



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No.1
"DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO"

**"EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES ÓSEO METABÓLICAS EN EL
PRIMER AÑO POST-TRASPLANTE RENAL DE DONADOR VIVO
RELACIONADO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DEL
HGR No.1"**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
NEFROLOGÍA

PRESENTA:

DR. CARLOS ALBERTO BELLO SOTO

ASESORES DE TESIS:

DR. en C. DAVID SANTIAGO GERMÁN

DRA. ADRIANA FLORES PALACIOS

**NO. DE REGISTRO: R-2017-3609-4
CIUDAD DE MÉXICO A 20 DE FEBRERO DEL 2017**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DIRECCIÓN REGIONAL CENTRO
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
JEFATURA DE PRESTACIONES MÉDICAS
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1 “DR. CARLOS MAC GREGOR
SÁNCHEZ NAVARRO”**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No.1
“DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL**

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. FRANCISCO JAVIER PADILLA DEL TORO
DIRECTOR GENERAL
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No.1
DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO

DR. FELIPE ORTÍZ CONTRERAS
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No.1
DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO

DR. en C. DAVID SANTIAGO GERMÁN
TUTOR DE TESIS
DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICOBIOLOGICAS, ADSCRITO AL SERVICIO DE
URGENCIAS
MÉDICO ESPECIALISTA EN URGENCIAS MEDICO QUIRURGICAS
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No.1
“DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”

DRA. ADRIANA FLORES PALACIOS
TUTOR DE TESIS
MÉDICO ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA, ADSCRITO AL SERVICIO DE
NEFROLOGÍA
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No.1
“DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”

DR. GERARDO GUILLERMO CORPUS
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA
MÉDICO ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA, ADSCRITO AL SERVICIO DE
NEFROLOGÍA
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No.1
“DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”

DR. CHRISTIAN ROBERTO ORTIZ LOPEZ
PROFESOR ADJUNTO DE LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA
MÉDICO ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA, ADSCRITO AL SERVICIO DE
NEFROLOGÍA
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No.1
“DR. CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO”

DIRECCIÓN REGIONAL CENTRO
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
JEFATURA DE PRESTACIONES MÉDICAS
HOSPITAL GENERAL REGIONAL No. 1, "DR CARLOS MAC GREGOR SÁNCHEZ NAVARRO"
DIRECCIÓN
COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

TÍTULO:

**EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES ÓSEO METABÓLICAS EN EL
PRIMER AÑO POST-TRASPLANTE RENAL DE DONADOR VIVO
RELACIONADO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DEL
HGR No.1**

Propuesta de anteproyecto que con motivo de tesis para obtener la especialidad en
Nefrología

PRESENTA:

DR. CARLOS ALBERTO BELLO SOTO: _____

Médico residente de 3^{er} año de Nefrología.

Matrícula: 98157563

Lugar de adscripción: Servicio de Nefrología del HGR No.1 IMSS

Tel: (55)4841-6722

E-mail: carlosbe18@gmail.com

ASESOR METODOLÓGICO: _____

DR. en C. DAVID SANTIAGO GERMÁN

Doctor en Ciencias Quimicobiológicas, Especialista en Urgencias Médico Quirúrgicas,
adscrito al Servicio de Urgencias del HGR No.1 IMSS.

Matrícula: 99374796

Tel: (55)3434-2198

E-mail: trplhelix@gmail.com

ASESOR MÉDICO: _____

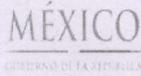
DRA. ADRIANA FLORES PALACIOS

Especialista en Nefrología adscrito al Servicio de Nefrología del HGR No.1 IMSS.

Matrícula: 99364814

Tel: 5639-5822

E-mail: dra.adrianafloresp@hotmail.com



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3609** con número de registro **13 CI 09 014 189** ante COFEPRIS
H GRAL ZONA 1 CARLOS MC GREGOR, D.F. SUR

FECHA **01/02/2017**

DR. DAVID SANTIAGO GERMÁN

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES ÓSEO METABÓLICAS EN EL PRIMER AÑO POST-TRASPLANTE RENAL DE DONADOR VIVO RELACIONADO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DEL HGR1

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-3609-4

ATENTAMENTE

DR. (A). FRANCISCO JAVIER PADILLA DEL TORO

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3609

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS.

Gracias a mis padres que me han dado las herramientas necesarias para ser la persona que soy hoy, que sin su valioso apoyo no hubiera podido lograr mis objetivos, y que siempre me apoyarán.

A mis hermanas, Karla y Claudia por siempre brindarme amor, y siempre estar ahí de manera incondicional cuando las necesito, las amo.

A mi abuela Reina que aunque no pudo ver mi camino por la medicina se que estará orgullosa de verme convertido en la persona que soy hoy.

A mis amigos (Danny, Adriana, Yali, Pato, Bianca, Isabel, Lyman), primos, tíos, quienes me han apoyado y alentado a continuar con este camino.

A dios por permitirme vivir una vida llena de amor, bendiciones y personas maravillosas alrededor de mi.

A mis maestros: Dr. Guillermo Gonzalez Mendoza, Dr. David Santiago, Dra. Flores Palacios, Dra. Cruz Baltazar, Dra. Segura, Dra. Mendiola, Dr. Bernal, Dra. Hueda, Dr. Gomez, Dra. Ayala, Dr. Ortiz, Dra. Liceaga, quienes me han formado como médico y como persona.

A mis compañeros de residencia, quienes vivimos momentos inolvidables, que siempre me apoyaron, y que hoy formamos parte de la comunidad de Nefrología.

ÍNDICE.

TEMA	PÁGINAS
AGRADECIMIENTOS.....	5
GLOSARIO.....	7
ABREVIATURAS.....	8
RELACIÓN DE CUADRO Y FIGURAS.....	9
RESUMEN.....	10
ABSTRACT.....	11
1. MARCO TEÓRICO.....	12
1.1 TRASPLANTE RENAL EN MÉXICO.....	12
1.2 HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO.....	13
1.3 METABOLISMO MINERAL ÓSEO.....	13
1.4 HIPERCALCEMIA.....	14
1.5 HIPOFOSFATEMIA.....	15
1.6 TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.....	16
1.6.1 GLUCOCORTICOIDES.....	16
1.6.2 ANTICALCINEURÍNICOS.....	16
1.6.3 OTROS INMUNOSUPRESORES.....	17
1.7 TASA DE FILTRADO GLOMERULAR Y ALTERACIONES OSEOMETABÓLICAS.....	17
1.8 ANTECEDENTES.....	17
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
4. JUSTIFICACIÓN.....	19
5. OBJETIVOS.....	20
6. HIPÓTESIS.....	20
7. MATERIALES Y MÉTODOS.....	20
7.1 DISEÑO.....	20
7.2 UBICACIÓN.....	20
7.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	21
7.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	21
7.4 CALCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA.....	22
7.5 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	23
7.6 ESTRATÉGIA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS.....	24
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
9. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS.....	25
10. RESULTADOS.....	27
11. DISCUSIÓN.....	36
12. CONCLUSIONES.....	40
13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	41
14. REFERENCIAS.....	41
15. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	45
16. ANEXOS I.....	46

GLOSARIO

- **Hiperparatiroidismo:** se define como niveles séricos por arriba de 65pg/mL
- **Hipercalcemia:** niveles séricos de calcio por arriba de 10.2mg/dL, corregidos en casos de tener hipoalbuminemia.
- **Hipofosfatemia:** niveles séricos por debajo de 2.5mg/dL
- **Fosfatasa alcalina elevada:** niveles séricos por arriba de 300u/L
- **Enfermedad ósea de alto remodelado:** enfermedad que se caracteriza por un número abundante de osteoclastos y osteoblastos con presencia de fibrosis medular. Su origen es el hiperparatiroidismo secundario.
- **Enfermedad ósea de bajo remodelado:** el número de osteoclastos y osteoblastos es bajo, y no hay fibrosis medular. Según los parámetros de mineralización que observemos (cantidad de osteoide y dobles marcajes), se puede subclasificar en: mineralización deficiente (osteomalacia) y mineralización normal (adinámica).
- **Enfermedad renal crónica:** deterioro progresivo del funcionamiento renal caracterizado por descenso de la capacidad de filtrado de la sangre (<60 mL/min/1.73 m²) por más de 3 meses. Repercutiendo en diversas funciones sistémicas.
- **Insuficiencia renal crónica:** Es un término que se usa como sinónimo de la enfermedad renal crónica, se ha utilizado fundamentalmente para referirse a la situación subsidiaria de iniciar tratamiento sustitutivo de la función renal y se corresponde en la clasificación actual con ERC estadio 5.

ABREVIATURAS.

ERC: enfermedad renal crónica

PTH: hormona paratiroidea

FA: fosfatasa alcalina

P: fósforo

Ca: calcio

TFG: tasa de filtrado glomerular

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicio Sociales de los Trabajadores del Estado

Pmh: por millón de habitantes

FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23

CsA: ciclosporina

CENATRA: Centro Nacional de Trasplantes

ANOVA: análisis de varianza.

TGF-B: factor de crecimiento trasformante Beta

IL: interleucinas

RELACIÓN DE CUADROS Y FIGURAS.

Cuadro/Figura	Título	Página
Tabla 1.	Principales factores de persistencia del hiperparatiroidismo	15
Tabla 2.	Operacionalización de las variables dependientes, independientes y confusoras	23
Figura 1.	Pacientes ingresados en el estudio	27
Tabla 3.	Características clínicas y demográficas de 35 pacientes con enfermedad renal crónica que recibieron trasplante renal de donador vivo relacionado del HGR No.1	28
Gráfico 1.	Comparación de los niveles séricos de PTH (A), Calcio (B), Fósforo (C) y FA (D), pre-trasplante, al mes y al año post-trasplante renal de donador vivo relacionado.	31
Gráfico 2.	Persistencia de hiperparatiroidismo al mes y al año post-trasplante renal de donador vivo relacionado.	32
Gráfico 3.	Persistencia de hipercalcemia al mes y al año post-trasplante renal de donador vivo relacionado.	33
Gráfico 4.	Persistencia de hipofosfatemia al mes y al año post-trasplante renal de donador vivo relacionado.	34
Gráfico 5.	Gráfico 5. Correlación de la TFG (mL/min) con los niveles séricos de PTH (A), Ca (B), P (C), y FA (D) al año post-trasplante renal de donador vivo relacionado.	35

RESUMEN

EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES ÓSEO METABÓLICAS EN EL PRIMER AÑO POST-TRASPLANTE RENAL DE DONADOR VIVO RELACIONADO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DEL HGR No.1.

¹Bello-Soto CA, ¹Flores-Palacios A, ²Santiago-Germán D.

¹Servicio de Nefrología del HGR No.1 IMSS, Ciudad de México, México.

²Servicio de Urgencias del HGR No.1 IMSS, Ciudad de México, México.

Introducción: en México se efectúan 2,770 trasplantes al año, 70% de donador vivo. El hiperparatiroidismo secundario, la terapia inmunosupresora, y el grado de disfunción del injerto provocan alteraciones del metabolismo mineral-óseo, caracterizado por hipercalcemia, hipofosfatemia, y elevación de fosfatasa alcalina (FA). Aunque dichas alteraciones se asocian a mayor mortalidad y falla del injerto renal; la vigilancia y tratamiento de los niveles de hormona paratiroidea (PTH), calcio (Ca), fósforo (P), y FA no está estandarizado en pacientes post-trasplantados.

Objetivos: conocer la prevalencia de la enfermedad mineral ósea (hipercalcemia, hipofosfatemia, elevación de FA) a un año post-trasplante renal de donador vivo; e identificar la asociación y magnitud de la asociación entre los niveles séricos de Ca, P, FA, y PTH, con la tasa de filtración glomerular (TFG) del injerto renal a un año post-trasplante de donador vivo relacionado, en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) del HGR1.

Material y método: estudio observacional, longitudinal, retrospectivo. Se realizó en el HGR No.1 del IMSS, en el departamento de Trasplante Renal. Se incluyeron pacientes con ERC post-operados de trasplante renal de donador vivo relacionado que contaron con niveles de Ca, P, FA, y PTH previos al trasplante, a un mes y al año posterior al trasplante. Se compararon los valores de Ca, P, FA, y PTH pre-trasplante, a los 28 días, y al año post-trasplante por medio de la prueba ANOVA. Se consideró una diferencia significativa a un valor de $p \leq 0.05$. Se realizó un análisis de regresión lineal con la TFG al año post-trasplante como variable independiente, y los niveles de Ca, P, FA, y PTH como variables dependientes.

Resultados: Se enrolaron 40 pacientes post-trasplantados renales de donador vivo relacionado en el HGR No.1 del IMSS de enero del 2012 a enero del 2016, se excluyeron 5 pacientes. La edad promedio fue de 35 ± 10 años, 74% del sexo masculino. Se encontró una persistencia de hiperparatiroidismo secundario a un año post-trasplante del 66%, hipercalcemia en el 14%, hipofosfatemia en el 20%, y niveles normales de FA en el 80%, con una TFG promedio entre 60 y 90 mL/min en el 60%.

Conclusiones: Existe una alta prevalencia de hiperparatiroidismo secundario en los pacientes post-trasplantados renales de donador vivo relacionado en el HGR No.1 del IMSS del 66%, con hipercalcemia en el 14%, hipofosfatemia 20%, FA normal y TFG >60 mL/min en el 66%.

Palabras clave: metabolismo mineral óseo, trasplante renal, hipercalcemia, hipofosfatemia, hiperparatiroidismo.

ABSTRACT.

Evaluation of metabolic bone disease in the first year after renal trasplant of living donor in patients with chronic kidney disease at HGR1

¹Bello-Soto CA, ¹Flores-Palacios A, ²Santiago-Germán D.

¹Servicio de Nefrología del HGR No.1 IMSS, Ciudad de México, México.

²Servicio de Urgencias del HGR No.1 IMSS, Ciudad de México, México.

Introduction: in Mexico are made 2,770 trasplant every year, 70% of them are living donors. Secondary hyperparathyroidism, immunosuppressant drugs, and allograft dysfunction are the main cause of metabolic bone disease, characterized by hypercalcemia, hypophosphatemia and elevation of alkaline phosphatase. These alterations are related with high mortality rate and allograft dysfunction, and the most of the time measurement and surveillance of parathyroid hormone (PTH), calcium (Ca), phosphorus (P), and alkaline phosphatase (FA) are not standardized in post-transplant patients.

Aim: To know the prevalence of bone mineral disease (hypercalcemia, hypophosphatemia and elevation of alkaline phosphatase) in the first year after kidney trasplant of living donor; and identify the association between seric levels of Ca, P, FA y PTH, with the glomerular filtration rate (TFG) of the kidney allograft in the first year of kidney trasplant of living donor, in patients with chronic kidney disease in HGR1.

Methods: observational, longitudinal, retrospective study. Made in the Nephrology department of the HGR. No.1 of the IMSS. In patients with living donor kidney trasplant with seric level of Ca, P, FA and PTH before trasplant, after one month and after one year. We compared seric values of Ca, P, FA and PTH before trasplant, at 28 days, and 1 one year after trasplant with ANOVA test. We consider as significant differences of $p \leq 0.05$. We made an analysis of linear regression with TGF after one year of trasplantation for independent variable and seric levels of Ca, P, FA, y PTH for dependent variables.

Results: We recorded 40 patients with kidney trasplant of living donor in the HGR No.1 of the IMSS during January of 2012 to January of 2016, 5 patients were excluded. The average age was 35 ± 1 years, 74% were male, we found a persistence of secondary hyperparathyroidism one year post-trasplant in 66% of the patients, hypercalcemia in 14% hypophosphatemia in the 20%, and normal levels of FA in 80%, with a final average TFG between 60 and 90 mL/min in the 60%.

Conclusions: There is a prevalence of 66% of secondary hyperparathyroidism in patients after kidney trasplant of living donor in the HGR No.1 of the IMSS, with hypercalcemia in the 14%, hyphosfosfatemia in 20%, normal seric values of FA and TFG >60 mL/min in 66% of patients.

Key words: metabolic bone disease, kidney trasplant, hypercalcemia, hypophosphatemia, hyperparathyroidism.

1. MARCO TEÓRICO.

En México la enfermedad renal crónica (ERC) se considera una enfermedad catastrófica, debido al aumento del número de casos, altos costos de atención, escasa infraestructura y personal especializado, detección tardía, y altas tasas de morbilidad y mortalidad [1]. Su incidencia es de 377 casos de ERC por millón de habitantes (pmh) y su prevalencia es de 1,142 casos. Alrededor de 52,000 pacientes se encuentran en terapia sustitutiva de la función renal, de los cuales el 80% son atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) [1]. El IMSS atiende al 62,2% de la población, el Seguro Popular 15,1%, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE) 11,9%, sector privado 3,9%, hospitales militares 2% y otros 4,9% [1].

1.1. TRASPLANTE RENAL EN MÉXICO.

El trasplante renal constituye una opción terapéutica efectiva para el tratamiento de la ERC [2]. Aunque el número de trasplantes realizados en México ha ido en aumento, la media nacional continua siendo baja en comparación con el resto del mundo; se efectúan 2,770 trasplantes al año (70% de donador vivo), es decir, menos de 20 trasplantes anuales pmh, cuando la media mundial está por encima de 30 [3]. Desde el 2007 se tienen registrados 4,584 pacientes en espera de un riñón según el Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA), mismo que se ha triplicado a 12,095 en el año 2015. Mientras que en 1963 los trasplantes renales apenas alcanzaban tres, en el 2015 se logró la meta de 2770 trasplantes en el país, de los cuales 1960 fueron de donador vivo y 810 de donador fallecido; siendo la ciudad de México la que registra el mayor número

de trasplantes en todo el país [3]. En el 2015 se llevaron a cabo 518 trasplantes renales de donador vivo en la ciudad de México, de los cuales 61% se realizó en instituciones de seguridad social, 19% en instituciones públicas, y 20% en instituciones privadas, siendo el IMSS el líder en cuanto al mayor número de trasplantes [3].

1.2. HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

El hiperparatiroidismo secundario está presente en todas las fases de la ERC, los niveles de hormona paratiroidea (PTH) aumentan conforme declina la tasa de filtrado glomerular a partir de 60 ml/min, que junto con los niveles elevados de calcio y fósforo incrementan la mortalidad y morbilidad [4]. Aún si el trasplante renal es exitoso, el hiperparatiroidismo no siempre se resuelve. Las causas de las alteraciones en el metabolismo del calcio y fósforo en los pacientes con ERC post-trasplantados son diversas e incluyen: terapia inmunosupresora, alteraciones hormonales (hiperparatiroidismo secundario) y disfunción del injerto [4]. Aunque se espera que al reestablecer el funcionamiento renal mejoren las condiciones generadas por el hiperparatiroidismo, solamente se observa una mejoría parcial [5]. Miles Wolf, et al. en 2016, en una muestra de un solo centro hospitalario con 216 pacientes, reportó que hasta el 80% de los pacientes persisten con hiperparatiroidismo al año del trasplante renal a pesar recibir injertos de pacientes sanos, continuando con alteraciones de calcio y fósforo [5].

1.3. METABOLISMO MINERAL ÓSEO.

Los desordenes del metabolismo mineral óseo estan caracterizados por hipofosforemia, hipercalcemia, deficiencia de 25-hidroxivitamina D, 1,25

dihidroxitamina D, niveles elevados de PTH y factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23) [5]. Las alteraciones del metabolismo mineral-óseo se manifiestan con disminución de la densidad mineral ósea, fracturas, necrosis ósea avascular y dolores osteoarticulares, con un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes [6]. Además, las alteraciones del calcio y fósforo se han asociado a un aumento del riesgo cardiovascular. Los estudios respecto a las alteraciones del metabolismo mineral óseo en pacientes post-trasplantados son escasas, limitadas a estudios en un solo centro hospitalario y con un bajo tamaño de muestra [5]. Después del trasplante renal es frecuente la persistencia de hiperparatiroidismo secundario, la osteodistrofia renal (de alto o bajo remodelado), el déficit relativo de vitamina D, valores elevados de FGF-23, y diferentes estadios de ERC según la función renal del injerto; sumado al efecto negativo del tratamiento inmunosupresor fundamentalmente de los esteroides [6].

1.4. HIPERCALCEMIA.

Un hallazgo frecuente en los pacientes post-trasplantados es la hipercalcemia, que persiste por al menos tres meses posterior al trasplante renal hasta en el 60% de los casos, con una prevalencia entre 5 y 10% a largo plazo [6]. La hipercalcemia post-trasplante renal se debe principalmente a la persistencia del hiperparatiroidismo secundario, siendo los pacientes que presentan los valores más altos de PTH y calcio al momento del trasplante los que presentan hiperparatiroidismo a largo plazo [6]. Tabla 1.

Tabla 1. Principales factores de persistencia del hiperparatiroidismo. [6]

-
- Función autónoma de las glándulas paratiroides (generalmente a causa de muchos años de existencia de la ERC).
-
- Función renal por debajo de niveles óptimos, debida a la incompleta normalización de la función renal.
-
- Déficit de calcitriol secundario a la función renal no adecuada y elevados valores de FGF-23.
-
- Efecto negativo de los anticalcineurínicos y esteroides.
-

La hipercalcemia post-trasplante es un factor responsable de la baja sobrevida del injerto renal a mediano plazo; así como de calcificaciones intersticiales del injerto renal, además de su efecto negativo sobre el sistema cardiovascular [5].

1.5. HIPOFOSFATEMIA.

El fosforo tiene un rol muy importante en la conformación de la membrana celular, señalización y metabolismo. Se encuentra en el organismo como: fosfato mineral y fosfato orgánico; la mayoría del fósforo se encuentra en el huesos, dientes y espacio intracelular, y solo el 1% circula libremente en el suero, con niveles normales entre 2.8 y 4.5 mg/dL [6]. Un hallazgo frecuente en los pacientes trasplantados es la hipofosfatemia, que afecta hasta el 90 % de los pacientes, de los cuales del 10 al 15 % presentan valores séricos de fósforo bajos durante meses o años, impactando negativamente la sobrevida del injerto y la calidad de vida de los pacientes [6]. La hipofosfatemia post-trasplante se debe principalmente a la hiperfosfaturia producida por:

- La persistencia de valores elevados de PTH después del trasplante renal [6].
- Valores muy elevados de FGF-23 en el momento del trasplante. Los valores de FGF-23 basales pre-trasplante son los principales predictores de hipofosfatemia post-trasplante renal precóz [6].

La hipofosfatemia tiene efectos negativos sobre los osteoblastos y contribuye a complicaciones como: osteomalacia y desmineralización ósea progresiva, que en combinación con esteroides predispone a un alto riesgo de fractura [6]. El tratamiento con calcimiméticos, aunque aún existe poca experiencia, puede ser capaz de frenar la eliminación de fósforo a nivel renal [7].

1.6. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR.

1.6.1 Glucocorticoides.

Inhiben la diferenciación osteoblástica e inducen apoptosis de los osteoblastos maduros y osteocitos. Además, disminuyen la absorción intestinal de calcio creando un balance negativo, y pueden inducir hipogonadismo [8].

1.6.2 Anticalcineurínicos.

Aunque algunos estudios han demostrado que, tanto la Ciclosporina A (CsA) como el Tacrolimus inducen osteoporosis de alto remodelado, no se ha demostrado su asociación con el aumento del riesgo de fracturas [9].

1.6.3 Otros inmunosupresores.

Estudios en animales de experimentación han mostrado que ni la azatioprina, ni el micofenolato mofetilo, ni el sirolimus tienen efectos negativos sobre el volumen óseo. Recientemente, se observó *in vitro* que el sirolimus interfiere con la proliferación y diferenciación de los osteoblastos [10].

1.7 TASA DE FILTRADO GLOMERULAR Y ALTERACIONES OSEOMETABÓLICAS.

En la enfermedad renal crónica existe deficiencia de 1,25-dihidroxitamina-D, debido a la deficiencia de 1-alfa-hidroxilasa, encargada de la hidroxilación de 25-hidroxitamina-D a calcitriol, necesarias para el metabolismo óseo, y regulación de la síntesis de PTH e hiperplasia de la glándula [12]. Estas alteraciones se manifiestan a partir de una TFG menor de 60 mL/min, principalmente como anomalías del calcio, fósforo, hormona paratiroidea, fosfatasa alcalina y vitamina D, además de alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento del hueso, calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos blandos [13].

1.8. ANTECEDENTES.

Stuart M. Sprague, et al. en 2007 sugirió que la persistencia de hiperparatiroidismo secundario en pacientes trasplantados renales requiere tratamiento; sin embargo las guías actuales no realizan ninguna sugerencia [4]. Myles Wolf, et al. en 2016 demostró que el hiperparatiroidismo persiste después del trasplante renal y sugirió que su tratamiento puede influir en la supervivencia del

injerto [5]. José V. Torregosa en 2013 sugirió como tratamiento a los bifosfonatos, suplementos de calcio y vitamina D, con un cuidadoso control sérico de los niveles de fósforo y calcio [7]. En México, la evaluación de las alteraciones óseo metabólicas en trasplantados renales no está estandarizada, pocos son los centros que continúan la vigilancia y tratamiento de esta enfermedad, relevante para la sobrevida de los pacientes.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La enfermedad mineral ósea es un trastorno que involucra el metabolismo del calcio y fósforo como un trastorno secundario al hiperparatiroidismo que presentan los pacientes con ERC. A pesar del trasplante renal y de las diversas modalidades de diálisis, actualmente el tratamiento sustitutivo de la función renal es insuficiente para revertir el hiperparatiroidismo. Se estima una prevalencia del 60% de alteraciones del metabolismo mineral óseo después del trasplante renal, con una elevación de la morbilidad y mortalidad. No existe un protocolo estandarizado de detección de las alteraciones del metabolismo del calcio y el fósforo en pacientes post-trasplantados secundario a hiperparatiroidismo. Son necesarios más estudios acerca de la prevalencia de las alteraciones del metabolismo mineral óseo en estos pacientes, para diseñar estrategias que permitan tener un impacto positivo en la calidad y cantidad de vida de los pacientes y del injerto renal. El seguimiento adecuado de pacientes con ERC post-trasplantados podría tener beneficios en la sobrevida al disminuir complicaciones cardiovasculares y óseas relacionadas con el hiperparatiroidismo secundario.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la frecuencia de las alteraciones del calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y PTH al año posterior al trasplante renal de donador vivo, en pacientes con ERC del HGR1?

4. JUSTIFICACIÓN.

Las alteraciones óseo metabólicas (hipercalcemia, hipofosfatemia, elevación de fosfatasa alcalina) se asocian con una mayor morbimortalidad por enfermedad de alto remodelado, es decir, calcificaciones vasculares y de tejidos blandos. Se ha observado que estas alteraciones persisten a pesar del trasplante renal. El monitoreo de los niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y PTH, son insuficientes, lo que limita la identificación de pacientes con alteraciones óseo-metabólicas y su tratamiento. Es crucial conocer la prevalencia de las alteraciones del metabolismo mineral óseo secundarias a hiperparatiroidismo en pacientes post-trasplantados en nuestro hospital, principalmente porque la población de trasplantados de este hospital es exclusivamente de donador vivo, la mayoría de donador relacionado, en comparación con otros hospitales en donde se realiza trasplante de cadáver. Al identificar la prevalencia de esta enfermedad podremos conocer la población en riesgo, dar un seguimiento adecuado a lo largo del trasplante, y un tratamiento oportuno para evitar la mayoría de las complicaciones, con un impacto positivo en la sobrevida del injerto y la calidad de vida de los pacientes trasplantados. En nuestro hospital no se cuenta con estudios acerca de la enfermedad ósea mineral.

5. OBJETIVOS.

5.1. Generales:

- Conocer la prevalencia de la enfermedad mineral-ósea (hipercalcemia, hipofosfatemia, elevación de fosfatasa alcalina) a un año post-trasplante renal de donador vivo relacionado, en pacientes con ERC del HGR No1.

5.2. Específicos:

- Identificar la correlación entre los niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y PTH, con la TFG del injerto renal a un año post-trasplante de donador vivo relacionado, en pacientes con ERC del HGR1.

6. HIPOTESIS.

Los pacientes con ERC del HGR1 al primer año post-trasplante renal persisten con hipercalcemia, hipofosfatemia, elevación de fosfatasa alcalina, e hiperparatiroidismo secundario.

7. MATERIALES Y METODOS.

7.1. DISEÑO.

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo.

7.2. UBICACIÓN.

Este estudio se realizó en el Hospital General Regional No. 1 “Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro” del IMSS, en el departamento de Trasplante Renal.

7.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Ambos sexos.
- Mayores de 18 años de edad.
- Pacientes sometidos a trasplante renal de donador vivo relacionado a partir del 2012.
- Expediente clínico completo con valores de Calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y PTH previos al trasplante, y a un mes y al año posterior al trasplante renal.
- Valores de PTH previos al trasplante >65 pg/mL.

7.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Que no acepten participar en el estudio.
- Pacientes con TFG persistente por debajo de 30 mL/min por más de 75 días durante el primer año posterior al trasplante renal.
- Fallecimiento del paciente durante el primer año posterior al trasplante renal.
- Pacientes con hiperparatiroidismo primario.

7.4. CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Fórmula para el cálculo de la n para la comparación de medias entre dos muestras:

$$n = [(1/q_1 + 1/q_2) s^2 (Z_\alpha + Z_\beta)^2] \div E^2$$

En donde:

q_1 =proporción de pacientes con ERC pre-trasplante

q_2 =proporción de pacientes post-trasplante.

E=reducción de los niveles de PTH al año del 61%

s=desviación estándar del efecto= 1

Z_α =desviación estándar de α = 1.96

Z_β =desviación estándar de β = 0.84

Entonces:

$$\begin{aligned}n &= [(1/q_1 + 1/q_2) 1^2 (1.96 + 0.84)^2] \div (0.61)^2 \\n &= [(1/q_1 + 1/q_2) 1 (2.8)^2] \div (0.61)^2 \\n &= [(1/q_1 + 1/q_2) 1 (7.84)] \div (0.37) \\n &= [(1/q_1 + 1/q_2) 1 (7.84)] \div 0.37 \\n &= [(1/0.50 + 1/0.50) 1 (7.84)] \div 0.37 \\n &= (2+2) 1 (7.84) \div 0.37 \\n &= (4) 1 (7.84) \div 0.37 \\n &= 31 \div 0.37 \\n &= 83\end{aligned}$$

Wolf M. y cols. reportaron una reducción en los niveles séricos de PTH de 193.8 ± 5.8 pg/mL a 118 ± 7 pg/mL al año post-trasplante renal, en 112 pacientes con ERC [11]. Se necesitan 83 individuos para detectar una reducción del 61% en los niveles de PTH al año post-trasplante renal, con un valor alfa del 0.05 y un poder estadístico del 80%.

7.5. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medida	Valores	Unidades de medición
Variable independiente					
Tasa de filtrado glomerular (TFG) Calculada por CKD-EPI	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman, expresado en mililitros por minuto	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman, expresado en mililitros por minuto.	Continua Ordinal	mL/min	1: >90 mL/min 2: 60-89 mL/min 3: 30-59 mL/min 4: 15-29 mL/min 5: <15 mL/min
Variables dependientes					
Hiperparatiroidismo secundario (PTH)	Hormona secretada por la glándula paratiroides que interviene en el metabolismo del calcio y fósforo, produciendo hipercalcemia por resorción ósea, estimulando la reabsorción de calcio en riñón, y la absorción de calcio en intestino.	Se define como niveles séricos de PTH por arriba de 65 pg/mL	Continua Ordinal	pg/mL	0: <65 pg/mL 1: 65 a 300 pg/mL 2: >300 pg/mL
Hipofosfatemia	Electrolito que interviene en funciones vitales del cuerpo humano, se encuentra en forma de fósforo inorgánico, útil para transformar y almacenar energía en las células.	Niveles séricos de fósforo por debajo de 2.5 mg/dL.	Continua Dicotómica	mg/dL	0: <2.5 mg/dL 1: >2.5 mg/dL
Hipercalcemia	Ión que actúa como mediador intracelular que funciona como segundo mensajero, interviene en la contracción muscular, actividad enzimática, y se encuentra su mayor reserva en los huesos.	Niveles séricos de calcio por arriba de 10.2 mg/dL, corregido en caso de tener hipoalbuminemia.	Continua Ordinal	mg/dL	0: <8.5 mg/dL 1: 8.5 a 10.2 mg/dL 2: >10.2 mg/dL
Fosfatasa	Proteína presente en múltiples	Niveles séricos de fosfatasa alcalina	Continua Ordinal	u/L	0: < 300 u/L 1: 60-300 u/L

Alcalina	tejidos, su concentración más alta es en hueso e hígado, es una enzima hidroxilasa que elimina grupos fosfatos de varias moléculas (desfosforilización) y se relaciona con la resorción ósea.	por arriba de 300 u/L			2: > 300 u/L
Variable Confusora					
Uso de esteroide	Compuesto organico derivado del núcleo del esterano, base de vitaminas y hormonas.	Farmaco coadyuvante en la inmunosupresión del trasplante renal por su inhibición de citocinas del tipo de las interleucinas.	Cuantitativa dicotomica	0= no 1= si	Ninguna

Tabla 2. Operacionalización de las variables dependientes, independientes y confusoras.

VARIABLES CONFUSORAS:

- Condiciones pre-trasplante: tipo de tratamiento dialitico, tratamiento farmacologico de hiperparatiroidismo, edad del paciente, tiempo de presentación del hiperparatiroidismo.
- Condiciones pos-trasplante: tasa de filtrado glomerular, uso de esteroides e inmunosupresores.

Variable pregunta: Tasa de filtrado glomerular

Variable respuesta: Calcio, Hormona paratiroidea, Fosfatasa Alcalina, Fosforo.

7.6. ESTRATEGIA PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se identificarón a los pacientes a quienes se les realizó trasplante renal de donador vivo relacionado a partir del año 2012, en el HGR No.1, a partir de una base de datos con la que cuenta el servicio. A través del nombre del paciente y del número de seguridad social se localizará el expediente en el Archivo Clínico. Posteriormente se realizó el vaciamiento de los datos contenidos en el

expediente en una hoja de recolección de datos (Anexo I) por el médico residente: Carlos Alberto Bello Soto. Los datos obtenidos del expediente clínico fueron: edad, sexo, tipo de donador (vivo o cadavérico, relacionado o no relacionado), niveles de TFG, Ca, P, FA, y PTH pre-trasplante, al mes y al año post-trasplante, así como el tipo de tratamiento farmacológico utilizado. Posteriormente se procedió a realizar el análisis estadístico.

8. ANALISIS ESTADÍSTICO.

Las variables continuas con una distribución normal se representaron en medias \pm desviaciones estándar (s), aquellas con una distribución asimétrica se representaron en medianas y rangos intercuantiles. Las variables categóricas se mostraron en número de pacientes (n) y porcentajes (%). Se compararon los valores de Ca, P, FA, y PTH pre-trasplante, al mes (28 días), y al año post-trasplante por medio de la prueba de ANOVA. Se consideró una diferencia estadística si el valor de $p \leq 0.05$. Posteriormente se realizó un análisis de regresión lineal para determinar la contribución del grado de TFG al año post-trasplante (como variable independiente) en los niveles de Ca, P, FA, y PTH (como variables dependientes). El análisis estadístico se realizó mediante el uso del paquete estadístico XLSTAT.

9. FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS

Los datos fueron recolectados de los registros médicos presentes en el expediente clínico de pacientes del programa de Trasplante Renal del HGR No.1, estos datos fueron conducidos con confidencialidad y discreción, mismos

que solo fueron utilizados para la realización de este trabajo de investigación. De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su artículo 17, parte I, esta investigación se clasificó como sin riesgo, definida como “estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos en su conducta”. De acuerdo al informe de Belmont, cumple con los principios de beneficencia, considerándose como un estudio no terapéutico, ya que no se aporta efecto terapéutico. De acuerdo a la declaración de Helsinki de 1975 de la asociación médica mundial, donde se comenta el uso consentimiento informado; se utilizó consentimiento informado a cada paciente con el fin de autorizar el uso de sus datos bajo confidencialidad.

10. RESULTADOS

Se enrolaron en el estudio 40 pacientes con ERC que recibieron trasplante renal de donador vivo relacionado, de enero del 2012 a enero del 2016, en el HGR No.1 del IMSS. Cinco pacientes fueron excluidos por no contar con el expediente completo. Ver Figura 1.

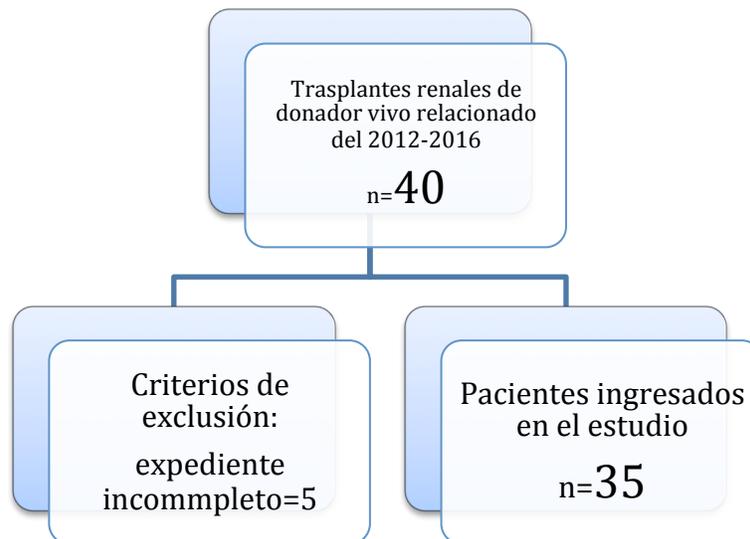


Figura 1. Pacientes ingresados en el estudio.

En la tabla 3 se muestran las características clínicas y demográficas de 35 pacientes con ERC que recibieron trasplante renal de donador vivo relacionado. El promedio de edad fue de 35 ± 10 años, predominando el sexo masculino (74%).

Tabla 3. Características clínicas y demográficas de 35 pacientes con enfermedad renal crónica que recibieron trasplante renal de donador vivo relacionado del HGR1.

	Pre-trasplante	A 1 mes Post-trasplante	A 1 año Post-trasplante	Valor de P
Edad en años ± DE	35 ± 10.7	—	—	—
Masculino, n (%)	26 (74)	—	—	—
PTH pg/mL [IQR]	412 [236-981]	141 [100-190]	86 [57-100]	0.002
Calcio mg/dL [IQR]	9 [8.3-9.6]	9.5 [9-9.8]	9.8 [9.6-9.9]	0.023
Fósforo mg/dL [IQR]	5.7 [4.7-6.6]	3.1 [2.7-3.5]	3.2 [2.8-3.6]	0.286
FA mg/dL [IQR]	91 [92-127]	89 [75-111]	90 [72.5-104]	0.060
Hiperparatiroidismo, n (%)				0.002
Sin	0 (0)	4 (11)	12 (34)	
Leve	12 (34)	27 (77)	22 (63)	
Moderado	13 (37)	3 (9)	0 (0)	
Severo	10 (29)	1 (3)	1 (3)	
Hipercalcemia, n (%)	1 (3)	2 (6)	5 (14)	0.023
Hipofosfatemia, n (%)	0 (0)	8 (23)	7 (20)	0.028
FA mg/dL, n (%)				0.060
Normal	30 (86)	32 (91)	29 (83)	
>300	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<60	5 (14)	3 (9)	6 (17)	
TFG mL/min [IQR]	5 [3.5-6]	—	62 [56-77]	—
>90	0 (0)		2 (6)	
60-90	0 (0)		21 (60)	
<60	35 (100)		12 (34)	
Estadio KDOQI, n (%)				
1			2 (6)	
2			20 (57)	
3			11 (31)	
4			1 (3)	
5			1 (3)	

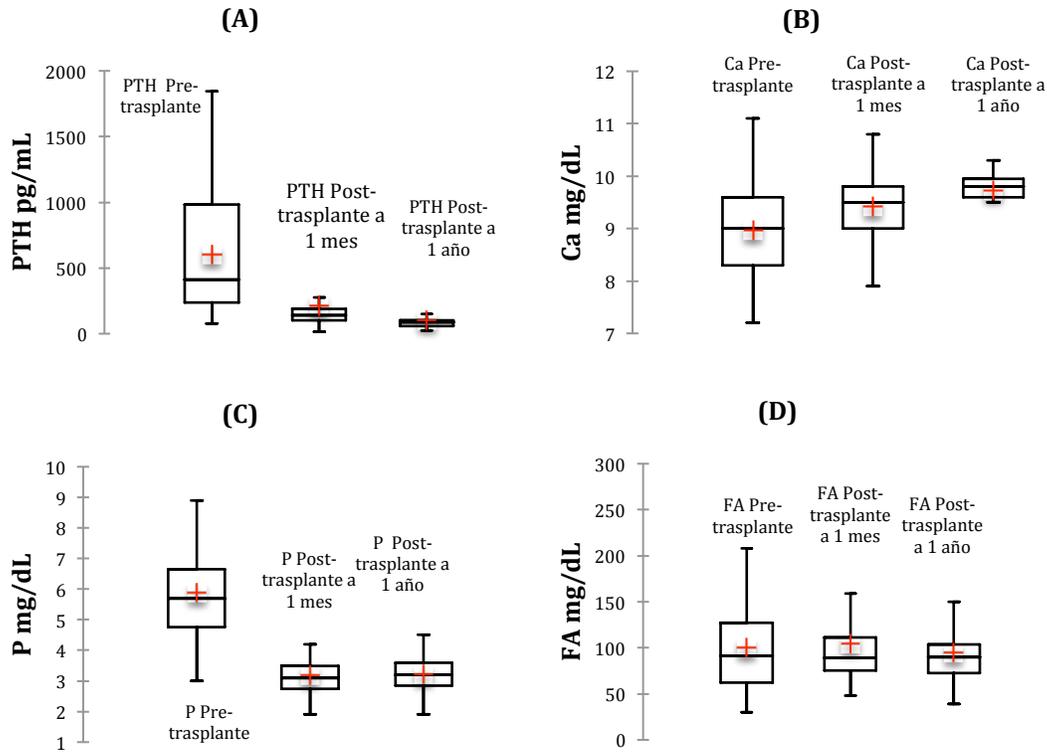
IQR: intercuartile range; PTH: hormona paratiroidea; FA: fosfatasa alcalina; TFG: tasa de filtrado glomerular, KDOQI: The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; DE: desviación estándar. Las variables continuas con una distribución simétrica se representan en medias ± DE, aquellas con distribución asimétrica en medianas [rango intercuartilar], las variables categóricas se representan en número de pacientes (n) y (%).

Las condiciones bioquímicas previas al trasplante renal fueron las siguientes: niveles elevados de PTH de 412 [236-981] pg/mL, niveles séricos de Ca de 9 [8.3-9.6] mg/dL, niveles promedio de P de 5.7 [4.7-6.6] mg/dL, y niveles séricos de FA de 91 [92-127] mg/dL. El total de pacientes presentó algún grado de hiperparatiroidismo: leve 34%, moderado (de 300 a 799 pg/dL) 37%, y severo 29% (>800 pg/dL). El 3% de los pacientes presentó hipercalcemia. Ningún paciente presentó hipofosfatemia. No se observaron niveles elevados de FA previo al trasplante.

Las condiciones bioquímicas observadas a un mes posterior al trasplante renal fueron las siguientes: una reducción de los niveles séricos de PTH a 141 [100-190] pg/mL, una elevación de los niveles de Ca a 9.5 [9-9.8] mg/dL, y una reducción de los niveles séricos de P a 3.1 [2-7-3.5] mg/dL, con niveles séricos de FA dentro de parámetros normales 89 [75-111] mg/dL. Se observó una remisión del hiperparatiroidismo en el 11% de los pacientes, y una disminución de la severidad del hiperparatiroidismo a leve en el 77%, moderado 9%, severo 3%. Se observó un aumento en los casos de hipercalcemia al 6%. En contraste, el 23% de los pacientes post-trasplantados al mes desarrolló hipofosfatemia. Los niveles de FA no se elevaron.

Las condiciones bioquímicas a un año post-trasplante renal fueron las siguientes: se observó una reducción aún mayor de los niveles de PTH a 86 [57-100] pg/mL, un incremento en los niveles de Ca a 9.8 [9.6-9.9], y niveles de P de 3.2 [2.8-3.6] mg/dL, con niveles estables de FA 90 [72.5-104] mg/dL. El 34% de los pacientes post-trasplantados al año presentaron niveles normales de PTH, y el 66% persistió con algún grado leve de hiperparatiroidismo (63% leve y 3% severo). Se observó un incremento en el número de casos de hipercalcemia del 14%, y 20% persistieron con hipofosfatemia al año post-trasplante. El promedio de TFG al año post-trasplante fue de 62 [56-77] mL/min, el 57% en estadio 2 de KDOQI, 31% en estadio 3, 6% en estadio 1, 3% en estadio 4 y 5 respectivamente.

Se observó una reducción estadísticamente significativa en los niveles de PTH pre-trasplante (412 [236-981] pg/mL) vs. post-trasplante a un mes (141 [100-190] pg/mL) vs. a un año (86 [57-100] pg/mL), $p=0.002$. También se observó un aumento significativo en los niveles de Ca pre-trasplante (9 [8.3-9.6] mg/dL) vs. post-trasplante al mes (9.5 [9-9.8] mg/dL) vs. al año (9.8 [9.6-9.9] mg/dL), $p=0.023$. Se encontró un aumento en los casos de hipofosfatemia pre-trasplante vs. post-trasplante a un mes vs. post-trasplante a un año. No hubo una diferencia en los niveles de FA entre los grupos. Ver gráfico 1.



Gráfica 1. Comparación de los niveles séricos de PTH (A), Calcio (B), Fósforo (C) y FA (D), pre-trasplante, al mes y al año post-trasplante renal de donador vivo relacionado.

Se observó una reducción en los casos de hiperparatiroidismo secundario con un valor de $p=0.002$ (pre-trasplante 100% vs. post-trasplante a un mes 89% vs. post-trasplante a un año 66%). Así como una reducción en la severidad del hiperparatiroidismo secundario post-trasplante. Ver gráfico 2.

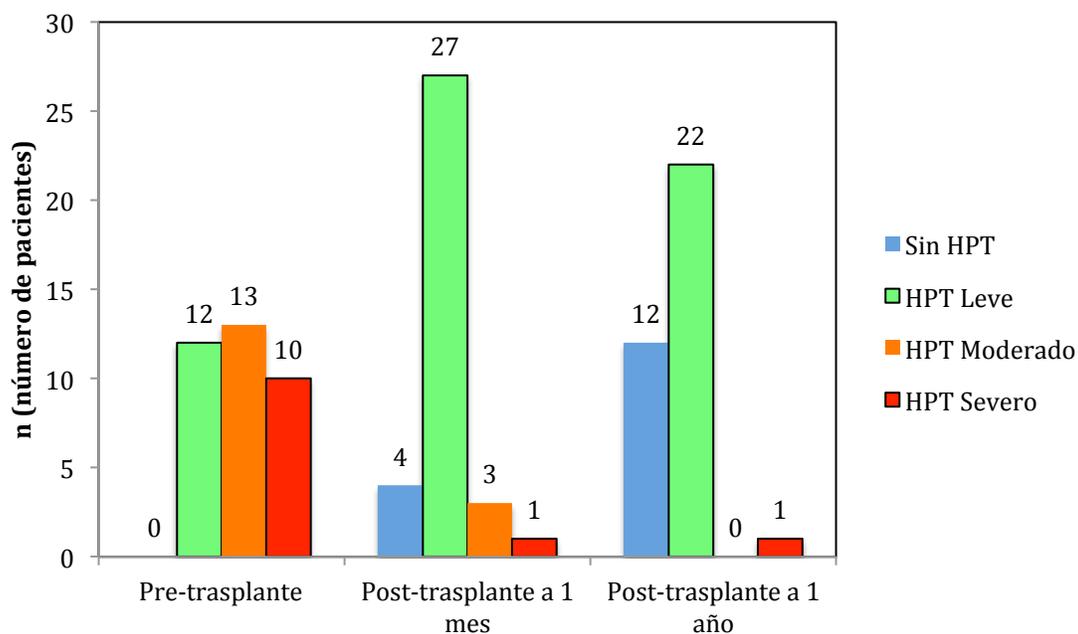


Gráfico 2. Persistencia de hiperparatiroidismo al mes y al año post-trasplante renal de donador vivo relacionado.

HPT: hiperparatiroidismo secundario.

También se observó un incremento estadísticamente significativo en los casos de hipercalcemia con un valor de $p=0.023$ (pre-trasplante 3% vs. post-trasplante a un mes 6% vs. post-trasplante a un año 14%). Ver gráfico 3.

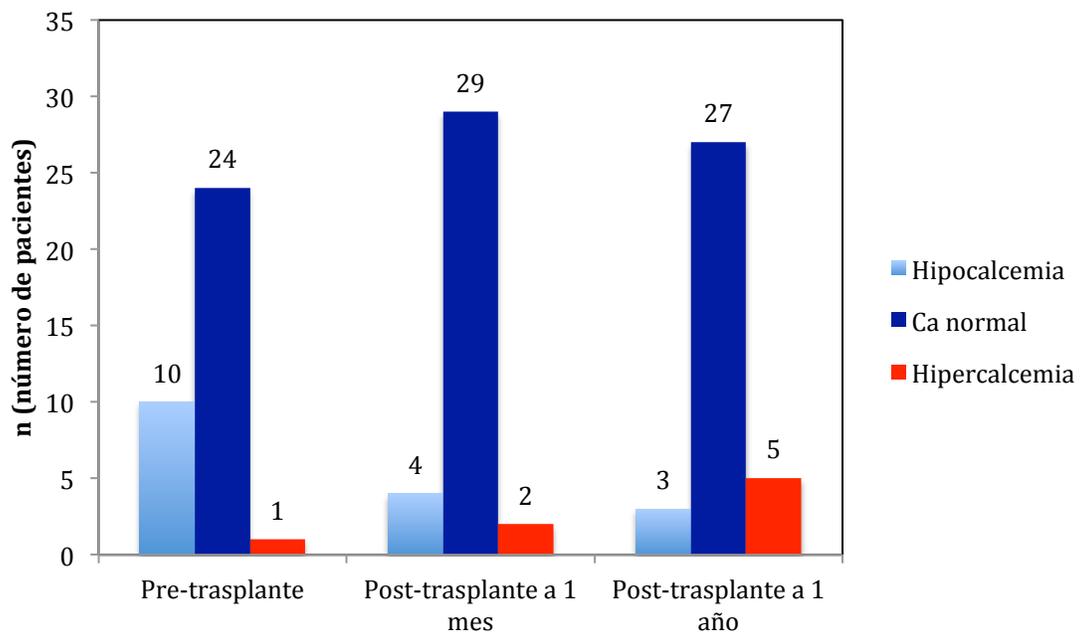


Gráfico 3. Persistencia de hipercalcemia al mes y al año post-trasplante renal de donador vivo relacionado.

La frecuencia de casos de hipofosfatemia aumentó posterior al trasplante renal (pre-trasplante 0% vs. post-trasplante a un mes 23% vs. post-trasplante a un año 20%). Ver gráfico 4.

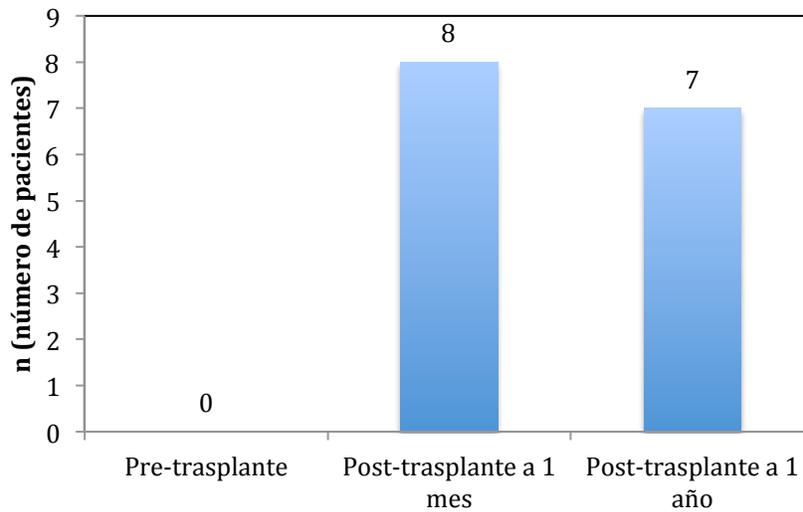


Gráfico 4. Persistencia de hipofosfatemia al mes y al año post-trasplante renal de donador vivo relacionado.

En un análisis bivariado se correlacionó a la TFG al año post-trasplante renal con los niveles de PTH, Ca, P, y FA. Se observó una correlación negativa entre la TFG y la PTH $r = -0.50$ ($p = 0.002$), una correlación positiva entre la TFG y los niveles de Ca $r = 0.38$ ($p = 0.023$). La TFG se correlacionó débilmente con los niveles de fósforo sin significancia estadística ($r = 0.18$, $p = 0.28$), y se correlacionó negativamente con la FA ($r = -0.32$, $p = 0.06$). Ver gráfico 5.

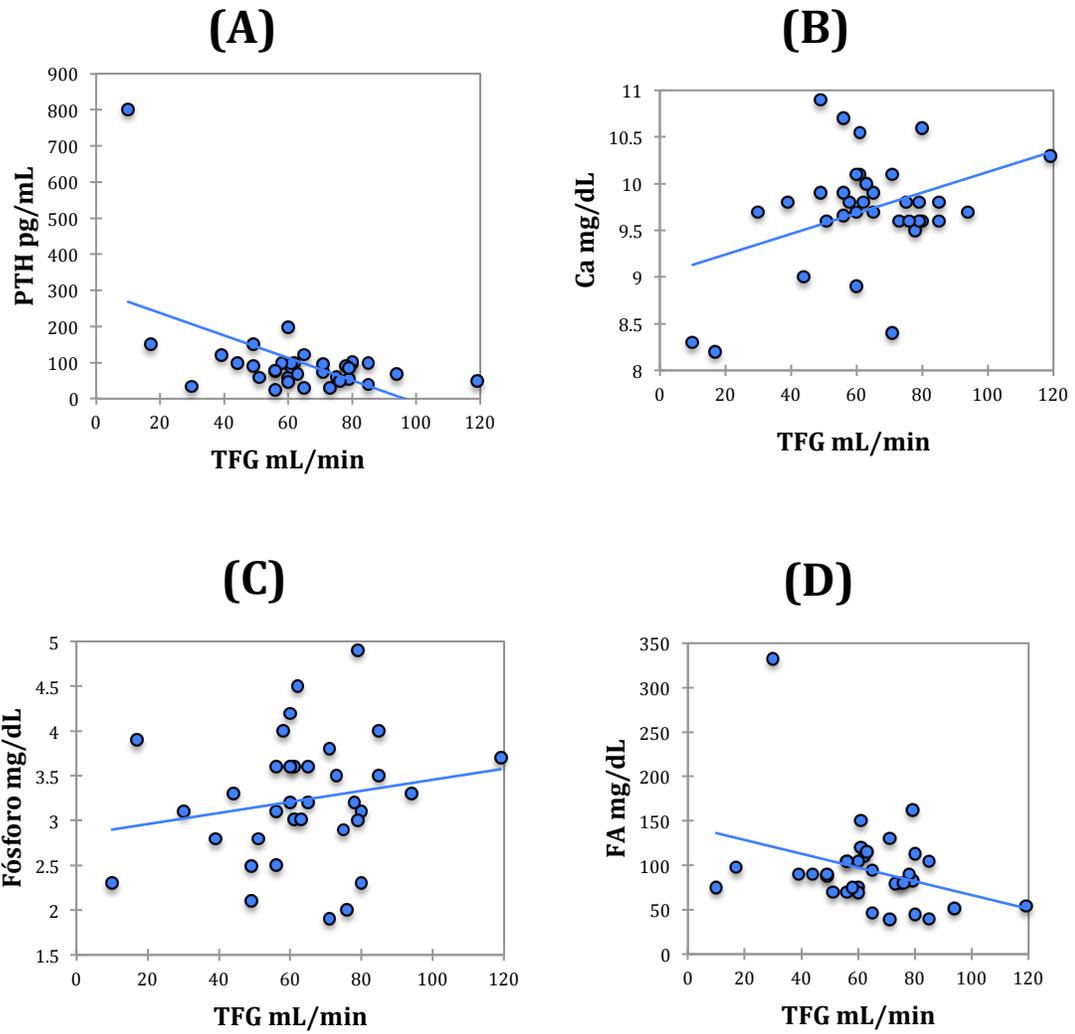


Gráfico 5. Correlación de la TFG (mL/min) con los niveles séricos de PTH (A), Ca (B), P (C), y FA (D) al año post-trasplante renal de donador vivo relacionado.

11. DISCUSIÓN.

La cantidad de trasplantes realizados en México en comparación con Estados Unidos y España, no supera el 30%, pese a ello, se han hecho esfuerzos para que año con año se aumenten estas cifras para estar a la par de países del primer mundo [1]. Nuestro estudio encontró que en los pacientes que presentan hiperparatiroidismo pre-trasplante renal de donador vivo relacionado tan solo el 66% persiste con niveles elevados de PTH al año post-trasplante, similar a lo reportado por Stuart M. Prague, 2008 [4]. José V. Torregrosa 2013, sugiere que la persistencia de hiperparatiroidismo secundario es común, a lo cual contribuyen los siguientes factores: los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica, y el efecto negativo del tratamiento inmunosupresor, fundamentalmente por los esteroides [14,15]. En contraste, Kruse AE, et al, en 2015 reportó que solo un tercio de los pacientes trasplantados renales permanece con niveles inadecuadamente elevados de PTH después de seis meses post-trasplante, el 25% al año, y hasta un 20% después de cinco años. Aunque se sabe que la elevación persistente de PTH después del trasplante puede deberse a hiperplasia monoclonal de la glándula paratiroides; esta disparidad entre los estudios hace pensar que pueden participar otras variables que favorezcan la persistencia de hipertaparatiroidismo secundario [18,19].

En nuestro estudio encontramos una prevelancia del 14% de hipercalcemia post-trasplante renal al año. Pérez-Sáez MJ y cols. en 2013, reportó un incremento en los niveles de calcio sérico, hasta en un 42% de los pacientes post-trasplantados renales dentro de los primeros 12 meses. Es muy probable que

influyan los niveles de PTH previos al trasplante renal y el tiempo que el paciente estuvo en tratamiento sustitutivo de la función renal; aunque también se ha descrito que un aumento de la reabsorción tubular de calcio en un riñón funcionante, el aumento de la absorción intestinal, y el aumento de la resorción ósea, participan de manera activa en la persistencia de niveles elevados de calcio [17].

En nuestra muestra el 20% de los pacientes presenta hipofosfatemia después de un año del trasplante renal, a pesar de la mejora en los valores de tasa de filtrado glomerular. Jose V. Torregosa encontró que hasta un 90% de los pacientes en el post-trasplante inmediato presentan hipofosfatemia, y entre el 10 al 15 % presentan valores séricos bajos de fósforo durante meses o años [16].

La FA es un marcador útil del remodelado óseo; en nuestro estudio sus valores no se modificaron de manera significativa posterior al trasplante renal. Torregosa, et al, 2009 [25], reporta que en general salvo algunas circunstancias (como la hipercalcemia) la FA se mantiene en niveles normales.

Los glucocorticoides, son medicamentos de uso importante en los pacientes trasplantados, y se ha demostrado que inhiben los factores de crecimiento producidos por osteoblastos como IGF-1, IGF-11, y TGF-B conduciendo hacia el deterioro de la formación ósea; e inhibiendo la síntesis de osteocalcina y de citocinas fomentando la reabsorción ósea «in vitro» e «in vivo». En nuestro estudio el 100% de la muestra tenía un regimen de esteroide principalmente

Prednisona, como tratamiento inmunosupresor, conociendo los efectos negativos de estos fármacos sobre el hueso, es de esperarse alteraciones en su metabolismo, que sumado a otras alteraciones del metabolismo óseo, pueden contribuir a fracturas en los pacientes post-trasplantados renales [20].

Con respecto a la TFG, el grado de función del injerto renal es un factor que contribuye directamente a las alteraciones del metabolismo mineral óseo. La mayoría de los trasplantados presentan una TFG reducida. Según Marcén R, et. al. 2009, el 70% tiene un filtrado glomerular estimado $<60\text{mL/min}$, y el 54% están en un estadio 3 (TFG entre $30\text{-}59\text{ mL/min}$) de KDOQI [21]. Comparado con nuestra muestra, hasta el 34% persistió a 1 año con TFG menor a 60 mL/min y el resto mayor a 60 mL/min . Por otro lado, la disminución en la masa nefronal se relaciona con la retención de fósforo, el déficit de vitamina D, la aparición de acidosis metabólica, el incremento del factor de crecimiento fibroblástico 23 en sangre y finalmente la hipocalcemia, hiperfosfatemia y aumento de la PTH en estadios avanzados [22,23]. En nuestra muestra lo que persistió a un año fue la hipofosfatemia, con disminución de la PTH, y disminución de la severidad del hiperparatiroidismo secundario.

Las limitantes más importantes de este estudio fueron: 1) muestra de tamaño pequeño; 2) estudio realizado en un solo centro hospitalario; 3) no se midieron niveles de vitamina D, sustancia esencial para conocer el metabolismo del hueso, que se puede sustituir en caso de niveles bajos y que puede tener un impacto positivo en el desarrollo de alteraciones óseas relacionadas con la

enfermedad renal crónica; 4) No se cuantificó el tiempo ni la modalidad de tratamiento sustitutivo previo al trasplante renal, como sugiere Jose R. Weisinger, et al 2006 quien informa que estos pueden ser factores importantes para la persistencia de alteraciones del metabolismo mineral óseo después del trasplante renal. Algunas fortalezas del estudio fueron: 1) que los pacientes recibieron un injerto renal de donador vivo relacionado, siendo este uno de los pocos estudios en donde no se incluyen donadores cadavéricos, 2) que el 100% de los pacientes tenían un régimen similar de tratamiento inmunosupresor. En futuros estudios se deberá incluir un seguimiento por al menos 5 años, en varios centros hospitalarios, en diferentes países, en donde se incluyan PTH, Ca, P y FA, además de niveles de Vitamina D, FGF-23, y niveles séricos de inmunosupresores.

12. CONCLUSIONES.

- El 66% de los pacientes con ERC que reciben trasplante renal de donador vivo relacionado del HGR No.1 del IMSS persisten al año con algún grado de hiperparatiroidismo secundario, con una disminución en su severidad.
- Los pacientes con ERC que reciben trasplante renal de donador vivo relacionado del HGR No.1 del IMSS presentan un aumento en los niveles séricos de calcio, con una prevalencia de hipercalcemia del 14%.
- El 20% de los pacientes con ERC que reciben trasplante renal de donador vivo relacionado del HGR No.1 del IMSS desarrollan hipofosfatemia al año del trasplante.
- Los niveles de FA se mantienen en niveles normales a un año de que los pacientes hayan recibido un trasplante renal de donador vivo relacionado.
- EL 60% de los pacientes con ERC que reciben trasplante renal de donador vivo relacionado del HGR No.1 del IMSS mantienen una TFG >60 mL/min, y <60 mL/min el 34%, al año.
- La TFG tiene una correlación negativa con los niveles séricos de PTH, y una correlación positiva con los niveles séricos de calcio, a un año posterior al trasplante renal.

13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

ACTIVIDAD	MARZO a JUNIO 2016	JULIO a DICIEMBRE 2016	ENERO 2017	FEBRERO 2017	MARZO 2017
Revisión de la literatura					
Elaboración del protocolo de investigación					
Solicitud de evaluación por el Comité Local de Ética e Investigación.					
Revisión y ajustes de recomendaciones del Comité de Ética e Investigación					
Captura de información en base de datos					
Evaluación de resultados, discusión y conclusiones					
Tesis terminada					
Elaboración de artículo para publicación					

14. REFERENCIAS.

- [1] Méndez A, Méndez F, Tapia T, Muñoz A, Aguilar L. Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en México. *Dial Traspl.* 2010;31(1):7-11.
- [2] S. Eptein. Enfermedad ósea post-trasplante. Efecto de los inmunosupresores sobre el hueso. NEFROLOGIA. Vol. XVIII. Suplemento 2. 1998.
- [3] Treviño-Becerra A. Insuficiencia Renal Crónica: enfermedad emergente, catastrófica y por ello prioritaria. *Cir Ciruj* 2004; 72: 3-4.
- [4] Stuart M, Vasily B, Mark D, Lynn P, Martinc K. Abnormal Bone and Mineral Metabolism in Kidney Transplant Patients – A Review. *Am J Nephrol* 2008;28:246–53.
- [5] Myles Wolf, Matthew R, Nelson K. A prospective cohort study of mineral metabolism after kidney trasplant. *Trasplantation Society* 2016;100:183-93.
- [6] Hoenderop JG, Bindels RJ. Epithelial and Mg channels in health and Ca disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:15-26.
- [7] Torregrosa Jose V. Alteraciones del metabolismo óseo mineral trás el trasplante renal. *Nefrologia Sup Ext* 2013;4(1):10-8.
- [8] O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004;145:1835-41.
- [9] Patel S, Kwan JT, McCloskey E, McGee G, Thomas G, Johnson D. Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. *J Bone Miner Res* 2001;16:1863-70.

- [10] Kneissel M, Luong-Nguyen NH, Baptist M, Cortesi R, Zumstein Mecker S, Kossida S. Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts. *Bone* 2004;35:1144-56.
- [11] Wolf M, Weir MR, Kopyt N, Mannon RB, Von Visger J, Deng H, Yue S, Vincenti F. A prospective cohort study of mineral metabolism after kidney transplantation. *Transplantation* 2016;100(1):184-93.
- [12] Aquiles Jara. Alteraciones del metabolismo óseo y mineral en enfermedad renal crónica pre-diálisis. *Rev. Med. Clin. Condes* - 2010; 21(4) 530-540.
- [13] María Ovidia López Oliva, Domingo del Castillo Caba, Jaime Sánchez Plumed, Alteraciones del metabolismo óseo mineral en la enfermedad renal crónica del paciente trasplantado renal. *Nefrología* 2009;29(Sup. 1):31-37.
- [14] Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:551-8.
- [15] Wisinger JR, Carlini RG, Rojas E, Bellorin-Font E. Bone disease after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1300-13.
- [16] Levi M. Posttransplant hypophosphatemia. *Kidney Int* 2001;59:2377-87.
- [17] Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1281-7
- [18] Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:551-8
- [19] Iwasaki Y, Yamato H, Nii-Kono T, Fujieda A, Uchida M, Hosokawa A. Insufficiency of PTH action on bone in uremia. *Kidney Int Suppl* 2006;70:S34-6.

- [20] Epstein S, Shane E: Osteoporosis trasplante. Osteoporosis, Marcus R. Feldman D. Eds. Chapt 48, 947-957. Academic Press Inc 1996.
- [21] Marcén R, del Castillo D, Capdevila L, Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Cantarell C. Achieving chronic kidney disease treatment targets in renal transplant recipients: results from a cross-sectional study in Spain. *Transplantation* 2009;87(9):1340-6.
- [22] Fernández-Fresnedo G, Rodrigo E, Ruiz JC, Martín de Francisco AL, Arias M. Bone metabolism according to chronic kidney disease stages in patients undergoing kidney transplantation: a 5-year database analysis. *Transplant Proc* 2009;41(6):2403-5.
- [23] Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J. 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:526-9
- [24] Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, Fenollosa B, Pons F, Martínez de Osaba MJ. Factors involved in the loss of bone mineral density after renal transplantation. *Transplant Proc* 1995;27:2224-5.

15. CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES ÓSEO METABÓLICAS EN EL PRIMER AÑO POST-TRASPLANTE RENAL DONADOR VIVO RELACIONADO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA DEL HGR1						
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica						
Lugar y fecha:	Servicio de Nefrología del HGR1, Enero 2012- Enero 2016						
Número de registro:	(Pendiente)						
Justificación y objetivo del estudio:	Justificación: al identificar la prevalencia de la enfermedad óseo-metabólica podremos conocer la población en riesgo, dar un seguimiento adecuado a lo largo del trasplante, y un tratamiento oportuno, y así evitar la mayoría de las complicaciones, con un impacto positivo en la sobrevida del injerto y la calidad de vida de los pacientes trasplantados. En nuestro hospital no se cuenta con estudios acerca de la enfermedad ósea mineral. Objetivos: valorar las alteraciones óseo metabólicas en el primer año postrasplante renal de donador vivo relacionado en pacientes con enfermedad renal crónica.						
Procedimientos:	Revisión de Expediente Clínico.						
Posibles riesgos y molestias:	No Aplica (Estudio Observacional)						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Iniciar tratamiento médico en caso de presentar enfermedad óseo metabólica, para mejorar la calidad de vida y disminuir complicaciones relacionadas. Prevención de fracturas por enfermedad mineral ósea, calcificaciones vasculares y mortalidad relacionada.						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se informarán de los resultados durante las visitas del paciente a la Consulta externa.						
Participación o retiro:	El paciente puede retirarse del estudio en cuanto lo desee.						
Privacidad y confidencialidad:	La información proporcionada se destinará exclusivamente para fines estadísticos, será manejada y resguardada exclusivamente por los investigadores responsables del estudio.						
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="1"> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>No autoriza que se tome la muestra.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No Aplica (Estudio Observacional)						
Beneficios al término del estudio:	Los resultados que se obtengan se utilizarán para el diseño de estrategias para el adecuado manejo de pacientes con enfermedad ósea metabólica post-trasplantados.						
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	Investigador Responsable: David Santiago German Mat: 99374796 Servicio de Urgencias del HGR1, Cel (55)3434-2198 E-mail: trphelix@gmail.com						
Colaboradores:	Carlos Alberto Bello Soto Mat: 98157563 Servicio de Nefrología del HGR 1 Cel (55)4841-6722 E-mail: carlosbe18@gmail.com Adriana Flores Palacios Mat: 99364814 Servicio de Nefrología del HGR1 Tel: 5639-5822 E-mail: dra.adrianafloresp@hotmail.com						
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx							
Carlos Alberto Bello Soto							
_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento						
_____ Testigo 1	_____ Testigo 2						
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma						
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio							

Clave: 2810-009-013

16. ANEXO I (Hoja de recolección de datos).

 IMSS <small>SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL</small>	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL HGR 01 DR. CARLOS MACGREGOR SANCHEZ NAVARRO POSGRADO EN NEFROLOGIA ELABORADO POR INVESTIGADOR: CARLOS ALBERTO BELLO SOTO	
---	---	---

FECHA DE CAPTURA: _____	NO. FOLIO _____
FICHA DE IDENTIFICACIÓN	
NOMBRE NUMERO DE SEGURIDAD SOCIAL EDAD AL TRASPLANTE SEXO	MASCULINO ___ FEMENINO ___

LABORATORIOS			
PARAMETRO	PRE-TRASPLANTE	1 MES POS TRASPLANTE	1 AÑO POS TRAPLANTE
HORMONA PARATIROIDEA PG/ML			
CALCIO MG/DL			
FOSFORO MG/DL			
TASA DE FILTRADO GLOMERULAR ML/MIN			
FOSFATASA ALCALINA			