

Factores de riesgo de fracturas no vertebrales en receptores de trasplante renal: ¿Una realidad compleja?

Risk factors for nonvertebral bone fractures in kidney transplant recipients: a complex reality?

Luis Roberto León¹, Olga Elena Guardia¹, Ana Uriona Angulo¹, Anelisse Rivero Arauz¹, Alejandro Suwezda², Lidia Moya Vidal¹, Patricia Vega¹, Javier Walther¹

RESUMEN

Introducción: Las fracturas en el postrasplante renal representan una de las complicaciones que aumentan la morbimortalidad en los pacientes. **Objetivo:**

Determinar los factores de riesgo de trasplante de fracturas no vertebrales en receptores de trasplante renal.

Material y métodos: Se analizaron los datos de historias clínicas de 737 pacientes trasplantados renales desde 2009-2015, donde se evaluaron los factores de riesgo de fracturas. Se determinaron como factores generales: edad, sexo; y factores específicos: etiología de la enfermedad renal crónica (ERC), tiempo en diálisis, modalidad de diálisis, características del donante: edad, sexo, tipo de donante vivo y cadavérico (DV, DC), diferentes esquemas de inmunosupresión, rechazos, tratamiento con pulsos de esteroides, uso de bifosfonatos y analitos como parathormona intacta (PTH_i), pro-vitamina D (25OHD) y creatinemia (Creat). Criterios de exclusión: pacientes <18 años, retrasplante o trasplantes dobles y menos de 1 año de seguimiento. **Resultados:** 44 pacientes presentaron 50 fracturas no vertebrales. El 62% de las fracturas se presentaron en los 3 primeros años del trasplante. En el modelo Multivariado se pudo observar que los factores de riesgo generales asociados con riesgo de fracturas fueron la edad avanzada del receptor (aHR por año aumenta 1,03, 95% CI: 1,00-1,05] y el sexo femenino (aHR

= 1,60, 95% CI: 0,85-2,99), mientras que los factores de riesgo específicos fueron el tiempo en diálisis (1,07 IC95%:1,02- 1,12), la mayor edad del donante (1,03 IC95:1,00- 1,05) y el déficit de 25OHD (3,17 IC95:1,57- 6,41). **Conclusiones:** Este estudio permitió evaluar los factores predictivos de fractura en nuestros pacientes con trasplante renal.

PALABRAS CLAVE: trasplante renal; indicadores de morbimortalidad; factores de riesgo; fracturas óseas no vertebrales

ABSTRACT

Introduction: Fractures in renal postransplantation represent one of the complications that increase morbidity and mortality in patients.

Objective: To determine the risk factors for transplantation of non-vertebral fractures in renal transplant recipients. **Methods:** The data of clinical histories of 737 renal transplanted patients since 2009-2015 were analyzed, where the risk factors of fractures were evaluated. They were determined as general factors: age, sex; and specific factors: etiology of chronic kidney disease (ERC), dialysis time, dialysis modality, donor characteristics: age, sex, type of donor, living or cadaveric (DV, DC), different immunosuppression treatments, rejections, treatment with steroid pulses, use of bisphosphonates and biochemical parameters like intact parathormone (PTH_i), Pro

1) Instituto de Trasplantes y Alta Complejidad (ITAC) - Diaverum, Buenos Aires, Argentina.

2) Cátedra de Bioestadística, Universidad del Salvador (USAL), Buenos Aires, Argentina

Correspondencia:
Dr. L. Roberto León
ORCID: 0000-0001-6058-2514
lleon@intramed.net

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno

Recibido: 27-07-2021
Aceptado: 03-08-2021

-Vitamin D (25OHD) and Creatininemia (CREATS). Exclusion criteria: patients <18 years, retransplantation or double transplants and follow-up less than 1 year. **Results:** 44 patients presented 50 non-vertebral fractures. 62% of the fractures were presented in the first 3 years of the transplant. In the multivariate model it was observed that the general risk factors associated with fracture risk were the advanced age of the receptor (aHR per year increases 1.03, 95% CI: 1.00-1.05] and the female sex (aHR = 1.60, 95% CI: 0.85-2.99), while the specific risk factors were dialysis time (1.07 IC95%: 1.02-1.12), the higher age of the donor (1.03 IC95: 1,00-1,05) and the deficit of 25OHD (3.17 IC95: 1.57-6.41). **Conclusions:** This study allowed to evaluate predictive factors of fracture in our patients with kidney transplantation.

KEYWORDS: renal transplant; morbidity and mortality; risk factors; non-vertebral bone fractures

INTRODUCCIÓN

Los receptores de trasplante renal tienen un alto riesgo de fractura comparados con la población general.⁽¹⁾ Las fracturas se asocian con morbilidad, mortalidad y altos costos económicos.⁽²⁾ Desde los años setenta se comenzó a estudiar la incidencia y los factores de riesgo de fracturas en receptores de trasplante renal sin encontrar que su causa/efecto tenga un alto grado de evidencia.⁽³⁾

Posterior al trasplante renal se produce una rápida pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) y consecuentemente, un aumento del riesgo de fracturas.⁽³⁻⁴⁾ Así, en los primeros 5 años de trasplante un 22,5% de los receptores de trasplante renal presentan algún tipo de fractura y se estima que el 7-10% de todos los receptores de trasplante sufrirán una o más fracturas en su vida⁽⁵⁾ con mayor compromiso del esqueleto apendicular (tobillos y pies) vs del central (caderas y columna).⁽⁶⁾

A diferencia de la población general en donde los factores de riesgo de fracturas están establecidos, en los pacientes trasplantados se reportaron diferentes variables que determinaron resultados inciertos. Así, nuestro objetivo en este reporte es evaluar qué factores de riesgo de fracturas afectan a receptores de trasplante renal en nuestro centro.

MÉTODOS

Se analizaron los datos de historias clínicas de

737 pacientes trasplantados renales desde 2009-2015 en un centro de trasplante renal, donde se evaluaron los factores de riesgo de fracturas. Se determinaron como factores generales: edad, sexo; y factores específicos: etiología de la enfermedad renal crónica (ERC), tiempo en diálisis, modalidad de diálisis, características del donante: edad, sexo, mujeres pre y postmenopáusicas, tipo de donante vivo y cadavérico (DV, DC), diferentes esquemas de inmunosupresión, rechazos, tratamiento con pulsos de esteroides, uso de bifosfonatos y analitos como parathormona intacta (PTHi), pro-vitamina D(25OHD) y creatininemia (Creats). Criterios de exclusión pacientes <18 años, retrasplantes o trasplantes dobles y menos de un año de seguimiento.

Método estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de cada variable, con media y desvío estándar o frecuencia relativa. En el análisis univariado se comparó cada variable en los dos grupos (fractura versus no fractura), utilizando pruebas paramétricas o no de acuerdo con la distribución probabilística (Test T o de Welch para variables continuas, y Chi2 o Test exacto de Fisher para variables categóricas). Se calculó la incidencia de fractura (por 1000 personas-año), censurando el período de observación en la fecha de muerte, de primera fractura o fin del seguimiento. Se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para evaluar los factores de riesgo de fracturas posteriores al trasplante. Previo al análisis multivariado se asumieron los supuestos necesarios con las siguientes hipótesis asociadas: normalidad en la variable resultado, independencia de los errores, homocedasticidad y linealidad y multicolinealidad. Se utilizó la estrategia de eliminación hacia atrás en la construcción del modelo tomando un p-valor <0,2 del análisis univariado. Se realizó el análisis estadístico con el software libre R.

RESULTADOS

La incidencia acumulada fue de 5,97 fracturas / 1.000 personas / año

$(5,97 = 44 / 737 \text{ (total)} / 10 \text{ (años de seguimiento)} * 1.000 \text{ personas})$

Discriminado por sexo

Femenino = $8,49 = 23/271/10 * 1000$

Masculino = $4,51 = 21/466/10 * 1000$

Las unidades son fracturas* año de segui-

miento cada 1.000 personas trasplantadas.

Características basales

Comparativamente los pacientes fracturados versus los no fracturados presentaron: edad

promedio mayor (59,6 vs 53,8 años, $p=0,002$), con tendencia a ser mujeres (35,78% vs 52,27%) y postmenopáusicas, deficiencia de 25OHD y uso de bifosfonatos. (**Tabla 1**)

Tabla 1. Características basales de trasplantados renales clasificados por n fracturas (%) o promedio \pm desvío Standard

	Total (n = 737)	Fractura (n = 44)	No Fractura (n = 693)	test	p-value
Factores de Riesgo Generales					
• Edad (años)	54,1 \pm 15,5	59,6 \pm 11,3	53,8 \pm 15,7	t	0,002(*)
• Mujer	271 (36,8)	23 (8,5)	248 (91,5)	Chi ²	0,042(*)
• Hombre	466 (63,2)	21 (4,5)	445 (95,5)		
• Posmenopausia	166 (61,5)	19 (11,4)		Chi ²	0,027(*)
• Premenopausia	104 (38,5)	4 (3,8)			
Factores de Riesgos Específicos					
□ Tiempo en diálisis (años)	4,1 \pm 3,4	5,8 \pm 6,5	4,0 \pm 3,1	t	0,073
□ Etiología ERC					
o Desconocida	275 (37,3%)	17 (6,2)		Chi ²	0,979
o Glomerulonefritis	132 (17,9)	6 (4,5)		Chi ²	0,576
o Enfermedad poliquística	76 (10,3)	8 (10,5)		Fisher	0,118
o Diabetes	81 (11,0)	5 (6,2)		Fisher	0,808
o Nefroangioesclerosis	70 (9,5)	4 (5,7)		Fisher	1,000
o Nefropatía obstructiva	32 (4,3)	1 (3,1)		Fisher	0,715
o Otras	71 (9,6)	3 (4,2)		Fisher	0,787
□ Modalidad de diálisis					
o DPCA	32 (4,3)	2 (6,2)		Fisher	1,000
o Hemodiálisis	676 (91,7)	41 (6,1)		Fisher	1,000
o Preemptive	29 (3,9)	1 (3,4)		Fisher	1,000
□ Donante Cadavérico	515 (69,9)	36 (7,0)		Chi ²	0,107
□ Donante Vivo	222 (30,1)	8 (3,6)			
□ Características del Donante					
o Edad(años)	49,4 \pm 14,5	49,3 \pm 15,9	49,6 \pm 14,4	Welch	0,911
o Sexo: mujer	369 (50,3)	18 (4,9)		Chi ²	0,260
o Hombre	365 (49,7)	26 (7,1)			
□ Rechazo (Si)	168 (22,8)	8 (4,8)		Chi ²	0,571
□ Rechazo (No)	569 (77,2)	36 (6,3)			
□ Inmunosupresión (‡)					
o ICN+MTP+Micoferolato sódico	468 (63,5)	27(5,8)		Chi ²	0,887
o mTOR+ Micoferolato sódico+MTP	196 (26,6)	16 (8,2)		Chi ²	0,181
o Belatacept+EC-MPS+MP	96 (13,0)	3 (3,1)		Chi ²	0,303
o Micoferolato sódico+MTP	74 (8,9)	1 (4,2)		Fisher	1,000
□ Falla del Trasplante	117 (15,9)	2 (1,7)		Fisher	0,062
□ Pulsos	167 (22,7)	4 (4,2)		Chi ²	0,389
□ **Deficiencia de 25OHD (VR inv 6,2-45,5, verano 7-53,2) CMIA Quimioluminiscencia	341 (46,3)	33 (9,7)		Chi ²	0,000(*)
□ Uso de Bifosfonatos	34 (4,6)	7 (20,6)		Fisher	0,001 (*)
□ **PTH i (VR 15-65pg/ml) Método EQCLIA	148 (210)	136,2 (123,7)	148,0 (210,3)	t	0,714
□ **Creatinina sérica (VR 0.7-1.20mg/dl) método Picrato Alcalino Cinético (trazable IDMS)	1,7 (0,8)	1,6 (0,6)	1,7 (0,8)	t	0,284

(‡) (*) p-value < 0,05; (**) promedio de 1°, 3° y 5° año de creat, vit D y PTH en no fracturados vs determinación en momento de fractura

Análisis univariado

Los factores de riesgo generales asociados a riesgo de fracturas fueron: mayor edad del receptor, sexo femenino y pacientes postmenopáusicas, mientras que los factores específicos se relacionaron con el tiempo en diálisis, edad del donante, deficiencia de 25OHD y uso de bifosfonatos. (**Tabla 2**)

En el modelo multivariado se pudo observar que los factores de riesgo generales, asociados con riesgo de fracturas fueron: a) la edad avanzada del receptor [razón de riesgo ajustada (aHR por año

aumenta 1,03, IC95: 1,00-1,05), así, por ejemplo, en cada año de vida postrasplante, la probabilidad de sufrir una fractura fue del 2% en el univariado y del 3% en el multivariado, 1,02(+2%), 1,03(3%), con lo que resulta de un aumento superior al 50% en el multivariado) y b) el sexo femenino (aHR = 1,60, CI95%: 0.85-2.99). Mientras, los factores de riesgo específicos fueron el tiempo en diálisis (1,07 IC95%:1,02- 1,12), la mayor edad del donante (1,03 IC95:1,00- 1,05) y el déficit de 25OHD (3,17 IC95:1,57- 6,41).

Tabla 2. Análisis Uni y Multivariable de factores de Riesgo de Fracturas en Trasplantados Renales

	Análisis Univariado HR (CI95%)	Análisis Multivariado HR (CI95%)
□ Edad (años)	1,02 (1,00; 1,05) (*)	1,03 (1,00; 1,05) (*)
□ Mujer	1,92 (1,06; 3,48) (*)	1,60 (0,85; 2,99) (*)
□ Hombre	0,52 (0,29; 0,94) (*)	
□ Posmenopáusica	0,28 (0,10; 0,84) (*)	
□ Premenopáusica	3,52 (1,20; 10,34) (*)	
Factores de Riesgo específicos del trasplante		
□ Tiempo en diálisis (años)	1,10 (1,04; 1,15) (*)	1,07 (1,02; 1,12) (*)
□ Etiología de ERC		
o Desconocida	1,06 (0,58; 1,94)	
o Glomerulonefritis	0,70 (0,30; 1,66)	
o Enfermedad poliquística renal	1,96 (0,91; 4,21)	1,74 (0,79; 3,83)
o Diabetes	1,07 (0,42; 2,71)	
o Nefroangioesclerosis	0,97 (0,35; 2,72)	
o Nefropatía obstructiva	0,52 (0,07; 3,80)	
o Otras	0,74 (0,23; 2,42)	
□ Modalidad de Diálisis		
o DPCA	1,07 (0,26; 4,40)	
o Hemodiálisis	1,23 (0,38; 3,99)	
o Preemptive	0,56 (0,08; 4,04)	
□ Donante cadavérico	2,00 (0,93; 4,31)	1,13 (0,47; 2,72)
□ Donante vivo	0,50 (0,23; 1,07)	
□ Características del donante		
o Edad(años)	1,02 (1,00; 1,05) (*)	1,03 (1,00; 1,05) (*)
o Sexo: Mujer	1,45 (0,79; 2,64)	
o Hombre	0,69 (0,38; 1,26)	
□ Rechazo renal (si)	1,25 (0,58; 2,70)	
□ Rechazo renal (no)	0,80 (0,37; 1,73)	
□ Inmunosupresión (‡)		
o ICN+Micofenolato sódico+MTP	0,94 (0,51; 1,72)	
o mTOR+Micofenolato sódico+MTP	1,51 (0,82; 2,80)	1,15 (0,60; 2,19)
o Belatacept+Micofenolato sodico+MTP	0,51 (0,16; 1,65)	
o Micofenolato sódico+MTP	1,00 (0,74; 1,34)	
□ Falla de trasplante	1,25 (0,58; 2,70)	0,40 (0,09; 1,66)
□ Pulsos de esteroides)	1,42 (0,63; 3,20)	
□ Deficiencia de 25OHD (<30ug/dl)	3,47 (1,76; 6,87) (*)	3,17 (1,57; 6,41) (*)
□ Uso de Bifosfonato	4,14 (1,85; 9,30) (*)	1,80 (0,73; 4,44)
□ PTH i	1,00 (0,99; 1,00)	
□ Creatinina	0,86 (0,53; 1,41)	

(*) significant; **HR**: hazard ratio; **ICN** (inhibidor de calcineurina); **MTP** (metilprednisolona)

Fracturas

Las fracturas no vertebrales más comunes en pacientes trasplantados renales están localizadas en cadera, tobillos y pies esto refleja la asociación entre osteodistrofia renal (F periféricas) y osteoporosis (cadera) (7). En este estudio:

44/737 pacientes presentaron en el postrasplante 50 fracturas no vertebrales: 40/44:

1 fractura, 2/44: 2 fracturas, 2/44: 3 fracturas. 8 pacientes con 9 fracturas mayores (18.75%) (antebrazo, cadera y húmero) y el resto fracturas menores (81,25%) (Tabla 3, Figura 1).

El 62% de las fracturas se presentaron durante los 3 primeros años de trasplante. (Tabla 4, Figura 2)

Tabla 3. Número acumulativo y sitio de fracturas en post trasplante renal

Sitio de Fractura	Número de Fracturas	%
Mano	7	14.58
°Muñeca	7	14.58
Costal	6	12.5
Tobillo	5	10.41
Tibia/Peroné	4	8.33
Húmero	3	6.25
Cadera	3	6.25
°°Antebrazo	3	6.25
°°°Codo	2	4.16
Pelvis	2	4.16
Pie	2	4.16
Rodilla	2	4,16
Clavícula	2	4.16
Cráneo	1	2.08
Fémur	1	2.08
	50	100%

° Metáfisis distal de huesos del antebrazo, radio y cúbito y huesos del carpo

°° Fracturas de radio y cúbito que van de codo a la muñeca

°°° Articulaciones compuestas por sector distal del Húmero, proximal de radio y cúbito

Figura 1. Número acumulativo y sitio de fracturas en postrasplante renal

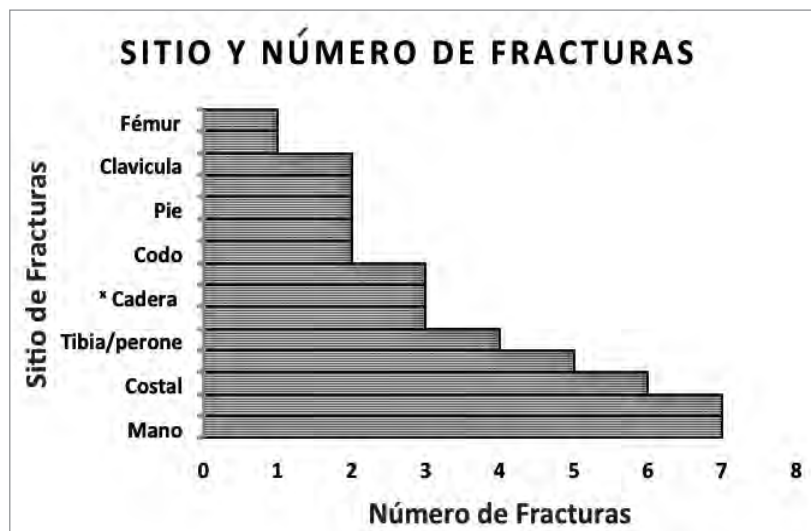
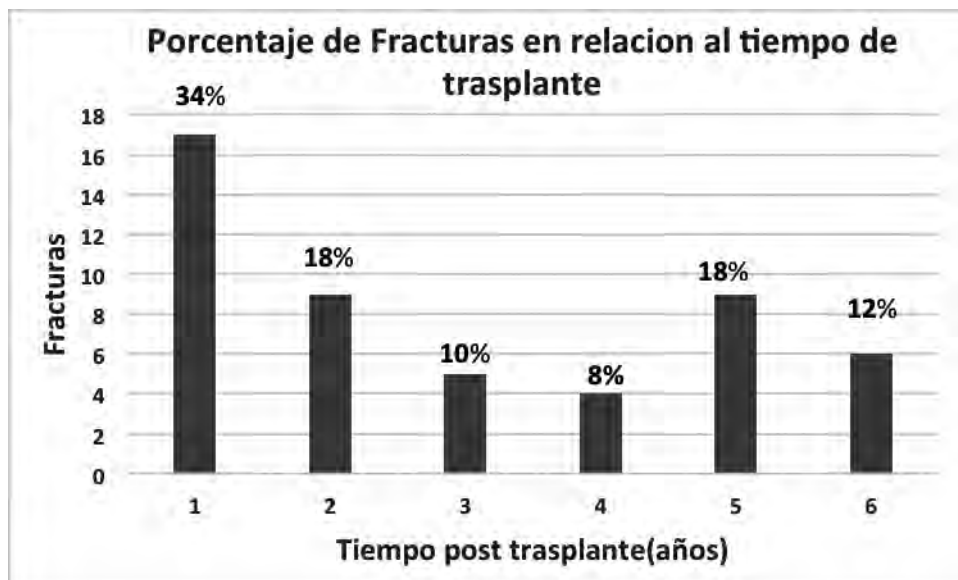


Tabla 4. Porcentaje de fracturas en relación con el tiempo de trasplante

Fracturas 50/44pctes	Tiempo Post Tx(año)	%
17	1	34
9	2	18
5	3	10
4	4	8
9	5	18
6	6	12
50		100%

Figura 2. Porcentaje de fracturas en relación con el tiempo de trasplante

DISCUSIÓN

En nuestra población encontramos que los factores de riesgo generales de fractura no vertebrales (mayores y menores) en pacientes trasplantados renales fueron la edad avanzada del receptor y el sexo femenino, mientras que los factores de riesgo específicos fueron el mayor tiempo en diálisis, la mayor edad del donante y el déficit de 25OHD.

La incidencia anual y la acumulada es muy variable en los trabajos publicados, debido a la forma en que fueron descriptas las diferentes localizaciones de fracturas. Naylor K y col., en una revisión sistemática de incidencia y riesgo de fracturas encontraron un amplio rango de 3,3 a 99,6 fracturas por 1000 personas/año, mientras que la incidencia acumulada a los 5 años fue de 0,85 a 27%.⁽⁷⁾ Comparativamente en la población general de nuestro país, con edad similar al grupo de

pacientes trasplantados estudiados, está descripto que 1 de cada 4 mujeres mayores de 50 años tienen densidad mineral ósea normal, 2 osteopenia y 1 osteoporosis. Las fracturas de cadera representan anualmente 34.000 fracturas en pacientes mayores de 50 años con promedio de 90 fracturas/día, con incidencia de 264 fracturas de cadera/100.000 personas año, siendo además en el mismo grupo etario la tasa de incidencia de fracturas de fémur proximal de 233,4 mujeres por cada 100.000 habitantes.⁽⁸⁾

No encontramos correlación con las diferentes causas de enfermedad renal y riesgo de fractura, principalmente la diabética como esta descripto en varios trabajos publicados,⁽⁹⁻¹⁰⁾ a excepción de Opelz y Dohler donde observaron un déficit de asociación estadísticamente significativo en riesgo de fractura de cadera y diabetes.⁽¹¹⁾ Una de

las explicaciones podría estar vinculada al bajo porcentaje de pacientes diabéticos en este grupo y a la tasa elevada de etiologías desconocidas.

Con respecto al riesgo de fractura asociado a la edad y sexo Nikkel *et al.*⁽⁵⁾ reportaron que los receptores de 45 a 65 años tenían un mayor riesgo de fractura que los menores de 45 años y Opelz y *et al.*⁽¹¹⁾ en un análisis retrospectivo de United States Renal Data System (USRDS) de 68.814 pacientes durante 1988 a 1998 describieron que las pacientes mujeres y mayores de 60 años presentaban un riesgo estadísticamente significativo mayor de fractura de cadera.

La diálisis pretrasplante⁽¹²⁻¹⁴⁾ aumenta considerablemente el riesgo de fractura y hospitalización durante los tres primeros años de trasplante disminuyendo posteriormente debido al manejo de la osteodistrofia renal, y a la disminución de dosis acumulativa de corticoides. En nuestro grupo el 62% de las fracturas no vertebrales se evidenciaron en los tres primeros años de trasplante y las fracturas mayores osteoporóticas en su totalidad (húmero, cadera y antebrazo) formaron parte de este grupo. Las fracturas vertebrales (que se encuentran dentro de las fracturas mayores osteoporóticas) no se evaluaron en este estudio ya que su presentación generalmente es asintomática y requiere al menos un método de imagen complementario para diagnosticarlas. En el año 2016 en nuestra institución se realizó evaluación de calcificaciones en pacientes trasplantados renales donde se incluía como técnica semicuantitativa una radiografía de columna dorsolumbar (con foco en D7-L3) y pudimos observar que el 27% de 268 pacientes presentaba algún grado de fractura vertebral con un porcentaje mínimo de fracturas sintomáticas vertebrales.⁽¹⁵⁾

Con respecto a la inmunosupresión se sabe que los corticoides fundamentalmente favorecen a la osteoporosis por disminución de la absorción de calcio intestinal con aumento de su excreción, disminución de la actividad osteoblástica ósea, aumento de la acción osteoclástica, supresión de gonadotrofinas y disminución de PTH siendo su retirada temprana o minimización causal de reducción del 30% de riesgo de fractura.⁽¹⁶⁾ En este grupo de pacientes no evidenciamos riesgo de fractura con los diferentes esquemas de inmunosupresión, episodios de rechazo ni tratamientos con pulsos de esteroides. Es

importante aclarar que nuestro protocolo de inmunosupresión desciende la dosis de corticoides a 4 mg al día + 60 del trasplante y no contamos con protocolos sin corticoides.

Se pudo observar que la edad del donante se relacionaba significativamente con aumento de riesgo de fractura asociada a mayor edad en receptores y deterioro de función renal (dato no mostrado) lo cual contribuye a la enfermedad ósea.

Con respecto a los parámetros de laboratorio observamos una relación directa con el déficit de 25OHD y riesgo de fractura a pesar de que no existen estudios con gran número de pacientes que demuestren un efecto benéfico estadísticamente significativo sobre el nivel de fractura.⁽¹⁷⁾ Los receptores de trasplante renal tienen una alta incidencia de déficit de vitamina D especialmente en mujeres y eso aumenta la PTH.⁽¹⁸⁾ Con respecto a esta última, no encontramos significancia con riesgo de fracturas en esta serie de pacientes y hasta el momento no se conoce el nivel óptimo en estadios 3a-5T (Grado de evidencia 2C),⁽¹⁹⁾ como así también en biopsias óseas el hallazgo es muy heterogéneo e independiente en muchos de los casos de los valores de PTH.⁽²⁰⁻²¹⁾ La recomendación es intervenir cuando se observan valores en aumento o por arriba del nivel de acuerdo con la técnica utilizada.⁽¹⁹⁾

Una de las limitaciones de este trabajo fue la falta valoración con técnicas complementarias densitométricas u otras en los pacientes estudiados, datos para tener en cuenta en futuros reportes.

CONCLUSIÓN

Conociendo los factores de riesgo de fracturas en pacientes trasplantados es imperioso considerar las medidas de prevención y tratamiento desde el pretrasplante siguiendo en el postrasplante inmediato con la minimización del uso de corticoides, el tratamiento del hiperparatiroidismo persistente, hipercalcemias, hipovitaminosis D como así también el uso de antiresortivos siempre con técnicas de valoración del estado óseo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, Stuart FP, Abecassis MM, Kaufman DB, *et al.* Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants.

- J Bone Miner Res.* 1999;14(3):456-63. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.3.456.
- 2) Wiktorowicz ME, Goeree R, Papaioannou A, Adachi JD, Papadimitropoulos E. Economic implications of hip fracture: health service use, institutional care and cost in Canada. *Osteoporos Int.* 2001;12(4):271-8. doi: 10.1007/s001980170116.
 - 3) Malluche HH, Monier-Faugere MC, Herberth J. Bone disease after renal transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(1):32-40. doi: 10.1038/nrneph.2009.192.
 - 4) Brandenburg VM, Politt D, Ketteler M, Fassbender WJ, Heussen N, Westenfeld R, et al. Early rapid loss followed by long-term consolidation characterizes the development of lumbar bone mineral density after kidney transplantation. *Transplantation.* 2004;77(10):1566-71. doi: 10.1097/01.tp.0000131990.13277.28.
 - 5) Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation.* 2009;87(12):1846-51. doi: 10.1097/TP.0b013e3181a6bbda.
 - 6) 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;35(4):697-705. doi: 10.1093/ndt/gfy306.
 - 7) Naylor KL, Li AH, Lam NN, Hodsman AB, Jamal SA, Garg AX. Fracture risk in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation.* 2013;95(12):1461-70. doi: 10.1097/TP.0b013e31828eead8.
 - 8) Antúnez, P, Man Z. Incidencia de osteoporosis en una muestra de población de la ciudad de Buenos Aires derivada para su estudio. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 1999;47:121.
 - 9) Conley E, Muth B, Samaniego M, Lotfi M, Voss B, Armbrust M, et al. Bisphosphonates and bone fractures in long-term kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2008;86(2):231-7. doi: 10.1097/TP.0b013e318176b40f.
 - 10) Abbott KC, Oglesby RJ, Hypolite IO, Kirk AD, Ko CW, Welch PG, et al. Hospitalizations for fractures after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol.* 2001;11(7):450-7. doi: 10.1016/s1047-2797(01)00226-5.
 - 11) Opelz G, Döhler B. Association of mismatches for HLA-DR with incidence of posttransplant hip fracture in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2011;91(1):65-9. doi: 10.1097/tp.0b013e3181fa94d6.
 - 12) 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;95(6):1461-70. doi: 10.1016/j.kint.2018.12.024.
 - 13) Altman AM, Sprague SM. Mineral and bone disease in kidney transplant recipients. *Curr Osteoporos Rep.* 2018;16(6):703-11. doi: 10.1007/s11914-018-0490-4.
 - 14) Perrin P, Kiener C, Javier RM, Braun L, Cognard N, Gautier-Vargas G, et al. Recent changes in chronic kidney disease-mineral and bone disorders and associated fractures after kidney transplantation. *Transplantation.* 2017;101(8):1897-1905. doi: 10.1097/TP.0000000000001449.
 - 15) León L, Uriona A, Hidalgo J, Condori L, Guardia O, Chuluyan E, et al. Four years follow-up in kidney transplant patients with vascular calcifications. *Am J Transplant.* 2017;17(suppl 3).
 - 16) Nikkel LE, Mohan S, Zhang A, McMahan DJ, Boutroy S, Dube G, et al. Reduced fracture risk with early corticosteroid withdrawal after kidney transplant. *Am J Transplant.* 2012;12(3):649-59. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03872.x.
 - 17) McGregor R, Li G, Penny H, Lombardi G, Afzali B, Goldsmith DJ. Vitamin D in renal transplantation - from biological mechanisms to clinical benefits. *Am J Transplant.* 2014;14(6):1259-70. doi: 10.1111/ajt.12738.
 - 18) Torres A, Torregrosa V, Marcen R, Campistol JM, Arias M, Hernández D, Fernández C, et al. Mineral metabolism disorders, vertebral fractures and aortic calcifications in stable kidney transplant recipients: The role of gender (EMITRAL study). *Nefrologia.* 2016;36(3):255-67. doi: 10.1016/j.nefro.2016.03.004.
 - 19) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001.
 - 20) Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR, Lopez M, Martinis R, Arminio A, et al. Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(1):160-6. doi: 10.1053/ajkd.2000.8289.
 - 21) Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner VM, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone mineral density after kidney transplantation. A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. *Transplantation.* 1995;59(7):982-6.
 - 22) Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA.* 2002;288(23):3014-8. doi: 10.1001/jama.288.23.3014.