

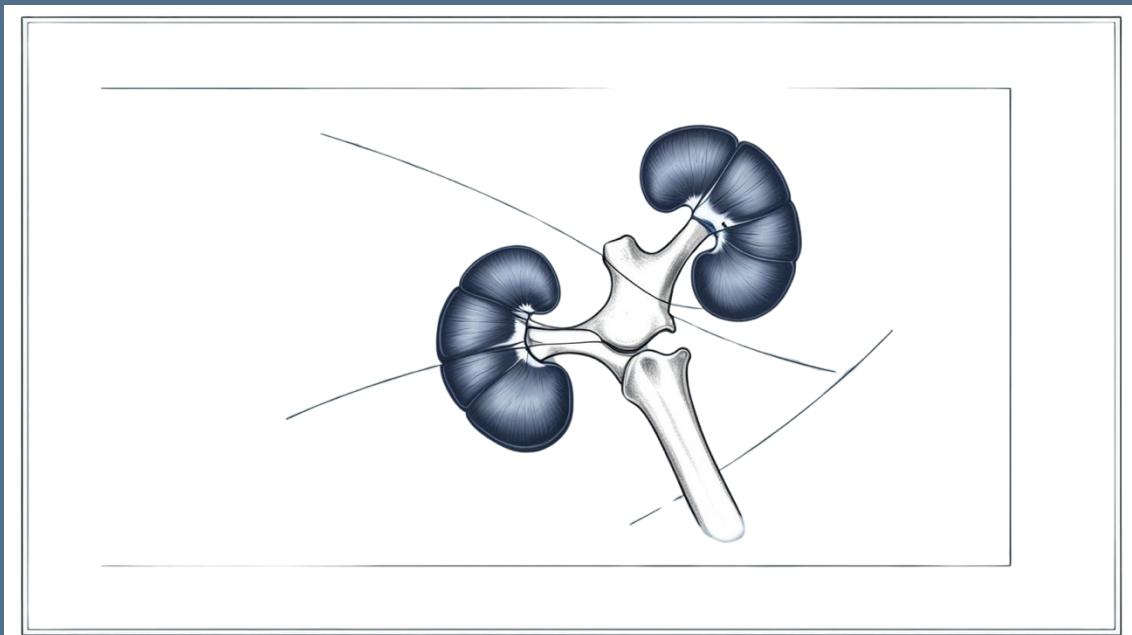
ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús estableties per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Tesis doctoral

ESTUDIO DE LA RESISTENCIA ÓSEA MEDIDA IN VIVO POR
MICROINDENTACIÓN POR IMPACTO
EN EL PRIMER AÑO POST-TRASPLANTE RENAL



Maria Jesús Lloret Cora

2025

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LA RESISTENCIA ÓSEA MEDIDA IN VIVO POR
MICROINDENTACIÓN POR IMPACTO EN EL PRIMER AÑO
POST-TRASPLANTE RENAL**

Doctoranda:

Maria Jesús Lloret Cora

Directores:

Jordi Bover Sanjuán

Lluís Guirado Perich

Tutor:

Jaume Alijotas Reig

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2025

“Triunfar en la vida no es ganar, es levantarse y volver a empezar cada vez que uno cae”

José Mujica

AGRADECIMIENTOS

Una de las cosas más importantes que me ha aportado hacer la tesis es darme cuenta de la cantidad de gente que tengo a mi alrededor que me quiere y que de forma absolutamente desinteresada me han ayudado, cada uno en su medida y desde un ángulo muy distinto, a llegar al final de este proyecto.

Quería agradecer, en primer lugar, a mi familia: Vicenç, Vicenç Jr. y Roger. Vicenç, esta tesis es tu tesis, es nuestra tesis, por muchas cosas, pero especialmente porque me has regalado ese tiempo necesario para desarrollarla y escribirla que de otra manera nunca hubiera sido posible. Ese tiempo sobre todo para que mientras yo trabajaba, cuidabas a lo que más quiero, mis hijos. Roger, Vicenç, gracias por haberme cedido ese tiempo también de vuestras vidas donde seguro que me habéis echado de menos, tanto como yo a vosotros, y a pesar de ello me habéis transmitido siempre toda vuestra alegría y comprensión, a pesar de las duras jornadas de trabajo y ausencia. Pero estoy segura, que también servirá de ejemplo para ver que todo esfuerzo tiene su recompensa y que quien algo quiere, algo le cuesta.

Tengo que agradecer también a mis directores de tesis el Dr. Jordi Bover y el Dr. Guirado por su confianza en mí. Jordi muchas gracias por poner en mi esa semilla de conocimiento sobre el hueso, enseñarme tanto y contagiarde el entusiasmo por la medicina y el trabajo bien hecho. Lluís, muchas gracias por transmitirme siempre esa calma tan necesaria para poder hacer bien las cosas y ayudarme a tener la oportunidad de desarrollar esta línea de investigación.

Gracias a mi amiga, la Dra. Cristina Canal. Cristina, gracias por poner orden a mi desorden, por llegar donde yo no llegaba, por complementarnos tan bien durante estos años de proyecto, espero poder seguir compartiendo contigo muchos más.

Gracias a mis amigas, Leo, Nadia, Ale y Silvia. No sé qué haría sin vosotras. Gracias por ser la red que me atrapa cuando caigo al vacío y me impulsa de nuevo. Gracias Leo, por sacrificar tu tiempo siempre para ofrecérselo a los demás, tu generosidad te hace única.

Gracias a todo mi equipo de diálisis, los que se fueron y los que estamos: Joanma, Beth, Alba, César, Jonas, Meli, Joaquín y Esther, gracias por vuestra empatía y compañerismo sobre todo en la recta final.

Agradecer a todo el staff de TR por su colaboración con el proyecto y confiar en él, especialmente a la Dra. Carme Facundo por confiar en mí para cuidar los huesos de los pacientes trasplantados y a Christian por tus consejos finales.

Quiero agradecer a la Dra. Montserrat Díaz por orientarme y brindarme su conocimiento que me ayudó a centrarme en los últimos momentos de la tesis. Es un orgullo para mí poder trabajar al lado de personas como tú Montse.

Gracias a tod@s mis compañer@s de mi día a día en el Hospital de Sant Pau por ayudarme y darme todo vuestro apoyo. Me hacéis sentir como en casa. Al Dr. Alberto Santos y al Dr. Diego Sistac, por vuestra paciencia infinita (lo mío nunca han sido los números) y compartir toda vuestra sabiduría conmigo. Gracias por los consejos, especialmente al Dr. Jordi Miralles. Jordi nunca voy a olvidar tu frase alegre de bienvenida cada vez que entraba a la UCI: ¡¡Susi!! ¿Como llevas lo de la tesis?, escuchando mis desahogos y dándome el consejo que necesitaba. Al Dr Miquel Barcons por detectar mi cara de cansancio y cuidarme sigilosamente.

Gracias al profesor Daniel Montolio, por tu ayuda infinita, tu disponibilidad a cualquier hora para ayudarme cuando la estadística se me atragantaba. Eres sin duda, uno de los pilares de esta tesis.

Gracias a la Dra. Silvana Di Gregorio, por tu conocimiento y ayuda absolutamente altruista que siempre me ha fascinado.

Gracias a mis amigas Marina y Nuria. La luz al final del túnel no se ve hasta que no caminas en la oscuridad, Marina, tú has sido un faro para mí en muchos momentos en que todo estaba muy negro y eso te lo agradeceré toda mi vida. Nuria, muchas gracias por tu amor incondicional.

I sincerely thank Dr. Evenepoel and Dr. Jørgensen for teaching me what top-level research truly means, and for their generosity and unwavering support.

Gracias a mis hermanas Cris, May y a la tía Merche por estar ahí apoyándome. Finalmente, gracias a mis padres, Javier y María Jesús, por ser mis ángeles de la guarda, siempre. Os quiero.

LISTA DE ABREBIATURAS

AI: Del inglés, Artificial Intelligence

AP: Alkaline Phosphatase

AR: Antiresortivo

ATCD: Antecedente

ATG: Del inglés, Anti-Thymocyte Globulin

VDRA: Del inglés, Selective Vitamin D Receptor Activator

BAP: Del inglés, Bone Alkaline Phosphatase

BMP6: Del inglés, Bone Morphogenetic Protein-6

BMSi: Del inglés, Bone Material Strength index

BMD: Del inglés, Bone Mineral Density

BMI: Del inglés, Body Mass Index

BSX: Basiliximab

BP: Bisfosfonatos

Ca: Calcio

CKD: Del inglés, Chronic Kidney Disease

CKD-MBD: Del inglés, Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder

iCN: Del inglés, Calcineurin Inhibitor

CV: Coeficiente de Variación

DE: Desviaciones estándar

DM: Diabetes Mellitus

DMO: Densidad Mineral Ósea

DXA: Del inglés, Dual-Energy X-ray Absorptiometry

EOA: Enfermedad Ósea Adinámica

ERC: Enfermedad Renal Crónica

ERCT: Enfermedad Renal Crónica terminal

ESRD: Del inglés, End-Stage Renal Disease

FAL: Fosfatasa Alcalina Ósea

FE: Del inglés, Finite Element

FGe: Filtrado Glomerular Estimado

FGF-23: Del inglés, Fibroblast Growth Factor 23

FN: Del inglés, Femoral neck

FRAX®: Del inglés, Fracture Risk Assessment Tool

GC: Glucocorticoides

eGFR: Del inglés, Estimated Glomerular Filtration Rate

HD: Hemodiálisis

HPS: Hiperparatiroidismo Secundario

HR-pQCT: Del inglés, High-Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography

IMC: Índice de Masa Corporal

IMI: Del inglés, Impact Microindentation (Microindentación por impacto)

KDIGO: Del inglés, Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KT: Del inglés, Kidney Transplant

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

LS: Del inglés, Lumbar spine

ML: Del inglés, Machine Learning

MOF: Major Osteoporotic Fracture

MOM: Metabolismo Óseo Mineral

MMF: Del inglés, Mycophenolate Mofetil

MRO: Marcadores de Recambio Óseo

ODR: Osteodistrofia Renal

ONT: Organización Nacional de Trasplantes

OP: Osteoporosis

P: Fosfato

P1NP: Del inglés, Procollagen type 1 N-terminal propeptide

PDN: Prednisona

PTH: Hormona Paratiroidea

PMMA: Polimetilmetacrilato

QCT: Del inglés, Quantitative Computed Tomography

SD: Del inglés, Standard Deviation

SIP: Del inglés, Sphingosine Kinase

TBS: Del inglés, Trabecular Bone Score

TMV: Del inglés, Turnover, Mineralization, and Volume

TH: Del inglés, Total hip

TR: Trasplante Renal

TRAP 5b: Del inglés, Tartrate-resistant acid phosphatase 5b

UD: Ultradistal

UDR: Del inglés, Ultradistal radius

WHO: Del inglés, World Health Organization

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Índice de Tablas

- Tabla 1. Alteraciones de los parámetros de metabolismo mineral en el post-TR
Tabla 2. Estudios de fenotipo óseo en el TR de novo y post-TR
Tabla 3. Valores de referencia de BMSi según edad y sexo
Tabla 4. Estudios de IMI en pacientes con OP/fracturas
Tabla 5. Estudios de IMI en OP secundaria
Tabla 6. Estudios de IMI en población renal (TR)
Tabla 7. Características basales
Tabla 8. Fenotipo óseo basal: DMO, IMI y TBS
Tabla 9. Valores bioquímicos basales de metabolismo mineral y recambio óseo
Tabla 10. Diferencias basales entre hombres y mujeres
Tabla 11. Características entre pacientes con DMO normal, osteopenia y osteoporosis en cuello femoral.
Tabla 12. Diferencias en DMO, TBS y BMSi entre pacientes con y sin antecedente de fractura
Tabla 13. Modelo multivariante de la relación entre BMSi y variables clínicas, analíticas, TBS y DMO
Tabla 14. Características basales entre grupo tratado y no tratado
Tabla 15. Evolución de la DMO y TBS desde el momento basal a 12 meses en pacientes no tratados
Tabla 16. Evolución de los parámetros de metabolismo óseo mineral y biomarcadores de recambio óseo en pacientes no tratados durante el 1r año post-TR
Tabla 17. Características de hombres versus mujeres tratadas
Tabla 18. Porcentaje de cambios 0-12 meses en DXA y TBS en pacientes tratados vs no tratados
Table 19: Multivariante para el cambio BMSI 12m y basal

Índice de Figuras

- Figura 1. Nuevo marco conceptual de CKD-MBD
Figura 2. OP asociada a ERC
Figura 3. Determinantes de la calidad ósea
Figura 4. Factores de riesgo para OP antes y después del TR
Figura 5. Principales ventajas y desventajas de DXA
Figura 6. Técnicas para valorar calidad y resistencia ósea
Figura 7. Microindentación ósea por impacto
Figura 8. Componentes de Osteoprobe®
Figura 9. Aspectos técnicos de IMI: posición, ángulo y punto de medición
Figura 10. Aspectos técnicos de IMI
Figura 11. Protocolo del estudio
Figura 12. Prevalencia de normalidad, osteopenia y osteoporosis (%) según los criterios de la WHO en diferentes localizaciones
Figura 13. Prevalencia de categorías de TBS
Figura 14. Comparación de los volúmenes corticales y trabeculares entre TR de novo y población sana joven

Figura 15. Relación entre categorías densitométricas y BMSI en diferentes localizaciones

Figura 16. Correlación entre TBS y BMSI

Figura 17. Diferencias de BMSI entre pacientes con distintos niveles de PTH

Figura 18. Correlación entre los valores volumétricos densitométricos y BMSI

Figura 19: Evolución del BMSI durante los 12 meses post TR en pacientes no tratados

Figura 20. Evolución del T-score durante los 12 meses post-TR en pacientes no tratados

Figura 21. Evolución de valores de TBS durante los 12 meses post-TR en pacientes no tratados

Figura 22. Evolución de Ca, P, PTH en pacientes no tratados durante el 1r año post-TR

Figura 23. Evolución de BMSI en pacientes tratados vs no tratados con antiresortivos

Figura 24. Evolución de los MRO durante el primer año post-TR en pacientes no tratados y tratados

ÍNDICE

ABSTRACT.....	21
RESUMEN	23
1. INTRODUCCIÓN.....	25
 1.1. Introducción general	27
1.1.1. Fragilidad ósea y riesgo de fractura en la ERC y el TR	
1.1.2. Impacto clínico de las fracturas: morbimortalidad en ERC y TR	
 1.2. Concepto de osteoporosis asociada a la ERC.....	28
1.2.1. Resistencia ósea=calidad +cantidad	
1.2.2. Afectación de la cantidad ósea en la ERC y TR	
1.2.3. Afectación de la calidad ósea en la ERC y TR	
1.2.3.1.Uremia, <i>turnover</i> y calidad ósea	
1.2.3.2.Fosfato, vitamina D y calidad ósea	
1.2.3.3.Acidosis metabólica	
1.2.3.4.Enfermedades sistémicas, comorbilidades y calidad ósea	
 1.3. Alteraciones óseas en el paciente TR.....	36
 1.4. Evolución del fenotipo óseo durante el primer año post-TR.....	38
 1.5. Evaluación del riesgo de fractura en el TR.....	43
 1.6. Limitaciones de la DXA en la valoración del riesgo de fractura.....	43
 1.7. Nuevas técnicas de imagen y análisis de resistencia ósea.....	45
 1.8. Microindentación ósea por impacto (IMI).....	46
1.8.1. Principios técnicos	
1.8.2. Aplicabilidad clínica y valores de referencia	
1.8.3. Estudios de IMI en población general	
1.8.4. Estudios de IMI en pacientes con osteoporosis secundaria sin ERC	
1.8.5. Estudios de IMI en pacientes que reciben tratamiento para la osteoporosis	
1.8.6. Estudios de IMI en pacientes con ERC: existe poca evidencia en pacientes renales	
2. HIPÓTESIS.....	56
3. OBJETIVOS.....	60

4. METODOLOGIA.....	64
5. RESULTADOS.....	72
5.1. Resultados basales.....	74
5.1.1. Características basales y factores de riesgo clínicos de fractura	
5.1.2. Fenotipo óseo de cohorte total en el momento peritrasplante	
5.1.2.1. Microindentación ósea (IMI)	
5.1.2.2. Densitometría ósea (DXA)	
5.1.2.3. Trabecular Bone Score (TBS)	
5.1.2.4. DXA-3D	
5.1.2.5. Parámetros de metabolismo óseo-mineral y biomarcadores de recambio óseo	
5.2. Correlación de la microindentación ósea con variables clínicas, analíticas y de imagen en el periodo basal peritrasplante.....	80
5.2.1. Sexo y BMSi	
5.2.2. Densitometria ósea y BMSi	
5.2.3. Antecedente de fractura y BMSi	
5.2.4. Trabecular bone score y BMSi	
5.2.5. Biomarcadores de recambio óseo y BMSi	
5.2.6. Densitometria 3D y BMSi	
5.2.7. Estudio multivariado	
5.3. Resultados evolutivos al año del trasplante.....	87
5.3.1. Características basales pacientes tratados y no tratados	
5.3.2. Evolución del fenotipo óseo en pacientes no tratados	
5.3.2.1. BMSi	
5.3.2.2. DXA	
5.3.2.3. TBS	
5.3.2.4. Parámetros de metabolismo mineral y MRO específicos	
5.3.3. Impacto del tratamiento en la evolución del fenotipo óseo	
5.3.3.1. Medido a través de BMSi	
5.3.3.2. Medido a través de DXA y TBS	
5.3.3.3. MRO	
5.3.3.4. Estudio Multivariante	

5.4. Tolerancia a la técnica.....	103
6. DISCUSIÓN.....	105
6.1. DMO está disminuida en el paciente TR de novo	
6.2. TBS se encuentra degradado en el paciente TR de novo	
6.3. TBS y BMSi se correlacionan	
6.4. BMSi está disminuido en el paciente TR de novo	
6.5. BMSi mide resistencia ósea y captura el riesgo de fractura, independientemente de DMO	
6.6. Parámetros bioquímicos y MRO durante el primer año de TR	
6.7. Evolución de la DMO durante el primer año de TR en pacientes sin tratamiento antiresortivo	
6.8. Evolución de BMSi y TBS durante el primer año de TR en pacientes sin tratamiento antiresortivo	
6.9. Impacto del tratamiento antiresortivo sobre el fenotipo óseo	
6.10. Los MRO a los 12 meses fueron menores en los pacientes tratados con antiresortivos versus los no tratados	
6.11. Perspectiva de género en el fenotipo óseo	
6.11.1 BMSi, TBS y DMO (lumbar y radio UD) es inferior en las mujeres TR de novo	
6.11.2 Perspectiva de género en la evolución del fenotipo óseo durante el primer año de TR	
6.11.3 Perspectiva de género en el impacto del tratamiento antiresortivo	
6.12. Fortalezas del estudio	
6.13. Limitaciones del estudio	
7. CONCLUSIONES.....	130
8. LÍNEAS DE FUTURO.....	134
9. BIBLIOGRAFÍA.....	138

RESUMEN

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD)-associated osteoporosis is an emerging concept that encompasses bone abnormalities that occur particularly in ESRD and after kidney transplantation (KT). Bone strength is determined by both bone *quantity*, assessed by bone mineral density (BMD) through DXA, and bone *quality*. Impact microindentation (IMI) is an innovative technique that allows global *in vivo* assessment of cortical bone strength through the Bone Material Strength index (BMSi), calculated from the controlled penetration of a probe into the tibial bone surface. In this prospective study, we analyzed the bone phenotype (DXA, 3D-DXA, TBS, BMSi, bone turnover markers, among other parameters) of a cohort of patients at the time of KT and its evolution over one year. Our findings confirm that these patients present a deteriorated bone phenotype, especially women, with decreased BMD, TBS, and low BMSi values. The correlation between BMSi and BMD was very weak, suggesting that IMI provides additional and independent information beyond that of DXA and TBS, and could be particularly relevant for improving fracture risk prediction in osteoporotic and osteopenic patients. We also evaluated the evolution of the bone phenotype in patients treated or not treated with antiresorptives. A decline in BMSi was observed in the untreated group, and the potentially positive impact of antiresorptive therapy was also analyzed according to sex. Importantly, the clinical relevance of IMI remains uncertain in this CKD/KT setting, and further studies are needed to establish its utility and predictive value in new diagnostic and therapeutic AI/ML algorithms.

RESUMEN

La OP asociada a la ERC es un concepto emergente que engloba las anormalidades óseas que ocurren especialmente en la ERCT y tras el TR. La resistencia ósea viene determinada tanto por la *cantidad* (DMO) medida a través de DXA como por la *calidad* ósea. La IMI es una técnica innovadora que permite evaluar *in vivo* la resistencia del hueso cortical a través del BMSi, calculado a partir de la penetración controlada de una aguja en la superficie ósea tibial. En este estudio se analizó de forma prospectiva el fenotipo óseo (DXA, DXA3D, TBS, BMSi, MRO, entre otros parámetros) de una cohorte de pacientes en el momento del TR y su evolución al año. Nuestros hallazgos confirman que el paciente con ERCT en el momento del TR presenta un fenotipo óseo deteriorado, especialmente en mujeres, con disminución de la DMO, TBS y valores reducidos de BMSi. La correlación entre BMSi y DMO fue muy débil, lo que sugiere que IMI aportaría información adicional e independiente de la DXA y TBS, pudiendo ser particularmente relevante para mejorar la predicción de riesgo en el paciente no solo con OP sino también el osteopénico. Se analizó también la evolución del fenotipo óseo tanto en pacientes tratados como en no tratados con antiresortivos, observándose una disminución del BMSi en el grupo de pacientes no tratados y analizamos el impacto del tratamiento antiresortivo según sexo. Sin embargo, la relevancia clínica de la IMI todavía es incierta y se requieren más estudios para establecer su utilidad y capacidad de predicción en nuevos algoritmos, basados en IA/ML, para el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes con ERC y/o TR.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Introducción general

1.1.1. Fragilidad ósea y riesgo de fractura en la ERC y el TR

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) presentan un riesgo de fractura más elevado respecto a la población general, y su incidencia aumenta a medida que progresan los estadios de ERC. La incidencia de fractura de cadera en todo el espectro de ERC [ERC en estadios 3-4, diálisis y post-trasplante renal (TR)] es entre 2 y 100 veces superior comparado con personas sin ERC para la misma edad y sexo¹, y no solo ocurren con mayor frecuencia, sino que se producen de forma más temprana. Se estima que un paciente en hemodiálisis (HD) que sufra una fractura de cadera, lo hará diez años antes respecto a la población general², señalando una vez más la ERC como paradigma de envejecimiento acelerado³.

La prevalencia de ERC en España es del 15% y aumenta con la edad (35% por encima de los 65 años)⁴ y la osteoporosis (OP) es la enfermedad metabólica ósea más frecuente por encima de los 50 años⁵, así que estas dos condiciones están abocadas a coexistir, convirtiéndose en un problema de salud importante para abordar en el futuro que no debería obviarse. La ERC presenta una mayor prevalencia en mujeres⁶, un hallazgo de especial relevancia si se tienen en cuenta que las diferencias en cuanto al riesgo de fractura entre ambos sexos es un hecho ampliamente reconocido⁷. En este contexto, la incidencia de fracturas en la población con ERC emerge como un problema de creciente relevancia clínica, lo que subraya la necesidad de intensificar los esfuerzos en su identificación, prevención y tratamiento en los próximos años⁸. El riesgo de fractura es también elevado en el paciente con TR⁹, particularmente durante el primer año post-TR¹⁰. La edad y la comorbilidad de los receptores de TR ha ido aumentando en los últimos años. Actualmente, según la ONT, se trasplantan pacientes con edad de hasta 80 años y ello puede contribuir a un aumento de la fragilidad y riesgo de fractura. Se estima que un 20% de los pacientes son frágiles en el momento de TR¹¹ por lo que la valoración del riesgo de fractura es imprescindible en estos pacientes.

1.1.2. Impacto clínico de las fracturas: morbimortalidad en ERC y TR

La mortalidad tras una fractura de cadera en un paciente en HD es 2,7 veces superior a un paciente que no realiza diálisis ². Este aumento desproporcionado de mortalidad se justifica por una parte porque los pacientes que se fracturan son más frágiles, añosos y comórbidos pero, además, porque presentan mayores complicaciones derivadas de la hospitalización por fractura: mayor tasa de infecciones, de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, mayor riesgo de sangrado, e incluso la complejidad del paciente renal puede derivar en un menor acceso al tratamiento quirúrgico (*renalismo*). La calidad de vida tras sufrir una fractura desciende en picado, debido a la pérdida funcional, el dolor crónico y el aumento de polifarmacia. Las fracturas por fragilidad representan además un elevado coste económico, siendo la de cadera la más devastadora ¹².

La supervivencia a largo plazo del paciente TR ha mejorado drásticamente durante los últimos años ¹³. Se estimó previamente que entre un 7-10% de los pacientes TR iban a sufrir una o más fracturas a lo largo de su vida ¹⁴ y las fracturas en la etapa post-TR también se han asociado a una mayor mortalidad ¹⁰. En pacientes TR mayores de 55 años, las fracturas incidentes de columna, cadera o extremidades se han asociado a un aumento de la mortalidad de 2,8; 1,34 y 1,8 veces, respectivamente ¹⁵. Independientemente del impacto en la supervivencia, Salter *et al.* demostraron que el riesgo de pérdida del injerto es mayor también después de sufrir una fractura ¹⁵. La prevención de complicaciones no solo cardiovasculares, neoplásicas o metabólicas como la diabetes mellitus (DM), sino también de la OP y la reducción de fracturas constituye uno de los objetivos principales en el cuidado post-TR, no solo para mantener la supervivencia sino para preservar su calidad de vida ¹⁶.

1.2. Concepto de OP asociada a la ERC

1.2.1. Resistencia ósea=calidad +cantidad

La OP es la disminución en la resistencia mecánica global del hueso, relacionada con un riesgo aumentado de padecer fracturas de bajo impacto (caídas desde la propia altura del paciente) y sus consecuencias deletéreas ⁵. La resistencia ósea viene determinada no solo por la *cantidad* de hueso [densidad mineral ósea (DMO)], medida a través de DXA (*Dual-Energy X-ray Absorptiometry*) ¹⁷, sino también por la *calidad*, determinada por la microarquitectura (trabecular y cortical) y las propiedades del hueso (*turnover*; mineralización, volumen, contenido de colágeno y *microcracks*)

¹⁸. Clínicamente la OP se define como presentar un T-score $\leq -2,5$ desviaciones estándar (DE) medida por DXA (OP densitométrica) y/o presentar una fractura por fragilidad independientemente de la DMO (OP clínica).

Clásicamente, la fragilidad ósea del paciente renal se había atribuido a las diferentes alteraciones en el TMV (*turnover*, mineralización, volumen) óseo que definen los diferentes patrones de osteodistrofia renal (ODR): enfermedad ósea adinámica (EAO), osteítis fibrosa, osteomalacia u osteítis mixta. En los últimos años, estamos siendo testigos de un cambio de paradigma bajo el nuevo concepto o marco operativo de CKD-MBD (*Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder*), donde las alteraciones óseas ya no se explican únicamente por el tipo de ODR, sino también por “factores clásicos” de la OP como la disminución de la DMO relacionada con el envejecimiento o la alteración de las hormonas sexuales, entre otros. El término *OP-asociada a la ERC* se acuña para actualizar el concepto clásico de “osteoporosis urémica” y englobar todos los factores que van a contribuir a aumentar la fragilidad ósea en la ERC e incluso la patología cardiovascular asociada (no objeto de esta tesis doctoral) (**Figura 1**). Los factores tradicionales de la “OP clásica” junto con los factores no tradicionales más allá de la ODR (toxinas urémicas, fármacos, la propia etiología de la ERC), contribuirán no solo a la disminución de la masa ósea, sino también a las alteraciones en la microarquitectura o en las propiedades mecánicas o del tejido óseo (**Figura 2**).

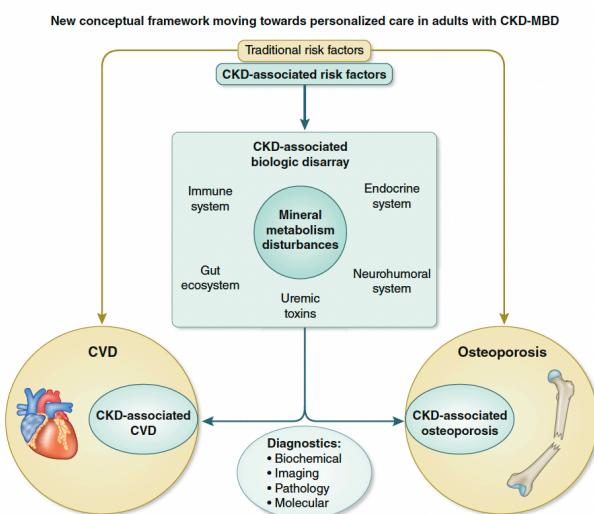


Figura 1. Nuevo marco conceptual de CKD-MBD ⁸

El CKD-MBD es la conjunción de factores de riesgo tanto tradicionales como específicos de la ERC que afectan tanto al sistema esquelético como al cardiovascular

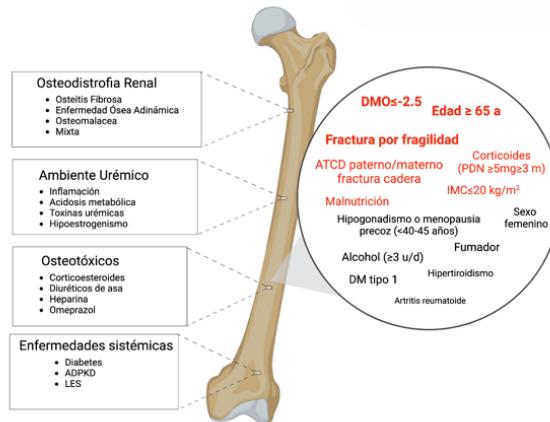


Figura 2. OP asociada a ERC

Factores tradicionales y no tradicionales asociados a la osteoporosis que contribuyen al riesgo de fractura en el paciente renal

ADPKD: *Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*; LES: *Lupus Eritematoso Sistémico*; DMO: densidad mineral ósea; ATCD: Antecedente; PDN: Prednisona; IMC: Índice de Masa Corporal; DM: Diabetes Mellitus

1.2.2. Afectación de la *cantidad* ósea en la ERC y TR

La DMO viene influenciada por factores ambientales y genéticos, siendo esos últimos los responsables de un 50-85% de la variabilidad normal de la masa ósea¹⁹. El esqueleto humano está compuesto por hueso cortical y trabecular, donde las proporciones dependerán del lugar, siendo de predominio cortical en la cadera o el radio medio y trabecular en la zona lumbar o radio ultradistal (UD). Esta consideración es importante en el paciente renal, donde en pacientes con ERC terminal (ERCT), frecuentemente el hueso cortical se verá más afectado²⁰, debido a la resorción ósea por la elevación persistente de la hormona paratiroidea (PTH) en el contexto de hiperparatiroidismo secundario (HPS), viéndose reflejado en estos casos en un aumento de las fracturas en el esqueleto periférico²¹. Los GC glucocorticoides (GC) afectan de forma preferente al hueso trabecular, lo que es coherente con la pérdida de masa ósea observada en el radio UD durante el primer año tras el TR²². Por otro lado, un pequeño estudio de 31 pacientes en diálisis con biopsia ósea mostró cómo los pacientes con bajo recambio presentaban más fracturas de esqueleto axial frente a los pacientes con osteítis fibrosa, donde las fracturas fueron de predominio periférico²³. Esto pone de

manifiesto que no solo es importante conocer la cantidad de masa ósea que disponga el individuo, sino que también es necesario conocer la localización para saber en qué medida el tipo de hueso (cortical/trabecular) pueda estar afectado.

El remodelado óseo es un proceso donde el hueso antiguo es reemplazado por hueso nuevo. Se calcula que la renovación de todo el esqueleto puede durar aproximadamente diez años. Este proceso ocurre en unidades de remodelado donde el reclutamiento de osteoclastos va a dar lugar a una resorción ósea, para que, tras su apoptosis, se recluten osteoblastos, dando lugar a la formación y, posteriormente, la mineralización de nuevo hueso. Los procesos de resorción y formación ósea están acoplados tanto en el espacio como en el tiempo. En el adulto joven, la cantidad de hueso reabsorbido y formado es similar, es decir, el remodelado óseo está balanceado. Con el paso de los años, este balance en el remodelado se pierde, con un aumento de la resorción seguida de una insuficiente formación, dejando una progresiva pérdida de hueso estimada en 0,5-1% al año desde la mediana edad y acelerándose en la mujer después de la menopausia ²⁴.

El 35% de los pacientes con ERC son mayores de 65 años, por lo que, en la población renal, hay una esperable pérdida de masa ósea relacionada con el envejecimiento. Además, los pacientes con ERC presentan un envejecimiento prematuro y la pérdida aparece de forma precoz. En un estudio con 113 pacientes con ERC (filtrado glomerular [FG] medio de 37 ml/min), comparados con 89 controles sanos emparejados para la misma edad, observaron que la DMO estaba marcadamente reducida en los pacientes jóvenes con ERC ²⁵. Los pacientes presentaban una reducción significativa de la DMO en la columna vertebral (-6,3%), el fémur (-12,1%), el antebrazo (-5,7%) y todo el cuerpo (-4,2%), en comparación con los sujetos control. La tasa de pérdida de masa ósea no es constante, pero se ha observado que los pacientes en diálisis muestran una pérdida anual del 1,2% de la DMO en la cadera total ²⁶. Este hallazgo resulta coherente con el hecho de que, entre los pacientes con ERCT que acceden al TR, un 77% presenta una DMO baja ²⁷.

Las hormonas sexuales son esenciales para la salud ósea tanto en mujeres como en hombres. La deficiencia estrogénica en la mujer es responsable de una rápida pérdida de DMO y una incidencia aumentada de fracturas tras la menopausia ²⁸. El déficit estrogénico conlleva un aumento de la actividad y vida osteoclástica, que da lugar a un aumento en el remodelado óseo y a un aumento de la apoptosis de los osteoblastos, conduciendo a un remodelado con balance negativo ²⁹. Además, el ambiente urémico puede conllevar alteraciones en la regulación hipotalámica de la secreción de gonadotropinas, toxicidad gonadal e incremento de la prolactina, así como una disminución de los niveles de estradiol que propiciarán la menopausia precoz en las mujeres en diálisis ³⁰.

La menopausia precoz en la ERC se ha citado como el problema más infradiagnosticado e infratratado en nefrología ³¹, de modo que muchas veces ni tan siquiera queda registrado en la

historia clínica. En un reciente estudio epidemiológico español donde se recogieron datos de pacientes con ERC diagnosticados de OP, la prevalencia de menopausia precoz fue del 9,4% ³², muy por debajo de la elevada prevalencia descrita en ERC (26%) ³³.

A pesar de que en las mujeres influye negativamente el factor hormonal, los hombres también presentan un sesgo de género para el diagnóstico de OP, ya que la percepción de menor riesgo conlleva a considerarlos menos candidatos al cribado de DMO disminuida a través de DXA, aun cuando presentan un elevado riesgo de sufrir una fractura, como en el caso de la ERC o la toma crónica de GC. La testosterona juega además un papel importante en el hueso, por estar implicada en la aromatización del estradiol ³⁴.

Algunos fármacos comúnmente usados en el área nefrológica (como diuréticos de asa, inhibidores de la bomba de protones, heparina no fraccionada o antagonistas de la vitamina K) pueden contribuir por diferentes mecanismos a una mayor fragilidad ósea. Los GC, pilar en el tratamiento en enfermedades glomerulares y en el TR, merecen una especial atención. En la OP inducida por GC, se produce inicialmente un aumento de la resorción ósea al potenciar la diferenciación y maduración de los osteoclastos, posteriormente inhiben la osteoblastogénesis y promueven la apoptosis de osteoblastos y osteocitos, lo que provoca una disminución de la formación ósea durante su uso a largo plazo ³⁵.

1.2.3. Afectación de la *calidad* ósea en la ERC y TR

1.2.3.1. Uremia, *turnover* y calidad ósea

La pérdida de cantidad ósea aumenta la susceptibilidad para sufrir una fractura, pero esa pérdida de masa ósea sola no es suficiente para explicar todas las fracturas por fragilidad ni la elevada incidencia de fracturas en el paciente renal, sugiriendo que la *calidad* ósea juega un rol importante en dicho riesgo. De hecho, en la población general un porcentaje elevado de fracturas se producen en pacientes sin OP densitométrica lo que refuerza la idea de que otros factores son determinantes en la predisposición a fracturas. La *calidad* ósea viene determinada por las propiedades materiales, estructurales y mecánicas del hueso, así como por la capacidad de generar y reparar microdaños óseos (**Figura 3**).

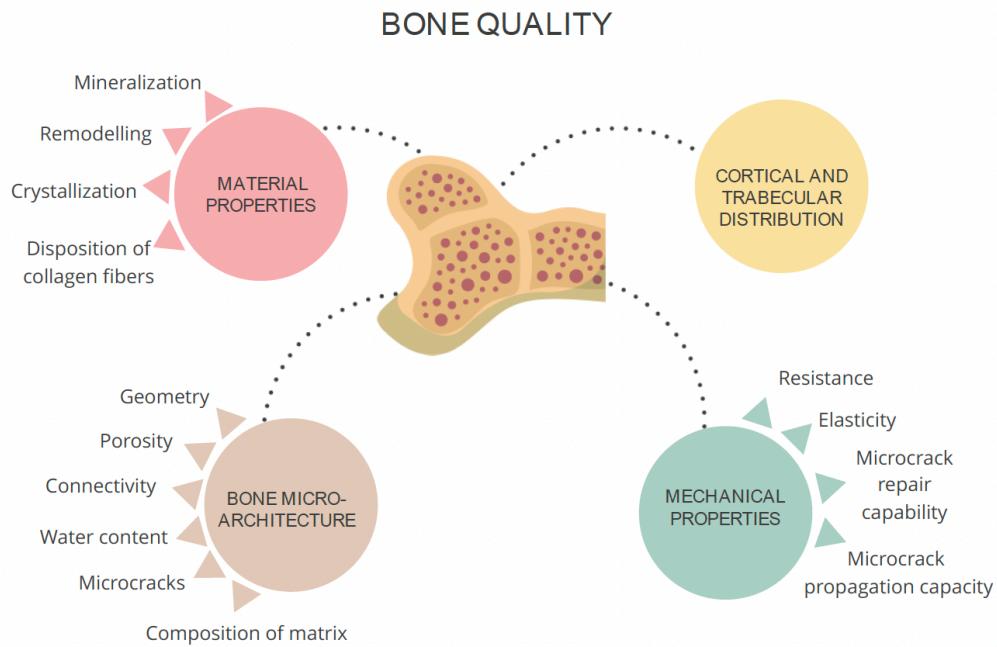


Figura 3. Determinantes de la calidad ósea³⁶

La calidad ósea viene determinada por el material, la estructura y las propiedades mecánicas del hueso, así como la capacidad de reparar los microdaños óseos.

La matriz ósea presenta una estructura donde las fibras de colágeno tipo I conectan entre sí para unirse a proteínas de la matriz y cristales que puedan ser mineralizados (*crosslinks*). En condiciones urémicas, la orientación de las fibras de colágeno cambia, estableciéndose uniones patológicas (*crosslinks* patológicos) que van a conllevar una unión de cristales mineralizados inmaduros³⁷. En los pacientes con alto recambio óseo debido al HPS, se ha descrito un menor índice de mineralización de la matriz ósea, así como un menor número de *crosslinks* de fibras de colágeno maduros^{38,39}. Estos cambios en las propiedades del hueso disminuyen la elasticidad ósea, esencial para resistir y no fracturarse tras un impacto³⁹.

La elasticidad es clave para prevenir las fracturas de huesos largos, como la fractura de fémur, que generalmente ocurre cuando la fuerza se aplica de forma vertical sobre la cortical ósea. Estudios experimentales *in vivo* en ratas nefrectomizadas han demostrado una correlación inversa entre el aclaramiento de creatinina y la elasticidad ósea medida a través de análisis dinámicos mecánicos⁴⁰.

Se ha demostrado también que las mujeres en diálisis presentan una afectación del hueso cortical con una disminución del grosor y aumento de la porosidad cortical comparado con mujeres sanas⁴¹.

La microarquitectura trabecular con menor hueso trabecular y mayor separación entre trabéculas también se ha visto afectada tanto en hombres como en mujeres con ERC comparados con población sana ⁴². En pacientes TR de novo, se ha evidenciado, mediante el uso de parámetros indirectos de calidad ósea como el Trabecular Bone Score (TBS), que la microarquitectura trabecular se encuentra más deteriorada en comparación con sujetos sanos ⁴³.

La capacidad de reparación de los *microcracks* que se producen espontáneamente en el hueso determinará también la integridad mecánica de este. En los pacientes con un hueso adinámico o bajo recambio óseo, la reparación de estos *microcracks* está disminuida, y se van acumulando (igual que lo harían durante el proceso de envejecimiento) disminuyendo con el tiempo la resistencia ósea ⁴⁴. Por tanto, como se ha comentado anteriormente, las alteraciones en el recambio o *turnover* óseo afectan a la calidad ósea, pero a través de mecanismos diferentes ³⁸.

Los estados de bajo recambio, comparados con alto o normal recambio óseo, presentan alteraciones microestructurales, como menor volumen trabecular y disminución en el grosor trabecular. En cambio, los pacientes con alto recambio presentan un aumento de la porosidad y adelgazamiento del grosor cortical, así como una disminución de la ratio de mineralización de la matriz ósea, debido a la falta de tiempo entre ciclos de remodelado, que impedirá una completa mineralización. Esta diferencia de patrón podría explicar por qué las fracturas de cadera son más frecuentes en pacientes con hiperparatiroidismo, y las axiales (vertebrales) resultan más frecuentes en EOA como ya se ha comentado anteriormente. La relación entre la PTH (reflejo del *turnover* óseo) y el riesgo de fractura sigue una asociación lineal en estadios precoces de ERC, la curva pasa a ser una J invertida en los estadios más avanzados, sugiriendo que las condiciones asociadas a una PTH disminuida (malnutrición, inflamación, paciente añoso, DM...) podrían ser *per se* las causantes del bajo *turnover* óseo, e incluso, del incremento del riesgo de fractura (independientemente de la PTH) en pacientes con EOA ⁴⁵. En una cohorte de 180,333 pacientes japoneses en hemodiálisis (edad media $61,4 \pm 10,4$ años), se observó una asociación lineal entre los niveles de PTH y el riesgo de fractura no vertebral, especialmente de cadera, indicando que a mayor concentración de PTH, mayor es el riesgo de fractura ⁴⁶.

A nivel clínico, sin embargo, la relación entre la presentación histomorfométrica y el riesgo de fractura no está completamente establecido. Araujo *et al.* publicaron un estudio con más de 2.000 biopsias óseas, donde no se observaron diferencias en la frecuencia de fracturas entre los estados de alto y bajo recambio; en cambio, los defectos de mineralización sí que se asociaron a una mayor tasa de fracturas ⁴⁷.

1.2.3.2. Fosfato, vitamina D y calidad ósea

El principal mecanismo a través del cual la hiperfosfatemia se ha considerado un factor de riesgo para la OP es por el incremento de PTH asociado ⁴⁸. La hiperfosfatemia y una elevada ingesta de fosfato (P) estimula la esclerostina (potente inhibidor de la vía Wnt/B-catenina) que inhibe la formación y la mineralización ósea ⁴⁹. Sin embargo, también se ha demostrado que el P es esencial para la mineralización ósea ⁵⁰. Los pacientes trasplantados renales que experimentan una hipofosfatemia transitoria después del trasplante presentan un retraso en la mineralización ósea ⁵¹. Los regímenes intensivos de diálisis, como la HD nocturna, también se han asociado a una disminución de los niveles de que obligan a suspender los captores y, en ocasiones, incluso a suplementar con aportes externos de P en el líquido de diálisis. Existe incluso algún caso publicado de severa osteomalacia secundaria a la hipofosfatemia crónica ⁵².

El déficit de vitamina D también puede causar déficits de mineralización. Niveles de 25-hidroxivitamina D <10 ng/mL se han asociado con mayor prevalencia e incidencia de fracturas en ERC ⁵³. La deficiencia de vitamina D (niveles de 25-hidroxi vitamina D < 30 ng/ml, es muy prevalente en el post-TR, sobre todo durante los primeros meses ⁵⁴ y puede conllevar a resistencia a la PTH e hipocalcemia secundaria.

El 16% de los pacientes TR al año presentan un retraso en la mineralización ósea. Estos pacientes se caracterizan por presentar niveles de fosfato y de calcidiol más bajos, lo que sugiere que el déficit de vitamina D y la hipofosfatemia representan objetivos de tratamiento en la mejoría de la salud ósea en el post-TR ⁵⁵.

1.2.3.3. Acidosis metabólica

La acidosis metabólica crónica, condición frecuente en la ERC aunque difícil de analizar en pacientes ambulatorios, estimula la actividad osteoclástica e inhibe la osteoblastica, disminuyendo la DMO ⁵⁶. La acidosis metabólica es una complicación relativamente frecuente tras el TR, incluso en presencia de función renal aparentemente recuperada. Su origen se relaciona principalmente con una disfunción tubular persistente y el efecto de determinados inmunosupresores como los inhibidores de la calcineurina ⁵⁷. Esta alteración del equilibrio ácido-base contribuye al deterioro no solo de la calidad sino también de la cantidad ósea, favoreciendo la resorción ósea y la pérdida de masa mineral.

1.2.3.4. Enfermedades sistémicas, comorbilidades y calidad ósea

Las propias enfermedades que causan la ERC pueden *per se* afectar también a la calidad ósea del paciente. La DM es la causa más común de ERC⁵⁸. Los niveles elevados de esclerostina, el acúmulo de productos finales de glicación avanzada, la inflamación y el estrés oxidativo, son posibles causas de afectación de la calidad ósea en estos pacientes⁵⁹. Algunos autores sugieren la posibilidad de que lo más determinante para el riesgo de fractura en la DM no sería el diagnóstico de una EOA, sino la enfermedad causante de la misma, conllevando potenciales implicaciones en el tratamiento⁴⁵.

La poliquistosis renal autosómica dominante parece tener un fenotipo específico óseo que lo diferencia de otras etiologías renales, caracterizado por un bajo recambio óseo, una cortical ósea mejor preservada y elevados niveles de esclerostina⁶⁰. Las policistinas se expresan en múltiples tejidos y tipos celulares, incluidos los osteoblastos y los osteocitos, y están implicados como mecanosensores en el hueso⁶¹.

Otras enfermedades inflamatorias, como el lupus eritematoso sistémico, muestran una alta tasa de fracturas vertebrales con DMO normal⁶², sugiriendo una afectación de la calidad ósea. La afectación ósea es multifactorial: el tratamiento con GC, la actividad inflamatoria, las alteraciones hormonales y el déficit de vitamina D, son los factores más determinantes⁶³. Asimismo, varias enfermedades renales (primarias y otras secundarias) requieren tratamiento con GC.

1.3. Alteraciones óseas en el paciente TR

El TR representa un riesgo adicional para la enfermedad ósea y/o la OP, ya que coexisten factores de riesgo tradicionales, la toxicidad urémica derivada de la etapa previa de ERCT y que continua con la disfunción crónica del injerto, el hiperparatiroidismo persistente y el efecto del tratamiento inmunosupresor (**Figura 4**). Las alteraciones en los parámetros del metabolismo mineral son frecuentes en el post-TR inmediato (**Tabla 1**). Los niveles de PTH y del FGF-23 permanecen elevados incluso cuando el paciente alcanza una función renal relativamente normal. La hipofosfatemia es muy frecuente en el post-TR inmediato (90%), sobre todo durante los 3 primeros meses, secundario a la persistencia de niveles aumentados estas hormonas fosfatúricas (PTH o FGF-23) en contexto de una mejoría progresiva de la función renal⁶⁴. No obstante, probablemente uno de los factores más importantes que influyen en este inaceptable incremento del riesgo de

fractura en el TR sea el uso prolongado de GC, especialmente durante el primer año tras el trasplante.

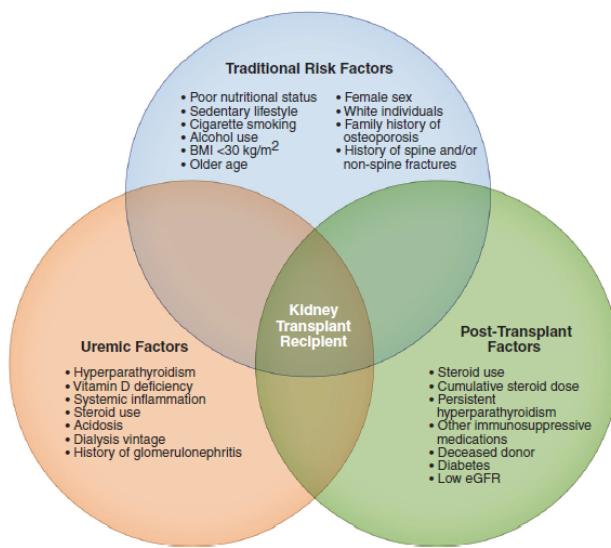


Figura 4. Factores de riesgo para OP antes y después del TR ⁶⁴

Resumen los principales factores de riesgo relacionados con la pérdida de la resistencia ósea, antes y después del trasplante renal, incluyendo tanto los asociados a la ERC como los derivados del tratamiento inmunosupresor y otros condicionantes postrasplante.

BMI: body mass index; eGFR: estimated glomerular filtration rate

Tabla 1. Alteraciones de los parámetros de metabolismo mineral en el post-TR

	Epidemiología	Mecanismo	Consecuencias
Hipercalcemia	59% a los 3 meses 45% a los 12 meses 21% a los 5 años Pico maximo a los 2	Absorción renal Calcio (PTH) Reestableciendo vitamina D Liberación Ca desde el hueso	Calcificaciones Supervivencia del injerto
Hipofosfatemia	90% post.TR Pico a los 3 meses (mejora en el 80% al año)	Elevado FGF 23 (fostaturoico) Hiperparatiroidismo Imunosupresión	Deficit mineralización
Deficit de 25 (OH)	80% a los 3 meses Puede persistir mas tiempo	Efectos óseos Inmunoreguladores	
Hiperparatiroidismo	Mejora rápido tres TR Pero solo el 30% (1ra) y 57% (2a) se resuelve	Severo HPS pre-TR FG disminuido Bajos niveles de vit D	Perdida de hueso cortical- fracturas

La pérdida de masa ósea asociada al inicio de terapia con GC se divide en 2 fases: una fase inicial más rápida, donde se puede perder entre un 6-12% en el primer año, seguida de otra fase más lenta con una pérdida aproximada del 3% anual ⁶⁵. Existe, sin embargo, una enorme heterogeneidad basada en la susceptibilidad individual a presentar efectos secundarios esqueléticos, determinada también por la dosis administrada. Los GC afectan habitualmente al hueso trabecular que se encuentra principalmente en las vértebras o radio UD. Los GC reducen la formación ósea promoviendo la apoptosis de los osteoblastos ⁶⁶, por lo que suprime rápidamente los biomarcadores relacionados con la actividad osteoblástica ⁶⁷. De forma concomitante, se incrementa la expresión de RANKL, que inhibe la osteoprotegerina y aumenta la actividad osteoclástica, aumentando la resorción ósea ⁶⁸.

La dosis acumulada de GC será un determinante de primer orden en el riesgo de fractura. La Sociedad Española de Reumatología recomienda iniciar tratamiento para reducir el riesgo de fractura osteoporótica en pacientes que van a recibir GC durante >3 meses en los siguientes casos: a) dosis inicial de prednisona (PDN) ≥ 30 mg al día b) mujer post-menopáusica o varón >50 años con una dosis de PDN ≥ 5 mg/d y fractura previa por fragilidad o T-score $\leq -1,5$ o un FRAX® de riesgo elevado (cadera $\geq 3\%$ y $\geq 10\%$ para fractura mayor osteoporótica sin DMO%) ⁶⁹. Guías internacionales recomiendan tratamiento cuando la dosis anual de PDN supere los 5 gr/d ⁷⁰.

En la última década, los protocolos de minimización del uso de GC han ganado aceptación en el ámbito del TR. Este cambio en la práctica clínica podría contribuir a explicar la menor pérdida de DMO observada en estudios recientes ⁷¹, así como la reducción en la incidencia de fracturas ⁷². Sin embargo, el riesgo de fractura continúa siendo más elevado en el TR que en la población general ²⁷, particularmente durante el primer año de TR, y las consecuencias pueden ser dramáticas como se demuestra en referencias más antiguas donde la ausencia de terapias más novedosas contra el rechazo dificultaba un uso restringido de GC ⁷³.

1.4. Evolución del fenotipo óseo durante el primer año post-TR

El resumen de los estudios más importantes sobre el fenotipo óseo en el TR de novo y su evolución durante el primer año post-TR se resumen en la **Tabla 2**. Los estudios se han realizado todos sobre una muestra de pacientes del norte de Europa, por lo que se debe ser cauto a la hora de extrapolar los resultados a otras poblaciones. La DMO en el paciente que ingresa para un TR es baja en la mayoría de los pacientes, presentando hasta el 77% OP u osteopenia en cuello femoral ²⁷. La pérdida de DMO al año del TR en los estudios recientes parece marginal y limitada a radio UD;

sin embargo, esta pérdida es muy variable entre los pacientes. Se ha demostrado un efecto paradójico en la evolución de la DMO durante el primer año post-TR con preservación de la DMO en esqueleto central (cadera y lumbar) y una pérdida en esqueleto periférico (antebrazo) ⁷¹.

La evolución de la calidad ósea evaluada mediante HR-pQCT (*High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography*) durante el primer año tras el TR presenta resultados contradictorios en la literatura. En el estudio de Iyer *et al.*, se observó un deterioro significativo de la microarquitectura ósea, con afectación tanto cortical (reducción de área, grosor y densidad) como trabecular (disminución de densidad y área) tanto en radio como en tibia, lo que se asoció con una pérdida de resistencia ósea ⁷¹. Sin embargo, otros estudios han concluido que existe un impacto limitado en la microarquitectura ósea al año de TR ^{74,75}.

La resolución del HPS durante el post-TR se relaciona con un aumento de la DMO. La evolución de los marcadores de recambio óseo (MRO), sobre todo durante los primeros 3 meses del TR, podría predecir la pérdida de DMO al año del TR. La importancia y la utilidad clínica en la determinación de los MRO ha ido en aumento en los últimos años, debido a las limitaciones para la implementación de la biopsia ósea en la práctica clínica habitual. Como se ha comentado, la biopsia ósea es el *gold standard* para valorar el *turnover* óseo; sin embargo, sus inconvenientes (invasiva, costosa, infraestructura compleja, personal técnico entrenado para la interpretación de resultados, falta de harmonización en los criterios diagnósticos) la han relegado solo a investigación o casos específicos. La determinación de MRO en cambio es fácil, rápida y da una idea del recambio óseo en todo el esqueleto (no solo en cresta iliaca, a diferencia de la biopsia ósea). Los MRO reflejan el número celular y/o actividad osteoblástica y osteoclástica. Se dividen en 2 categorías: marcadores de formación (P1NP, FAO o FAL *total* en ausencia de enfermedad hepática) y de resorción (TRAP5b). Los fragmentos monoméricos de P1NP se acumulan en la ERC por lo que es recomendable en estos casos medir la forma trimérica o intacta que no se modifica con el aclaramiento renal. Los MRO permiten estratificar el riesgo de fractura (cambios en MRO se asocian de forma inversa a cambios en DMO) ²², guiar las decisiones terapéuticas (presentan alto VPN para excluir estados de alto o bajo recambio) ⁷⁶ y monitorizar la respuesta al tratamiento para la OP (un descenso del 30-40% en los niveles de MRO en las 12 primeras semanas post-tratamiento antiresortivo predice la ganancia de DMO) ^{8,77}. Finalmente, existe muy poca información sobre el efecto del tratamiento sobre la resistencia ósea en pacientes con TR. Sabemos que el tratamiento con bisfosfonatos (BF) después del TR aumenta la DMO, pero el efecto beneficioso sobre las fracturas todavía está por determinar. Un estudio reciente que incluyó 489

pacientes observó que el tratamiento con BF (mayoritariamente alendronato oral) se asoció a un menor riesgo de sufrir una fractura no-vertebral en el post-TR ⁷⁸. Bonani *et al.* también demostraron que denosumab aumentó la DMO durante el primer año post-TR ⁷⁹.

	Métodos y objetivos	Conclusiones	Limitaciones
Evenepoel <i>et al.</i>, 2018²⁷	<p>N=518 TR de novo</p> <p>Analizar diferencias entre categorías de DXA</p> <p>Analizar diferencias entre fracturados (n=38) y no fracturados (n=480) a 5 años de seguimiento</p>	<p>DMO está disminuida en el TR de novo</p> <p>Correlación inversa entre MRO y DMO</p> <p>DMO en el momento del TR (cadera y lumbar) predice fracturas clínicas (sin embargo, MRO poco valor predictivo)</p> <p>Incidencia fracturas = 14 por cada 1000 personas-año</p>	<p>Raza blanca. No extrapolable a otras etnias</p> <p>No datos hipogonadismo o caídas</p> <p>No ayuno para la analítica</p>
Evenepoel <i>et al.</i>, 2020²²	<p>N=69 TR de novo (sin tratamiento antiresortivo)</p> <p>Analizar evolución del TR al cabo de 1 y 5 años</p> <p>Comparan ganadores vs perdedores de DMO en el 1r año (n=20 vs 19)</p>	<p>DMO se modifica poco al año del TR, solo radio UD</p> <p>Los cambios en MRO se asociaron de forma inversa con cambios en DMO (no así con la exposición a GC o parámetros MOM)</p> <p>Monitorizar MRO puede ser útil para identificar pacientes con pérdida acelerada de DMO en el post-TR</p>	<p>Tamaño muestral</p> <p>Caucásicos. No extrapolable</p> <p>No disponible DXA a los 3m (mayor pérdida de DMO según estudios previos)</p>
Jørgensen <i>et al.</i>, 2021⁵⁵	<p>N= 141 TR al cabo de 1 año</p> <p>Analizar el TMV al año del TR y comparar características entre los diferentes estados</p> <p>% DXA normal-Osteopenia-OP al año del TR</p>	<p><i>Turnover:</i> normal 71%, bajo 26%, alto 3%</p> <p>Retraso de mineralización (16%): ↑ PTH, ↓ P, ↓ calcidiol</p> <p>OP: 15-46%, sobre todo en esqueleto distal</p>	<p>Estudio transversal</p> <p>Caucásicos. No extrapolable</p>

		La deficiencia de vitamina D y la hipofosfatemia como potenciales objetivos para mejorar la salud ósea en el post-TR	
Jørgensen et al., 2022⁸⁰	<p>N=97 TR</p> <p>Analizar evolución del fenotipo óseo y comparar características entre el estado basal y al año del TR</p>	<p>La mayoría de los pacientes persisten con <i>turnover</i> normal o lo mejoran tras el TR</p> <p>Los MRO de <i>turnover</i> paralelamente disminuyeron con el <i>turnover</i> histomorfométrico</p> <p>Los pacientes ↓ P tienen una mineralización retardada</p> <p>DMO es muy variable durante el 1r año post-TR</p> <p>La dosis acumulada de GC se relaciona con una ↓ DMO y la resolución del HPS con un ↑ DMO</p>	<p>No incluyeron ninguna evaluación del hueso cortical</p> <p>No extrapolable a otras razas o etnias</p> <p>Falta de consenso para los cut-off para el diagnóstico histomorfométrico</p>
Jørgensen et al., 2023⁸¹	<p>N=209 TR</p> <p>Investigar si los cambios en los MRO se asocian a cambios en DMO durante el 1r año post-TR</p> <p>Analizar el % de DXA normal- osteopenia-OP basal y al año.</p> <p>Analizar 3 grupos: DMO estable (+/-2,5%), ganadores y perdedores de DMO</p>	<p>El descenso de PTH y MRO a los 3 meses post-TR se asoció a una perdida menos pronunciada o incluso a ganancia de DMO al año post-TR</p> <p>Los pacientes con MRO (sobre todo PTH) que siguen elevados durante el 1r año post-TR, tienen una mayor pérdida de DMO al año post-TR</p> <p>La pérdida de DMO es muy variable</p> <p>Evaluar los MRO en el post-TR inmediato puede ayudar a identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de pérdida de DMO post-TR</p>	<p>Se excluyeron pacientes tratados con antiresortivos, donde se esperaría amplificar estos resultados</p> <p>MRO extraídos en condiciones de no-ayuno</p> <p>No se reportaron fracturas y se usó solo DMO como marcador subrogado de resistencia ósea</p> <p>Raza blanca, europeos. No extrapolable</p>

Tabla 2. Estudios de fenotipo óseo en el TR de novo y post-TR

1.5. Evaluación del riesgo de fractura en el TR

En el año 2009, las guías KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) no recomendaban realizar de rutina una determinación de la DMO mediante DXA en ERC en estadios 3-5D, ya que no podía predecir el riesgo de fractura como en población general ⁸² (y tampoco el tipo de ODR). Posteriormente se publicaron varios estudios prospectivos que demostraron que la DMO en el cuello femoral se asociaba al riesgo de fractura en todo el espectro de ERC^{83,84}. Otros estudios han apuntado que la DMO también podía predecir el riesgo de fractura en el paciente TR ^{27,85}. A raíz de esos estudios, las guías internacionales se actualizaron en 2017 sugiriendo realizar una medición de la DMO mediante DXA en pacientes trasplantados (ERC estadios 1T–G5T) que presenten factores de riesgo para OP, si los resultados de la prueba pueden influir en las decisiones terapéuticas (evidencia 2C) ⁸⁶.

La DMO es el *gold standard* para evaluar la resistencia ósea. Como hemos comentado con anterioridad, la WHO (*World Health Organization*) define OP densitométrica como un T-score ≤ -2.5 DE. El T-score se define como la desviación de DMO de un paciente respecto al valor medio correspondiente al pico de masa ósea (mujer entre 20-30 años). No obstante, estudios observacionales han puesto de manifiesto que la mayoría de las fracturas no ocurren en pacientes con OP densitométrica, sino que ocurren en estadio de osteopenia ⁸⁷. Estos hallazgos sugieren que la fragilidad esquelética podría atribuirse a propiedades estructurales o del material óseo (calidad ósea) que no son captadas por la densitometría ósea convencional (**Figura 3**).

1.6. Limitación de la DXA en la valoración del riesgo de fractura

Aunque cuantificar la DMO a través de la DXA es el *gold standard* para evaluar la resistencia ósea, esta podría infraestimar el riesgo de fractura en el paciente renal ya que una de las principales limitaciones (**Figura 5**) es que mide esencialmente *cantidad* ósea, lo cual resulta de vital importancia en la OP secundaria a enfermedades metabólicas, como la OP asociada a ERC, donde la calidad ósea juega un papel especialmente importante.



Figura 5. Principales ventajas y desventajas de DXA

DXA es el método de referencia para estimar el riesgo de fractura, aunque presenta limitaciones importantes, siendo la principal que evalúa únicamente la *cantidad* de hueso (DMO) sin aportar información sobre su *calidad*.

Las técnicas que permitirían evaluar la calidad ósea y la resistencia ósea de forma global, más allá de la biopsia ósea cuyos parámetros son el *gold standard* para diagnosticar el tipo de ODR, pero que tampoco se han asociado claramente con el riesgo de fractura, son poco conocidas y presentan algunas limitaciones para aplicar en la práctica clínica diaria (**Figura 6**). En este sentido, se ha prestado una atención más limitada a la evaluación de la calidad ósea en pacientes con ERC y, aunque la evidencia científica es escasa esta ha ido aumentando en los últimos años. Así, en el paciente con ERC (incluido el TR), existe ahora un consenso general en la necesidad de nuevas técnicas complementarias que puedan superar estas limitaciones en la evaluación global del riesgo de fractura.

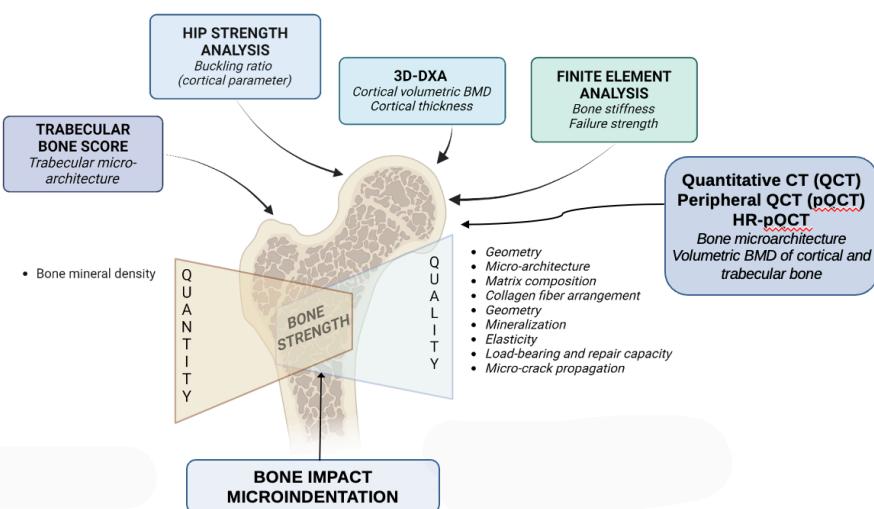


Figura 6. Técnicas para valorar calidad y resistencia ósea (adaptada de Jørgensen *et al.*)⁸⁸

Se ilustran distintas herramientas utilizadas para caracterizar aspectos estructurales y funcionales del hueso más allá de la DMO. Estas técnicas permiten una aproximación más completa al riesgo de fractura, al integrar parámetros de calidad ósea y resistencia biomecánica.

1.7. Nuevas técnicas de imagen y análisis de resistencia ósea

La tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT) es una técnica de imagen tridimensional que analiza la microestructura ósea de forma no invasiva. Es importante destacar que únicamente capta imágenes del radio distal o de la tibia distal, a diferencia de la biopsia ósea, donde el material se obtiene de la cresta iliaca, huesos con diferentes características mecánicas y metabólicas, que podría justificar que las correlaciones entre ambas técnicas sean solo modestas⁸⁹, y tampoco se han relacionado claramente con el riesgo de fractura. La HR-pQCT posee una resolución de aproximadamente 80 μm , por lo que permite examinar con detalle el comportamiento trabecular y la porosidad cortical, así como los parámetros volumétricos de masa ósea. La HR-pQCT y la resonancia magnética se han postulado como técnicas superiores a DXA en discriminar fracturas en los pacientes con ERC, pero la evidencia es todavía contradictoria^{90,91}, y el elevadísimo coste ha impedido un uso extensivo de estas técnicas, limitándolas a propósitos de investigación.

Se han desarrollado otras técnicas complementarias que estiman calidad y/o resistencia ósea a partir de imágenes de DXA, entre las que se incluyen el TBS, el análisis estructural de cadera (HSA) y el 3D-DXA, algunas de ellas más accesibles. El TBS es un índice que se calcula a través del análisis de la textura de grises que ofrece la imagen de columna lumbar obtenida a través de DXA, procesada mediante un software específico. TBS capta información relacionada con la microarquitectura trabecular (si esta es más o menos densa o está mejor o peor compactada). El HSA permite describir características geométricas del fémur proximal, las cuales pueden tener implicaciones para la resistencia ósea y potencialmente mejorar la predicción del riesgo de fractura en este sitio esquelético clave⁹². Finalmente, la 3D-DXA pretende ofrecer información similar a la obtenida por QCT, pero con menor exposición a radiación⁹³, proporcionando estimaciones de la DMO

volumétrica trabecular y cortical, así como del grosor cortical en la cadera mediante el análisis computacional de imágenes estándar de DXA⁹⁴.

El análisis por elementos finitos (FE) es otra técnica que puede utilizarse para calcular propiedades mecánicas del hueso a partir de QCT, HR-pQCT o resonancia magnética. Las estructuras óseas se identifican a partir de las imágenes y se transforman en modelos de elementos finitos basados en vóxeles con propiedades materiales asignadas⁹⁵. Se pueden realizar simulaciones de carga para estimar las condiciones bajo las cuales se produciría el fallo estructural. Se han publicado estudios de validación de estas técnicas frente a otras modalidades de imagen o frente a la histomorfometría ósea en ERC⁹⁶, aunque todavía no se dispone de datos sobre su utilidad clínica.

Estas nuevas técnicas y opciones de análisis de imagen son prometedoras, ya que podrían proporcionar información más detallada sobre la salud ósea pero con un coste adicional mucho menor. No obstante, será necesaria una validación adicional antes de su implementación en la práctica clínica.

1.8. Microindentación ósea por impacto (IMI)

1.8.1. Principios técnicos

La IMI es una técnica novedosa basada en el principio de que, cuanto más profundo penetra una aguja-sonda en la superficie del hueso, menor es la resistencia ósea al impacto mecánico⁹⁷. Se postula que las fracturas osteoporóticas suelen comenzar con un *microcrack* que se vuelve inestable propagándose por el hueso hasta que se produce la fractura. IMI podría abrir la posibilidad de evaluar las características mecánicas del hueso cortical midiendo la resistencia a la apertura de *microcracks*, imitando el inicio de una fractura osteoporótica incipiente (**Figura 7**).

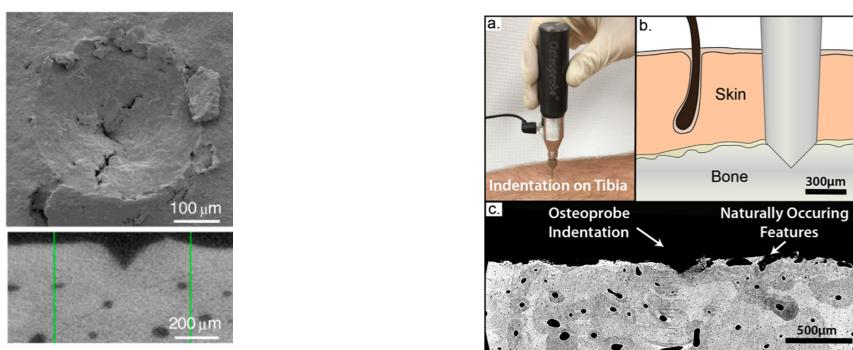


Figura 7. Microindentación ósea por impacto^{98,99}

En la imagen de la izquierda se muestra un *microcrack* realizado a través de IMI. En la imagen de la derecha se ilustra el procedimiento clínico (a), un esquema de la indentación (b) y una imagen microtomográfica que ilustra su mínima invasividad, comparable a las irregularidades naturales de la superficie ósea.

La IMI se lleva a cabo con un dispositivo manual (Osteoprobe[®]) que evalúa, *in vivo*, la resistencia a sufrir una fractura a través de un procedimiento mínimamente invasivo, proporcionando un índice de resistencia del material óseo (*Bone Material Strength index*: BMSi), el cual representa la relación entre la distancia que penetra una aguja en un material de referencia (bloque de polimetilmetacrilato) y en la superficie perióstica de la tibia. Osteoprobe[®] está compuesto por un microindentador de mano con un imán al que se acopla una aguja cónica, estéril, de acero inoxidable, de un solo uso y aproximadamente 375 μm de diámetro. Este imán está conectado a un transductor de desplazamiento y los valores medidos se almacenan y muestran en un ordenador portátil (**Figura 8**).

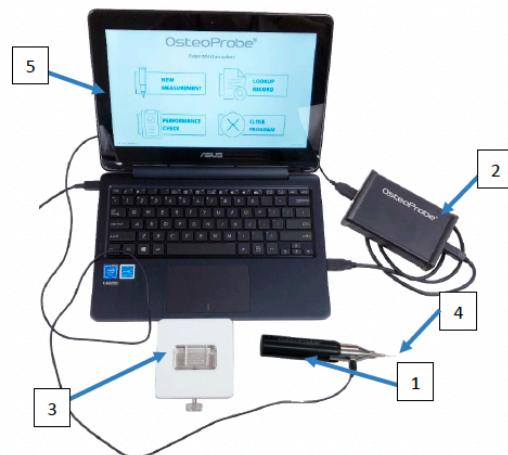


Figura 8. Componentes de Osteoprobe[®]

El sistema se compone de (1) microindentador de mano; (2) adaptador electrónico; (3) soporte para el bloque de control; (4) aguja desechable de un solo uso; (5) interfaz

La microindentación se realiza con un ángulo de 90° ($\pm 10^\circ$) en la cara anterior de la tibia, en el punto medio entre el maléolo medial y el vértice distal de la rótula tras la desinfección y anestesia local de la zona (**Figura 9**).

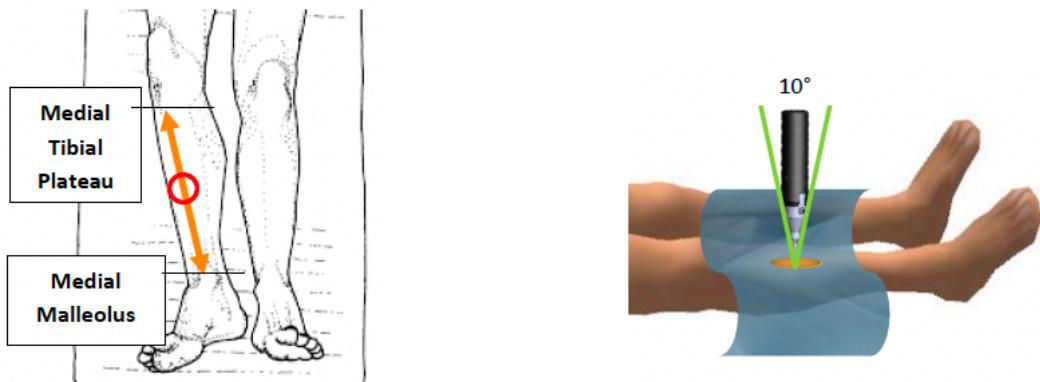


Figura 9. Aspectos técnicos de IMI: posición, ángulo y punto de medición.

En la imagen de la izquierda se ilustra el punto donde se debe realizar la microindentación. El paciente debe colocar la pierna en ligera rotación externa para orientar la superficie tibial en horizontal (paralelo al plano de la camilla). En la imagen de la derecha se muestra el ángulo correcto de colocación del microindentador de mano y la tibia del paciente.

Durante la microindentación la aguja se introduce suavemente y de forma perpendicular al hueso hasta contactar con la superficie ósea. Se aplica una precarga de 10 N, mantenida hasta que se activa el sistema de disparo, el cual ejerce una fuerza de 30 N a alta velocidad, generando una microindentación en la cortical tibial (**Figura 10**).

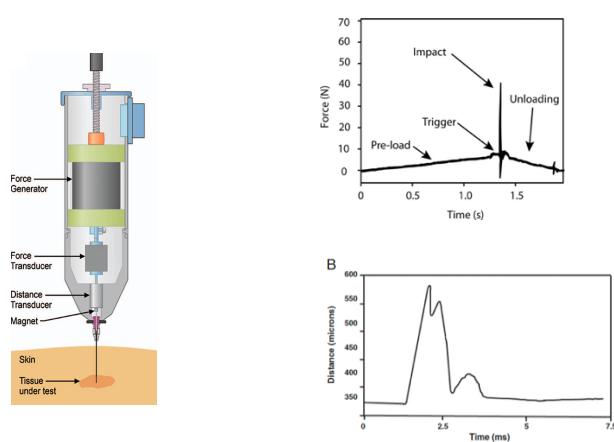
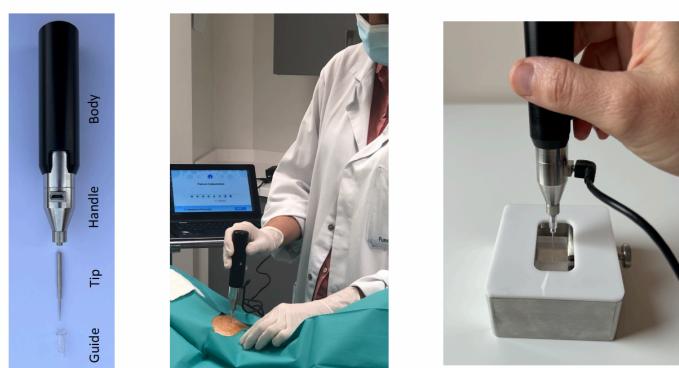


Figura 10. Aspectos técnicos de IMI^{97,100}

En la imagen de arriba se ilustra como en primer lugar se realiza IMI de forma estéril en la tibia del paciente y a continuación, se repite la medición sobre el un bloque de referencia (polimetilmetacrilato). Abajo a la izquierda se muestra la vista interna de un microindentador de mano, mientras que abajo a la derecha se representa gráficamente la fuerza aplicada y la distancia de penetración durante el tiempo que dura el impacto.

1.8.2. Aplicabilidad clínica y valores de referencia

Osteoprobe® está aprobado por la Comunidad Europea (CE) para la medir la calidad ósea en adultos. La tolerancia y aceptación por parte de los pacientes es excelente y la ratio de complicaciones es baja, lo que permite una exploración iterativa¹⁰¹. Además de ser una técnica mínimamente invasiva y rápida de realizar (10-15 minutos), se realiza con un dispositivo portable y a diferencia de DXA no somete al paciente a ninguna radiación. Los valores de normalidad para BMSi aún no están completamente establecidos, lo que representa una limitación importante para su interpretación clínica. Recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico internacional que proporciona intervalos de referencia para BMSi en una población adulta sana de EUA, Europa y Australia. (**Tabla 3**). En dicha cohorte se observó que los valores de BMSi era más bajos en mujeres que en hombres. En cuanto a la precisión de la técnica, el coeficiente de variación (CV) intraobservador ha sido calculado en varios estudios mediante la repetición de IMI en la misma pierna, separando las mediciones 2 cm. El estudio con mayor número de participantes reportó un CV del 3,2%¹⁰²

Group	Age (yr)	N	Mean	SD	Minimum	Lower quartile	Median	Upper quartile	Maximum
ALL	< 35	64	81.1	9.7	58.5	75.3	81.8	88.4	101.4
	35-44	47	81.9	8.4	65.5	77.0	82.5	87.8	96.7
	45-54	85	80.7	8.9	48.1	76.5	81.4	88.0	96.7
	55-64	114	81.1	8.4	57.0	76.3	80.5	87.3	101.1
	65-74	129	81.7	8.3	56.0	76.8	82.5	87.4	97.9
	≥75	40	81.2	8.8	53.8	76.2	81.1	88.3	94.7
MEN	< 35	23	83.6	8.4	62.3	79.0	83.2	89.2	101.4
	35-44	12	86.3	4.4	80.0	83.2	86.0	88.0	94.9
	45-54	41	83.9	6.4	72.1	79.5	82.7	89.4	96.7
	55-64	48	84.2	6.9	71.1	78.5	83.1	89.9	98.5
	65-74	53	85.0	7.05	67.2	80.2	85.6	90.5	97.9
	≥75	20	83.7	7.1	73.0	78.9	81.1	91.0	94.7
WOMEN	< 35	41	79.7	10.1	58.5	71.4	80.4	87.4	97.3
	35-44	35	80.4	8.9	65.5	71.9	80.0	87.8	96.7
	45-54	44	77.8	10.0	48.1	71.9	79.8	84.6	91.5
	55-64	66	78.8	8.7	57.0	74.0	79.3	84.0	101.1
	65-74	76	79.3	8.4	56.0	74.5	80.6	84.6	96.2
	≥75	20	77.9	9.4	53.8	73.6	79.0	85.0	93.0

Tabla 3. Valores de referencia de BMSi según edad y sexo¹⁰³

1.8.3. Estudios de IMI en población general

Diversos estudios han evaluado la utilidad de la IMI mediante el BMSi para caracterizar la fragilidad esquelética y el riesgo de fractura en pacientes sin ERC con resultados contradictorios (**Tabla 4**). La mayoría han observado que los pacientes con fracturas por fragilidad presentan valores de BMSi significativamente más bajos en comparación con los controles, independientemente de la DMO y del lugar de fractura. Estos hallazgos sugieren que IMI puede detectar parámetros de calidad ósea determinantes para presentar una fractura y que pueden no ser capturados por DXA. El otro dato relevante es que BMSi medido en la tibia podría revelar fragilidad ósea en otros lugares (cadera). Sólo un estudio reciente prospectivo de mayor tamaño muestral observó, sorprendentemente, que el aumento de BMSi se asociaba con un mayor riesgo de fractura en mujeres ancianas post-menopáusicas suecas. Por ello, BMSi parecería ser más útil en la predicción del riesgo de fractura en los casos en los que las propiedades materiales del hueso jugaran un papel predominante en la resistencia ósea como, por ejemplo: pacientes jóvenes, diabéticos, en tratamiento con GC o la propia ERC ¹⁰⁴.

1.8.4. Estudios de IMI en pacientes con OP secundaria sin ERC

La resistencia ósea medida mediante BMSi ha sido estudiada en diversos contextos de enfermedades crónicas asociadas a mayor riesgo de fractura. En la **Tabla 5** se resumen los principales estudios realizados en pacientes con DM, hiperparatiroidismo primario e infección por VIH, poblaciones en las que se ha observado una disminución significativa de BMSi en comparación con controles sanos. Estos hallazgos refuerzan la utilidad del BMSi como herramienta complementaria a la evaluación de la cantidad ósea en pacientes con OP secundarias donde no solo está alterada la cantidad sino también la calidad ósea. La PTH juega un rol importante en el mantenimiento de la integridad ósea. El hiperparatiroidismo aumenta la resorción ósea sobre todo a nivel de la cortical ósea. Diversos estudios ¹⁰⁵ han demostrado que BMSi es menor en los pacientes con hiperparatiroidismo, independientemente de la DMO, sugiriendo que BMSi podría medir parámetros de calidad ósea (fundamentalmente cortical).

Aunque todavía no queda claro exactamente qué propiedades del hueso está midiendo. IMI se ha relacionado con el grado de *crosslinks* de las fibras de colágeno o parámetros corticales como porosidad y densidad volumétrica cortical ¹⁰⁶. Estudios recientes indican

que la IMI evalúa las propiedades del material óseo subperióstico. Se ha observado que el contenido mineral local, la nanoporosidad y el contenido de piridinolina a nivel subperióstico en biopsias óseas transiliácas se correlacionan con los valores de BMSi medidos en la tibia¹⁰⁷. Asimismo, se ha encontrado que parámetros relacionados con la calidad de la matriz orgánica (como la relación mineral/matriz) se asocian de forma significativa con el BMSi ($r = 0,735$; $p = 0,0063$)¹⁰⁸.

1.8.5. Estudios de IMI en pacientes que reciben tratamiento para la OP

En estudios de IMI en pacientes con OP y función renal normal, se ha demostrado que esta técnica es capaz de detectar cambios en la resistencia ósea tras inicio de tratamiento para la OP. En el ensayo prospectivo de Schoeb *et al.* se incluyeron 54 pacientes sin tratamiento previo (media de edad 58 años; 63 % mujeres), de los cuales 30 recibieron BF o denosumab y 24 solo suplemento de calcio y vitamina D. Tras un seguimiento medio de $23,1 \pm 6,6$ meses, el grupo tratado mostró un aumento significativo del BMSi sin observarse cambios relevantes en el grupo control¹⁰⁹. Los cambios fueron relativamente precoces (20 semanas) e independientes de la DMO, confirmando que la IMI detecta de forma independiente y temprana la mejora de las propiedades mecánicas del hueso cortical inducida por el tratamiento en pacientes con función renal normal.

1.8.6. Estudios de IMI en pacientes con ERC: existe poca evidencia en pacientes renales

Existen únicamente 4 trabajos publicados con IMI en contexto de ERC, tres de los cuales se centran en pacientes TR (**Tabla 6**). Pérez-Sáez *et al.* han publicado 3 estudios que analizan el comportamiento de BMSi en diferentes escenarios: en el TR de novo, durante el primer año post-TR y en TR con más de 10 años de evolución. En conjunto, los resultados indican que los pacientes con ERCT candidatos a trasplante presentan una menor resistencia ósea en comparación con controles sanos, sin observarse una disminución significativa en la evolución del BMSi a medio y largo plazo. Por ese motivo, son necesarios más estudios para valorar la potencial utilidad de esta técnica en distintos escenarios y situaciones clínicas.

Tabla 4. Estudios de IMI en pacientes con OP/fracturas (adaptado de Schoeb *et al.*)¹⁰⁵

Estudio	Población	Tamaño muestral	Edad	BMSi	Objetivo principal	Resultados principales
Malgo <i>et al.</i>, 2015¹¹⁰	Pacientes con fractura por fragilidad vs controles	Fx 63 No Fx 27	62.6 57.1	79.9 ± 0.6 82.4 ± 1.0	Evaluar la diferencia de BMSi entre pacientes con fractura y controles	BMSi significativamente menor en pacientes con fractura
Malgo <i>et al.</i>, 2016¹¹¹	Pacientes con diferentes tipos de fractura vertebral y no vertebral	NVF 53 VF+NVF 34 VF 14 No Fx 31	62.8 62.8 64.7 57.5	78.9 ± 0.7 78.3 ± 0.9 78.4 ± 1.4 82.5±0.9	Analizar el impacto del tipo de fractura en BMSi	BMSi inferior en fracturados, independientemente del tipo de fractura
Duarte Sosa & Eriksen <i>et al.</i>, 2016¹¹²	Mujeres con fracturas por estrés vs controles	Stress Fx 30 No Fx 30	39.0 42.3	70.5 ± 8.7 77.1 ± 7.2	Comparar BMSi en fracturas por estrés vs controles	BMSi significativamente menor en mujeres con fractura por estrés
Sosa & Eriksen <i>et al.</i>, 2017¹¹³	Mujeres con fractura de cadera, vertebral o sin fractura	HF 25 VF 24 NH/NVF 17 No Fx 66	66.2 68.2 67.8 66.5	73.1 ± 6.5 72.0 ± 6.5 70.1 ± 7.1 76.4 ± 6.2	Relacionar el BMSi con diferentes tipos de fractura osteoporótica	BMSi menor en mujeres con fractura, correlacionando con la severidad de la fractura vertebral
Rozental <i>et al.</i>, 2018¹¹⁴	Pacientes con fractura de radio distal, fractura de cadera y controles	DRF 57 HF 42 No Fx 93	64.2 75.7 67.3	74.4 ± 8.8 74.6 ± 8.5 77.4 ± 8.8	Comparar BMSi en fractura de radio distal, cadera y controles	BMSi más bajo en fractura de radio distal; tendencia a descenso en fractura de cadera
Popp <i>et al.</i>, 2019¹¹⁵	Pacientes con fractura atípica de fémur, fractura de cadera y controles	AFF 15 HF 20 BP>5 años 30 BP-naive 88	71.8 74.6 71.9 65.9	76.5 ± 10.9 78.3 ± 9.3 76.6 ± 10.5 80.1 ± 8.3	Estudiar la asociación entre BMSi y fractura atípica de fémur	Tendencia a BMSi más bajo en fractura atípica de fémur (no significativo)
Rudäng <i>et al.</i>, 2016¹⁰²	Mujeres añosas con y sin fracturas prevalentes	No Fx 63 All Fractures 117 VF 58 OP Fx	78.2 78.3 78.2 78.3	75.7 ±7.9 76.1 ±7.4 77.1 ±7.5 76.7 ± 7.3	Evaluar la asociación entre BMSi, DMO y fracturas prevalentes en mujeres mayores	BMSi se asoció débilmente con DMO, pero no se encontró asociación significativa entre BMSi y fracturas prevalentes.
Jaiswal <i>et al.</i>, 2023¹⁰⁴	Mujeres añosas suecas con seguimiento prospectivo de fracturas	647	77.4	79.0 ± 7.1	Evaluar la asociación entre BMSi y riesgo de fractura osteoporótica incidente en mujeres mayores	Un aumento en BMSi se asoció con un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas incidentes, independientemente de DMO y otros factores de riesgo.

Fx: fracture, OP: Osteoporotic, AFF, Atypical femoral fracture; BMD, Bone mineral density; BMSi, Bone material strength index; BP, Bisphosphonate; DRF, Distal radius fracture; FN, Femoral neck; HF, Hip fracture; NH/NVF, Non-hip non-vertebral fracture; NVF, Non-vertebral fracture; VF, Vertebral fracture.

Tabla 5. Estudios de IMI en OP secundaria (adaptado de Schoeb et al.)¹⁰⁵

Estudio	Población	Tamaño muestral	Edad	BMSi	Objetivo principal	Resultados principales
Farr et al., 2014¹¹⁶	Mujeres posmenopáusicas con DM tipo 2 vs controles	DM 30 Controles 30	63 ± 6 61 ± 7	72.0 ± 8.0 77.6 ± 6.2	Comparar el BMSi entre mujeres con DM tipo 2 y controles	BMSi significativamente menor en mujeres con DM tipo 2
Farr et al., 2016¹¹⁷	Hombres con DM tipo 2 vs controles	DM 35 Controles 35	63 ± 9 62 ± 8	74.1 ± 7.2 79.0 ± 7.4	Evaluar diferencias de BMSi en hombres con DM tipo 2 frente a controles	BMSi significativamente menor en hombres con DM tipo 2
Nilsson et al., 2022¹¹⁸	Adultos jóvenes con DM tipo 1 vs controles	DM tipo 1 22 Controles 22	36 ± 12 33 ± 11	75.1 ± 6.7 79.1 ± 6.8	Comparar BMSi en adultos jóvenes con DM tipo 1 frente a controles	BMSi significativamente menor en DMtipo 1
Schoeb et al., 2021¹¹⁹	Pacientes con hiperparatiroidismo primario vs controles	HiperPTH 37 Controles 37	61.8 ± 13.3 61.0 ± 11.8	78.2 ± 5.7 82.8 ± 4.5	Evaluar el efecto del hiperparatiroidismo primario sobre el BMSi	BMSi menor en pacientes con hiperparatiroidismo
Guerri-Fernandez et al., 2022¹²⁰	Pacientes con infección por VIH vs controles	VIH 50 Controles 35	36.7 [31.7-46.2] 33.9 [27.6-53.8]	84.5 [83.0-87.0] 90.0 [88.5-93.0]	Comparar BMSi en pacientes con infección por VIH frente a controles	BMSi significativamente menor en pacientes con infección por VIH independiente de DMO

DM: Diabetes Mellitus; BMSi: Bone Material Strength index

Tabla 6. Estudios de IMI en población renal (TR)

Estudio	Población	Tipo de estudio	Tamaño muestral	Edad	BMSi	Objetivo principal	Resultados principales
Pérez-Saez <i>et al.</i> , 2017 ⁴³	Pacientes TR de novo en el momento del TR vs controles	Transversal	TR 35 Controles 94	55.8 ± 12.1 50.2 ± 16	79 [71.8-84.2] 82.6 [77.5-88.9]	Comparar el fenotipo óseo entre TR de novo y controles	BMSi significativamente menor en paciente TR de novo en el momento del TR
Pérez-Saez <i>et al.</i> , 2018 ⁷⁵	Pacientes TR de novo (sin AR) vs controles	Prospectivo de cohortes	TR basal (14) TR 3 m (14) TR 12m (14)	54.9 ± 11.6	79.2 [73.2-85.4] 75.9 [67.3-81.2] 80.1 [73-85.4]	Estudiar la evolución de la Resistencia ósea al año del TR	No cambios significativos en BMSi en la evolución post-TR
Pérez-Saez <i>et al.</i> , 2017 ¹²¹	Pacientes TR de larga evolución (>10 años) vs controles	Transversal	TR 38 Controles 93	63.8 ± 11.1 50.2 ± 16	79.1 ± 7.7 82.9 ± 7.8	Analizar la Resistencia ósea en pacientes TR de larga evolución	BMSi significativamente menor en pacientes TR, pero perdía significación tras ajuste por edad, sexo y IMC
Holloway-Kew <i>et al.</i> , 2020 ¹²¹	Hombres con ERC (71.7% estadio 3A) vs hombres sin ERC	Prospectivo de cohortes	ERC (53) No-ERC (290)	77.1[69-83.3] 62.4[53.2-70.6]	82 ± 7.8 82.8 ± 6.7	Determinar si IMI puede identificar a los hombres fracturados independientemente de la ERC	BMSi se asoció a fractura previa en hombres independientemente de la ERC No diferencias en BMSi entre hombres con ERC y no ERC

TR: Trasplante renal; AR: Antiresortivo, ERC: Enfermedad renal crónica, BMSi: Bone Material Strength index; IMI: impact microindentation

2. HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

La resistencia ósea es determinante para el riesgo de fractura y depende tanto de la cantidad como de la calidad ósea. En la OP asociada a ERC la calidad juega un papel especialmente importante en la fragilidad ósea, por lo que nos planteamos que la densidad mineral ósea (medida a través de DXA) podría ser insuficiente para valorar el riesgo de fractura. IMI mide de forma global la resistencia ósea y se expresa a través de BMSi (“Bone Material Strength index”). IMI podría aportar información complementaria a DXA en la valoración del fenotipo óseo del paciente TR de novo y durante el primer año post-trasplante que podría ayudar a la estratificación del riesgo de fractura y en la guía del tratamiento.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Objetivo principal

Analizar la resistencia ósea mediante microindentación en pacientes TR de novo y su correlación con parámetros clínicos, densitométricos (DMO), de calidad ósea (TBS), analíticos (MRO) y relacionados con el tratamiento antiresortivo para valorar su utilidad clínica.

Objetivos secundarios

- 1- Caracterizar el fenotipo óseo en pacientes trasplantados renales mediante microindentación ósea (IMI), densitometría ósea (DXA, DXA-3D), Trabecular Bone Score (TBS) y biomarcadores de recambio óseo (MRO), en el periodo peri-trasplante y durante el primer año post-trasplante.
- 2- Evaluar la correlación entre BMSi y la densidad mineral ósea, la microarquitectura trabecular y el recambio óseo.
- 3- Determinar el impacto del tratamiento antiresortivo sobre la evolución de la resistencia ósea (IMI), la densidad mineral ósea (DXA), la microarquitectura trabecular (TBS) y los MRO en el post-TR.
- 4- Analizar las diferencias por sexo en la resistencia ósea (IMI), densidad mineral ósea (DMO) y TBS en el momento del trasplante, a lo largo del primer año post-TR y tras el inicio del tratamiento antiresortivo.

4. METODOLOGÍA

4. METODOLOGIA

Diseño y población a estudio

Se trata de un estudio prospectivo, observacional y unicéntrico donde se incluyeron de forma consecutiva pacientes mayores de 18 años, que ingresaban para TR de donante vivo o de cadáver en la Fundació Puigvert en el periodo de mayo 2019 hasta octubre 2023.

Los criterios de exclusión fueron: contraindicación para realizar la microindentación (alergia a anestésico local, anticoagulación, edemas en extremidades inferiores o celulitis), antecedentes de tratamiento reciente (menos de 1 año) con denosumab, bisfosfonatos o teriparatida; negativa a firmar consentimiento informado. Los pacientes fueron incluidos de forma prospectiva y consecutiva a medida que ingresaban para TR, siempre que la investigadora principal estuviera disponible para su evaluación por lo que no existió sesgo de selección intencionado.

El tamaño muestral se calculó en base a la hipótesis: “IMI aporta información complementaria a DXA en la valoración del fenotipo óseo del paciente TR” y el objetivo general del estudio: “Analizar la resistencia ósea mediante microindentación en pacientes TR de novo y su correlación con parámetros densitométricos (DMO)”. Aceptando una potencia estadística del 80% y un error alfa del 5% en un contraste bilateral se precisan un total de 124 individuos, calculado a partir de estudios previos realizados en población sana¹⁰³.

El estudio fue aprobado por el CEIm (Comité Ético de Investigación con medicamentos) de la Fundació Puigvert. El protocolo del estudio incluía una valoración peritrasplante (incluyendo analítica, IMI y DXA), a los 6 meses (analítica, IMI) y a los 12 meses del TR (analítica, IMI y DXA) (**Figura 11**). Tras el resultado de la DXA basal, el equipo médico decidía la indicación de tratamiento antiresortivo según guías de práctica clínica^{69,122}. Se recogieron, a partir de la historia clínica electrónica de los pacientes, datos demográficos, clínicos, analíticos y relacionados con el tratamiento.

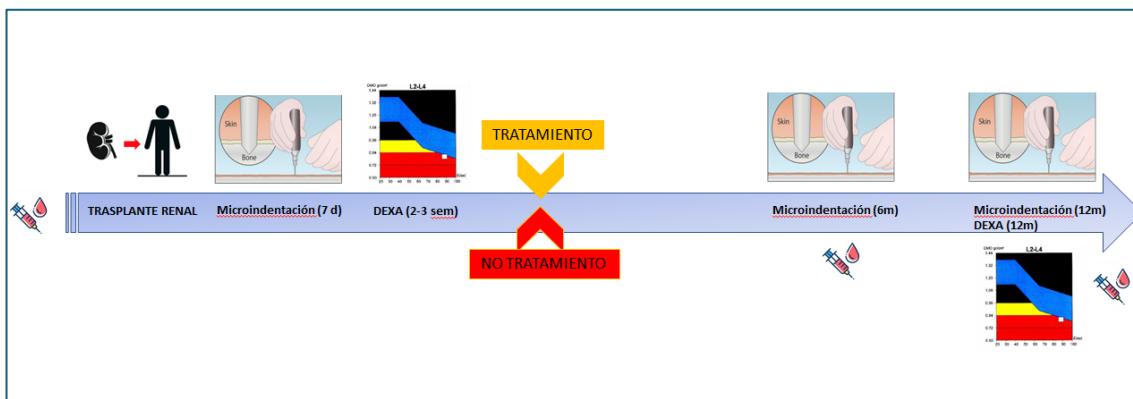


Figura 11. Protocolo del estudio

Protocolo de inmunosupresión y metabolismo mineral

Los pacientes fueron tratados con un régimen de inmunosupresión individualizado con GC, anticalcineurínico, micofenolato y suero linfocitario policlonal (timoglobulina) según protocolo clínico del centro. La dosis de corticoides fue: 200 mg de metilprednisolona endovenosa el día del TR, 1 mg/kg/día de prednisona oral a las 24 horas y disminución progresiva en los siguientes 3 meses hasta una dosis de mantenimiento de 5 mg/día. El tratamiento para los parámetros del metabolismo mineral fue suspendido en el post-TR inmediato y reiniciado posteriormente a discreción del médico tratante. Según protocolo, basado en las guías de práctica clínica ^{69,122}, se recomendó o no el inicio de tratamiento antiresortivo con denosumab 60 µcg/semestral o bisfosfonatos orales (habitualmente ácido alendrónico 70 mg/semanal). Se recomendó inicio de tratamiento en aquellas mujeres post-menopáusicas y hombres > 40 años con una escala $T \leq -1,5\text{DE}$ o antecedentes de fractura por fragilidad. En las mujeres pre-menopáusicas y hombres < 40 años se sugirió tratamiento cuando la escala Z fue $\leq -3\text{DE}$ o habían presentado fractura por fragilidad. El protocolo de tratamiento post-TR incluía 600 mg de carbonato cálcico y 1000 UI de colecalciferol al día.

Microindentación ósea por impacto (IMI)

La IMI se realizó utilizando el dispositivo Osteoprobe® ⁹⁹(Active Life Scientific, Santa Bárbara, CA, EE. UU.), un microindentador de mano portátil. Para el procedimiento, el paciente se colocó en decúbito supino con la tibia en rotación externa para mantener el plano horizontal de la diáfisis media. La indentación se llevó a cabo en la cara anterior de la tibia,

específicamente en el punto medio entre el maléolo medial y el vértice distal de la rótula. Tras desinfección y anestesia local de la piel y periostio (1,5 ml de mepivacaína al 2%), la aguja se introduce suavemente y de forma perpendicular al hueso hasta contactar con la superficie ósea ⁹⁹. La duración de la IMI es de 1–2 segundos. Se realizaron un total de 8-11 microindentaciones, separadas al menos 2 mm entre sí. Posteriormente, se repitió el procedimiento sobre un fantoma de calibración de polimetilmetacrilato (PMMA), realizando también entre 8–11 microindentaciones. El sistema expresa la resistencia ósea como BMSI (bone material strength index) que representa la relación, calculada mediante un algoritmo automatizado, entre la profundidad de indentación en el material óseo y en el material de referencia. El BMSI se define como 100 veces la relación entre la distancia de indentación en PMMA y la del hueso. Este índice es una medida directa de la fragilidad ósea: a menor BMSI, mayor fragilidad y menor resistencia a la microfractura.

También se calcularon índices de estabilidad en hueso y PMMA (considerándose "aceptable" si eran <10 y <2 respectivamente) para confirmar la adecuada ejecución de la técnica. El procedimiento fue realizado en todos los casos por el mismo operador (MJLL, la doctoranda) para evitar variabilidad interobservador. Detalles adicionales de la técnica han sido publicados previamente ⁹⁹ y descritos en la introducción.

La media de dolor, evaluado mediante una escala analógico visual de 0 (ausencia de dolor) a 10 (máximo dolor), se registró para cada microindentación.

Se realizó IMI en el momento peritrasplante con una mediana de 4 [3-6] días. Posteriormente se repitió a los 6 y 12 meses del TR con una mediana de 197 [181-212] y 406 [380-439] días respectivamente.

Densitometría ósea

La DMO en cadera, columna lumbar (L1–L4) y radio UD se evaluaron mediante absorciometría dual de rayos X (DXA) con el equipo iDXA GE Healthcare. El escáner se calibró diariamente utilizando el fantoma de calibración estándar suministrado por el fabricante. En nuestra clínica, el error de precisión *in vivo* a corto plazo para la DMO fue inferior al 1,0% tanto en columna lumbar como en cuello femoral. Se realizó la DXA a 111 pacientes en el momento basal (mediana: 15 [11-24] días post-TR) y a 92 pacientes a los 12 meses (mediana: 434 [401-477] días post TR).

La exclusión de algunos pacientes del análisis densitométrico no se debió a criterios preestablecidos, sino a causas no planificadas como la pérdida de seguimiento o decisión propia del paciente y en algún caso puntual a la imposibilidad de realizar la técnica por problemas logísticos. Por tanto, no se introdujo ningún sesgo de selección en la muestra analizada

DXA-3D

En un subgrupo de pacientes (n=63) se realizó la reconstrucción 3D a partir de imágenes en 2D en fémur (DXA basal) con el software 3D-Shaper Research (Galgo Medical, Barcelona, España) para modelar la forma tridimensional (3D) y conocer la distribución córtico-trabecular de la DMO. 3D-shaper genera un modelo tridimensional específico del paciente, compuesto por una malla superficial y una imagen volumétrica con valores de DMO volumétrica en cada voxel ¹²³. El grosor y la densidad cortical se calculan en cada nodo de la malla superficial mediante un algoritmo específico ¹²⁴. La vDMO trabecular, así como el grosor y la vDMO cortical, pueden calcularse en regiones de interés (ROIs) específicas. Se analizaron por separado parámetros volumétricos corticales expresados como sDENS (gr/cm²) y parámetros volumétricos trabeculares expresados como vBMD (gr/cm³).

Trabecular Bone Score

El análisis del TBS lumbar se realizó a través de la extracción de las imágenes de DXA de columna lumbar usando el software TBS iNsight Software v.3.0 (Med-Imaps, Merignac, France). El cálculo del TBS se basa en el análisis de los niveles de gris de la imagen densitométrica lumbar, evaluando la variación espacial de estos valores mediante un variograma experimental. Específicamente, el TBS se determina como la pendiente en el origen de la representación logarítmica del variograma (log-log) ¹²⁵. Se clasificaron a los pacientes según el valor en: TBS normal ($\geq 1,350$), parcialmente degradado ($< 1,350$ y $\geq 1,200$) y totalmente degradado ($< 1,200$). Los valores normativos que se usaron fueron los que se obtuvieron en el proyecto SEIOMM (datos no publicados)¹²⁶.

Parámetros de laboratorio

Las muestras de sangre fueron obtenidas por la mañana en condiciones de ayuno entre las 8:00 y las 10:00 a.m. Se realizó, según práctica clínica habitual, la medida de la concentración sérica de calcio, fosfato, magnesio, hormona paratiroidea (PTH), fosfatasa alcalina (FAL) y calcidiol (25-OH-vitamina D) en un analizador Cobas 6000 (Roche Diagnostics) en un tiempo máximo de 3 meses pre-TR a los 6 y 12 meses. El FG se estimó mediante la fórmula CKD-EPI.

En un subgrupo de pacientes se analizaron los MRO: FAO (n=67), P1NP (n=65) y TRAP5b (n=70) en el momento basal, 6 (N=55,56 y 59, respectivamente) y 12 (n=65,66 y 68, respectivamente) meses post-TR. La determinación basal post-TR inmediato de los MRO se realizó a los 2 [1-4] días del TR. Se determinaron también a los 6 meses (187 ± 34 días) y a los 12 meses (394 ± 61 días) post-TR. La muestra se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos, se alicuotó y se congelaron las alícuotas a -80°C hasta su procesamiento. El P1NP monomérico se midió mediante un inmunoensayo automatizado de electroquimioluminiscencia (ECLIA) en el analizador Cobas 6000 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). El CV interensayo fue del 2,6 y 1,9% para una concentración de 30 y 158 ng/mL, respectivamente. La FAO se analizó mediante inmunoensayo automatizado de quimioluminiscencia con partículas paramagnéticas (Access Ostase®) en un analizador Beckman-Coulter Access (Beckman_Coulter; Brea, CA, USA) con CV interensayo de 4,8 y 5,3 % para concentraciones de 10 y 47 µg/L, respectivamente. Finalmente, TRAP-5b se analizó mediante un método cinético basado en la hidrólisis del sustrato α -naftilfosfato a α -naftol, con reactivos de Spinreact, adaptado a un analizador Cobas Mira Plus (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). El CV interensayo fue de 5,8 y 3,9% para concentraciones de 29 y 63 U/L, respectivamente.

Consideraciones éticas

Para llevar a cabo este estudio, se creó un protocolo que fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm Fundació Puigvert IUNA) el 5 de junio de 2020, con el número de referencia C2019/21). Todos los participantes firmaron un consentimiento informado para participar. Se elaboró una Hoja de Información al Paciente específica para los participantes en el estudio. Ambos documentos fueron aprobados por las Autoridades Competentes. Todos los datos han sido tratados de acuerdo con el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, de Protección de

Datos (GDPR), y la correspondiente Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales. Los investigadores se comprometieron a realizar este estudio de acuerdo con las directrices de Buena Práctica Clínica y la Declaración de Helsinki.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describieron con frecuencias absolutas y porcentajes. La descripción de variables cuantitativas se realizó utilizando la media \pm desviación estándar (DE) o la mediana (rango intercuartílico). Se utilizó la prueba de Kolmogorov–Smirnov para evaluar la normalidad de las distribuciones. Para el análisis de la evolución de los niveles de los biomarcadores en toda la cohorte de pacientes, se utilizó la prueba de Wilcoxon para datos relacionados. Se compararon las características de los pacientes tratados y no tratados mediante la prueba de Chi-cuadrado (o prueba de Fisher para frecuencias < 5) para la comparación de variables categóricas o U Mann Whitney en el caso de las de tipo cuantitativo. La relación lineal se evaluó mediante el test de Spearman.

Finalmente, se desarrollaron dos modelos multivariados de regresión lineal para: 1) Identificar las variables relacionadas de manera independiente con BMSI basal. Se incluyeron como variables independientes: edad, sexo, DM, IMC, TBS, % osteopenia y osteoporosis en cuello femoral, FAO basal y tiempo en diálisis 2) Evaluar el impacto del tratamiento en los hombres sobre el cambio en porcentaje del BMSI (12m – basal). El modelo se ajustó por edad, DM, FG y PTH a los 12 meses y tratamiento con calcio y vitamina D a los 12 meses.

Los resultados se expresaron como coeficiente beta (β), intervalos de confianza 95% y p valor. Para todas las pruebas, los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Se utilizó el paquete estadístico R Studio (versión 2.5.1) para los análisis.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Resultados basales

5.1.1. Características basales y factores de riesgo clínicos de fractura

Se incluyeron 123 pacientes a quienes se les realizó IMI en el periodo peritrasplante. La edad media en el momento del TR fue de 59 años; el 69,9% eran hombres y el 22,8% eran diabéticos. El 69,1% había recibido tratamiento con diálisis previo al TR, con una media de 23 meses de duración. 13 pacientes presentaban antecedentes de fractura por fragilidad (1 de cadera, 7 vertebral, 3 radio distal y 2 no especificada). En la **Tabla 7** se muestran los datos demográficos, las comorbilidades y otros factores de riesgo clínicos relacionados con la fractura.

Tabla 7. Características basales

	All patients (n = 123)
Age (y/o)	59 [48-68]
Sex female, n (%)	37 (30,1)
BMI, kg/m ²	25,6 ± 3,8
Smoking, n (%)	20 (16,3)
Alcohol use, n (%)	3 (2,4)
Diabetes mellitus, n (%)	28 (22,8)
HTA, n (%)	116 (94,3)
DLP, n (%)	68 (55,3)
Ischemic Cardiopathy, n (%)	19 (15,4)
Pheripheric Vasculopathy, n (%)	14 (11,4)
Previous Fragility fracture, n (%)	13 (10,6)
Vertebral fracture, n (%)	7 (5,7)
ATCD familiar fracture, n (%)	14 (11,4)
Falls, n (%)	19 (15,4)
FRAX® score (%)	
MOF w/o BMD	2,7 [1,6-6,2]
MOF With BMD	3,4 [2,2-8,1]
Hip w/o BMD	0,7 [0,2-2,1]
Hip with BMD	1,15 [0,4-3,7]
Modality of Dialysis, n (%)	
HD	66 (53,7)
PD	19 (15,4)
Pre-dialysis	38 (30,9)
Dialysis vintage, months	23 [14-34]
KT previous, n (%)	13 (10,6)
Living donor, n (%)	29 (23,6)

IS induction n (%)	
PDN+iCN+MMF	9 (7,4)
PDN+ATG+MMF	69 (56,6)
PDN+ATG+iCN+MMF	22 (18)
PDN + BSX+iCN+MMF	20 (16,4)
PDN+ATG+iCN+MMF	2 (1,6)
Etiology of CKD, n (%)	
Diabetes nephropathy	10 (8,1)
Glomerulonephritis/Vasculitis	26 (21,1)
Interstitial nephritis	11 (8,9)
Hypertensive/large vessels disease	5 (4,1)
Polycystic	24 (19,5)
Urologic	12 (9,8)
Unknow	35 (28,5)
Use of CGs previous KT, n (%)	24 (19,5)
Pre-KT analytical parameters	
Hemoglobin (g/dL)	117 [108 - 127]
Total Protein (g/dL)	65.1 ± 7.3
Albumin (g/L)	40,8 ± 4,6(29,3-50,8)
Creatinine (umol/l)	489 [392- 614]
eGFR (ml/min/1,73m ²)	9.00 [7.00-12.00]
Na (mEq/L)	140 [138-142]
K (mEq/L)	4,76 ± 0,68
Pre-KT treatment, n (%)	
Vitamin D supplement	60 (48,8)
Calcitriol	10 (8,1)
VDRA	33 (26,8)
Calcimimetic use	18(14,6)
PTX	1 (0,8)
P binders	87 (70,7)
.....Non calcium P binders	75 (61)
.....Calcium P binders	10 (8,1)
Combined	2 (1,6)

Data are mean ± SD, median [IQR], or n (%)

BMI: Body Mass Index, HTA: Hypertension, DLP: Dyslipidemia, FRAX®: Fracture Risk Assessment , MOF: Major Osteoporotic Fracture, BMD: Bone Mineral Density, HD: Hemodialysis, PD: Peritoneal Dialysis, KT: Kidney Transplant ,IS: Immunosuppression ,PDN: Prednisone, iCN: Inhibitor of Calcineurin, MMF: Mycophenolate Mofetil, ATG: Antithymocyte Globulin ,CKD: Chronic Kidney Disease, CGs: Corticosteroids, BSX: Basiliximab; VDRA: Selective Activator of Vitamin D Receptor, eGFR: estimated glomerular filtration rate, PTX: Parathyroidectomy ,P binders: Phosphate Binders

5.1.2. Fenotipo óseo de la cohorte total en el momento peritrasplante: DXA, TBS, IMI, DXA 3D, MRO

5.1.2.1. Microindentación ósea

Se realizó microindentación en 123 pacientes, 4 [3-6] días después del trasplante renal. El valor medio de BMSi para todos los pacientes fue de $77,0 \pm 8,7$, con un valor mínimo de 53,8 y máximo de 99,6 (**Tabla 8**). Los índices medios de estabilidad en el hueso fueron de $6,53 \pm 1,66$ y de $1,23 \pm 0,76$ en el material de referencia.

5.1.2.2. Densitometría ósea (DXA)

En la **Tabla 8**, se muestran los resultados de la DMO según localizaciones (cadera total, cuello femoral, radio UD).

Tabla 8. Fenotipo óseo basal: DMO, IMI y TBS

	n	Total cohort
Lumbar spine	111	
BMD, gr/cm ²		1.139 ± 0.229
T-score (SD)		-0.7 ± 1.8
Z-score (SD)		-0.2 ± 1.6
Normal/Osteopenia/Osteoporosis (%)		54.5/30.4/15.2
Femoral neck	110	
BMD, gr/cm ²		0.847 ± 0.159
T-score (SD)		-1.5 ± 1.2
Z-score (SD)		-0.6 ± 1.1
Normal/Osteopenia/Osteoporosis (%)		30.9/46.4/22.7
Total hip	111	
BMD, gr/cm ²		0.898 ± 0.171
T-score (SD)		-1.3 ± 1.3
Z-score (SD)		-0.6 ± 1.1
Normal/Osteopenia/Osteoporosis (%)		40.5/44.1/15.3
UD radius	100	
BMD, gr/cm ²		0.447 ± 0.123
T-score (SD)		-1.2 ± 2.1
Z-score (SD)		-0.7 ± 1.9
Normal/Osteopenia/Osteoporosis (%)		44/24/32
TBS	111	1.286 ± 0.133
BMSi		
Total cohort	123	77.0 ± 8.7
Men	86	79.0 ± 7.5
Women	37	72.4 ± 9.5

Data are mean \pm SD, median [IQR], or n (%)

IMI: Impact microindentation; BMD: bone mineral density; SD: standar deviation UD: ultradistal; TBS: trabecular bone score; BMSi: Bone material strength index

La distribución de los pacientes según la categorización del T-score (osteoporosis/osteopenia/normal), según los criterios de la WHO, fue diferente dependiendo de la localización de medida (**Figura 12**). El porcentaje de pacientes con DMO normal fue

más alto en columna lumbar (55%) y más bajo en el cuello femoral (31%). No obstante, el sitio con mayor porcentaje de osteoporosis fue el radio ultradistal (32%).

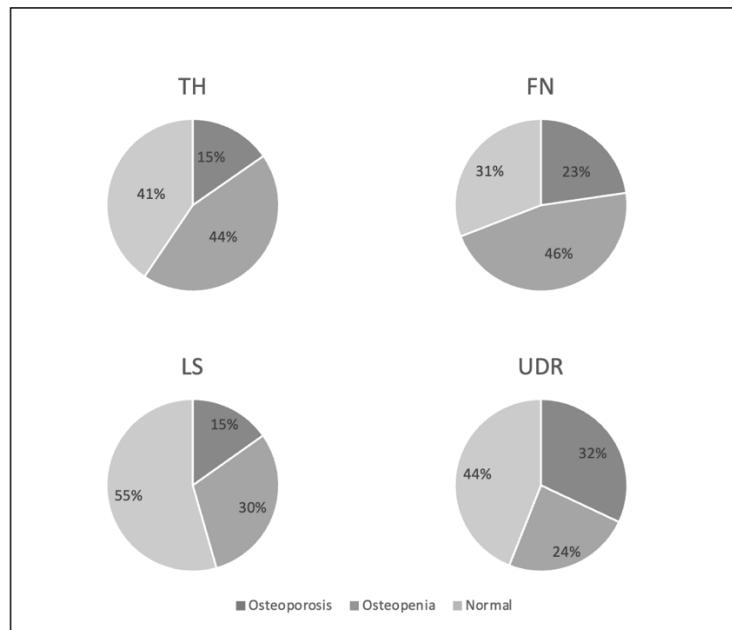


Figura 12. Prevalencia de normalidad, osteopenia y osteoporosis (%) según los criterios de la WHO en diferentes localizaciones

WHO: World Health Organization; TH: Total hip, FN: Femoral neck, LS: Lumbar spine, UDR: Ultradistal radius

5.1.2.3. Trabecular bone score

El TBS medio en toda la cohorte fue de $1,285 \pm 0,133$. El 41,5% de los pacientes presentaron un TBS normal, el 27,6% parcialmente degradado y el 30,9% totalmente degradado. **Figura 13.**

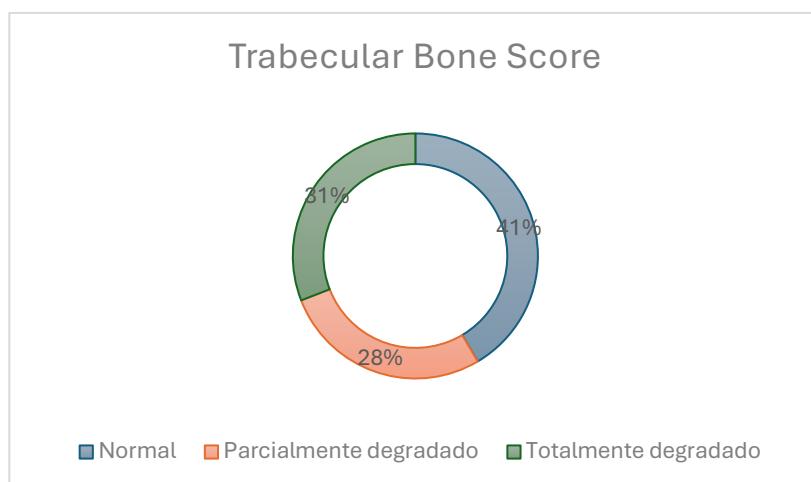


Figura 13. Prevalencia de categorías de TBS

5.1.2.4.DXA 3D

Los valores medios de DMO volumétrica fueron respectivamente para hombres y mujeres: $151 \pm 27 \text{ mg/cm}^2$ / $120 \pm 21 \text{ mg/cm}^2$ para sDENS cortical y $138 \pm 41 \text{ mg/cm}^3$ / $115 \pm 46 \text{ mg/cm}^3$ para vDMO trabecular. La media de sDENS cortical y vDMO trabecular fue significativamente menor cuando se comparó con los valores de población adulta joven sana (36% menor para vDMO trabecular; 14% menor en hombres y 21% menor en mujeres para sDENS cortical) (Figura 14).

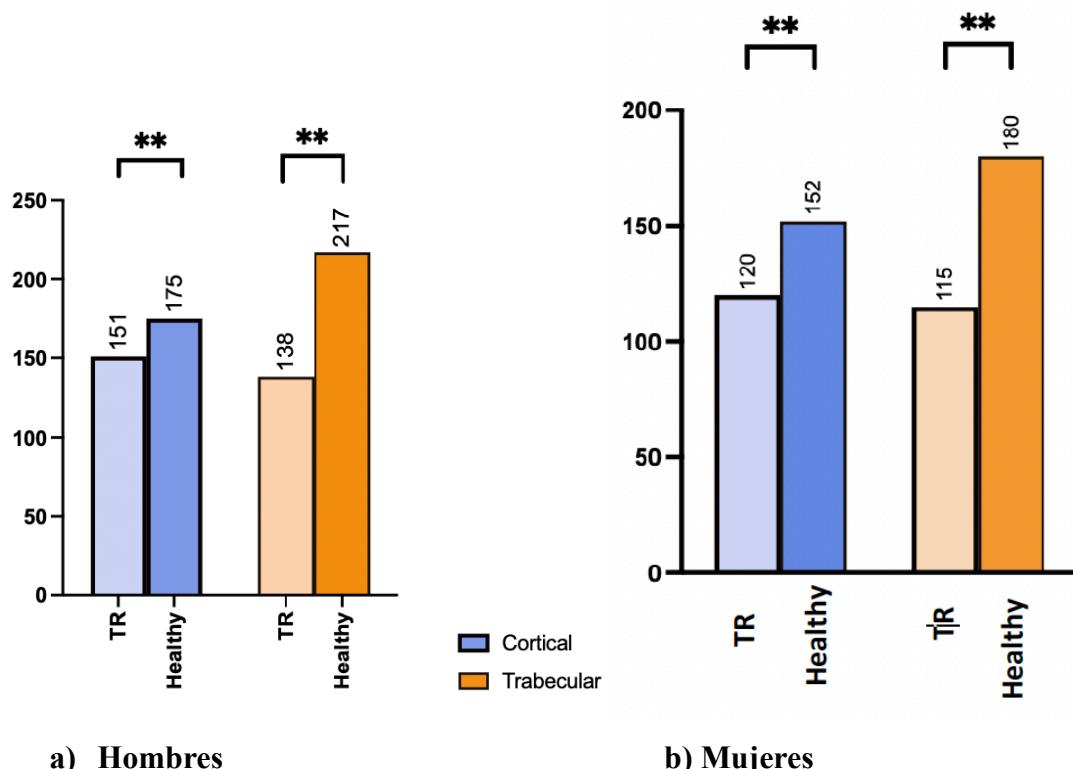


Figura 14. Comparación de los volúmenes corticales y trabeculares entre TR de novo y población sana joven*

* Los valores para población adulta joven sana fue para mujeres y hombres, respectivamente: $152 \pm 17 \text{ y } 175 \pm 19 \text{ gr/cm}^2$ (sDENS) y para $180 \pm 34 \text{ y } 217 \pm 34 \text{ gr/cm}^3$ (vDMO)

5.1.2.5. Parámetros de metabolismo óseo-mineral y biomarcadores de recambio óseo

En la **Tabla 9** se resumen los valores bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral realizados previo al TR. En un subgrupo se analizaron los MRO: de formación (P1NP, FAO) y de resorción (TRAP 5b) en el post-TR inmediato.

Tabla 9. Valores bioquímicos basales de metabolismo mineral y recambio óseo.

	N	Value
Calcium, mmol/l	118	2.23 ± 0.2
Phosphate mmol/l	121	1.63 [1.40-2.06]
Magnesium (mmol/l)	94	1.02 ± 0.18
Intact PTH. pg/ml	120	236 [148-328]
Total AP (UI/L)	110	67[53-88.5]
25(OH)Vitamin D (ng/ml)	115	20.3 [11.2-26.7]
BAP (μg/L)	67	8 [6-11]
PINP (μg/L)	65	35.2 [23.5-51.5]
TRAP-5b (U/L)	70	4.2 ± 2.5

Values are expressed as mean ± SD (min to max) (normal distribution) or median [IQR] (no normal distribution)

BAP: Bone alkaline phosphatase (normal values for men: <20 μg/L, premenopausal women:<14μg/L, and postmenopausal women:<22μg/L); **PINP:** Procollagen type 1 N-terminal propeptide (normal values for men: 23–95 μg/L, premenopausal women: 15–59 μg/L, and postmenopausal women: 20–76 μg/L); **TRAP 5b:** Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (normal value: <6.5 U/L).

5.2. Correlación de la microindentación ósea con variables clínicas, analíticas y de imagen en el periodo basal peritrasplante

5.2.1. Sexo y BMSi

Separando por sexo, los hombres mostraron un valor de BMSi más alto que las mujeres ($79,0 \pm 7,5$ frente a $72,4 \pm 9,5$; $p<0,01$). Las principales características entre hombres y mujeres se muestran en la **Tabla 10**. Las mujeres con edad, parámetros de metabolismo óseo mineral y tiempo en diálisis similar, presentaban significativamente una menor masa ósea en todas las localizaciones; sin embargo, el T-score solo fue significativamente más bajo en *columna lumbar* y *radio ultradistal*. Las mujeres también presentaron una peor microarquitectura trabecular medida a través de TBS. La edad no se correlacionó con BMSi.

Tabla 10. Diferencias basales entre hombres y mujeres

	n	Men n=86	Women n=37	p-value
Age (years)	86/37	61 (51-69)	54 (45- 67)	0.219
BMI, kg/m ²	86/37	26.1 ± 3.6	24.7 ± 3.9	0.037
Height (cm)	86/37	172.5 ± 7.0	159.7 ± 7.4	<0.001
Diabetes mellitus, n (%)	86/37	24 (27.9)	4 (10.8)	0.07
Dialysis vintage, months	59/26	24(14.5 - 33.5)	20 (11.25 - 35.25)	0.613
Use of GC pre- KT, n (%)	86/37	15 (17.4)	9 (24.3)	0.204
History of fragility fracture, n (%)	84/36	8 (9.5)	5 (13.9)	0.701
Lumbar spine				
BMD, gr/cm ²	75/36	1.20 ± 0.22	1.01 ± 0.18	<0.001
T-score (SD)	75/37	-0.27 ± 1.85	-1.57 ± 1.52	<0.001
Femoral neck				
BMD, gr/cm ²	75/35	0.87 ± 0.14	0.80 ± 0.18	0.041
T-score (SD)	75/35	-1.53 ± 1.08	-1.53 ± 1.53	0.998
Total hip				
BMD, gr/cm ²	74/35	0.94 ± 0.15	0.82 ± 0.18	0.002
T-score (SD)	74/36	-1.20 ± 1.16	-1.52 ± 1.52	0.28
UD radius				
BMD, gr/cm ²	66/34	0.48 ± 0.10	0.38 ± 0.13	<0.001
T-score (SD)	66/34	-0.75 ± 1.97	-2.21 ± 1.99	<0.001
TBS mean \pmSD	74/36	1.30 ± 0.13	1.25 ± 0.13	0.031
BMSi mean \pmSD	86/37	79.0 ± 7.5	72.4 ± 9.5	<0.01
Pre-KT Analytical parameters				
eGFR (ml/min/1,73m ²)	86/37	9 (7-12)	11 (6-13)	0.371
Calcium (mEq/L)	85/33	2.22 ± 0.20	2.28 ± 0.21	0.174
Phosphate (mEq/L)	85/36	1.64 (1.37 - 2.10)	1.57 (1.46 - 1.95)	0.901
PTH (pg/ml)	85/35	248 (173-344)	186 (115-281)	0.07
Total AP (UI/L)	80/30	68 (53-89)	67 (54-87)	0.861
.....25(OH)Vitamin D (ng/ml)	81/34	19.4 (11.6-26.8)	21.9 (11-26.3)	0.75

Data are presented as mean \pm SD, median (IQR), or n (%), with P-values derived from Student's t-test, Wilcoxon rank-sum test, or Pearson's χ^2 test, respectively

BMI: Body Mass Index; GC: Glucocorticoids; KT: Kidney Transplant; BMD: Bone Mineral Density; SD: Standard Deviation; UD: Ultradistal; TBS: Trabecular Bone Score; BMSi: Bone Material Strength Index, eGFR: estimated glomerular filtration rate; PTH: Parathyroid Hormone; AP: Alkaline Phosphatase

5.2.2. Densitometria ósea y BMSi

Cuando estudiamos la relación entre BMSi y la DMO en *cadera total* (n=111) y *cuello femoral* (n=110), observamos diferencias significativas en BMSi entre pacientes con DMO normal y osteoporosis (TH: $79,6 \pm 7,8$ vs $74,1 \pm 6,6$; p= 0,021; FN: $79,9 \pm 8,6$ vs $75,2 \pm 7,1$; p=0,033). Sin embargo, no se observaron diferencias en BMSi entre pacientes con osteopenia y osteoporosis (TH: $76,4 \pm 7,1$ vs $74,1 \pm 6,6$; p= 0,28; FN: $76,7 \pm 6,7$ vs $75,2 \pm 7,1$; p= 0,37) (**Figura 15**). De hecho, se observó una correlación marginal entre BMSi y la DMO (gr/cm^2) en cualquier localización (FN: r=0,201, p=0,04; TH: r= 0,241, p < 0,01; UDR: r= 0,279, p< 0,005), excepto en la *columna lumbar* donde no fué significativa (LS: r=0,150; p=0,117). Así, cuando analizamos las diferencias de BMSi en la *columna lumbar* (n= 112), no se observaron diferencias entre: pacientes con DMO normal versus osteoporosis ($78,3 \pm 7,1$ vs $74,4 \pm 7,5$; p=0,1) y tampoco entre pacientes con osteopenia y osteoporosis ($77,7 \pm 7,6$ vs $74,4 \pm 7,5$; p=0,14) (**Figura 15**).

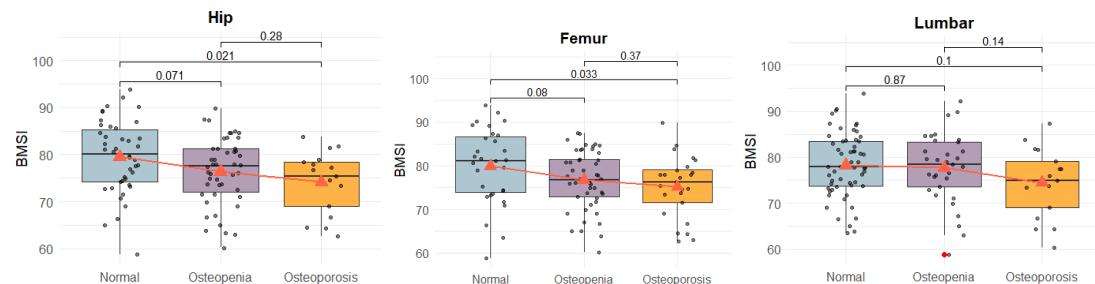


Figura 15. Relación entre categorías densitométricas y BMSi en diferentes localizaciones

Analizando las características entre pacientes con osteopenia y osteoporosis en *cuello femoral* observamos (**Tabla 11**) que los parámetros analíticos y el porcentaje de mujeres fue similar entre el grupo de pacientes con osteopenia y osteoporosis. Los pacientes con osteoporosis presentaron una mayor edad, un mayor porcentaje de pacientes con DM, un menor IMC y unos niveles de FAO más elevados, respecto a los pacientes con una DMO normal.

TBS fue significativamente mayor en los pacientes con DXA normal vs osteoporosis ($1,36 \pm 0,12$ vs $1,21 \pm 0,12$; p<0,01) y vs osteopenia ($1,36 \pm 0,12$ vs $1,27 \pm 0,12$; p=0,002). TBS

fue similar entre pacientes con osteopenia ($1,27 \pm 0,12$) vs osteoporosis ($1,21 \pm 0,12$) ($p=0,05$) (**Tabla 11**).

Tabla 11. Características basales entre pacientes con DMO normal, osteopenia y osteoporosis en cuello femoral

	Normal N=34	Osteopenia N=51	Osteoporosis N=25	p- value
Age (years)	55 (47.3 - 64.5)	58 (48 - 68)	68 (57- 73)	0.006
Sex female , n (%)	10 (29.4%)	16 (31.4%)	9 (36%)	0.862
BMI, kg/m ²	26.9 \pm 4.2	25.6 \pm 3.6	24.1 \pm 2.8	0.02
Diabetes mellitus, n (%)	6 (17.6%)	8 (15.7%)	10 (40.0%)	0.043
Dialysis vintage, months	24 (18- 37)	23 (14-36)	19 (13-27)	0.522
Use of CG previous KT, n (%)	6 (17.6%)	10 (19.6%)	5 (20%)	0.967
History of fragility fracture, n (%)	3 (8.8%)	5 (9.8%)	3 (12%)	0.935
TBS, n (%)				
Normal	21 (61.8%)	22 (43.1%)	6 (24%)	
Partially degraded	8 (23.5%)	10 (19.6%)	5 (20%)	0.016
Totally degraded	5 (14.7%)	19 (37.3%)	14 (56%)	
BMSi	80.6 \pm 7.8	76.7 \pm 6.7	75.2 \pm 7.1	0.013
Pre-KT Analytical parameters:				
Creatinine (umol/l)	556 (388 - 647)	473(389 - 605)	488 (421- 575)	0.737
eGFR (ml/min/1,73m ²)	9 (7-12)	9 (7-13)	9 (6-11)	0.810
Calcium (mEq/L)	2.27 \pm 0.18	2.23 \pm 0.19	2.32 \pm 0.16	0.140
Phosphate (mEq/L)	1.62 (1.41- 2.26)	1.55(1.33-2.0)	1.69(1.44-1.95)	0.692
PTH (pg/ml)	234 (136 - 275)	238(176 - 343)	236(116 - 358)	0.559
Total AP (UI/L)	58.5 (47.5 - 71)	69 (53.5- 87)	79 (59.5- 91.5)	0.008
.....25(OH)Vitamin D (ng/ml)	20.1 (9.9 - 24.6)	18 (11.6 - 24.3)	19.2 (7.5- 31.2)	0.986
Magnesium (mmol/L)	0.99 \pm 0.16	1.04 \pm 0.17	1.04 \pm 0.16	0.403
BAP (μ g/L)	7.5 (6 - 8.8)	10 (7.5-13)	8 (7-9)	0.09
... P1NP (μ g/L)	33.0 (21.3- 54.4)	42.4 (27.8- 50.4)	32 (27.5- 50)	0.785
... TRAP5b (U/L)	3.92 \pm 2.36	4.55 \pm 2.42	4.15 \pm 2.98	0.703
Treatment pre-KT, n (%)				
Native vitamin D	16 (47.1%)	25 (49%)	11 (44%)	0.918
Calcitriol	2 (5.9%)	5 (9.8%)	1 (4%)	0.624
....Paricalcitol	8 (23.5%)	14 (27.5%)	8 (32%)	0.548
... Cinacalcet	3 (8.8%)	8 (15.7%)	2 (8%)	0.592
... Etelcalcetide	2 (5.9%)	2 (3.9%)	0 (0%)	0.514
P binders	24 (70.6%)	38 (74.5%)	19 (76%)	0.880
FRAX® MOF (w/o BMD)	1.8 (1.6-2,7)	2.1 (1.5-4,6)	4.2 (2.7-7.5)	0.019
FRAX® Total Hip (w/o BMD)	0.3 (0.1- 0.6)	0.45 (0.18- 1.38)	1.3(0.7- 1.9)	0.016

Data are presented as mean \pm SD, median (IQR), or n (%), with P-values derived from Student's t-test, Wilcoxon rank-sum test, or Pearson's χ^2 test, respectively

GC: Glucocorticoids, KT: Kidney Transplant, BMSi: Bone Material Strength index, TBS: Trabecular Bone Score, eGFR: estimated glomerular filtration rate, BAP: Bone alkaline phosphatase ,P1NP: Procollagen type 1 N-terminal propeptide , TRAP 5b: Tartrate-resistant acid phosphatase 5b , BMI: Body Mass Index; GC: Glucocorticoids; KT: Kidney Transplant; BMD: Bone Mineral Density; UD: Ultradistal; TBS: Trabecular Bone

Score; BMSi: Bone Material Strength Index, AP: Alkaline Phosphatase, MOF: Major Osteoporotic Fracture, BMD: Bone Mineral Density

5.2.3. Antecedente de fractura y BMSi

El BMSi fue menor en pacientes que habían sufrido una fractura por fragilidad comparados con aquellos que no ($72,5 \pm 8,9$ vs $77,8 \pm 8,1$; $p=0,03$), así como el TBS ($1,226 \pm 0,09$ vs $1,295 \pm 0,13$; $p=0,021$). Sin embargo, no se observaron diferencias entre los dos grupos en T-score, Z-score o gr/cm^2 en cualquier localización (**Tabla 12**). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de hombres y mujeres, ni de pacientes con DM, entre los grupos con y sin el antecedente de fractura. Tampoco se observaron diferencias significativas en la edad ni en el IMC.

Tabla 12. Diferencias en DMO, TBS y BMSi entre pacientes con y sin antecedente de fractura

	n	Fracture	n	No fracture	p-value
T-score LS (SD)	12	-1.36 ± 1.60	98	-0.64 ± 1.87	0.084
T-score FN (SD)	11	-1.53 ± 1.77	97	-1.56 ± 1.15	0.48
T-score TH (SD)	12	-1.73 ± 1.25	97	-1.28 ± 1.27	0.133
T-score UDR (SD)	10	-2.18 ± 2.49	88	-1.17 ± 2.01	0.12
BMD LS, gr/cm^2	11	1.050 ± 0.206	98	1.146 ± 0.233	0.087
BMD FN, gr/cm^2	11	0.843 ± 0.217	97	0.845 ± 0.151	0.488
BMD TH, gr/cm^2	11	0.842 ± 0.178	96	0.901 ± 0.168	0.159
BMD UDR, gr/cm^2	10	0.400 ± 0.136	88	0.451 ± 0.122	0.139
TBS	11	1.226 ± 0.093	97	1.295 ± 0.134	0.021
BMSi	13	72.5 ± 8.9	107	77.8 ± 8.1	0.029

Data are presented as mean \pm SD

LS: Lumbar spine; FN: Femoral neck; TH: Total Hip; UDR: ultradistal radius; SD: standard deviation ;TBS: trabecular bone score; BMSi: Bone material strength index

5.2.4. Trabecular bone score y BMSi

Los pacientes con un TBS normal presentaron un BMSi significativamente más alto que los pacientes con TBS degradado ($80,0 \pm 7,7$ frente a $72,6 \pm 8,6$; $p<0,001$). Se observó también una correlación positiva significativa con BMSi ($r=0,4$; $p<0,01$) (**Figura 16**).

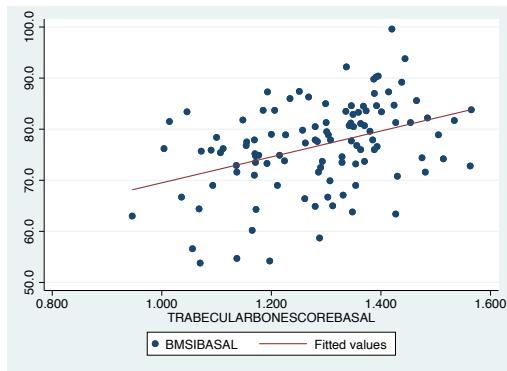


Figura 16. Correlación entre TBS y BMSI

5.2.5. Biomarcadores de recambio óseo y BMSi

Los pacientes fueron divididos según los niveles de PTH siguiendo la clasificación de las guías KDIGO 2009 (x_2 - x_9 límite superior de la normalidad) en 3 grupos: niveles bajos (22,8%), normales (73,2%) y altos (4,1%) de PTH. El BMSi fue de $78,4 \pm 7,6$ en el grupo de PTH baja, $77,8 \pm 7,1$ en el grupo de PTH normal y $72,6 \pm 8,8$ en el grupo de PTH alta. No se observaron diferencias significativas entre los 3 grupos. Sin embargo, aunque no fue significativo, los valores de BMSi en el grupo con niveles extremadamente altos de PTH fueron numéricamente menores respecto al grupo con niveles extremadamente bajos (**Figura 17**). Los pacientes con niveles elevados de PTH presentaron un mayor tiempo en diálisis y niveles menores de calcidiol.

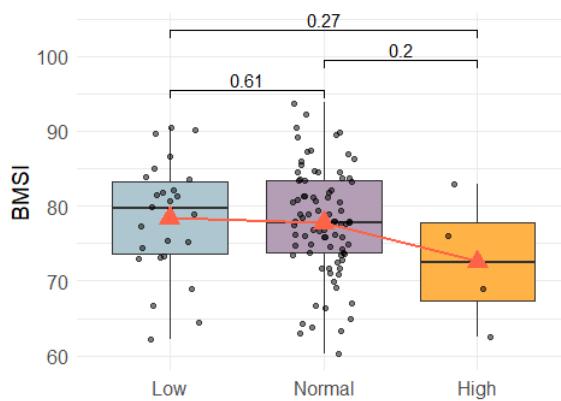


Figura 17. Diferencias de BMSi entre pacientes con distintos niveles de PTH

En un subgrupo de pacientes se analizaron marcadores de formación (P1NP, FAO) de resorción ósea (TRAP5b). Los pacientes se clasificaron en dos grupos según los niveles altos y bajos de MRO, utilizando como puntos de corte los siguientes valores: P1NP ($>120,7$ y

<49,8 $\mu\text{g/L}$), FAO ($>33,7$ y $<24,2$ $\mu\text{g/L}$), TRAP5b ($>5,05$ Y $<3,44$ U/L). No se observaron diferencias significativas en el BMSI entre los grupos de valores de P1NP ($78,1 \pm 7,7$ vs $74,6 \pm 10,7$; $p = 0,521$) o TRAP5b ($78,5 \pm 8,0$ vs $78,3 \pm 8,1$; $p = 0,932$) determinados en el post-TR inmediato. No se observó ningún paciente en el grupo de niveles elevados de FAO.

5.2.6. Densitometría 3D y BMSI

BMSI se correlacionó aunque débilmente con sDENS cortical; sin embargo, no se observó asociación significativa entre BMSI y vDMO trabecular (**Figura 18**).

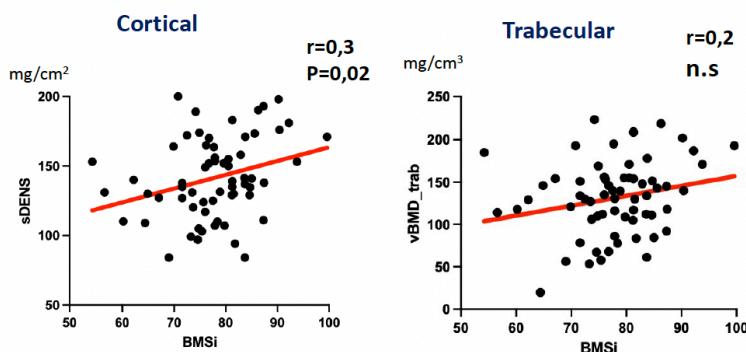


Figura 18. Correlación entre los valores volumétricos densitométricos y BMSI

5.2.7. Estudio multivariado

El análisis del modelo de regresión lineal para BMSI basal muestra que el sexo femenino se asocia independientemente con una reducción significativa del BMSI basal (-7,20 unidades; $p = 0.005$). Además, el TBS se relaciona de forma positiva e independiente con el BMSI basal (17,01 unidades; $p = 0.05$), lo que sugiere que un mayor TBS se asocia con valores más altos de BMSI basal. En contraste, la presencia de osteopenia ($p = 0.822$) y osteoporosis ($p = 0.846$) en cuello femoral por DXA no muestra una relación estadísticamente significativa independiente con el BMSI basal. Asimismo, ni la FAO basal (-0.35 , $p = 0.270$) ni el tiempo en diálisis (-0.07 , $p = 0.256$) presentan asociaciones independientes. Los resultados sugieren que el sexo y el TBS serían los principales factores asociados con el BMSI basal, mientras que las demás variables no muestran un impacto claro en este modelo (**Tabla 13**).

Tabla 13. Modelo multivariante de la relación entre BMSi y variables clínicas, analíticas, TBS y DMO

Variable	Coeficient	IC 95% (Inferior limit)	IC 95% (Superior limit)	P-value
(Intercept)	86.03	54.07	117.99	0.000
Sex (female)	-7.20	-12.07	-2.33	0.005
TBS	17.01	1.60	42.21	0.050
Osteopenia (FN)	-0.66	-6.58	5.26	0.822
Osteoporosis (FN)	-0.68	-7.74	6.38	0.846
FAO (baseline)	-0.35	-0.99	0.29	0.270
Dialysis vintage	-0.07	-0.20	0.06	0.256
Age	-0.03	-0.27	0.21	0.819
DM (No)	2.50	-2.96	7.97	0.357
BMI	-0.89	-1.55	-0.23	0.010

5.3. Resultados evolutivos durante el primer año del TR

5.3.1. Características basales pacientes tratados y no tratados

Se inició tratamiento antiresortivo en 39 pacientes (32 con bisfosfonatos, 7 con denosumab) según protocolo. El tratamiento antiresortivo se inició con una creatinina de $156 \pm 57 \mu\text{mol/l}$ y un FG estimado medio de $43 \pm 18 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Los parámetros analíticos relacionados con el metabolismo óseo mineral en el momento de inicio del tratamiento fueron: Calcio $2,44 \pm 0,15 \text{ mmol/l}$, fosfato $1,08 \pm 0,29 \text{ mmol/l}$, PTH $128 [76-177] \text{ pg/ml}$ y calcidiol $23,2 \pm 8,8 \text{ ng/ml}$. Las características basales entre pacientes tratados y no tratados se muestran en la **Tabla 14**, destacando una disminución de la DMO, T-score y mayor porcentaje de fractura previa en el grupo tratado. Desde el inicio del tratamiento hasta la IMI de los 12 meses transcurrieron $10,53 \pm 2,3$ meses.

Tabla 14. Características basales entre grupo tratado y no tratado

	N	Treated N=39	Non treated N=76	p-value
Age (y/o)	39/76	62 (48-70.5)	58.5(48-67)	0.219
Sex (n, % female)	39/76	16 (41%)	19 (25%)	0.120
BMI, kg/m ²	39/76	24.4 ± 2.9	25.9 ± 4.0	0.017
Diabetes mellitus, n (%)	39/76	8 (20.5%)	18 (23.7%)	0.881
Dialysis vintage, months	29/52	21 (14 - 38)	22.5 (13.8- 33)	0.805
Use of GC previous KT, n (%)	39/76	9 (23.1%)	13 (17.1%)	0.603
History of fragility fracture,, n (%)	39/73	8 (20.5%)	5 (6.8%)	0.066
Calcium (mEq/L)	35/72	2.31 ± 0.19	2.23 ± 0.18	0.044
Phosphate (mEq/L)	36/75	1.56(1.35 -2.0)	1.63(1.45-2.1)	0.353
PTH (pg/ml)	36/72	235 (156-325)	232 (133-318)	0.853
Lumbar spine				
BMD, gr/cm ²	36/68	1.00 ± 0.19	1.20 ± 0.23	<0.001
T-score (SD)	37/68	-1.77 ± 1.54	-0.18 ± 1.84	<0.001
Femoral neck				
BMD, gr/cm ²	36/67	0.73 ± 0.14	0.90 ± 0.14	<0.001
T-score (SD)	36/67	-2.38 ± 1.10	-1.13 ± 1.05	<0.001
Total hip				
BMD, gr/cm ²	35/67	0.76 ± 0.13	0.96 ± 0.15	<0.001
T-score (SD)	37/67	-2.31 ± 0.99	-0.85 ± 1.09	<0.001
UD radius				
BMD, gr/cm ²	29/64	0.36 ± 0.09	0.48 ± 0.12	<0.001
T-score (SD)	29/64	-2.81 ± 1.62	-0.59 ± 1.95	<0.001
TBS	36/67	1.219 ± 0.115	1.329 ± 0.1255	<0.001
BMSi	39/76	75.1 ± 6.6	78.2 ± 6.6	0.06

Data are presented as mean \pm SD, median (IQR), or n (%), with P-values derived from Student's t-test, Wilcoxon rank-sum test, or Pearson's χ^2 test, respectively

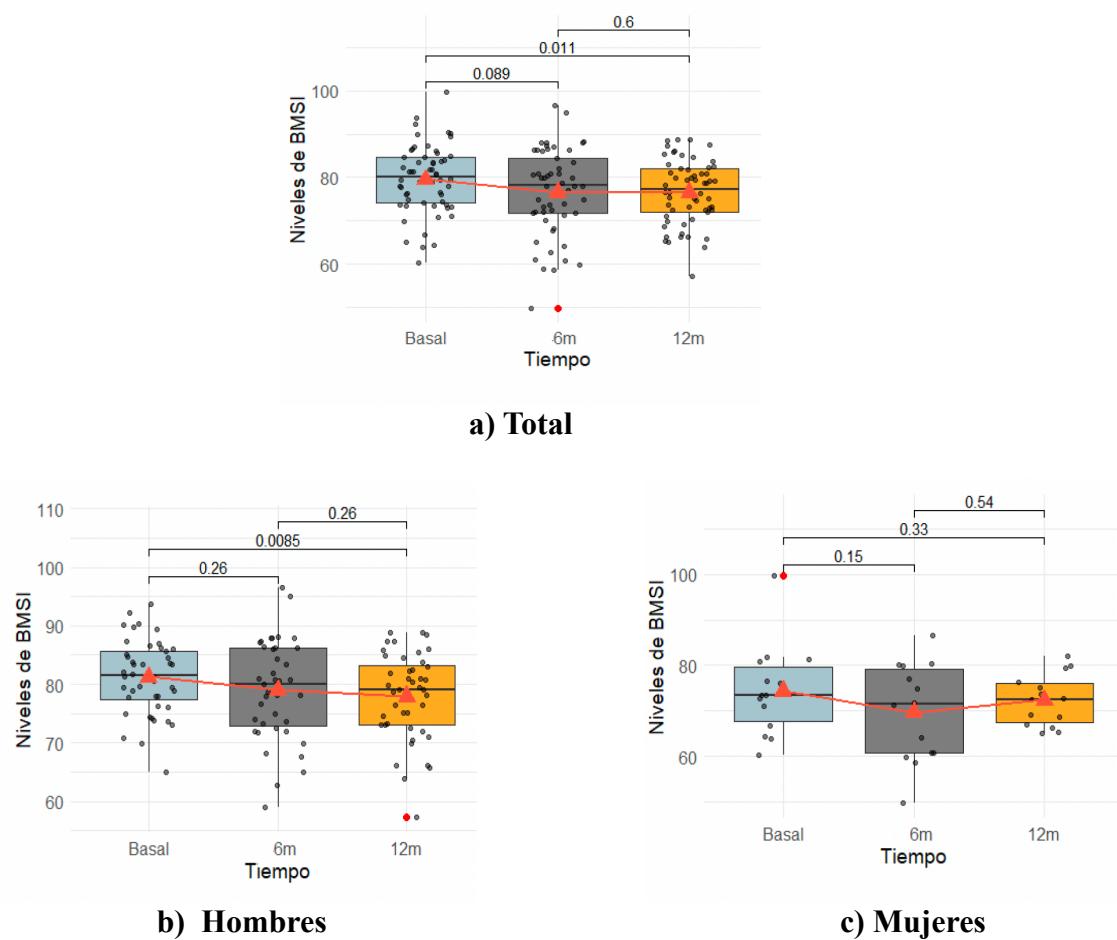
BMI: Body Mass Index, GC: Glucocorticoids, KT: Kidney Transplant, TBS: Trabecular Bone Score, eGFR: estimated glomerular filtration rate, PTH: Parathyroid Hormone, BMD: Bone Mineral Density; SD: Standard Deviation; UD: Ultradistal; BMSi: Bone Material Strength Index

5.3.2. Evolución del fenotipo óseo en pacientes no tratados

5.3.2.1.BMSi

El valor medio de BMSi en el momento basal (n=58), a los 6 (n=53) y 12 meses (n=58) fue respectivamente de $79,6 \pm 7,8$; $76,6 \pm 10$ y $76,6 \pm 7,4$. Se observó una disminución significativa de BMSi entre el momento basal y los 12 meses ($p < 0,011$) (**Figura 19a**). Tras estratificar por sexo, en los hombres *no tratados* se observó una disminución significativa de BMSi al cabo de 1 año post-TR ($81,3 \pm 6,4$ versus $77,9 \pm 7,4$). No se observaron cambios significativos de BMSi a los 6 meses ($79,0 \pm 8,6$) (**Figura 19b**). No se observaron, sin embargo, diferencias significativas, durante la evolución anual de BMSi en las mujeres *no tratadas* siendo los valores $74,4 \pm 9,9$ (basal), $69,7 \pm 10,7$ (6 meses) y $72,4 \pm 5,6$ (12 meses) (**Figura 19c**).

Figura 19: Evolución del BMSi durante los 12 meses post TR en pacientes no tratados

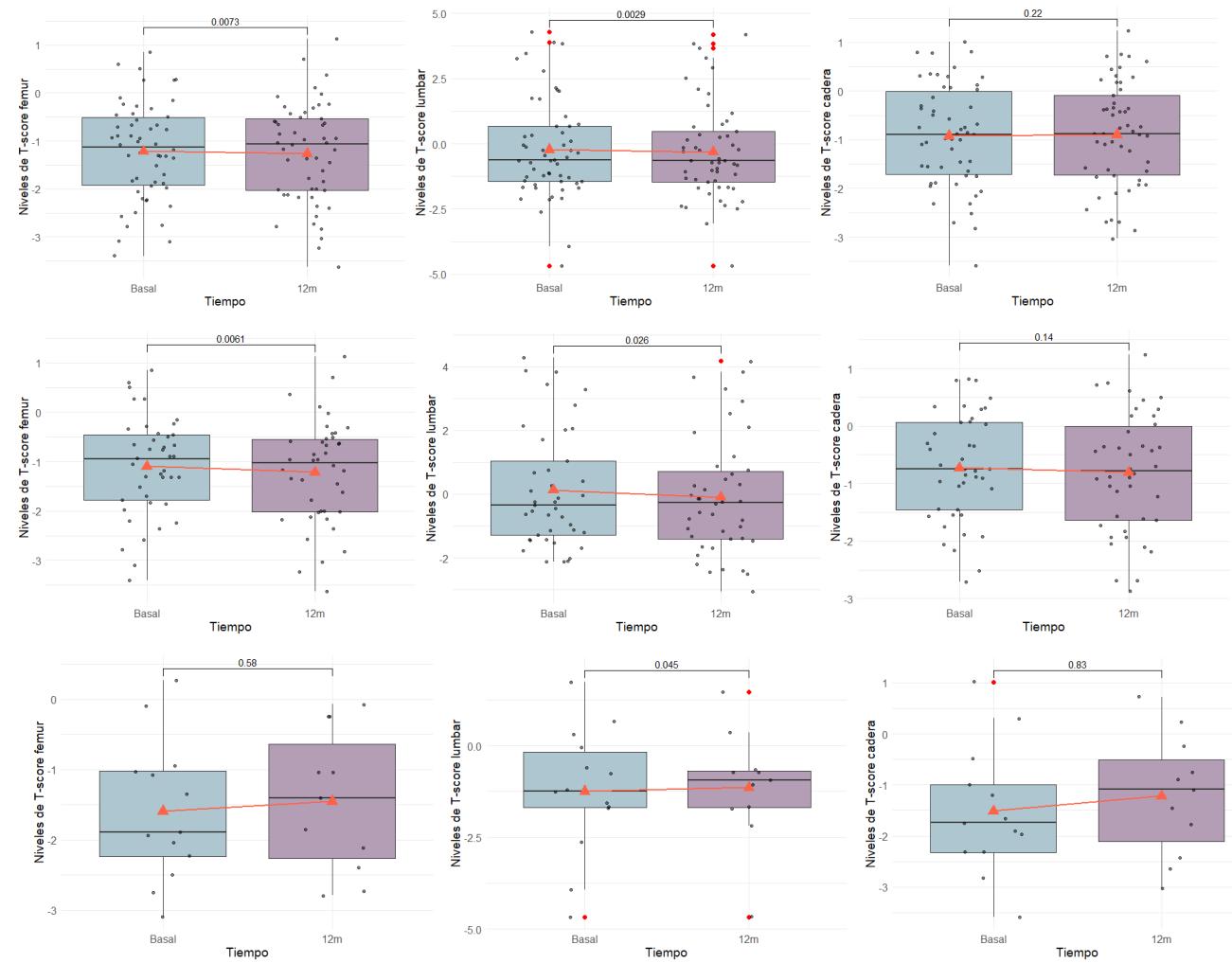


5.3.2.2.DXA

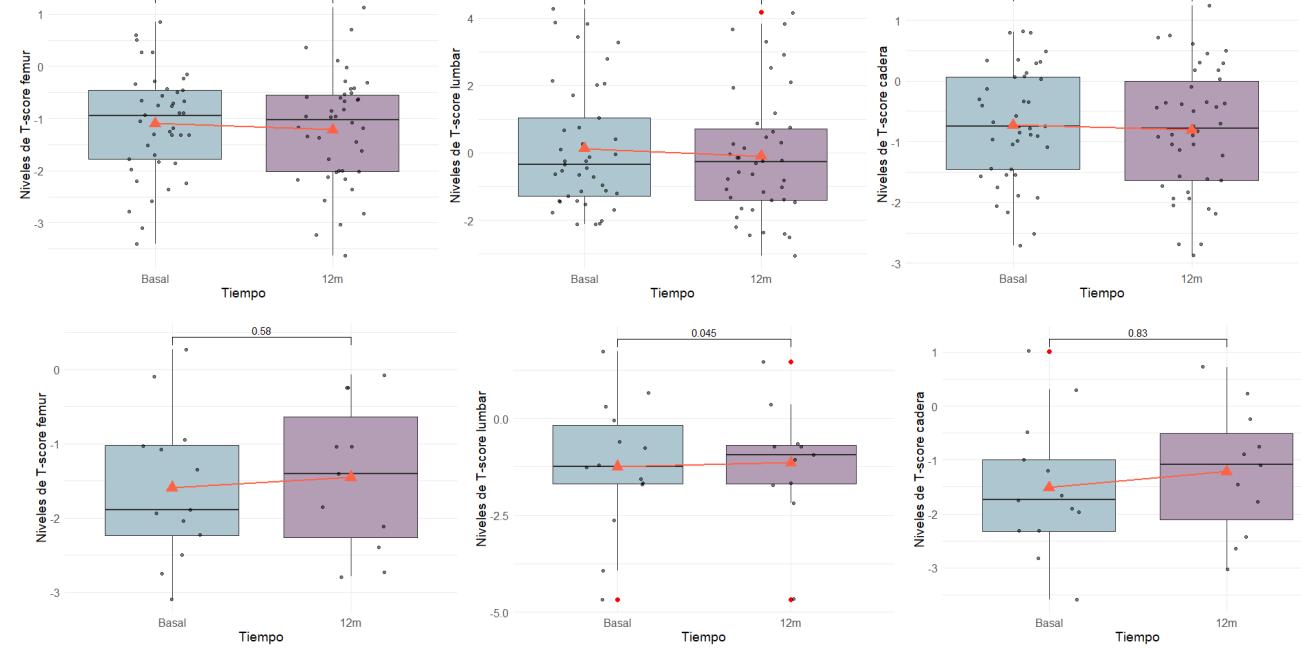
En toda la cohorte y en los hombres *no tratados*, el T-score y la DMO (gr/cm^2) disminuyeron al año del TR, en todas las localizaciones (LS, FN, UDR) excepto en *cadera total*, donde no se observaron cambios significativos. En el grupo de las mujeres *no tratadas*, el T-score y la DMO (gr/cm^2) mejoraron en *columna lumbar*; sin embargo, no se observaron cambios significativos en las demás localizaciones al año del TR (Tabla 15 y Figura 20). No se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres, en la edad, DM, tiempo en diálisis y parámetros analíticos relacionados con el metabolismo mineral.

Figura 20. Evolución del T-score durante los 12 meses post-TR en pacientes no tratados

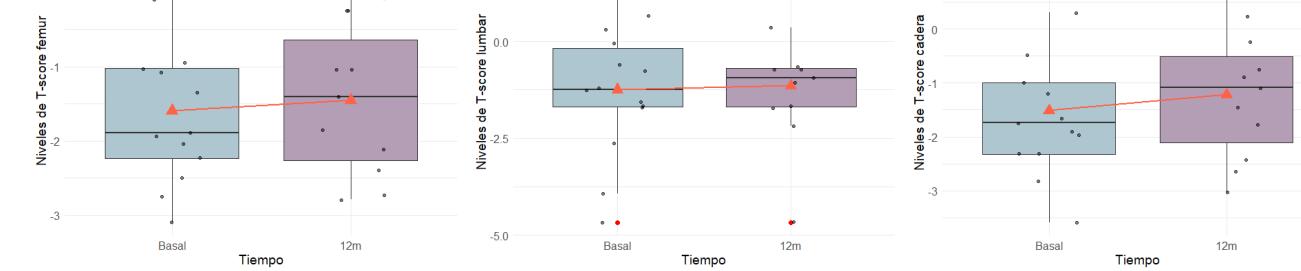
a) Todos



b) Hombres



c) Mujeres



5.3.2.3.TBS

En toda la cohorte y en los hombres *no tratados*, el TBS disminuyó significativamente al año del TR. Sin embargo, en el grupo de mujeres *no tratadas* no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el momento basal y los 12 meses post-TR (**Tabla 15** y **Figura 21**).

Figura 21. Evolución de valores de TBS durante los 12 meses post-TR en pacientes no tratados

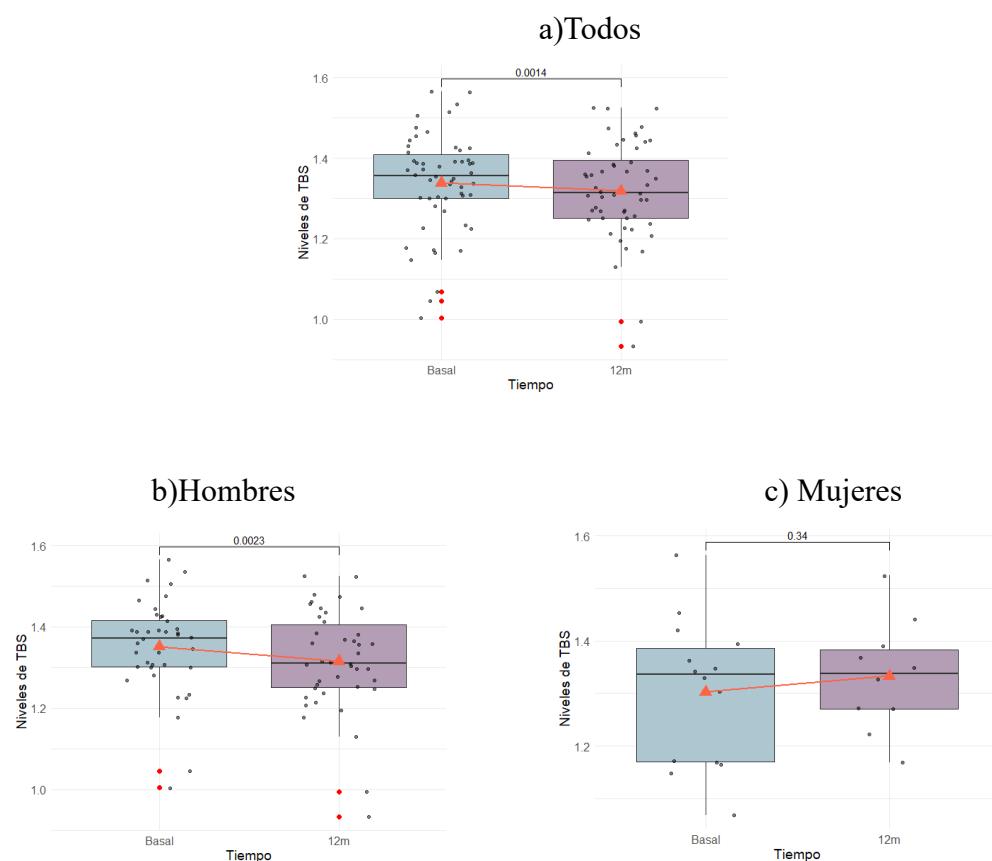


Tabla 15. Evolución de la DMO y TBS desde el momento basal a 12 meses en pacientes no tratados

	n	Baseline	12 months	p-value
All cohort				
LS BMD, T-score (SD)	54	-0.22 \pm 1.90	-0.31 \pm 1.84	0.003
LS BMD, gr/cm ²		1.20 \pm 0.23	1.19 \pm 0.23	<0.001
FN BMD, T-score (SD)	54	-1.21 \pm 1.01	-1.26 \pm 1.04	0.008
FN BMD, gr/cm ²		0.90 \pm 0.14	0.89 \pm 0.14	0.005
TH BMD, T-score (SD)	54	-0.92 \pm 1.06	-0.89 \pm 1.07	0.293
TH BMD, gr/cm ²		0.95 \pm 0.15	0.96 \pm 0.14	0.298
UD BMD, T-score (SD)	48	-0.80 \pm 1.90	-0.82 \pm 1.67	<0.001
UD BMD, gr/cm ²		0.48 \pm 0.13	0.47 \pm 0.09	0.001
TBS	53	1.34 \pm 0.12	1.32 \pm 0.12	0.001
Men				
LS BMD, T-score (SD)	38	0.13 \pm 1.85	-0.09 \pm 1.87	0.026
LS BMD, gr/cm ²		1.25 \pm 0.22	1.22 \pm 0.22	0.011
FN BMD, T-score (SD)	40	-1.09 \pm 1.00	-1.22 \pm 1.06	0.003
FN BMD, gr/cm ²		0.93 \pm 0.13	0.91 \pm 0.14	0.003
TH BMD, T-score (SD)	40	-0.73 \pm 0.93	-0.81 \pm 1.04	0.145
TH BMD, gr/cm ²		1.00 \pm 0.12	0.98 \pm 0.13	0.146
UD BMD, T-score (SD)	34	-0.23 \pm 1.72	-0.42 \pm 1.56	0.001
UD BMD, gr/cm ²		0.51 \pm 0.09	0.50 \pm 0.08	0.001
TBS	39	1.35 \pm 0.11	1.32 \pm 0.13	0.002
Women				
LS BMD, T-score (SD)	15	-1.24 \pm 1.72	-1.14 \pm 1.54	0.049
LS BMD, gr/cm ²		1.05 \pm 0.21	1.06 \pm 0.19	0.035
FN BMD, T-score (SD)	15	-1.59 \pm 1.00	-1.45 \pm 1.01	0.751
FN BMD, gr/cm ²		0.79 \pm 0.12	0.81 \pm 0.12	0.618
TH BMD, T-score (SD)	15	-1.51 \pm 1.25	-1.21 \pm 1.20	0.823
TH BMD, gr/cm ²		0.82 \pm 0.15	0.85 \pm 0.14	0.763
UD BMD, T-score (SD)	14	-2.36 \pm 1.51	-2.24 \pm 1.28	0.619
UD BMD, gr/cm ²		0.39 \pm 0.17	0.36 \pm 0.06	0.831
TBS	14	1.30 \pm 0.14	1.33 \pm 0.11	0.348

Data are presented as mean \pm SD with P-values derived from Student's t-test

LS: Lumbar spine; FN: Femoral neck; TH: Total Hip; UD: ultradistal; SD: standard deviation ;TBS: trabecular bone score; BMSi: Bone material strength index

5.3.2.4. Parámetros analíticos de metabolismo óseo-mineral y MRO específicos

La **Tabla 16** y **Figura 22** muestran los parámetros de metabolismo mineral previo al TR, a los 6 y 12 meses. Globalmente los cambios fueron significativos, especialmente durante los primeros 6 meses, estabilizándose durante el segundo semestre. La PTH disminuyó significativamente, y de forma marcada, durante el primer semestre (242 [173-339] vs 90 [61-109] ng/L; $p < 0,0001$), manteniéndose estable durante el segundo periodo de observación (87 [63-118] ng/L). Los niveles séricos de fosfato disminuyeron significativamente a los 12 meses del TR (1,63 vs 1,12 mmol/l; $p < 0,0001$), en cambio los niveles de calcio aumentaron (2,22±0,2 vs 2,39±0,12 mmol/l; $p < 0,0001$) durante el primer año. El magnesio sin embargo disminuyó 1,02±0,15 vs 0,72 ±0,10 mmol/L. Los niveles de calcidiol aumentaron significativamente durante el primer año de TR (19,3 vs 30 ng/mL).

Tabla 16. Evolución de los parámetros de metabolismo óseo mineral y biomarcadores de recambio óseo en pacientes no tratados durante el 1r año post-TR

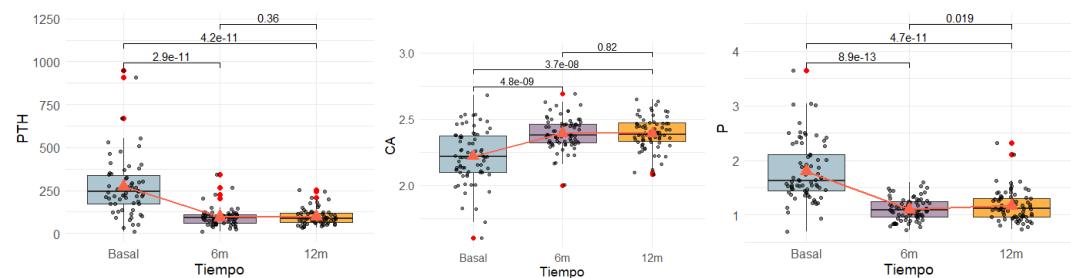
	N	Baseline	6 months	12 months	P(baseline -12m)	P (6m - 12 m)	P(baseline- 12 m)
P (mmol/l)	73	1.63(1.44-2.10)	1.09 (0.97- 1.24)	1.12 (0.97-1.31)	< 0.0001	<0.01	< 0.0001
Ca (mmol/l)	72	2.22 ±0.20	2.40 ±0.12	2.39 ±0.12	< 0.0001	ns	< 0.0001
Mg (mmol/L)	36	1.02 ±0.15	0.70 ±0.10	0.72 ±0.10	< 0.0001	ns	< 0.0001
PTH (ng/L)	62	242 (173- 339)	90 (61- 109)	87 (63- 118)	< 0.0001	ns	< 0.0001
Total AP	41	64(51- 72)	71 (56- 78)	71 (62- 89)	0.088	0.059	0.028

25(OH) D ₃ (ng/mL)	60	19.3 (11.6-25.6)	31.3 (25.4-38.6)	30 (23-36)	< 0.0001	ns	< 0.0001
eGFR (ml/min/1,73m ²)	74	10.3 ± 7,0	46.0 ± 21.3	47.5 ± 21.9	< 0.0001	ns	< 0.0001

Data are presented as mean ± SD, median (IQR), or n (%), with P-values derived from Student's t-test, Wilcoxon rank-sum test, or Pearson's χ^2 test, respectively

PTH: Parathyroid Hormone; eGFR:Estimated Glomerular Filtration Rate; AP:Alkaline Phosphatase

Figura 22. Evolución de Ca, P, PTH en pacientes no tratados durante el 1r año post-TR



En una submuestra (n=18) estudiamos la evolución de los biomarcadores específicos de formación y resorción ósea. Los valores determinados en el post-TR inmediato, 6 y 12 meses post-TR fueron respectivamente de 34,4 [22,3 - 48,6], 86,6 [65,3- 100,8] y 61,6 [47,8- 100,5] $\mu\text{g/L}$ para P1NP; 8,5 [6- 11,5], 11 [9,3- 13,8], 11 [10 -14] $\mu\text{g/L}$ para FAO, y $3,45 \pm 2,16$, $3,32 \pm 1,47$ y $4,59 \pm 1,15$ U/L para TRAP5b. Se objetivó un aumento significativo de FAO ($p=0,049$), P1NP ($p=0,0023$) a los 12 meses del TR respecto al post-TR inmediato, siendo el aumento más pronunciado durante los primeros 6 meses. Se observó un aumento de TRAP5b durante el segundo semestre post- TR ($p=0,0027$). Dada la potencial influencia del tratamiento inicial con corticoides sobre los biomarcadores de recambio óseo, se analizó la dosis media estimada de prednisona recibida en el momento de la determinación que fue de 303 ± 150 mg. Los niveles de P1NP se correlacionaron de manera inversa con la dosis de corticoides acumulada en el post-TR inmediato ($r=-0,32$; $p=0,007$).

5.3.3. Impacto del tratamiento en la evolución del fenotipo óseo

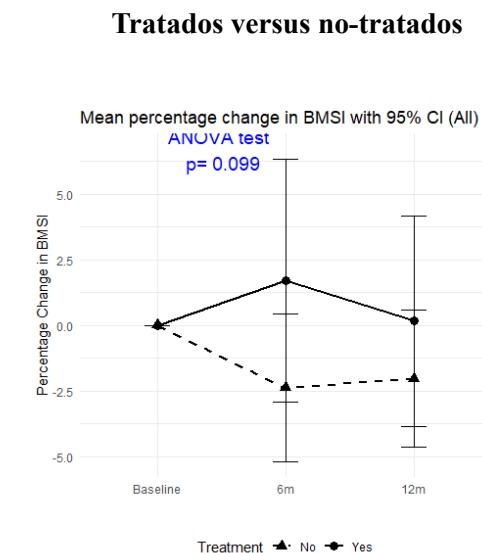
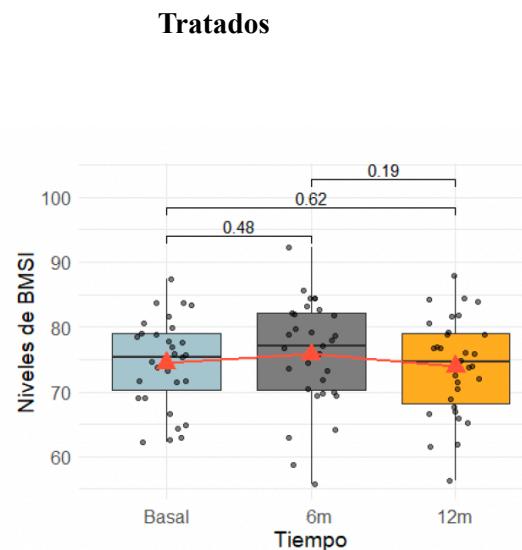
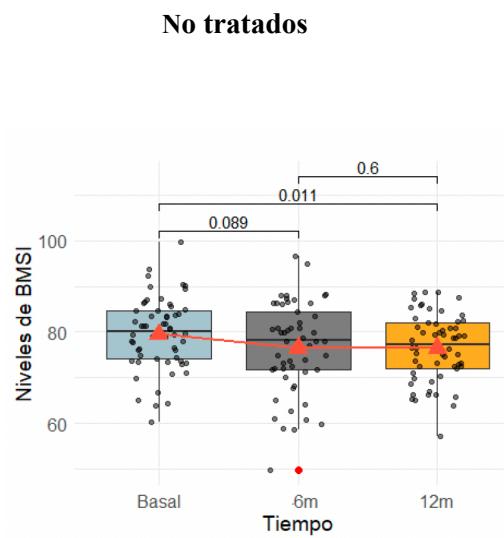
5.3.3.1. Medido a través del BMSi

Los pacientes *no tratados* disminuyeron el BMSi durante el primer año de TR, en cambio, este deterioro del BMSi no se observó en el grupo de pacientes tratados (**Figura 23a**). Observamos una tendencia a incrementar BMSi en el grupo *tratado* (n=33), $+1,69 \pm 14,24\%$ versus $-2,38 \pm 12,26\%$ en el grupo *no tratado* (n=63) a los 6 meses y una mayor disminución en el grupo no tratado versus el tratado ($-2,03 \pm 11,43\%$ vs $+0,16 \pm 12,37\%$) a los 12 meses. No se observaron diferencias significativas en la dosis acumulada de prednisona a los 12 meses en los pacientes tratados respecto a los no tratados (2620 [2490-2850] versus 2640 [2463-2850] mg; (p =0,705), tampoco en el eGFR (45 ± 19 versus 48 ± 23 ml/min/1,73m²; p= 0.589) o los niveles de PTH (107 [68-193] versus 85 [63-116] pg/ml; p=0,052) al año del TR.

Cuando analizamos el impacto del tratamiento en el BMSI según el sexo, observamos que los hombres *tratados* presentaban una mejoría significativa del BMSi respecto a los hombres no tratados, tanto a los 6 meses como al año (**Figura 23b**). Los cambios en las mujeres no resultaron estadísticamente significativos (**Figura 23c**). Las principales diferencias clínicas y analíticas entre hombres y mujeres tratados se muestran en la **Tabla 17**.

Figura 23. Evolución de BMSI en pacientes tratados vs no tratados con antiresortivos

23a) Toda la cohorte



		Basal	6m	12m
BMSI	N valida	58	53	58
	Media ± DE	79.61 ± 7.84	76.55 ± 9.98	76.59 ± 7.36

Los resultados se expresan como media ± DE

		Basal	6m	12m
BMSI	N valida	31	31	31
	Media ± DE	74.46 ± 6.78	75.81 ± 8.29	73.97 ± 7.58

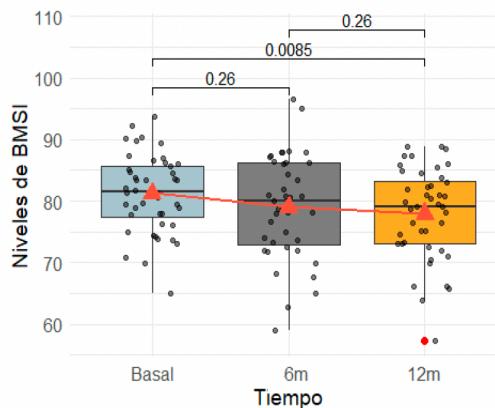
Los resultados se expresan como media ± DE

	..	Treatment	No Treatment
BMSI change 0-6 m (%)	N valida	33	63
	Media ± DE	1.69 ± 14.24	-2.38 ± 12.26
BMSI change 0-12 m (%)	N valida	32	60
	Media ± DE	0.16 ± 12.37	-2.03 ± 11.43

Los resultados se expresan como media ± DE del % de cambio

23.b) Hombres

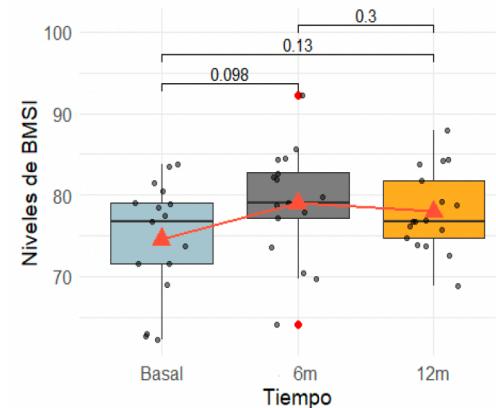
No tratados



		Basal	6m	12m
BMSI	N valida	44	39	44
	Media \pm DE	81.26 \pm 6.35	79.01 \pm 8.57	77.94 \pm 7.38

Los resultados se expresan como media \pm DE

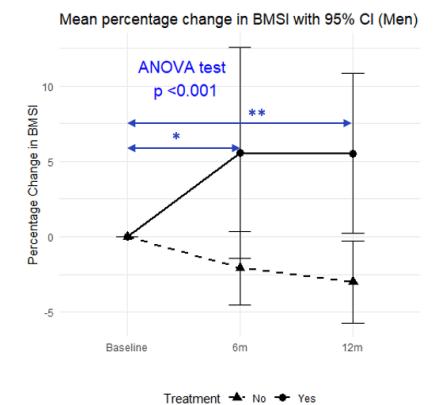
Tratados



		Basal	6m	12m
BMSI	N valida	17	17	17
	Media (DE)	74.59 \pm 7.03	78.98 \pm 6.73	78.00 \pm 5.00

Los resultados se expresan como media \pm DE

Tratados versus no tratados

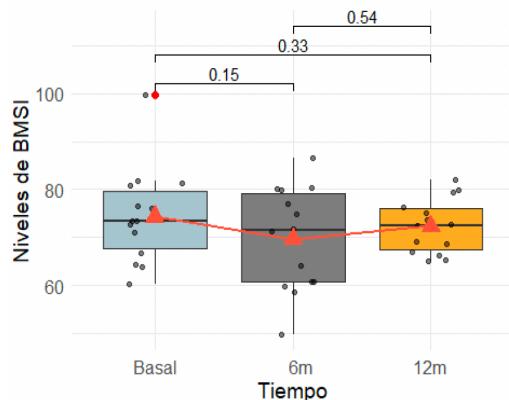


	..	Treatment	No Treatment
BMSI change 0- 6m (%)	N valida	18	45
	Media \pm DE	5.56 \pm 16.16	-2.07 \pm 9.14
BMSI change 0- 12m (%)	N valida	18	45
	Media (DE)	5.53 \pm 12.21	-3.00 \pm 10.21

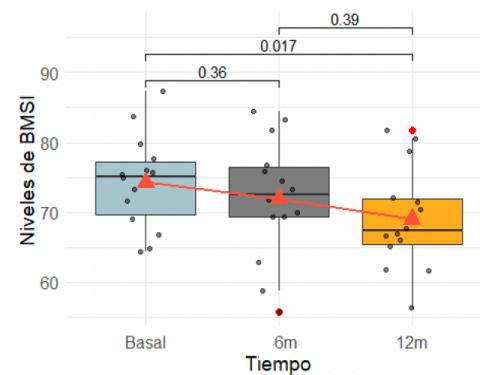
Los resultados se expresan como media \pm DE del % de cambio

23.c) Mujeres

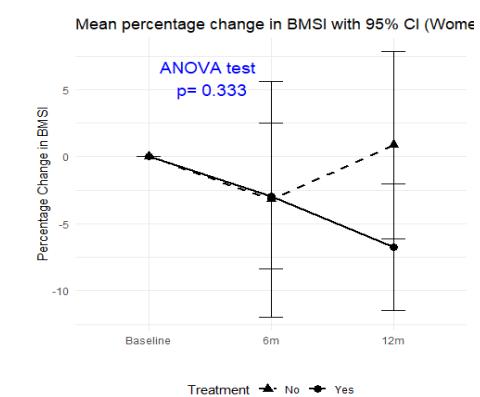
No tratadas



Tratadas



Tratadas versus no tratadas



		Basal	6m	12m
BMSI	N valida	14	14	14
	Media \pm DE	74.42 \pm 9.90	69.69 \pm 10.72	72.36 \pm 5.63
Los resultados se expresan como media \pm DE				

		Basal	6m	12m
BMSI	N valida	14	14	14
	Media (DE)	74.30 \pm 6.72	71.96 \pm 8.59	69.09 \pm 7.40
Los resultados se expresan como media \pm DE				

		Treatment	No Treatment
BMSI change 0-6m (%)	N valida	15	18
	Media (DE)	-2.94 \pm 10.19	-3.18 \pm 18.20
BMSI change 0-12m (%)	N valida	14	15
	Media (DE)	-6.75 \pm 8.85	0.85 \pm 14.53
Los resultados se expresan como media \pm DE del % de cambio			

Tabla17. Características de hombres versus mujeres tratadas

	n	Men N=23	Women N=16	p-value
Age (years)	23/16	64 (50 - 70.5)	58 (48 - 70)	0.652
Diabetes Mellitus n, (%)	23/26	5 (21.7%)	3 (18.8%)	1
Dialysis vintage, months	17/12	20 (11-32)	26.5 (18-46)	0.215
Treatment with DMab, n (%)	23/16	3 (42.9%)	4 (57.1%)	ns
T-score (baseline) (SD)				
Lumbar spine	21/16	-1.32 (1.67)	-2.35 (1.16)	0.035
Femoral neck	21/15	-2.46 (0.74)	-2.28 (1.49)	0.847
Total hip	21/16	-2.28 (0.95)	-2.35 (1.07)	0.832
Ultradistal radius	16/13	-2.26 (1.83)	-3.48 (1.02)	0.045
Bone turnover markers (baseline)				
PTH (pg/mL)	23/14	250 (204 - 351)	180 (126 -283)	0.216
TRAP 5b (U/L)	16/4	4.3 ± 2.5	1.5 ± 0.7	0.001
P1NP (μg/L)	16/4	28.7 (23.8 - 49.5)	93.1 (77.9- 114.6)	0.022
BAP (μg/L)	16/4	9 (7.75 - 11.75)	12 (6.8- 17.5)	1
Bone turnover markers (12 m)				
PTH (pg/mL)	21/16	100 (71 - 164)	113 (62- 245)	0.757
TRAP 5b (U/L)	17/7	3.57 ± 1.69	1.49 ± 1.97	0.015
P1NP (μg/L)	17/7	33.7 (22.5 - 53.4)	43.4 (24.3 - 51.3)	0.757
BAP (μg/L)	17/7	8 (7-10)	9 (7-15)	0.774
Cumulative GC dose at 12 m (mg)	23/16	2620 (2490- 2880)	2585(2478- 2718)	0.657
eGFR (12 m)	23/16	42.6 ± 15.7	49.4 ± 22.9	0.312

Data are presented as mean ± SD, median (IQR), or n (%), with P-values derived from Student's t-test, Wilcoxon rank-sum test, or Pearson's χ^2 test, respectively

DMab: Denosumab, SD: Standard Deviation , PTH: Parathyroid Hormone, GC: Glucocorticoids, eGFR: estimated glomerular filtration rate, BAP: Bone alkaline phosphatase;P1NP: Procollagen type 1 N-terminal propeptide;TRAP 5b: Tartrate-resistant acid phosphatase 5b

5.3.3.2.Medido a través de DXA y TBS

En la cohorte total y en las mujeres observamos un aumento significativo de la DMO a nivel de *columna lumbar* y *cadera total*, así como un aumento del TBS en los pacientes

tratados respecto a los no tratados. Sin embargo, en el grupo de los hombres solo se observó un aumento significativo de la DMO a nivel lumbar (**Tabla 18**).

Tabla 18. Porcentaje de cambios 0-12 meses en DXA y TBS en pacientes tratados vs no tratados

	N	Treated N=39	No treated N=76	p-value
All cohort				
LS BMD, gr/cm ² (%)	26/54	2.52 ± 5.44	-1.55 ± 4.85	0.002
FN BMD, gr/cm ² (%)	26/54	-0.95 ± 5.25	-2.25 ± 3.94	0.270
TH BMD, gr/cm ² (%)	27/54	3.25 ± 6.31	-0.93 ± 4.80	0.004
UD BMD, gr/cm ² (%)	21/48	-6.57 ± 6.97	-3.90 ± 6.39	0.141
TBS (%)	29/53	0.95 ± 5.53	-2.42 ± 4.58	0.007
Men				
LS BMD, gr/cm ² (%)	14/38	2.63 ± 4.41	-1.43 ± 4.74	0.008
FN BMD, gr/cm ² (%)	14/40	-0.65 ± 4.01	-1.95 ± 3.67	0.298
TH BMD, gr/cm ² (%)	14/40	0.67 ± 5.47	-1.02 ± 4.59	0.314
UD BMD, gr/cm ² (%)	11/34	-6.01 ± 5.11	-4.77 ± 6.32	0.516
TBS (%)	15/39	-0.18 ± 5.75	-2.40 ± 4.54	0.193
Women				
LS BMD, gr/cm ² (%)	14/15	5.99 ± 6.53	-2.74 ± 3.99	<0.001
FN BMD, gr/cm ² (%)	13/15	1.99 ± 7.58	-2.17 ± 5.76	0.119
TH BMD, gr/cm ² (%)	14/15	6.90 ± 6.72	0.62 ± 7.32	0.023
UD BMD, gr/cm ² (%)	9/14	-5.80 ± 8.13	-1.77 ± 6.25	0.227
TBS (%)	14/14	2.17 ± 5.22	-2.49 ± 4.85	0.022

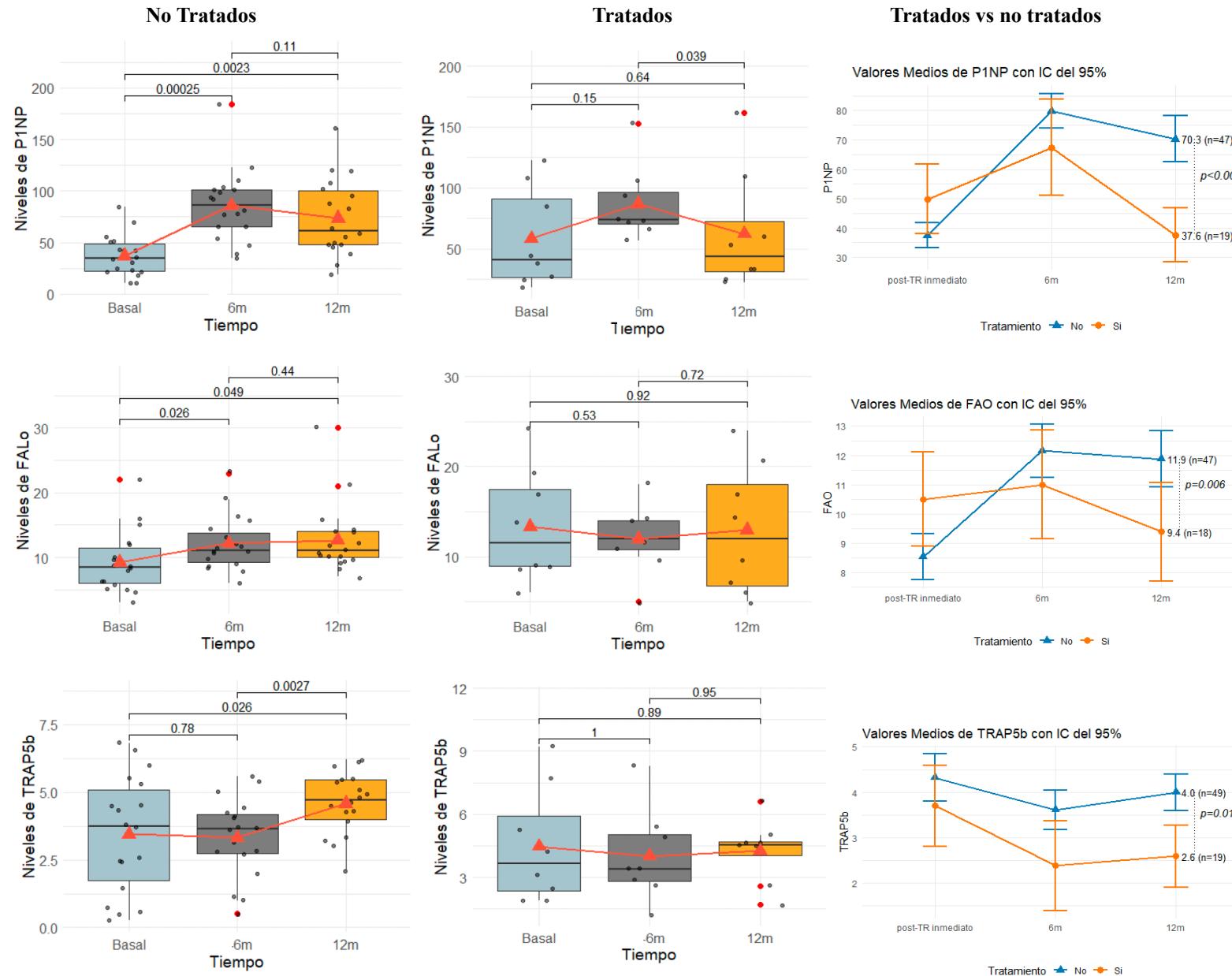
Data are presented as mean ± SD with P-values derived from Student's t-test

BMD: Bone Mineral Density; FN: Femoral Neck; LS: Lumbar Spine; TH: Total Hip; TBS: Trabecular Bone Score; UD: Ultradistal Radius

5.3.3.3.MRO

El comportamiento de los biomarcadores de formación y resorción ósea fue diferente en los pacientes tratados con antiresortivos respecto a los no-tratados (**Figura 24**). A diferencia del grupo no tratado, los pacientes tratados no mostraron un incremento de los MRO a los 12 meses (P1NP: 41,4 [26,6 – 90,8] vs 43,6 [31,2 – 72,8] ug/L; FAO: 11,5 [9,0 – 17,5] vs 12 [6,8- 18.0] ug/L; TRAP5b: 4,47 ± 2,74 vs 4,26 ± 1,50 U/L). P1NP disminuyó significativamente durante el segundo semestre en el grupo tratamiento (74,0 [70,5 – 96,9] vs 43,6 [31,2 - 72.8] ug/L) en el grupo tratado. Los niveles de FAO, P1NP y TRAP 5b fueron significativamente menores en el grupo tratado a los 12 meses, mientras que no se observaron diferencias entre grupos en el momento post-TR inmediato (pre-tratamiento) (**Figura 24**)

Figura 24. Evolución de los MRO durante el primer año post-TR en pacientes no tratados y tratados



5.3.3.4. Análisis multivariante

Se realizó un análisis multivariante para el cambio de BMSI 0-12m (% de cambio) en el grupo de los hombres incluyendo las variables: tratamiento, edad, DM, FGe a los 12m, PTH a los 12m, tratamiento con calcio a los 12 meses y tratamiento con vitamina D nativa a los 12 meses. Mediante el procedimiento de selección de variables por pasos (stepwise), se observó que las variables relacionadas con el % de cambio BMSI entre el momento basal y a los 12m fueron el tratamiento con antiresortivos, la edad y no tomar vitamina D nativa a los 12 meses. En el grupo no tratado se confirma la disminución significativa de los valores del BMSI a los 12 meses, de forma independiente al resto de variables. También contribuyen al cambio la edad y no tomar vitamina D nativa (**Tabla 19**).

Tabla 19. Multivariante para el cambio de BMSI (basal-12 meses) en hombres (modelo lineal)

Variable	Coeficient	IC 95% (Inferior limit)	IC 95% (Superior limit)	P-value
(Intercept)	-31.96	-51.81	-12.10	0.003
No AR treatment	9.06	1.31	16.81	0.024
Age	0.37	0.08	0.67	0.016
No Vitamin D treatment	8.22	-0.96	17.39	0.050

AR: antiresorptive

5.4. Tolerancia a la técnica

El 14,3%, 20,2% y 2,3% de los pacientes respondieron que habían experimentado algo de dolor durante el procedimiento en el momento basal, en el control a los 6 meses y a los 12 meses, respectivamente. La media de dolor, dentro de la escala analógico visual (sobre 10) fue de solo $0,9 \pm 1,5$; $0,62 \pm 1,29$ y $0,49 \pm 1,27$, respectivamente. El 88,6% de los pacientes refirieron que repetirían la técnica. De un total de 322 microindentaciones realizadas, se objetivaron 2 (0,6%) complicaciones (molestia residual en la zona de IMI y celulitis).

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

En este estudio analizamos la resistencia ósea, medida a través del índice de resistencia ósea (“Bone Material Strength index”, **BMSi**) evaluado por microindentación por impacto (“Impact Microindentation”, **IMI**) así como el fenotipo óseo completo (DXA, TBS, DXA3D y MRO) en una cohorte de pacientes que reciben un TR de novo y su evolución durante el primer año, valorando su utilidad clínica.

6.1. DMO está disminuida en el paciente TR de novo

El riesgo de fractura aumenta en paralelo con la disminución de la función renal²¹. Estudios prospectivos de cohortes han demostrado que la DMO es un buen predictor de fracturas periféricas y de cadera en todo el espectro de la ERC^{83,84,127}. En el TR, también hay estudios que indican que una baja DMO puede predecir el riesgo de fractura^{27,85}. Por ello, las guías de práctica clínica sugieren realizar una DXA en pacientes TR estadios 1T-5T con factores de riesgo para OP si el resultado va alterar la decisión terapéutica (2C), así como también en pacientes con ERC estadios 3a-5D con alteraciones del CKD-BMD y/o factores de riesgo para OP (2B)^{86,128}. En este trabajo realizamos una DXA en el post-TR inmediato. El 59% (cadera total), 69%, (cuello femoral), 45% (columna lumbar) y 56% (radio UD) de nuestros pacientes con ERCT que se sometieron a un TR de novo, presentaron una DMO baja. Nuestros datos confirman pues que la ERCT es un estado de baja DMO^{129,130}. En una cohorte belga de 518 receptores en el momento del TR, con características similares a nuestra cohorte, los autores observaron que, acorde con nuestros datos, la prevalencia de OP variaba entre 10-35% dependiendo de la localización. La prevalencia de osteopenia y OP en *cuello femoral* en nuestros pacientes fue del 46% y 23% respectivamente, solo discretamente diferente en cuanto a osteopenia femoral al estudio de Evenepoel et al. en el que describieron un 55% y 22,1%, respectivamente²⁷. El riesgo de fractura aumenta a medida que progresá la ERC, siendo la tasa de fractura de cadera mayor que en la población general¹, pero a pesar de ello las tasas de tratamiento anti-fractura específico en la población renal es baja. En un estudio nacional español donde se incluyeron 162 pacientes con ERC estadios 3-5D y OP densitométrica o clínica, se observó que hasta el 40% no llevaban tratamiento específico anti-fractura³². En nuestra cohorte de TR a pesar de que la incidencia de OP fue entre el 15-32%, dependiendo de la localización, ningún paciente llevaba tratamiento.

Es llamativo, sin embargo, que a nivel lumbar la tasa de DMO normal fue mayor respecto a otras localizaciones, probablemente debido a que los pacientes con ERCT suelen tener más

afectado el esqueleto periférico (con mayor afectación cortical) debido al efecto del hiperparatiroidismo. Otra posible explicación sería que la columna puede estar afectada por artefactos que sobreestiman la DMO, como la presencia de osteofitos o cambios degenerativos y, aunque discutido, por las calcificaciones vasculares ¹³¹.

6.2. TBS se encuentra degradado en el paciente TR de novo

En nuestra cohorte, el TBS en los pacientes con ERCT y un TR de novo también se halla muy significativamente afectado, ya que menos de la mitad de los pacientes presentaron un TBS normal ($\geq 1,350$), 28% parcialmente degradado y el 31% presentaron un TBS totalmente degradado ($< 1,200$).

La DXA es el *gold standard* para predecir el riesgo de fractura, también en el paciente renal, sin embargo, presenta algunas limitaciones, como por ejemplo que solo mide *cantidad* y no *calidad* ósea. La resistencia ósea no viene solo determinada por la cantidad de hueso (medida a través de DXA), sino que también depende de las propiedades estructurales, mecánicas o materiales del hueso que no son captadas por la densitometría, como, por ejemplo, la microarquitectura trabecular ósea, elasticidad, disposición espacial trabecular o la calidad de la matriz de colágeno. Los pacientes con OP secundaria o con enfermedades metabólicas coexistentes (DM tipo 2, virus de la inmunodeficiencia humana, enfermedades hematológicas, tratados con GC o ERC), en los que la calidad ósea está frecuentemente afectada (no solo la cantidad), suponen un reto para la estratificación del riesgo de fractura, ya que el estudio basado únicamente en densitometría posiblemente lo infraestimará.

Existen diferentes técnicas para valorar la *calidad* ósea, algunas más invasivas, como la clásica biopsia ósea, y otras menos conocidas o no invasivas como los MRO, la HR-pQCT, la microrresonancia magnética nuclear de imagen, el análisis de elementos finitos, la espectroscopia de infrarrojos transformada de Fourier o la DXA-3D ¹³². La mayoría de estas técnicas no están ampliamente implementadas en la práctica clínica diaria por su complejidad o elevado coste, siendo relegadas únicamente al área de la investigación.

El TBS es la técnica que más habitualmente se emplea para valorar la calidad ósea en la práctica clínica habitual y está aprobada por la FDA (*Food and Drug Administration*) para la valoración del riesgo de fractura. Como se ha comentado, el TBS se correlaciona con la microarquitectura trabecular del hueso ¹³³ y un valor $\geq 1,350$ se considera que indica que la microarquitectura trabecular es densa y la estructura trabecular se encuentra bien conectada.

En población general, es un predictor de fractura independiente de la DMO¹³⁴ y se ha incorporado a escalas de predicción de riesgo, como FRAX®; sin embargo, se utiliza más como elemento adyuvante a la DMO, ya que la mayoría de las guías de práctica clínica no recomiendan aún su uso. Naylor *et al.* llevaron a cabo un estudio retrospectivo en una cohorte de 679,114 pacientes, donde demostraron que niveles disminuidos de TBS se asociaban de forma independiente a un 60% más de riesgo de sufrir una fractura mayor osteoporótica¹³⁵. Sin embargo, otro estudio reciente con mayor representación de pacientes con ERC (1,624 pacientes con FGe de 30-60 mL/min/1,73 m²; y 441 con FGe <30 mL/min/1,73 m²) concluyó que el TBS se asocia a niveles bajos de FGe, pero no se evidenció ninguna asociación significativa con el riesgo de fractura¹³⁶. En cambio, el TBS ha demostrado su utilidad en la predicción del riesgo de fracturas en pacientes trasplantados renales y en HD, aunque los datos son limitados.^{137,138}.

El TBS medio en nuestra cohorte fue de 1,285±0,133. En otros estudios similares al nuestro, observaron que el TBS, en el paciente en el momento que recibe un TR, es significativamente menor comparado con una población sana (1,20 [1,11-1,3] versus 1,31[1,19-1,43]), incluso después de ajustar para edad, sexo y IMC⁴³. Bouquegneau *et al.* observaron también que el 64% de pacientes en el momento del TR presentaron un TBS < 1,370¹³⁹. Múltiples estudios en pacientes en diálisis han demostrado de forma universal que TBS es menor comparado con sujetos normales constatando que la microarquitectura en la ERCT suele estar degradada¹⁴⁰. Por ello, TBS es una herramienta derivada de la DXA que podría dar una información complementaria a la DMO en la estratificación de riesgo y monitorización de la calidad ósea en los pacientes TR de novo.

6.3. TBS y BMSi se correlacionan

En nuestro estudio observamos una correlación significativa entre TBS y BMSi, lo que sugeriría que TBS podría también captar información no solo trabecular sino también de la cortical ósea en localizaciones periféricas, como la tibia. Así, más allá de estimar principalmente la microarquitectura trabecular, TBS se ha asociado con grosor, área, porosidad y densidad cortical tanto en pacientes con ERC¹⁴¹ como en el TR¹⁴², además de otros parámetros de microarquitectura trabecular medida por HR-pQCT en localizaciones extra axiales como radio UD o tibia. Sin embargo, en nuestro estudio observamos que la correlación entre TBS y BMSi fue limitada ($r=0,4$), por lo que consideramos que TBS es una

medida fundamentalmente trabecular, mientras que IMI lo es de hueso cortical, aunque ambas técnicas probablemente ofrecen información complementaria sobre la calidad ósea. De este modo, en nuestro trabajo observamos que los pacientes con un TBS degradado presentaron un BMSI 7,4 puntos inferior a aquellos con TBS normal y en el análisis multivariante TBS y BMSI se asociaron de forma positiva, significativa e independiente de DMO. Estos resultados reflejan la capacidad de TBS y BMSI de capturar las alteraciones esqueléticas de una forma más amplia y probablemente complementaria. De hecho, en población general, TBS ha demostrado también predecir el riesgo de fractura de cadera de forma independiente a la DMO y la edad ¹⁴³.

6.4. BMSI está disminuido en el paciente TR de novo

Como ya se ha comentado, en los últimos años se han desarrollado otras técnicas novedosas, como la IMI, con el objetivo de evaluar la resistencia ósea desde una perspectiva global y de una forma mínimamente invasiva, proporcionando información sobre los dos componentes: calidad y cantidad ósea.

Tras un total de 322 microindentaciones pudimos constatar que, de acuerdo con lo ya publicado ^{101,144}, la tolerancia y aceptación son excelentes por parte de los pacientes. La media de dolor, evaluado mediante una escala analógico visual de 0 a 10, fue inferior a 1. Asimismo, la tasa de complicaciones fue mínima, lo que se traduce en que la IMI es una técnica segura y permite una exploración iterativa. Los pacientes únicamente explican una mínima molestia durante la aplicación de la anestesia, pero el procedimiento en sí es prácticamente indoloro. La técnica se realizó asegurando índices de estabilidad adecuados tanto en las mediciones sobre el hueso como en el bloque de control, lo que aporta solidez y fiabilidad a los resultados obtenidos.

El valor de BMSI en nuestra cohorte fue de $77,0 \pm 8,6$, también menor comparado con estudios en población sana (USA, Europa y Australia) que establecen, para una edad entre 55-64 años, un valor de normalidad de $81,1 \pm 8,4$ ¹⁰³. Cuando estratificamos por sexo también pudimos corroborar que tanto los hombres ($79,0 \pm 7,5$ vs $84,2 \pm 6,9$) como las mujeres de nuestra cohorte ($72,4 \pm 9,5$ vs $77,8 \pm 10$) presentan un BMSI menor respecto a la población sana ¹⁰³. Es sabido que existen diferencias de BMSI en población sana según el área geográfica; por ejemplo, las mujeres españolas tienen un BMSI mayor que las noruegas ¹⁴⁵. El área geográfica influye en las características clínicas y de fenotipo óseo, por lo que

obtener información en diferentes poblaciones es necesario. Cuando se compara con una población control catalana sana (n=94) con edad similar, el BMSi en los pacientes con ERCT en el momento del TR, también presentan un BMSi menor (BMSi 79 [71,8-84,2] vs 82,6 [77,5-88,9])⁴³, pudiendo confirmar así que nuestra cohorte presenta también un BMSi inferior a los controles de nuestra propia población.

Existen pocos estudios en la literatura que evalúen la resistencia ósea medida a través de IMI en el paciente renal^{43,75,121,146}. Nuestro trabajo presenta la mayor cohorte hasta la fecha en la que se ha evaluado la resistencia ósea mediante IMI, con un total de 123 pacientes TR de novo. Pérez-Sáez *et al.* compararon el fenotipo óseo en pacientes con ERCT (53,7% mujeres, edad media 56 años) en el momento del TR con 94 controles con función renal normal. Los pacientes, de forma similar a nuestra cohorte, presentaban un aceptable control de los parámetros de metabolismo óseo mineral (PTH 214 [102-390] pg/ml) con un tiempo en diálisis de 21[11-36] meses y una edad similar. El porcentaje de mujeres fue mayor en la cohorte de Pérez-Sáez, así como la prevalencia de fracturas vertebrales (26,4%). Estos autores microindentaron a 35 pacientes, 8 días después del TR (4 días más tarde que en nuestro estudio), siendo BMSi significativamente menor cuando se comparaba con el grupo control sano [79,0 (71,8-84,2) vs 82,6 (77,5- 88,9)]⁴³. El BMSi en nuestro estudio fue unos 2 puntos más bajo respecto a la cohorte de Pérez-Sáez, aunque estas diferencias probablemente sean poco significativas. En conjunto, nuestros hallazgos confirmarían los de Pérez-Sáez *et al.*, en cuanto a que la resistencia ósea del paciente con ERCT en el momento del TR se encuentra significativamente disminuida.

6.5. BMSi mide resistencia ósea y captura el riesgo de fractura, independientemente de DMO

Estudios observacionales han revelado que la mayoría de las fracturas no se producen en pacientes con OP densitométrica^{87,147,148}, resaltando la idea de que más allá de la *cantidad* ósea, la *calidad* ósea también determina el riesgo de fractura. En un estudio de 616 mujeres postmenopáusicas, tan solo el 26,9% de las fracturas ocurrían en mujeres con OP (el 16,6% presentaban una DMO normal, y el 56,5%, osteopenia)⁸⁷. En nuestra cohorte, los pacientes con OP densitométrica presentaron un BMSi más bajo que los pacientes con una DMO

normal; sin embargo, BMSi se correlacionó tan solo de forma marginal con la DMO en cualquier localización y no se observaron diferencias en BMSi entre osteopenia y OP. Jasiwal *et al.* estudiaron una corte poblacional de 647 mujeres suecas de edad avanzada (75-80 años), donde no observaron ninguna o muy débil correlación entre BMSi y DMO ¹⁰⁴. La correlación de BMSi con densidades volumétricas (DXA-3D) en nuestro estudio también fue mínima, siendo solo significativa con el compartimento cortical, surgiendo una asociación entre BMSi y las propiedades corticales del hueso. Del mismo modo, aunque las correlaciones con DMO areal fueron marginales también, tan solo observamos significación estadística en cadera o cuello femoral donde hay mayor proporción de hueso cortical, no siendo significativa tampoco la correlación con la DMO en columna lumbar, de predominio trabecular. Cabe señalar también que en el análisis multivariante observamos cómo la DMO en cuello femoral no mostró un efecto independiente en los valores de BMSi. La ausencia de diferencias significativas en el BMSi entre pacientes con osteopenia y OP sugiere que la resistencia ósea podría encontrarse igualmente comprometida en ambos grupos, escapando a la detección mediante la DXA convencional. Estos resultados refuerzan la idea de que BMSi evalúa propiedades estructurales y mecánicas del hueso que van más allá de la DMO, lo que podría explicar por qué la mayoría de las fracturas ocurren en pacientes con osteopenia densitométrica o incluso con una DXA normal. Asimismo, la calidad ósea se considera un elemento importante a la hora de estratificar el riesgo de fractura, especialmente en los pacientes con OP secundarias a enfermedades metabólicas, como la ERC, donde la calidad ósea puede hallarse especialmente afectada ³⁶.

En nuestros pacientes TR de novo, también pudimos observar cómo aquellos que presentaban el antecedente de fractura por fragilidad, mostraban unos valores medios de BMSi menores que los que no presentaban este antecedente cuando, sorprendentemente, DMO fue similar en todas las determinaciones. El porcentaje de mujeres en los grupos fue similar, eliminando el sesgo de género en este resultado. De manera concordante con el BMSi, los valores de TBS fueron significativamente más bajos en el grupo con antecedentes de fractura, sugiriendo que ambos índices son medidas de calidad ósea que pueden aportar información complementaria más allá de la cantidad.

Estos hallazgos ya han sido reportados por otros autores en población sin enfermedad renal. Malgo *et al.* analizaron el BMSi de 90 pacientes (edad media 61 años, 53 mujeres y 37 hombres) con baja DMO en un estudio de corte transversal. BMSi fue comparable en

pacientes con osteopenia versus OP ($81,2 \pm 0,7$ vs $79,9 \pm 0,8$; $p= 0,230$). En el grupo de pacientes afectos de osteopenia, los valores de BMSi fueron significativamente menores en los que habían sufrido una fractura respecto a los que no ($80,3 \pm 0,7$ vs $83,9 \pm 1,2$; $p = 0,015$), a pesar de que no existían diferencias clínicas y bioquímicas relevantes entre ellos. En la línea con nuestros datos, en este estudio también, los pacientes que habían sufrido una fractura presentaron niveles de BMSi menores que los pacientes no fracturados ($79,9 \pm 0,6$ vs $82,4 \pm 1,0$; $p=0,032$), a pesar de que no se encontraron diferencias en la DMO en cuello femoral o columna entre los 2 grupos ¹¹⁰.

Sin embargo, los estudios publicados sobre la asociación entre BMSi y fracturas no son del todo homogéneos ^{102,105,111}. En un reciente estudio prospectivo de cohortes sin ERC, Jaiswal *et al.* observaron, de forma sorprendente, que el *aumento* de BMSi se asoció con un aumento de sufrir una fractura mayor osteoporótica (HR=1.29, 95% CI 1.07-1.93), sobre todo en el cuartil más elevado de BMSi ¹⁰⁴. Las razones que podrían explicar las diferencias con nuestros resultados son: el tipo de población (mujeres más mayores), la metodología de la indentación, la clasificación de las fracturas o las diferencias geográficas ¹⁰⁴. Los autores especulan que, a partir de un cierto umbral, BMSi podría reflejar huesos más quebradizos por un incremento excesivo de mineralización. El aumento desproporcionado del *ratio mineral-to-matrix* podría restarle al hueso elasticidad o plasticidad para resistir a un trauma sin romperse pese a su mayor densidad local. Estos datos contradictorios confirman la necesidad de continuar realizando estudios en distintas poblaciones y grupos de riesgo para valorar la utilidad clínica de la IMI.

6.6. Parámetros bioquímicos y MRO durante el primer año de TR

Los cambios en el calcio, fosfato, vitamina D y PTH después del TR son frecuentes, sobre todo durante los primeros meses post-TR. Los valores de los parámetros esenciales del metabolismo mineral en nuestros pacientes (PTH 236 [148-328] pg/ml, calcio $2,23 \pm 0,2$ mmol/l, fosfato $1,63 [1,40-2,06]$ mmol/l, vitamina D 20,3 [11,2-26,7] ng/ml) se corresponden a una población razonablemente bien controlada con el tratamiento, según las guías KDIGO actuales ⁸⁶. La conocida disminución abrupta de los niveles de PTH que observamos durante los primeros 6 meses post-TR es debida a la resolución del hiperparatiroidismo por una mejoría en la producción de calcitriol al restaurarse la masa

renal, al menos parcialmente, con el TR (aumentando la actividad de la 1-alfa hidroxilasa renal y disminuyendo la del FGF-23). Nuestros resultados son pues consistentes con los hallazgos en cohortes previas que muestran una evolución similar de estos valores durante el primer año post-TR ^{22,149}. Por ejemplo, Evenepoel *et al.* observaron una disminución del 59,5% en los valores de PTH, muy similar a la reducción que nosotros observamos (62,8%)²². La persistencia de un hiperparatiroidismo post-TR se ha asociado a un deterioro de la cortical ósea que podría explicar los altos índices de fractura en el esqueleto periférico en esta población ⁷¹. De la misma manera, mayores descensos en los niveles de PTH se han asociado con una mejoría de la DMO durante el primer año post-TR ¹⁵⁰.

PTH es un importante conductor del recambio óseo y desempeña un papel esencial en la conservación de la masa e integridad ósea. No obstante, niveles excesivamente altos y persistentes de PTH, provocan un desequilibrio favoreciendo la resorción (a través sobre todo de la activación osteoclástica) sobre la formación ósea, que resultaría en una pérdida de masa ósea, preferentemente en zonas corticales. Todavía no está completamente definido qué propiedades del hueso exactamente mide IMI. Rokidi *et al.* demostraron la asociación entre BMSi y las propiedades materiales de la cortical ósea como el “ratio mineral-to-matrix” o los “collagen cross-links” a través de métodos de espectrometría ^{107,108}. Con el objetivo de explorar si la microindentación refleja propiedades del hueso cortical, y considerando que la PTH impacta preferentemente sobre este compartimento óseo, analizamos si existían diferencias en el BMSi entre los distintos rangos de PTH. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el BMSi entre los distintos grupos según niveles de PTH, se observó una tendencia numérica a un menor BMSi en los pacientes con PTH > de 9 veces el límite alto de la normalidad para el ensayo usado ($72,6 \pm 8,8$) en comparación con aquellos con niveles entre 2 y 9 veces ($77,8 \pm 7,1$) o bajos [< 2 veces el límite alto de la normalidad ($78,4 \pm 7,6$)]. En otros estudios con pacientes con hiperparatiroidismo primario (sin ERC), BMSi fue significativamente menor que en controles ($78,2 \pm 5,7$ vs. $82,8 \pm 4,5$; $p < 0,001$), independientemente de la DMO ¹¹⁹. Esta aparente discrepancia con nuestros resultados podría atribuirse a la limitada potencia estadística derivada del reducido tamaño muestral. En este contexto, y dado que niveles muy altos de PTH se han asociado con mayor riesgo de fractura y pérdida de masa ósea cortical, nuestros resultados refuerzan la importancia de un control adecuado del hiperparatiroidismo en la ERCT.

En una submuestra se analizaron los marcadores de formación (FAO, P1NP) y resorción ósea (TRAP5b). La FAO es liberada por los osteoblastos durante el proceso de mineralización, y P1NP es un fragmento liberado cuando el colágeno se deposita en la matriz ósea, por lo que ambos son considerados marcadores de formación ósea. TRAP5b es una enzima originada en los osteoclastos y es muy específica de resorción ósea. En nuestro estudio observamos, en los pacientes no tratados, un aumento de los marcadores de formación ósea al año del TR, siendo este incremento particularmente notable durante los primeros 6 meses. TRAP5b se mantuvo estable los primeros 6 meses y posteriormente se observa un aumento a los 12 meses. El comportamiento de los MRO observado no coincide con otras series publicadas previamente donde se observa una disminución de los biomarcadores de recambio óseo durante el primer año post-TR^{22,81}. La diferencia que observamos respecto a los otros estudios puede ser debida al efecto de los GC. La determinación inicial de los MRO en nuestro estudio se realizó a las 48h post-TR donde los pacientes ya habían recibido una dosis media estimada de GC aproximada de 300 mg, mientras que en el estudio belga²² se realizaron pre-TR o el mismo día de la intervención, cuando todavía no habían recibido GC. El principal mecanismo por el cual la terapia con GC se asocia a un elevado riesgo de fractura es por la supresión de la formación ósea. La disminución de la formación ósea se inicia el primer día de administración del fármaco y es dosis dependiente, siendo máxima durante la primera semana; sin embargo, no se observan cambios en la resorción ósea dando lugar un desequilibrio en el remodelado^{151,152}. El efecto de los GC sobre la expresión de los MRO de formación pudo haber influido en los niveles de FAO y P1NP, siendo menores en nuestro estudio respecto a otras series (FAO: 8 vs 20,9 µg/l, P1NP: 35,2 vs 79 µg/l)⁸¹. En cambio, las diferencias en los valores a los 12 meses en los pacientes no tratados, cuando la dosis acumulada de GC se iguala en ambas series, fueron menos significativas, siendo: 11 vs 17,4 µg/l para FAO y 61,6 vs 64,3 µg/l para P1NP⁸¹. Por otro lado, en el estudio de Bonani *et al.*, donde se analizó P1NP y FAO 15 días después del TR (cuando el 100% de los pacientes ya estaba en tratamiento con GC), los valores observados fueron más similares a los encontrados en nuestro estudio⁷⁹. Podemos concluir que los GC posiblemente disminuyeron de forma temprana y significativa nuestros MRO basales, sobre todo los de formación ósea.

6.7. Evolución de la DMO durante el primer año de TR en pacientes sin tratamiento antiresortivo

En nuestra cohorte observamos globalmente una disminución significativa de los valores medios de T-score y DMO durante el primer año post-TR; sin embargo, los porcentajes de pérdida son menores que los observados en estudios previos ¹⁵³. Históricamente, los primeros 12–18 meses tras el TR se habían asociado con disminuciones drásticas de la DMO ¹⁵⁴, reflejando una pérdida de hasta el 9% durante el primer año ¹⁵³. Las altas tasas de pérdida ósea en el periodo inicial del TR se relacionaban con un elevado número de fracturas ¹⁵⁵. No obstante, los regímenes de inmunosupresión han cambiado en las últimas décadas, tendiendo a dosis más bajas de GC o a su retirada temprana. Los GC son fármacos osteotóxicos y su uso prolongado es un factor de riesgo importante de fractura. Los GC promueven la apoptosis osteoblástica disminuyendo la formación ósea y de forma concomitante reducen la apoptosis osteoclastica resultando en una excesiva resorción ósea ¹⁵⁶.

En nuestra cohorte observamos una disminución de DMO de – 1,55% en columna lumbar, - 2,25% en cuello femoral y -3,9 % en radio UD, en pacientes sin tratamiento antiresortivo. Recientemente, Jørgensen *et al.* analizaron los cambios de DMO durante el primer año post-TR en 209 pacientes (edad media 53 años, 65% hombres) con una dosis de GC acumulada similar a la nuestra (2,48 [2,05-2,81] gr de prednisona durante el primer año). Coincidiendo con nuestro estudio, observaron también una disminución significativa de la DMO en todas las localizaciones (-0,77% en LS, -1,15% en TH, -1,26% en FN, -2,61% en UDR) ⁸¹. Estos autores observaron una disminución >2,5% (mínimo cambio significativo) en el 37% de los pacientes a nivel lumbar, 39% en cadera total, 37% en cuello femoral y 53% en radio ultradistal ⁸¹. Asimismo, en nuestro estudio, el mayor porcentaje de disminución se observó en localización periférica (radio UD). En otro estudio Evenepoel *et al.* analizaron la evolución post-TR de 69 receptores (edad media 51 años, 57% hombres) observando, a diferencia de Jørgensen, una estabilidad de la DMO en todas las localizaciones excepto en radio UD (-2,2%) ²².

Jørgensen *et al.* demostraron una mayor pérdida de masa ósea en cuello femoral y cadera total en los pacientes con función renal subóptima del injerto, y en columna lumbar los que tuvieron mayor exposición a GC. Los pacientes que perdieron masa ósea versus los que no variaron, presentaron un descenso menos marcado, o incluso aumento, de los MRO a los 3 meses, señalando que la persistencia de un recambio óseo aumentado podría aumentar la pérdida de masa ósea durante el primer año post-TR. Los pacientes en nuestro estudio mejoraron la función renal y las alteraciones del metabolismo mineral, por lo que probablemente la pérdida de masa ósea observada podría ser atribuida al efecto de los GC. En un metaanálisis publicado hace unos años, Van Staa *et al.* estudiaron el impacto de la

dosis acumulada de GC sobre la DMO. Una dosis acumulada de GC de solo 1,5 gr puede resultar en una disminución de la masa ósea del -0,5% a nivel lumbar y -0,7% a nivel de cadera¹⁵⁶. En consecuencia, incluso en una época de protocolos de minimización de GC, aunque más limitada, su exposición continua teniendo un impacto negativo en el esqueleto en el post TR.

6.8. Evolución de BMSi y TBS durante el primer año de TR en pacientes sin tratamiento antiresortivo

La resistencia ósea medida a través de BMSi también disminuyó - 2,03% a los 12 meses del TR. TBS disminuyó - 2,49% al igual que BMSi, idea que refuerza la hipótesis de que ambos valores varían en la misma dirección y miden parámetros diferentes de la DXA. No obstante, la reducción parece limitada y acorde con la literatura previa donde se describe que los TR contemporáneos presentan un menor impacto en la microarquitectura ósea. Así, Pérez-Sáez *et al.* realizaron un estudio prospectivo durante el primer año de una pequeña muestra de pacientes TR (n=14) con edad (55 años) y dosis acumulada de GC (2360 mg) similar a nuestro estudio, siendo el porcentaje de mujeres ligeramente superior (47,2%). Ningún paciente se trató con antiresortivos. Los pacientes presentaron unos niveles inferiores de PTH (183 pg/ml) y mayor deficiencia de vitamina D (11,4 nmol/l) respecto a nuestra cohorte (PTH: 236 pg/ml, 25(OH) vitamina D: 20,3 nmol/L) en el momento del TR. Los parámetros de metabolismo mineral y el FGe a los 12 meses fueron similares a los de nuestro estudio. Estos autores analizaron los cambios en BMSi en el momento basal, a los 3 y 12 meses. El BMSi basal fue de 79,2 [73,2-85,4], similar a nuestra cohorte de pacientes no tratados (78,2); sin embargo, el TBS fue ligeramente inferior comparado con nuestros datos. El BMSi a los 12 meses fue de 80,1 [73-85,4]. Al no observar diferencias ni en BMSi ni en TBS a los 12 meses del TR, concluyeron que bajas dosis de GC en el post-TR tenían un impacto óseo limitado⁷⁵.

La evolución de la calidad ósea durante el primer año tras el trasplante renal, evaluada mediante HR-pQCT, ha mostrado resultados variables en la literatura. Meng *et al.* analizaron la evolución al año en 30 pacientes TR de novo y observaron una ligera pero significativa disminución del grosor trabecular, mientras que otros el grosor y la porosidad cortical se mantuvieron estables⁷⁴. Otros estudios, como el de Iyer *et al.*⁷¹, describieron un deterioro de la microarquitectura ósea cortical y trabecular, en radio y tibia, asociado a

pérdida de resistencia ósea. Estos hallazgos son coherentes con nuestros resultados, en los que también se detecta un impacto sobre la resistencia ósea, aunque su magnitud puede resultar aún dudosa desde un punto de vista clínico.

6.9. Impacto del tratamiento antiresortivo sobre el fenotipo óseo

A nuestro entender, este es el primer estudio que evalúa el impacto del tratamiento antiresortivo en la resistencia ósea medida a través de BMSi en el post-TR. Uno de los hallazgos principales que observamos fue una tendencia al aumento precoz del BMSi (a los 6 meses) en el grupo tratado versus el no tratado. Una de las limitaciones que presenta DXA es que muestra una cinética lenta a la hora de expresar cambios en la DMO, de manera que cuando se implementa un tratamiento, no se recomienda realizar un control densitométrico hasta al cabo de 1-2 años. Desarrollar técnicas de detección temprana permitiría optimizar la orientación terapéutica y poner de manifiesto antes posibles problemas de adherencia o eficacia del tratamiento. En nuestra cohorte, a diferencia del grupo no tratado, donde se evidenció una perdida significativa de BMSi, el grupo tratado no presentó dicha disminución. Por el contrario, se observó un incremento de +1,69 % a los 6 meses, aunque este cambio no alcanzó la significación estadística en la cohorte global. Mellibosvsky *et al.* investigaron si la microindentación podía detectar de forma temprana los cambios en las propiedades del hueso cortical inducidos por GC. Se incluyeron 52 pacientes que posteriormente se aleatorizaron para recibir suplementos de calcio + vitamina D o tratamiento antiresortivo (risedronato, denosumab o teriparatida). Tras 7 semanas de tratamiento, los pacientes con calcio + vitamina D experimentaron un deterioro significativo del BMSi; en cambio, los tratados con risedronato no mostraron cambios (-1,1%; p=0,83) y aquellos tratados con denosumab o teriparatida presentaron un aumento significativo del BMSi [(+9,4%; p=0,001); (+16,8%, p=0,043), respectivamente], manteniéndose estas tendencias durante 20 semanas. Durante todo el periodo de estudio no se observaron variaciones en la DMO ⁹⁸. El porcentaje de cambio tras el tratamiento fue muy superior al observado en nuestro estudio, probablemente debido a que denosumab y teriparatida presentan un efecto antiresortivo y anabólico, respectivamente, más potente y de aparición más rápida que los bisfosfonatos orales (82% del tratamiento antiresortivo usado en nuestra cohorte y sin potencia estadística suficiente para mostrar potenciales diferencias con los distintos tratamientos). En otra cohorte de 54 pacientes con función renal normal, sin tratamiento con GC (edad media 54 años, 63% mujeres), el tratamiento antiresortivo (+

vitamina D y calcio) durante $23,1 \pm 6,6$ meses mejoró significativamente el BMSi respecto al grupo control (vitamina D + calcio solo): $+ 7,8 \pm 3,1\%$ con denosumab y $+3,1 \pm 5,6\%$ con bisfosfonatos (16 oral, 7 endovenoso)¹⁰⁹. El aumento de BMSi fue independiente del tiempo de tratamiento, pero dado que en nuestro estudio el seguimiento no superó los 12 meses en pacientes tratados fundamentalmente con BF, desconocemos si una prolongación del tiempo de tratamiento hubiera podido mostrar diferencias significativas en la resistencia ósea.

En nuestro estudio, la DMO medida a través de DXA en pacientes tratados mejoró significativamente en columna lumbar y cadera total a los 12 meses comparado con los no tratados, mejorando también el TBS. Estudios previos han demostrado que el tratamiento antiresortivo durante el primer año de TR mejora la DMO, tanto con denosumab⁷⁹ como con BF endovenosos^{157,158} u orales¹⁵⁹. No se observaron diferencias significativas en la edad, el sexo, la dosis acumulada de GC o el FGe a los 12 meses entre los pacientes tratados y no tratados de nuestra cohorte, lo que sugiere que los cambios observados podrían atribuirse al efecto esperado del tratamiento.

6.10. Los MRO a los 12 meses del TR fueron menores en los pacientes tratados con antiresortivos versus los no tratados

En los pacientes tratados, los marcadores de formación y resorción ósea no mostraron un aumento durante el periodo de seguimiento y fueron significativamente más bajos respecto a los pacientes no tratados a los 12 meses. Los 2 grupos estaban balanceados para edad, nivel de PTH y función renal. Un estudio previo que evaluó la eficacia de dosis bajas de pamidronato en el post-TR inmediato, observó como los niveles de P1NP se normalizaron al tercer mes del tratamiento manteniéndose estables al año, comparado con un grupo placebo que recuperó los niveles¹⁶⁰. Bonani *et al.* también analizaron el efecto del tratamiento antiresortivo al año en pacientes TR de novo, pero tratados con denosumab (n=46), en un estudio aleatorizado y controlado con placebo (n=44). En el grupo de tratamiento, los biomarcadores de formación (P1NP, FAO) y resorción (CTX) también disminuyeron en comparación con el grupo control⁷⁹. Es bien sabido que los tratamientos antiresortivos inhiben la actividad osteoclástica y reducen la resorción ósea, restaurando el balance en el remodelado óseo. El *cross-talk* entre osteoblastos y osteoclastos¹⁶¹ explicaría por qué durante el tratamiento antiresortivo la formación ósea, reflejada en una disminución

de los biomarcadores FAO y P1NP, también disminuye. Los osteoclastos reclutan osteoprogenitores a través de factores como SIP (*sphingosine kinase*) o BMP6 (*bone morphogenetic protein-6*) que estimularán la formación ósea¹⁶¹. La disminución en la resorción ósea provocará una rápida reducción en la formación ósea debido a una menor liberación de estos factores (SIP, BMP6). El aumento de DMO durante el tratamiento antiresortivo se produciría por una disminución de la resorción más acusada que la disminución en la formación ósea, y esta supresión del recambio óseo aumentaría también el tiempo para la mineralización favoreciendo el aumento de densidad¹⁶². Sin embargo y como apuntábamos anteriormente, una excesiva disminución del recambio óseo podría disminuir propiedades del tejido óseo cortical disminuyendo la resistencia ósea, a pesar de aumentar la DMO. La disminución en la expresión de MRO se ha relacionado con un aumento de DMO. En la mujer postmenopáusica en tratamiento con alendronato, cuanto mayor es la disminución de los MRO a corto plazo, mayor es el aumento de DMO a largo plazo¹⁶³; sin embargo, estas mujeres tenían función renal normal y por lo tanto no presentaban osteodistrofia renal como en nuestros pacientes. En el ámbito nefrológico, Jørgensen *et al.* analizaron una cohorte de 209 pacientes TR de novo sin tratamiento antiresortivo y observaron que los pacientes que a los 12 meses del TR perdían más DMO, presentaban niveles de FAO, P1NP y TRAP5b más elevados respecto a los que habían mantenido una DMO estable⁸¹. Por lo tanto, la determinación de estos biomarcadores al inicio del tratamiento antiresortivo (no habitual en el contexto nefrológico) podría ser de ayuda para predecir la respuesta terapéutica.

6.11. Perspectiva de género en el fenotipo óseo

6.11.1. BMSi, TBS y DMO (lumbar y radio UD) es inferior en las mujeres TR de novo

El género es un factor determinante en la resistencia ósea. Es bien conocido que las mujeres presentan un riesgo de fractura mayor que los hombres¹⁶⁴ debido a varios factores interrelacionados: hormonales, morfológicos y microarquitectónicos. La caída de los niveles de estrógenos tras la menopausia induce un aumento del recambio óseo que conllevará una mayor resorción, con pérdida acelerada de cantidad de hueso trabecular y un aumento de la porosidad cortical¹⁶⁵. La protección hormonal conferida por la testosterona, cuyo descenso es progresivo con la edad, permite una preservación más prolongada de la integridad cortical

en hombres ¹⁶⁶. El esqueleto femenino, por otro lado, exhibe diámetros corticales más estrechos y menor área de sección transversal en localizaciones críticas, como la región superior del cuello femoral, lo que reduce significativamente la rigidez mecánica ósea ¹⁶⁷.

En nuestro estudio observamos que las mujeres presentaron un BMSi significativamente menor respecto a los hombres ($72,4 \pm 9,5$ vs $79,0 \pm 7,5$), sin diferencias de edad, tiempo en diálisis, % de DM, función renal o parámetros analíticos básicos del metabolismo óseo mineral. Estos resultados están en línea también con datos publicados recientemente que informan una diferencia promedio de 5,4 unidades entre géneros ¹⁰³. En un estudio realizado en otra región homogénea, también observaron que la media de BMSi fue menor en las mujeres respecto a los hombres ¹⁶⁸, minimizando el sesgo geográfico y confirmando nuestros resultados.

La diferencia que observamos es coherente con las características anatómicas y fisiológicas propias del hueso cortical entre ambos sexos. Diversos estudios han demostrado que los hombres presentan un mayor grosor cortical, menor porosidad y una microarquitectura más homogénea, lo que contribuye a una mayor resistencia frente a microfracturas, fenómeno captado directamente por la IMI ¹⁶⁹. Por otro lado, las mujeres presentan un mayor grosor de tejido subcutáneo en la región de la tibia en comparación con los hombres ¹⁷⁰, lo que podría atenuar parcialmente la fuerza de impacto durante la medición del BMSi mediante IMI. Esta hipótesis podría también explicar la correlación negativa que observamos entre el BMSi y el índice de masa corporal (IMC), contraria a lo esperado, dado que es ampliamente conocido que un IMC bajo es un factor de riesgo mayor para fractura, en parte por la menor estimulación mecánica que ejerce la carga sobre el hueso.

No obstante, la evidencia sobre el impacto del género en el BMSi es conflictiva en la literatura. Un estudio que analizó el BMSi en 37 pacientes con hiperparatiroidismo *primario* no halló diferencias entre sexos, sin embargo, el bajo tamaño muestral (9 hombres, 28 mujeres) pudo haber mermado el poder estadístico para detectar estas diferencias ¹¹⁹. Algunos estudios comparativos en pacientes con fractura establecida tampoco han observado diferencias en BMSi según el género. Esta discrepancia podría atribuirse a que el estado de fractura (igual que el hiperparatiroidismo) ejercería un mayor impacto en el valor de BMSi que el propio sexo ^{110,111}. Otros estudios que compararon BMSi en pacientes con HIV observaron un aumento significativo de los valores de BMSi en hombres respecto a mujeres ¹²⁰.

Las diferencias de género en relación con BMSi solo ha sido estudiado como objetivo principal en el estudio de Holloway-Kew *et al.*¹⁶⁸. En este análisis transversal de 220 participantes (165 hombres, 55 mujeres), emparejados por edad en proporción 3:1, se obtuvo un BMSi medio significativamente superior en varones ($82,8 \pm 6,8$) frente a mujeres ($75,7 \pm 7,4$; $p < 0,001$). Esta diferencia se mantuvo tras ajustar por peso y talla ($82,5 \pm 0,6$ vs $76,5 \pm 1,1$; $p < 0,001$), lo que sugiere que la resistencia ósea medida por IMI es mayor en hombres independientemente de la morfometría corporal¹⁶⁸. Aunque se trata de un objetivo secundario, nuestro estudio es probablemente el primero que compara directamente diferencias en BMSi y su evolución entre sexos en población renal. De hecho, Pérez-Sáez *et al.* no compararon directamente las diferencias en BMSI entre sexos en su población de TR de novo, pero sí observaron en el modelo crudo, que BMSi fue significativamente menor respecto a la población control tanto en las mujeres ($73,7 \pm 9,8$ vs $81,4 \pm 7,2$; $p < 0,001$) como en los hombres ($81,27 \pm 1,13$ vs $88,24 \pm 1,7$; $p < 0,002$)⁴³.

Aunque en las mujeres observamos en nuestra cohorte una menor superficie areal (gr/cm^2) de masa ósea en cadera total y cuello femoral, las diferencias en T-score no fueron significativas, lo que indica que la masa ósea relativa está equilibrada entre sexos en estas localizaciones. Esta aparente discrepancia entre la DMO y el BMSi podría indicar que, aunque la masa ósea en la cadera sea similar entre sexos, la calidad del hueso cortical —reflejada por el BMSi— está más deteriorada en mujeres. A partir del estudio multivariante, pudimos constatar que las mujeres presentaban un BMSi significativamente menor independientemente de la DMO en cuello femoral y cadera total. Aunque resulte llamativo que en nuestra muestra no se hayan observado diferencias significativas en el T-score entre sexos, debe tenerse en cuenta que se trata de una pequeña cohorte de mujeres jóvenes, y la DMO en cadera suele estar más comprometida en pacientes de mayor edad, donde las diferencias entre sexos posiblemente serían más evidentes. Sin embargo, si hay diferencias en calidad, exemplificando una vez más que BMSi aporta información adicional a DXA.

Observamos que el T-score fue inferior en mujeres en las regiones predominantemente trabeculares, como *radio UD* y *columna lumbar*, lo que sugiere un mayor compromiso del hueso trabecular en este grupo, probablemente relacionado con la pérdida estrogénica posmenopáusica. Las mujeres presentan en los siguientes 3-5 años de la post-menopausia, una disminución de la masa ósea (en comparación con los hombres) mucho más rápida. Esta pérdida inicial afecta predominantemente al hueso trabecular, que cumple funciones más

endocrinas (a diferencia del hueso cortical que es más estructural). Las mujeres de nuestra cohorte tenían de media 54 años y el 25% habían presentado una menopausia precoz, por lo que la perdida de DMO trabecular observada podría ser debida al impacto del déficit estrogénico ya que no hubo diferencias entre géneros respecto al uso de GC previo al TR o el % de DM.

El TBS también fue menor en las mujeres que en los hombres, sugiriendo no solo una menor cantidad sino también una calidad ósea más degradada en hueso trabecular. Esta peor microarquitectura ósea (menor densidad volumétrica y conectividad trabecular) observada podría facilitar la iniciación y propagación de *microcracks*. Por último, estudios biomecánicos revelan que, para un mismo nivel de densidad ósea, el factor de riesgo de fractura vertebral aumenta con la edad de forma más pronunciada en mujeres que en hombres¹⁷¹.

En resumen, en nuestro estudio observamos que las mujeres TR de novo presentaron un índice de resistencia menor que los hombres, que traduce posiblemente una alteración de la resistencia ósea cortical independiente de la masa ósea a nivel cortical (T-score similar en huesos largos, más ricos en hueso cortical) además de una disminución de la DMO trabecular así como una microestructura trabecular más degradada.

6.11.2. Perspectiva de género en la evolución fenotipo óseo durante el primer año de TR

En nuestra cohorte pudimos observar que las mujeres *no tratadas*, a diferencia de los hombres en los que disminuyó la DMO en columna lumbar (-1,43%), cuello femoral (-1,95%) y radio UD (-4,77%), presentaron una disminución de la DMO tan solo en a nivel de columna lumbar (-2,74%), sin cambios significativos en las otras localizaciones. TBS también empeoró durante el primer año únicamente en el grupo de los hombres no tratados. En la literatura se destaca la gran variabilidad interindividual en los cambios de masa ósea durante el primer año post-TR (entre el -22% a +17%)¹⁷². Cuando compararon las características entre el grupo de pacientes que ganaba, perdía o mantenía estable su masa ósea, no observaron diferencias entre géneros. Sin embargo, existe poco conocimiento sobre la influencia del sexo en la evolución del fenotipo óseo tras el TR.

La resistencia ósea medida a través de BMSi también disminuyó a los 12 meses del TR un – 3,0%, en los hombres *no tratados*, sin cambios significativos en el grupo de las mujeres.

No observamos diferencias significativas entre el grupo tratado y no tratado en cuanto a parámetros analíticos relacionados con el metabolismo óseo-mineral, función renal o dosis acumulada de GC a los 12 meses. Estos hallazgos sugieren que el sexo biológico actúa como un factor modulador independiente de la evolución ósea post-trasplante, probablemente también mediado por las diferencias estructurales del esqueleto y por trayectorias hormonales distintas que condicionan el impacto del remodelado óseo comentadas con anterioridad. Cabe plantear la hipótesis de si estas técnicas empleadas presentan la misma sensibilidad y especificidad para detectar cambios significativos en ambos sexos. El IMC puede influir en el valor de TBS ¹⁷³. En los individuos con mayor perímetro abdominal o mayor corpulencia, la absorción de rayos X es superior a la de los más delgados, por lo que los detectores de DXA captan una imagen con menor contraste ¹⁷⁴. Dado que TBS se basa en las variaciones de nivel de gris de la imagen, un contraste reducido puede traducirse en un patrón menos definido y, por tanto, en valores de TBS más bajos. En nuestra población, se confirma que el IMC fue significativamente mayor en los hombres que en las mujeres, por lo que los valores de TBS podrían haber infraestimado su evolución a largo plazo. BMSi evalúa específicamente las propiedades del hueso cortical, y dado que los hombres suelen presentar una cortical más gruesa y volumétrica, es plausible que las variaciones en su microestructura resulten más fácilmente detectables mediante IMI. Por el contrario, en las mujeres, el menor grosor cortical podría reducir la sensibilidad de la IMI para captar cambios tempranos. Adicionalmente, la mayor variabilidad del tejido subcutáneo peri-tibial en mujeres podría ser otra fuente potencial de sesgo. En conjunto, estas diferencias anatómicas y de composición de tejido blando podrían explicar por qué observamos con mayor claridad los cambios en BMSi en la cohorte masculina.

En resumen, el comportamiento de BMSi, TBS y DMO entre hombres y mujeres sin tratamiento antiresortivo durante el primer año del TR parece diferente. Serían necesarios futuros estudios con mayor tamaño muestral que implementaran la perspectiva de género en la evolución del fenotipo óseo en el post-TR para dilucidar si estas diferencias son debidas a la brecha de género o que el bajo tamaño muestral en las mujeres nos ha impedido detectar diferencias.

6.11.3. Perspectiva de género en el impacto del tratamiento antiresortivo

El impacto del tratamiento antiresortivo sobre el fenotipo óseo en función del género, no ha sido previamente estudiado en los estudios previamente citados. En nuestro estudio observamos nuevamente diferencias. En los hombres, el tratamiento se asoció a una mejoría significativa, no solo de la DMO en columna lumbar (+2,63%), sino también del BMSi (+5,56% a los 6 meses), en comparación con el grupo no tratado. En el análisis multivariante pudimos observar cómo el impacto del tratamiento antiresortivo en la resistencia ósea medida a través de IMI en los hombres fue independiente de otras variables que pueden influir en la misma, como el nivel de PTH o función renal al año. En contraste, en las mujeres tratadas no se observaron cambios significativos y la tendencia fue, sorprendentemente, hacia una disminución del BMSi. Sin embargo, la DMO sí mejoró en las mujeres tratadas (+5,99% en columna lumbar, +6,90% en cadera total). No se observaron diferencias en los grupos de hombres y mujeres tratados en relación a la edad, DM, dosis acumulada de GC o FGe a los 12 meses. La hipótesis que podría explicar estos resultados es que una disminución excesiva del recambio óseo en las mujeres tratadas con antiresortivos podría haber disminuido la calidad del hueso cortical por acúmulo de microdaño no reparado. Las mujeres tratadas presentaban unos niveles de TRAP5b inferiores que los hombres tanto a nivel basal como a los 12 meses, expresando una intensa disminución de la actividad osteoclástica (resortiva). Los niveles de P1NP en las mujeres disminuyeron además drásticamente tras el tratamiento, a los 12 meses del TR (93.1 a 43.4 $\mu\text{g/l}$) en comparación con los hombres donde se mantuvieron estables (28.7 a 33.7 $\mu\text{g/l}$), sugiriendo una mayor disminución del recambio óseo. El resultado final sería el de un estado óseo adinámico, donde las micro fisuras serían difíciles de reparar en presencia de una baja tasa de formación ósea¹⁷⁵. Se necesitan estudios prospectivos, con mayor tamaño muestral para confirmar esta hipótesis y valorar el impacto real en fracturas a corto y largo plazo.

6.12. Fortalezas del estudio

1. Se trata del estudio con mayor tamaño muestral en el análisis de la resistencia ósea en el paciente con TR de novo y su evolución durante los primeros 12 meses post-TR.
2. Los principales estudios previos prospectivos, con mayor tamaño muestral, que analizan la evolución del fenotipo óseo a los 12 meses post-TR no incluyen el

análisis de resistencia ósea a través de microindentación por impacto ni el análisis de TBS.

3. Se trata del primer estudio que evalúa el impacto del tratamiento antiresortivo a través de IMI en el post-TR. Los estudios publicados previamente excluían pacientes con tratamiento anti-fractura específico.
4. Aporta nueva información sobre el impacto del género en el comportamiento del fenotipo óseo en el post-TR.
5. Nuestro estudio es el primero que evalúa la evolución de los biomarcadores sin aclaramiento renal (FAO, TRAP5b) en un subgrupo de pacientes tratados mayoritariamente con BF orales.
6. Todas las determinaciones fueron realizadas por un único operador, lo que minimiza el sesgo interobservador y la variabilidad de medición

6.13. Limitaciones del estudio

1. Al tratarse de un estudio observacional no podemos establecer causalidad sino generación de nuevas hipótesis a partir de asociaciones significativas.
2. Los resultados son aplicables a una cohorte seleccionada de ERCT sometidos a TR, lo que limita su extrapolación a otras poblaciones renales (pacientes añosos, enfermedad renal crónica sin tratamiento renal sustitutivo, pacientes en diálisis no candidatos a TR, etc.)
3. Aunque la selección de pacientes fue consecutiva, al no tratarse de un diseño aleatorizado es probable que se haya incurrido en un sesgo de selección. Entre los

pacientes excluidos, se encontrarán aquellos que experimentaron complicaciones graves en el periodo post-trasplante inmediato. Estos pacientes suelen presentar mayor comorbilidad y más factores de riesgo de fragilidad ósea, lo que podría haber sesgado positivamente los resultados de nuestro estudio.

3. La muestra basal de los MRO se recogió unos días después del TR, a diferencia de otras series en las que se obtuvo previamente. Debido al efecto de los GC, el momento basal en nuestro estudio no sería directamente comparable con el de otros estudios. Sin embargo, esto nos permite observar el efecto de los GC sobre la expresión de los MRO.
4. La IMI no se realizó pre-TR en la gran mayoría de los casos, por lo que no sabemos si los GC iniciales han podido tener un impacto que han podido infraestimar el análisis de la resistencia basal y a su vez, minimizar el empeoramiento de la evolución a los 12 meses en pacientes no tratados.
5. P1NP se determinó en su forma monomérica. Los pacientes de nuestro estudio, no obstante, presentaron una recuperación de la función renal siendo el FGe de 46 ± 19 ml/min/1,73m² a los 6 meses del TR, por lo que el acúmulo debería ser menor, y, en cualquier caso, el FGe no fue diferente entre el grupo de pacientes tratados y no tratados.
6. Es necesario considerar que se ha analizado el valor de cambio de los MRO o DMO sin conocimiento del mínimo cambio significativo, por lo que no se puede descartar que el cambio no sea atribuible a la variabilidad biológica en la expresión de los MRO o al error técnico inherente al método. El mínimo cambio significativo para IMI tampoco es conocido.
7. En la valoración tanto del TBS como de BMSi no hemos tenido en cuenta el IMC o el perímetro de tejido subcutáneo peri-tibial que podría artefactuar los resultados. No se han excluido tampoco los pacientes con fenómenos artrodegenerativos de columna que podrían estar sobreestimando la DMO a nivel lumbar.

8. El porcentaje de pacientes candidatos a tratamiento antiosteoporótico en nuestra población es probablemente mayor. Sin embargo, en el ámbito nefrológico y concretamente en el ámbito del TR, el inicio de tratamiento antifractura puede estar limitado por una serie de factores (especialmente durante los primeros meses post-TR) como el retraso en el funcionamiento del injerto, la concurrencia de otras patologías agudas, el hiperparatiroidismo persistente, el riesgo de hipocalcemia asociada al inicio de denosumab o la falta de adherencia terapéutica asociada a la polifarmacia y que limitan ocasionalmente una actitud proactiva respecto al riesgo de fractura en una época de minimización de GC.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- 1- El paciente TR de novo presenta un fenotipo óseo afectado, con disminución de la densidad mineral ósea, una microarquitectura ósea trabecular degradada y una resistencia global disminuida.
- 2- IMI (BMSi) aporta información de calidad ósea, fundamentalmente cortical, independientemente de la DMO que permitiría capturar mejor el riesgo de fractura, sobre todo en pacientes osteopénicos.
- 3- En la era de protocolos de minimización de glucocorticoides, su exposición continua teniendo un impacto negativo en la salud ósea del post TR, aunque el impacto es más limitado.
- 4- Aunque aún se desconoce el cambio mínimo significativo de la IMI (BMSi), esta podría permitir detectar cambios precoces en la resistencia ósea tras el inicio de tratamiento antiresortivo al menos en los hombres durante el primer año de TR. Las mujeres presentan un BMSi menor que los hombres, pero su evolución y respuesta al tratamiento antiresortivo en el post-TR parece ser diferente.

8. LÍNEAS DE FUTURO

8. LÍNEAS DE FUTURO

- 1- Se necesitan estudios prospectivos de mayor tamaño muestral y mayor tiempo de seguimiento para confirmar que BMSi es un buen predictor de fracturas en el post-TR.
- 2- Evaluar si la inclusión del BMSi en los algoritmos de predicción podría ser de ayuda en la toma de decisiones terapéuticas, de forma complementaria a la DMO. BMSi podría contribuir a mejorar la identificación de pacientes con osteopenia (o incluso con DMO normal) con un riesgo elevado de fractura y, por tanto, optimizar la indicación de tratamiento preventivo.
- 3- Desarrollar herramientas basadas en el uso de inteligencia artificial empleando algoritmos de *machine learning*, capaces de integrar múltiples variables, BMSi entre ellas, para definir *clusters* de pacientes con perfiles de riesgo diferenciados, que permita una toma de decisiones más personalizada.
- 4- Estudiar las diferencias entre hombres y mujeres en la evolución del fenotipo óseo en el post-TR con y sin tratamiento activo.
- 5- Estudiar el efecto de los diferentes tratamientos relacionados con la salud ósea en (actuales y futuros) no solo sobre la DMO sino también sobre el BMSi o el TBS en distintas poblaciones de riesgo.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Moe SM, Nickolas TL. Fractures in Patients with CKD: Time for Action. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2016 [cited 2023 Jul 14];11(11):1929–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27797903/>
2. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* [Internet]. 2014 [cited 2023 Jul 14];85(1):166–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23903367/>
3. Kooman JP, Kotanko P, Schols AMWJ, Shiels PG, Stenvinkel P. Chronic kidney disease and premature ageing. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2014 Dec 23 [cited 2023 Jul 14];10(12):732–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25287433/>
4. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología* [Internet]. 2018 Nov [cited 2025 May 15];38(6):606–15. Available from: <http://www.revistanefrologia.com/es-pdf-S0211699518300754>
5. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Jan 21 [cited 2023 Jul 14];374(3):254–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26789873/>
6. Brar A, Markell M. Impact of gender and gender disparities in patients with kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2025 May 15];28(2):178–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30652978/>
7. Cummings SR, Melton LJ. Osteoporosis I: Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* [Internet]. 2002 May 18 [cited 2025 May 15];359(9319):1761–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12049882/>
8. Ketteler M, Evenepoel P, Holden RM, Isakova T, Jørgensen HS, Komaba H, et al. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* [Internet]. 2025 Jan 10 [cited 2025 May 15];107(3):405–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39864017>
9. Hansen D, Olesen JB, Gislason GH, Abrahamsen B, Hommel K. Risk of fracture in adults on renal replacement therapy: a Danish national cohort study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016 Oct;31(10):1654–62.
10. Iseri K, Carrero JJ, Evans M, Felländer-Tsai L, Berg HE, Runesson B, et al. Fractures after kidney transplantation: Incidence, predictors, and association with mortality. *Bone*. 2020 Nov;140:115554.
11. McAdams-DeMarco MA, Ying H, Olorundare I, King EA, Haugen C, Buta B, et al. Individual frailty components and mortality in kidney transplant recipients. *Transplantation* [Internet]. 2017 [cited 2025 May 15];101(9):2126–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27779573/>
12. Braithwaite RS, Col NF, Wong JB. Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2023 Jul 14];51(3):364–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12588580/>
13. Poggio ED, Augustine JJ, Arrigain S, Brennan DC, Schold JD. Long-term kidney transplant graft survival—Making progress when most needed. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2025 May 15];21(8):2824–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33346917/>
14. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation* [Internet]. 2009 Jun

- 27 [cited 2024 Sep 22];87(12):1846–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19543063/>
15. Salter ML, Liu X, Bae S, Chu NM, Miller Dunham A, Humbyrd C, et al. Fractures and Subsequent Graft Loss and Mortality among Older Kidney Transplant Recipients. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2019 [cited 2025 May 15];67(8):1680–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31059126/>
16. Evenepoel P, Behets GJ, Viaene L, D’Haese PC. Bone histomorphometry in de novo renal transplant recipients indicates a further decline in bone resorption 1 year posttransplantation. *Kidney Int*. 2017 Feb;91(2):469–76.
17. Klibanski A, Adams-Campbell L, Bassford T, Blair SN, Boden SD, Dickersin K, et al. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* [Internet]. 2001 Feb 14 [cited 2023 Jul 14];285(6):785–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11176917/>
18. Pearce KE. Osteoporosis is a risk factor, not a disease. *BMJ*. 2001 Apr 7;322(7290):862.
19. Boudin E, Van Hul W. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Genetics of human bone formation. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2023 Jul 14];177(2):R69–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381451/>
20. Nickolas TL, Stein EM, Dworakowski E, Nishiyama KK, Komandah-Kosseh M, Zhang CA, et al. Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2013 Aug 1 [cited 2023 Jul 14];28(8):1811–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23456850/>
21. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* [Internet]. 2006 Oct 9 [cited 2023 Jul 14];70(7):1358–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16929251/>
22. Evenepoel P, Claes K, Meijers B, Laurent MR, Bammens B, Naesens M, et al. Natural history of mineral metabolism, bone turnover and bone mineral density in de novo renal transplant recipients treated with a steroid minimization immunosuppressive protocol. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Apr 1;35(4):697–705.
23. Piraino B, Chen T, Cooperstein L, Segre G, Puschett J. Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. *Clin Nephrol*. 1988 Aug;30(2):57–62.
24. Brockstedt H, Kassem M, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Age- and sex-related changes in iliac cortical bone mass and remodeling. *Bone* [Internet]. 1993 [cited 2023 Jul 14];14(4):681–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8274313/>
25. 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* [Internet]. 1999 [cited 2023 Jul 14];56(3):1084–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10469378/>
26. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Blomquist G, Davenport DL. Two-year cortical and trabecular bone loss in CKD-5D: biochemical and clinical predictors. *Osteoporos Int* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Sep 4];29(1):125–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28993865/>
27. Evenepoel P, Claes K, Meijers B, Laurent MR, Bammens B, Naesens M, et al. Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2019 Jun;95(6):1461–70.

28. Ji M, Yu Q. Primary osteoporosis in postmenopausal women. *Chronic Dis Transl Med* [Internet]. 2015 Mar [cited 2023 Jul 14];1(1):9–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29062981/>
29. Díaz López JB, Rodríguez Rodríguez A, Ramos B, Caramelo C, Rodríguez García M, Cannata Andía JB. [Osteoporosis, estrogens, and bone metabolism. Implications for chronic renal insufficiency]. *Nefrologia* [Internet]. 2003 [cited 2023 Jul 14];23 Suppl 2(SUPPL.2):78–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12778860/>
30. Kramer HM, Curhan G, Singh A. Hemodialysis and estrogen levels in postmenopausal (HELP) patients: The multicenter HELP study. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 2003 Jun 1 [cited 2023 Jul 14];41(6):1240–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12776277/>
31. Vellanki K, Hou S. Menopause in CKD. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Jul 14];71(5):710–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29530509/>
32. Bover J, Gómez-Alonso C, Casado E, Rodríguez-García M, Lloret MJ, Castro-Alonso C, et al. Manejo de la osteoporosis en el paciente con enfermedad renal crónica (Estudio ERCOS): un desafío en la asistencia nefrológica. *Nefrología*. 2023 May;
33. Cheung KL, Stefanick ML, Allison MA, Leblanc ES, Vitolins MZ, Shara N, et al. Menopausal symptoms in women with chronic kidney disease. *Menopause* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2023 Jul 14];22(9):1006–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25628057/>
34. Khosla S, Melton LJ, Riggs BL. The unitary model for estrogen deficiency and the pathogenesis of osteoporosis: is a revision needed? *J Bone Miner Res* [Internet]. 2011 Mar [cited 2023 Jul 14];26(3):441–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20928874/>
35. Chotiyarnwong P, McCloskey E V. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Jul 14];16(8):437–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286516/>
36. Lloret MJ, Fusaro M, Jørgensen HS, Haarhaus M, Gifre L, Alfieri CM, et al. Evaluating Osteoporosis in Chronic Kidney Disease: Both Bone Quantity and Quality Matter. *J Clin Med* [Internet]. 2024 Feb 9 [cited 2024 Sep 21];13(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38398323>
37. Iwasaki Y, Kazama JJ, Yamato H, Shimoda H, Fukagawa M. Accumulated uremic toxins attenuate bone mechanical properties in rats with chronic kidney disease. *Bone* [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Jul 14];57(2):477–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23920356/>
38. Malluche HH, Porter DS, Monier-Faugere MC, Mawad H, Pienkowski D. Differences in bone quality in low- and high-turnover renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012 Mar [cited 2023 Jul 14];23(3):525–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22193385/>
39. Kazama JJ, Iwasaki Y, Fukagawa M. Uremic osteoporosis. *Kidney Int Suppl* (2011) [Internet]. 2013 Dec 2 [cited 2023 Jul 14];3(5):446–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25019028/>
40. Iwasaki Y, Kazama JJ, Yamato H, Fukagawa M. Changes in chemical composition of cortical bone associated with bone fragility in rat model with chronic kidney disease. *Bone* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2023 Jul 14];48(6):1260–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21397740/>

41. Trombetti A, Stoermann C, Chevalley T, Van Rietbergen B, Herrmann FR, Martin PY, et al. Alterations of bone microstructure and strength in end-stage renal failure. *Osteoporos Int* [Internet]. 2013 May [cited 2023 Jul 14];24(5):1721–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23100118/>
42. Bacchetta J, Boutroy S, Vilayphiou N, Juillard L, Guebre-Egziabher F, Rognant N, et al. Early impairment of trabecular microarchitecture assessed with HR-pQCT in patients with stage II-IV chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2010 Apr [cited 2023 Jul 14];25(4):849–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19775204/>
43. Pérez-Sáez MJ, Herrera S, Prieto-Alhambra D, Vilaplana L, Nogués X, Vera M, et al. Bone density, microarchitecture, and material strength in chronic kidney disease patients at the time of kidney transplantation. *Osteoporos Int* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Jul 14];28(9):2723–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28497224/>
44. Wang Z, Norman TL. Microdamage of human cortical bone: Incidence and morphology in long bones. *Bone* [Internet]. 1997 Apr [cited 2023 Jul 14];20(4):375–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9108359/>
45. Haarhaus M, Evenepoel P. Differentiating the causes of adynamic bone in advanced chronic kidney disease informs osteoporosis treatment. Vol. 100, Kidney International. Elsevier B.V.; 2021. p. 546–58.
46. Komaba H, Imaizumi T, Hamano T, Fujii N, Abe M, Hanafusa N, et al. Lower Parathyroid Hormone Levels are Associated With Reduced Fracture Risk in Japanese Patients on Hemodialysis. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 May 15];9(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39430172/>
47. Almeida Araújo SMH, Ambrosoni P, Santos Lobão RR, Caorsi H, Moysés RMA, Carvalho Barreto F, et al. The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: An overview. *Kidney Int*. 2003 Jun 1;63(85):S54–6.
48. González-Parra E, Bover J, Herrero J, Sánchez E, Molina P, Martin-Malo A, et al. Control of phosphorus and prevention of fractures in the kidney patient. *Nefrologia*. 2021 Jan 1;41(1):7–14.
49. Ferreira JC, Ferrari GO, Neves KR, Cavallari RT, Dominguez W V., Dos Reis LM, et al. Effects of dietary phosphate on adynamic bone disease in rats with chronic kidney disease--role of sclerostin? *PLoS One* [Internet]. 2013 Nov 13 [cited 2023 Jul 14];8(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24236156/>
50. Bhadada SK, Rao SD. Role of Phosphate in Biomineralization. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jul 14];108(1):32–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32712778/>
51. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2004 May [cited 2023 Jul 14];19(5):1281–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14993493/>
52. Hanudel MR, Froch L, Gales B, Jüppner H, Salusky IB. Fractures and Osteomalacia in a Patient Treated With Frequent Home Hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Jul 14];70(3):445–8. Available from: <http://www.ajkd.org/article/S0272638617306108/fulltext>
53. Ambrus C, Almasi C, Berta K, Deak G, Marton A, Molnar MZ, et al. Vitamin D insufficiency and bone fractures in patients on maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol* [Internet]. 2011 [cited 2023 Jul 14];43(2):475–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20237846/>

54. Evenepoel P, Naesens M, Claes K, Kuypers D, Vanrenterghem Y. Tertiary “hyperphosphatoninism” accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2007 May [cited 2025 May 15];7(5):1193–200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17359508/>
55. Jørgensen HS, Behets G, Bammens B, Claes K, Meijers B, Naesens M, et al. Patterns of renal osteodystrophy 1 year after kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021 Nov 9;36(11):2130–9.
56. Krieger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. *Am J Physiol* [Internet]. 1992 [cited 2023 Jul 14];262(3 Pt 2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1558161/>
57. Mohebbi N, Mihailova M, Wagner CA. The calcineurin inhibitor FK506 (tacrolimus) is associated with transient metabolic acidosis and altered expression of renal acid-base transport proteins. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2009 Aug;297(2):F499–509.
58. Steenkamp R, Rao A, Fraser S. UK Renal Registry 18th Annual Report (December 2015) Chapter 5: Survival and Causes of Death in UK Adult Patients on Renal Replacement Therapy in 2014: National and Centre-specific Analyses. *Nephron* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Jul 14];132 Suppl 1(1):111–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27115403/>
59. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz A V., Ferrari SL. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Jul 14];13(4):208–19. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27658727/>
60. Evenepoel P, Claes K, Cavalier E, Meijers B, Stenvinkel P, Behets G, et al. A distinct bone phenotype in ADPKD patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Jul 14];95(2):412–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30665572/>
61. Xiao ZS, Quarles LD. Role of the polycytin-primary cilia complex in bone development and mechanosensing. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2010 [cited 2023 Jul 14];1192(1):410–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20392267/>
62. Li EK, Tam LS, Griffith JF, Zhu TY, Li TK, Li M, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in Chinese women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* [Internet]. 2009 Aug [cited 2023 Jul 14];36(8):1646–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19605677/>
63. Bultink IEM. Bone Disease in Connective Tissue Disease/Systemic Lupus Erythematosus. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2023 Jul 14];102(5):575–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28900675/>
64. Khairallah P, Nickolas TL. Bone and Mineral Disease in Kidney Transplant Recipients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 May 15];17(1):121–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34127484/>
65. LoCascio V, Bonucci E, Imbimbo B, Ballanti P, Adami S, Milani S, et al. Bone loss in response to long-term glucocorticoid therapy. *Bone Miner* [Internet]. 1990 [cited 2025 May 15];8(1):39–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2306553/>
66. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids.

- Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *Journal of Clinical Investigation*. 1998 Jul 15;102(2):274–82.
67. Ton FN, Gunawardene SC, Lee H, Neer RM. Effects of Low-Dose Prednisone on Bone Metabolism. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005 Mar 1;20(3):464–70.
68. Yao W, Cheng Z, Busse C, Pham A, Nakamura MC, Lane NE. Glucocorticoid excess in mice results in early activation of osteoclastogenesis and adipogenesis and prolonged suppression of osteogenesis: A longitudinal study of gene expression in bone tissue from glucocorticoid-treated mice. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun 31;58(6):1674–86.
69. Naranjo Hernández A, Díaz del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arbolea Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin [Internet]*. 2019 Jul 1 [cited 2023 Jul 14];15(4):188–210. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30470636/>
70. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2017 Aug 6;69(8):1521–37.
71. Iyer SP, Nikkel LE, Nishiyama KK, Dworakowski E, Cremers S, Zhang C, et al. Kidney Transplantation with Early Corticosteroid Withdrawal: Paradoxical Effects at the Central and Peripheral Skeleton. *J Am Soc Nephrol [Internet]*. 2014 Jun 1 [cited 2024 Sep 21];25(6):1331. Available from: [/pmc/articles/PMC4033378/](https://pmc/articles/PMC4033378/)
72. Nikkel LE, Mohan S, Zhang A, McMahon DJ, Boutroy S, Dube G, et al. Reduced Fracture Risk With Early Corticosteroid Withdrawal After Kidney Transplant. *American Journal of Transplantation [Internet]*. 2012 Mar 1 [cited 2024 Sep 21];12(3):649–59. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-6143.2011.03872.x>
73. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky E V., Curtis JJ, Quarles LD. Rapid Loss of Vertebral Mineral Density after Renal Transplantation. *New England Journal of Medicine [Internet]*. 1991 Aug 22 [cited 2025 May 15];325(8):544–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1857390/>
74. Meng C, Jørgensen HS, Verlinden L, Bravenboer N, de Loor H, D’Haese PC, et al. Contemporary kidney transplantation has a limited impact on bone microarchitecture. *Bone Rep [Internet]*. 2022 Jun 1 [cited 2025 May 16];16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35198658/>
75. Pérez-Sáez MJ, Herrera S, Prieto-Alhambra D, Vilaplana L, Nogués X, Vera M, et al. Maintenance low dose systemic glucocorticoids have limited impact on bone strength and mineral density among incident renal allograft recipients: A pilot prospective cohort study. *Bone [Internet]*. 2018 Nov 1 [cited 2025 May 16];116:290–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145341/>
76. Jørgensen HS, Behets G, Viaene L, Bammens B, Claes K, Meijers B, et al. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Bone Turnover Markers in Renal Osteodystrophy. *Am J Kidney Dis [Internet]*. 2022 May 1 [cited 2023 Oct 2];79(5):667–676.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34710517/>
77. Naylor KE, Jacques RM, Paggiosi M, Gossiel F, Peel NFA, McCloskey E V., et al. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporosis International [Internet]*. 2016 Jan 1 [cited 2025 May 16];27(1):21–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25990354/>

78. Kahwaji JM, Yang SJ, Sim JJ, Parke CY, Lee RL. Bisphosphonate Use after Kidney Transplantation Is Associated with Lower Fracture Risk. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2025 Feb;20(2):267–76.
79. Bonani M, Frey D, Brockmann J, Fehr T, Mueller TF, Saleh L, et al. Effect of Twice-Yearly Denosumab on Prevention of Bone Mineral Density Loss in De Novo Kidney Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Transplantation*. 2016 Jun;16(6):1882–91.
80. Jørgensen HS, Behets G, Bammens B, Claes K, Meijers B, Naesens M, et al. Natural History of Bone Disease Following Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2025 May 16];33(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35046132/>
81. Jørgensen HS, Claes K, Smout D, Naesens M, Kuypers D, D'Haese P, et al. Associations of Changes in Bone Turnover Markers with Change in Bone Mineral Density in Kidney Transplant Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2024 Apr 1;19(4):483–93.
82. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009 Aug;(113):S1-130.
83. Iimori S, Mori Y, Akita W, Kuyama T, Takada S, Asai T, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients--a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2012 Jan [cited 2023 Jul 14];27(1):345–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21652550/>
84. Naylor KL, Garg AX, Zou G, Langsetmo L, Leslie WD, Fraser LA, et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2015 [cited 2023 Jul 14];10(4):646–53. Available from: https://journals.lww.com/cjasn/Fulltext/2015/04000/Comparison_of_Fracture_Risk_Prediction_among.16.aspx
85. Akaberi S, Simonsen O, Lindergård B, Nyberg G. Can DXA predict fractures in renal transplant patients? *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2008 Dec [cited 2025 May 16];8(12):2647–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18853956/>
86. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011) [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Jul 14];7(1):1–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30675420/>
87. Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, Merriman EN, Nicholson GC, Kotowicz MA. The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis. *Osteoporos Int* [Internet]. 2006 Sep [cited 2023 Jul 14];17(9):1404–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16699736/>
88. Jørgensen HS, Lloret MJ, Lalayiannis AD, Shroff R, Evenepoel P, European Renal Osteodystrophy (EUROD) initiative of the CKD-MBD working group of the European Renal Association (ERA), and the CKD-MBD and Dialysis working groups of the European Society of Pediatric Nephrology. Ten tips on how to assess bone health in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* [Internet]. 2024 May 1 [cited 2024 Sep 21];17(5):sfae093. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38817914>

89. Haarhaus M, Aaltonen L, Cejka D, Cozzolino M, de Jong RT, D'Haese P, et al. Management of fracture risk in CKD-traditional and novel approaches. *Clin Kidney J* [Internet]. 2022 Feb 28 [cited 2023 Jul 14];16(3):456–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36865010/>
90. Jamal SA, Gilbert J, Gordon C, Bauer DC. Cortical pQCT measures are associated with fractures in dialysis patients. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2006 Apr [cited 2023 Jul 14];21(4):543–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16598374/>
91. Bielez B, Patsch JM, Fischer L, Bojic M, Winnicki W, Weber M, et al. Cortical porosity not superior to conventional densitometry in identifying hemodialysis patients with fragility fracture. *PLoS One* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Jul 14];12(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28199411/>
92. LaCroix AZ, Beck TJ, Cauley JA, Lewis CE, Bassford T, Jackson R, et al. Hip structural geometry and incidence of hip fracture in postmenopausal women: what does it add to conventional bone mineral density? *Osteoporosis International*. 2010 Jun 15;21(6):919–29.
93. Clotet J, Martelli Y, Di Gregorio S, del Río Barquero LM, Humbert L. Structural Parameters of the Proximal Femur by 3-Dimensional Dual-Energy X-ray Absorptiometry Software: Comparison With Quantitative Computed Tomography. *Journal of Clinical Densitometry*. 2018 Oct;21(4):550–62.
94. Whitmarsh T, Humbert L, De Craene M, Del Rio Barquero LM, Frangi AF. Reconstructing the 3D Shape and Bone Mineral Density Distribution of the Proximal Femur From Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *IEEE Trans Med Imaging*. 2011 Dec;30(12):2101–14.
95. Johannesson F, Allaire B, Bouxsein ML. Fracture Prediction by Computed Tomography and Finite Element Analysis: Current and Future Perspectives. *Curr Osteoporos Rep* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 May 16];16(4):411–22. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11914-018-0450-z>
96. Rajapakse CS, Chang G. Micro-Finite Element Analysis of the Proximal Femur on the Basis of High-Resolution Magnetic Resonance Images. *Curr Osteoporos Rep* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 May 16];16(6):657–64. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11914-018-0481-5>
97. Herrera S, Diez-Perez A. Clinical experience with microindentation *in vivo* in humans. *Bone* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 May 16];95:175–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27840302/>
98. Mellibovsky L, Prieto-Alhambra D, Mellibovsky F, Gürri-Fernández R, Nogués X, Randall C, et al. Bone tissue properties measurement by reference point indentation in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 May 16];30(9):1651–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25736591/>
99. Diez-Perez A, Bouxsein ML, Eriksen EF, Khosla S, Nyman JS, Papapoulos S, et al. Technical note: Recommendations for a standard procedure to assess cortical bone at the tissue-level *in vivo* using impact microindentation. *Bone Rep* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2025 May 16];5:181–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27975078/>
100. Hansma P, Yu H, Schultz D, Rodriguez A, Yurtsev EA, Orr J, et al. The tissue diagnostic instrument. *Review of Scientific Instruments* [Internet]. 2009 [cited 2025 May 16];80(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19485522/>
101. Rufus-Membere P, Holloway-Kew KL, Diez-Perez A, Kotowicz MA, Pasco JA. Feasibility and tolerability of bone impact microindentation testing: a cross-

- sectional, population-based study in Australia. *BMJ Open* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2025 May 16];8(12):e023959. Available from: <https://bmjopen.bmjjournals.org/content/8/12/e023959>
102. Rudäng R, Zoulakis M, Sundh D, Brisby H, Diez-Perez A, Johansson L, et al. Bone material strength is associated with areal BMD but not with prevalent fractures in older women. *Osteoporosis International*. 2016 Apr 2;27(4):1585–92.
103. Rufus-Membere P, Holloway-Kew KL, Diez-Perez A, Appelman-Dijkstra NM, Bouxsein ML, Eriksen EF, et al. Reference Intervals for Bone Impact Microindentation in Healthy Adults: A Multi-Centre International Study. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2025 May 16];112(3):338–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36729139/>
104. Jaiswal R, Zoulakis M, Axelsson KF, Darelid A, Rudäng R, Sundh D, et al. Increased Bone Material Strength Index Is Positively Associated With the Risk of Incident Osteoporotic Fractures in Older Swedish Women. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020 Dec 1;38(6):860–8.
105. Schoeb M, Hamdy NAT, Malgo F, Winter EM, Appelman-Dijkstra NM. Added Value of Impact Microindentation in the Evaluation of Bone Fragility: A Systematic Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Feb 7;11.
106. Holloway-Kew KL, Rufus-Membere P, Anderson KB, Tembo MC, Sui SX, Hyde NK, et al. Associations between parameters of peripheral quantitative computed tomography and bone material strength index. *Bone*. 2022 Feb;155:116268.
107. Rokidi S, Paschalis EP, Klaushofer K, Vennin S, Desyatova A, Turner JA, et al. Organic matrix quality discriminates between age- and BMD-matched fracturing versus non-fracturing post-menopausal women: A pilot study. *Bone* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Jul 14];127:207–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31229674/>
108. Rokidi S, Bravenboer N, Gamsjaeger S, Misof B, Blouin S, Chavassieux P, et al. Impact microindentation assesses subperiosteal bone material properties in humans. *Bone* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Jul 14];131. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31655220/>
109. Schoeb M, Malgo F, Peeters JJM, Winter EM, Papapoulos SE, Appelman-Dijkstra NM. Treatments of osteoporosis increase bone material strength index in patients with low bone mass. *Osteoporosis International* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2025 May 16];31(9):1683–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32270252/>
110. Malgo F, Hamdy NAT, Papapoulos SE, Appelman-Dijkstra NM. Bone Material Strength as Measured by Microindentation In Vivo Is Decreased in Patients With Fragility Fractures Independently of Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 May;100(5):2039–45.
111. Malgo F, Hamdy NAT, Papapoulos SE, Appelman-Dijkstra NM. Bone material strength index as measured by impact microindentation is low in patients with fractures irrespective of fracture site. *Osteoporosis International*. 2017 Aug 2;28(8):2433–7.
112. Duarte Sosa D, Fink Eriksen E. Women with previous stress fractures show reduced bone material strength. *Acta Orthop* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2025 May 16];87(6):626–31. Available from: <https://actaorthop.org/actao/article/view/9871>
113. Sosa DD, Eriksen EF. Reduced Bone Material Strength is Associated with Increased Risk and Severity of Osteoporotic Fractures. An Impact Microindentation Study. *Calcif Tissue Int*. 2017 Jul 28;101(1):34–42.

114. Rozental TD, Walley KC, Demissie S, Caksa S, Martinez-Betancourt A, Parker AM, et al. Bone Material Strength Index as Measured by Impact Microindentation in Postmenopausal Women With Distal Radius and Hip Fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018 Apr 1;33(4):621–6.
115. Popp KL, Caksa S, Martinez-Betancourt A, Yuan A, Tsai J, Yu EW, et al. Cortical Bone Material Strength Index and Bone Microarchitecture in Postmenopausal Women With Atypical Femoral Fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2019 Jan 1;34(1):75–82.
116. Farr JN, Drake MT, Amin S, Melton LJ, McCready LK, Khosla S. In Vivo Assessment of Bone Quality in Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014 Apr 1;29(4):787–95.
117. Farr JN, Khosla S. Determinants of bone strength and quality in diabetes mellitus in humans. *Bone*. 2016 Jan;82:28–34.
118. Nilsson AG, Sundh D, Johansson L, Nilsson M, Mellström D, Rudäng R, et al. Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated With Better Bone Microarchitecture But Lower Bone Material Strength and Poorer Physical Function in Elderly Women: A Population-Based Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017 May 1;32(5):1062–71.
119. Schoeb M, Winter EM, Sleddering MA, Lips MA, Schepers A, Snel M, et al. Bone Material Strength Index as Measured by Impact Microindentation is Low in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 May 16];106(7):E2527–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33780545/>
120. Güerri-Fernández R, Molina D, Villar-García J, Prieto-Alhambra D, Mellibovsky L, Nogués X, et al. Brief Report: HIV Infection Is Associated With Worse Bone Material Properties, Independently of Bone Mineral Density. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016 Jul 1;72(3):314–8.
121. Holloway-Kew KL, Rufus-Membere P, Anderson KB, Betson A, Gaston J, Kotowicz MA, et al. Bone material strength index is associated with prior fracture in men with and without moderate chronic kidney disease. *Bone* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2025 May 16];133. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31954850/>
122. Riancho JA, Peris P, González-Macías J, Pérez-Castrillón JL. Executive summary clinical practice guideline of postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis (2022 update). Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Investigation (SEIOMM). *Revista Clínica Española* (English Edition) [Internet]. 2022 Aug [cited 2025 May 16];222(7):432–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35676194/>
123. Humbert L, Martelli Y, Fonolla R, Steghofer M, Di Gregorio S, Malouf J, et al. 3D-DXA: Assessing the Femoral Shape, the Trabecular Macrostructure and the Cortex in 3D from DXA images. *IEEE Trans Med Imaging* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2025 May 16];36(1):27–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27448343/>
124. Humbert L, Hazrati Marangalou J, Del Río Barquero LM, Van Lenthe GH, Van Rietbergen B. Technical Note: Cortical thickness and density estimation from clinical CT using a prior thickness-density relationship. *Med Phys* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2025 May 16];43(4):1945–54. Available from: https://www.researchgate.net/publication/299434419_Technical_Note_Cortical_thickness_and_density_estimation_from_clinical_CT_using_a_prior_thickness-density_relationship

125. Pothuaud L, Barthe N, Krieg MA, Mehser N, Carceller P, Hans D. Evaluation of the Potential Use of Trabecular Bone Score to Complement Bone Mineral Density in the Diagnosis of Osteoporosis: A Preliminary Spine BMD-Matched, Case-Control Study. *Journal of Clinical Densitometry* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2025 May 16];12(2):170–6. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1094695008005064?utm_source=chatgpt.com
126. Rubio JB, Del Río Barquero L, Martínez JMO, García MJM, Torres MM. Review of the scientific evidence regarding clinical use of the Trabecular Bone Score (TBS) SEIOMM official position (2018). *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. 2018 Dec 1;10(4):149–59.
127. Yenck RH, Ix JH, Shlipak MG, Bauer DC, Rianon NJ, Kritchevsky SB, et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2023 Jul 14];7(7):1130–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22516286/>
128. Torregrosa JV, Bover J, Rodríguez Portillo M, González Parra E, Dolores Arenas M, Caravaca F, et al. Recommendations of the Spanish Society of Nephrology for the management of mineral and bone metabolism disorders in patients with chronic kidney disease: 2021 (SEN-MM). *Nefrologia* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Jul 14];43 Suppl 1:1–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37202281/>
129. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF, Mitchell DY, Gordon MJ, Connelly JE, et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporosis International* [Internet]. 2003 Jul 1 [cited 2025 May 16];14(7):570–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12844211/>
130. Huang JF, Zheng XQ, Sun XL, Zhou X, Liu J, Li YM, et al. Association between Bone Mineral Density and Severity of Chronic Kidney Disease. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2020 [cited 2025 May 16];2020:8852690. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7641666/>
131. Jørgensen HS, Borgs H, Heye S, Smout D, Claes K, Evenepoel P. Vascular calcification of the abdominal aorta has minimal impact on lumbar spine bone density in patients with chronic kidney disease. *Bone* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Dec 3];162. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35787485/>
132. Asadipooya K, Abdalbary M, Ahmad Y, Kakani E, Monier-Faugere MC, El-Husseini A. Bone Quality in CKD Patients: Current Concepts and Future Directions - Part I. *Kidney Dis (Basel)* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 14];7(4):268–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34395542/>
133. Muschitz C, Kocjan R, Haschka J, Pahr D, Kaider A, Pietschmann P, et al. TBS reflects trabecular microarchitecture in premenopausal women and men with idiopathic osteoporosis and low-traumatic fractures. *Bone* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2025 May 16];79:259–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26092650/>
134. Fuggle NR, Curtis EM, Ward KA, Harvey NC, Dennison EM, Cooper C. Fracture prediction, imaging and screening in osteoporosis. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2023 Jul 14];15(9):535–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31189982/>
135. Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, Fraser LA, Jamal SA, Cadarette SM, et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2023 Jul 14];86(4):810–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24429401/>

136. Rampersad C, Whitlock RH, Leslie WD, Rigatto C, Komenda P, Bohm C, et al. Trabecular bone score in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos Int* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Jul 14];31(10):1905–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32440892/>
137. Naylor KL, Lix LM, Hans D, Garg AX, Rush DN, Hodsman AB, et al. Trabecular bone score in kidney transplant recipients. *Osteoporos Int* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2023 Jul 14];27(3):1115–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26608055/>
138. Yun HJ, Ryoo SR, Kim JE, Choi YJ, Park I, Shin GT, et al. Trabecular bone score may indicate chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) phenotypes in hemodialysis patients: a prospective observational study. *BMC Nephrol* [Internet]. 2020 Jul 25 [cited 2023 Jul 14];21(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711466/>
139. Bouquegneau A, Jouret F, Seidel L, Bonvoisin C, Weekers L, Ribbens C, et al. Trabecular bone score to assess bone microarchitecture in end-stage renal disease patients. *Arch Osteoporos*. 2025 Mar 7;20(1):34.
140. Poiana C, Dusceac R, Niculescu DA. Utility of Trabecular Bone Score (TBS) in Bone Quality and Fracture Risk Assessment in Patients on Maintenance Dialysis. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jan 20;8.
141. Ramalho J, Marques IDB, Hans D, Dempster D, Zhou H, Patel P, et al. The trabecular bone score: Relationships with trabecular and cortical microarchitecture measured by HR-pQCT and histomorphometry in patients with chronic kidney disease. *Bone* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Oct 8];116:215–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30098418/>
142. Luckman M, Hans D, Cortez N, Nishiyama KK, Agarawal S, Zhang C, et al. Spine trabecular bone score as an indicator of bone microarchitecture at the peripheral skeleton in kidney transplant recipients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 2017 [cited 2025 May 16];12(4):644–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28348031/>
143. Leslie WD, Shevroja E, Johansson H, McCloskey E V., Harvey NC, Kanis JA, et al. Risk-equivalent T-score adjustment for using lumbar spine trabecular bone score (TBS): the Manitoba BMD registry. *Osteoporosis International* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 May 16];29(3):751–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29392355/>
144. Schoeb M, Avci TM, Winter EM, Appelman-Dijkstra NM. Safety Outcomes of Impact Microindentation: A Prospective Observational Study in the Netherlands. *JBMR Plus* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2025 May 16];7(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37808395/>
145. Duarte Sosa D, Vilaplana L, Gürri R, Nogués X, Wang-Fagerland M, Diez-Perez A, et al. Are the high hip fracture rates among Norwegian women explained by impaired bone material properties? *Journal of Bone and Mineral Research* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2025 May 16];30(10):1784–9. Available from: [/doi/pdf/10.1002/jbmr.2537](https://doi/pdf/10.1002/jbmr.2537)
146. Pérez-Sáez MJ, Herrera S, Prieto-Alhambra D, Nogués X, Vera M, Redondo-Pachón D, et al. Bone density, microarchitecture, and tissue quality long-term after kidney transplant. *Transplantation* [Internet]. 2017 [cited 2025 May 16];101(6):1290–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27467533/>
147. Schuit SCE, van der Klift M, Weel AEAM, de Laet CEDH, Burger H, Seeman E, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2004 Jan;34(1):195–202.

148. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, et al. Bone Mineral Density Thresholds for Pharmacological Intervention to Prevent Fractures. *Arch Intern Med.* 2004 May 24;164(10):1108.
149. Evenepoel P, Meijers BKI, de Jonge H, Naesens M, Bammens B, Claes K, et al. Recovery of hyperphosphatoinism and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Nov;3(6):1829–36.
150. Park WY, Han S, Choi BS, Park CW, Yang CW, Kim YS, et al. Progression of Osteoporosis After Kidney Transplantation in Patients With End-Stage Renal Disease. *Transplant Proc.* 2017 Jun;49(5):1033–7.
151. Kauh E, Mixson L, Malice MP, Messens S, Ramael S, Burke J, et al. Prednisone affects inflammation, glucose tolerance, and bone turnover within hours of treatment in healthy individuals. *Eur J Endocrinol.* 2012 Mar;166(3):459–67.
152. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Nov;5(11):908–23.
153. Heaf JG. Bone disease after renal transplantation. *Transplantation [Internet].* 2003 Feb 15 [cited 2025 May 16];75(3):315–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12589151/>
154. Horber FF, Casez JP, Steiger U, Czerniak A, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mass early after kidney transplantation. *Journal of Bone and Mineral Research [Internet].* 1994 [cited 2025 May 16];9(1):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8154303/>
155. 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 [Internet].* 2002 Dec 18 [cited 2023 Oct 8];288(23):3014–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12479766/>
156. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporosis International [Internet].* 2002 Oct 1 [cited 2025 May 16];13(10):777–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12378366/>
157. Marques IDB, Araújo MJCLN, Graciolli FG, Dos Reis LM, Pereira RMR, Alvarenga JC, et al. A randomized trial of zoledronic acid to prevent bone loss in the first year after kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology [Internet].* 2019 Feb 1 [cited 2025 May 16];30(2):355–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30606784/>
158. Coco M, Glicklich D, Faugere MC, Burris L, Bognar I, Durkin P, et al. Prevention of bone loss in renal transplant recipients: A prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *Journal of the American Society of Nephrology [Internet].* 2003 Oct 1 [cited 2025 May 16];14(10):2669–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14514747/>
159. Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, Nobile M, Rigotti P, Bonfante L, et al. Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. *Journal of Bone and Mineral Research [Internet].* 2001 [cited 2025 May 16];16(11):2111–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11697808/>
160. Torregrosa J V., Fuster D, Monegal A, Gentil MÁ, Bravo J, Guirado L, et al. Efficacy of low doses of pamidronate in osteopenic patients administered in the early post-renal transplant. *Osteoporosis International [Internet].* 2011 Jan 13 [cited 2024 Sep 22];22(1):281–7. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-010-1197-2>

161. Pederson L, Ruan M, Westendorf JJ, Khosla S, Oursler MJ. Regulation of bone formation by osteoclasts involves Wnt/BMP signaling and the chemokine sphingosine-1-phosphate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Dec 30;105(52):20764–9.
162. Boivin G, Farlay D, Bala Y, Doublier A, Meunier PJ, Delmas PD. Influence of remodeling on the mineralization of bone tissue. *Osteoporos Int.* 2009 Jun;20(6):1023–6.
163. Ravn P, Hosking D, Thompson D, Cizza G, Wasnich RD, McClung M, et al. Monitoring of alendronate treatment and prediction of effect on bone mass by biochemical markers in the early postmenopausal intervention cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jul;84(7):2363–8.
164. Cawthon PM. Gender Differences in Osteoporosis and Fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2011 Jul;469(7):1900–5.
165. Cheng CH, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 25;23(3):1376.
166. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* [Internet]. 2002 May 25 [cited 2025 May 16];359(9320):1841–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12044392/>
167. Wang L, Cheng XG, Su YB, Brown K, Xu L, Li K, et al. Sex-related variations in cortical and trabecular bone of the femoral neck in an elderly Chinese population. *Osteoporosis International.* 2017 Aug 12;28(8):2391–9.
168. Holloway-Kew KL, Rufus-Membere PG, Anderson KB, Harland JW, Diez-Perez A, Kotowicz MA, et al. Mean Bone Material Strength Index Values for Women are Lower Than Those for Men: Data from a Single Geographical Location. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 May 16];113(5):511–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37666992/>
169. Babaei B, Davarian A, Pryse KM, Elson EL, Genin GM. Efficient and optimized identification of generalized Maxwell viscoelastic relaxation spectra. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2016 Mar;55:32–41.
170. Johnson T, Su J, Andres J, Henning A, Ren J. Sex Differences in Fat Distribution and Muscle Fat Infiltration in the Lower Extremity: A Retrospective Diverse-Ethnicity 7T MRI Study in a Research Institute Setting in the USA. *Diagnostics.* 2024 Oct 10;14(20):2260.
171. Bouxsein ML, Melton LJ, Riggs BL, Muller J, Atkinson EJ, Oberg AL, et al. Age- and sex-specific differences in the factor of risk for vertebral fracture: A population-based study using QCT. *Journal of Bone and Mineral Research* [Internet]. 2006 Sep [cited 2025 May 16];21(9):1475–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16939406/>
172. Evenepoel P, Jørgensen HS, Komaba H, Mazzaferro S, Vervloet M, Cavalier E, et al. Lower Bone Turnover and Skeletal PTH Responsiveness in Japanese Compared to European Patients on Hemodialysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022 Nov 25 [cited 2023 Oct 1];107(12):e4350–9. Available from: <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgac522>
173. Gatineau G, Hind K, Shevroja E, Gonzalez-Rodriguez E, Lamy O, Hans D. Advancing trabecular bone score (TBS): clinical performance of TBS version 4.0 with direct correction for soft tissue thickness—the osteolaus study. *Osteoporosis International.* 2025 Apr 4;36(4):715–24.
174. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lix LM, Morin SN, Majumdar SR, Hans D. Spine bone texture assessed by trabecular bone score (TBS) predicts osteoporotic fractures in men: The Manitoba Bone Density Program. *Bone* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2025 May 16];100:1–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25083000/>

- 2025 May 16];67:10–4. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S8756328214002439>
175. Ng AH, Omelon S, Variola F, Allo B, Willett TL, Alman BA, et al. Adynamic Bone Decreases Bone Toughness During Aging by Affecting Mineral and Matrix. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2016 Feb 1;31(2):369–79.