

UNIVERSIDAD DE JAÉN
FACULTAD DE HUMANIDADES Y
CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA

TESIS DOCTORAL
OSTEOPOROSIS TRAS EL TRASPLANTE
RENAL

PRESENTADA POR:
MARÍA DEL CARMEN LÓPEZ RUIZ

DIRIGIDA POR:
DRA. DÑA. ANA RAQUEL ORTEGA MARTÍNEZ
DR. D. RAFAEL JOSÉ ESTEBAN DE LA ROSA

JAÉN, 25 DE ENERO DE 2016

ISBN 978-84-16819-45-4



ANA RAQUEL ORTEGA MARTÍNEZ, Profesora Titular de Universidad de Metodología de las Ciencias del Comportamiento en el Departamento de Psicología de La Universidad de Jaén

RAFAEL JOSÉ ESTEBAN DE LA ROSA. Médico Especialista en Nefrología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación que se presenta en la Tesis Doctoral titulada "***Osteoporosis tras el trasplante renal***" ha sido realizado bajo nuestra dirección por la doctoranda MARÍA DEL CARMEN LÓPEZ RUÍZ y cuenta con nuestra aprobación para su exposición y defensa pública ante la comisión correspondiente.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes se extiende el presente en Jaén a 2 de diciembre de 2015

Fdo. Ana Raquel Ortega Martínez

Fdo: Rafael José Esteban de la Rosa.

*A mis padres, Carmen y Nicolás
y a mi nueva familia, Alfonso y Nico*

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	9
ABREVIATURAS	11
INTRODUCCIÓN	13
1. Enfermedad renal crónica	13
1.2. Medida de la función renal	15
1.2.1. <i>Creatinina</i>	15
1.2.2. <i>Radioisótopos</i>	16
1.2.3. <i>Escuaciones de estimación de la tasa del</i> <i>filtrado glomerular</i>	17
1.3. Alteración del metabolismo mineral óseo y de la densidad mineral ósea en la enfermedad renal	19
2. Trasplante renal	21
2.1. Osteoporosis tras el trasplante renal	22
2.1.1. <i>Factores asociados y factores de riesgo</i>	25
2.1.2. <i>Fracturas por fragilidad ósea tras el trasplante</i>	26
OBJETIVOS	29
MÉTODO	31
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	41
Capítulo I	
<i>Estudio de la relación entre densidad mineral ósea y la función renal tras</i> <i>el trasplante renal</i>	
<i>(Artículo I)</i>	42

Capítulo II

<i>Estudio de la relación entre la osteoporosis y la osteopenia tras el trasplante renal con peso y el índice de masa corporal (Artículo II)</i>	45
--	----

Capítulo III

<i>Estudio de los factores relacionados y factores predictores con la baja densidad mineral ósea en la cadera tras el trasplante renal (Artículo III en proceso de evaluación)</i>	48
--	----

Capítulo IV

<i>Estudio sobre laprevalencia de osteoporosis y osteopenia tras el trasplante renal y su relación con el sexo, la edad y diversos parámetros de función renal (Artículo IV, en proceso de redacción).....</i>	67
--	----

4.1. Resultados	69
4.2. Discusión.....	103

CONCLUSIONES.....	117
--------------------------	-----

BIBLIOGRAFÍA.....	119
--------------------------	-----

AGRADECIMIENTOS.....	143
-----------------------------	-----

RESUMEN

El trasplante renal es considerado el mejor tratamiento para la insuficiencia renal crónica terminal ya que corrige la mayoría de las alteraciones del metabolismo mineral óseo consecuentes a la enfermedad renal. Sin embargo, éstas persisten en muchos trasplantados renales que muestran incluso un incremento de la fragilidad ósea preexistente al trasplante. La importante disminución de la densidad mineral ósea, como la osteoporosis, y las fracturas por fragilidad ósea son una de las principales complicaciones tras el trasplante que perduran durante mucho tiempo tras el mismo. Los estudios existentes hasta la fecha muestran una gran heterogeneidad y discrepancias respecto a los factores de riesgo y los factores relacionados con la baja densidad mineral ósea tras el trasplante renal.

El objetivo general de esta Tesis es explorar las variables relacionadas con la pérdida de densidad mineral ósea tras el trasplante renal. Como objetivos específicos se encuentran el estudio de la prevalencia de la osteoporosis y osteopenia en el paciente trasplantado renal y su relación con la función renal, el peso e índice de masa corporal, la edad y el sexo, así como conocer los factores que permiten predecir la presencia de una baja densidad mineral ósea en esta población.

Un total de 310 trasplantados renales adultos formaron la muestra de los diferentes estudios que componen este trabajo.

Los principales resultados sugieren que: a) existe una alta prevalencia de osteoporosis y osteopenia en la columna lumbar, en fémur y en radio proximal a los 6 meses y al año del trasplante, b) la tasa de filtrado glomerular muestra asociación con la densidad mineral ósea, c) existe una alta prevalencia de sobre peso y obesidad en los pacientes trasplantados renales al año del trasplante, y muestran un peso y un índice de masa corporal más elevado los pacientes que presentan osteoporosis lumbar, d) la tasa de filtrado glomerular a los 15 días del trasplante es un importante factor predictor del riesgo de baja densidad mineral ósea en la cadera al año del trasplante renal, e) los pacientes de edad mayor o igual a 55 años muestran peor función renal al año del trasplante en términos de filtrado glomerular y creatinina sérica, f) las mujeres

trasplantadas renales de 55 años o más muestran una prevalencia más elevada de osteoporosis y osteoponeia.

Esta Tesis Doctoral ayuda a conocer el estado óseo del paciente trasplantado renal así como los factores relacionados con el mismo y los posibles factores predictores de la osteoporosis en el primer año tras el trasplante.

ABSTRACT

Kidney transplantation is considered the best treatment for end stage renal disease, correcting most consequential alterations to kidney disease bone mineral metabolism. However they persist in many kidney transplant recipients, even showing an increase in bone fragility preexisting transplantation. The significant decrease in bone mineral density, such as osteoporosis and fragility fractures are a major complication after transplantation that can persist long after it. Existing studies to date show greater heterogeneity and discrepancies regarding risk factors and factors related to low bone mineral density after kidney transplantation.

The overall objective of this thesis is to explore the variables related to the loss of bone mineral density after kidney transplantation. The specific objectives of the study is consider the prevalence of osteoporosis and osteopenia in kidney transplant recipients. Relation to renal function, weight, body mass index, age and sex, as well as understanding the factors that predict the presence of low bone mineral density in this population.

A total of 310 adult kidney transplant recipients formed the sample of the different studies that are considered in this work.

The main results suggest that: a) there is a high prevalence of osteoporosis and osteopenia in the lumbar spine, femur and proximal radius at 6 months and one year after transplantation, b) the glomerular filtration rate shows association with bone mineral density bone, c) there is a high prevalence of overweight and obesity in transplant kidney transplant recipients a year after transplantation, and show a weight and a body mass index higher those with lumbar osteoporosis, d) the glomerular filtration rate 15 days after transplant is an important predictor of risk of low bone mineral density in the hip a year of renal transplantation, e) recipients aged greater than or equal to 55 years show worse renal function one year after transplantation in terms of filtering glomerular and serum creatinine, f) the female recipients with 55 years or more showed a higher prevalence of osteoporosis and osteopenia.

This thesis contributes to the body of knowledge of the bone status in kidney transplant recipients, the factors related and possible predictors of osteoporosis in the first year after transplantation.

ABREVIATURAS

AOM-ER: alteración óseo-mineral asociada a la enfermedad renal crónica

C&G/CG: ecuación de Cockcrof-Gault

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CR: creatinina sérica

DMO: densidad mineral ósea

DXA: absorciometría dual de rayos-X

EDTA: ⁵¹Cr-ácido etilendiaminotetraacético

EPIRCE: Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España

ERC: enfermedad renal crónica

FG: filtrado glomerular

FGF: factor de crecimiento fibroblástico

IMC: índice de masa corporal

K/DOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

MDRD: ecuación "Modification of Diet in Renal Disease"

MDRDA: ecuación MDRD abreviada

MMF: mycophenolat mofetil

ODR: osteodistrofia renal

OMS: Organización Mundial de la Salud

PTH: hormona paratiroidea o paratohormona

INTRODUCCIÓN

1. Enfermedad renal crónica.

Se entiende por enfermedad renal crónica (ERC) la pérdida progresiva e irreversible de la función renal. Esta patología se inicia con el deterioro paulatino del volumen del filtrado glomerular (FG) por lesión en las nefronas, al que se añaden las lesiones tubulares de homeostasis y, finalmente, el fallo de las funciones hormonales del órgano. Las causas principales de la ERC son la hipertensión arterial y la nefropatía diabética^(1, 2).

La ERC es un problema de salud pública que muestra una incidencia y prevalencia importantes y crecientes a nivel mundial⁽³⁻⁵⁾. La prevalencia de esta enfermedad en España es elevada, aunque similar a la de otros países del mismo entorno geográfico. Si bien, con el progresivo envejecimiento de la población española se está produciendo un aumento del número de personas que padecen esta enfermedad, en especial en individuos de edad avanzada^(6, 7). Según los resultados preliminares del estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España) diseñado para conocer la prevalencia de la ERC en España y promovido por la Sociedad Española de Nefrología (SEN) con el apoyo del Ministerio de Sanidad y Consumo, aproximadamente el 11% de la población adulta sufre algún grado de ERC, y alcanza valores superiores al 23% en el caso de la población mayor de 65 años^(6, 8).

La ERC se caracteriza por la pérdida progresiva e irreversible de la función renal, con anomalías estructurales o funcionales del riñón, por un periodo de tiempo superior a tres meses. Las principales complicaciones de la ERC son la pérdida gradual de la función renal y el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular⁽⁹⁾. La Guía de Práctica Clínica en Enfermedad Renal Crónica de la “National Kidney Foundation’s Kidney Disease Outcomes Quality Initiative” (K/DOQI)⁽¹⁰⁾, publicada en el año 2002, proporcionó la primera definición de ERC independientemente de su etiología. En ella es definida como la presencia de forma persistente, durante al menos 3 meses, de:

- Una disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) menor a 60ml por minuto, corregido por $1,73\text{m}^2$ de superficie corporal.
- O bien la presencia de daño renal diagnosticado por método directo (alteraciones histológicas en biopsia renal o bien alteraciones en las pruebas de imagen), o de forma indirecta por marcadores como la albuminuria (relación albúmina-creatinina >30 mg/g medido en muestras de orina al azar), proteinuria, alteraciones en el sedimento urinario y en las determinaciones en sangre y orina^(2,10).

En principio, la ERC se puede clasificar en función de la gravedad, diagnóstico, tratamiento y pronóstico^(10, 11). Dependiendo del diagnóstico, la enfermedad renal se clasifica en los estadios que se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad renal crónica según K/DOKI.

Estadio	FG (ml/min/ $1,73\text{m}^2$)	Descripción	Términos relacionados
1	≥ 90	Daño renal con FG normal	Albuminuria, proteinuria, hematuria
2	60-89	Daño renal. Descenso ligero del FG	Albuminuria, proteinuria, hematuria
3	30-59	Descenso moderado del FG	IRC, insuficiencia renal temprana
4	15-29	Descenso grave del FG	IRC, insuficiencia renal tardía. Pre- ERT
5	<15 o diálisis	Fallo renal. Diálisis	Fallo renal. Uremia. ERT

FG: filtrado glomerular, IRC: insuficiencia renal crónica. ERT: enfermedad renal terminal.

El nivel de la función renal expresado mediante el FG determina el estado o fase de la ERC de acuerdo con esta clasificación, si bien otros parámetros de daño renal lo complementan tales y como alteraciones histológicas en biopsia renal, alteraciones en las pruebas de imagen renales, alteraciones en el sedimento urinario y en determinaciones hemáticas, y albuminuria o proteinuria⁽¹²⁾. Niveles relativamente bajos de proteínas en orina son un marcador de riesgo precoz de progresión o aparición de insuficiencia renal y eventos cardiovasculares. El diagnóstico de daño

renal en muchas nefropatías se realiza por la presencia de albuminuria, que se define como la relación albúmina-creatinina mayor de 30 mg/g en dos de tres muestras de orina tomadas al azar^(2, 11).

1.2. Medida de la función renal.

Tradicionalmente se ha considerado al FG como el parámetro que mejor representa la función renal. El FG es una medida directa de la masa renal funcionante. La valoración del FG es, en la actualidad, el mejor índice para evaluar la función renal e identificar la presencia de patología renal.

El FG se mide a través de la depuración o aclaramiento de una sustancia, y corresponde al volumen de plasma del que esta sustancia es totalmente eliminada por el riñón por unidad de tiempo. Existe una elevada variabilidad fisiológica entre individuos, siendo imposible definir los límites para el FG “normal”. Para disminuir esta variabilidad interindividual, el FG se expresa en relación con la superficie corporal (1,73 m², el área de superficie media de adultos jóvenes). El valor del FG varía en relación a la edad, el sexo y la masa corporal, situándose alrededor de 140 ml/min/1,73 m² en individuos adultos jóvenes y sanos⁽¹³⁾.

La reducción del FG se correlaciona con la gravedad de las alteraciones estructurales renales, como la fibrosis túbulo intersticial, y con la aparición de síntomas cuando disminuye por debajo de 10-15 ml/min; además, las variaciones del FG delimitan la progresión de la enfermedad renal, siendo un potente predictor del inicio del fallo renal y de las complicaciones de la nefropatía crónica⁽¹⁴⁾.

1.2.1. Creatinina.

Durante mucho tiempo, se ha utilizado la creatinina como marcador de la medición de la función renal por ser un método rápido y sencillo^(15, 16). La medida habitualmente más utilizada es el nivel de creatinina sérica⁽¹⁷⁾ y la medición del aclaramiento de creatinina. La creatinina es un producto derivado de la degradación de la creatina que procede del metabolismo de los músculos, y que en condiciones normales, se produce

en cantidad constante. Su excreción se produce casi en su totalidad (90%-95%) a través del FG, si bien un pequeño porcentaje (5%-10%) se secreta a nivel del túbulo distal. Sin embargo, se han identificado varios inconvenientes cuando la creatinina sérica es utilizada como un marcador de FG, como por ejemplo que la secreción de células tubulares proximales juega un papel importante en la eliminación de creatinina con la disminución del FG. Por lo tanto, las concentraciones de creatinina pueden encontrarse dentro del rango normal, incluso con una tasa de FG por debajo de lo normal, lo que sugiere la existencia de una amplia gama de creatinina llamada "ciega" (18, 19). Además, su producción endógena depende principalmente de la masa muscular⁽²⁰⁾ y la ingesta alimentaria⁽²¹⁾, lo que probablemente explica las variaciones intra e inter-individuales en los niveles de creatinina sérica que se observan entre diferentes edades, situaciones geográficas y grupos étnicos⁽²²⁾. Todo esto impide una estimación fiable de la función renal a partir de una sola medición de la misma sin datos adicionales^(18, 19, 23).

1.2.2. Radioisótopos.

Varios compuestos radioisótopos se emplean para la evaluación del FG. Entre estos se encuentran el ⁵¹Cr-ácido etilendiaminotetraacético (⁵¹Cr-EDTA)⁽²⁴⁾. Este compuesto tiene un peso molecular bajo y es insignificante su fijación a proteínas plasmáticas y su eliminación extrarrenal. Por lo tanto, cumple algunos de los criterios esenciales para ser un marcador de filtración renal. La ventaja de esta sustancia es su facilidad de administración, así como la simplicidad, exactitud y precisión de su medición. Proporciona una información bastante exacta del FG^(25, 26) y, además, no es necesaria la recogida de orina ya que el FG se calcula a través de la desaparición del trazador en sangre. Sus inconvenientes radican en la necesidad de realizar varias extracciones sanguíneas y de disponer de un servicio de medicina nuclear para su análisis. Además, plantea el problema de la exposición a la radiación, especialmente en mujeres en edad fértil⁽²⁷⁾.

1.2.3. Ecuaciones de estimación de la tasa del filtrado glomerular.

Debido a las importantes limitaciones para la estimación del FG, se han desarrollado diferentes fórmulas derivadas de los valores de la creatinina plasmática que intentan relacionar matemáticamente diversas variables sociodemográficas, morfológicas, analíticas y nutricionales de los pacientes para el cálculo de la función renal^(28, 29). Estas ecuaciones se basan en la idea de que la excreción de creatinina se mantiene constante a su producción, que, a su vez, es proporcional a la masa muscular, y se pueden estimar a partir de diversas variables demográficas y antropométricas (edad, sexo, peso, talla y etnia) del individuo⁽¹⁰⁾.

Las ecuaciones de estimación del FG son más exactas y precisas que la valoración del mismo a partir de la medida exclusiva de creatinina^(2, 19, 30, 31). En todas ellas se considera el inverso de la creatinina plasmática como la variable independiente con mayor peso para calcular el FG. La variabilidad en la creatinina sérica representa un 80% de la variabilidad del FG. Las fórmulas más conocidas y recomendadas por las actuales guías clínicas en pacientes adultos^(10, 32) son la fórmula o ecuación de Cockcroft-Gault⁽³³⁾, la ecuación del estudio MDRD (“Modification of Diet in Renal Disease”)⁽³⁴⁾ y la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)⁽³⁵⁾.

La fórmula de Cockcroft y Gault es probablemente una de las ecuaciones predictivas más utilizadas para el seguimiento de la función renal. Esta fórmula tiene en cuenta el incremento de la creatinina plasmática que tiene lugar con el aumento del peso y el género, de acuerdo a la disminución de creatinina que se produce con la edad, y se calcula mediante la ecuación:

$$FG = \frac{(140 - \text{Edad}) \times \text{Peso}(kg)}{\text{creatinina}_\text{sérica}(mg / dl)} \times 0,85(\text{si}_\text{mujer})$$

Si bien cuenta con varias limitaciones^(36, 37), presenta una buena detección de la función renal en descenso en personas con niveles de creatinina sérica normal y de varios estadios de enfermedad renal crónica⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

La ecuación MDRD está basada en datos del estudio Modification of Diet in Renal Disease en el que se desarrollaron varias ecuaciones que predicen el FG a partir de una

combinación de variables demográficas (edad, sexo, raza) y bioquímicas (creatinina, albúmina, nitrógeno ureico en sangre y orina)⁽³⁴⁾. La MDRD fue desarrollada por los autores del estudio a partir de la estimación del FG calculado con ¹²⁵I-iotalamato en una población de 1.628 adultos, de ambos sexos, con predominio de raza blanca y con ERC en estadios 3 y 4⁴⁵. Una fórmula abreviada, derivada de este estudio, que precisa sólo la edad, la raza, el sexo y la creatinina plasmática para estimar el FG, es la MDRD abreviada o modificada (MDRDA o AMDRD)⁽³⁴⁾.

La ecuación MDRDA se ha incluido como el principal marcador del FG en la guía de práctica clínica para la insuficiencia renal crónica, publicada en 2002 por la National Kidney Foundation (K / DOQI)⁽¹⁰⁾ y en las directrices de la Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) más recientes⁽¹¹⁾.

La ecuación MDRDA para el cálculo del FG es la siguiente:

$$FG = 186 \times \left(\frac{\text{creatinina sérica (mg / dL)}}{88,4} \right)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,023} \times [0,742(\text{si mujer})] \times [1,210(\text{si raza negra})]$$

Tanto los resultados obtenidos de la ecuación MDRDA como de la ecuación de Cockcroft-Gault se expresan en (ml/min/1,73m²) para disminuir la variabilidad interindividual, siendo 1,73 m² el área de superficie media en adultos jóvenes.

Recientemente ha surgido una nueva ecuación para el cálculo de la tasa del FG, la CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)⁽⁴¹⁾ que parece presentar mejor estimación, si bien su exactitud es muy próxima a las anteriores ecuaciones⁽⁴²⁾. En los últimos años se han publicado numerosos estudios que tratan de valorar el comportamiento de las ecuaciones en grupos poblacionales distintos de los utilizados para la obtención de las mismas⁽⁴³⁻⁵⁰⁾. Los resultados obtenidos varían en función de las características de la población estudiada, de la técnica “patrón oro” utilizada para valorar el FG y del método de determinación de la creatinina plasmática.

En el caso del FG en pacientes trasplantados renales, se han llevado a cabo pocos estudios para conocer cuál es la mejor fórmula para estimar el FG en este subgrupo de

pacientes. Nankivell et al.⁽⁵¹⁾ desarrollaron una fórmula en trasplantados renales que correlacionaba con el FG medido mediante los valores de creatinina y urea plasmáticas, el peso, la altura y el sexo, si bien los estudios sobre su validez y precisión no son concluyentes^(52, 53).

1.3. Alteración del metabolismo mineral óseo y de la densidad mineral ósea en la enfermedad renal.

Cuando la función renal es deficiente se producen, entre otras muchas consecuencias, alteraciones bioquímicas y morfofuncionales del metabolismo mineral y óseo, ya que el riñón forma parte del mecanismo de regulación y control de este metabolismo y participa del mantenimiento de la homeostasis mineral en el organismo.

En los pacientes con ERC los mecanismos homeostáticos están seriamente comprometidos, dando lugar a diversos cambios adaptativos en los niveles Ca, P, hormona paratiroidea (PTH), vitamina D y factor de crecimiento fibroblástico (FGF-23); como consecuencia de estas alteraciones se produce un daño en los tejidos diana, siendo el esqueleto y el sistema cardiovascular los principalmente afectados⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾.

Tradicionalmente, las anormalidades relacionadas con el metabolismo óseo y mineral de los pacientes con ERC se englobaban dentro de la expresión «osteodistrofia renal». La Fundación KDIGO ha propuesto nuevas definiciones y un nuevo sistema de clasificación más integrado de estos términos en las que se establece la diferenciación entre “alteración óseo-mineral asociada a la ERC” y “osteodistrofia renal”⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾.

Con la expresión “alteración óseo-mineral asociada a la ERC” (AOM-ER) (en inglés «Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder» CKD-MBD) se integran todas las alteraciones bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extraesqueléticas que ocurren como consecuencia de las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC como una entidad sistémica y se manifiesta por una o por la combinación de las siguientes anomalías^(60, 61):

1. Anormalidades del calcio, fósforo, PTH y vitamina D.
2. Alteraciones morfológicas del hueso, consistentes en alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, resistencia o crecimiento lineal del hueso.
3. Calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos blandos.

Las manifestaciones clínicas de la AOM-ER son variadas, aunque destacan el hiperparatiroidismo secundario, fracturas, dolores óseos, calcificaciones y eventos cardiovasculares, causantes de una menor calidad de vida y de una alta morbimortalidad^(57, 62).

El término osteodistrofia renal (ODR) queda restringido a las alteraciones de la morfología y arquitectura ósea propias de la ERC, quedando incluido como un componente más del síndrome AOM-ERC. En la clasificación de las distintas modalidades de ODR se emplean los parámetros de remodelado o “turnover”, volumen y mineralización ósea, pudiendo encontrarse en esta patología un volumen óseo y un remodelado o “turnover” bajos, normales o altos, mientras que la mineralización ósea puede presentarse dentro de la normalidad o de forma anormal⁽⁵⁷⁾.

En la ERC las alteraciones del metabolismo mineral óseo, y por tanto de la densidad mineral ósea, comienzan precozmente; ya en el estadio 2 de la ERC y en el inicio del estadio 3, los pacientes suelen presentar hiperparatiroidismo secundario con niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH)⁽⁶³⁾; en el estadio 5 de ERC, casi todos los pacientes en el momento de iniciar el tratamiento de hemodiálisis, están afectados por la enfermedad ósea. A medida que avanza el deterioro de la función renal, se incrementa el deterioro óseo⁽⁶⁴⁾. Estas anomalías conllevan una mayor tasa de fracturas y microfracturas superior a la media de los sujetos sanos^(56, 65-68), que además se relaciona con un aumento de la mortalidad en estos pacientes⁽⁶⁹⁾.

2. Trasplante renal

El trasplante renal es considerado el mejor tratamiento para la insuficiencia renal crónica terminal.

El primer trasplante renal realizado con éxito en el mundo data del año 1954, y fue llevado a cabo en el Hospital Peter Bent Brigham, de Boston, por el grupo de Merrill y Murray. Se trató de un trasplante renal de donante vivo efectuado entre gemelos univitelinos, salvándose el principal obstáculo que había impedido el éxito de intentos previos de trasplante renal: la activación del sistema inmunológico y la pérdida inmediata de función del injerto por fenómenos aloantígeno-dependientes⁽⁷⁰⁾.

En España, en el año 1960 se llevó a cabo el primer trasplante renal, siendo de donante vivo entre hermanos gemelares homocigóticos; el paciente falleció a los 4 días de la intervención. En 1965 se realizó el primer trasplante de donante cadáver, siendo este el primero con buena evolución y larga supervivencia del paciente y del órgano en nuestro país⁽⁷¹⁾.

Durante el año 2013, según la Organización Nacional de Trasplantes, se realizaron en España un total de 2.551 trasplantes renales, de los cuales 412 se realizaron en Andalucía⁽⁷²⁾.

Los trasplantes renales que con más frecuencia se realizan en nuestro país son los procedentes de donante cadáver, siendo la donación de vivo una práctica muy poco frecuente. La función del órgano trasplantado dependerá principalmente de las características del donante y del tiempo del riñón en isquemia fría, y en el 95% de los casos el inicio de la función es inmediata cuando se trata de un riñón procedente de donante vivo⁽⁷³⁾.

La mayor mortalidad postrasplante se producen en el postoperatorio inmediato, con un mayor porcentaje en los receptores de mayor edad y que presentan factores de comorbilidad tales como diabetes y enfermedades coronarias⁽⁷⁴⁾.

El éxito del trasplante renal mejora la calidad de vida del paciente, retirándolo del tratamiento en hemodiálisis, y disminuye el riesgo de fallecimiento⁽⁷⁵⁾; sin embargo, se considera que todos los receptores de trasplante renal tienen ERC,

independientemente de la tasa de FG o la presencia o ausencia de marcadores de daño renal; el fundamento para esto se basa en el daño de los riñones nativos, el supuesto daño del riñón trasplantado según los estudios de “biopsias de protocolo” y la necesidad de atención médica de por vida debido a las complicaciones de la ERC previa y la nefropatía crónica del aloinjerto⁽¹¹⁾. Los estudios recientes muestran cómo la función renal a corto plazo tras el trasplante, medida mediante el FG y otros parámetros como la creatinina sérica, muestra una tendencia relativa a la mejora, además, esta cuantificación parece predecir de la supervivencia del injerto⁽⁷⁶⁻⁷⁹⁾.

A pesar de esta relativa mejora tras el trasplante, durante el primer año tras el mismo los pacientes continúan con un importante déficit en la función renal, que en la mayoría de ellos se corresponde al estadio 3 de la ERC⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾.

El trasplante corrige la mayoría de las anomalías metabólicas que causa la ODR gracias al incremento del FG y a la recuperación de la función tubular, permitiendo normalizar los niveles plasmáticos de calcio y fósforo, y disminuir los niveles sanguíneos de PTH e incrementar los niveles de la vitamina D; sin embargo, la ODR persiste en muchos trasplantados renales^(82, 83). Tras el trasplante renal se plantea una cuestión clave, y es si el paciente pasa a una situación de normalidad renal o, por el contrario, pasa a un estadio más leve de enfermedad renal, con las complicaciones fisiológicas en general y óseas en particular que se derivan.

2.1. Osteoporosis tras el trasplante renal.

La osteoporosis se define como una disminución de la masa de hueso normalmente mineralizado y un deterioro de su microarquitectura, con la consiguiente disminución en la resistencia ósea que predispone al aumento del riesgo de fractura^(84, 85). La osteopenia es considerada también una pérdida de densidad ósea, pero en grado menor que en la osteoporosis⁽⁸⁶⁾.

En 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció los criterios diagnósticos de la osteoporosis en función de los resultados de la medición de la densidad mineral ósea (DMO) mediante densitometría ósea⁽⁸⁷⁾.

Bajo este término se incluyen varias técnicas que permiten, de forma no invasiva, el cálculo preciso y fiable de la DMO. La técnica de densitometría ósea más difundida y empleada es la absorciometría dual de rayos-X (DXA). La DXA es el procedimiento óptimo validado como predictor del riesgo de fractura, y en la actualidad se ha convertido en el método elegido para la evaluación de la masa ósea debido a su rapidez, gran exactitud y precisión, siendo el estándar de oro de la medición de masa ósea⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾.

La medición de masa ósea generalmente se expresa como un valor absoluto en gr/cm^3 y como T-score o Z-score, que describen la masa ósea comparada con el pico de masa ósea promedio, y representan el número de desviaciones estándar de la masa ósea del paciente por debajo o por encima del promedio de la correspondiente a la población de referencia. Para el T-score la población de referencia son los adultos jóvenes (premenopáusicas) del mismo sexo del paciente, mientras que para el Z-score la población de referencia es la correspondiente a su misma edad y sexo. El Z-score no debe ser empleado para confirmar un diagnóstico de osteoporosis, ya que un paciente puede tener valores favorables cuando se le comparara con personas controles de su misma edad, pero aún así puede tener un riesgo aumentado de fracturas.

El intervalo de seguimiento y mediciones debe establecerse en base al estado del paciente, y teniendo en cuenta que el cambio esperado iguale o exceda el cambio mínimo significativo que el sistema de medición sea capaz de detectar. En circunstancias excepcionales, como el trasplante, se recomienda realizar DXA cada 6-12 meses^(91, 92).

Los criterios diagnósticos que establece la OMS de disminución de la DMO en función de la DEXA son los siguientes⁽⁸⁷⁾:

- Osteopenia: valor T-score comprendido entre -1 y -2,5 desviaciones estándar (DS). El riesgo de fractura ósea se multiplica por 4 respecto al existente con una DMO normal. Los valores de T-score superiores a -1 DS se consideran de normalidad.
- Osteoporosis: valor T-score inferior a -2,5 DS. El riesgo de fractura se multiplica por 8 respecto al existente con una DMO normal. Osteoporosis

severa o establecida se refiere a T-score inferior a -2,5 y presencia de fracturas por fragilidad. El riesgo de más fracturas es 20 veces superior que el presente con una DMO normal.

Independientemente de la técnica utilizada o de la región esquelética medida, una reducción de una desviación estándar representa aproximadamente un 12% de disminución en la masa ósea. Por cada DS de descenso en la densidad ósea, el riesgo relativo asociado de fractura aumenta entre 1,3 y 3,9 veces. La presencia de osteoporosis, por tanto, eleva significativamente las posibilidades de sufrir una fractura ósea⁽⁹³⁾.

La disminución en la DMO es una frecuente y muy importante complicación tras el trasplante renal⁽⁹⁴⁻⁹⁷⁾. La enfermedad ósea es detectable en la mayoría de los pacientes, incluso pasados varios años del trasplante, y potencialmente, nunca se resuelve completamente⁽⁹⁸⁻¹⁰²⁾. Se estima que alrededor del 50%- 90% de los pacientes trasplantados renales sufren osteopenia u osteoporosis^(97, 102-104) durante el primer año tras el trasplante, y ambas pueden perdurar durante varios años tras el mismo⁽¹⁰⁵⁾.

La mayor pérdida ósea se produce en los primeros meses tras el trasplante, con datos variables en torno al 14%^(102, 103). La magnitud de esta pérdida ósea se puede apreciar mejor si se la compara con el 1,7% de media de pérdida anual en la columna lumbar demostrada en mujeres postmenopáusicas no trasplantadas^(106, 107). Durante los primeros 6-12 meses tras el trasplante se produce la mayor pérdida ósea y de forma más acelerada^(102, 108, 109). Los estudios de los cambios en la DMO a largo plazo arrojan resultados más controvertidos, aunque muestran una tendencia a la estabilización⁽¹¹⁰⁾, en ocasiones una mejora^(111, 112) sobre todo pasados 6-10 años, pero también puede continuar la pérdida aunque no de forma tan acusada^(105, 113).

La pérdida de hueso postrasplante se produce en mayor cuantía en el hueso trabecular, como ocurre en la columna lumbar y en el cuello femoral, que en el cortical, ya que es el hueso metabólicamente más activo. Esta pérdida de la DMO conlleva un incremento significativo en la incidencia de fracturas, osteonecrosis y dolor óseo en estos pacientes⁽⁹⁴⁾.

2.1.1. Factores asociados y factores de riesgo.

La pérdida de DMO tras el trasplante renal es multifactorial y compleja^(114, 115), deriva, en gran parte, de la ODR preexistente y es agravada por los factores que emergen tras el trasplante^(107, 116).

Varios estudios clínicos han tratado de identificar los factores de riesgo y asociados con la osteoporosis tras el trasplante, si bien los resultados son muy heterogéneos e inconstantes. Varios de los factores predictores y relacionados con la baja DMO en la población general como la edad y el sexo femenino, no muestran relación en todos los estudios sobre trasplantados renales⁽¹¹⁷⁻¹²¹⁾. El sexo femenino se considera un factor de riesgo relacionado con la baja DMO, principalmente debido al cambio hormonal que se produce en la menopausia^(122, 123). De igual modo la edad avanzada es uno de los principales factores de riesgo de la osteoporosis y de las fracturas por fragilidad en la población general^(122, 124, 125). Con el envejecimiento progresivo de la población se ha ido incrementando el porcentaje de pacientes de edad avanzada que inician el tratamiento mediante diálisis y se ha producido un aumento de los trasplantes renales en pacientes mayores de 60 años⁽¹²⁶⁾, incluso en pacientes de 75 años o más^(127, 128). Así, el registro español de enfermos renales muestra una mayor prevalencia de ERC en el grupo de pacientes con edades comprendidas entre 65 y 74 años, alcanzando el 6% de trasplantados mayores de 75 años en el 2006⁽¹²⁷⁾.

De igual modo, son numerosos los estudios que muestran el peso e índice de masa corporal (IMC) bajo como factor de riesgo para la osteoporosis en la población general⁽¹²⁹⁻¹³³⁾. Si bien varios estudios cuestionan esta relación y consideran que un IMC superior a 30kg/m² no confiere más protección frente a la osteoporosis que un IMC comprendido entre 25-29,9kg/m², e incluso que un IMC mayor de 40kg/m² se asocia con un incremento de la prevalencia de osteoporosis⁽¹³⁴⁾. En personas que han sufrido un trasplante renal se muestra inconstante esta relación entre el IMC y la DMO^(135, 136), aunque son mayoritarios los resultados en los que el peso es más bajo en aquellos pacientes que muestran osteopenia u osteoporosis respecto a los que no presentan esta disminución en la densidad ósea^(117, 120, 121, 137, 138).

Son numerosos los estudios que han mostrado la relación entre la pérdida de DMO y un funcionamiento renal deficitario, incluso en individuos sanos^(139, 140). El FG y la creatinina son una medida directa de la función renal, por lo que cabría esperar una relación firme con el estado óseo postrasplante; sin embargo los estudios al respecto en trasplantados renales muestran resultados contradictorios^(121, 137).

Otros de los factores a tener en cuenta respecto a la pérdida ósea postrasplante es el hipertiroidismo secundario común en estos pacientes^(141, 142). La hormona paratiroidea tiene acción directa sobre el tejido óseo, si bien en varios estudios, los hallazgos histopatológicos y de DMO son heterogéneos, sin relación firme con los niveles postrasplante de PTH^(101, 111, 120, 136, 137).

El tratamiento inmunosupresor, y principalmente los glucocorticoides que reciben estos pacientes, son probablemente el factor más importante en la génesis precoz de la pérdida ósea⁽¹⁴³⁾. Los esteroides son tóxicos directos de los osteoblastos y tienden a aumentar la actividad osteoclástica e incluso favorecen la pérdida de calcio y el desarrollo de osteopenia^(144, 145). Así mismo, un tratamiento con dosis más bajas de corticoesteroides en el postrasplante parece asociarse con un menor número de fracturas en estos pacientes⁽¹⁴⁶⁾. No obstante, la relación con otros fármacos inmunosupresores respecto a la osteoporosis y osteopenia es todavía controvertida^(118, 135, 147).

Otros factores relacionados con la DMO tras el trasplante renal son la reducida actividad física y el encamamiento u hospitalización; como consecuencia de esto último, se ha demostrado que la gravedad de la pérdida ósea post-trasplante correlaciona positivamente con la duración de la hospitalización en los primeros tres meses después del mismo⁽¹⁴⁸⁻¹⁵⁰⁾.

2.1.2. Fracturas por fragilidad ósea tras el trasplante.

Es conocido que el factor determinante más importante para las fracturas es la osteoporosis⁽⁹³⁾. La fractura vertebral constituye el tipo más frecuente de fractura osteoporótica⁽¹⁵¹⁾, y que menudo pasa desapercibida ya que en ocasiones no produce

clínica y, cuando la produce, con frecuencia suele atribuirse a otros procesos osteomusculares.

Las fracturas por fragilidad se asocian a un mayor riesgo de presentar nuevas fracturas osteoporóticas, así como a un incremento de la morbilidad y mortalidad. La presencia de una fractura vertebral previa multiplica por cinco la probabilidad de sufrir una nueva fractura vertebral y por dos la de una fractura no vertebral⁽¹⁵²⁾. De igual forma, la presentación de una fractura de cadera incrementa la probabilidad de fractura vertebral única o múltiple y de otras fracturas⁽¹⁵³⁾.

La fractura de cadera es la más grave de las fracturas osteoporóticas, con una morbilidad-mortalidad elevada⁽¹⁵⁴⁾. Se calcula que en España la mortalidad debida a fracturas de cadera oscila entre el 5% y el 8 % durante el primer ingreso hospitalario, y entre el 14% y el 36% durante el primer año⁽¹⁵⁵⁾, siendo entre todas las fracturas la que genera estancias hospitalarias más largas y una mayor morbimortalidad⁽¹⁵⁶⁾.

Las fracturas de cadera muestran una elevada mortalidad y una reducción en la esperanza de vida en la población anciana⁽¹⁵⁷⁾, con un aumento en torno al 16% en la mortalidad durante el primer año tras la fractura⁽¹⁵⁸⁾ y un incremento entre 5 y 8 veces del riesgo de fallecimiento respecto a la población de similar edad en los primeros tres meses tras la fractura⁽¹⁵⁹⁾. Además de esta grave consecuencia, las fracturas de cadera conllevan una importante disminución de la calidad de vida en la población anciana y generan unos elevados costes sociosanitarios⁽¹⁶⁰⁾, siendo el gasto asociado el triple que el generado por la población de la misma edad⁽¹⁶¹⁾.

En comparación con la población general, los trasplantados renales tienen un riesgo de fracturas óseas mucho mayor^(97, 162-164), siendo casi cuatro veces superior a la de sus homólogos sanos⁽¹⁶⁵⁾. Una reciente revisión de estudios de cohortes que incluía más de 260.000 trasplantados renales, mostró una alta variabilidad en la tasa de incidencia desde 3,3 hasta 99,6 fracturas por cada 1.000 sujetos y año, y una incidencia acumulada de fracturas a los 5 años entre el 0,85% y 27%⁽¹⁶⁴⁾. Estudios más recientes coinciden con estos datos, y muestran una incidencia de 5 fracturas de cadera por cada 1.000 trasplantados renales durante el primer año tras el trasplante y de 3 fracturas en los dos años posteriores⁽¹⁶⁶⁾, además de señalar una tasa acumulada de 0.85% de

fracturas de cadera durante los primeros 5 años⁽¹⁶⁷⁾. Del mismo modo, el riesgo de fracturas vertebrales es significativamente más elevado en los trasplantados renales que en la población general^(97, 163, 168), aún pasados 10 años tras el trasplante^(97, 105), con datos de un incremento de la tasa de hasta 23 veces^(105, 162) incluso con una función renal preservada⁽¹⁶⁹⁾. Así mismo, estudios previos indican que el riesgo de fractura de cadera en estos pacientes es un 34% mayor respecto a los pacientes en hemodiálisis⁽¹⁷⁰⁾.

Las fracturas reducen considerablemente la movilidad y la calidad de vida de los trasplantados renales, y, en general, su alta incidencia es una de las consecuencias más importantes y discapacitantes del postrasplante⁽¹⁶³⁾.

Existe una gran heterogeneidad y discrepancias respecto a los factores relacionados y de riesgo con la osteoporosis y osteopenia tras el trasplante renal, se hace necesarios por tanto, más estudios que permitan su clarificación para una adecuada prevención y tratamiento.

OBJETIVOS

Objetivo general

El objetivo principal que se trata de alcanzar con este estudio es conocer los factores relacionados con la pérdida de densidad mineral ósea en tras el trasplante renal, así como qué factores pueden ser predictores de una baja densidad mineral ósea.

Objetivos específicos

1. Analizar la relación entre función renal, mediante la cuantificación del filtrado glomerular, y la densidad mineral ósea en pacientes trasplantados renales (Artículo I).
2. Explorar el peso e índice de masa corporal del paciente trasplantado renal y su relación con la osteoporosis y osteopenia tras el trasplante (Artículo II).
3. Identificar los posibles factores predictores de la baja densidad mineral ósea en la cadera tras el trasplante renal (Artículo III).
4. Determinar la prevalencia de osteoporosis y osteopenia tras el trasplante renal y evaluar su relación con el sexo, la edad y diversos parámetros de función renal en los pacientes trasplantados renales (Capítulo VI).

MÉTODO

1. Participantes.

La muestra del estudio estuvo formada por 310 pacientes trasplantados renales. Al utilizar como participantes a la totalidad de los pacientes, no fue preciso ningún procedimiento de muestreo aleatorio. La participación en el estudio viene determinada por la asistencia a la consulta de nefrología desde junio de 2002 hasta septiembre de 2009 (fechas en que ingresaron el primer y el último paciente, respectivamente) para su seguimiento rutinario post-trasplante en el Centro de Consultas Externas “Licinio de la Fuente” del Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

A pesar de no haberse utilizado un muestreo probabilístico, puede considerarse que la muestra es igualmente representativa ya que el análisis descriptivo apoya la representatividad de la misma en cuanto a su composición sociodemográfica. Así, el 62,6% de los participantes eran varones y el 37,4 % mujeres. En lo que respecta a la edad, el rango de valores oscila entre los 16 y los 74 años, con una media de 46,8 años y una desviación típica de 13,72.

2. Instrumentos.

2.1. Marcadores renales séricos.

Para la obtención de los marcadores bioquímicos renales en sangre se siguió el protocolo habitual del centro hospitalario. Las muestras hemáticas fueron obtenidas por el personal de enfermería.

Todas las determinaciones analíticas fueron procesadas y realizadas en la Unidad Experimental, Laboratorio y Análisis Clínicos del Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Las determinaciones bioquímicas se realizaron en un analizador modelo Hitachi 912 (Roche).

2.2. Tasas del filtrado glomerular.

El procedimiento de determinación de las tasas de filtración glomerular fueron realizadas siguiendo el protocolo habitual normalizado del Centro Hospitalario. Para ello se emplearon tres métodos, la ecuación Cockcroft-Gault, la ecuación MDRD abreviada y el aclaramiento plasmático del radioisótopo $^{51}\text{Cr-EDTA}$, al estar entre los métodos más fiables para el cálculo del FG.

La fórmula de la ecuación estandarizada de Cockcroft-Gault es:

$$FG = \frac{(140 - \text{Edad}) \times \text{Peso}(kg)}{\text{creatinina}_{\text{ sérica}}(mg / dl)} \times 0,85(\text{si}_{\text{ mujer}})$$

La fórmula de la ecuación estandarizada MDRDA es:

$$FG = 186 \times \left(\frac{\text{creatinina}_{\text{ sérica}}(mg/dL)}{88,4} \right)^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,023} \times [0,742(\text{si}_{\text{ mujer}})] \times [1,210(\text{si}_{\text{ raza}_{\text{ negra}}})]$$

En ambas ecuaciones la edad se expresa en años.

La determinación de la tasa de FG mediante el aclaramiento plasmático del radioisótopo $^{51}\text{Cr-EDTA}$ se llevó a cabo en la Unidad de Radiofarmacia del Centro Hospitalario referido. El procedimiento seguido fue el siguiente:

Tras la medición y peso del paciente se le extrajeron 10 ml de sangre. A continuación se le inyectó en una vena una dosis de 2,59 MBq de $^{51}\text{CR-EDTA}$ (GE-Healthcare®), y se realizaron sucesivas extracciones sanguíneas de 10 ml a los 5, 10, 20, 120, 180 y 240 minutos post-inyección de la dosis. Tras el centrifugado de las muestras a 3500rpm durante 10 minutos, se extrajeron alícuotas de 2 ml de plasma que son colocadas en el contador Cobra II-Autogamma® y se procedió al protocolo 55 de dicho instrumento. El cálculo de la tasa de filtración glomerular se realizó, tras la introducción de los datos obtenidos en la hoja de cálculo del programa del ordenador situado en el laboratorio, mediante la pendiente de la curva de desaparición hemática del radioisótopo y la dosis administrada.

2.3. Densitometría ósea.

La medición de la densidad mineral ósea se realizó mediante absorciometría dual de Rx (DXA) con un equipo de densitometría ósea de Rx Hologic DQR-4500. Este densitómetro utiliza radiografías digitales para medir, de forma cuantitativa y exacta, el contenido mineral óseo (CMO) en gramos y la densidad mineral ósea (DMO) en gr/cm². La precisión es superior al 1%, con un coeficiente de variación del 1%, para una DMO = 1 gr/cm², siendo la resolución espacial de 1,5 mm.

3. Variables.

3.1. Variables sociodemográficas:

Sexo: hombre o mujer.

Edad: La edad de los participantes considerada fue la correspondiente a la del momento del trasplante renal y se midió en años completos.

Posteriormente, para algunos de los análisis, esta variable fue dicotomizada entre los menores de 55 años y aquellos con edad igual o superior a 55 años. El punto de corte elegido se decidió debido a que a la edad de 55 años se considera que la gran mayoría de las mujeres ya presentan menopausia y comienzan muchos de los cambios fisiológicos que afectan a las variables estudiadas en este trabajo.

3.2. Marcadores de función renal.

Creatinina sérica.

La concentración sérica de creatinina se calculó mediante el método de Jaffe modificado⁽⁵⁾. Se expresa en mg/dl, y se consideraron valores de normalidad los comprendidos entre 0.5 –1.2 mg/dl.

Se obtuvo la cuantificación de la creatinina plasmática al séptimo día, al decimoquinto día, al mes, segundo mes, tercer mes, sexto mes, noveno mes y al año del trasplante renal.

Filtrado glomerular mediante el aclaramiento plasmático del radioisótopo $^{51}\text{Cr-EDTA}$.

Se realizó la determinación de la tasa de FG mediante el aclaramiento plasmático del radioisótopo $^{51}\text{Cr-EDTA}$ al año del trasplante renal.

Filtrado glomerular mediante la ecuación de Cockcroft-Gault.

Se realizó la estimación de la tasa de FG en función de la ecuación estandarizada de Cockcroft-Gault a los 7 y 15 días, al mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses y al año del trasplante renal. Los resultados obtenidos se expresan en $(\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2)$.

Filtrado glomerular mediante la ecuación MDRDA.

Se realizó la estimación de la tasa de FG en función de la ecuación estandarizada MDRDA a los 6 meses y al año del trasplante renal.

Los resultados obtenidos se expresan en $(\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2)$.

3.3. Estadio de enfermedad renal crónica.

En función de los niveles obtenidos por los 3 métodos utilizados de cuantificación del FG al año del trasplante renal, se realizó la clasificación de los pacientes en los 5 estadios de enfermedad renal, según la clasificación K/DOQI; dichos estadios van del 1 al 5 en orden ascendente de gravedad:

- Estadio 1: $\text{FG} \geq 90 (\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2)$
- Estadio 2: FG comprendido entre 60 y 89 $(\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2)$
- Estadio 3: FG comprendido entre 30 y 59 $(\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2)$
- Estadio 4: FG comprendido entre 15 y 29 $(\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2)$
- Estadio 5: $\text{FG} < 15$ o diálisis

3.4. Densidad mineral ósea.

Las mediciones de la densidad mineral ósea mediante DXA se realizaron en la columna lumbar (vértebras L2, L3 y L4), el fémur proximal (cuello, trocánter y triángulo de Ward) y el tercio distal de cúbito y radio.

Con objeto de explorar la evolución en el tiempo, se realizaron las mediciones a los 6 meses y al año del trasplante renal.

Los resultados se expresan en valores de T-Score (número de desviaciones estándar (DS) de la densidad mineral ósea de un individuo en comparación con la población de referencia normal).

Para el estudio y análisis de los resultados, los participantes fueron clasificados, según criterios de la OMS en función de los resultados de la DMO obtenida, como:

- “Normal”: con valores T-Score ≥ -1 DS
- “Osteopenia”: con valores T-Score < -1 y > -2.5 DS
- “Osteoporosis”: con valores T-Score ≤ -2.5 DS

A su vez, se realizó una segunda clasificación de los participantes en dos grupos que distinguían aquellos con DMO normal de los que poseían una DMO disminuida:

- “DMO normal”: sujetos con valores T-Score ≥ -1 DS
- “DMO disminuida/patológica”: sujetos con valores T-score < -1

4. Diseño.

Para conseguir los objetivos propuestos en esta investigación se llevó a cabo un diseño de medidas repetidas.

En cuanto al procedimiento, en primer lugar se obtuvieron los permisos necesarios correspondientes del Comité de Ética de la Investigación de Centro de Granada (CEI-Granada), del Hospital Universitario Virgen de las Nieves y el consentimiento informado de los pacientes.

Se contactó con los facultativos especialistas de la consulta de Nefrología del centro referido, y se procedió al acceso a las historias clínicas de los pacientes trasplantados renales desde abril de 2002 hasta Septiembre de 2009.

De ellas, y de acuerdo con la literatura, se decidió qué información se iba a tener en cuenta y se elaboró un instrumento de valoración consistente en una base de datos en la que se incluyeron las variables, tanto socio-demográficas como de función renal y de densidad mineral ósea, descritas anteriormente. No fue posible el acceso a la totalidad de las variables de toda la muestra debido a que no en todos los casos fueron prescritas dichas pruebas o cuantificaciones, ya fuera por la situación médica de los pacientes o los cambios de residencia de estos.

Posteriormente se procedió al análisis de los datos para la consecución de los objetivos propuestos en este trabajo.

5. Análisis de datos.

Las técnicas de análisis de datos usadas han sido las siguientes:

- Para estudiar si existían diferencias significativas en diversas variables se llevaron a cabo contrastes de medias (análisis de varianza o pruebas *t* de Student). Cuando se obtuvieron diferencias significativas, se realizaron pruebas a posteriori mediante las pruebas de Scheffé o *T* de Dunnett (dependiendo de si había o no homogeneidad de varianzas), para establecer entre qué niveles de la variable se encontraban dichas diferencias. Además, se calculó el impacto del efecto de cada factor, o factores, sobre la variable dependiente mediante el estadístico *eta cuadrado parcial* (²). *p*
- Para examinar las relaciones entre las distintas variables se calcularon los estadísticos correspondientes, en función del tipo de variable considerada en cada momento. Así, para explorar las relaciones entre las variables cuantitativas se utilizaron los coeficientes de correlación producto-momento de Pearson, o coeficiente de correlación Tau de Kendall.

En el caso de variables nominales, las relaciones entre ellas se obtuvieron mediante el estadístico Chi-cuadrado de Pearson. Además, se realizaron tablas de contingencia para examinar los residuos tipificados corregidos Residuos con valores superiores a $\pm 1,96$ indican que, utilizando un nivel de confianza del 95%, existe una frecuencia significativamente mayor o menor de la que cabría esperar bajo la hipótesis de independencia.

- Con el fin de conocer si las variables permitían predecir la presencia o no de DMO baja, se realizaron análisis de regresión logística simple y regresión logística multivariable por pasos. Se realizó asimismo, un análisis mediante curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para hallar los puntos de corte óptimos y los valores predictivos. Se utilizó la técnica no paramétrica de DeLong para calcular el error típico del Área bajo la Curva y la binomial exacta para obtener el intervalo de confianza.
- Todas las decisiones estadísticas se adoptaron a un nivel de significación del 0,05

Los análisis fueron realizados mediante el paquete estadístico SPSS, versión 19 para Windows y el Programa MedCalc Versión 14.12.00.

6. Tablas resumen del material y métodos utilizados en esta memoria de Tesis.

Tabla 2: *Tabla resumen del material y método correspondientes al artículo I.*

ARTÍCULO	DISEÑO	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	VARIABLES PRINCIPALES	MÉTODO
Relación entre función renal y densidad mineral ósea en pacientes trasplantados renales.	Estudio longitudinal de medidas repetidas	N=310	No procede	DMO TFG (Cockcroft-Gault) TFG (MDRD) IMC	DXA Cálculo TFG mediante fórmulas de FG Cockcroft-Gault y MDRD Balanza-tallímetro

DMO: densidad mineral ósea. DXA: absorciometría dual de rayos X. FG: filtrado glomerular. MDRD: cálculo de FG mediante Modification of Diet in Renal Disease. IMC: índice de masa corporal.

Tabla 3: *Tabla resumen del material y método correspondiente al artículo II.*

ARTÍCULO	DISEÑO	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	VARIABLES PRINCIPALES	MÉTODO
Osteoporosis e índice de masa corporal en el trasplantado renal.	Estudio longitudinal de medidas repetidas	N=310	No procede	DMO Edad Altura Peso IMC	DXA Balanza-tallímetro

DMO: densidad mineral ósea. DXA: absorciometría dual de rayos X. IMC: índice de masa corporal.

Tabla 4. *Tabla resumen del material y método correspondientes al artículo III (en proceso de revisión).*

ARTÍCULO	DISEÑO	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	VARIABLES PRINCIPALES	MÉTODO
Predictors of low bone mineral density in kidney transplant recipients.	Estudio longitudinal prospectivo	N=66	No procede	DMO Edad FG C&G (Cockcroft-Gault) CrS Glucemia Tiempo en hemodiálisis Tratam. Vit D Fumar	DXA Cálculo TFG mediante fórmula C&G Extracción sanguínea

DMO: densidad mineral ósea. DXA: absorciometría dual de rayos X. TFG: tasa de filtrado glomerular. MDRD: cálculo de FG mediante Modification of Diet in Renal Disease. Cr-EDTA cálculo de FG mediante aclaramiento plasmático del radioisótopo ⁵¹Cr-EDTA. Crs: creatinina plasmática. Tratam. vit D: tratamiento con vitamina D.

Tabla 5: Tabla resumen del material y método correspondientes al capítulo IV (artículo en proceso de redacción).

ARTÍCULO	DISEÑO	PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN	VARIABLES PRINCIPALES	MÉTODO
Predictors of low bone mineral density in kidney transplant recipients	Estudio longitudinal de medidas repetidas	N=66	No procede	DMO Edad FG (Cockcroft-Gault) FG (MDRD) FG (Cr-EDTA) CrS Estadio k/DOQI	DXA Cálculo fórmulas de FG Extracción sanguínea

DMO: densidad mineral ósea. DXA: absorciometría dual de rayos X. FG: tasa de filtrado glomerular. MDRD: cálculo de FG mediante Modification of Diet in Renal Disease. Cr-EDTA cálculo de FG mediante aclaramiento plasmático del radioisótopo ⁵¹Cr-EDTA. Crs: creatinina plasmática. Estadio K/DOQI

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados y discusión de la presente tesis se exponen tanto en los artículos publicados como en el artículo en proceso de evaluación y el artículo en fase de redacción.

CAPÍTULO I

Estudio de la relación entre densidad mineral ósea y la función renal tras el trasplante renal

Artículo I

López Ruiz MC, Fernández Castillo R, Esteban de la Rosa RJ, Ortega Martínez AR, Bravo Soto J. Relación entre función renal y densidad mineral ósea en pacientes trasplantados renales. Rev. nefrol. diálisis transpl. 2012; 32(1), 41-46.

RESUMEN

Objetivo: Estudiar la relación entre función renal, cuantificada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault (CG) y la tasa de filtración glomerular estimada por la modificación de la dieta en enfermedad renal (MDRD) y la densidad mineral ósea (DMO), en pacientes trasplantados renales.

Pacientes y método: La muestra estuvo formada por 310 pacientes trasplantados renales, 194 hombres y 116 mujeres, a los que se le realizó medición de la densidad mineral ósea en columna lumbar, cuello de fémur y radio distal mediante absorciometría dual de Rx (DXA) y estimación de la función renal por los métodos de CG y MDRD y determinaciones de índice de masa corporal (IMC). **Resultados:** Las medias de DMO y de los filtrados CG y MDRD, aumentan del sexto mes al primer año de trasplante, en pacientes con DMO normal, disminuye en la osteopenia y aumentan en osteoporosis. Las mediciones del IMC presentaron una alta correlación con el filtrado CG al sexto mes de trasplante ($r = 0,222$ $P < 0,001$) y al año ($r = 0,258$ $P < 0,001$).

Conclusiones: Las fórmulas de CG y MDRD, presentan una alta asociación con la densidad mineral ósea, pero solo la función renal medida por CG es un predictor importante de la pérdida ósea.

ABSTRACT

Background and objective: To study the relationship between measures of renal function and bone mineral density (BMD) to determine which measure of renal function by Cockcroft-Gault (CG) and estimated glomerular filtration rate by modification of diet in renal disease (MDRD), is more strongly associated with bone mineral density(BMI).

Patients and Methods: The sample consisted of 310 patients transplanted, 194 men and 116 women, which underwent measurement of bone mineral density in lumbar spine, femur and radioulnar Rx dual absorptiometry (DXA) and renal function estimation by CG and MDRD methods and measurements of body mass index (BMI)

Results: Mean bone mineral density and the CG and MDRD filtered, increase after 6 months the first year of transplantation in patients with normal bone mineral density, decreases in osteopenia and osteoporosis increases. BMI measurements were highly correlated with CG filtering the sixth month of transplantation ($r = 0.222$ $p < 0.001$) and year ($r = 0.258$ $p < 0.001$). **Conclusions:** Cockcroft-Gault (CG) and glomerular filtration rate estimated by the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) showed a high association with bone mineral density, but just the renal function as measured by CG is a predictor significant bone loss and fractures.

CAPÍTULO II

Estudio de la relación entre la osteoporosis y la osteopenia tras el trasplante renal con peso y el índice de masa corporal

Artículo II

López Ruiz MC, Ortega Martínez AR, Fernández Castillo R, Esteban de la Rosa RJ, Bravo Soto JA. Osteoporosis e índice de masa corporal en el trasplantado renal.

Nutr Hosp. 2015; 32(2):872-7. DOI: 10.3305/nh.2015.32.2.9166

RESUMEN

Introducción y objetivos: tras el trasplante renal es frecuente un aumento de peso, así como la existencia de un elevado porcentaje de obesidad en estos pacientes. Por otro lado, tras el trasplante se produce una pérdida de la masa ósea, siendo la prevalencia de osteoporosis y fracturas óseas mayor que en la población general. Objetivos: explorar la relación entre el índice de masa corporal y la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en una población de trasplantados renales.

Material y método: estudio longitudinal prospectivo sobre una muestra de 306 trasplantados renales. Se exploraron las relaciones entre el peso y el índice de masa corporal con la prevalencia de osteopenia y osteoporosis a nivel femoral y lumbar en el momento del trasplante y a los 12 meses del mismo.

Resultados: se halló una alta prevalencia de sobrepeso (35,6%) y obesidad (14,1%) tras el trasplante renal y al año del mismo (42,2% y 24,2%, respectivamente). Se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,049$) entre el peso en el momento del trasplante y la presencia de osteopenia u osteoporosis al año del mismo a nivel lumbar, siendo el peso medio más elevado entre los pacientes con osteoporosis. La media del IMC fue más elevada ($p = 0,028$) en los pacientes osteoporóticos (26,59 kg/m²) que en los pacientes con osteopenia (24,23 kg/m²). Conclusiones: nuestros resultados parecen estar en concordancia con recientes estudios realizados en la población general, que muestran el sobrepeso como un posible factor perjudicial para el hueso.

ABSTRACT

Introduction: frequently after kidney transplantation there is an increase in weight with a resulting high percent of obesity in these recipients. This combined with a rapid loss of bone mass, a higher prevalence of osteoporosis and fractures is evident than in normal populations.

Objectives: to explore the relationship between body mass index (BMI) and prevalence of osteoporosis in a population of renal transplant recipients.

Methods: prospective longitudinal study design. The study was conducted on 306 kidney transplant recipients. The relationship between weight and body mass index with femoral and lumbar osteopenia and osteoporosis prevalence at the moment of transplant and at 12 months post was explored.

Results: there was a high prevalence of overweight (35.6%) and obese (14.1%) recipients after renal transplant and 1 year after (42.2% and 24.2% respectively). Significant differences were found ($p = 0.049$) between the weight at the time of transplant and the presence of osteopenia or osteoporosis at the lumbar level one year after, the highest weights were in recipients with osteoporosis. The mean BMI was higher ($p = 0.028$) in osteoporotic patients (26.59 kg/m²) than in patients with osteopenia (24.23 kg/m²).

Conclusion: results seem to be consistent with recent studies in the general population showing excessive weight as a possible factor detrimental to the bone health.

CAPÍTULO III

Estudio de los factores relacionados y factores predictores con la baja densidad mineral ósea en la cadera tras el trasplante renal

Artículo III

(en proceso de evaluación)

Predictors of low bone mineral density in kidney transplant recipients

López Ruiz MC, Ortega Martínez AR, Esteban de la Rosa RJ, Fernández Castillo R, Bravo Soto JA, Lomas Vega R.

(En proceso de revisión en la revista European Journal of Internal Medicine diciembre 2015)

Submissions Being Processed for Author Rafael Lomas-Vega, Ph.D.

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links		PREDICTORS OF LOW BONE MINERAL DENSITY IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS	Dec 12, 2015	Dec 12, 2015	Submitted to Journal

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Asunto: Submission Confirmation
De: "European Journal of Internal Medicine" <ejinme@elsevier.com>
Fecha: Sab, 12 de Diciembre de 2015, 5:11 pm
Para: rlomas@ujaen.es
Prioridad: Normal
Opciones: [Ver encabezado completo](#) | [Vista preliminar](#) | [Bajar este mensaje como un archivo](#) | [Ver detalles](#)

Dear Dr. Rafael Lomas-Vega,

Your submission entitled "PREDICTORS OF LOW BONE MINERAL DENSITY IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS" has been received by European Journal of Internal Medicine, Original Article.

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/ejim/>.
 Your username is: rlomas@ujaen.es
 If you need to retrieve password details, please go to:
http://ees.elsevier.com/ejim/automail_query.asp.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System
 European Journal of Internal Medicine

*****Free Table of Contents Alert*****
 Sign up on the web site to receive each EJIM issue's table of contents via email as it becomes available.

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923>. Here you can search for solutions on a range of topics. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

Manuscript Number:

Title: PREDICTORS OF LOW BONE MINERAL DENSITY IN KIDNEY TRANSPLANT
RECIPIENTS

Article Type: Original Article

Keywords: Osteoporosis hip; Bone mineral density (BMD); Risk factors;
Renal transplantation

Corresponding Author: Dr. Rafael Lomas-Vega, Ph.D.

Corresponding Author's Institution: University of Jaén

First Author: María Carmen López Ruiz, MHSc

Order of Authors: María Carmen López Ruiz, MHSc; Ana Raquel Ortega-
Martínez, PhD; Rafael José Esteban-de-la-Rosa, MD; Rafael Fernández-
Castillo, PhD; Juan Antonio Bravo Soto, MD; Rafael Lomas-Vega, Ph.D.

Abstract: Background: Decreased bone mineral density (BMD) is a common
and serious complication after renal transplant. Several studies have
attempted to identify risk factors associated with this problem, but the
results to date are heterogeneous and often controversial.

Methods: This is a prospective longitudinal study that examined the
influence of renal function variables on the occurrence of low BMD within
the first year of transplant in 66 renal transplant patients (45 males,
mean age: 49.86 ± 14.30 years). Data were analysed using logistic
regression and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.
Results: Our results showed a prevalence of low BMD in the hip after the
first year of transplant in 68.2% of patients. The main predictive factor
for low BMD was the glomerular filtration rate (GFR) 15 days after
transplant. The area under the curve (AUC) was 0.761 (95% CI: 0.640-
0.857; $p < 0.001$). The optimal cut-off was ≤ 72.69 GFR mL/min, which
exhibited a sensitivity of 93.33% and a specificity of 33.33%.

Conclusion: The GFR 15 days after renal transplant is an important
predictive factor of the risk of low hip BMD one year after transplant.
Monitoring this parameter could enable early detection and preventive
intervention.

1 **PREDICTORS OF LOW BONE MINERAL DENSITY IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS**

2
3 María Carmen López-Ruiz ^a, Ana Raquel Ortega-Martínez ^b, Rafael José Esteban de la
4 Rosa ^c, Rafael Fernández-Castillo ^d, Juan Antonio Bravo Soto ^c, Rafael Lomas-Vega ^{a*}.

5 ^a Department of Health Science. University of Jaén, Spain

6 ^b Department of Psychology. University of Jaén, Spain

7 ^c Department of Nephrology. University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain

8 ^d Department of Nursing. University of Granada. Departamento de Enfermería, Spain

9
10
11 **ABSTRACT**

12 Background: Decreased bone mineral density (BMD) is a common and serious complication
13 after renal transplant. Several studies have attempted to identify risk factors associated with
14 this problem, but the results to date are heterogeneous and often controversial.

15 Methods: This is a prospective longitudinal study that examined the influence of renal function
16 variables on the occurrence of low BMD within the first year of transplant in 66 renal
17 transplant patients (45 males, mean age: 49.86 ± 14.30 years). Data were analysed using
18 logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

19 Results: Our results showed a prevalence of low BMD in the hip after the first year of
20 transplant in 68.2% of patients. The main predictive factor for low BMD was the glomerular
21 filtration rate (GFR) 15 days after transplant. The area under the curve (AUC) was 0.761 (95%
22 CI: 0.640-0.857; p < 0.001). The optimal cut-off was ≤ 72.69 GFR mL/min, which exhibited a
23 sensitivity of 93.33% and a specificity of 33.33%.

24 Conclusion: The GFR 15 days after renal transplant is an important predictive factor of the risk
25 of low hip BMD one year after transplant. Monitoring this parameter could enable early
26 detection and preventive intervention.

27
28 **Keywords:** Osteoporosis hip; Bone mineral density (BMD); Risk factors; Renal transplantation

35 1. Introduction

36 Hip fractures represent one of the most serious complications of osteoporosis, with a high
37 prevalence that is increasing due to the progressive aging of the population [1]. In 2000 alone,
38 it was estimated that there were approximately 1.6 million hip fractures worldwide [2].
39 Mortality rates are high in elderly patients with hip fractures and life expectancy is reduced in
40 the elderly population [3], with an increase in the mortality rate of approximately 16% during
41 the first year after the fracture [4]. Low bone mineral density (BMD) is recognized as the main
42 and major determinant of fragile bone fractures [5]. BMD of the hip is an indicator of fracture
43 risk [6], and BMD reduction is strongly associated with a greater risk of fracture in both men
44 and women, especially the elderly population [7].

45 Compared with the general population, renal transplant patients have a much higher risk of
46 bone fractures [8, 9], which is almost four times higher than their healthy counterparts [10].
47 Additionally, previous studies show that the risk of hip fracture in these patients is 34% higher
48 compared to patients on dialysis [11]. More recent studies show an incidence rate of 5 hip
49 fractures per five thousand renal transplant patients during the first year after transplant and
50 three fractures in two years post-transplant [12].

51 Fractures and decreased BMD are a common and important complication after a renal
52 transplant. It is estimated that approximately 50% - 90% of renal transplant patients suffer
53 from osteopenia or osteoporosis [13-15] in the first year after the transplant, and these
54 conditions may persist for several years afterward [16]. The decrease in BMD after the
55 transplant is more pronounced in the proximal femur region [17], with a consequent increase
56 in the risk of fracture in this area due to bone fragility [18].

57 After a transplant, the decline in BMD has a multi-factorial origin, although its primary
58 determinants seem to be prior renal osteodystrophy due to pre-existing renal disease,
59 immunosuppressive therapy received after transplantation, especially glucocorticoids [19], and
60 secondary [20] hyperparathyroidism. However, existing studies to date have shown a great
61 degree of heterogeneity and discrepancies regarding these and other risk factors [21].

62 While renal transplant corrects many of the alterations in bone mineral metabolism resulting
63 from renal disease, this does not guarantee a complete resolution of pre-transplant
64 abnormalities, and in the case of BMD, they may even be aggravated. The rapid loss of bone
65 mass after renal transplantation cannot be prevented and continues to be a major cause of
66 morbidity. Several studies have attempted to identify risk factors associated with osteoporosis
67 after renal transplant, although the results to date are very heterogeneous and often
68 controversial.

69 The aim of this study was to determine the predictive factors of low BMD in the hip in terms of
70 osteopenia and osteoporosis during the first year after renal transplant.

71

72

73

74 2. Patients and methods

75 2.1. Sample population

76 The sample of this study was composed of 66 transplant recipients of both sexes, who
77 periodically visited de Kidney trasnplant clinic at the Virgen de las Nieves Hospital in Granada,
78 Spain. The participation in the study was determined by their visits to the clinic for follow-up
79 and monitoring during the period of the study. The study was approved by the Ethics
80 Committee of the Centre for Biomedical Research of Granada.

81 The study subjects received an immunosuppression therapy protocol consisting of a triple
82 therapy based on prednisone, cyclosporine (CsA) or tacrolimus and mycophenolate mofetil
83 (MMF) or azathioprine (AZA). The immunosuppressant dosage complied with the standard
84 protocol used at the Virgen de las Nieves University Hospital for this purpose.

85

86 2.2. DXA measurements

87 The BMD was measured one year after transplantation by dual energy x-ray absorptiometry
88 (DXA) with a bone densitometer (Hologic DQR-4500, Waltham, USA). The proximal femur
89 (neck, trochanter and Ward's triangle) was measured. For the study and analysis of the results,
90 participants were classified according to WHO (World Health Organization) criteria based on
91 the T-score values as follows: Normal (T-score ≥ -1), osteopenia (T -score <-1 and > -2.5) and
92 osteoporosis (T-score ≤ -2.5). Additionally, for second-level analysis, these categories were
93 grouped into two sets: normal (T-score ≥ -1) and low BMD (T-score <-1).

94

95 2.3. Measurements of related variables

96 Anthropometric data (height in centimetres, weight in kilograms) of the sample were collected
97 at the time of transplant and 6 months thereafter. BMI was calculated as body weight in
98 kilograms divided by height in meters squared (kg/m^2). Subjects with BMI <25 were classified
99 as underweight, and those with BMI ≥ 25 were classified as overweight-obese. Diabetes was
100 determined by fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dL. Serum creatinine and GFR were calculated
101 using the Cockcroft-Gault equation [22] on the 7th and 15th day, the first, second, third, sixth,
102 and ninth month, and one year after transplant. The duration of haemodialysis treatment prior
103 to transplantation (expressed in months) and the absence or presence of treatment with
104 vitamin D were also collected.

105

106 2.4. Data Analysis

107 2.4.1. Sample size calculation

108 The analysis of the difference in means provided data on the possible significance of two
109 variables, independent of each other, on the outcome variable. To build a logistic regression

110 model with more than 40 events and 3 variables involved in the model, the sample calculation
111 of this study was considered sufficient [23].

112 2.4.2. Statistical methods

113 Data analysis was performed with SPSS version 19.0 and MedCalc version 14.12.00. The
114 confidence level was set at 95%. For data management, the primary variable (BMD) was
115 categorized into three levels: patients with normal BMD, osteopenia and osteoporosis. For
116 logistic regression analysis, osteopenia and osteoporosis were grouped into a single category,
117 leaving a dichotomous categorical variable that classified patients into abnormal BMD and
118 normal BMD. A descriptive analysis was performed using mean and standard deviations (SD)
119 for quantitative variables and with frequencies and percentages for categorical variables.
120 Analysis of variance (ANOVA) and Student's t test were used to analyse the differences in
121 means. The chi-squared test was used to analyse the relationship between categorical
122 variables and BMD. Simple logistic regression and stepwise multivariate logistic regression
123 were performed to predict the presence or absence of low BMD. An analysis was also
124 performed using ROC (receiver operating characteristic) curves to find the optimal cut-off
125 points and predictive values of the occurrence of low BMD. Nonparametric methods were
126 used to calculate the standard error of the area under the curve (AUC), as reported by DeLong
127 *et al*, and the exact binomial was used to extract the confidence interval of the AUC. The cut-
128 off was determined from two perspectives. The theoretical cut-off was defined as one that
129 maximizes the values of sensitivity and specificity, graphically represented as the point of
130 greatest vertical distance from the curve to the diagonal line. The optimal cut-off took into
131 account the prevalence of the disease by maximizing the number of true positives and true
132 negatives.

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145 **3. Results**

146 The sample was composed of 41 men and 25 women with an average age of 49.86 years (SD =
147 14.30). Of the 66 subjects, 21 had BMD within the normal range one year after transplant, 34
148 had osteopenia and 11 had osteoporosis. The prevalence of osteoporosis was 16.67%, and that
149 of low BMD (osteopenia + osteoporosis) was 68.18%. The values of all variables in the sample
150 study are described in Table 1. The frequencies and percentages of the categorical variables
151 studied are shown in Table 2.

152 ANOVA showed a significant difference in GFR values in almost all measurements and in
153 creatinine levels 15 days after the transplant (Table 1). The analysis of the relationships
154 between categorical variables and the primary variable showed no statistical significance
155 (Table 2). The analysis of the difference in means between patients with normal BMD and
156 patients with low BMD showed statistically significant differences in the same variables as the
157 ANOVA, as well as in serum creatinine levels within 7 days of the transplant (Table 3). The
158 analysis of relationship with the categorical variables showed no statistical significance (Table
159 4).

160 The simple logistic regression analysis showed statistical significance in the creatinine levels
161 and in the variables compared to GFR in all measurements, except for the second month.
162 Given the relationships between the variables and to avoid collinearity, the measurements
163 that provided greater significance to the GFR and creatinine (measured at 15 days) were
164 introduced into a multiple regression model. In the multiple regression model, only creatinine
165 remained a predictive variable (Table 5).

166 ROC curve analysis showed that the AUC for glomerular filtration rate was 0.761 (95% CI:
167 0.640-0.857; $p < 0.001$) as measured within 15 days. The theoretical cut-off was a $GFR \leq 27.06$
168 mL/min. With this criterion, a sensitivity of 44.44% was obtained in detecting subjects who
169 exhibited low BMD within 12 months after transplant, and a specificity of 100% was obtained
170 in classifying the healthy subjects. Taking into account the prevalence of the disease, the
171 optimal criterion was ≤ 72.69 . The mentioned cut-off was associated with a sensitivity of
172 93.33% and a specificity of 33.33% (Table 6). A patient with a $GFR \leq 27.06$ mL/min at 15 days
173 after transplant will have a very high probability of experiencing low BMD within the year (+ PV
174 = 100; 95% CI: 83.2 to 100.0). When GRF is below 72.69 mL/min, 75% of patients will
175 experience low BMD, and when it is above this value, 70% will not experience low BMD.

176

177

178

179

180

181

182

183 4. Discussion

184 Our study was designed to explore factors affecting BMD in the hip after renal transplant.
185 Glomerular filtration rate and serum creatinine within 15 days after transplantation were
186 found to be predictive factors. Our results also show a high prevalence of osteoporosis and
187 osteopenia in the hip within the first year after transplant.

188 In our study, the prevalence of renal transplant patients with low BMD in the hip is 68.18%, a
189 similar figure to that shown in recent studies [24-27]. The percentage of osteoporosis was
190 16.67%, but the current prevalence data show greater variability. Thus, a recent study in 389
191 renal transplant patients showed a 6.2% average rate of osteoporosis in the hip 5.5 years after
192 transplantation [27]. Additionally, in previous studies, this percentage rose to 24.7% between
193 6 months and two years after transplantation [26], and it rose to 42.9% within 2 years of
194 transplantation [28]. Among other things, these differences may be due to the timepoints
195 when the measurements were carried out, as it is accepted that BMD loss primarily occurs in
196 the first 6-12 months after transplant [13, 29-31]. Despite these discrepancies, low BMD and
197 high risk of fracture remain major problems in renal transplant patients, and both increase
198 with growing survival rate and the age of the transplant recipients.

199 Numerous studies have shown the relationship between BMD loss and deficits in renal
200 function, even in healthy subjects [32, 33]. In our study, GFR was related to lower BMD, with
201 the average significantly lower in patients with osteopenia or osteoporosis in the hip. Likewise,
202 a GFR equal to or less than 27 mL/min within fifteen days after transplantation is a predictor of
203 the occurrence of osteoporosis and osteopenia within the year. This level of GFR classifies the
204 patient as having stage 4 renal disease [34], and therefore it seems that poor renal function in
205 the first days after transplant or a delay in the normal functioning of the transplanted organ in
206 the medium term seriously harms the bone condition of the patient. However, the optimal cut-
207 off found was a GFR ≤ 72.69 mL/min. Below this level, 75% of patients suffered from low BMD
208 within a year of transplantation, and above this level, 70% did not have the disease. Similarly,
209 the GFR and serum creatinine within fifteen days after transplantation were shown to be a
210 predictive factor for low BMD in the hip within a year of transplant. Glomerular filtration rate
211 and creatinine are direct measures of renal function, so one would expect there to be a strong
212 relationship with the post-transplant bone status. However, studies show conflicting results. In
213 previous studies [29, 30], as well as in more recent studies, this association is inconsistent. In a
214 recent study of 103 renal transplant patients, Tatal et al. found a negative correlation between
215 GFR and BMD at the femoral neck; however, they found no significant association with serum
216 creatinine levels [35]. Ozel et al. also did not find a relationship between creatinine
217 concentration and osteopenia or osteoporosis a year after transplant [36]. Similarly, the study
218 by Gupta et al. showed no relationship between creatinine and GFR with low BMD after renal
219 transplant [27]. However, they excluded patients with a GFR < 15 mL/min from their study,
220 which might partly explain the difference in results. In contrast, Ahmadpoor et al. did find a
221 significant relationship between the concentration of creatinine post-transplantation and
222 osteoporosis in the hip, but not in the lumbar spine, between 6 months and two years after
223 transplantation [26].

224 In our study, early renal function was the determining factor in predicting the bone status one
225 year after transplantation. In our sample, patients with deficient renal function and a GFR of
226 less than 27 mL/min showed a high probability of osteoporosis or osteopenia in the hip. In
227 addition, elevated creatinine values also predicted osteoporosis or osteopenia in the hip.
228 While not surprising when the correlated variables are considered, our findings stand out due
229 to how early the abnormalities were detected, thereby allowing practitioners to take
230 necessary preventive measures in patients with a high risk of low BMD and therefore a greater
231 risk of hip fracture.

232 Likewise, the duration of haemodialysis prior to transplantation was explored as a possible
233 factor associated with bone mass. The literature to date shows contradictory data. Thus,
234 several studies indicate that it is not an influencing factor [16, 25, 26, 28, 31]. However, Ahn et
235 al. found that a period of haemodialysis greater than 12 months is a risk factor for bone loss
236 during the first year post-transplantation [37]. Contrary to the findings of that study, in our
237 sample, the period of haemodialysis in patients with low BMD was lower, namely 13 months
238 on average, compared to those with normal BMD, although no significant relationship
239 between these variables was found. A priori, haemodialysis for a longer period of time could
240 be the result of a longer period of chronic renal disease, and therefore, bone metabolism may
241 be impaired for a longer time. However, no association between these variables could be
242 attributed to the diagnosis and treatment of osteoporosis in patients on dialysis prior to renal
243 transplant. Similarly to other studies [27, 38], our study did not find a relationship between
244 diabetes and BMD, in contrast to some findings that indicate an increased incidence of
245 osteoporosis [39] and bone fractures [18] in patients with diabetes prior to transplantation.

246 Some studies have investigated the relationship between smoking and osteoporosis in patients
247 with chronic renal disease or renal transplant patients, and the results show a positive
248 relationship between them. In their recent study of factors affecting BMD after
249 transplantation, Canoz et al. found that smoking and previous osteodystrophy are important
250 risk factors for post-transplant osteoporosis [25]. In our study, the highest percentage of
251 smokers was found in those who had decreased BMD, although these differences were not
252 significant.

253 Regarding other variables, treatment with vitamin D showed no significance. We did not find a
254 significant relationship between BMD and the age or sex of the transplanted patients, as
255 occurs in the general population. Several studies agree with our findings [25, 26, 28, 40],
256 although this relationship is controversial because other studies show that the increased age
257 of the transplant patient is a risk factor [27, 31, 36].

258 Data from the literature suggest that low BMI has an unfavourable influence on bone mass. In
259 our study, no significant relationship between weight or BMI and BMD was found. Similarly, in
260 the aforementioned study carried out by Canoz et al., a significant association was not found
261 with this variable and BMD in the femur, lumbar spine or radius within a year of renal
262 transplant [25]. On the contrary, several studies did show low BMI as a risk factor for femoral
263 and lumbar osteopenia or osteoporosis after transplantation [27, 28, 40]. Currently, there is
264 controversy regarding these factors in the general population, as recent studies seem to show
265 that a very high BMI carries an increased risk of osteoporosis and bone fractures [41].

266 Preventing complications in the medium and long term, such as loss of BMD, has become an
267 essential component of post-transplant treatment. There are numerous related factors,
268 although there is still no consistent data showing precisely what and by how much they
269 influence and predict this important bone loss. Our study shows that two essential and direct
270 measures of renal function in the immediate post-transplant period are determining variables
271 of osteoporosis and osteopenia in the hip. This suggests that other related factors might be
272 possibly modulated by the renal status of the patient following transplantation. Detecting
273 these predictive factors as early as possible could help to establish therapeutic and preventive
274 measures to mitigate and, in the best case scenario, avoid a substantial loss of BMD in the hip
275 within a year of transplant, thus reducing the risk of bone fracture in this region.

276 Our study has some limitations, such as our limited number of subjects. Additionally, other
277 variables related to this problem were not taken into account, such as parathyroid hormone
278 and vitamin D levels, as the current literature shows discrepancies regarding their influence on
279 BMD. Furthermore, the immunosuppressive therapy that these patients received was not
280 quantified.

281 The results of our investigation revealed that both the quantification of GFR and creatinine
282 levels on the fifteenth day after renal transplant allow for the detection (with a high
283 probability) of those patients who might suffer from osteoporosis or osteopenia in the hip one
284 year after transplant. This would allow the adoption of necessary preventive measures earlier
285 in treatment. Further studies with larger samples are necessary to confirm these findings and
286 determine other possible predictors.

287

288 5. Conflict of Interest

289 None of the authors have any conflict of interest to declare.

290

291

292 References

- 293 1 Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C. A systematic review
294 of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.*
295 2012;23(9):2239-56.
- 296 2 Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated
297 with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17(12):1726-33.
- 298 3 Frost SA, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Excess mortality attributable to
299 hip-fracture: A relative survival analysis. *Bone* 2013;56(1):23-9.
- 300 4 Tajeu GS, Delzell E, Smith W, et al. Death, Debility, and Destitution Following Hip
301 Fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69A(3):346-53.
- 302 5 Rivadeneira F, Zillikens MC, De Laet CE, et al. Femoral neck BMD is a strong predictor
303 of hip fracture susceptibility in elderly men and women because it detects cortical bone
304 instability: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res.* 2007;22(11):1781-90.
- 305 6 Johnell O, Kanis JA, Odén A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J*
306 *Bone Miner Res.* 2005;20(7):1185-94.

307 7 Cummings SR, Cawthon PM, Ensrud KE, Cauley JA, Fink HA, Orwoll ES. BMD and risk of
308 hip and nonvertebral fractures in older men: a prospective study and comparison with older
309 women. *J Bone Miner Res.*2006;21(10):1550-6.

310 8 Vautour LM, Melton Iii LJ, Clarke BL, Achenbach SJ, Oberg AL, McCarthy JT. Long-term
311 fracture risk following renal transplantation: A population-based study. *Osteoporos Int.*
312 2004;15(2):160-7.

313 9 Naylor KL, Li AH, Lam NN, Hodsman AB, Jamal SA, Garg AX. Fracture risk in kidney
314 transplant recipients: a systematic review. *Transplantation* 2013;95(12):1461-70.

315 10 Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S. Management of
316 mineral and bone disorder after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol*
317 *Hypertens.*2012;21(4):389-403.

318 11 Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal
319 transplant recipients. *Jama* 2002;288(23):3014-8.

320 12 Sukumaran Nair S, Lenihan CR, Montez-Rath ME, Lowenberg DW, Chertow GM,
321 Winkelmayr WC. Temporal trends in the incidence, treatment and outcomes of hip fracture
322 after first kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.*2014;14(4):943-51.

323 13 Alshayeb HM, Josephson MA, Sprague SM. CKD-mineral and bone disorder
324 management in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(2):310-25.

325 14 Durieux S, Mercadal L, Orcel P, et al. Bone mineral density and fracture prevalence in
326 long-term kidney graft recipients. *Transplantation* 2002;74(4):496-500.

327 15 Brandenburg VM, Westendorf R, Ketteler M. The fate of bone after renal
328 transplantation. *J Nephrol.* 2004;17(2):190-204.

329 16 Marcen R, Caballero C, Uriol O, et al. Prevalence of osteoporosis, osteopenia, and
330 vertebral fractures in long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc.*2007;39(7):2256-8.

331 17 Patel S, Kwan JT, McCloskey E, et al. Prevalence and causes of low bone density and
332 fractures in kidney transplant patients. *J Bone Miner Res.*2001;16(10):1863-70.

333 18 Braga Junior JW, Neves RM, Pinheiro MM, et al. Prevalence of low trauma fractures in
334 long-term kidney transplant patients with preserved renal function. *Braz J Med Biol Res.*
335 2006;39(1):137-47.

336 19 Cunningham J. Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney
337 disease and receive long-term immunosuppression. *J Am Soc Nephrol.*2007;18(1):223-34.

338 20 Malluche HH, Monier-Faugere M-C, Herberth J. Bone disease after renal
339 transplantation. *Nature reviews. Nephrology* 2010;6(1):32-40.

340 21 Dounousi E, Leivaditis K, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Osteoporosis after renal
341 transplantation. *Int Urol Nephrol.*2015;47(3):503-11.

342 22 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine.
343 *Nephron* 1976;16(1):31-41.

344 23 Ortega Calvo M, Cayuela Dominguez A. Unconditioned logistic regression and sample
345 size: a bibliographic review. *Rev Esp Salud Publica.* 2002;76(2):85-93.

346 24 Gallego R, Oliva E, Vega N, et al. Steroids and bone density in patients with functioning
347 kidney allografts. *Transplant Proc.*2006;38(8):2434-7.

348 25 Canoz MB, Yavuz D, Altunoglu A, Yavuz R, Colak T, Haberal M. Successful Renal
349 Transplantation, Bone Mineral Densitometry, and Affecting Factors. *Transplant*
350 *Proc.*2015;47(6):1813-9.

351 26 Ahmadpoor P, Reisi S, Makhdoomi K, Ghafari A, Sepehrvand N, Rahimi E. Osteoporosis
352 and related risk factors in renal transplant recipients. *Transplant Proc.*2009;41(7):2820-2.

353 27 Gupta AK, Huang M, Prasad GV. Determinants of bone mineral density in stable kidney
354 transplant recipients. *J Nephrol.* 2012;25(3):373-83.

355 28 Unal A, Kocyigit I, Sipahioglu MH, et al. Loss of bone mineral density in renal
356 transplantation recipients. *Transplant Proc.*2010;42(9):3550-3.

357 29 Casez JP, Lippuner K, Horber FF, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mineral
358 density over 18 months following kidney transplantation: the respective roles of prednisone
359 and parathyroid hormone. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17(7):1318-26.

360 30 Grotz WH, Mundinger FA, Rasenack J, et al. Bone loss after kidney transplantation: a
361 longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 1995;10(11):2096-100.

362 31 Lim DS, Kee TY, Fook-Chong S, Zhang RF, Chandran M. Prevalence and patterns of bone
363 loss in the first year after renal transplant in South East Asian patients. *Transplantation*
364 2011;92(5):557-63.

365 32 Tseng T, Mu C, Hsu C. The correlation between renal function and bone mineral
366 density. *Minerva Urol Nefrol*. 2014;66(3):153-6.

367 33 Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF, Jr., et al. Relationship between age, renal
368 function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int*. 2003;14(7):570-6.

369 34 Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney
370 disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).
371 *Kidney Int*. 2005;67(6):2089-100.

372 35 Tatal E, Erkmén Uyar M, Çolak T, et al. Renal Graft Function Is Closely Related with
373 Posttransplantation Osteoporosis: 2439. *Transplantation* 2012;94(10S):571.

374 36 Özel L, Ata P, Özel MS, et al. Risk factors for osteoporosis after renal transplantation
375 and effect of vitamin D receptor Bsm I polymorphism. *Transplant Proc*. 2011;43(3):858-62.

376 37 Ahn HJ, Kim HJ, Kim YS, et al. Risk factors for changes in bone mineral density and the
377 effect of antiosteoporosis management after renal transplantation. *Transplant Proc*.
378 2006;38(7):2074-6.

379 38 Kovac D, Lindic J, Kandus A, Bren AF. Bone mineral density in kidney transplant
380 recipients. *Transplant Proc*. 2001;33(7-8):3668-9.

381 39 Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellstrom B. Increased fracture rate in
382 diabetes mellitus and females after renal transplantation. *Transplantation* 1999;67(9):1218-22.

383 40 Tatal E, Uyar ME, Colak T, et al. Low graft function and ongoing hyperparathyroidism
384 are closely related to post-transplantation osteoporosis. *Transplant Proc*. 2013;45(4):1562-6.

385 41 Oldroyd A, Mitchell K, Bukhari M. The prevalence of osteoporosis in an older
386 population with very high body mass index: evidence for an association. *Int J Clin*
387 *Pract*. 2014;68(6):771-4.

388

389

Table 1. Description of values of quantitative variables in the sample and subsamples.

	All (n=66)		Normal (n=21)		Osteopenia (n=34)		Osteoporosis (n=11)		ANOVA p-value
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Height (cm)	164.52	± 9.94	166.81	± 7.32	162.69	± 11.92	165.77	± 6.48	0.300
Weight (Kg) Tx	70.20	± 13.24	72.04	± 11.28	69.93	± 15.01	67.53	± 11.24	0.655
Weight (Kg) 6 months Tx	73.04	± 14.10	75.30	± 10.85	72.06	± 16.20	71.76	± 13.20	0.679
Weight (Kg) 12 months Tx	75.50	± 15.68	77.32	± 10.97	74.89	± 18.46	73.91	± 14.86	0.803
Age (year) Tx	49.86	± 14.30	45.43	± 15.24	51.76	± 13.79	52.45	± 13.31	0.228
Duration of dialysis (year)	3.09	± 2.71	3.91	± 3.85	2.79	± 1.95	2.47	± 1.80	0.233
BMI Tx (kg/m ²)	26.01	± 4.37	26.13	± 5.03	26.39	± 4.39	24.60	± 2.67	0.500
BMI 6 month (kg/m ²)	26.92	± 4.41	27.23	± 4.82	27.04	± 4.53	25.95	± 3.27	0.725
BMI 12 month (kg/m ²)	27.83	± 5.08	27.97	± 4.94	28.11	± 5.57	26.71	± 3.85	0.727
GFR (mL/min) 7 days	29.71	± 25.01	44.59	± 32.37	22.16	± 16.55	23.96	± 18.48	0.003**
GFR (mL/min) 15 days	42.20	± 25.76	58.36	± 26.13	33.20	± 22.74	39.13	± 20.17	0.001**
GFR(mL/min) 1 month	53.28	± 23.90	65.25	± 26.36	46.18	± 20.60	52.40	± 21.20	0.014*
GFR (mL/min) 2 months	59.44	± 23.18	66.60	± 22.74	54.87	± 23.43	59.93	± 21.66	0.191
GFR (mL/min) 3 months	60.46	± 23.32	73.68	± 24.96	52.28	± 19.24	60.54	± 21.78	0.003**
GFR (mL/min) 6 months	61.94	± 23.62	74.28	± 23.91	55.58	± 20.25	58.05	± 25.62	0.012*
GFR (mL/min) 9 months	62.80	± 23.67	73.73	± 22.18	58.05	± 23.53	56.63	± 21.52	0.034*
GFR (mL/min) 12 months	64.47	± 22.60	74.29	± 22.22	59.96	± 21.05	59.67	± 23.94	0.052
Creatine (mg/dL) 7 days	5.05	± 3.43	3.69	± 3.25	5.75	± 3.27	5.56	± 3.75	0.083
Creatine (mg/dL) 15 days	3.04	± 2.39	1.77	± 0.71	3.93	± 2.84	2.74	± 1.80	0.003**
Creatinine (mg/dL) 1 month	1.86	± 0.89	1.59	± 0.74	2.06	± 1.00	1.74	± 0.70	0.149
Creatinine (mg/dL) 2 months	1.55	± 0.57	1.45	± 0.45	1.63	± 0.62	1.50	± 0.65	0.507
Creatinine (mg/dL) 3 months	1.52	± 0.49	1.35	± 0.48	1.64	± 0.50	1.44	± 0.42	0.084
Creatinine (mg/dL) 6 months	1.53	± 0.53	1.36	± 0.45	1.62	± 0.55	1.59	± 0.58	0.204
Creatinine (mg/dL) 9 months	1.55	± 0.61	1.38	± 0.53	1.63	± 0.68	1.63	± 0.52	0.313
Creatinine (mg/dL) 12 months	1.50	± 0.65	1.35	± 0.42	1.58	± 0.80	1.55	± 0.50	0.442

Abbreviation: SD, Standar Deviation; Tx, trasnplantation; BMI, Body Mass Index. GFR, Glomerular Filtration Rate.

* p<0.05; p<0.01

Tabla 2. Relationship between categorical variables and the primary variable of the study (normal or low BMD).

		All (n=66)		Normal (n=21)		Osteopenia (n=34)		Osteoporosis (n=11)		Chi2
		Frequency	Percentage	Frequency	Percentage	Frequency	Percentage	Frequency	Percentage	p-value
Gender	Male	41	62.1%	12	57.1%	21	61.8%	8	72.7%	0.688
	Female	25	37.9%	9	42.9%	13	38.2%	3	27.3%	
Smoking	No	29	43.9%	10	47.6%	14	41.2%	5	45.5%	0.891
	Yes	37	56.1%	11	52.4%	20	58.8%	6	54.5%	
BMI Tx	underweight-normal	32	48.5%	10	47.6%	15	44.1%	7	63.6%	0.528
	Overweight-obesity	34	51.5%	11	52.4%	19	55.9%	4	36.4%	
IMC al 6º mes	underweight-normal	27	40.9%	8	38.1%	14	41.2%	5	45.5%	0.921
	Overweight-obesity	39	59.1%	13	61.9%	20	58.8%	6	54.5%	
IMC al año	underweight-normal	21	31.8%	6	28.6%	11	32.4%	4	36.4%	0.900
	Overweight-obesity	45	68.2%	15	71.4%	23	67.6%	7	63.6%	
Diabetes Tx	No	44	66.7%	15	71.4%	22	64.7%	7	63.6%	0.853
	Yes	22	33.3%	6	28.6%	12	35.3%	4	36.4%	
Diabetes 6 months	No	44	66.7%	15	71.4%	22	64.7%	7	63.6%	0.853
	Yes	22	33.3%	6	28.6%	12	35.3%	4	36.4%	
Diabetes 12 months	No	52	80.0%	19	90.5%	23	69.7%	10	90.9%	0.108
	Yes	13	20.0%	2	9.5%	10	30.3%	1	9.1%	
Use of vitamin D	No	30	45.5%	13	61.9%	14	41.2%	3	27.3%	0.135
	Yes	36	54.5%	8	38.1%	20	58.8%	8	72.7%	

Abbreviation: Tx, trasplantation; BMI, Body Mass Index.

Tabla 3. Mean difference between patients with normal BMD and low BMD.

	Normal (n=21)		Low BMD (n=45)		t-test p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Height (cm)	166.81	± 7.32	163.44	± 10.86	0.203
Weight (Kg) Tx	72.04	± 11.28	69.34	± 14.10	0.445
Weight (Kg) 6 meses Tx	75.30	± 10.85	71.99	± 15.38	0.378
Weight (Kg) 12 meses Tx	77.32	± 10.97	74.65	± 17.49	0.522
Age (year) Tx	45.43	± 15.24	51.93	± 13.53	0.085
Duration of dialysis (year)	3.91	± 3.85	2.71	± 1.90	0.188
BMI Tx (kg/m ²)	26.13	± 5.03	25.95	± 4.08	0.876
BMI 6 month (kg/m ²)	27.23	± 4.82	26.77	± 4.25	0.700
BMI 12 month (kg/m ²)	27.97	± 4.94	27.76	± 5.19	0.882
GFR (mL/min) 7 days	44.59	± 32.37	22.61	± 16.85	0.007**
GFR (mL/min) 15 days	58.36	± 26.13	34.65	± 22.07	<0.001***
GFR (mL/min) 1 month	65.25	± 26.36	47.70	± 20.68	0.005**
GFR (mL/min) 2 months	66.60	± 22.74	56.10	± 22.87	0.087
GFR (mL/min) 3 months	73.68	± 24.96	54.30	± 19.96	0.001**
GFR (mL/min) 6 months	74.28	± 23.91	56.18	± 21.40	0.003**
GFR (mL/min) 9 months	73.73	± 22.18	57.70	± 22.82	0.009**
GFR (mL/min) 12 months	74.29	± 22.22	59.89	± 21.50	0.015*
Creatinine (mg/dL) 7 days	3.69	± 3.25	5.70	± 3.36	0.026*
Creatinine(mg/dL) 15 days	1.77	± 0.71	3.64	± 2.66	0.002**
Creatinine (mg/dL) 1 month	1.59	± 0.74	1.98	± 0.94	0.097
Creatinine (mg/dL) 2 months	1.45	± 0.45	1.60	± 0.62	0.337
Creatinine (mg/dL) 3 months	1.35	± 0.48	1.59	± 0.49	0.062
Creatinine (mg/dL) 6 months	1.36	± 0.45	1.61	± 0.55	0.075
Creatinine (mg/dL) 9 months	1.38	± 0.53	1.63	± 0.64	0.126
Creatinine (mg/dL) 12 months	1.35	± 0.42	1.57	± 0.73	0.202

Abbreviation: SD, standar deviation. Tx, transplantation; BMI, body mass index. GFR, Glomerular Filtration Rate.

*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

Tabla 4. Relationship between normal or abnormal BMD and categorical variables studied.

		All (n=66)		Normal (n=21)		Low BMD (n=45)		Chi2
		Frequency	Percentage	Frequency	Percentage	Frequency	Percentage	p-value
Gender	Male	41	62.1%	12	57.1%	29	64.44%	0.381
	Female	25	37.9%	9	42.9%	16	35.56%	
Smoking	No	29	43.9%	10	47.6%	19	42.22%	0.681
	Yes	37	56.1%	11	52.4%	26	57.78%	
BMI Tx	underweight-normal	32	48.5%	10	47.6%	22	48.89%	0.923
	overweight-obesity	34	51.5%	11	52.4%	23	51.11%	
BMI 6^o months	underweight-normal	27	40.9%	8	38.1%	19	42.22%	0.751
	overweight-obesity	39	59.1%	13	61.9%	26	57.78%	
BMI One Year	underweight-normal	21	31.8%	6	28.6%	15	33.33%	0.699
	overweight-obesity	45	68.2%	15	71.4%	30	66.67%	
Diabetes Tx	No	44	66.7%	15	71.4%	29	64.44%	0.575
	Yes	22	33.3%	6	28.6%	16	35.56%	
Diabetes 6 months	No	44	66.7%	15	71.4%	29	64.44%	0.575
	Yes	22	33.3%	6	28.6%	16	35.56%	
Diabetes 12 months	No	52	80.0%	19	90.5%	33	75.00%	0.145
	Yes	13	20.0%	2	9.5%	11	25.00%	
Use of vitamin D	No	30	45.5%	13	61.9%	17	37.78%	0.067
	Yes	36	54.5%	8	38.1%	28	62.22%	

Abbreviation: Tx, transplantation; BMI, Body Mass Index.

Tabla 5. Simple and multiple logistic regression to predict low BMD.

	Odds Ratio	CI	95%	p-value	Odds Ratio	CI	95%	p-Value
GFR (mL/min) 7 days	0.964	(0.941	-0.988)	0.003**	C	C	C	C
GFR (mL/min) 15 days	0.961	(0.938	-0.985)	0.001***	0.961	(0.938	-0.985)	0.001
GFR (mL/min) 1 month	0.968	(0.945	-0.992)	0.008**	C	C	C	C
GFR (mL/min) 3 months	0.963	(0.939	-0.988)	0.004**	C	C	C	C
GFR (mL/min) 6 months	0.966	(0.943	-0.990)	0.006**	C	C	C	C
GFR (mL/min) 9 months	0.970	(0.946	-0.994)	0.016*	C	C	C	C
GFR (mL/min) 12 months	0.971	(0.946	-0.995)	0.020*	C	C	C	C
Creatinine (mg/dL) 7 days	1.220	(1.018	-1.461)	0.031*	C	C	C	C
Creatinine(mg/dL) 15 days	2.013	(1.169	-3.468)	0.012*	NS	NS	NS	NS

Abbreviation: GFR, Glomerular Filtration Rate. CI 95%, Confidence interval 95%. C, The variables were not entered into the multivariate analysis due to the presence of collinearity. NS, No significance. Only the most significant prediction was included (GFR at 15 days).

*p<0.05; **p<0.01; ***p=0.001

Tabla 6. ROC curve analysis with GFR as a predictor.

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI	+PV	95% CI	-PV	95% CI	Cost
≤27,06^a	44,44	29,6 - 60,0	100,00	83,9 - 100,0			0,56	0,4 - 0,7	100,0	83,2 - 100,0	45,7	30,9 - 61,0	0,379
≤72,69^b	93,33	81,7 - 98,6	33,33	14,6 - 57,0	1,40	1,0 - 1,9	0,20	0,06 - 0,7	75,0	61,6 - 85,6	70,0	34,8 - 93,3	0,258

Abbreviation: GFR, Glomerular Filtration Rate. AUC, Area Under the Curve. LR, Likelihood Ratio. PV, Predictive Value.

^a Graphically, the maximum vertical distance between the ROC curve and the diagonal line.

^b Optimal Criterion taking into account disease prevalence (68,2%) and estimated costs: cost False Positive: 1; cost False Negative: 1. cost True Positive: 0; cost True Negative: 0

CAPÍTULO IV

Estudio sobre la prevalencia de osteoporosis y osteopenia tras el trasplante renal y su relación con el sexo, la edad y diversos parámetros de función renal

(artículo en proceso de redacción)

Capítulo 4. Estudio sobre la prevalencia de osteoporosis y osteopenia tras el trasplante renal y su relación con el sexo, la edad y diversos parámetros de función renal.

En el siguiente capítulo se exponen los resultados y discusión del estudio que en la actualidad se encuentra en fase de redacción como artículo científico. Los apartados “Introducción”, “Objetivos” y “Método” de esta tesis y las características que describen se refieren también a este capítulo.

4.1. RESULTADOS

4.1.1. Descripción de la muestra.

La muestra quedó formada por un total de 310 pacientes, de los cuales el 62,6% eran varones y el 37,4 % mujeres. En lo que respecta a la edad, el rango de valores oscila entre los 16 y los 74 años, con una media de 46,8 años y una desviación típica de 13,72. El porcentaje de pacientes con 60 años o más alcanza el 22,25%.

Si dividimos a los participantes en el estudio entre los menores de 55 años y aquellos con 55 años o más, la distribución obtenida, teniendo en cuenta el sexo, es la que se muestra en la Figura 1. Como puede observarse, en el grupo de pacientes con menos de 55 años, 132 son varones y 79 son mujeres, lo que representa un 63,2% de varones frente a un 36,8% de mujeres. Estas proporciones se mantienen en el grupo de mayor edad, en donde encontramos 62 varones y 37 mujeres, (siendo un 61,4% y un 38,6% respectivamente).

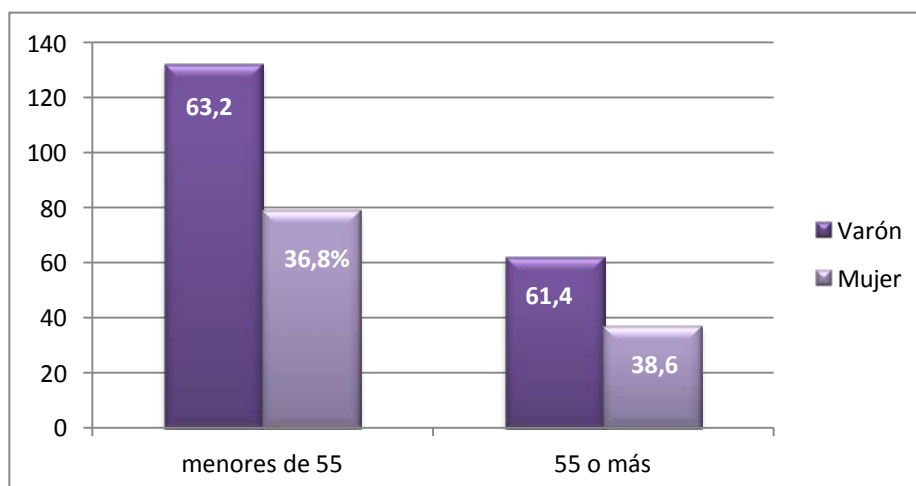


Figura 1. Distribución frecuencias en la muestra en función de la edad y del sexo.

4.1.2. Función renal mediante la cuantificación del FG: ecuación de Cockcroft-Gault.

Con el fin de estudiar la evolución de la función renal tras el trasplante, se calcularon las tasas de FG mediante la ecuación de Cockcroft-Gault (C&G) a los 7 y 15 días, al mes, a los 2, 3, 6, 9 meses y al año tras la realización del trasplante. Los valores medios obtenidos se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Evolución del FG (C&G) en función del tiempo.

Valores de FG (C&G)	7días	15días	1 ^{er} mes	2 ^o mes	3 ^{er} mes	6 ^o mes	9 ^o mes	1 ^{er} año
Media	30,66	43,32	55,82	61,96	62,93	65,30	66,86	67,52
DT	1,37	1,39	1,35	1,27	1,26	1,27	1,32	1,31

FG: filtrado glomerular expresado en valores medios y desviaciones típicas (DT).

Un análisis de varianza de medidas repetidas llevado a cabo con los valores de CCR mostró la existencia de diferencias significativas en función del momento en que se midió esta variable, $F(7,2121)=329$; $MCE=161$; $p<0,00001$; $\eta_p^2=0,52$. El análisis a posteriori puso de manifiesto, como puede observarse en la Figura 2, que existe un aumento significativo de los valores del FG tras haberse realizado el trasplante, pero que dicho aumento se estabiliza al tercer mes. Así, existen diferencias significativas entre las puntuaciones medias obtenidas a los 7 días, a los 15 días, y al primer y segundo mes pero, aunque se sigue produciendo un ligero incremento en el resto de las mediciones, las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas.

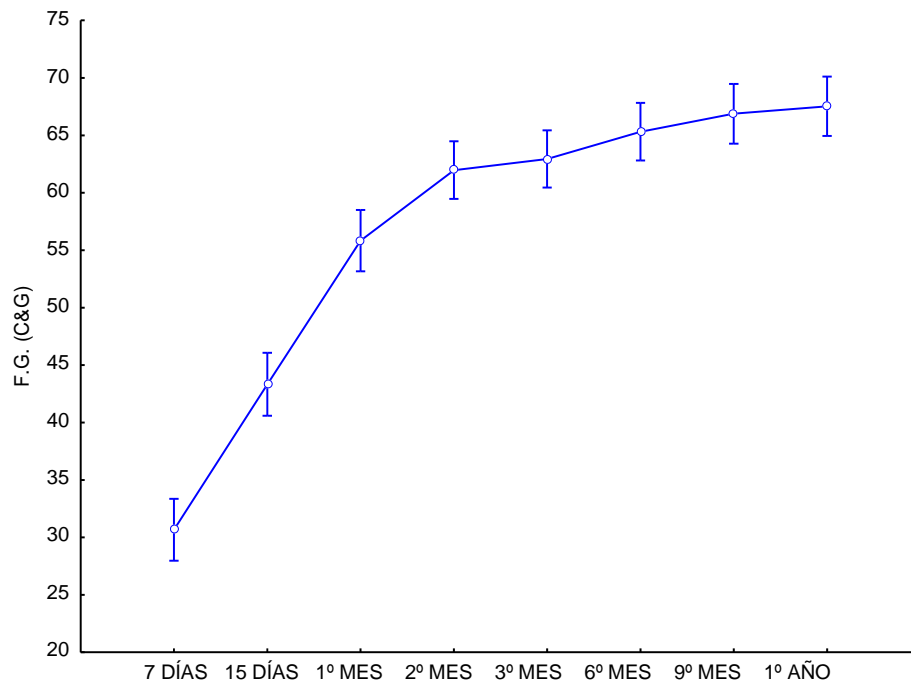


Figura 2. Valores medios del filtrado glomerular mediante la ecuación de Cockcroft-Gault (C&G) en función del tiempo.

Al realizar este mismo análisis para cada uno de los grupos de edad, se encontró que se mantiene el mismo patrón de resultados que en el grupo total (Figura 3). Así, existen diferencias significativas en función del tiempo entre los valores de esta variable tanto en el grupo de pacientes con menos de cincuenta y cinco años, $F(7,1414)=253,54$; $MCE=176$; $p<0,001$; $\eta_p^2= 0,56$, como en el grupo de pacientes con cincuenta y cinco años o más, $F(7,700)=86,30$; $MCE=116$; $p<0,001$; $\eta_p^2= 0,46$. Los valores de la ecuación de Cockcroft-Gault van aumentando desde el momento de trasplante y se estabilizan aproximadamente transcurridos dos meses.

Más interesante resulta el hecho de que el grupo de menores de 55 años presenta en todas las medidas tomadas valores promedio significativamente más altos que el grupo formado por pacientes con cincuenta y cinco años o más, tal y como lo ponen de manifiesto las comparaciones de medias realizadas (Tabla 7).

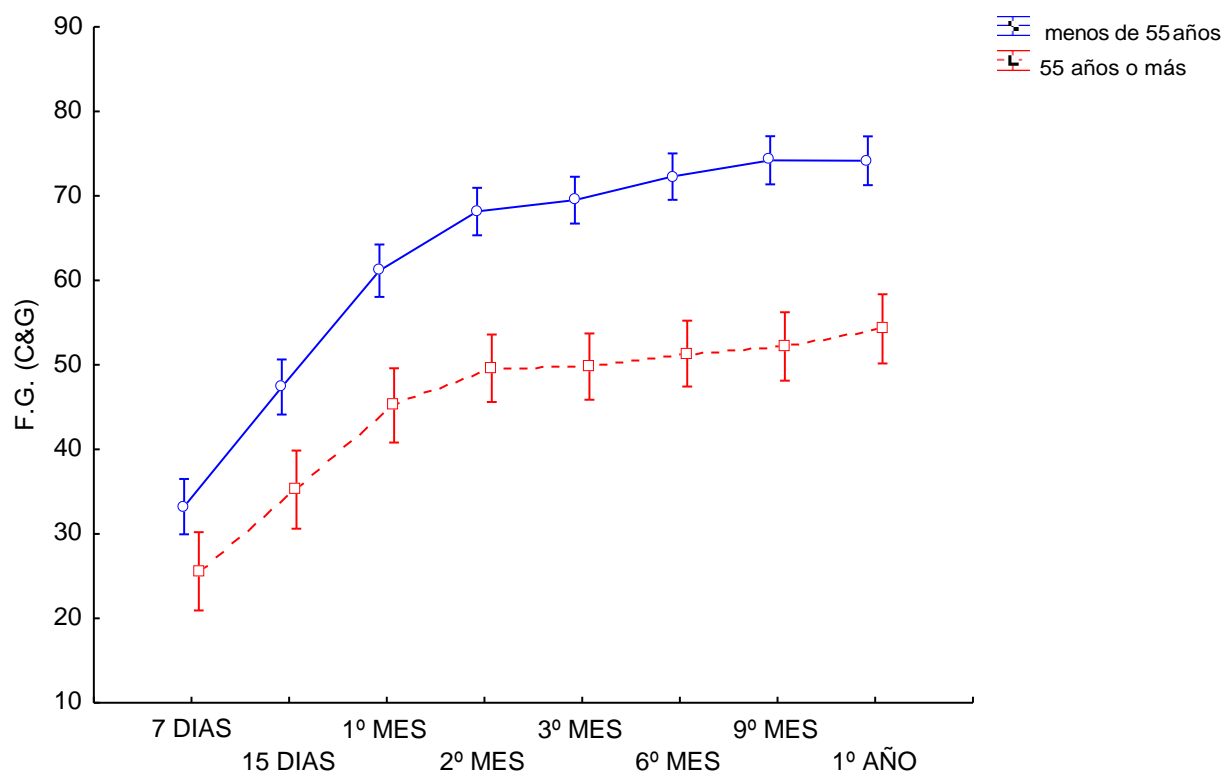


Figura 3. Valores medios del filtrado glomerular mediante la ecuación de Cockcroft-Gault (C&G) en función del tiempo para cada grupo de edad.

Tabla 7. Evolución del FG (C&G) en función del tiempo y grupos de edad.

	<55 años (N =207)		≥55 años (N = 99)		t_{304}
	\bar{X}	S_x	\bar{X}	S_x	
7 días	33,48	24,98	24,87	20,32	3,20**
15 días	47,20	25,20	34,62	19,89	4,73**
1ª mes	60,92	23,99	44,83	18,72	6,40**
2ª mes	67,59	21,82	49,97	17,81	7,49**
3ª mes	68,96	21,52	50,07	17,09	8,29**
6ª mes	72,01	21,62	51,14	16,11	9,45**
9ª mes	73,87	22,80	52,03	15,90	9,71**
1º año	73,72	22,83	53,90	16,64	8,62**

Estadísticos descriptivos y resultados de la prueba t . **p < 0,01.

4.1.3. Determinación la función renal mediante la cuantificación del FG: ecuación MDRDA.

El análisis de los niveles del FG calculado mediante la ecuación MDRDA, medidos a los seis meses de realizado el trasplante ($X=55,64$, $S_x=1,00$) y al año del mismo ($X =56,23$, $S_x=1,03$), puso de manifiesto que no existen diferencias significativas si se considera la muestra total. No obstante, el análisis de varianza realizado con esta variable introduciendo también como factor la edad categorizada en pacientes menores de 55 años y pacientes con 55 años o más (Figura 4) mostró un efecto significativo de la edad, $F(1,305)=22,45$; $MCE=12538$; $p<0,001$; $\eta^2= 0,07$, en el sentido de que los pacientes menores de 55 años tiene puntuaciones mayores ($X =59,10$, $S_x=1,16$) que aquellos con edades iguales o mayores de 55 años ($X =49,48$, $S_x=1,66$). No hubo efecto significativo, ni del tiempo transcurrido desde el trasplante, ni de la interacción entre estos dos factores.

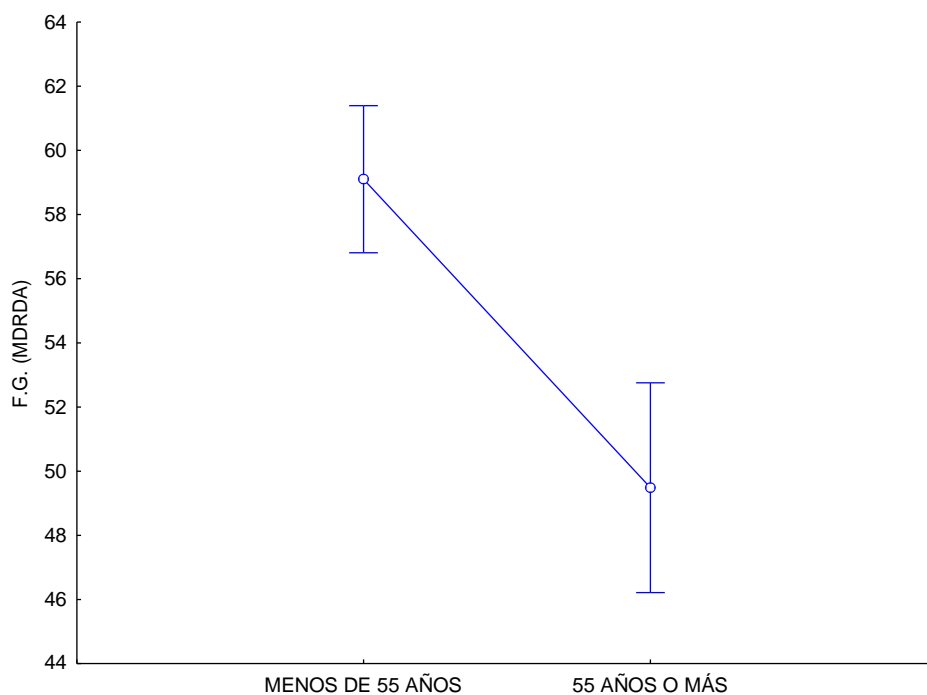


Figura 4. Valores medios del filtrado glomerular mediante la ecuación de MDRDA en función de la edad.

Al igual que ocurre en el caso de la variable anterior, el resultado es el mismo dentro de cada grupo de edad, pero sí existen diferencias significativas entre ambos grupos tanto a los seis meses como al año del trasplante en el sentido de que el grupo de

personas con cincuenta y cinco años o más tienen promedios menores que el grupo de personas con menos de cincuenta y cinco años (Tabla 8).

Tabla 8. Valores medios del FG (MDRDA) en función de los grupos de edad a los 6 meses y al año.

	<55 años (N =207)		≥55 años (N = 99)		t_{304}
	\bar{X}	S_x	\bar{X}	S_x	
6 ^o mes	58,92	17,98	48,74	14,94	4,88**
1 ^o año	59,17	18,70	49,86	14,79	4,72**

Estadísticos descriptivos y resultados de la prueba t. **p < 0,01.

4.1.4. Determinación la función renal mediante la cuantificación del FG: aclaramiento plasmático del radioisótopo $^{51}\text{Cr-EDTA}$.

La tasa de FG mediante el aclaramiento plasmático del radioisótopo $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (EDTA) se obtuvo al año de la realización del trasplante. El análisis de varianza realizado con esta variable introduciendo como factor la edad categorizada en pacientes menores de 55 años y pacientes con 55 años o más, mostró un efecto significativo de la edad, $F(1,308)=14,24$; $MCE=2175,6$; $p<0,001$; $\eta_p^2= 0,05$. Los pacientes menores de 55 años tienen puntuaciones mayores ($\bar{X}=44,92$, $S_x=0,85$) que aquellos con edades iguales o superiores a 55 años ($\bar{X}=39,26$, $S_x=1,23$).

4.1.5. Niveles plasmáticos de creatinina.

Otra medida de la función renal utilizada fue el nivel de creatinina sérica (CR). Los resultados del análisis de varianza realizado revelaron la existencia de diferencias significativas en función del momento en que se midió esta variable, $F(7,2121)=251,03$; $MCE=416,2$; $p<0,00001$; $\eta_p^2= 0,453$. Como puede observarse en la Figura 5, existe un brusco descenso de los niveles de creatinina en los primeros días después del trasplante, que se estabiliza a partir del segundo mes. Las comparaciones a posteriori muestran diferencias significativas entre las puntuaciones medias

obtenidas a los 7 días, a los 15 días, y al primer y segundo mes. A partir de ese momento, las diferencias entre los valores medios (Tabla 9) obtenidos no llegan a ser estadísticamente significativas.

Tabla 9. Evolución de la creatinina sérica en función del tiempo.

Valores de Creatinina (mg/dL)	7 días	15 días	1 ^{er} mes	2 ^o mes	3 ^{er} mes	6 ^o mes	9 ^o mes	1 ^{er} año
Media	4,73	2,83	1,82	1,54	1,47	1,44	1,43	1,42
DT	0,18	0,12	0,06	0,04	0,02	0,02	0,02	0,02

Niveles de Creatinina (mg/dL) expresados en valores medios y desviaciones típicas (DT).

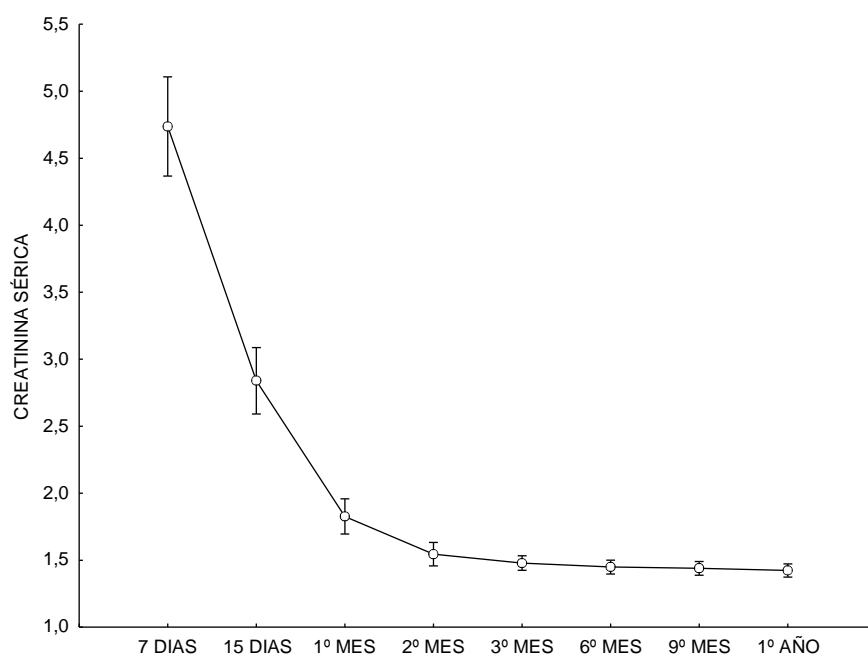


Figura 5. Valores medios de creatinina (mg/dL) en función del tiempo.

Si se analizan los promedios de creatinina obtenidos para los pacientes menores de cincuenta y cinco años, los resultados muestran que se mantienen las diferencias significativas, $F(7, 1414)=158,37$; $MCE=1,79$; $p<0,00001$; $\eta_p^2=0,44$, encontradas en el grupo total. Este mismo resultado se ha obtenido también en el grupo de pacientes con cincuenta y cinco años o más, $F(7,700)=95,39$; $MCE=1,40$; $p<0,00001$; $\eta_p^2=0,488$

(Tabla 10). El patrón de resultados es el mismo en ambos grupos y no existen diferencias significativas entre ambos (Figura 6).

Tabla 10. Creatinina a los 6 meses y al año en función de los grupos de edad.

	<55 años (N =203)		≥ 55 años (N = 101)	
	\bar{X}	S_x	\bar{X}	S_x
7 días	4,75	0,23	4,70	0,32
15 días	2,74	0,15	3,04	0,21
1 ^{er} mes	1,83	0,08	1,82	0,11
2 ^o mes	1,52	0,06	1,59	0,07
3 ^{er} mes	1,43	0,03	1,57	0,04
6 ^o mes	1,40	0,03	1,53	0,04
9 ^o mes	1,40	0,03	1,51	0,04
1 ^{er} año	1,39	0,03	1,48	0,04

Valores medios y desviaciones típicas de creatinina (CR) mg/dL.

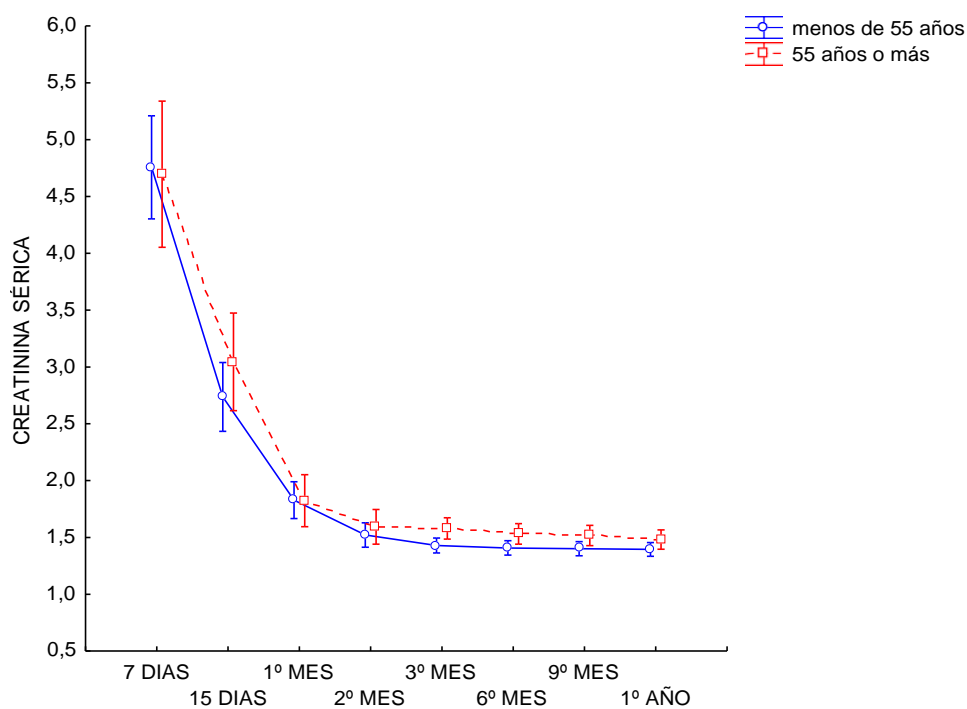


Figura 1. Valores medios de creatinina (mg/dL) en función del tiempo para cada grupo de edad.

4.1.6. Densidad mineral ósea.

En lo que respecta al análisis de la DMO de los pacientes de nuestro estudio (Figura 7), puede observarse que, de manera general, a los seis meses de realizado el trasplante el 17,3% de los pacientes presentan una DMO normal frente al 82,7% que presentan valores clasificados como disminuidos/patológicos (T-Score por debajo de 1 DS medido mediante DXA). Al año del trasplante aumenta hasta el 86,6% este porcentaje.

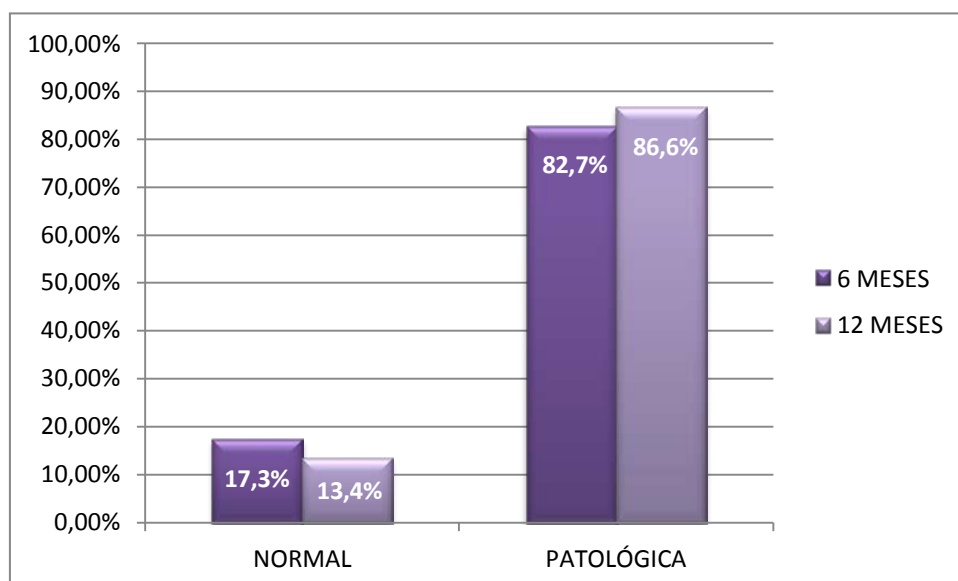


Figura 7. Porcentaje de pacientes con DMO normal y disminuida/patológica en función del tiempo transcurrido desde el trasplante.

En función de las distintas regiones óseas medidas (columna lumbar, tercio proximal del fémur y radio distal), se observan los siguientes porcentajes de pacientes asignados en función de cada categoría de DMO y del tiempo transcurrido tras el trasplante (Tabla 11):

Tabla 11: DMO en función de la región anatómica (lumbar, fémur, radio) a los 6 y 12 meses tras el trasplante.

		<i>Normal</i>	<i>Osteopenia</i>	<i>Osteoporosis</i>
DMO Lumbar	6 meses	37,0 %	32,9 %	30,1 %
	año	30,7 %	38,5 %	30,8 %
DMO fémur	6 meses	35,6 %	49,3 %	15,1 %
	año	31,8 %	51,5 %	16,7 %
DMO radio	6 meses	18,5 %	44,7 %	36,8 %
	año	12,1 %	54,5 %	33,4 %

Tabla de contingencia. DMO (densidad mineral ósea) expresada en porcentajes.

De manera general a los 6 meses del trasplante el 63% de los pacientes presentan una DMO patológica en columna lumbar, incrementándose esta cifra hasta el 69,3% al año del trasplante. En el fémur estas cifras son muy similares en ambos periodos temporales, con un 64,4% a los 6 meses y un 68,2% al año. En radio se hallaron cifras de DMO patológica más elevadas, alcanzando el 81,5% y el 87,9% a los 6 y 12 meses respectivamente tras el trasplante.

En términos de osteopenia y osteoporosis, podemos observar que, salvo en el radio, los porcentajes de ambas se incrementan al año del trasplante, siendo en todos los casos el porcentaje de osteopenia mayor que el de osteoporosis.

4.1.7. Estadio de enfermedad renal crónica y densidad mineral ósea.

Para el análisis de las relaciones entre el estadio de ERC según la clasificación K/DOKI y la DMO de los pacientes tras el trasplante renal, se ha empleado la tasa de FG calculada mediante la ecuación MDRA. El análisis de estas relaciones muestra que (Tabla 12, Figura 8):

Tabla 12: DMO en función del estadio de ERC (6 meses y año)

		DMO		
		normal	patológica	Total
Estadio 1	Recuento (6meses/1año)	2/0	3/2	5/2
	% dentro de estadio ERC año (6meses/1año)	40%/0%	60,0%/100%	100%
	Residuos corregidos(6meses/1año)	1,4/-,6	-1,4/,6	
Estadio 2	Recuento(6meses/1año)	11/3	57/18	68/21
	% dentro de estadio ERC año (6meses/1año)	16,2%/14,3%	83,8%/85,7%	100,0%
	Residuos corregidos(6meses/1año)	-,3/,1	,3/-,1	
Estadio 3	Recuento(6meses/1año)	16/5	77/32	93/37
	% dentro de estadio ERC año (6meses/1año)	17,2%/13,5%	82,8%/86,5%	100,0%
	Residuos corregidos (6meses/1año)	-,1/,0	,1/,0	
Estadio 4	Recuento (6meses/1año)	1/1	6/6	7/7
	% dentro de estadio ERC año (6meses/1año)	14,3%/14,3%	85,7%/87,5%	100,0%
	Residuos corregidos	-,2/,1	,2/-,1	
Total	Recuento (6meses/1año)	30/9	143/58	173/67
	% del total (6meses/1año)	17,3%/13,4	82,7%/86,6	100,0%

Tabla de contingencia. DMO: densidad mineral ósea; Estadio: estadio de enfermedad renal según clasificación K/DOQI ("National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative")

Al año del trasplante se observa un aumento de todos los porcentajes de pacientes con DMO patológica en casi todos los estadios de ERC. Los resultados muestran que no existe una relación significativa entre el estadio de la enfermedad renal y el estado óseo de los pacientes.

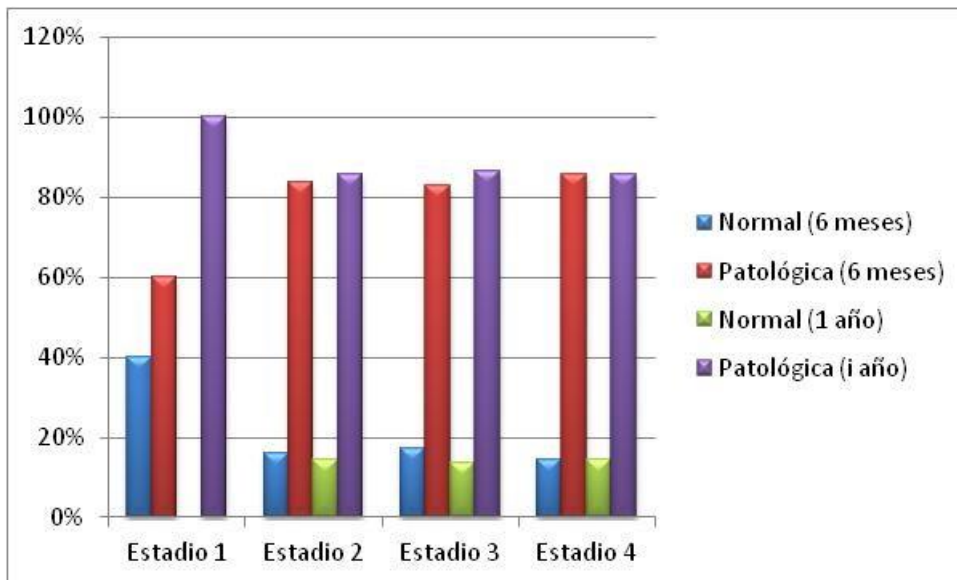


Figura 8. Porcentaje de pacientes en función de su DMO (normal o patológica) y del estadio de ERC a los 6 meses y al año tras el trasplante.

4.1.7.1. Estadio de enfermedad renal crónica y densidad mineral ósea en función de la región anatómica.

Las diferencias halladas no mostraron significación estadística ni a los 6 meses ni al año del trasplante entre estadio de enfermedad renal y DMO en ninguna de las tres regiones anatómicas.

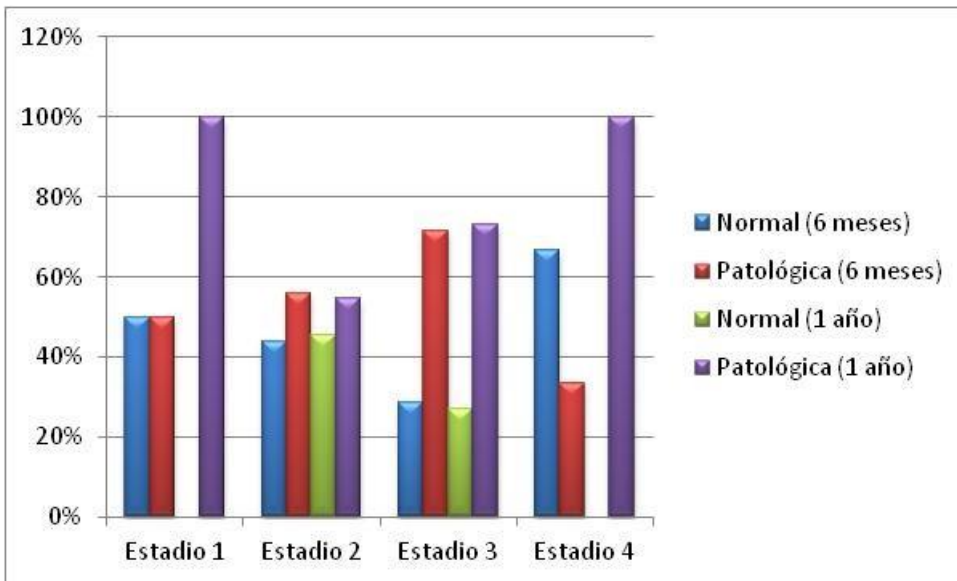


Figura 9. Porcentaje de pacientes en función de la DMO (normal o patológica) lumbar y del estadio de ERC a los 6 y 12 meses tras el trasplante.

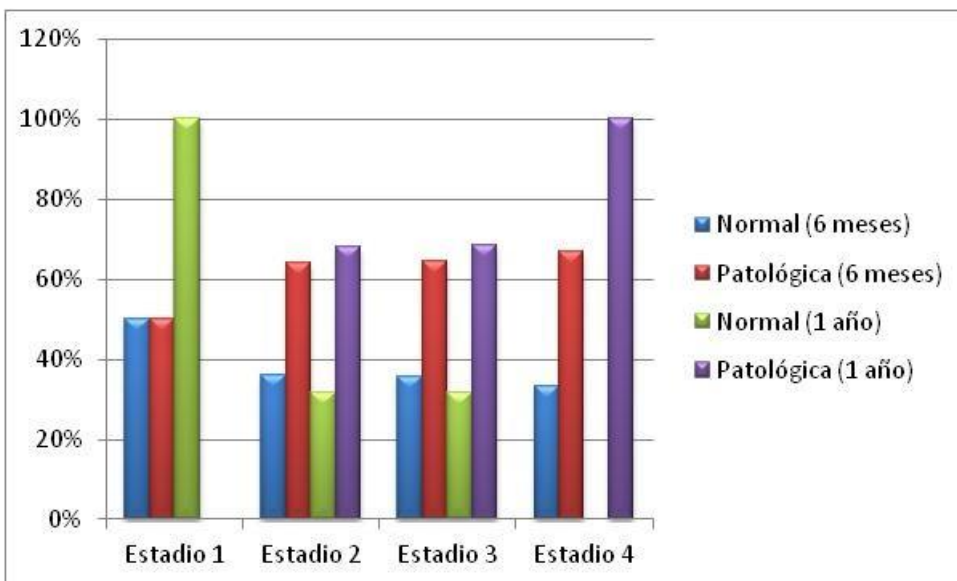


Figura 10. Porcentaje de pacientes en función de la DMO (normal o patológica) en fémur y del estadio de ERC a los 6 meses y al año tras el trasplante.

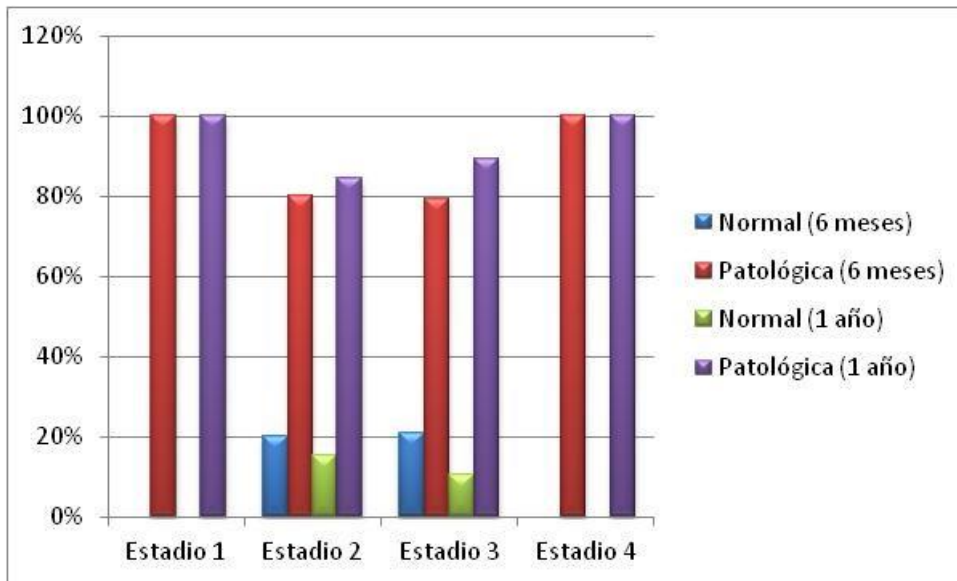


Figura 11. Porcentaje de pacientes en función de la DMO (normal o patológica) en radio y del estadio de ERC a los 6 meses y al año tras el trasplante.

4.1.8. Densidad mineral ósea en función de los grupos de edad.

En la Tabla 13, Figura 12, pueden observarse los porcentajes de pacientes en función de los grupos de edad establecidos (menores de 55 años, y edad igual o superior a 55 años) que presentan una DMO normal o /patológica a los 6 meses y al año del trasplante renal.

Transcurridos 6 meses del trasplante, el porcentaje de pacientes pertenecientes al grupo de 55 años o más que presenta una DMO patológica supera el 98%, siendo sensiblemente inferior en el grupo de edad menor de 55 años, con un porcentaje del 75,2%. Estas diferencias son estadísticamente significativas, ($\chi^2_1=13,978$, $p<0,000$).

Tabla 13. DMO en función de los grupos de edad a los 6 meses tras el trasplante.

		DMO 6 meses		
		normal	patológica	total
Edad < 55	Recuento	29	88	117
	% dentro de grupo edad	24,8%	75,2%	100,0%
	Residuos corregidos	3,7	-3,7	
Edad ≥ 55	Recuento	1	55	56
	% dentro de grupo edad	1,8%	98,2%	100,0%
	Residuos corregidos	-3,7	3,7	
Total	Recuento	30	143	173
	% dentro de grupo edad	17,3%	82,7%	100,0%

Tabla de contingencia. DMO: densidad mineral ósea. Edad expresada en años. <55 (menor de 55 años) y ≥55 (igual o mayor de 55 años).

Al año del trasplante, de nuevo se observan diferencias estadísticamente significativas en función del grupo de edad y la DMO ($\chi^2=4,023$, $p<0,045$); el porcentaje de pacientes con edad < 55 años que presenta una DMO patológica se eleva hasta el 79,5%, y hasta el 96,4% en el caso de los pacientes con más edad (Tabla 14, Figura 12).

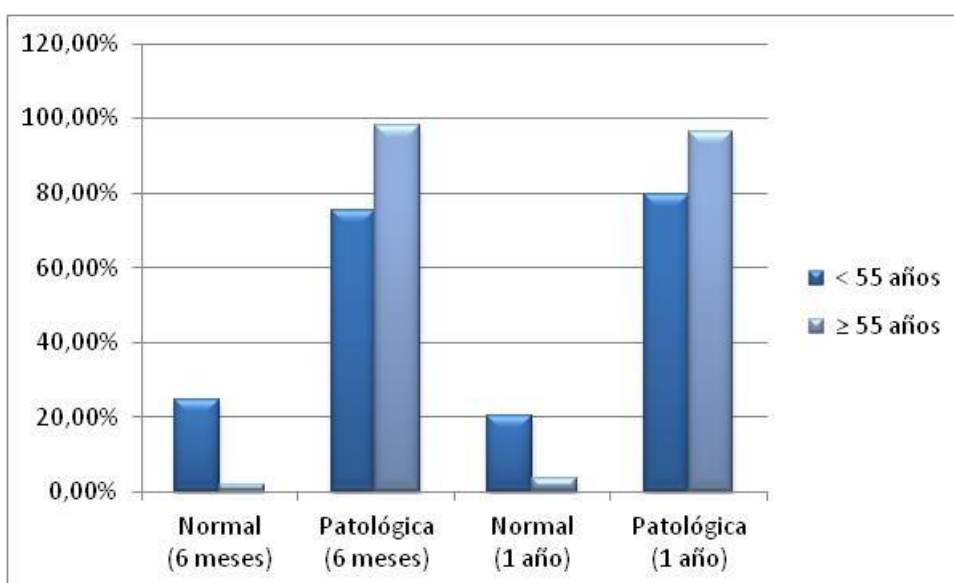
**Figura 12.** DMO a los 6 meses y al año por grupo de edad: <55 y ≥55 años.

Tabla 14. DMO en función de los grupos de edad al año del trasplante.

		DMO 1 año		
		normal	patológica	total
	Recuento	8	31	39
Edad < 55	% dentro de grupo edad	20,5%	79,5%	100,0%
	Residuos corregidos	2,0	-2,0	
	Recuento	1	27	28
Edad ≥ 55	% dentro de grupo edad	3,6%	96,4%	100,0%
	Residuos corregidos	-2,0	2,0	
Total	Recuento/%	9/13,4%	58/86,6%	67/100%

Tabla de contingencia. DMO: densidad mineral ósea. Edad expresada en años: <55 (menor de 55 años) y ≥55 (igual o mayor de 55 años).

4.1.8.1. DMO lumbar por grupos de edad

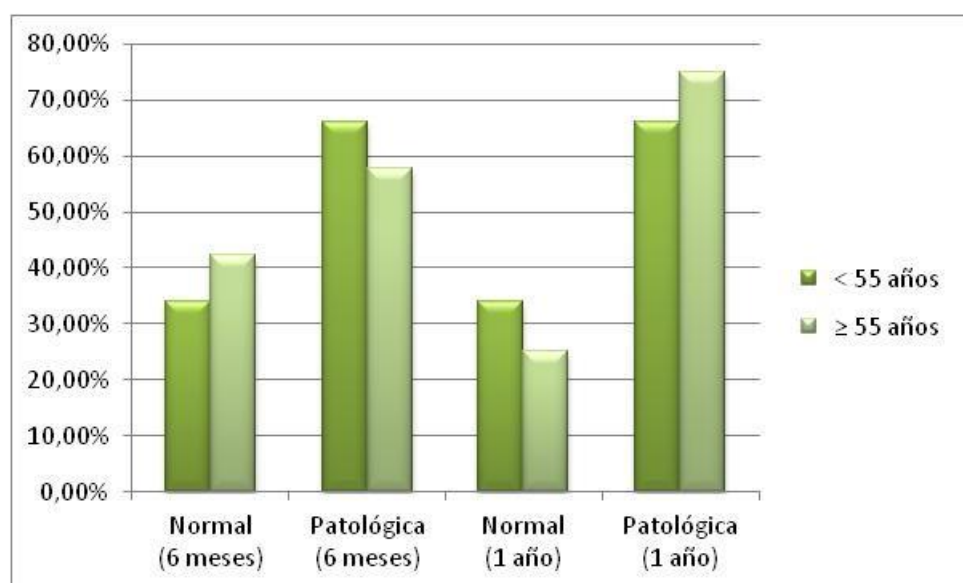
Como puede observarse en la Tabla 15, Figura 13, el porcentaje de pacientes pertenecientes al grupo de edad menor de 55 años con DMO patológica en columna lumbar a los 6 meses tras el trasplante alcanza el 66%. En el grupo de pacientes con 55 años o más, este porcentaje es levemente inferior, si bien esta diferencia no es significativa; el porcentaje pacientes con osteoporosis u osteopenia es muy similar en ambos grupos de edad, con cifras en torno al 30%.

Al año del trasplante tampoco se observan diferencias significativas entre ambos grupos de edad, si bien, de modo general se incrementa el porcentaje de DMO patológica hasta el 75% en el grupo de edad igual o superior a 55 años y prácticamente se mantiene en el grupo de menor edad, con 65,8%. Los porcentajes de osteoporosis se elevan en ambos grupos de edad, con valores próximos al 40%.

Tabla 15. Comparación entre DMO lumbar en función de los grupos de edad a los 6 meses y al año del trasplante.

		DMO Lumbar			
		normal	osteopenia	osteoporosis	total
	Recuento (6 meses/año)	16/14	17/16	14/11	47/41
< 55	% dentro grupo edad (6 meses/año)	34%/34,2%	36,2%/39%	29,8%/28,8%	100%
	Residuos corregidos (6 meses/año)	-,7/-,8	,8/-,1	-,1/-,9	
	Recuento (6 meses/año)	11/6	7/9	8/9	26/24
≥55	% dentro grupo edad (6 meses/año)	42,3%/25%	26,9%/37,5%	30,8%/37,5%	100%
	Residuos corregidos (6 meses/año)	,7/-,8	-,8/-,1	,1/-,9	
	Recuento (6 meses/año)	27/20	24/25	22/20	73/65
Total	Recuento (6 meses/año)	27/20	24/25	22/20	73/65
	% (6 meses/año)	37%/30,8%	32,9%/38,5%	30,1%/30,8%	100%

Tabla de contingencia. DMO (densidad mineral ósea). Edad expresada en años: <55 y ≥55

**Figura 13.** DMO en columna lumbar a los 6 meses y al año por grupo de edad: <55 (menor de 55 años) y ≥55 (igual o mayor de 55 años).

4.1.8.2. DMO femoral por grupos de edad

En la Tabla 16, Figura 14, se observan los porcentajes de pacientes con DMO patológica en fémur en función de los grupos de edad a los 6 meses y al año del trasplante; a los 6 meses, los porcentajes de pacientes con DMO patológica en fémur son muy similares en ambos grupos con casi un 65%. Las diferencias halladas no fueron significativas. Al año del trasplante tampoco se hallaron diferencias significativas y el porcentaje en el grupo de menor edad se mantiene muy similar, incrementándose hasta el 76% en el caso de los pacientes de 55 años o más.

Tabla 16. DMO en fémur en función de los grupos de edad a los 6 meses y al año del trasplante.

		DMO fémur			
		normal	osteopenia	osteoporosis	total
	Recuento (6 meses/año)	17/15	22/19	9/7	48/41
< 55	% dentro grupo edad (6 meses/año)	35,4%/36,6%	46,3%/39%	17,1%/28,8%	100%
	Residuos corregidos (6 meses/año)	,0/1,1	-,8/-1,1	1,2/,1	
	Recuento (6 meses/año)	9/6	14/15	2/4	25/25
≥55	% dentro grupo edad 6 meses/año)	36%/24%	56%/60%	8%/16%	100%
	Residuos corregidos (6 meses/año)	,0/-1,1	,8/1,1	-1,2/-,1	
Total	Recuento (6 meses/año)	26/21	36/34	11/11	73/66
	% (6 meses/año)	35,6%/31,8%	49,3%/51,5%	15,1%/16,7%	100%

Tabla de contingencia. DMO: densidad mineral ósea; edad expresada en años: <55 (menor de 55 años) y ≥55 (igual o mayor de 55 años).

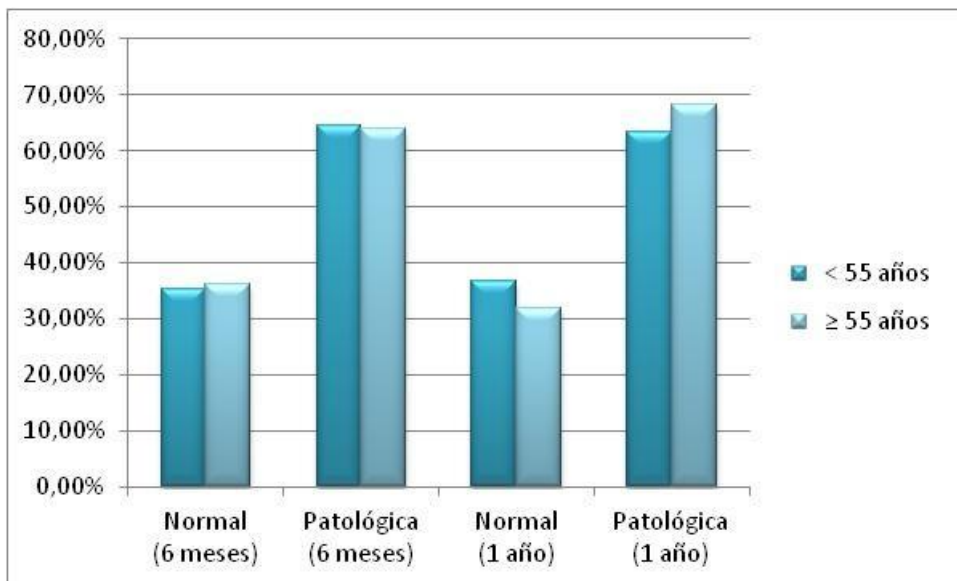


Figura 14. DMO en fémur a los 6 meses y al año por grupo de edad: <55 (menor de 55 años) y ≥55 (igual o mayor de 55 años).

4.1.8.3. DMO en cúbito-radio por grupos de edad.

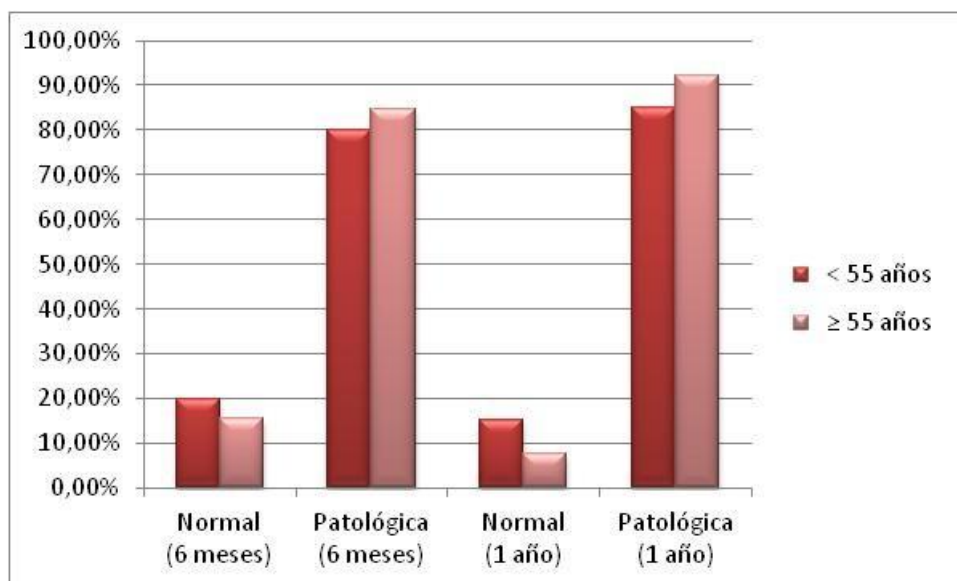
En la Tabla 17, Figura 15, se observan los porcentajes de pacientes con DMO patológica en cúbito y radio a los 6 meses y al año del trasplante, en función de los grupos de edad.

De modo general puede observarse que los porcentajes de pacientes con DMO patológica a los 6 meses son muy similares en ambos grupos, con un 80% en el grupo de menor edad y un 84,7% en el grupo de 55 años o más. Al año del trasplante estas cifras se incrementan hasta el 85% en el grupo de menor edad y hasta el 92,3% en el de mayor edad. No se observaron diferencias significativas en función de la edad en cuanto a DMO a los 6 o a los 12 meses tras el trasplante.

Tabla 17. Comparación entre DMO en cúbito y radio en función de los grupos de edad a los 6 meses y al año del trasplante.

		DMO cúbito-radio			
		normal	osteopenia	osteoporosis	Total
< 55	Recuento (6 meses/año)	5/3	12/11	8/6	25/20
	% dentro grupo edad (6 meses/año)	20%/15%	48%/55%	32%/30%	100,0%
	Residuos corregidos (6 meses/año)	,3/,6	,6/,1	-,9/-,5	
≥55	Recuento (6 meses/año)	2/1	5/7	6/5	13/1
	% dentro grupo edad (6 meses/año)	15,4%/7,7%	38,5%/53,8%	46,2%/38,5%	100,0%
	Residuos corregidos (6 meses/año)	,0/-,6	,8/-,1	-1,2/,5	
Total	Recuento (6 meses/año)	7/4	17/18	14/11	38/3
	% (6 meses/año)	85,4%/12,1%	44,7%/54,5%	36,8%/33,3%	100,0%

Tabla de contingencia. DMO: densidad mineral ósea; edad expresada en años.

**Figura 15.** DMO en cúbito-radio a los 6 meses y al año por grupo de edad: <55 y ≥55 años.

4.1.9. Densidad mineral ósea en función del sexo.

En la Tabla 18, Figura 16, se pueden observar los porcentajes de pacientes con DMO patológica en función del sexo a los 6 meses y al año del trasplante.

Las diferencias halladas no fueron significativas, ya que tanto a los 6 meses como al año los porcentajes de pacientes con DMO /patológica son similares en ambos sexos, con cifras entre un 82%-90% en ambos periodos de tiempo.

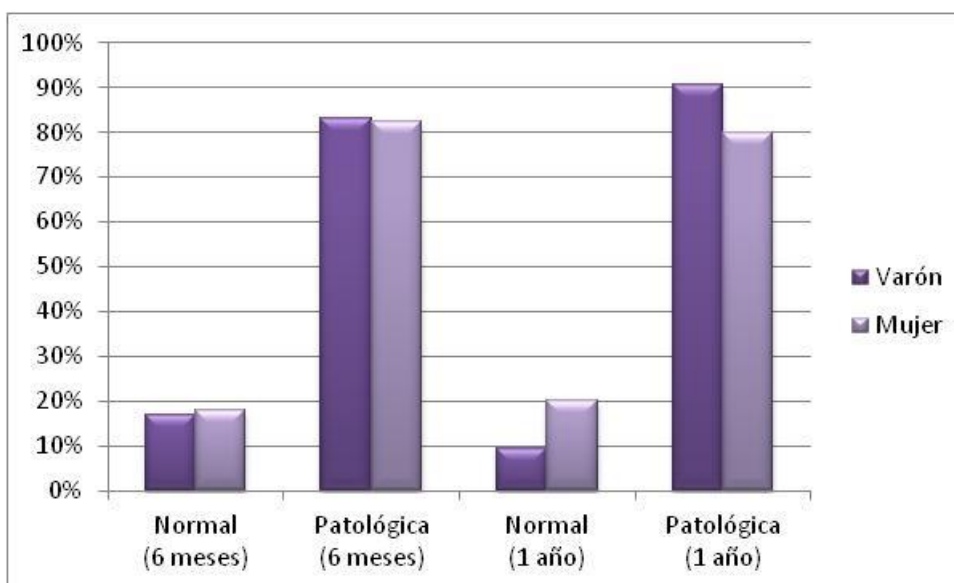


Figura 16. DMO en función del sexo a los 6 meses y al año.

Tabla 18. DMO global a los 6 meses y al año en función del sexo.

		DMO		
		Normal	patológica	total
HOMBRE	Recuento(6meses/año)	17/4	83/38	100/42
	% dentro de sexo receptor (6meses/año)	17%/9,5%	83%/9,5%	100%/100%
	Residuos corregidos(6meses/año)	-,1/-1,2	,1/1,2	
MUJER	Recuento(6meses/año)	13/5	60/20	73/25
	% dentro de sexo receptor(6meses/año)	17,8%/20%	82,2%/80%	100%/100%
	Residuos corregidos(6meses/año)	,1/1,2	-,1/-1,2	
Total	Recuento(6meses/año)	30/9	143/58	173/67
	% (6meses/año)	17,3%/13,4%	82,7%/86,6%	100,0%

Tabla de contingencia. DMO: densidad mineral ósea.

4.1.9.1. DMO lumbar en función del sexo.

En la Tabla 19, Figura 17, se muestran los resultados de DMO lumbar en función del sexo a los 6 meses y al año del trasplante renal.

De modo general puede observarse que los porcentajes de pacientes con DMO patológica en columna lumbar a los 6 meses son muy similares en ambos sexos, con un 64,6% en las mujeres y un 61,9% en los hombres; a los 12 meses se incrementa en los hombres este porcentaje hasta el 73,1% y prácticamente se mantiene en las mujeres con un 62,5%; en ambos periodos temporales y ambos sexos, los porcentajes de osteoporosis y osteopenia son muy similares con cifras en torno al 30% en ambas patologías. No se observaron diferencias significativas en función del sexo en cuanto a DMO lumbar a los 6 o a los 12 meses tras el trasplante.

Tabla 19. DMO lumbar en función del sexo a los 6 meses y al año del trasplante.

		DMO-Lumbar			
		normal	osteopenia	osteoporosis	total
HOMBRE	Recuento (6 meses/año)	16/11	14/16	12/14	42/41
	% dentro de sexo receptor(6 meses/año)	38,1%/26,8%	33,3%/39%	28,6%/34,1%	100%
	Residuos corregidos (6 meses/año)	,2/-,9	,1/,1	-,3/,8	
MUJER	Recuento (6 meses/año)	11/9	10/9	10/6	31/24
	% dentro de sexo receptor(6 meses/año)	35,5%/37,5%	32,3%/37,5%	32,3%/25%	100%
	Residuos corregidos (6 meses/año)	-,2/,9	-,1/-,1	,3/-,8	
Total	Recuento (6 meses/año)	27/20	24/25	22/20	73/65
	% (6 meses/año)	37%/30,8%	32,9%/38,5%	30,1%/30,8%	100%

Tabla de contingencia. DMO: densidad mineral ósea.

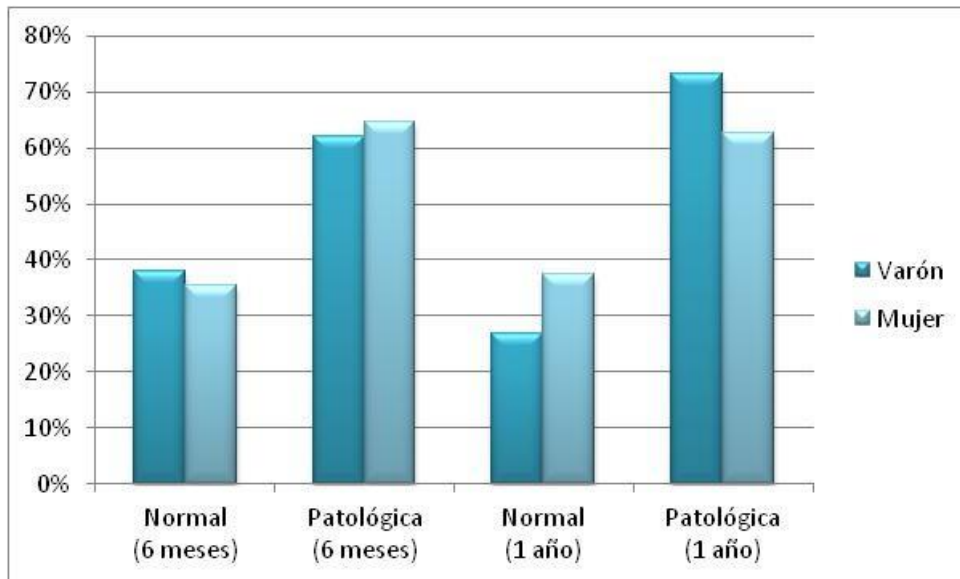


Figura 17. DMO en columna lumbar en función del sexo a los 6 meses y al año.

4.1.9.2. DMO femoral en función del sexo.

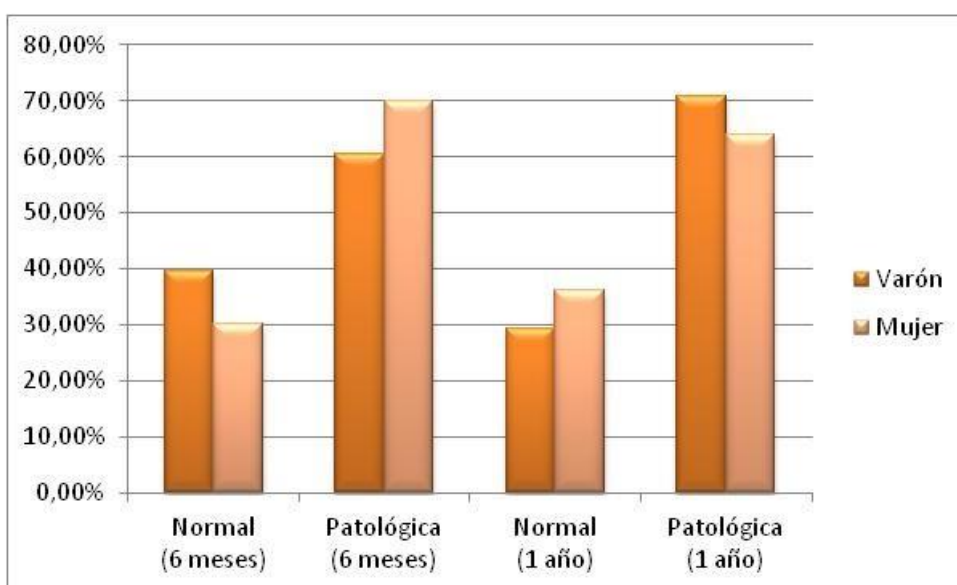
En la Tabla 20, figura 18, se muestran los resultados de DMO en fémur en función del sexo a los 6 meses y al año del trasplante renal.

De modo general, a los 6 meses tras el trasplante se observa un mayor porcentaje de DMO patológica en las mujeres (70%) respecto al de los hombres (60,4%), si bien esto se invierte a los 12 meses, mostrando un 64% de DMO patológica en el grupo de las mujeres frente a un 70,7% en el de los hombres; los porcentajes de osteopenia y osteoporosis en ambos sexos son muy similares. No se observaron diferencias significativas entre estas variables.

Tabla 20. DMO en fémur en función del sexo a los 6 meses y al año del trasplante.

		DMO-Fémur			
		normal	osteopenia	osteoporosis	total
	Recuento (6 meses/año)	17/12	17/21	9/8	43/41
HOMBRE	% dentro de sexo receptor(6 meses/año)	39,5%/29,3%	39,5%/51,2%	20,9%/19,5%	100%
	Residuos corregidos (6 meses/año)	,8/-,6	1,7/-,1	-,3/,8	
	Recuento (6 meses/año)	9/9	19/13	2/3	30/25
MUJER	% dentro de sexo receptor(6 meses/año)	30%/36%	63,3%/52%	6,7%/12%	100%
	Residuos corregidos (6 meses/año)	-,8/,6	2,0/,1	-,1,7/-,8	
Total	Recuento (6 meses/año)	26/21	36/34	11/11	73/66
	% (6 meses/año)	35,6%/31,8%	49,3%/51,5%	15,1%/16,7%	100%

Tabla de contingencia. DMO: densidad mineral ósea.

**Figura 18.** DMO en fémur en función del sexo a los 6 meses y al año

4.1.9.3. DMO en radio en función del sexo.

En la Tabla 21, Figura 19 se muestran los resultados de DMO en el radio en función del sexo a los 6 meses y al año del trasplante renal.

A los 6 meses tras el trasplante, de modo general se observa un mayor porcentaje de pacientes con DMO patológica en los hombres con un 86,4% frente al 75% de las mujeres; de igual modo ocurre a los 12 meses, siendo del 94,7% el porcentaje de DMO patológica en los hombres y del 78,6% en las mujeres, si bien, no se observaron diferencias significativas entre estas variables.

Tabla 21. DMO en radio en función del sexo a los 6 meses y al año del trasplante.

		DMO radio			Total
		normal	osteopenia	osteoporosis	
HOMBRE	Recuento (6 meses/año)	3/1	13/11	6/7	22/19
	% dentro de sexo receptor(6 meses/año)	5,3%/29,3%	57,9%/51,2%	36,8%/19,5%	100%
	Residuos corregidos (6 meses/año)	-,9/-1,4	2,1/,5	-1,4/,5	
MUJER	Recuento (6 meses/año)	4/3	4/7	8/4	16/14
	% dentro de sexo receptor(6 meses/año)	21,4%/36%	25%/50%	50%/28,6%	100%
	Residuos corregidos (6 meses/año)	,9/,6	-2,1/,1	-,1,4/-,8	
Total	Recuento (6 meses/año)	7/4	17/18	14/11	38/33
	% (6 meses/año)	18,4%/12,1%	44,7%/54,5%	36,8%/33,3%	100%

Tabla de contingencia. DMO: densidad mineral ósea.

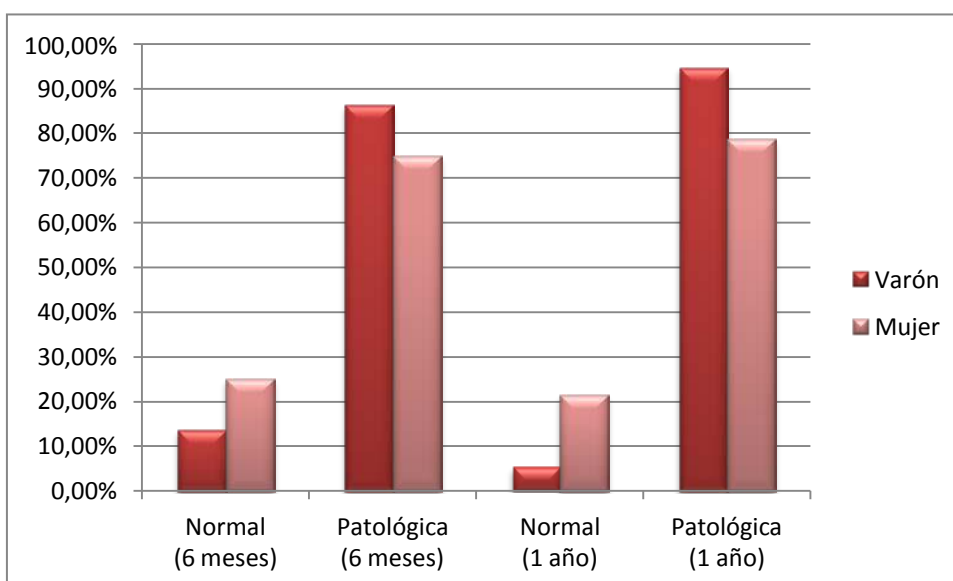


Figura 19. DMO en radio en función del sexo a los 6 meses y al año

4.1.10. DMO en función de los grupos de edad y sexo.

En la Tabla 22, Figura 20, se muestran los resultados de DMO en función del sexo.

A los 6 meses del trasplante, se hallaron diferencias significativas entre los grupos de edad de los hombres, ($\chi^2_1 = 6,421$, $p < 0,008$) y de las mujeres ($\chi^2_1 = 7,747$ $p < 0,003$). El mayor porcentaje de pacientes con DMO patológica a los 6 meses tras el trasplante se halla en el grupo de mujeres de mayor edad, con un 100%, seguido de los hombres pertenecientes al mismo grupo de edad con un 96,9%. El porcentaje de DMO patológica en el grupo de menor edad es muy similar en ambos sexos, con valores cercanos al 75%.

Al año del trasplante se hallaron diferencias significativas entre los 2 grupos de edad aunque solamente entre las mujeres ($\chi^2_1 = 4,911$, $p < 0,038$); de nuevo, la totalidad de mujeres con edad igual o superior a 55 años presenta DMO patológica, si bien disminuye hasta el 64,3% el porcentaje en el grupo de edad inferior a 55 años; en el caso de los hombres las diferencias encontradas en función del grupo de edad no son significativas, presentando un porcentaje del 88% de DMO patológica el grupo de menor edad y del 94,1% en el de mayor edad.

Tabla 22. DMO a los 6 meses y al año en función de los grupos de edad y el sexo.

		DMO 6 meses		
		Normal	Patológica	Total
<55 años	Hombre	n=16 (23,5%)	n=52 (76,5%)	n=68 (100%)
	Mujer	n=13 (26,5%)	n=36(73,5%)	n=49 (100%)
≥55 años	Hombre	n=1(3,1%)	n=31(96,9%)	n=32 (100%)
	Mujer	n=0(0%)	n=24(100%)	n=24(100%)
		DMO al año		
<55 años	Hombre	n=3 (12%)	n=22 (88%)	n=25 (100%)
	Mujer	n=5 (35,7%)	n=9(64,3%)	n=14 (100%)
≥55 años	Hombre	n=15,9%)	n=16(94,1%)	n=17 (100%)
	Mujer	n=0(0%)	n=11(100%)	n=11(100%)

Tabla de contingencia. Valores expresados en número de sujetos y en porcentajes de pacientes según DMO en cada grupo de edad (<55, menor de 55 años y ≥55, igual o mayor de 55 años), y cada categoría de sexo.

4.1.10.1. DMO lumbar en función del grupo de edad y sexo.

En la Tabla 23 se muestran los resultados de DMO en columna lumbar en función del sexo y grupo de edad a los 6 meses y al año del trasplante renal.

De modo general, a los 6 meses tras el trasplante se observa en las mujeres un porcentaje muy similar de DMO patológica lumbar en ambos grupos de edad, con valores cercanos al 65%; un porcentaje próximo se observa también en los hombres pertenecientes al grupo de menor edad y se muestra algo inferior (44,4%) en el de

mayor edad. En ningún caso las diferencias encontradas en ambos sexos por grupos de edad mostraron significación estadística.

Al año del trasplante, se observa de modo general en los hombres un incremento del porcentaje de pacientes con DMO patológica en ambos grupos de edad con valores cercanos al 70%, de los cuales, algo más del 33% corresponde a osteoporosis. En el caso de las mujeres, se observa un descenso hasta el 46,6% de DMO patológica lumbar en el grupo de edad inferior, y un aumento hasta el 88,8% en el grupo de más edad, del cual el 44,4% corresponde a osteoporosis; las diferencias mostradas en ambos sexos por grupos de edad no fueron significativas.

Tabla 23. DMO lumbar a los 6 meses y al año en función de los grupos de edad y el sexo.

		DMO Lumbar 6 meses		
		Normal	Osteopenia	Osteoporosis
<55 años	Hombre	33,3%)	(36,4%)	(33,3%)
	Residuos corregidos	-1,2	,8	,5
	Mujer	(35,7%)	(35,7%)	(28,6%)
	Residuos corregidos	,0	,4	-,4
≥55 años	Hombre	(55,6%)	(22,2%)	(22,2%)
	Residuos corregidos	1,2	,8	-,5
	Mujer	(35%)	(29,4%)	(35,3%)
	Residuos corregidos	,0	-,4	,4
		DMO Lumbar al año		
<55 años	Hombre	23,1%)	(42,3%)	(34,6%)
	Residuos corregidos	-,7	,6	,1
	Mujer	(53,3%)	(33,3%)	(13,3%)
	Residuos corregidos	2,1	-,5	-1,7
≥55 años	Hombre	(33,3%)	(33,3%)	(33,3%)
	Residuos corregidos	,7	-,6	-,1
	Mujer	(11,2%)	(44,4%)	(44,4%)
	Residuos corregidos	-2,1	,5	1,7

Tabla de contingencia. Valores expresados en porcentajes de pacientes según DMO en cada grupo de edad (<55, menor de 55 años y ≥55, igual o mayor de 55 años), y cada categoría de sexo.

4.1.10.2. DMO en fémur en función del grupo de edad y sexo.

En la Tabla 24 se muestran los resultados de DMO en fémur en función del sexo y grupos de edad a los 6 meses y al año del trasplante renal.

De modo general, a los 6 meses tras el trasplante se observa un porcentaje más elevado de DMO patológica en las mujeres pertenecientes al grupo de mayor edad (75,1%) respecto al de menor edad (64,2%); este hecho no se observa en el caso de los hombres en el que el mayor porcentaje de DMO patológica se encuentra en el grupo de menor edad (64,7 %) respecto al de mayor (44,4%). Las diferencias halladas no fueron significativas en ninguno de los dos sexos en función de los grupos de edad.

Al año, de nuevo se observa un mayor porcentaje de mujeres con DMO patológica en el grupo de edad igual superior a 55 años (90%), respecto al grupo de edad inferior (64,2%), esta diferencia se halla próxima a la significación estadística ($\chi^2=5,057$, $p<0,080$). En los hombres continua el mayor predominio de DMO patológica en el grupo de menor edad, y se elevan los porcentajes en ambos grupos con valores cercanos al 70%, sin mostrar significación estadística.

Tabla 24. DMO en fémur a los 6 meses y al año en función de los grupos de edad y el sexo.

		DMO Fémur 6 meses		
		Normal	Osteopenia	Osteoporosis
<55 años	Hombre	(35,3%)	(41,2%)	(23,5%)
	Residuos corregidos	-1,1	,4	,8
	Mujer	(35,7%)	(57,1%)	(7,1%)
	Residuos corregidos	,6	-,7	,1
≥55 años	Hombre	(55,6%)	(33,3%)	(11,1%)
	Residuos corregidos	1,1	-,4	-,8
	Mujer	(25%)	(68,8%)	(6,3%)
	Residuos corregidos	-,6	,7	-,1
		DMO Fémur al año		
<55 años	Hombre	(26,9%)	(50%)	(23,1%)
	Residuos corregidos	-,4	-,2	,8
	Mujer	(53,3%)	(40%)	(6,7%)
	Residuos corregidos	2,2	-1,5	-1,0
≥55 años	Hombre	(33,3%)	(53,4%)	(13,3%)
	Residuos corregidos	,4	,2	-,8
	Mujer	(10%)	(70%)	(20%)
	Residuos corregidos	-2,2	1,5	1,0

Tabla de contingencia. Valores expresados en porcentajes de pacientes según DMO en cada grupo de edad (<55, menor de 55 años y ≥55, igual o mayor de 55 años), y cada categoría de sexo.

4.1.10.3. DMO radio en función del grupo de edad y sexo.

En la Tabla 25, se muestran los resultados de DMO en radio distal en función del sexo y grupos de edad a los 6 meses y al año del trasplante renal.

A los 6 meses, de modo general, se observa que el mayor porcentaje de pacientes con DMO patológica se encuentra en el grupo de mayor edad tanto en hombres (100%), como en mujeres (80%). Estas diferencias no mostraron significación estadística en ningún sexo.

Al año del trasplante, la totalidad de las mujeres pertenecientes al grupo de mayor edad y la totalidad de los hombres pertenecientes al grupo de edad mostraron una DMO patológica, si bien, las diferencias en función de los grupos de edad en ambos sexos no mostraron significación.

Tabla 25. DMO en el radio a los 6 meses y al año en función de los grupos de edad y el sexo.

		DMO Radio 6 meses		
		Normal	Osteopenia	Osteoporosis
<55 años	Hombre	(15,8%)	(57,9%)	(26,3%)
	Residuos corregidos	,7	-,3	-,3
	Mujer	(33,3%)	(16,7%)	(50%)
	Residuos corregidos	,6	-,6	,0
≥55 años	Hombre	(0%)	(66,7%)	(33,3%)
	Residuos corregidos	-,7	,3	,3
	Mujer	(20%)	(30%)	(50%)
	Residuos corregidos	-,6	,6	,0
		DMO Radio al año		
<55 años	Hombre	(0%)	(63,6%)	(36,4%)
	Residuos corregidos	-1,2	,6	-,1
	Mujer	(53,3%)	(40%)	(6,7%)
	Residuos corregidos	1,5	-,6	-,7
≥55 años	Hombre	(5,3%)	(57,9%)	(36,8%)
	Residuos corregidos	1,2	-,6	,1
	Mujer	(0%)	(60%)	(40%)
	Residuos corregidos	-1,5	,6	,7

Tabla de contingencia. Valores expresados en porcentajes de pacientes según DMO en cada grupo de edad (<55, menor de 55 años y ≥55, igual o mayor de 55 años), y cada categoría de sexo.

4.2. DISCUSIÓN

Para facilitar la lectura de la discusión de los resultados se realizará su exposición en el orden en el cual se llevó a cabo su exposición.

4.2.1. Características sociodemográficas de la muestra.

Por las características del centro hospitalario del que se seleccionó la muestra, no hay razones para pensar que existan diferencias importantes entre nuestra cohorte y el resto de trasplantados renales de la población general.

Edad.

La edad media de la muestra del estudio es de 46,8 años, dato similar, aunque con variaciones regionales, a la media de edad de los últimos años de los trasplantados renales en España^(127, 171). El porcentaje de pacientes con 60 años o más en nuestro estudio alcanza el 22,25%, dato próximo a los hallados en otros países como Estados Unidos⁽¹⁷²⁾. En la actualidad, con el envejecimiento progresivo de la población se ha ido incrementando el porcentaje de pacientes trasplantados renales de edad avanzada⁽¹⁷³⁾. Así, el registro español de enfermos renales muestra una mayor prevalencia de ERC en el grupo de pacientes con edades comprendidas entre 65 y 74 años, con cifras crecientes respecto a informes anteriores, y alcanza el 6% el porcentaje de pacientes mayores de 75 años que reciben un trasplante renal⁽¹²⁷⁾. Este hecho es un factor importante a tener en cuenta ya que implica cuestiones más complejas en el manejo de estos pacientes⁽¹²⁸⁾.

Sexo.

En cuanto al sexo, en nuestra muestra el número de hombres es casi el doble que el de mujeres; esta mayor proporción está en concordancia con los datos que existen al respecto en España^(127, 171).

4.2.2. Función renal tras el trasplante.

Filtrado glomerular.

La tasa de filtración glomerular es considerada el mejor índice general de la función renal. En nuestro estudio los resultados muestran que durante el primer año tras el trasplante se produce una mejora progresiva de la función renal con un aumento gradual del FG. Este incremento se observa, en el FG calculado con la ecuación de Cockcroft-Gault (C&G), desde el 7º día tras el trasplante y se estabiliza al tercer mes; así, existen diferencias significativas entre los filtrados obtenidos a los 7 días, a los 15 días, y al primer y segundo mes pero, aunque se sigue produciendo una ligera elevación en el resto de las mediciones realizadas, las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas. Esto parece indicar que en los primeros meses tras el trasplante se consigue la mayor mejora del FG. Nuestros datos son coincidentes con otros estudios realizados al respecto. Así, Bertoni y sus colaboradores⁽¹⁷⁴⁾, en un estudio sobre 80 pacientes trasplantados renales, observaron que al año del trasplante el 90% presentaban un aumento de la tasa de FG cuantificado también mediante la ecuación Cockcroft-Gault.

Así mismo, se observan variaciones en cuanto a las tasas de FG al año en función del método de cálculo, mostrando una sobre estimación de las ecuaciones C&G y MDRDA respecto al radioisótopo ⁵¹Cr-EDTA, si bien, salvo en el FG calculado con C&G, la media es inferior a 60ml/min, punto de corte establecido por debajo del cual se indica el descenso moderado del FG renal en la IRC. Las cifras de FG que hallamos en nuestros pacientes son muy similares a las de estudios previos⁽¹⁷⁵⁾.

Del mismo modo, los resultados del trabajo de Schnitzler et al.⁽⁷⁹⁾, respecto a los datos de la función renal de 38.015 trasplantados renales procedente de los registros integrados de los Estados Unidos, mostraron que transcurrido un año del trasplante el 70% de los pacientes continúan presentando una reducción en la función renal con un FG inferior a 60 ml/min calculado mediante la ecuación MDRDA, mostrando a su vez una asociación entre un FG disminuido y una mayor mortalidad de estos pacientes

Los datos en la población española son similares como muestra el estudio realizado por Marcen et al. con cifras al año del trasplante inferiores a 60 ml/min de FG en más del 60% de los pacientes ⁽¹⁷⁶⁾.

A más largo plazo, los resultados sobre la función renal tras el trasplante son inconsistentes existiendo estudios que defienden su estabilización frente a otros que muestran un deterioro progresivo ⁽¹⁷⁷⁾. Cabe destacar el llevado a cabo por Gill et al. en el que tras estudiar 40.963 trasplantados renales hallaron que sólo el 30% mostraba a una mejora de la tasa de FG los 6 años del trasplante mientras que, el 50% mostró un descenso ⁽¹⁷⁸⁾. Esto parece indicar que, a pesar de que el trasplante es la mejor solución para la ERC, la insuficiencia renal continuará tras este en un gran porcentaje de pacientes.

Filtrado glomerular y edad.

En España, en el año 2011, el 17,3% del total de la población está compuesta por personas mayores ⁽¹⁷⁹⁾. El aumento del porcentaje de adultos mayores de la población coincide con el incremento en los últimos años de los pacientes de edad avanzada con ERC y por tanto de trasplantados renales ⁽¹²⁷⁾.

Si comparamos el comportamiento de la tasa de FG en función de los grupos de edad de nuestro estudio (menores de 55 años y de edad igual o superior a 55 años) se observa una gran similitud. Así la evolución global del filtrado durante el primer año tras el trasplante es prácticamente el mismo en ambos grupos de edad, sin embargo, el grupo de 55 años o más presenta, en los tres métodos de cálculo del FG, valores promedios significativamente más bajos. Estos datos parecen indicar una relación negativa entre la edad y el FG, con peor recuperación de este en los pacientes de más edad, si bien no se han tenido en cuenta otros factores determinantes como por ejemplo la edad del donante, la etiología de la insuficiencia renal del receptor, si la donación era de cadáver o de donante vivo, que pueden modular la función renal postrasplante ⁽¹⁸⁰⁾.

Estudios previos muestran resultados similares a los hallados en nuestra muestra. Cabe destacar el ya citado trabajo Schnitzler et al. por el importante número de muestra analizada; sus resultados indican que el aumento de la media de edad de los trasplantados renales estudiados se relaciona con la disminución de la media del FG al año del trasplante⁽⁷⁹⁾. Así mismo, en un estudio llevado a cabo en trasplantados renales en Brasil se observa cómo la edad media de los pacientes que presentaban ERC tras el trasplante superaba en 5,4 años la edad de aquellos que no sufrían la enfermedad⁽¹⁸¹⁾. Por contra, en varios estudios recientes no se halla esta relación entre edad y función renal tras el trasplante⁽¹⁸²⁾.

La edad del receptor es un factor determinante en numerosos aspectos del trasplante renal y de la ERC. Como es lógico, la edad avanzada es uno de los factores de riesgo de menor supervivencia tras el trasplante^(76, 78, 183), si bien, no en todos los casos se muestra determinante en cuanto a la supervivencia del órgano trasplantado^(128, 184, 185).

Creatinina.

Los niveles plasmáticos de creatinina también son un indicador de la función renal. Si la función renal es deficitaria los niveles séricos se incrementarán debido a su menor eliminación a través de la orina.

En nuestra muestra se observa, al año del trasplante, una media de creatinina sérica de 1,42 mg/dL, siendo esta cifra inferior a la mostrada por varios estudios previos; así, en el trabajo llevado a cabo por Hariharan et al. sobre casi 106.000 trasplantados renales, se halló una media de creatinina sérica al año del trasplante de 1,55 mg/dL en los receptores de donante vivo, y de 1,67 mg/dL en los de donante cadáver⁽⁷⁸⁾, lo que parece indicar que el tipo de donante juega un papel importante en la función del órgano trasplantado.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo muestran, en concordancia con la evolución del FG, un descenso en los niveles de creatinina tras el trasplante. Este descenso se produce de forma brusca en los primeros días después del mismo y se estabiliza a partir del segundo mes.

Si comparamos el comportamiento de este parámetro en función de los grupos de edad encontramos un comportamiento similar, siendo el patrón igual en ambos grupos. Cabe destacar de nuevo que, aunque sin significación estadística, los niveles de creatinina de los pacientes de más edad son superiores en prácticamente todos los momentos temporales cuantificados respecto a las medias de los pacientes de edad inferior a 55 años. Al igual que ocurre en el FG, y en lógica relación con esta variable, parece que la edad avanzada puede influir de forma negativa en cuanto a la estabilización de los niveles plasmáticos de creatinina tras el trasplante, como muestran también los resultados de Jiménez del Cerro et al. en los que la media de creatinina sérica al año del trasplante fue de 1,98 mg/dL, en los 268 receptores renales de donante cadáver estudiados, y de 2,51 mg/dL en los pacientes mayores de 40 años⁽¹⁷⁷⁾. Por el contrario, también existen estudios que no muestran la edad como determinante en cuanto a la función renal en términos de niveles de creatinina⁽¹⁷⁷⁾, lo que parece evidenciar que la normalización renal está determinada por numerosos factores, no siendo la edad del receptor el fundamental.

4.2.3. Densidad mineral ósea tras el trasplante renal.

El trasplante corrige la mayoría de las anomalías metabólicas que causan la enfermedad ósea renal; sin embargo, esta parece perdurar tras el trasplante, pudiendo incluso aumentar la fragilidad ósea preexistente^(107, 186).

Tras el análisis de la DMO en base a los criterios diagnósticos densitométricos indicados por la OMS⁽⁸⁷⁾, en nuestro estudio puede observarse que, a los 6 meses del trasplante más del 80% de los pacientes presentan una baja DMO con un aumento de este porcentaje hasta casi el 87% al año del trasplante, lo que muestra una elevada prevalencia de la fragilidad ósea y un empeoramiento de esta, al menos, durante el primer año postrasplante. Nuestros resultados indican que la DMO al año presenta una ligera variación respecto a la existente a los 6 meses tras el trasplante. Este hecho parece poner de manifiesto que la pérdida ósea más acelerada tiene lugar durante los primeros 6 meses, y que podría estabilizarse ese descenso en relación con la

estabilización de la función renal y/o con la reducción de la medicación inmunosupresora a medida aumenta el tiempo tras el trasplante^(117, 136).

Nuestros datos coinciden con los mostrados por estudios previos en los que se documenta que alrededor del 50%- 90% de los pacientes trasplantados renales sufren osteopenia u osteoporosis durante el primer año tras el trasplante^(97, 102-104).

Así, en un reciente estudio, Canoz et al. hallaron que el 70% de los pacientes tenían una baja DMO en cadera, en columna lumbar y en el radio al año del trasplante⁽¹³⁵⁾; la edad media de la muestra, 32 años, es inferior a la nuestra, 47 años, lo que podría explicar esta diferencia moderada respecto a nuestros datos, del mismo modo que ocurre en otros estudios que también muestran un menor porcentaje de pacientes con baja DMO^(96, 187), si bien no en todos los casos la edad de la muestra es inferior a la nuestra⁽¹³⁷⁾.

Durieux et al.⁽⁹⁷⁾ hallaron un porcentaje más elevado, así el 53% de los pacientes presentaban osteoporosis y el 40% presentaban osteopenia, por lo que más del 90% mostraba una baja DMO, si bien la medición se realizó en torno a los 8,5 años tras el trasplante, por lo que el mayor tiempo transcurrido podría estar influyendo en las diferencias. Los cambios a largo plazo respecto a la pérdida de DMO no están aún claros, los estudios hasta la fecha muestran una tendencia a la estabilización⁽¹¹⁰⁾, en ocasiones una mejora, sobre todo a partir del 6º-10º año^(111, 112), pero también puede continuar la pérdida ósea aunque no de forma tan acusada^(105, 113).

En todo caso, en la mayoría de los estudios las cifras de DMO deficitaria son muy superiores respecto a las de la población sana, e incluso a la de los pacientes con ERC en hemodiálisis, como muestra el llevado a cabo por Kokado et al.⁽¹⁸⁸⁾, en el que tras comparar la DMO de 158 trasplantados renales con la de 293 pacientes en hemodiálisis, hallaron que la DMO en la columna lumbar era menor en los pacientes trasplantados de todas las edades⁽¹⁸⁸⁾, lo que parece indicar que factores emergentes tras el trasplante agravan la situación ósea renal.

En referencia a la localización anatómica, nuestros resultados muestran porcentajes similares de pacientes con baja DMO tanto en columna lumbar como en fémur proximal, con cifras en torno al 60%, si bien difieren en cuanto a los porcentajes de

osteopenia y osteoporosis, siendo mayor el de osteoporosis en columna lumbar (30%) y el de osteopenia en fémur (51%).

En un estudio reciente llevado a cabo por Unal et al.⁽¹²⁰⁾ se hallaron porcentajes algo superiores de osteoporosis y osteopenia lumbar, 43% en ambos casos, si bien se cuatificaron en un plazo mayor de tiempo tras el trasplante, 23 meses, lo que podría justificar en parte este aumento.

También Marcen et al.⁽¹⁰⁵⁾ hallaron un porcentaje mayor de osteoporosis lumbar, 52,5%, a los 10 años del trasplante, lo que de nuevo plantea la cuestión sobre la evolución a largo plazo de la pérdida de DMO. Por el contrario, los porcentajes se muestran inferiores en el estudio de Savaj et al., a pesar de que la densitometría se realizó a los 9 años de media del trasplante⁽¹⁸⁹⁾, lo que parece estar de acuerdo con otros resultados que muestran una estabilización y ligera mejora de la DMO a largo plazo⁽¹⁹⁰⁾.

Respecto al fémur, nuestro estudio muestra una prevalencia de baja BMD del 68%, cifra similar a la que muestran estudios recientes^(117, 118, 135, 137, 138). El porcentaje de osteoporosis fue del 15%; los datos de prevalencia hasta la fecha muestran una mayor variabilidad; así, un reciente estudio en 389 trasplantados renales se halló un porcentaje del 6,2% de osteoporosis en la cadera a los 5,5 años de media tras el trasplante⁽¹³⁷⁾; si bien, en estudios previos este porcentaje alcanza el 24,7% entre los 6 meses y los dos años tras el trasplante⁽¹¹⁸⁾ y se eleva hasta 42,9% a los 2 años⁽¹²⁰⁾. Estas diferencias pueden deberse de nuevo, entre otras causas, a los momentos temporales en que fueron realizadas las mediciones, que como ya hemos comentado, la principal pérdida de BMD se produce en los primeros 6-12 meses trasplante^(103, 136, 142, 191).

Así, en un estudio reciente realizado sobre una muestra de trasplantados renales del sureste asiático, Ting Lim et al.⁽¹⁴²⁾ hallaron un descenso lineal de DMO en columna lumbar y en fémur durante el primer año postrasplante, si bien, al igual que muestran otros trabajos⁽¹⁹²⁾, las diferencias entre los 6 meses y el año no fueron significativas, lo que parece indicar que, al igual que ocurre en nuestro estudio, el descenso más rápido de la DMO tiene lugar durante los primeros 6 meses tras el trasplante.

Respecto a la DMO en radio-distal, los porcentajes de pacientes con osteopenia y osteoporosis, tanto a los 6 meses como al año, son superiores a los de columna lumbar y fémur. Si embargo, a diferencia de ellos, se aprecia una ligera mejoría, 6%, en la proporción de pacientes con osteoporosis radial al año del trasplante. El extremo distal del radio está compuesto por hueso trabecular cubierto por una fina cortical; el hueso trabecular es metabólicamente más activo que el cortical por lo que las anomalías bioquímicas afectan en mayor medida a los huesos en los que predomina el componente trabecular; esto podría explicar que se localice mucho más frecuentemente la baja DMO en fémur, vértebras y radio tras el trasplante. En nuestro estudio, en torno al 33% de los pacientes presenta osteoporosis en radio; esta cifra es superior a la encontrada por Ugur et al.⁽¹⁹³⁾ en el que a los 2,5 años de media tras el trasplante, el 52% de los pacientes presentaban osteoporosis, y también a la mostrada en el ya citado estudio de Canoz et al. con una prevalencia en torno al 70% osteopenia/osteoporosis⁽¹³⁵⁾.

A pesar de las diferencias en los resultados entre los distintos estudios, todos ellos muestran una elevada prevalencia de osteoporosis desde los primeros meses tras el trasplante. La disminución de la DMO es el principal factor de riesgo para las fracturas. Existe una alta prevalencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en los trasplantados renales^(194, 195), incluso en pacientes jóvenes⁽¹⁶⁹⁾. También el riesgo de fractura es mayor respecto a los pacientes en hemodiálisis; estudios previos han mostrado un incremento del 30% en el riesgo de fractura durante los primeros 3 años del trasplante en relación a los pacientes en hemodiálisis^(162, 170). La fractura de cadera es la más grave de las fracturas osteoporóticas, con una morbilidad-mortalidad elevada⁽¹⁵⁴⁾. Independientemente de su localización, las fracturas pueden conllevar un aumento de la discapacidad y dolor⁽¹⁹⁶⁻¹⁹⁸⁾, por tanto, es necesario establecer las intervenciones preventivas y terapéuticas necesarias respecto a la baja DMO en esta población.

Densidad mineral ósea y estadio de enfermedad renal crónica.

Los resultados de nuestro estudio no muestran una relación significativa entre el estadio de ERC del paciente tras el trasplante renal y la DMO. En nuestra muestra la mayoría de los pacientes se encuentran en un estadio 3 de enfermedad renal, lo que indica que al año del trasplante aún presentan una función renal deficitaria.

A los 6 meses del trasplante más del 80% de los pacientes clasificados en estadios 2, 3 y 4 presentaron una baja DMO, y en menor cuantía (60%) los clasificados en el estadio 1. Al año, estos porcentajes no difieren sustancialmente.

Es importante destacar que en nuestro estudio no existe homogeneidad entre los grupos de pacientes clasificados en función del estadio de ERC debido a que como cabe esperar, existe un número mucho menor de pacientes en los estadios 1, 4 y 5 respecto al número de pacientes en los estadios 2 y 3 de ERC, debido a que tras los primeros meses postrasplante habitualmente los pacientes suelen hallarse en esta situación renal.

Nuestros datos muestran, aunque sin significación estadística, que de manera global a medida que empeora el estadio de ERC aumenta el porcentaje de pacientes con DMO patológica a nivel lumbar, sin embargo, cabe destacar que esto no se observa en el estadio 4 a los 6 meses tras el trasplante ni en el estadio 1 al año; esto puede ser debido al escaso número de sujetos, que como ya hemos mencionado, se encuentran en estos estadios extremos.

A nivel femoral y en radio los datos se muestran más acordes a lo esperado, tanto a los 6 como a los 12 meses, con mayor porcentaje de pacientes con DMO patológica cuanto más grave es el estadio de ERC.

El estudio de la función renal y la DMO tras el trasplante se ha llevado a cabo en numerosos trabajos. Sin embargo, habitualmente esta relación no ha sido explorada en términos de estadio de ERC según la clasificación K/DOQI, posiblemente debido a la mayor precisión del FG y otros marcadores renales para ubicar el estado funcional del riñón. En la población adulta mayor no trasplantada los datos de los escasos estudios existentes respecto al estadio K/DOQI y la DMO son contradictorios; así Jassal et al. hallaron una asociación robusta entre DMO y función renal en los estadios más

avanzados de ERC⁽¹⁹⁹⁾, y por el contrario esta relación no se halló en un reciente estudio sobre una extensa muestra de hombres ancianos japoneses⁽²⁰⁰⁾.

Es bien conocido que los pacientes con enfermedad renal terminal tienen un mayor riesgo de osteoporosis y de fracturas óseas^(201, 202), si bien, a pesar de la mejora de la funcional renal tras el trasplante, los trasplantados renales, como ya hemos mencionado, presentan un riesgo más elevado de fractura ósea que los pacientes en hemodiálisis⁽¹⁷⁰⁾.

Son numerosos los estudios que han analizado la relación entre la pérdida de DMO y el funcionamiento renal tras el trasplante, si bien tanto en estudios previos^(136, 191, 203) como en más recientes esta asociación es inconsistente; así Tatal y colaboradores en un reciente estudio sobre 103 pacientes trasplantados renales hallaron una correlación positiva entre el FG y la DMO del cuello femoral, sin embargo, no encontraron relación significativa con los niveles de creatinina sérica⁽²⁰⁴⁾; tampoco Ozel y colaboradores hallaron relación entre la función renal en cuanto a la concentración de creatinina y la osteopenia u osteoporosis al año del trasplante⁽¹⁸⁷⁾; de igual modo el estudio de Gupta y colaboradores no muestra relación entre la creatinina o el FG con la baja BMD tras el trasplante renal⁽¹³⁷⁾. Por el contrario, Marcén et al., tras estudiar a 40 trasplantados renales durante 10 años encontraron que la única variable que correlacionaba con la presencia de osteopenia y osteoporosis lumbar en estos pacientes fue una función renal deficiente en términos de creatinina sérica⁽¹⁰⁵⁾. De igual modo, Kokado et al., mostraron como factores que correlacionaban con la DMO lumbar la concentración de creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina, si bien, a nivel de radio distal no se halló correlación con ningún parámetro de función renal⁽¹⁸⁸⁾. Ahmadpoor et al., muestran en su estudio una relación significativa entre la concentración de creatinina posttrasplante y la osteoporosis en cadera, aunque no en columna lumbar, entre los 6 meses y los dos años tras el trasplante⁽¹¹⁸⁾. Nuestro estudio tampoco encuentra relación, en términos de estadio de enfermedad renal, entre DMO y función renal; esto parece mostrar que factores emergentes tras el trasplante juegan un papel determinante en la calidad ósea de los pacientes, incluso posiblemente más que el propio funcionamiento del órgano trasplantado.

Densidad mineral ósea y edad.

Es ampliamente conocida la asociación entre la edad y la DMO en la población general, siendo la edad avanzada uno de los principales factores de riesgo de la osteoporosis y de las fracturas por fragilidad^(122, 124, 125).

En nuestro estudio se observaron diferencias significativas entre los grupos de edad establecidos y la DMO. Así, tanto a los 6 meses como a los 12 tras el trasplante el porcentaje más elevado de pacientes con baja DMO se halló en el grupo de mayor edad, con un 96. Sin embargo, al analizar la DMO en términos de osteopenia y osteoporosis en función de los grupos de edad y por región anatómica, las diferencias halladas no fueron significativas. No obstante, a nivel lumbar y en radio se observa una mayor proporción de pacientes con osteoporosis, tanto a los 6 meses como al año, en el grupo de mayor edad, aunque en fémur es la osteopenia la presente en mayor cuantía en este grupo de pacientes. Al año los porcentajes de osteoporosis no difieren sustancialmente en función de la edad.

En cuanto a la evolución de la DMO en función del tiempo se observa, de forma general, un mayor incremento de osteoporosis y osteopenia en el grupo de mayor edad.

Nuestros datos son coincidentes con los de varios estudios. Así Anh et al.⁽¹¹⁹⁾, tras analizar cerca de 300 trasplantados renales agrupados en menores de 45 años y mayores de esta edad, halló una media más baja de DMO en fémur en las mujeres pertenecientes al grupo de mayor edad, si bien no se halló significación estadística en el conjunto hombres y mujeres.

De igual modo, Toro et al.⁽¹³⁸⁾ y Gupta et al.⁽¹³⁷⁾ hallaron una correlación significativa entre el descenso de la DMO y el aumento de la edad de los pacientes, al igual que también se muestra la edad avanzada como factor de riesgo de la baja DMO^(104, 142). Por el contrario, y sorprendentemente, Ozel et al.⁽¹⁸⁷⁾ observaron que la edad de los pacientes trasplantados con osteoporosis eran menor que la de aquellos sin esta patología.

En contraposición, son varios los estudios que no han hallado relación entre la edad del paciente y la DMO^(120, 121, 135), por lo que continúa la controversia sobre cómo afectan los factores determinantes de la osteopenia y osteoporosis en la población general sobre los trasplantados renales.

Densidad mineral ósea, sexo y edad.

Respecto al sexo, en la muestra de nuestro estudio no se hallaron diferencias significativas con la DMO, mostrando cifras muy similares de prevalencia de osteoporosis y osteopenia entre hombres y mujeres.

De nuevo, los estudios hasta la fecha muestran datos contradictorios al respecto. Así Bayat et al., hallaron una asociación significativa entre la DMO femoral y la pertenencia al sexo femenino⁽¹⁰⁴⁾. De igual modo, el ya mencionado trabajo de Toro et al., revela que el porcentaje de osteoporosis tras el trasplante renal es significativamente menor en los hombres (7,8%) que en las mujeres (35,2%)⁽¹³⁸⁾. Igualmente los resultados del estudio de Ahn et, al muestran una DMO más baja en las mujeres que en los hombres al año del trasplante⁽¹¹⁹⁾.

En referencia a las fracturas óseas, la consecuencia más grave de la baja DMO, podemos destacar el reciente estudio de Opelz et al.⁽¹⁶⁷⁾ sobre una amplia muestra de más de 2.500 trasplantado renales. En él sus resultados muestran como factor de riesgo de la fractura de cadera el sexo femenino con edad superior a 40 años, y el masculino con edad superior a 60 años. En estudios previos, como el llevado a cabo a finales de los años 90 por Ramsey-Goldman et al., la incidencia de fractura fue 5 veces mayor en hombres y 34 veces mayor en mujeres trasplantadas renales que las esperadas en la población sana de igual edad y sexo⁽¹⁶³⁾.

Por el contrario, al igual que muestran nuestros resultados, son numerosos los estudios que no hallan relación significativa entre el sexo y la DMO^(117, 118, 120, 121, 135-137, 142, 187, 205). En la población general, la mayoría de los estudios indican que en las mujeres premenopáusicas sanas se produce un grado pequeño de pérdida de DMO, siendo a partir de la menopausia cuando se produce la rápida y acusada pérdida

ósea⁽²⁰⁶⁾. Por lo tanto, cabe esperar no encontrar diferencias entre sexos en cuando a presencia de osteoporosis u osteopenia si no es tenido en cuenta este factor hormonal.

En nuestro estudio, al tomar en consideración este factor mediante los grupos de edad, los resultados sí muestran diferencias significativas. De este modo, las mujeres de edad igual o superior a 55 años presentan un mayor porcentaje de baja DMO, tanto a los 6 como a los 12 meses tras el trasplante, respecto a las del grupo de menor edad. Este hecho también se observa en los hombres a los 6 meses tras el trasplante, aunque no a los 12. De modo general, los porcentajes de pacientes con baja DMO son más elevados entre las mujeres de más de 55 años respecto a los porcentajes de hombres en el mismo grupo de edad. Por lo tanto, según nuestros datos, parece existir un mayor riesgo de osteoporosis en la mujer trasplantada renal en edad postmenopausica respecto a la mujer premenopausica y respecto también a los hombres de igual grupo de edad. Esta asociación también se muestra en un estudio previo realizado por Brandenburg et al.⁽¹¹³⁾, en el que las trasplantadas renales postmenopáusicas mostraron una DMO más baja respecto a las premenopáusicas y respecto a los hombres.

Es conocido que la menopausia, debido al déficit estrogénico, produce una pérdida de la DMO, lo que conlleva una mayor incidencia de osteoporosis. La osteoporosis es el mejor factor predictor del riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas asintomáticas, siendo responsable de aproximadamente 250.000 fracturas de cadera al año en España⁽²⁰⁷⁾.

En el ya mencionado estudio de Toro et al. la tasa de incidencia de osteoporosis fue más elevada en las trasplantadas renales postmenopáusicas que en las premenopáusicas (50% versus 16,1%), afectando con más frecuencia a la columna vertebral que a las caderas. Sin embargo, el análisis en nuestro estudio de la DMO en cada región anatómica (lumbar, fémur, radio), en función de los grupos de edad y sexo no mostró diferencias significativas, aunque roza la significación ($p=0,08$) el mayor porcentaje de baja DMO en el fémur que presentan las mujeres de más edad respecto al grupo más joven, lo que parece indicar un posible riesgo mayor de osteoporosis en esta zona en las mujeres trasplantadas renales de edad postmenopáusicas.

Nuestro estudio muestra las características de la función renal y DMO tras el trasplante desde la perspectiva de la edad y el sexo. Las limitaciones más destacadas se hallan en la ausencia del análisis con otras variables relacionadas, tales como las características de los donantes y de los receptores previos al trasplante, así como el tratamiento farmacológico que estos últimos reciben, además de las enfermedades concomitantes y la actividad física que realizan tras el trasplante

Son necesarios más estudios que aclaren qué factores influyen y en qué cuantía en la densidad mineral ósea tras el trasplante renal, para de este modo, poder establecer las medidas preventivas y terapéuticas precoces adecuadas.

CONCLUSIONES

1. Existe relación entre la función renal, en términos de filtrado glomerular, y la densidad mineral ósea al año del trasplante en los pacientes trasplantados renales. Las tasas de filtrado glomerular son menores en los pacientes con osteoporosis u osteopenia que en aquellos con densidad mineral ósea normal. Estos resultados posibilitarían la detección de los pacientes con mayor riesgo de patología ósea tras el trasplante renal.
2. Los pacientes trasplantados renales muestran una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad al año del trasplante. El peso medio y el índice de masa corporal son más elevados en los pacientes con osteoporosis lumbar. Estos hallazgos podrían jugar un papel importante en el desarrollo de medidas preventivas precoces respecto al incremento del peso corporal tras el trasplante y su repercusión ósea.
3. La tasa de filtrado glomerular a los 15 días del trasplante renal es un factor predictor importante del riesgo de baja densidad mineral ósea en la cadera al año del trasplante. El seguimiento de este parámetro podría permitir una detección e intervención preventiva temprana de la osteoporosis, y por tanto, de las fracturas de cadera tras el trasplante renal.
4. Existe una alta prevalencia de osteoporosis y osteopenia en la columna lumbar, fémur y radio distal tras el primer año del trasplante renal. Las mujeres de mayor edad muestran la prevalencia más elevada. Estos resultados destacan la situación de riesgo de fractura en la que se haya especialmente esta población.

Conclusión general

Tras el trasplante renal existe una alta prevalencia de osteoporosis. Varios factores están relacionados tales y como la edad, el sexo y el índice de masa corporal. El filtrado glomerular predice el riesgo de baja densidad mineral ósea femoral. El seguimiento de estos parámetros podría permitir una detección e intervención preventiva temprana de la osteoporosis tras el trasplante renal, y por tanto, una disminución del riesgo de fractura ósea en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taal MW. Chronic kidney disease in older people - Diagnosis, aetiology and consequences. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(6):475-9.
2. Alcazar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, Gonzalez Parra E, Alvarez Guisasola F, et al. [SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease]. *Nefrologia*. 2008;28(3):273-82.
3. Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2005 Apr(94):S14-8.
4. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int*. 2004;66(4):1310-4.
5. Stevens LA, Viswanathan G, Weiner DE. Chronic kidney disease and end-stage renal disease in the elderly population: current prevalence, future projections, and clinical significance. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010 Jul;17(4):293-301.
6. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia*. 2010;30(1):78-86.
7. Simal F, Martin Escudero JC, Bellido J, Arzua D, Mena FJ, Gonzalez Melgosa I, et al. [Prevalence of mild to moderate chronic kidney disease in the general population of Spain. Hortega study]. *Nefrologia*. 2004;24(4):329-32, 34, 36-7.
8. de Francisco AL, Otero A. [Occult chronic renal failure: EPIRCE study]. *Nefrologia*. 2005;25 Suppl 4:66-71.
9. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic Kidney Disease and Its Complications. *Prim Care*. 2008;35(2):329-44.
10. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.

11. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005 Jun;67(6):2089-100.
12. Seron D, Burgos D, Alonso A. Histology and proteinuria after renal transplantation. *Transplant Rev (Orlando)*. 2012 Jan;26(1):20-6.
13. Gracia S, Montanes R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martin de Francisco AL, et al. [Recommendations for the use of equations to estimate glomerular filtration rate in adults. Spanish Society of Nephrology]. *Nefrologia*. 2006;26(6):658-65.
14. Rodrigo Calabia E. [Laboratory measurements of kidney function. Assessment of microalbuminuria/creatinine. Value of the reactive strip and the urinary sediment. Indications for ordering renal ultrasonography]. *Nefrologia*. 2004;24 Suppl(6):35-46, 187-235.
15. Pan P, Binjie H, Min L, Lipei F, Yanli N, Junwen Z, et al. A meta-analysis on diagnostic value of serum cystatin C and creatinine for the evaluation of glomerular filtration function in renal transplant patients. *Afr Health Sci*. 2014 Dec;14(4):1025-35.
16. Delanaye P, Cavalier E, Cristol JP, Delanghe JR. Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate. *J Nephrol*. 2014 Oct;27(5):467-75.
17. Lawson N, Lang T, Broughton A, Prinsloo P, Turner C, Marenah C. Creatinine assays: time for action? *Ann Clin Biochem*. 2002 Nov;39(Pt 6):599-602.
18. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem*. 1992 Oct;38(10):1933-53.
19. Salgado JV, Neves FA, Bastos MG, Franca AK, Brito DJ, Santos EM, et al. Monitoring renal function: measured and estimated glomerular filtration rates - a review. *Braz J Med Biol Res*. 2010 Jun;43(6):528-36.

20. Roshanravan B, Patel KV, Robinson-Cohen C, de Boer IH, O'Hare AM, Ferrucci L, et al. Creatinine clearance, walking speed, and muscle atrophy: a cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2015 May;65(5):737-47.
21. Walther CP, Carter CW, Low CL, Williams P, Rifkin DE, Steiner RW, et al. Interdialytic creatinine change versus predialysis creatinine as indicators of nutritional status in maintenance hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Feb;27(2):771-6.
22. Barcellos RC, de Matos JP, Kang HC, Rosa ML, Lugon JR. Comparison of serum creatinine levels in different color/race categories in a Brazilian population. *Cad Saude Publica.* 2015 Jul;31(7):1565-9.
23. Duncan L, Heathcote J, Djurdjev O, Levin A. Screening for renal disease using serum creatinine: who are we missing? *Nephrol Dial Transplant.* 2001 May;16(5):1042-6.
24. Medeiros FS, Sapienza MT, Prado ES, Agena F, Shimizu MH, Lemos FB, et al. Validation of plasma clearance of 51Cr-EDTA in adult renal transplant recipients: comparison with inulin renal clearance. *Transpl Int.* 2009 Mar;22(3):323-31.
25. Soveri I, Berg UB, Bjork J, Elinder CG, Grubb A, Mejlare I, et al. Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2014 Sep;64(3):411-24.
26. Mourad A, Carney S, Gillies A, Hibberd A, Trevillian P, Nanra R. Measurement of glomerular filtration rate in renal transplant recipients: A comparison of methods. *Nephrology.* 2002;7(2):77-82.
27. Fleming JS, Zivanovic MA, Blake GM, Burniston M, Cosgriff PS. Guidelines for the measurement of glomerular filtration rate using plasma sampling. *Nucl Med Commun.* 2004 Aug;25(8):759-69.
28. Botev R, Mallie JP, Wetzels JF, Couchoud C, Schuck O. The clinician and estimation of glomerular filtration rate by creatinine-based formulas: current limitations and quo vadis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Apr;6(4):937-50.

29. Coresh J, Stevens LA. Kidney function estimating equations: where do we stand? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006 May;15(3):276-84.
30. Thomas L, Huber AR. Renal function-estimation of glomerular filtration rate. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(11):1295-302.
31. Yildiz G, Magden K, Abdulkerim Y, Ozcicek F, Hur E, Candan F. Glomerular filtration rate: which method should we measure in daily clinical practice? *Minerva Med.* 2013 Dec;104(6):613-23.
32. Section I. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 7:7-15.
33. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
34. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999 Mar 16;130(6):461-70.
35. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al.. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604-12.
36. Ruiz-Esteban P, Lopez V, Garcia-Frias P, Cabello M, Gonzalez-Molina M, Vozmediano C, et al. Concordance of estimated glomerular filtration rates using Cockcroft-Gault modification of diet in renal disease, and chronic kidney disease epidemiology in renaltransplant recipients. *Transplant Proc.* 2012 Nov;44(9):2561-3.
37. Kuan Y, Hossain M, Surman J, El Nahas AM, Haylor J. GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2005 Nov;20(11):2394-401.
38. Helou R. Should we continue to use the Cockcroft-Gault formula? *Nephron Clin Pract.* 2010;116(3):c172-85; discussion c86.

39. Drion I, Joosten H, Santing L, Logtenberg SJ, Groenier KH, Lieveise AG, et al. The Cockcroft-Gault: a better predictor of renal function in an overweight and obese diabetic population. *Obes Facts*. 2011;4(5):393-9.
40. Teruel JL, Sabater J, Galeano C, Rivera M, Merino JL, Fernandez Lucas M, et al. [The Cockcroft-Gault equation is better than MDRD equation to estimate the glomerular filtration rate in patients with advanced chronic renal failure]. *Nefrologia*. 2007;27(3):313-9.
41. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-12.
42. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jun;5(6):1003-9.
43. Buron F, Hadj-Aissa A, Dubourg L, Morelon E, Steghens JP, Ducher M, et al. Estimating glomerular filtration rate in kidney transplant recipients: performance over time of four creatinine-based formulas. *Transplantation*. 2011 Nov15;92(9):1005-11.
44. White CA, Huang D, Akbari A, Garland J, Knoll GA. Performance of creatinine-based estimates of GFR in kidney transplant recipients: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2008 Jun;51(6):1005-15.
45. Tidman M, Sjostrom P, Jones I. A Comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Jan;23(1):154-60.
46. Poggio ED, Wang X, Weinstein DM, Issa N, Dennis VW, Braun WE, et al. Assessing glomerular filtration rate by estimation equations in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006 Jan;6(1):100-8.

47. Van Pottelbergh G, Van Heden L, Mathei C, Degryse J. Methods to evaluate renal function in elderly patients: a systematic literature review. *Age Ageing*. 2010 Sep;39(5):542-8.
48. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003 Oct;14(10):2573-80.
49. Fontseré N, Bonal J, Navarro M, Riba J, Fraile M, Torres F, et al. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adult patients with chronic kidney disease stages 4-5. Effect of nutritional status and age. *Nephron Clin Pract*. 2006;104(4):c160-8.
50. Mahajan S, Mukhiya GK, Singh R, Tiwari SC, Kalra V, Bhowmik DM, et al. Assessing glomerular filtration rate in healthy Indian adults: a comparison of various prediction equations. *J Nephrol*. 2005 May-Jun;18(3):257-61.
51. Nankivell BJ, Gruenewald SM, Allen RD, Chapman JR. Predicting glomerular filtration rate after kidney transplantation. *Transplantation*. 1995 Jun 27;59(12):1683-9.
52. Rodrigo E, Fernández-Fresnedo G, Ruiz JC, Pinera C, Heras M, de Francisco AL, et al. Assessment of glomerular filtration rate in transplant recipients with severe renal insufficiency by Nankivell, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), and Cockcroft-Gault equations. *Transplant Proc*. 2003 Aug;35(5):1671-2.
53. Burke JT, Brault Y, Kahan BD, Hricik DE, Grinyo JM, Chapman JR, et al.. Accuracy and variability of equations to estimate glomerular filtration rates in renal transplant patients receiving sirolimus and/or calcineurin inhibitor immunosuppression. *Transpl Int*. 2008 May;21(5):434-40.
54. Torregrosa JV, Cannata Andia J, Bover J, Caravaca F, Lorenzo V, Martín de Francisco AL, et al.. [SEN Guidelines. Recommendations of the Spanish Society of Nephrology for managing bone-mineral metabolic alterations in chronic renal disease patients]. *Nefrología*. 2008;28 Suppl 1:1-22.

55. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Bone health in chronic kidney disease-mineral and bone disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007 Jan;14(1):27-36.
56. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Osteoporosis and chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2007 Sep-Oct;20(5):423-30.
57. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al.. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):1945-53.
58. Svara F. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD): a new term for a complex approach. *J Ren Care.* 2009 Mar;35 Suppl 1:3-6.
59. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009 Aug(113):S1-130.
60. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andia J, 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.
61. Tsukamoto Y. [Chronic kidney disease (CKD) and bone. From renal osteodystrophy to CKD-MBD: new disease entity]. *Clin Calcium.* 2009 Apr;19(4):479-84.
62. Mejia N, Roman-Garcia P, Miar AB, Tavira B, Cannata-Andia JB. Chronic kidney disease--mineral and bone disorder: a complex scenario. *Nefrologia.* 2011;31(5):514-9.
63. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999 Sep;56(3):1084-93.
64. Craver L, Marco MP, Martinez I, Rue M, Borrás M, Martin ML, et al.. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5-achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Apr;22(4):1171-6.

65. Salusky IB, Goodman WG. Adynamic renal osteodystrophy: is there a problem? *J Am Soc Nephrol*. 2001 Sep;12(9):1978-85.
66. Pham PC, Dewar K, Hashmi S, Toscano E, Pham PM, Pham PA, et al. Pain prevalence in patients with chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2010 Apr;73(4):294-9.
67. Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. *Kidney Int*. 2008 Sep;74(6):721-31.
68. Maravic M, Ostertag A, Torres PU, Cohen-Solal M. Incidence and risk factors for hip fractures in dialysis patients. *Osteoporos Int*. 2014 Jan;25(1):159-65.
69. Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. *Am J Kidney Dis*. 2004 Oct;44(4):672-9.
70. Dominguez-Gil B, de la Oliva Valentin M, Martin Escobar E, Cruzado JM, Pascual J, Fernandez Fresnedo G. [Present situation of living-donor kidney transplantation in Spain and other countries: past, present and future of an excellent therapeutic option]. *Nefrologia*. 2010;30 Suppl 2:3-13.
71. Perez Albacete M. [Chronological evolution of the renal transplant in Spain]. *Actas Urol Esp*. 2006 Sep;30(8):735-48.
72. Organización Nacional de Trasplantes. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. [cited 2015 30/11/2015]. Available from: <https://reports.ont.es/datoshistoricos.aspx>.
73. Rule AD, Semret MH, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Lieske JC, et al. Association of kidney function and metabolic risk factors with density of glomeruli on renal biopsy samples from living donors. *Mayo Clin Proc*. 2011 Apr;86(4):282-90.
74. Kauffman HM, McBride MA, Cors CS, Roza AM, Wynn JJ. Early mortality rates in older kidney recipients with comorbid risk factors. *Transplantation*. 2007 Feb 27;83(4):404-10.

75. Liem YS, Bosch JL, Arends LR, Heijnenbrok-Kal MH, Hunink MG. Quality of life assessed with the Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health*. 2007 Sep-Oct;10(5):390-7.
76. Wu J, Li H, Huang H, Wang R, Wang Y, He Q, et al.. Slope of changes in renal function in the first year post-transplantation and one-yr estimated glomerular filtration rate together predict long-term renal allograft survival. *Clin Transplant*. 2010 Nov-Dec;24(6):862-8.
77. First MR. Renal function as a predictor of long-term graft survival in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 May;18 Suppl 1:i3-6.
78. Hariharan S, McBride MA, Cherikh WS, Tolleris CB, Bresnahan BA, Johnson CP. Post-transplant renal function in the first year predicts long-term kidney transplant survival. *Kidney Int*. 2002 Jul;62(1):311-8.
79. Schnitzler MA, Johnston K, Axelrod D, Gheorghian A, Lentine KL. Associations of renal function at 1-year after kidney transplantation with subsequent return to dialysis, mortality, and healthcare costs. *Transplantation*. 2011 Jun 27;91(12):1347-56.
80. Hariharan S, McBride MA, Cohen EP. Evolution of endpoints for renal transplant outcome. *Am J Transplant*. 2003 Aug;3(8):933-41.
81. Salvadori M, Rosati A, Bock A, Chapman J, Dussol B, Fritsche L, et al. Estimated one-year glomerular filtration rate is the best predictor of long-term graft function following renal transplant. *Transplantation*. 2006 Jan 27;81(2):202-6.
82. Intervenciones para la prevención de enfermedades óseas en receptores de trasplante renal (Revisión Cochrane traducida) [Internet]. La Biblioteca Cochrane Plus. 2008. Available from: <http://www.biblioteca-cochrane.com>.
83. Cruz EA, Lugon JR, Jorgetti V, Draibe SA, Carvalho AB. Histologic evolution of bone disease 6 months after successful kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2004 Oct;44(4):747-56.

84. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001 Feb 14;285(6):785-95.
85. Recker RR, Barger-Lux MJ. The elusive concept of bone quality. *Curr Osteoporos Rep*. 2004 Sep;2(3):97-100.
86. Karaguzel G, Holick MF. Diagnosis and treatment of osteopenia. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010 Dec;11(4):237-51.
87. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994;843:1-129.
88. Mazess RB, Barden HS. Measurement of bone by dual-photon absorptiometry (DPA) and dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). *Ann Chir Gynaecol*. 1988;77(5-6):197-203.
89. Seo SH, Lee J, Park IH. Efficacy of Dual Energy X-ray Absorptiometry for Evaluation of Biomechanical Properties: Bone Mineral Density and Actual Bone Strength. *J Bone Metab*. 2014 Aug;21(3):205-12.
90. Krueger D, Vallarta-Ast N, Libber J, Gangnon R, Binkley N. Does the precision of dual-energy X-ray absorptiometry for bone mineral density differ by sex? *J Clin Densitom*. 2014 Oct-Dec;17(4):505-9.
91. Gonzalez-Macias J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogues X. Clinical practice guidelines for posmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). *Rev Clin Esp*. 2015 Oct 1.
92. West SL, Jamal SA. The interpretation and utility of bone mineral density by dual energy X-ray absorptiometry in chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2014 Nov-Dec;27(6):569-71.
93. Kanis JA. An update on the diagnosis of osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2000 Feb;2(1):62-6.

94. Sadideen H, Covic A, Goldsmith D. Mineral and bone disorder after renal transplantation: a review. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(1):171-84.
95. Sperschneider H, Stein G. Bone disease after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 May;18(5):874-7.
96. Govindarajan S, Khandelwal N, Sakhuja V, Jha V. Bone mineral density in patients with end-stage renal disease and its evolution after kidney transplantation. *Indian J Nephrol*. 2011 Apr;21(2):85-9.
97. Durieux S, Mercadal L, Orcel P, Dao H, Rioux C, Bernard M, et al. Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients. *Transplantation*. 2002 Aug 27;74(4):496-500.
98. Rolla D, Ballanti P, Marsano L, Bianchi G, Messa P, Paoletti E, et al.. Bone disease in long-term renal transplant recipients with severe osteopenia: a cross-sectional study. *Transplantation*. 2006 Mar 27;81(6):915-21.
99. Kodras K, Haas M. Effect of kidney transplantation on bone. *Eur J Clin Invest*. 2006 Aug;36 Suppl 2:63-75.
100. Zhang R, Chouhan KK. Metabolic bone diseases in kidney transplant recipients. *World J Nephrol*. 2012 Oct 6;1(5):127-33.
101. Monier-Faugere MC, Mawad H, Qi Q, Friedler RM, Malluche HH. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Jun;11(6):1093-9.
102. Brandenburg VM, Westenfeld R, Ketteler M. The fate of bone after renal transplantation. *J Nephrol*. 2004 Mar-Apr;17(2):190-204.
103. Alshayeb HM, Josephson MA, Sprague SM. CKD-mineral and bone disorder management in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*. 2013 Feb;61(2):310-25.

104. Bayat N, Einollahi B, Pourfarzian V, Alishiri G, Nemati E, Bagheri N, et al.. Bone mineral density changes within 11 months of renal transplantation in Iranian patients. *Transplant Proc.* 2007 May;39(4):1039-43.
105. Marcen R, Caballero C, Uriol O, Fernandez A, Villafruela JJ, Pascual J, et al.. Prevalence of osteoporosis, osteopenia, and vertebral fractures in long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2007 Sep;39(7):2256-8.
106. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Feb;13(2):551-8.
107. 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.
108. Stein E, Ebeling P, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007 Dec;36(4):937-63;viii.
109. 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 May 27;77(10):1566-71.
110. Brandenburg VM, Ketteler M, Fassbender WJ, Heussen N, Freudling T, Floege J, et al. Development of lumbar bone mineral density in the late course after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2002 Nov;40(5):1066-74.
111. Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR, Lopez M, Martinis R, Arminio A, et al. Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. *Am J Kidney Dis.* 2000 Jul;36(1):160-6.
112. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner VM, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone mineral density after kidney transplantation. A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. *Transplantation.* 1995 Apr 15;59(7):982-6.

113. Brandenburg VM, Ketteler M, Heussen N, Politt D, Frank RD, Westenfeld R, et al. Lumbar bone mineral density in very long-term renal transplant recipients: impact of circulating sex hormones. *Osteoporos Int.* 2005 Dec;16(12):1611-20.
114. Zisman AL, Sprague SM. Bone disease after kidney transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006 Jan;13(1):35-46.
115. Mitterbauer C, Oberbauer R. Bone disease after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2008 Jul;21(7):615-24.
116. Dounousi E, Leivaditis K, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Osteoporosis after renal transplantation. *Int Urol Nephrol.* 2015 Mar;47(3):503-11.
117. Gallego R, Oliva E, Vega N, Ojeda S, Hortal L, Hernandez FF, et al. Steroids and bone density in patients with functioning kidney allografts. *Transplant Proc.* 2006 Oct;38(8):2434-7.
118. Ahmadpoor P, Reisi S, Makhdoomi K, Ghafari A, Sepehrvand N, Rahimi E. Osteoporosis and related risk factors in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2009 Sep;41(7):2820-2.
119. Ahn HJ, Kim HJ, Kim YS, Kim MS, Huh KH, Kim JH, et al. Risk factors for changes in bone mineral density and the effect of antiosteoporosis management after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2006 Sep;38(7):2074-6.
120. Unal A, Kocyigit I, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Kavuncuoglu F, Oymak O, et al.. Loss of bone mineral density in renal transplantation recipients. *Transplant Proc.* 2010 Nov;42(9):3550-3.
121. Tatal E, Uyar ME, Colak T, Bal Z, Demirci BG, Bozkurt T, et al. Low graft function and ongoing hyperparathyroidism are closely related to post-transplantation osteoporosis. *Transplant Proc.* 2013 May;45(4):1562-6.
122. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Feb;194(2 Suppl):S3-11.

123. Schnatz PF, Marakovits KA, O'Sullivan DM. Assessment of postmenopausal women and significant risk factors for osteoporosis. *Obstet Gynecol Surv.* 2010 Sep;65(9):591-6.
124. Kherad M, Mellstrom D, Rosengren BE, Hasserijs R, Nilsson JA, Redlund-Johnell I, et al. The number and characteristics of prevalent vertebral fractures in elderly men are associated with low bone mass and osteoporosis. *Bone Joint J.* 2015 Aug;97-B(8):1106-10.
125. Gourlay ML, Preisser JS, Lui LY, Cauley JA, Ensrud KE. BMD screening in older women: initial measurement and testing interval. *J Bone Miner Res.* 2012 Apr;27(4):743-6.
126. Valentin M, Miranda B, De la Rosa G, Martin-Escobar E, Garrido G, Matesanz R. [Renal donation and transplantation in Spain 2004]. *Nefrologia.* 2005;25(4):350-60.
127. Escobar EM, López FG, Rotaeché RS, Castro de la Nuez P, Gil MA, Govantes MA, et al. [Dialysis and transplant report in Spain, 2006]. *Nefrologia.* 2009;29(6):525-33.
128. Knoll GA. Kidney transplantation in the older adult. *Am J Kidney Dis.* 2013 May;61(5):790-7.
129. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res.* 1993 May;8(5):567-73.
130. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int.* 2003 Jan;14(1):19-26.
131. Fawzy T, Muttappallymyalil J, Sreedharan J, Ahmed A, Alshamsi SO, Al Ali MS, et al. Association between Body Mass Index and Bone Mineral Density in Patients Referred for Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Scan in Ajman, UAE. *J Osteoporos.* 2011;2011:876309.

132. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al.. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005 Nov;16(11):1330-8.
133. Barrera G, Bunout D, Gattas V, de la Maza MP, Leiva L, Hirsch S. A high body mass index protects against femoral neck osteoporosis in healthy elderly subjects. *Nutrition.* 2004 Sep;20(9):769-71.
134. Oldroyd A, Mitchell K, Bukhari M. The prevalence of osteoporosis in an older population with very high body mass index: evidence for an association. *Int J Clin Pract.* 2014 Jun;68(6):771-4.
135. Canoz MB, Yavuz D, Altunoglu A, Yavuz R, Colak T, Haberal M. Successful Renal Transplantation, Bone Mineral Densitometry, and Affecting Factors. *Transplant Proc.* 2015 Jul-Aug;47(6):1813-9.
136. Casez JP, Lippuner K, Horber FF, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mineral density over 18 months following kidney transplantation: the respective roles of prednisone and parathyroid hormone. *Nephrol Dial Transplant.* 2002 Jul;17(7):1318-26.
137. Gupta AK, Huang M, Prasad GV. Determinants of bone mineral density in stable kidney transplant recipients. *J Nephrol.* 2012 May-Jun;25(3):373-83.
138. Toro J, Gentil MA, Garcia R, Alvarez R, Valdivia MA, Roncero FG, et al. Osteoarticular pain and bone mineral density in renal transplantation. *Transplant Proc.* 2003 Aug;35(5):1769-71.
139. Tseng T, Mu C, Hsu C. The correlation between renal function and bone mineral density. *Minerva Urol Nefrol.* 2014 Sep;66(3):153-6.
140. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF, Jr., Mitchell DY, Gordon MJ, Connelly JE, et al.. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int.* 2003 Jul;14(7):570-6.

141. Perrin P, Caillard 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 Oct;13(10):2653-63.
142. Lim DS, Kee TY, Fook-Chong S, Zhang RF, Chandran M. Prevalence and patterns of bone loss in the first year after renal transplant in South East Asian patients. *Transplantation*. 2011 Sep 15;92(5):557-63.
143. Lehmann G, Ott U, Stein G, Steiner T, Wolf G. Renal osteodystrophy after successful renal transplantation: a histomorphometric analysis in 57 patients. *Transplant Proc*. 2007 Dec;39(10):3153-8.
144. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*. 2007 Oct;18(10):1319-28.
145. Maricic M. Update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2011 Aug;37(3):415-31, vi.
146. 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 Mar;12(3):649-59.
147. Blaslov K, Katalinic L, Kes P, Spasovski G, Smalcelj R, Basic-Jukic N. What is the impact of immunosuppressive treatment on the post-transplant renal osteopathy? *Int Urol Nephrol*. 2014 May;46(5):1019-24.
148. Mainra R, Elder G. Review article: Managing bone complications after kidney transplantation. *Nephrology (Carlton)*. 2009 Jun;14(4):437-42.
149. Zhang R, Alper B, Simon E, Florman S, Slakey D. Management of metabolic bone disease in kidney transplant recipients. *Am J Med Sci*. 2008 Feb;335(2):120-5.
150. Kwan JT, Almond MK, Evans K, Cunningham J. Changes in total body bone mineral content and regional bone mineral density in renal patients following renal transplantation. *Miner Electrolyte Metab*. 1992;18(2-5):166-8.

151. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2005 Mar;16 Suppl 2:S3-7.
152. Lindsay R, Burge RT, Strauss DM. One year outcomes and costs following a vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2005 Jan;16(1):78-85.
153. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002 Oct;13(10):777-87.
154. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, et al.. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2004 Jan;15(1):38-42.
155. Formiga F, Pujol R. [Mortality associated with femur fractures: analyzing the causes of an old problem]. *Med Clin (Barc).* 2005 Jan 22;124(2):55-6.
156. Brossa Torruella A, Tobias Ferrer J, Zorrilla Ribeiro J, Lopez Borrás E, Alabart Teixido A, Belmonte Garrido M. [Mortality after hip fracture: a three year follow-up study]. *Med Clin (Barc).* 2005 Jan 22;124(2):53-4.
157. Frost SA, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Excess mortality attributable to hip-fracture: A relative survival analysis. *Bone.* 2013 9//;56(1):23-9.
158. Tajeu GS, Delzell E, Smith W, Arora T, Curtis JR, Saag KG, et al.. Death, Debility, and Destitution Following Hip Fracture. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 2014 March 1, 2014;69A(3):346-53.
159. Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al.. Meta-analysis: Excess Mortality After Hip Fracture Among Older Women and Men. *Annals of internal medicine.* 2010;152(6):380-90.
160. Cui Z, Schoenfeld MJ, Bush EN, Chen Y, Burge R. Characteristics of hip fracture patients with and without muscle atrophy/weakness: predictors of negative economic outcomes. *J Med Econ.* 2015 Jan;18(1):1-11.

161. Haentjens P, Lamraski G, Boonen S. Costs and consequences of hip fracture occurrence in old age: an economic perspective. *Disabil Rehabil.* 2005 Sep 30-Oct 15;27(18-19):1129-41.
162. Vautour LM, Melton Iii LJ, Clarke BL, Achenbach SJ, Oberg AL, McCarthy JT. Long-term fracture risk following renal transplantation: A population-based study. *Osteoporosis International.* 2004;15(2):160-7.
163. 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. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1999;14(3):456-63.
164. Naylor KL, Li AH, Lam NN, Hodsman AB, Jamal SA, Garg AX. Fracture risk in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation.* 2013 Jun 27;95(12):1461-70.
165. Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S. Management of mineral and bone disorder after kidney transplantation. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2012;21(4):389-403.
166. Sukumaran Nair S, Lenihan CR, Montez-Rath ME, Lowenberg DW, Chertow GM, Winkelmayer WC. Temporal trends in the incidence, treatment and outcomes of hip fracture after first kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2014 Apr;14(4):943-51.
167. Opelz G, Dohler B. Association of mismatches for HLA-DR with incidence of posttransplant hip fracture in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2011 Jan 15;91(1):65-9.
168. Mazzaferro S, Diacinti D, Proietti E, Barresi G, Baldinelli M, Pisani D, et al. Morphometric X-ray absorptiometry in the assessment of vertebral fractures in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Feb;21(2):466-71.

169. Braga Junior JW, Neves RM, Pinheiro MM, Frisoli Junior A, Castro CH, Szejnfeld VL, et al. Prevalence of low trauma fractures in long-term kidney transplant patients with preserved renal function. *Braz J Med Biol Res.* 2006 Jan;39(1):137-47.
170. 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 Dec 18;288(23):3014-8.
171. Dorado Diaz A, Estebanez Alvarez C, Martin Perez P, Fernandez Renedo C, Gonzalez Fernandez R, Galindo Villardon MP, et al. Characteristics of patients registered with chronic renal disease in Castilla y Leon and survival analysis of transplanted patients and their grafts. *Nefrologia.* 2011;31(5):579-86.
172. McAdams-Demarco MA, James N, Salter ML, Walston J, Segev DL. Trends in kidney transplant outcomes in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2014;62(12):2235-42.
173. Cecka JM. The OPTN/UNOS Renal Transplant Registry. *Clin Transpl.* 2005:1-16.
174. Bertoni E, Rosati A, Zanazzi M, Di Maria L, Marcucci R, Biagini M, et al. Factors influencing the glomerular filtration rate increase after cadaveric renal transplantation: a multivariate analysis. *Transplant Proc.* 2002 Dec;34(8):3108-12.
175. 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.
176. Marcen R, Pascual J, Tenorio M, Ocana EJ, Teruel JL, Villafruela JJ, et al. Chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2005 Nov;37(9):3718-20.
177. Jimenez del Cerro LA, Franco A, Rivera F, Olivares J. [Changes in renal function in renal transplantation. Predictive factors for functional deterioration]. *Nefrologia.* 2001 May-Jun;21(3):295-304.
178. Gill JS, Tonelli M, Mix CH, Pereira BJ. The change in allograft function among long-term kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Jun;14(6):1636-42.

179. Abellán García A, Pujol Rodríguez R. Un perfil de las personas mayores en España, 2014. Indicadores estadísticos básicos. 2014.
180. Al-Sehli R, Grebe S, Jacaj Z, Chen S, Li S, Craig K, et al. What Should the Serum Creatinine Be After Transplantation? An Approach to Integrate Donor and Recipient Information to Assess Posttransplant Kidney Function. *Transplantation*. 2015 Sep;99(9):1960-7.
181. Costa de Oliveira CM, Mota MU, Mota RS, Nobrega JO, Melo DS, Vieira AS, et al.. Prevalence and staging of chronic kidney disease in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2009 Sep-Oct;23(5):628-36.
182. Mikolasevic I, Racki S, Spanjol J, Zupan Z, Jakopcic I, Devcic B, et al. Outcomes following renal transplantation in older renal transplant recipients: a single-center experience and "Croatian senior program". *Int Urol Nephrol*. 2015 Aug;47(8):1415-22.
183. Faravardeh A, Eickhoff M, Jackson S, Spong R, Kukla A, Issa N, et al. Predictors of graft failure and death in elderly kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2013 Dec 27;96(12):1089-96.
184. Foucher Y, Akl A, Rousseau V, Trebern-Launay K, Lorent M, Kessler M, et al. An alternative approach to estimate age-related mortality of kidney transplant recipients compared to the general population: results in favor of old-to-old transplantations. *Transpl Int*. 2014 Feb;27(2):219-25.
185. Foley DP, Patton PR, Meier-Kriesche HU, Li Q, Shenkman B, Fujita S, et al. Long-term outcomes of kidney transplantation in recipients 60 years of age and older at the University of Florida. *Clin Transpl*. 2005:101-9.
186. Palmer S, McGregor D, Strippoli G. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients 2007; (3). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005015.pub3/abstract>.

187. Ozel L, Ata P, Ozel MS, Toros AB, Kara M, Unal E, et al. Risk factors for osteoporosis after renal transplantation and effect of vitamin D receptor Bsm I polymorphism. *Transplant Proc.* 2011 Apr;43(3):858-62.
188. Kokado Y, Takahara S, Ichimaru N, Toki K, Kyo M, Permpongkosol S, et al. Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation. *Transpl Int.* 2000;13 Suppl 1:S431-5.
189. 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.
190. Naylor KL, Garg AX, Hodsmann AB, Rush DN, Leslie WD. Long-term changes in bone mineral density in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2014 Dec 27;98(12):1279-85.
191. Grotz WH, Mundinger FA, Rasenack J, Speidel L, Olschewski M, Exner VM, et al. Bone loss after kidney transplantation: a longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 1995 Nov;10(11):2096-100.
192. Mikuls TR, Julian BA, Bartolucci A, Saag KG. Bone mineral density changes within six months of renal transplantation. *Transplantation.* 2003 Jan 15;75(1):49-54.
193. Ugur A, Guvener N, Isiklar I, Turan M, Erdal R, Haberal M. Osteoporosis after renal transplantation: single center experience. *Transplantation.* 2001 Mar 15;71(5):645-9.
194. Patel S, Kwan JT, McCloskey E, McGee G, Thomas G, Johnson D, et al. Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. *J Bone Miner Res.* 2001 Oct;16(10):1863-70.
195. Nam JH, Moon JI, Chung SS, Kim SI, Park KI, Song YD, et al.. Prevalence and risk factors for vertebral fractures in renal transplants. *Transplant Proc.* 2000 Nov;32(7):1877.

196. Kammerlander C, Zegg M, Schmid R, Gosch M, Luger TJ, Blauth M. Fragility fractures requiring special consideration: vertebral fractures. *Clin Geriatr Med.* 2014 May;30(2):361-72.
197. Humphrey CA, Maceroli MA. Fragility fractures requiring special consideration: pelvic insufficiency fractures. *Clin Geriatr Med.* 2014 May;30(2):373-86.
198. Karagiannopoulos C, Sitler M, Michlovitz S, Tierney R. A descriptive study on wrist and hand sensori-motor impairment and function following distal radius fracture intervention. *J Hand Ther.* 2013 Jul-Sep;26(3):204-14; quiz 15.
199. Jassal SK, von Muhlen D, Barrett-Connor E. Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res.* 2007 Feb;22(2):203-10.
200. Fujita Y, Iki M, Tamaki J, Kouda K, Yura A, Kadowaki E, et al.. Renal function and bone mineral density in community-dwelling elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) Study. *Bone.* 2013 Sep;56(1):61-6.
201. Lindberg JS, Moe SM. Osteoporosis in end-state renal disease. *Semin Nephrol.* 1999 Mar;19(2):115-22.
202. Urena P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, Baudoin C, Cohen-Solal M, Cantor T, et al.. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Nov;18(11):2325-31.
203. Ugur A, Guvener N, Isiklar I, Karakayali H, Erdal R. Efficiency of preventive treatment for osteoporosis after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2000 May;32(3):556-7.
204. Tatal E, Erkmen Uyar M, Çolak T, Bal Z, Gürlek Demirci B, Bozkurt T, et al. Renal Graft Function Is Closely Related with Posttransplantation Osteoporosis: 2439. *Transplantation.* 2012;94(10S):571.
205. Kovac D, Lindic J, Kandus A, Bren AF. Bone mineral density in kidney transplant recipients. *Transplant Proc.* 2001 Nov-Dec;33(7-8):3668-9.

206. Vondracek SF, Hansen LB, McDermott MT. Osteoporosis Risk in Premenopausal Women. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2009;29(3):305-17.
207. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population. *Med Clin (Barc)*. 2001;116(3):86-8.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer, en primer lugar, a mi tutora y directora de tesis Dra. Dña. Ana Raquel Ortega Martínez su dedicación y esfuerzo en el desarrollo de este trabajo, así como su asesoramiento y disponibilidad plena a lo largo de este proceso que me ha permitido, no sólo la elaboración de esta tesis, si no mi desarrollo como investigadora.

También quisiera agradecer a mi co-director Dr. D. Rafael Esteban de la Rosa, junto con el nefrólogo D. Juan Bravo Soto, el acceso al apasionante mundo del trasplante renal, así como a la información necesaria para la elaboración de esta tesis.

Muy especialmente quisiera mostrar mi agradecimiento a mi amigo Rafael Fernández Castillo, “culpable” de mi interés por el trasplante renal y sus implicaciones con la Fisioterapia. Gracias por tu disponibilidad absoluta, tu ayuda y tus ánimos continuos.

A mis compañeros profesores de Fisioterapia, especialmente y a mis queridas amigas Catalina Osuna y Ángeles Díaz, por su apoyo profesional y personal inestimable. A Rafael Lomas por su valiosa ayuda con el análisis e interpretación de los datos. A José Miguel Barreda por sus sabios consejos profesionales y de vida. A Noelia Galiano por su ayuda para solventar las dificultades de la recta final. A Sarah-Jane Ryan por su asistencia en la traducción, y al resto de compañeros y compañeras que me han transmitido sus ánimos y apoyo en esta carrera de fondo.

A todos mis amigos por su apoyo y ánimo, especialmente a Tati y a David por su ayuda con el formato escrito este trabajo.

A mis hermanos, Azucena y Gerardo, y a mis sobrinos, en especial a Azucena y Juan Carlos, por cuidar tan bien de Nico para que mientras tanto yo pudiera realizar este trabajo.

Por último, y de manera muy especial, a mis padres, porque me cuidan y regalan un amor incondicional cada día de mi vida, y a Alfonso por apoyarme y soportar mis ausencias durante el largo periodo de elaboración de este trabajo, y sobre todo gracias por Nico, sois todo para mí.

