

00063 OR

Estudio del comportamiento de biomarcadores de recambio óseo durante el primer año postrasplante renal

Maria Jesús Lloret¹, Cristina Canal², Rosario Montañés³, Silvana Di Gregorio⁴, Leonor Fayos de Arizón¹, Adria Tinoco¹, Ana Laiz⁵, Daniel Montolio⁶, Carme Facundo¹, Lluís Guirado¹, Jordi Bover⁷

¹Servicio de Nefrología, ²Unidad de Apoyo a la Investigación y ³Servicio de Laboratorio. Fundació Puigvert, Barcelona. ⁴CETIR Ascires. Barcelona. ⁵Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. ⁶Departamento de Economía. Universitat de Barcelona. Barcelona. ⁷Servicio de Nefrología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

Recibido: 25/09/2024

Aceptado: 09/03/2025

Correspondencia: Maria Jesús Lloret. Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. C/ Cartagena, 340-350. 08025, Barcelona

e-mail: mjlloret@fundacio-puigvert.es

Financiación: este trabajo ha sido financiado por la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) a través de una beca de la Fundación Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (FEIOMM) para investigación clínica

Conflictos de interés: M. J. L. declara conflictos de interés con Sanofi, C. S. L. - Vifor y Rubió. C. C, R. M, S. D. G, L. F. A., A. T., D. M., C. F. y L. G. declaran que no presentan conflictos de interés. A. L. declara conflictos de interés con Novartis, Abbvie, Amgen, Janssen, Biogen, MSD, Pfizer y UCB. J. B. declara conflictos de interés con Amgen, Abbvie, Sanofi, C. S.L. - Vifor, Astra-Zeneca, Rubió y Bayer.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

RESUMEN

Introducción: el trasplante renal (TR) supone una situación de riesgo para la disminución de la resistencia ósea, sobre todo durante el primer año postrasplante renal cuando la dosis de corticoides usada es mayor. El objetivo del estudio es analizar el comportamiento de los biomarcadores de formación y resorción ósea durante el primer año post-TR.

Material y métodos: estudio observacional, prospectivo y unicéntrico donde se incluyeron 123 pacientes que ingresaron para recibir un TR. Se determinaron parámetros habituales relacionados con el metabolismo mineral y en un subgrupo de pacientes, biomarcadores de formación (fosfatasa alcalina ósea [FAO] y propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 [PINP]) y resorción (fosfatasa ácida tartrato-resistente 5b [TRAP5b]) ósea peritrasplante, a los 6 y 12 meses.

Resultados: la hormona paratiroidea (PTH) disminuyó significativamente y de forma marcada durante el primer semestre (239 ± 124 vs 91 ± 40 ng/L) manteniéndose estable durante el segundo semestre (92 ± 40 ng/L). Se objetivó un aumento de FAO ($9,03 \pm 3,95$ vs $11,18 \pm 4,71$ $\mu\text{g/l}$; $p < 0,001$) y P1NP ($48,4 \pm 35,7$ vs $64,6 \pm 42,6$ $\mu\text{g/l}$; $p < 0,001$) a los 12 meses del TR. No se observaron cambios significativos en TRAP 5b. Los pacientes que recibieron tratamiento antirresortivo frente a los no tratados, presentaron niveles significativamente menores de FAO ($9,39$ vs $11,87$ $\mu\text{g/l}$), P1NP ($37,6$ vs $70,3$ $\mu\text{g/l}$) y TRAP5b ($2,59$ vs 4 U/l) a los 12 meses.

Conclusión: durante el primer año de TR se produce un aumento de los biomarcadores de formación ósea, a pesar de una disminución de los niveles de PTH. Los niveles de biomarcadores de recambio óseo al año del TR son menores en pacientes tratados con antirresortivos.

Palabras clave: Marcadores de recambio óseo. Trasplante renal. Tratamiento antirresortivo.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal (TR) supone una situación de riesgo adicional para la patología ósea y la osteoporosis que conllevará a un aumento en la morbimortalidad. El 7-10 % de los pacientes trasplantados renales van a sufrir como mínimo una fractura a lo largo de su vida (1,2). El fenotipo óseo post-TR se establece por la combinación de varios factores: a) las alteraciones del metabolismo mineral durante la fase de enfermedad renal crónica (ERC) avanzada que pueden persistir post-TR, especialmente el hiperparatiroidismo; b) los efectos de los inmunosupresores, principalmente los glucocorticoides; y c) factores de riesgo tradicionales de osteoporosis tales como el estado nutricional, fenómenos hormono-dependientes o relacionados con el envejecimiento (3,4). La última actualización de las guías nefrológicas sobre el complejo CKD-MBD (*chronic kidney disease-mineral and bone disorder*) sugieren la valoración del riesgo de fractura en cualquier estadio de ERC G1-5T a través de la medición de la densidad mineral ósea (DMO) (4,5). DEXA (*dual-emission X-ray absorptiometry*) es el método estándar para valorar el riesgo de fractura no solo en población general, sino también en la ERC (6,7), sin embargo, presenta algunas limitaciones. El primer inconveniente es que proporciona información únicamente sobre cantidad ósea, sin evaluar su calidad, lo que representa una limitación particularmente significativa en el contexto de osteoporosis secundaria a enfermedades metabólicas. En la ERC diversos factores, como el ambiente urémico, el uso prolongado de corticoides y las comorbilidades, como la diabetes *mellitus*, junto con la osteodistrofia renal marcada por las anormalidades en el recambio óseo, afectarán de manera considerable a la calidad ósea. La segunda limitación importante de la DEXA es que no permite detectar cambios en el hueso de forma precoz tras el inicio de un tratamiento antifractura. En este sentido, los marcadores de recambio óseo (MRO) podrían mitigar estas limitaciones. Aunque los MRO no son útiles para el diagnóstico de osteoporosis, podrían complementar a la DEXA en la identificación de pacientes con alto riesgo de fractura. Las guías de la SEIOMM (8) recomiendan especialmente su uso (evidencia B) para evaluar de forma precoz la respuesta al tratamiento antiosteoporótico (evidencia 2a) y para monitorizar la adherencia al mismo, ya que se pueden determinar de forma iterativa sin irradiar al paciente.

Los biomarcadores se dividen en aquellos factores circulantes que afectan al recambio óseo (*p.ej.* hormona paratiroidea [PTH]) y los marcadores de recambio óseo que reflejan

el número y/o la actividad de las células óseas. Estos últimos se dividen en 2 categorías: marcadores de formación [fosfatasa alcalina ósea (FAO), propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (P1NP)] y de resorción ósea [fosfatasa ácida tartrato-resistente 5b (TRAP5b)]. Los MRO no solo permitirían mejorar la monitorización y la eficacia terapéutica de forma rápida y dinámica, sino que también pueden informar sobre el tipo de osteodistrofia renal. Los biomarcadores de recambio óseo presentan un alto valor predictivo negativo en relación con el recambio óseo en la ERC, por lo que serán útiles para descartar la presencia de un alto o bajo recambio óseo (9). Las guías KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) sugieren medir PTH o FAO ya que valores extremos podrían orientar sobre el recambio óseo (5). La experiencia sobre el comportamiento de otros MRO, como por ejemplo P1NP o TRAP5b en el paciente renal es escasa, por lo que es necesario nueva evidencia sobre su comportamiento para poder recomendar un uso más liberal. El uso de los MRO en el futuro es prometedor, ya que, podría ayudar a estratificar mejor el riesgo de fractura en el paciente renal, individualizar el tratamiento y monitorizar de una forma más precoz la respuesta terapéutica. El objetivo de este estudio es analizar el comportamiento de los biomarcadores de formación y resorción ósea durante el primer año post-TR, así como la influencia del tratamiento antirresortivo en la evolución de los biomarcadores.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y población a estudio

Este es un subestudio del “Estudio de la resistencia ósea medida *in vivo* por microindentación por impacto en el postrasplante renal” en una cohorte de pacientes mayores de 18 años, que ingresaron para TR de donante vivo o de cadáver en la Fundació Puigvert en el periodo de mayo 2019 hasta agosto 2022. Es un estudio prospectivo, observacional y unicéntrico donde los pacientes se valoraron peritrasplante, a los 6 meses y al año del TR. El estudio fue aprobado por el CEIm (Comité Ético de Investigación con medicamentos) de Fundació Puigvert. Se incluyeron pacientes adultos que ingresaron para recibir un TR. Los criterios de exclusión fueron: antecedentes de tratamiento reciente (menos de 1 año) con denosumab, bifosfonatos o teriparatida; negativa a firmar consentimiento informado.

Variables

Se recogieron, a partir de la historia clínica de los pacientes, datos demográficos, comorbilidades y datos relacionados con el tratamiento. Además, en un subgrupo de pacientes se realizó un análisis de biomarcadores de formación (FAO, P1NP) y resorción (TRAP 5b) ósea.

Protocolo de inmunosupresión y metabolismo mineral

Los pacientes fueron tratados con un régimen de inmunosupresión individualizado con corticoides, 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 (8,10), se recomendó o no el inicio de tratamiento antirresortivo con denosumab 60 µcg/semestral o bisfosfonatos orales (habitualmente ácido alendrónico 70 mg/semanal). Se recomendó inicio de tratamiento en aquellas mujeres posmenopáusicas y hombres > 40 años con una escala T < -1,5 DE o antecedentes de fractura por fragilidad. En las mujeres premenopáusicas y hombres < 40 años se sugirió tratamiento cuando la escala Z < -3 DE o habían presentado fractura por fragilidad.

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 en el estudio. Se elaboró una hoja de información al paciente específica para los participantes en el estudio. Ambos documentos han sido preparados para su evaluación y aprobación 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 bioquímico

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, PTH, fosfatasa alcalina y calcidiol (25-OH-vitamina D) en un analizador Cobas 6000 (Roche Diagnostics) en un tiempo máximo de 3 meses pre-TR. La determinación post-TR inmediato de los MRO (FAL ósea, P1NP y TRAP5b) se realizó a los $2,2 \pm 1,83$ días del 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 coeficiente de variación 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 coeficiente de variación interensayo de 4,8 y 5,3 % para concentraciones de 10 y 47 $\mu\text{g/L}$, 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 coeficiente de variación interensayo fue de 5,8 y 3,9 % para concentraciones de 29 y 63 U/L, respectivamente.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describieron con frecuencias absolutas y porcentajes. La descripción de variables cuantitativas se realizó utilizando la media, la desviación estándar (DE), la mediana y cuartiles. Se utilizó la prueba de Kolmogórov-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. Se compararon los resultados en función del tratamiento mediante el test U Mann Whitney. 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.

Finalmente, se desarrollaron modelos multivariados de regresión lineal para evaluar los cambios en FAO y P1NPy TRAP 5b (12 meses vs post-TR inmediato), ajustando por el valor post-TR inmediato del biomarcador, edad, sexo, diabetes mellitus, función renal, dosis de corticoides y PTH. 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.

RESULTADOS

Características clínicas basales y tratamiento del metabolismo mineral

La edad media de los pacientes fue de 55 ± 11 años, 69,9 % fueron varones y el índice de masa corporal (IMC) medio fue de $25,8 \pm 3,8$ kg/m². En el momento del trasplante el 52,8 % y 15,4 % estaban en programa crónico de hemodiálisis y diálisis peritoneal, respectivamente, y el 30,9 % estaban en situación de prediálisis. El tiempo medio en diálisis pretrasplante fue de 24 ± 15 meses. Las causas de ERC fueron: 20,5 % glomerular, 9,8 % urológica, 19,7 % enfermedad poliquística, 9 % nefropatía intersticial crónica, 8,2 % nefropatía diabética, 4,1 % de origen vascular, y el 28,7 % no filiadas. El 22,8 % de los pacientes eran diabéticos y el 10,8 % tenían antecedentes de fractura. El tiempo medio de seguimiento fue de $12,5 \pm 2,9$ meses. La dosis acumulada de corticoides fue de $2,7 \pm 0,3$ gr al año del TR. Un total de 15 (13,4 %) pacientes presentaron rechazo del injerto durante el primer año. Todos los pacientes fueron dados de alta tras recibir el TR con aportes de calcio oral y suplementos de vitamina D, manteniéndose el tratamiento a los 12 meses en el 66,4 % (dosis media: 433 ± 346 mg/día) y 75 % (dosis media: 798 ± 588 UI/día) respectivamente.

Parámetros de laboratorio de metabolismo mineral

La tabla I muestra 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 (239 ± 124 vs 91 ± 40 ng/L; $p < 0,0001$), manteniéndose estable durante el segundo periodo de observación (92 ± 40 ng/L). Los niveles séricos de fosfato disminuyeron significativamente a los 12 meses del TR ($1,75 \pm 0,5$ vs $1,13 \pm 0,22$ mmol/l; $p < 0,0001$), en cambio los niveles de calcio aumentaron ($2,25 \pm 0,18$ vs $2,4 \pm 0,11$ mmol/l; $p < 0,0001$) durante el primer año. El magnesio sin embargo disminuyó $1,03 \pm 0,16$ vs $0,72 \pm 0,11$ mmol/L. Los niveles de calcidiol aumentaron significativamente durante el primer año de TR ($19,3 \pm 10$ vs $29,3 \pm 9$ ng/mL).

Biomarcadores de recambio óseo

La evolución de los biomarcadores de formación y resorción ósea se muestran en la tabla II y figura 1. Los valores de P1NP, FAO y TRAP5b determinados en el post-TR inmediato fueron de $48,4 \pm 35,7$ µg/L, $9,03 \pm 3,95$ µg/L y $4,25 \pm 2,52$ U/L respectivamente. La dosis media estimada de prednisona recibida en ese momento 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 ($r = -0,32$; $p = 0,007$).

Se objetivó un aumento significativo de FAO y P1NP a los 12 meses del TR respecto al post-TR inmediato, siendo el aumento más pronunciado durante los primeros 6 meses. No se observaron cambios significativos en TRAP 5b a los 12 meses. Los niveles de FAO y P1NP, respecto al momento post-TR inmediato, aumentaron respectivamente un 23 % y 118 % a los 6 meses, y un 28 % y 62 % a los 12 meses. TRAP5b solo aumentó un 3,3 % a los 6 meses y un 33 % a los 12 meses.

Diferencias entre pacientes tratados versus no tratados con antirresortivos

Un total de 32 pacientes (26,2 %) recibió tratamiento con antirresortivos (6 denosumab, 26 bisfosfonatos) a los 65 ± 42 días del TR. Las principales características clínicas y analíticas se muestran en la tabla III. La edad media de los pacientes tratados fue de 60 años, el 47 % eran mujeres y el 15,6 % eran diabéticos. El comportamiento de los

biomarcadores de formación y resorción ósea fue diferente en los pacientes tratados con antirresortivos respecto a los no-tratados (Fig. 2). A diferencia del grupo no tratado, los pacientes tratados no mostraron un incremento de FAO y P1NP a los 12 meses. Los niveles de FAO y P1NP 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 (pretratamiento). Los niveles de TRAP 5b a los 12 meses también fueron significativamente menores en el grupo tratado. No obstante, no se observaron diferencias significativas en su evolución al comparar ambos grupos.

En el grupo de pacientes tratados respecto a no tratados, el porcentaje de mujeres fue mayor y presentaban un IMC menor. No se observaron diferencias significativas en el filtrado glomerular estimado (FGe), así como tampoco en la edad, tiempo de diálisis o tratamiento con calcio o vitamina D.

Análisis multivariante

Los modelos multivariados muestran que los cambios observados a los 12 meses en FAO y P1NP con respecto al momento post-TR inmediato se mantienen de manera independiente de la edad, sexo, diabetes, dosis de corticoides, FGe y PTH basal. Sin embargo, un mayor valor post-TR inmediato de FAO (beta: -0,80; $p < 0,001$) y P1NP (beta: -0,99; $p = 0.001$) se relaciona con un menor cambio a los 12 meses en ambos marcadores. En la misma línea, los pacientes que han recibido tratamiento presentan un menor cambio en ambos casos (β : -2,83; $p = 0.049$) y (β : -20,33; $p = 0.049$) respectivamente.

DISCUSIÓN

El resultado principal del estudio es que los biomarcadores de formación, FAO y P1NP, aumentan durante el primer año post-TR, sobre todo durante los primeros 6 meses, sin cambios significativos en TRAP5b. La PTH, sin embargo, presenta una disminución significativa durante el primer semestre para mantenerse estable durante el segundo. El tratamiento antirresortivo disminuyó los MRO a los 12 meses del TR.

La 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 restaurar la masa renal (aumentando la actividad de la 1-alfa

hidroxilasa y disminución del FGF-23). Nuestros resultados son consistentes con los hallazgos en cohortes previas que muestran una evolución similar de la PTH durante el primer año post-TR (11,12). Evenepoel y cols. observaron una disminución del 59,5 % en los valores de PTH, muy similar a la reducción que nosotros observamos (61,6 %) (11). La persistencia de un hiperparatiroidismo post-TR se ha asociado a un deterioro de la cortical ósea que podría explicar los altos ratios de fractura en esqueleto periférico en esta población (13). 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 (14).

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. TRAP5 b es una enzima originada en los osteoclastos y es muy específica de resorción ósea. En nuestro estudio observamos un aumento global de los marcadores de formación ósea al año del TR, siendo este incremento particularmente notable durante los primeros 6 meses. Sin embargo, no observamos grandes diferencias en TRAP5b. 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 (11,15). La diferencia que observamos respecto a los otros estudios puede ser debida al efecto de los corticoides. La determinación inicial de los MRO en nuestro estudio se realizó a las 48 h post-TR donde los pacientes ya habían recibido una dosis media estimada de corticoides de 300 mg, mientras que en el estudio belga se realizaron pre-TR o el mismo día de la intervención, cuando todavía no habían recibido corticoides. El principal mecanismo por el cual la terapia con corticoides 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 desbalance en el remodelado (16,17). El efecto de los corticoides 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: 9 vs 20,9 $\mu\text{g/l}$, P1NP: 48,4 vs 79 $\mu\text{g/l}$) (15). En cambio, los valores a los 12 meses, cuando la dosis acumulada de corticoides se iguala en ambas series, ya no difirieron tanto, siendo: 11,2 vs 17,4 $\mu\text{g/l}$ para FAO y 64,6 vs 64,3 $\mu\text{g/l}$ para P1NP (15). Por otro lado, en

el estudio de Bonani y cols., donde se analizó P1NP y FAO 15 días después del TR (cuando el 100 % de los pacientes ya estaba en tratamiento con corticoides), los valores observados fueron más similares a los encontrados en nuestro estudio (18). En la misma línea, Tada y cols. en el estudio TOMORROW, demostraron que la reducción de la dosis de glucocorticoides en pacientes con artritis reumatoide mejoraba los niveles de osteocalcina (marcador de formación ósea), pero no de NTX-1 (telopéptido aminoterminal del colágeno I) (marcador de resorción ósea) (19). Podemos concluir que los corticoides posiblemente disminuyeron de forma temprana y significativa los MRO, sobre todo los de formación ósea.

La evolución de los MRO en el grupo de pacientes tratados con antirresortivos fue diferente al grupo de pacientes 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 normalizaron al tercer mes del tratamiento manteniéndose estables al año, comparado con un grupo placebo que recuperó niveles aumentando marcadamente durante el segundo semestre (20). Bonani y cols. también analizaron el efecto del tratamiento antirresortivo al año, pero solo con denosumab ($n = 46$) en pacientes TR *de novo*, en un estudio randomizado y controlado con placebo ($n = 44$). En el grupo de tratamiento, los biomarcadores de formación (P1NP, FAO) y resorción (CTX) también disminuyeron comparado con el grupo control (18). Los tratamientos antirresortivos inhiben la actividad osteoclástica y reducen la resorción ósea, restaurando el balance en el remodelado óseo. El *cross-talk* entre osteoblastos y osteoclastos (21) explicaría por qué durante el tratamiento antirresortivo 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 ósea (21). 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 antirresortivo se podría producir 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 densidad (22). La disminución en la expresión de MRO se ha relacionado con un aumento de DMO. En la mujer posmenopáusica en tratamiento con alendronato, cuanto mayor es la disminución de los MRO a corto plazo, mayor es el aumento de DMO a largo plazo (23). En el ámbito nefrológico, Jørgensen y cols. analizaron una cohorte de 209 pacientes TR *de novo* sin tratamiento antirresortivo 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 estable (15). La determinación de biomarcadores al inicio del tratamiento antirresortivo podría predecir la respuesta terapéutica.

Una de las fortalezas del estudio es la determinación de MRO sin aclaramiento renal como la FAO o el TRAP5b, sin embargo, P1NP se determinó en su forma monomérica. P1NP es un fragmento del colágeno que se libera cuando este se deposita en la matriz ósea. Los fragmentos monoméricos de P1NP se acumulan en la ERC por lo que es recomendable en estos casos medir la forma trimétrica o intacta que no se modifica con el aclaramiento renal. Los pacientes de nuestro estudio, no obstante, presentaron una recuperación de la función renal siendo el FGe de 46 ± 19 ml/min/1,73 m² 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.

No existe mucha experiencia en el uso de biomarcadores en el paciente trasplantado renal, y menos sobre su comportamiento tras el inicio de tratamiento antirresortivo (18,20). En el área nefrológica, emergen como una potencial alternativa a la biopsia ósea para la evaluación de la osteodistrofia renal, siendo útiles en práctica clínica para descartar una enfermedad de alto o bajo recambio óseo (9). Recientemente, se ha publicado un documento de consenso europeo para el diagnóstico y manejo de la osteoporosis en la ERC 4-5D en la que los autores sugieren usar biomarcadores óseos para el diagnóstico y la monitorización del tratamiento en pacientes con ERC, particularmente con aquellos que no presentan aclaramiento renal como FAO, P1NP en su forma trimétrica y TRAP5b (24). Nuestro estudio es el primero que evalúa la evolución de los biomarcadores en un subgrupo de pacientes tratados mayoritariamente con bisfosfonatos orales, aunque la principal limitación es el pequeño tamaño muestral. 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 corticoides, 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 corticoides sobre la expresión de los MRO. Otra limitación es que se ha analizado el valor de cambio de los MRO sin considerar el mínimo cambio significativo, por lo que no se puede descartar que la variabilidad en la expresión de los MRO haya influido en los resultados. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron varones (70 %), sin embargo, a pesar de la alta tasa de hipogonadismo en la ERC y tratados con corticoides, no disponemos de ese dato, que supone otra limitación para el estudio. El porcentaje de pacientes candidatos a tratamiento antiosteoporótico en nuestra población, se estimaría que fuera mucho mayor. Sin embargo, en el ámbito nefrológico y concretamente en el trasplante renal, 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.

En conclusión, durante el primer año de TR, los biomarcadores de formación aumentan, especialmente durante el primer semestre, teniendo en cuenta que partimos de un nivel basal reducido por el efecto de la dosis elevada inicial de corticoides. La PTH presenta una disminución significativa durante el primer semestre para mantenerse estable durante el segundo semestre. El tratamiento antirresortivo disminuye los MRO (formación y resorción) al año del TR, sin observar cambios en el FGe o PTH frente a los no tratados. Los MRO aportan información sobre el efecto del tratamiento antirresortivo durante el primer año del TR, así como sobre la posible influencia del tratamiento corticoideo a corto plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vautour LM, Melton LJ 3rd, Clarke BL, Achenbach SJ, Oberg AL, McCarthy JT. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int* 2004;15(2):160-7. DOI: 10.1007/s00198-003-1532-y
2. 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
3. Khairallah P, Nickolas TL. Bone and Mineral Disease in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17(1):121-30. DOI: 10.2215/CJN.03410321
4. 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 (Engl Ed)* 2023;43 Suppl 1:1-36. DOI: 10.1016/j.nefro.2023.03.003
5. 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
6. 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* 2012;27(1):345-51. DOI: 10.1093/ndt/gfr317
7. Yenchek RH, Ix JH, Shlipak MG, Bauer DC, Rianon NJ, Kritchevsky SB, et al.; Health, Aging, and Body Composition Study. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(7):1130-6. DOI: 10.2215/CJN.12871211
8. Castañeda S, Moro-Álvarez MJ. Update of the osteoporosis guidelines of SEIOMM. *Rev Clin Esp (Barc)* 2022;222(7):412-3. DOI: 10.1016/j.rceng.2022.06.002
9. 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* 2022;79(5):667-676.e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.07.027

10. Naranjo Hernández A, Díaz Del Campo Fontecha P, Aguado Acín MP, Arboleya Rodríguez L, Casado Burgos E, Castañeda S, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on Osteoporosis. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2019;15(4):188-210. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.reuma.2018.09.004
11. 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
12. Evenepoel P, Meijers BK, de Jonge H, Naesens M, Bammens B, Claes K, et al. Recovery of hyperphosphatemia and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6):1829-36. DOI: 10.2215/CJN.01310308
13. Iyer SP, Nikkel LE, Nishiyama KK, Dworakowski E, Cremers S, Zhang C, et al. Kidney transplantation with early corticosteroid withdrawal: paradoxical effects at the central and peripheral skeleton. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(6):1331-41. DOI: 10.1681/ASN.2013080851
14. 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;49(5):1033-7. DOI: 10.1016/j.transproceed.2017.03.038
15. 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;19(4):483-93. DOI: 10.2215/CJN.0000000000000368
16. Kauh E, Mixson L, Malice MP, Mesens 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;166(3):459-67. DOI: 10.1530/EJE-11-0751
17. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5(11):908-23. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30184-5
18. 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. *Am J Transplant* 2016;16(6):1882-91. DOI: 10.1111/ajt.13692

19. Tada M, Inui K, Sugioka Y, Mamoto K, Okano T, Koike T, et al. Reducing glucocorticoid dosage improves serum osteocalcin in patients with rheumatoid arthritis- results from the TOMORROW study. *Osteoporos Int* 2016;27(2):729-35. DOI: 10.1007/s00198-015-3291-y
20. Torregrosa JV, Fuster D, Monegal A, Gentil MA, Bravo J, Guirado L, et al. Efficacy of low doses of pamidronate in osteopenic patients administered in the early post-renal transplant. *Osteoporos Int* 2011;22(1):281-7. DOI: 10.1007/s00198-010-1197-2
21. 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;105(52):20764-9. DOI: 10.1073/pnas.0805133106
22. Boivin G, Farlay D, Bala Y, Doublier A, Meunier PJ, Delmas PD. Influence of remodeling on the mineralization of bone tissue. *Osteoporos Int* 2009;20(6):1023-6. DOI: 10.1007/s00198-009-0861-x
23. 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;84(7):2363-8. DOI: 10.1210/jcem.84.7.5847
24. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, Haarhaus M, Javaid MK, Lafage-Proust MH, et al.; European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA, and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36(1):42-59. DOI: 10.1093/ndt/gfaa192
25. Broyles DL, Nielsen RG, Bussett EM, Lu WD, Mizrahi IA, Nunnally PA, et al. Analytical and clinical performance characteristics of Tandem-MP Ostase, a new immunoassay for serum bone alkaline phosphatase. *Clin Chem* 1998;44(10):2139-47.
26. Jung K. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. 4th ed. St. Louis, MO: Elsevier Saunders, 2006. p. 2448.

Tabla I. Evolución de los parámetros analíticos relacionados con el metabolismo óseo-mineral

	Missing (n)	Basal	6 meses	12 meses	p valor entre basal y 6 m	p valor entre 6m y 12 m	p valor entre basal y 12 meses
Fosfato (mmol/l)	4/2/13	1,75 ± 0,5	1,08 ± 0,20	1,13 ± 0,22	< 0,0001	< 0,01	< 0,0001
Calcio (mmol/l)	8/3/13	2,25 ± 0,1 8	2,41 ± 0,11	2,40 ± 0,11	< 0,0001	ns	< 0,0001
Magnesio (mmol/L)	31/31/3 7	1,03 ± 0,1 6	0,68 ± 0,11	0,72 ± 0,11	< 0,0001	ns	< 0,0001
PTH (ng/L)	7/24/29	239 ± 124	91 ± 40	92 ± 40	< 0,0001	ns	< 0,0001
25 (OH) D ₃ (ng/mL)	13/16/2 4	19,3 ± 10	30,8 ± 11	29,3 ± 9	< 0,0001	ns	< 0,0001
Creatinina (umol/l)	9/6/18	516 ± 163	145 ± 52	141 ± 47	< 0,0001	ns	< 0,0001

FGe CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²)	3/3/12	9,5 ± 3,5	46,3 ± 18,8	45,7 ± 19,4	< 0,0001	ns	< 0,0001
---	--------	-----------	-------------	-------------	----------	----	----------

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o mediana (IQR). PTH: hormona paratiroidea; FGe: filtrado glomerular estimado; 25 (OH)D₃: 25-hidroxi vitamina D. ns: no significativo. *Missing*: número de pacientes con el dato no disponible en el momento basal/6 meses/12 meses postrasplante.

Tabla II. Evolución de los biomarcadores de recambio óseo

	<i>n</i>	Post-TR inmediato	6 m	12 m	<i>p</i> valor
FAO (µg/L)	67/55/65	9,03 ± 3,95	11,96 ± 4,46	11,18 ± 4,71	< 0,001
P1NP (µg/L)	65/56/66	48,4 ± 35,7	86,2 ± 50,4	64,6 ± 42,6	< 0,001
TRAP5b (U/L)	70/59/68	4,25 ± 2,52	3,40 ± 2,23	3,61 ± 2,01	0,085

FAO: fosfatasa alcalina ósea (valores normales para hombres: < 20 µg/L, mujeres premenopáusicas < 14 µg/L y mujeres posmenopáusicas < 22 µg/L) (25); P1NP: propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (valores normales para hombres 23-95 µg/L, mujeres premenopáusicas 15-59 µg/L y mujeres posmenopáusicas 20-76 µg/L); TRAP 5b: fosfatasa ácida tartrato-resistente 5b (valor normal < 6,5 U/L) (26).

Tabla III. Características pacientes tratados y no tratados

	Todos <i>n</i> = 122	Sin tratamiento anti-OP <i>n</i> = 90	Tratamiento anti- OP <i>n</i> = 32	<i>p</i> valor
Edad (años)	58 ± 13	57 ± 12,3	60 ± 13	0,886
Sexo femenino (<i>n</i> , %)	37 (30,1 %)	22 (24,4 %)	15 (46,9 %)	0,032
IMC (kg/m ²)	25,6 ± 3,8	26,1 ± 4	24,2 ± 2,6	0,006
DM (<i>n</i> , %)	28 (22,8 %)	22 (24,4 %)	5 (15,6 %)	0,433
ERC HD (<i>n</i> , %)	65 (52,8 %)	47 (52,2 %)	17 (53,1 %)	0,574
Tiempo en diálisis (meses)	25,3 ± 15,9	23,6 ± 14,4	24 ± 14,8	0,836
Antecedente fractura fragilidad	13 (100)	5 (38,5)	8 (61,5)	0,04
Escala T columna lumbar (DE)	-0,7 ± 1,9	-0,2 ± 1,8	-1,6 ± 1,5	< 0,001
Osteoporosis lumbar (<i>n</i> , %)	17 (15,2 %)	7 (8,6 %)	10 (32,3 %)	0,006

Escala T cuello femoral (DE)	-1,5 ± 1,2	-1,1 ± 1,0	-2,4 ± 1,2	< 0,001
Osteoporosis cuello femoral (n, %)	25 (22,7 %)	13 (16 %)	12 (41,4 %)	< 0,001
Escala T cadera total (DE)	-1,3 ± 1,3	-0,8 ± 1,1	-2,2 ± 1,0	< 0,001
Osteoporosis cadera total (n, %)	17 (15,3 %)	9 (11,1 %)	8 (26,7 %)	< 0,001
FGe CKD-EPI basal (ml/min/1,73 m ²)	9,5 ± 3,5	9,6 ± 3,5	9,03 (3,55)	0,474
FGe CKD-EPI 12meses (ml/min/1,73 m ²)	45,7 ± 19,4	45,2 ± 19,4	46,9 ± 19,4	0,904
Calcio basal (mmol/l)	2,25 ± 0,18	2,23 ± 0,17	2,31 ± 0,19	0,017
Calcio 12 meses (mmol/l)	2,40 ± 0,11	2,40 ± 0,11	2,41 ± 0,09	0,271
25 (OH) D ₃ basal (ng/mL)	19,65	19,40	20,55	0,473
25 (OH) D ₃ 12 meses (ng/mL)	29,3 ± 9	28,6 ± 9,7	31,1 ± 7	0,230
PTH basal (ng/L)	239 ± 124	241 ± 126	239 ± 119	0,997
PTH 12meses (ng/L)	92 ± 40	94 ± 43	85 ± 31	0,541

	Todos <i>n</i> = 122	Sin tratamiento anti-OP	Tratamiento anti- OP	<i>p</i> valor
Tratamiento a los 12 meses <i>n</i> , %:				
Vitamina D nativa*	85 (69,1 %)	63 (70 %)	22 (68,8 %)	0,447
Calcio	75 (61,0 %)	63 (70,0 %) 55 (61,1 %)	20 (62,5 %)	0,744
Cinacalcet	12 (9,8 %)	5 (5,6 %)	12 (9,8 %)	0,04
Dosis acumulada de corticoides (g)	2,7 ± 0,3	2,7 ± 0,3	2,6 ± 0,3	0,642

Los datos se expresan como media ± desviación estándar o mediana (IQR). Se ha excluido 1 paciente por no disponer del registro sobre el tratamiento antirresortivo. IMC: índice de masa corporal; DM: diabetes *mellitus*; ERC: enfermedad renal crónica; HD: hemodiálisis; FGe: filtrado glomerular estimado, 25(OH) D₃: 25-hidroxi vitamina D; PTH: hormona paratiroidea; OP: osteoporosis. *Calcidiol o ergocalciferol.

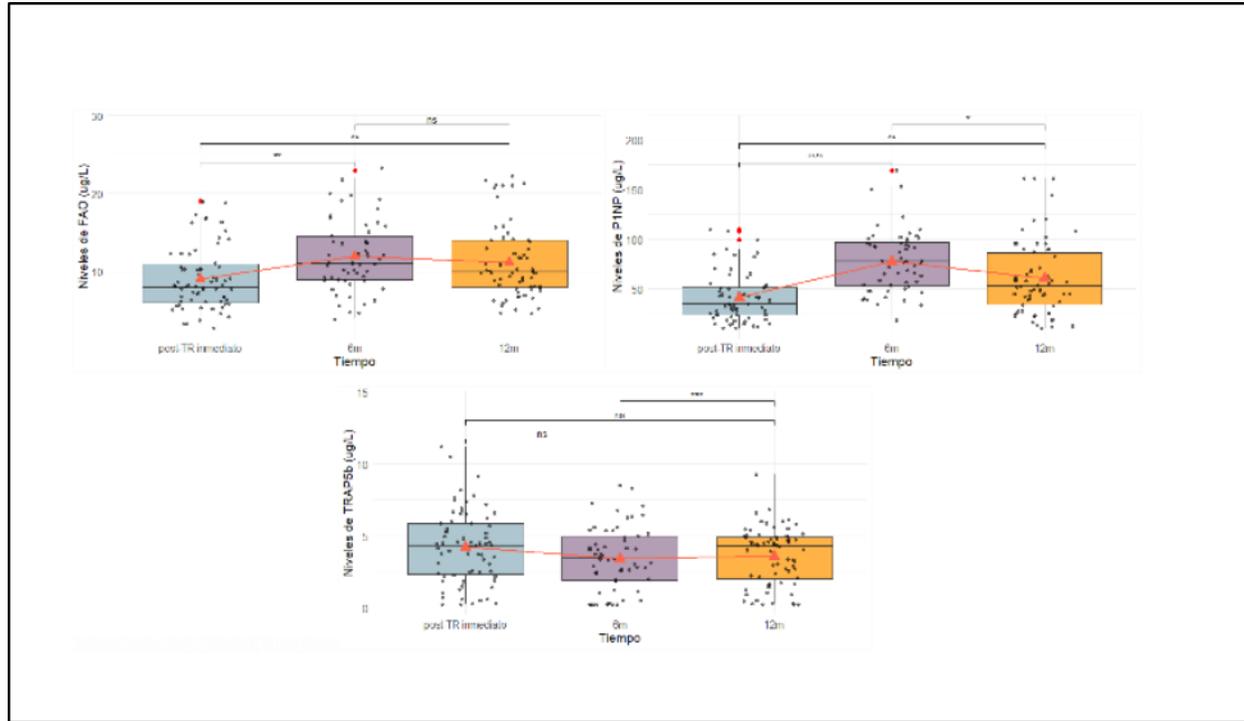


Figura 1. Evolutivo de los MRO durante el primer año postrasplante (n.s.: no significativo; ** $p < 0,00001$; *** $p < 0,001$; ** $p < 0,001$; * $p < 0,01$).**

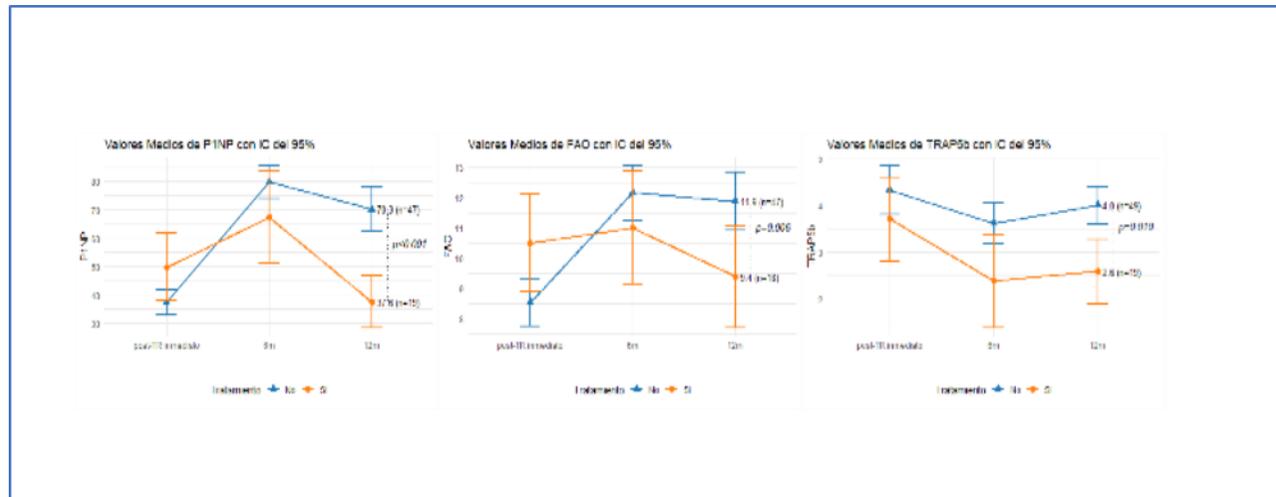


Figura 2. Comparación entre la evolución de los MRO en pacientes tratados con antirresortivos *versus* no tratados. En el grupo de pacientes no tratados, se objetivó un aumento significativo a los 12 meses en los niveles de FAO ($p < 0,001$) y P1NP ($p < 0,0001$), así como una disminución significativa de TRAP5b ($p < 0,001$). En el grupo de pacientes tratados los cambios no fueron significativos.