósea (DMO)¹⁻³. Sin embargo, la DMO no es la única característica que influye en la capacidad del hueso para absorber la energía de un impacto y no fracturarse. Otras propiedades como la microarquitectura ósea o la calidad tisular se han descrito como determinantes de la resistencia ósea a la fractura. Además, aunque existe una buena correlación entre la DMO y el riesgo de fractura en población general, la validación de la DXA como técnica diagnóstica de referencia en población renal no está clara, siendo su práctica rutinaria poco habitual⁴.

Hemos revisado las diversas estrategias diagnósticas en la evaluación de la salud ósea en el paciente renal, con especial interés en el receptor de un trasplante renal (TR).

Justificación: enfermedad ósea postrasplante renal y fracturas

La enfermedad mineral ósea de la ERC se caracteriza por alteraciones en el recambio, la mineralización y la densidad ósea, que inducen un aumento de la fragilidad ósea y un mayor riesgo de fracturas². En el paciente trasplantado constituye una entidad propia, con peculiaridades asociadas a la recuperación de la función renal, el hiperparatiroidismo persistente⁵ y el tratamiento inmunosupresor, inherente al proceso del trasplante⁶.

La principal alteración en el remodelado óseo postrasplante renal es el descenso en la formación y mineralización ósea, con predominio persistente de la resorción. De hecho, en los primeros 6 meses postrasplante se produce un descenso rápido de la DMO⁷, que posteriormente se atenúa⁸, muy probablemente en relación con el descenso de dosis de glucocorticoides. Como resultado, se ha descrito un mayor riesgo de fractura tras el TR (tablas 1 y 2)⁹⁻²³, inicialmente incluso mayor que el que presentan los pacientes en diálisis¹². Además, se ha comprobado que este incremento de riesgo persiste en el postrasplante tardío¹⁷.

Tabla 1 – Principales estudios que describen el riesgo de fractura en los pacientes con trasplante renal en población de EE. UU. y Canadá

Estudio	Tipo de estudio	N	Principales hallazgos
Kalker et al. ⁹	Retrospectivo	214	Incidencia acumulada de fractura (100% pie): 10% a 2 años
Ramsey-Goldman et al. ¹⁰	Retrospectivo	432	Incidencia fractura (pie 42,4%): 39/1.000 personas/año
Abbott et al. ¹¹	Registro	33.479	Incidencia de fractura (fémur 34,8%): 6.90/1.000 personas/año (H); 9.93/1.000 personas/año (M)
Ball et al. ¹²	Registro	59.944	Incidencia fractura de cadera: 3,3/1.000 personas/año
Conley et al. ¹³	Retrospectivo	554	Incidencia fractura (no vertebral ni cadera): No BF 36,7/1.000 personas/año vs. BF 99,6/1.000 personas/año
Nikkel et al. ¹⁴	Registro	77.430	Incidencia acumulada fractura (pie/tobillo 28,2%): 22,5% a 5 años
Rizzari et al. ¹⁵	Prospectivo	791 (DV) 450 (DF)	Incidencia acumulada de fractura (con retirada precoz de GC): 1-4% (un año); 9-33% (10 años)
Nikkel et al. ¹⁶	Registro	68.814	Incidencia fractura (fémur 29%): 5,8/1.000 personas/año (retirada GC precoz) vs. 8/1.000 personas/año
Naylor et al. ¹⁷	Registro	4.821	Incidencia fractura no vertebral (antebrazo, húmero, cadera): 5,6/1.000 personas/año
Naylor et al. ¹⁸	Registro	2.723	11,1/1.000 personas/año (M > 50 años) Incidencia fractura mayor: 8,1/1.000 personas/año

BF: bisfosfonatos; DF: donante fallecido; DV: donante vivo; EE. UU.: Estados Unidos; GC: glucocorticoides; H: hombres; M: mujeres.

Tabla 2 – Principales estudios que describen el riesgo de fractura en los pacientes con trasplante renal en población europea

Estudio	Tipo de estudio	N	Principales hallazgos
De Sevaux et al. ¹⁹	Prospectivo	61	Incidencia de fractura (un 50% de cadera): 34/1.000 personas/año
Opelz et al. ²⁰	Registro	20.509	Incidencia acumulada fractura cadera: 0,85% a 5 años
Ferro et al. ²¹	Registro	21.769	Incidencia de fractura hospitalaria: 9,9/1.000 personas/año
Hansen et al. ²²	Registro	1.504	1,54/1.000 personas/año Cualquier fractura: Hazard ratio 1,94 [1,72-2,18]
Dey et al. ²³	Registro	1.081	Incidencia de fractura sintomática: 37,6/1.000 personas/año

Estado del arte: diagnóstico de la enfermedad ósea en el trasplante renal

Por lo tanto, determinar la salud ósea en el paciente renal es muy relevante para la estimación individual del riesgo de fractura. Disponemos de técnicas de laboratorio como los marcadores de remodelado óseo, o cruentas como la biopsia ósea, pero no resulta claro qué test diagnósticos predicen mejor el riesgo de fractura. A diferencia de lo que ocurre en la población general, las escalas de riesgo o la DXA tienen un poder predictivo mucho más limitado.

Para profundizar en el diagnóstico de la enfermedad ósea es necesario entender las distintas propiedades que constituyen la resistencia ósea. La *cantidad ósea* se determina por la DMO y se expresa como gramos de mineral por área ósea (o volumen si la medimos por tomografía computarizada).

En cualquier individuo viene determinada por la masa ósea máxima alcanzada y la velocidad de pérdida ósea. Otros aspectos de calidad ósea contribuyen a la resistencia mecánica del hueso: la *distribución espacial del hueso* a nivel macroscópico (geometría) y microscópico (microarquitectura), y la *composición* del propio tejido óseo. La distribución espacial ósea se puede determinar mediante diferentes técnicas de imagen, desde la radiografía simple hasta la tomografía de alta definición o la resonancia magnética²⁴. Cuanto mayor sea la resolución de las imágenes, mejor será la posibilidad de estimar con precisión la estructura ósea microscópica. Por otro lado, los componentes físicos, químicos y biológicos del tejido óseo son igualmente relevantes para la fuerza ósea y pueden contribuir a un mejor o peor comportamiento mecánico del hueso, incluyendo características del colágeno²⁵, grado y homogeneización de la mineralización²⁶ y proteínas no colágenas²⁷.

Para el diagnóstico de la enfermedad ósea postrasplante renal disponemos de distintas técnicas que aportan información sobre las diferentes propiedades óseas.

La radiografía ósea permite identificar lesiones características de la osteodistrofia renal, pero los cambios aparecen muy tardíamente. Su valor diagnóstico principal es la capacidad de detectar fracturas vertebrales asintomáticas, hecho que predispone a padecer una fractura mayor osteoporótica, seleccionando así una población con mayor riesgo de fractura.

Por otro lado, la aplicación del Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), que estima la probabilidad de fractura mayor osteoporótica (vertebral clínica, cadera, antebrazo y húmero) a 10 años aplicando un algoritmo basado en edad, sexo y factores clínicos (con o sin la DMO), no está extendida entre los pacientes con ERC²⁸, y se desconoce su capacidad predictiva en esta población. En un estudio reciente se aplicó el score FRAX a pacientes TR con una media de 1,1 años postrasplante, la mayoría de los cuales se categorizaron como de «bajo riesgo» de fractura a 10 años, objetivándose un modesto poder predictivo del score, ya que un 4,6% de los pacientes sufrieron una fractura a 10 años²⁹.

La DXA es actualmente el método estándar para determinar la DMO en la población general y se utiliza en el cribado de osteoporosis en población con ERC. Proporciona información acerca de la cantidad total de mineral en la zona de hueso escaneada –normalmente cuello del fémur y columna vertebral– aunque no distingue cambios en el recambio óseo o las características de la matriz ósea. En pacientes con ERC, las calcificaciones tisulares o vasculares pueden interferir con las mediciones óseas y dar valores falsamente elevados. Asimismo, la movilización de calcio postrasplante podría disminuir los valores de DMO, sin realmente cambiar el contenido mineral óseo.

En pacientes con ERC grados 3-5D no se recomienda la realización rutinaria de DXA para la determinación de la DMO, debido a su bajo poder predictivo de fracturas y a su incapacidad para diagnosticar el tipo de osteodistrofia renal². En la población con ERC, la DMO lumbar o en cadera puede ser engañosa y conducir a la administración inadecuada de fármacos antirresortivos, por lo que el sitio de elección propuesto para la medición de la DMO es el radio distal⁴. A pesar de estas limitaciones, los pacientes renales con DMO más baja a nivel lumbar y cuello femoral son los que presentan mayor incidencia de fracturas³⁰.

No obstante, con esta técnica no pueden captarse otras propiedades óseas tan importantes para la resistencia ósea y el consiguiente incremento del riesgo de fractura como la microarquitectura trabecular ósea³¹ u otras propiedades mecánicas como la elasticidad, la disposición espacial trabecular o la calidad de la matriz de colágeno, también determinantes de esta resistencia⁴.

Aunque la prueba diagnóstica estándar-oro para establecer la salud ósea real de los pacientes es la biopsia ósea, constituye una práctica invasiva, laboriosa, cara y, como consecuencia, muy poco habitual. En este sentido, y dado que la DXA no es capaz de captar todos los aspectos que conformarán la resistencia ósea a las fracturas, se necesitan pruebas diagnósticas para completar el establecimiento del riesgo de fractura. Tres pruebas diagnósticas han emergido en los últimos años:

- La tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución, utilizada en pacientes con ERC³², o TR³³. Mide la densidad volumétrica de la región cortical y trabecular por separado, y tiene una resolución que permite analizar la microarquitectura ósea. No obstante, es cara y hasta el momento poco accesible en la práctica habitual.
- El score trabecular óseo (*trabecular bone score*, TBS), que analiza la microarquitectura trabecular ósea en la columna lumbar utilizando un software específico en las imágenes obtenidas con DXA³¹. La microarquitectura trabecular a nivel vertebral se ha asociado a mayor riesgo de fractura de manera independiente³¹. Se han descrito valores más bajos de TBS en población en hemodiálisis³⁴ y en pacientes trasplantados –en el postrasplante precoz– con respecto a la población general³⁵, con el riesgo de fractura que ello conlleva.
- La microindentación ósea es una técnica capaz de medir directamente propiedades mecánicas del hueso a nivel tisular, que fue descrita por primera vez en una serie clínica en 2010³⁶. Se basa en la indentación microscópica, que mide la resistencia del tejido cortical óseo a la apertura de grietas microscópicas o *micro-cracks*, fenómeno íntimamente ligado al inicio de la solución de continuidad en el hueso que da lugar a la fractura. Hasta la fecha, se han desarrollado 2 técnicas principales, la microindentación cíclica y la microindentación por impacto. Ambas quedan englobadas en el término genérico de *reference point indentation* (indentación con un punto de referencia) y están basadas en el principio de que cuanto más profundo penetre una aguja en la cara anterior de la tibia, menos resistente será el tejido óseo ante un impacto mecánico. La cíclica se utilizó en los primeros estudios en pacientes³⁶; la segunda, por impacto, simplifica la metodología de medición³⁷⁻³⁹ y la hace preferible para su uso clínico. El procedimiento es sencillo. Se realiza en la cara anterior de la tibia con un dispositivo indentador de mano, Osteoprobe® (Active Life Scientific, Santa Barbara, CA, EE. UU.). Después de administrar anestesia local en el punto de punción, se aplica con el dispositivo una precarga de 10 Newton de fuerza seguida de una indentación de 30 Newton utilizando una aguja cónica de 4 µ. La media de 8 valores de indentación se transforma por un algoritmo computarizado. Después, se realizan 5 indentaciones de calibración sobre un bloque de polimetilmetacrilato. El ratio entre el valor proporcionado por el hueso y por el bloque nos facilita el parámetro final, el índice de resistencia mineral ósea que viene expresado en unidades absolutas.

La propensión del hueso a la fractura es el resultado del deterioro de la DMO, la microarquitectura y las propiedades tisulares óseas, que pueden darse de manera individual o combinada y en diferentes proporciones dependiendo de cada situación fisiopatológica. Por tanto, para un cálculo completo debemos contemplar los 3 componentes.

La microindentación por impacto se ha aplicado en el estudio de otras poblaciones en las que el riesgo de fractura se puede establecer solo de manera parcial con la DXA³⁷⁻³⁹. Hay situaciones, como por ejemplo, en mujeres ancianas, en las que la microindentación no parece añadir valor a la predicción del riesgo de fractura⁴⁰, quizá por ser un sector poblacional en el que la DMO y la microarquitectura ya muy deterioradas

	Propiedad ósea evaluada	Ventajas	Inconvenientes
Densitometría ósea	Cantidad ósea (gr/cm ²)	Validada en pobl. general valores de referencia	Falta validación en pobl. renal Posibilidad de interferencias
Radiografía ósea	Distribución espacial ósea (geometría)	Sencilla y económica	Diagnóstico tardío (fracturas)
Tomografía o resonancia de alta resolución	Distribución espacial ósea (microarquitectura)	Buena estimación de la microarquitectura	Coste
Score trabecular óseo	Distribución espacial ósea (microarquitectura)	Sencillo (<i>software</i> específico en la densitometría)	Peor estimador de microarquitectura
Microindentación ósea	Composición tisular (resistencia ósea)	Medición in vivo	Mínimamente invasiva

Figura 1 – Comparación entre las diferentes pruebas diagnósticas para estimar la salud ósea.

desempeñan un papel predominante en la pérdida de resistencia ósea. Por el contrario, en mujeres con diabetes tipo 2, donde tanto la DMO como la microarquitectura trabecular están preservadas en tanto que el riesgo de fractura es claramente alto, el índice de resistencia mineral ósea fue el componente más deteriorado de la fuerza ósea³⁹. Por tanto, la microindentación puede complementar los métodos de análisis óseo existentes, particularmente en poblaciones en las que la DMO no explica de manera satisfactoria la propensión a la fractura.

Se desconoce la mejor manera de estimar qué riesgo de fractura tiene un paciente con ERC, y el desarrollo y mejora de métodos diagnósticos que permitan determinar el riesgo de fractura es crucial como un primer paso para la indicación de cualquier tratamiento preventivo (fig. 1).

Salud ósea en el trasplantado renal a largo plazo

En nuestro grupo nos planteamos analizar la salud ósea de una cohorte de pacientes trasplantados de muy larga evolución atendiendo a diferentes propiedades del hueso que contribuyen a la fuerza ósea⁴¹. Para ello, desarrollamos un estudio caso-control, con pacientes TR de más de 10 años de evolución y controles sanos sin enfermedad renal u otro factor relevante para la salud ósea. Los pacientes trasplantados presentaban una DMO más baja que los controles sanos. Sin embargo, la microarquitectura trabecular estimada por TBS y la calidad tisular ósea medida por microindentación fueron comparables en ambos grupos.

En pacientes trasplantados renales se ha descrito un TBS más bajo que en población general³⁵. Sin embargo, a diferencia de este estudio que analizó el TBS en el postrasplante precoz, nuestra cohorte de TR de más de 10 de años de evolución mostró valores similares a los controles, apuntando a una recuperación de la salud ósea.

Por otro lado realizamos microindentación ósea por primera vez en sujetos con enfermedad renal y nuestros pacientes presentaron valores de resistencia ósea similares a los de los controles sanos. Esto indica que la afectación ósea en esta población trasplantada de larga evolución ya no es muy relevante, presentando estos receptores valores similares a la población general en términos de calidad ósea. Además, estos datos concuerdan con los estudios que muestran que las alteraciones óseas en el postrasplante son temporales y revierten con una reducción rápida o suspensión de glucocorticoides^{16,42}. En este aspecto, es de destacar que el 80% de nuestra cohorte no llevaba glucocorticoides como tratamiento inmunosupresor de base en el momento del estudio.

Por lo tanto, en términos generales, los resultados obtenidos mostraron normalización ósea en el postrasplante tardío, a pesar de que los valores de DMO eran inferiores a los de los controles sanos. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que evalúa la salud ósea en TR atendiendo a todos sus diferentes componentes, cantidad ósea, microestructura trabecular y calidad del tejido óseo. Es la primera vez, por tanto, que se lleva a cabo en pacientes renales una medición de la calidad ósea mediante microindentación, capaz de captar propiedades mecánicas del hueso y aportar información adicional acerca de la resistencia ósea en un paciente individual de una manera sencilla y clínicamente viable. Sin embargo,

para determinar el valor predictivo del riesgo de fractura de la microindentación ósea en esta población, así como para monitorizar los valores del índice de resistencia mineral ósea en respuesta a distintas estrategias terapéuticas, serán necesarios estudios longitudinales con mayor número de pacientes.

Conclusiones

La resistencia ósea determina la predisposición que tiene el hueso a la fractura. Se conforma por varias propiedades complementarias entre sí que pueden ser evaluadas con diferentes pruebas diagnósticas. Para una adecuada estimación del riesgo de fractura de un paciente debe realizarse una evaluación que integre la cantidad y la calidad ósea. Los pacientes renales y, dentro de estos, los trasplantados, representan una población tributaria de esta evaluación completa, para la posterior intervención preventiva. El TBS y la microindentación ósea se han asociado a un mayor riesgo de fracturas en otras poblaciones, aunque nuevos estudios prospectivos de mayor envergadura y a largo plazo permitirán confirmar la utilidad clínica de estas técnicas y su poder predictivo de fracturas.

Conceptos clave

- Los pacientes trasplantados renales tienen mayor riesgo de fracturas que la población general.
- En la resistencia ósea intervienen diversas propiedades óseas como la cantidad de mineral, la arquitectura y la calidad tisular ósea.
- Se desconoce si las técnicas de detección de sujetos en riesgo de fractura, como la densitometría ósea, tienen la misma validez en población trasplantada.
- Otras técnicas, como el score trabecular óseo o la microindentación ósea, se postulan para complementar la evaluación ósea integral de nuestros pacientes.

Conflicto de intereses

La institución de DPA ha recibido fondos para la investigación en forma de becas de AMGEN y BIOIBERICA. ADP es accionista de Active Life Scientific. El resto de los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado en parte gracias a una Ayuda de Investigación de la Sociedad Española de Nefrología. JP es investigador de los proyectos FIS-FEDER PI13/00598 y PI16/00619 (Instituto de Salud Carlos III) y coordina un grupo dentro de REDinREN (RD16/0009/0013). La técnica de microindentación se financia en parte por CIBERFES, Instituto Carlos III (Fondos FEDER).

BIBLIOGRAFÍA

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42 Suppl 3:S1-11.
2. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 2009;76 Suppl 113:S1-130.
3. Torregrosa JV, Bover J, Cannata-Andía J, Lorenzo V, de Francisco ALM, Martínez I, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-M.M.). *Nefrología.* 2011;31 Supl 1:3-32.
4. Ott SM. Bone strength: More than just bone density. *Kidney Int.* 2016;89:16-9.
5. Perrin P, Cailard S, Javier RM, Braun L, Heibel F, Borni-Duval C, et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13:2653-63.
6. Copley JB, Wüthrich RP. Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism. *Clin Transplant.* 2011;25:24-39.
7. Mikuls TR, Julian BA, Bartolucci A, Saag KG. Bone mineral density changes within six months of renal transplantation. *Transplantation.* 2003;75:49-54.
8. Brandenburg VM, Politt D, Ketteler M, Fassbender WJ, Heussen N, Westenfeld R, et al. Early rapid loss followed by long-term consolidation characterizes the development of lumbar bone mineral density after kidney transplantation. *Transplantation.* 2004;77:1566-71.
9. Kalker AJ, Pirsch JD, Heisey D, Sollinger HW, Belzer FO, Knechtle SJ, et al. Foot problems in the diabetic transplant recipient. *Clin Transplant.* 1996;10:503-10.
10. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, Stuart FP, Abecassis MM, Kaufman DB, et al. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res.* 1999;14:456-63.
11. Abbott KC, Oglesby RJ, Hypolite IO, Kirk AD, Ko CW, Welch PG, et al. Hospitalizations for fractures after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol.* 2001;11:450-7.
12. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA.* 2002;288:3014-8.
13. Conley E, Muth B, Samaniego M, Lotfi M, Voss B, Ambrust M, et al. Bisphosphonates and bone fractures in long-term kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2008;86:231-7.
14. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation.* 2009;87:1846.
15. Rizzari MD, Suszynski TM, Gillingham KJ, Dunn TB, Ibrahim HN, Payne WD, et al. Ten-year outcome after rapid discontinuation of prednisone in adult primary kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:494-503.
16. Nikkel LE, Mohan S, Zhang A, McMahon DJ, Boutroy S, Dube G, et al. Reduced fracture risk with early corticosteroid withdrawal after kidney transplant. *Am J Transplant.* 2012;12:649-59.
17. Naylor KL, Jamal SA, Zou G, McArthur F, Lam NN, Leslie WD, et al. Fracture incidence in adult kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2016;100:167-75.
18. Naylor KL, Zou G, Leslie WD, Hodsman AB, Lam NN, McArthur E, et al. Risk factors for fracture in adult kidney transplant recipients. *World J Transplant.* 2016;6:370-9.

19. De Sévaux 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;93:C21-8.
20. Opelz G, Dohler B. Association of mismatches for HLA-DR with incidence of posttransplant hip fracture in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2011;91:65-9.
21. Ferro CJ, Arnold J, Bagnall D, Ray D, Sharif A. Fracture risk and mortality post-kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2015;29:1004-12.
22. Hansen D, Olesen JB, Gislason GH, Abrahamsen B, Hommel K. Risk of fracture in adults on renal replacement therapy: a Danish national cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:1654-62.
23. Dey V, Farrah TE, Traynor JP, Spalding EM, Robertson SE, Geddes CC. Symptomatic fracture risk in the renal replacement therapy population. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 [epub ahead of print].
24. Graeff C, Marin F, Petto O, Kayser O, Reisinger A, Peña J, et al. High resolution quantitative computed tomography-based assessment of trabecular microstructure and strength estimates by finite-element analysis of the spine, but not DXA, reflects vertebral fracture status in men with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone.* 2013;52:568-77.
25. Garnero P. The role of collagen organization on the properties of bone. *Calcif Tissue Int.* 2015;97:229-40.
26. Roschger P, Paschalis EP, Fratzl P, Klaushofer K. Bone mineralization density distribution in health and disease. *Bone.* 2008;42:456-66.
27. Bala Y, Seeman E. Bone's material constituents and their contribution to bone strength in health, disease, and treatment. *Calcif Tissue Int.* 2015;97:308-26.
28. FRAX World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool. World Health Organization; 2011. [consultado 10 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.aspx>.
29. Naylor KL, Leslie WD, Hodsmann AB, Rush DN, Garg AX. FRAX predicts fracture risk in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2014;97:940-5.
30. Bucur RC, Panjwani DD, Turner L, Rader T, Wes SL, Jamal SA. Low bone mineral density and fractures in stages 3-5 CKD: An updated systematic review and meta-analysis. *Osteopor Int.* 2015;26:449-58.
31. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: A noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res.* 2014;29:518-30.
32. Nickolas TL, Stein E, Cohen A, Thomas V, Staron RB, McMahon DJ, et al. Bone mass and microarchitecture in CKD patients with fracture. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1371-80.
33. Iyer SP, Nikkel LE, Nishiyama KK, Dworakowski E, Cremers S, Zhang C, et al. Kidney transplantation with early corticosteroid withdrawal: Paradoxical effects at the central and peripheral skeleton. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:1331-41.
34. Burnerová L, Ronová P, Verešová J, Beranová P, Potočková J, Kasalický P, et al. Osteoporosis and impaired trabecular bone score in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41:345-54.
35. Naylor KL, Lix LM, Hans D, Garg AX, Rush DN, Hodsmann AB, et al. Trabecular bone score in kidney transplant recipients. *Osteoporos Int.* 2016;27:1115-21.
36. Díez-Pérez A, Güerri R, Nogués X, Cáceres E, Peña MJ, Mellibovsky L, et al. Microindentation for in vivo measurement of bone tissue mechanical properties in humans. *J Bone Miner Res.* 2010;25:1877-85.
37. Farr JN, Drake MT, Amin S, Melton LJ 3r, McCready LK, Khosla S. In vivo assessment of bone quality in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Res.* 2014;29:787-95.
38. Malgo F, Hamdy NA, Papapoulos SE, Appelman-Dijkstra NM. Bone material strength as measured by microindentation in vivo is decreased in patients with fragility fractures independently of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2039-45.
39. Mellibovsky L, Prieto-Alhambra D, Mellibovsky F, Güerri-Fernández R, Nogués X, Randall C, et al. Bone tissue properties measurement by reference point indentation in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2015;30:1651-6.
40. Rudäng R, Zoulakis M, Sundh D, Brisby H, Díez-Pérez A, Johansson L, et al. Bone material strength is associated with areal BMD but not with prevalent fractures in older women. *Osteoporos Int.* 2016;27:1585-92.
41. Pérez-Sáez MJ, Herrera S, Prieto-Alhambra D, Nogués X, Vera M, Redondo-Pachón D, et al. Bone density, microarchitecture and tissue quality long-term after kidney transplant. *Transplantation.* 2017;101:1290-4.
42. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;21:CD005632.