

Osteoporosis y trasplante de órgano sólido

MAGDALENA DE LA HIGUERA LÓPEZ-FRÍAS, STELLA GONZÁLEZ ROMERO, MARÍA SOLEDAD RUIZ DE ADANA Y FEDERICO SORIGUER ESCOFET

OSTEOPOROSIS AND SOLID ORGAN TRANSPLANTATION

Solid organ transplantation has become an established treatment option for many diseases. Osteoporosis is a common complication after solid organ transplantation and is associated with an increased incidence of fractures and related morbidity in transplant recipients. The present article reviews the factors contributing to the pathogenesis of this serious complication. The evaluation and prevention of post-transplantation osteoporosis, as well as the available treatment options, are also discussed.

Key words: Post-transplantation osteoporosis. Immunosuppression. Risk factors. Treatment.

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Carlos Haya. Málaga. España.

El trasplante de órgano sólido se ha establecido como una opción importante para el tratamiento de muchas enfermedades. La osteoporosis es una complicación común tras un trasplante de órgano sólido y está relacionada con un incremento en la incidencia de fracturas y de la morbilidad en los receptores del trasplante. En esta presentación se pretende revisar los factores implicados en la patogenia de esta importante complicación, así como la evaluación, la prevención y las opciones posibles de tratamiento en la osteoporosis postrasplante.

Palabras clave: Osteoporosis postrasplante. Inmunosupresión. Factores de riesgo. Tratamiento.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años han sido muchos los pacientes que se han beneficiado de un trasplante mejorando notablemente su calidad y esperanza de vida. Sin embargo, los trasplantes se relacionan con una serie de complicaciones secundarias o por el tratamiento inmunosupresor que los acompaña, como la enfermedad metabólica ósea y su principal manifestación: las fracturas óseas postrasplante, una importante causa de morbilidad en estos pacientes¹⁻³. La prevalencia de éstas dependerá del órgano afectado, que son más frecuentes en los trasplantados de hígado, corazón o pulmón, sin quitar importancia a otros órganos, como el riñón y el páncreas, aunque de este último, al ser menos frecuente, disponemos de menor información. Estudios longitudinales en pacientes sometidos a trasplantes cardíacos y hepáticos concluyen que de un 20 a un 50% de los pacientes desarrollan fracturas durante el primer año^{1,2}. La mayoría son fracturas vertebrales y son más frecuentes en mujeres que en varones⁴. En un importante estudio con 105 pacientes sometidos a un trasplante cardíaco y 130 a un trasplante de hígado seguidos durante 7 años, Leidig-Bruckner et al⁵ comprobaron que

Correspondencia: Dra. M. de la Higuera López-Frías.
Avda. de Madrid, 5, 2 Izqda. 18012 Granada. España.
Correo electrónico: magdalenahlf@hotmail.com

Manuscrito recibido el 5-3-2007 y aceptado para su publicación el 4-9-2007.

el 21% de los pacientes con trasplante hepático y el 27% con trasplante cardíaco tuvieron fracturas vertebrales durante los primeros 2 años, y un tercio de estos pacientes las presentaron en el período total de dicho estudio. Dentro de este último grupo, dos tercios tuvieron múltiples fracturas vertebrales, lo cual se asocia a dolor de espalda crónico con un importante deterioro en la calidad de vida.

En la osteoporosis postrasplante intervienen diversos factores, intrínsecos al individuo y otros en relación con la enfermedad previa al trasplante, que pueden influir en la masa ósea del paciente⁶. Sin embargo, es el tratamiento inmunosupresor el factor desencadenante más importante tras el trasplante. En la mayor parte de los estudios realizados en pacientes con trasplante la mayor pérdida de masa ósea se produce en los primeros meses después del trasplante coincidiendo con la inmovilización y la administración de dosis elevadas de inmunosupresores. Posteriormente se atenúa esa tendencia e incluso puede haber cierta recuperación de la densidad mineral ósea. Así, es en los primeros 6-12 meses cuando hay mayor riesgo de que se produzcan fracturas. Con la mejora del tratamiento inmunosupresor con un menor uso de glucocorticoides, en un futuro se reducirá de una forma destacada la aparición de estas fracturas al influir menos en la masa ósea de nuestros pacientes⁷⁻⁹.

Es difícil analizar el efecto real de cada fármaco inmunosupresor en la masa ósea, ya que causan su disminución. Sin duda, los glucocorticoides son los que más influyen en ésta, ya que producen una importante disminución. En relación con la ciclosporina y el tacrolimus causan una disminución de la masa ósea asociado a un aumento del remodelado en modelos animales. En humanos, la ciclosporina se ha asociado a un aumento del *turnover* óseo en pacientes sometidos a un trasplante cardíaco¹⁰, mientras esta pérdida ósea parece ser menos grave en los tratados con tacrolimus. En los estudios con rapamicina y micofenolato mofetilo no hay resultados concluyentes, aunque la rapamicina está contraindicada en niños al afectar al crecimiento óseo⁷.

DIAGNÓSTICO

No hay un factor de riesgo concreto o una prueba complementaria que permita identificar con precisión qué pacientes son los que van a desarrollar fracturas. Así pues, es necesario establecer una estrategia diagnóstica, tanto antes del trasplante, para todos los pacientes que se someterán a la intervención, como en el período inmediato, que nos ayude a identificar a los pacientes con mayor riesgo de fracturas. Estas medidas incluirían el análisis de los factores de riesgo individuales de masa ósea y de fractura; la medición de la densidad mineral ósea (DMO), la realización de radiografías de la columna vertebral, así como la determinación de parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral^{8,9,11}.

FACTORES DE RIESGO DE MASA ÓSEA BAJA Y FRACTURA (TABLA 1)

Pretrasplante

Masa ósea reducida previamente. Hay factores de riesgo pretrasplante que son frecuentes en estos pacientes y se asocian a masa ósea reducida, como edad avanzada, mujeres posmenopáusicas, pacientes con bajo peso corporal, hipogonadismo, abuso de alcohol o tabaco... Además, situaciones como fallo hepático, cardíaco, pulmonar o renal pueden por sí mismas afectar a la masa ósea de estos pacientes^{6,11}.

Antecedentes de fracturas previas. Los pacientes que ya han sufrido fracturas tienen más riesgo de presentar nuevas.

Etiología de la enfermedad de base. Es frecuente encontrar osteoporosis y fracturas en pacientes con enfermedad hepática crónica¹², pulmonar terminal¹³, con fallo cardíaco congestivo¹⁴, etc.

Duración de la diálisis en el trasplante renal. La afección ósea es frecuente en enfermedad crónica renal, sobre todo cuando la tasa de filtración glomerular es menor de 60 ml/min, con un mayor riesgo tanto de fractura de cadera como de fractura vertebral¹⁵⁻¹⁷. En ello también influyen factores como la duración de la diálisis, el sexo femenino y la edad avanzada^{18,19}.

Postrasplante

– Fármacos inmunosupresores:

Glucocorticoides. Los glucocorticoides desempeñan un papel relevante en la pérdida ósea postrasplante, ya que el tratamiento inmunosupresor postrasplante suele incluirlos en altas dosis. La patogenia de la pérdida ósea que producen es multifactorial: aumento de la resorción ósea, aumento de la pérdida renal de calcio, menor absorción intestinal de calcio, etc.²⁰⁻²². Además, los corticoides promueven directamente la osteoclastogénesis incrementando el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa (RANKL) y disminuyendo la osteoprotegerina (OPG) al reducir la proliferación osteoblástica, lo que causa un desequilibrio en el remodelado óseo a favor de la resorción con la consecuente pérdida ósea y un mayor riesgo de fracturas²³. Por otro lado, los glucocorticoides causan miopatía, con lo que se incrementa el riesgo de caída y, por tanto, de fracturas²⁴.

Inhibidores de la calcineurina. La ciclosporina A y el tacrolimus inhiben la calcineurina, una fosfatasa de las células T, con lo que suprime la activación de las células T y, por tanto, la producción y liberación de la interleucina 2 (IL-2) y otras citocinas²⁵. Los efectos aislados de estos fármacos en el hueso son aún desconocidos, ya que generalmente se han usado junto con glucocorticoides; sin embargo, con los nuevos regíme-

TABLA 1. Factores de riesgo de masa ósea reducida y fracturas

| |
|---|
| Pretrasplante |
| Masa ósea reducida previamente |
| Antecedentes de fracturas previas |
| Etiología de la enfermedad de base |
| Duración de la diálisis en el trasplante renal |
| Posttrasplante |
| Fármacos inmunosupresores: |
| Glucocorticoides |
| Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina A, tacrolimus |
| Otros agentes: micofenolato mofetilo, rapamicina, azatioprina |
| Alteración del eje hipotalamohipofisogonadal posttrasplante |
| Vitamina D y paratirina posttrasplante |
| Pérdida ósea posttrasplante |

nes terapéuticos libres de glucocorticoides conoceremos mejor sus efectos en el hueso.

En modelos animales la ciclosporina A causa una osteoporosis asociada a un aumento del remodelado óseo²⁶. Además, estimula la actividad de osteoblastos y osteoclastos, pero la tasa de resorción es mayor que la de formación, con pérdida ósea posterior^{27,28}. La ciclosporina tiene importantes efectos secundarios renales, lo cual conduce a un hiperparatiroidismo secundario que puede afectar aún más a la masa ósea²⁹. El tacrolimus también induce una pérdida ósea grave trabecular en ratas, aunque en humanos esta pérdida puede ser menos grave en comparación con la inducida por ciclosporina^{30,31}.

Otros agentes inmunosupresores. El micofenolato mofetilo, la rapamicina y la azatioprina parecen no tener efectos importantes en la masa ósea en modelos animales³²⁻³⁴.

– Alteración del eje hipotalamohipofisogonadal tras el trasplante: en algunos varones después del trasplante de órganos sólidos se produce una disminución de las concentraciones de testosterona, generalmente a consecuencia de una alteración del eje hipotalamohipofisogonadal¹¹, pero generalmente se normaliza al primer año³⁵.

– Vitamina D y paratirina (PTH) posttrasplante: aunque generalmente las concentraciones de PTH suelen disminuir tras un trasplante renal, hay algunos pacientes que mantienen PTH elevadas después del trasplante con lo que tienen más riesgo de disminución de la DMO³⁶. Suele ser más frecuente en aquellos con un larga duración de diálisis pretrasplante y en los que tenían concentraciones mayores de PTH antes del trasplante³⁷. La concentración sérica de PTH también aumenta de forma progresiva en los pacientes sometidos a un trasplante cardíaco o hepático. En este último, el aumento de la PTH podría explicarse por la alteración en la función renal con aumento en la concentración sérica de creatinina, que se observa en un 20% de estos pacientes³⁸. En cuanto a las concentraciones de vitamina D, suelen aumentar tras el trasplante generalmente asociado al uso de suplementos.

– Pérdida ósea posttrasplante: tras un trasplante de órgano sólido, el mayor descenso de la DMO en la columna lumbar y el cuello femoral se produce en el primer año y, sobre todo, en los primeros 3-6 meses^{39,40}, aunque probablemente esté relacionado con las altas dosis de glucocorticoides utilizadas hasta el momento en la mayoría de los trasplantes en esos meses. Tras los primeros 6 meses suele haber una estabilización de la DMO e incluso una cierta recuperación tras el trasplante de hígado, pulmón y corazón. La pérdida ósea femoral es mayor que en la columna lumbar tras los primeros 6 meses. En los trasplantes renales, tras los primeros 6 meses³⁹, suele continuar la pérdida de masa ósea del orden de un 1% anual hasta los 8 años posttrasplante, con lo que la incidencia de fracturas permanece elevada⁴¹.

Medición de la densidad mineral ósea y radiología vertebral

Considerando los factores de riesgo de fractura, es indudable la utilidad de la medición de la DMO y la radiografía de columna vertebral en los pacientes que se someterán a un trasplante. Sin embargo, hay un subgrupo de pacientes que tienen fracturas tras un trasplante de órgano sólido, con una DMO normal antes del trasplante. Por ello, se considera que la densidad ósea no predice de forma inequívoca el riesgo de fractura en un paciente con trasplante de órgano sólido, aunque unos valores bajos son indicativos de un alto riesgo de que se produzcan. Además, la densitometría nos permite identificar a los pacientes con una pérdida de masa ósea acelerada durante los primeros meses después del trasplante. De igual forma, la realización de radiografías de la columna vertebral, antes y en el período inicial posttrasplante, permite identificar a los pacientes con fracturas prevalentes, que indican un aumento del riesgo de futuras fracturas, y analizar su incidencia en el período de mayor riesgo tras el trasplante^{6,11}.

Pruebas de laboratorio

Son fundamentales para detectar otros factores o mecanismos implicados en la osteoporosis después del trasplante de órganos sólidos. Entre éstos destaca el hipogonadismo, el déficit de vitamina D, el aumento de la resorción ósea, el aumento de la paratirina, etc, con lo cual se hace imprescindible evaluar en todos los pacientes, antes y unos meses después del trasplante, los valores séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, PTH, 25-hidroxivitamina D y de testosterona en el varón. También se pueden determinar marcadores de formación (osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea) y de resorción ósea (telopéptidos aminoterminal [NTx] y carboxiterminal del colágeno tipo I [CTx]), aunque son más útiles en investigación y, además, hay que tener en cuenta que pueden verse afectados por enfermedades como la insuficiencia renal, la hepatopatía crónica y otras^{6,11}. Sin embargo, son muy útiles

en trasplantes de hígado donde, tras el trasplante, se produce un aumento de los marcadores de remodelado en contraposición con el estado de bajo *turnover* previo, con lo que pueden servirnos para justificar el tratamiento con antirresortivos⁵.

TRATAMIENTO

Aún no hay establecido un consenso en cuanto a qué pacientes deben recibir tratamiento para evitar el descenso de masa ósea y la posible aparición de fracturas tras un trasplante ni tampoco en relación a cuál es el más conveniente.

Hay que considerar en cada caso los factores de riesgo evaluando individualmente a cada paciente. Además, aunque hay que descartar que haya osteopenia u osteoporosis, es importante tener en cuenta que pacientes con DMO normal pueden tener fracturas tras el trasplante.

Los estudios realizados hasta el momento en pacientes postrasplantados tienen importantes limitaciones metodológicas, hay pocos ensayos aleatorizados, e incluso algunos cuentan con un escaso número de pacientes. Además, el objetivo ha sido evaluar la influencia del tratamiento en la masa ósea sin apenas datos en relación con la reducción de fracturas. Otra limitación importante es que se han extrapolado los resultados de un trasplante de un órgano a otros e incluso se ha incluido a sujetos con distintos tratamientos inmunosupresores. Por todo ello, realizar recomendaciones basándose en evidencias objetivas resulta bastante complicado, y nos obliga a considerar la experiencia personal y las recomendaciones de expertos en nuestras decisiones terapéuticas⁶.

Ya que la prevalencia de fracturas en postrasplantados es elevada, hay que tomar todas las medidas que nos ayuden a evitar riesgos. Es necesario un aporte adecuado de calcio (entre 1.000 y 1.500 mg de calcio elemental) y de vitamina D (400-800 U). Hay que estimular la movilización precoz y recomendar la utilización de los tratamientos inmunosupresores menos nocivos para el esqueleto, reduciendo lo máximo posible las dosis de glucocorticoides o usando pautas como las hay cada vez más, libres de glucocorticoides^{11,42-44}.

La pérdida de masa ósea y las fracturas se desarrollan especialmente en los primeros meses, por lo que el tratamiento debe iniciarse lo más precozmente posible^{39,40}.

El calcitriol y los bisfosfonatos son los fármacos usados para la prevención de la pérdida ósea tras el trasplante. Sus mecanismos de acción son distintos: mientras los bisfosfonatos inhiben directamente la resorción ósea mediada por osteoclastos, el calcitriol suprime la resorción ósea de forma indirecta, facilitando la absorción intestinal de calcio y suprimiendo la secreción de PTH. Tras comparar estudios que analizan el tratamiento exclusivo con calcitriol con otros que combinan calcitriol con bisfosfonatos, se puede consi-

derar que el calcitriol también puede prevenir la pérdida ósea temprana postrasplante, sobre todo en el fémur proximal. Sin embargo, los beneficios con los bisfosfonatos parecen ser más consistentes, según distintos estudios. Además, hay que tener en cuenta que el uso de calcitriol requiere la monitorización de las concentraciones de calcio en sangre y orina, mientras los bisfosfonatos generalmente son bien tolerados con escasos efectos secundarios. Por todo ello, se considera los bisfosfonatos como primera línea de tratamiento para la prevención de la pérdida ósea durante el primer año postrasplante, así como para el tratamiento de la pérdida ósea establecida en el período postrasplante tardío³. En el trasplante renal hay que tener precaución con el uso de bisfosfonatos si hay insuficiencia renal, sobre todo con los bisfosfonatos intravenosos⁴⁵.

El pamidronato y el ibandronato IV han demostrado ser eficaces en la prevención de la pérdida ósea tras el trasplante renal⁴⁶, hepático⁴⁷ y pulmonar⁴⁸. Asimismo, el tratamiento con ácido zolendrónico previene la pérdida ósea en el primer año tras el trasplante hepático⁴⁹.

Por otro lado, en un estudio realizado en trasplantados cardíacos, Shane et al⁵⁰ demostraron que la pérdida ósea al año parece ser mínima cuando se inicia el tratamiento con alendronato (10 mg diarios), o bien con calcitriol (0,5 µg diarios), durante el primer mes postrasplante. En ese estudio, no hubo diferencias en cuanto a eficacia entre ambos tratamientos, pero dado que el tratamiento con calcitriol requiere la monitorización de la calcemia y la calciuria, el tratamiento con alendronato parece ser más atractivo.

El risendronato ha demostrado ser muy útil en la osteoporosis inducida por glucocorticoides. En pacientes con dosis diarias de glucocorticoides mayores de 7,5 mg diarios durante más de 6 meses, el risendronato redujo la incidencia de fracturas vertebrales a los 12 meses⁵¹.

La calcitonina se reserva como alternativa cuando los bisfosfonatos están contraindicados o no se toleran, aunque la experiencia clínica es menor en trasplantados. En un estudio en trasplantados hepáticos en el que se comparó el tratamiento con calcitonina intramuscular más calcio durante 18 meses y el tratamiento con etidronato más calcio, se observó aumento de densidad mineral ósea en comparación con un grupo de referencia no tratado; en otro, en trasplantados renales con 3 grupos de tratamiento: calcitonina intranasal más calcio, clodronato más calcio o calcio solo; la densidad mineral ósea se mantuvo estable o aumentó en los 3 grupos^{52,53}.

En el futuro, la PTH recombinante humana puede desempeñar un papel importante en el manejo de la osteoporosis tras el trasplante, aunque tiene como limitación importante el hiperparatiroidismo secundario comúnmente observado en los postrasplantados a largo plazo.

Así, en resumen, el tratamiento con calcio y metabolitos de la vitamina D es útil para reducir la pérdida de masa ósea tras el trasplante y los bisfosfonatos serían

los fármacos de los que actualmente se dispone de mayor evidencia científica. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento en pacientes postrasplantados tienen importantes limitaciones metodológicas, por lo que se hace necesario diseñar nuevos ensayos clínicos adecuados para poder establecer nuevas estrategias de tratamiento en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Shane E, Rivas M, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, Kuiper J, et al. Fracture after cardiac transplantation: A prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1740-6.
- Meys E, Fontages F, Fourcade N, Thomasson A, Pouyet M, Delmas PD. Bone loss after orthotopic liver transplantation. *Am J Med.* 1994;97:445-50.
- Ebeling PR. Transplantation osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep.* 2007;5:29-37.
- Delmas PD. Osteoporosis in patients with organ transplants: a neglected problem. *Lancet.* 2001;357:325-6.
- Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D, Conrad C, Klose C, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet.* 2001;357:342-7.
- Guañabens N, Monegal A. Formas especiales de osteoporosis: osteoporosis asociada al trasplante. En: Riancho Moral JA, González Macías J, editores. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral.* Madrid: Jarpyo Editores; 2004. p. 279-84.
- Guañabens N. Osteoporosis y trasplante de órganos sólidos. *Med Clin (Barc).* 2000;114:772-3.
- Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. *Am J Med.* 1998;104:459-69.
- Shane E. Transplantation osteoporosis. En: Favus MJ, editor. *Primer of the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 4.ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 296-301.
- Thiebaud D, Krieg MA, Gillard-Berger D, Jacquet AF, Goy JJ, Burckhardt P. Cyclosporine induces high bone turnover and may contribute to bone loss after heart transplantation. *Eur J Clin Invest.* 1996;26:549-55.
- Maalouf NM, Shane E. Clinical Review: Osteoporosis after solid organ transplantation. *JCEM.* 2005;90:2456-65.
- Compston JE. Osteoporosis after liver transplantation. *Liver Transplant.* 2003;9:321-30.
- Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V, et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med.* 1996;101:262-9.
- Lee AH, Mull RL, Keenan GF, Callegari PE, Dalinka MK, Mancini DM, et al. Osteoporosis and bone morbidity in cardiac transplant recipients. *Am J Med.* 1994;96:35-41.
- Elder G. Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res.* 2002;17:2094-105.
- Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med.* 1995;333:166-75.
- Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA.* 2002;288:3014-8.
- Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000;58:396-9.
- Stehman-Breen CO, Sherrard DJ, Alem AM, Gillen DL, Heckbert SR, Wong CS, et al. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000;58:2200-5.
- Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3441-7.
- Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism.* 1983;32:151-6.
- Kimberg DV, Baerg RD, Gershon E, Graudusius RT. Effect of cortisone treatment on the active transport of calcium by the small intestine. *J Clin Invest.* 1971;50:1309-21.
- Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann NY Acad Sci.* 2002;966:73-81.
- Danneskiold-Samsøe B, Grimby G. The influence of prednisone on the muscle morphology and muscle enzymes in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Sci.* 1986;71:693-701.
- Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology.* 2000;47:119-25.
- Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents on the skeleton. *J Bone Miner Res.* 1996;11:1-7.
- Schlosberg M, Movsowitz C, Epstein S, Ismail F, Fallon MD, Thomas S. The effect of cyclosporin A administration and its withdrawal on bone mineral metabolism in the rat. *Endocrinology.* 1989;124:2179-84.
- Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F, Thomas S. Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology.* 1988;123:2571-7.
- Bennett WM, DeMattos A, Meyer MM, Andoh T, Barry JM. Chronic cyclosporine nephropathy: the Achilles' heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int.* 1996;50:1089-100.
- Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martínez de Osaba MJ, et al. Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A. *Calcif Tissue Int.* 2001;68:83-6.
- Smallwood GA, Burns D, Fasola CG, Steiber AC, Heffron TG. Relationship between immunosuppression and osteoporosis in an outpatient liver transplant clinic. *Transplant Proc.* 2005;37:1910-1.
- Dissanayake IR, Goodman GR, Bowman AR, Ma Y, Pun S, Jee WS, et al. Mycophenolate mofetil: a promising new immunosuppressant that does not cause bone loss in the rat. *Transplantation.* 1998;65:275-8.
- Joffe I, Katz I, Sehgal S, Bex F, Kharode Y, Tamasi J, et al. Lack of change of cancellous bone volume with short-term use of the new immunosuppressant rapamycin in rats. *Calcif Tissue Int.* 1993;53:45-52.
- Bryer HP, Isserow JA, Armstrong EC, Mann GN, Rucinski B, Buchinsky FJ, et al. Azathioprine alone is bone sparing and does not alter cyclosporin A-induced osteopenia in the rat. *J Bone Miner Res.* 1995;10:132-8.
- Shane E, Rivas M, McMahon DJ, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, et al. Bone loss and turnover after cardiac transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1497-506.
- Julian B, Quarles L, Niemann K. Musculoskeletal complications after renal transplantation: Pathogenesis and treatment. *Am J Kidney Dis.* 1992;19:99-120.
- Torres A, Rodríguez AP, Concepción MT, García S, Rufino M, Martín B, et al. Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pre-transplant PTH concentrations. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 Suppl 3:94-7.
- Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martínez de Osaba MJ, et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporosis Int.* 2001;12:484-92.

39. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med.* 1991;325:544-50.
40. Shane E, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V, Donovan D, McGregor C, et al. Bone loss and fracture after lung transplantation. *Transplantation.* 1999;68:220-7.
41. Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, Gagne M, Cardinal J, Ouimet D. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:105-14.
42. Marsh C. Calcineurin-sparing or steroid-sparing immunosuppression in renal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2002;7:145-56.
43. Martinez G, Gomez R, Jodar E, Loinaz C, Moreno E, Hawkins E. Long-term follow-up of bone mass after orthotopic liver transplantation: effect of steroid withdrawal from the immunosuppressive regimen. *Osteoporosis Int.* 2002;13:147-50.
44. Nowacka-Cieciura E, Durlik M, Cieciura T, Talalaj M, Kukula K, Lewandowska D, et al. Positive effect of steroid withdrawal on bone mineral density in renal allograft recipients. *Transplant Proc.* 2001;33:1273-7.
45. Cohen A, Sambrook P, Shane E. Management of bone loss after organ transplantation. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1919-32.
46. Kovac D, Lindic J, Kandus A, Bren AF. Prevention of bone loss in kidney graft recipients. *Transplant Proc.* 2001;33:1144-5.
47. Hommann M, Abendroth K, Lehmann G, Patzaz N, Kornberg A, Voigt R, et al. Effect of transplantation on bone; osteoporosis after liver and multivisceral transplantation. *Transplant Proc.* 2002;34:2296-8.
48. Aris RM, Lester GE, Renner JB, Winders A, Denene Blackwood A, Lark RK, et al. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:941-6.
49. Crawford BA, Kam C, Pavlovic J, Byth K, Handelsman DJ, Angus PW, et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2006;144:239-48.
50. Shane E, Adesso V, Namerow PB, McMahon DJ, Lo SH, Staron RB, et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med.* 2004;350:767-76.
51. Maricic M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: treatment options and guidelines. *Curr Osteoporos Rep.* 2005;3:25-9.
52. Valero MA, Loinaz C, Larrodera L, León M, Moreno E, Hawkins F. Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. *Calcif Tissue Int.* 1995;57:15-9.
53. Grotz WH, Rump LC, Niessen A, Schmidt-Gayk H, Reichelt A, Kirste G, et al. Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. *Transplantation.* 1998;66:1004-8.